(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4394960号
(P4394960)

(45)発行日　平成22年1月6日(2010.1.6)　(24)登録日　平成21年10月23日(2009.10.23)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 401/10	(2006.01)	C07D 401/10	CSP
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	
C07D 403/10	(2006.01)	C07D 403/10	
C07D 403/14	(2006.01)	C07D 403/14	
C07D 409/14	(2006.01)	C07D 409/14	

請求項の数 8　(全 183 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2003-583413 (P2003-583413)
(86)(22)出願日	平成15年4月4日(2003.4.4)
(65)公表番号	特表2005-533010 (P2005-533010A)
(43)公表日	平成17年11月4日(2005.11.4)
(86)国際出願番号	PCT/US2003/010442
(87)国際公開番号	WO2003/086394
(87)国際公開日	平成15年10月23日(2003.10.23)
審査請求日	平成17年12月7日(2005.12.7)
(31)優先権主張番号	60/370,847
(32)優先日	平成14年4月8日(2002.4.8)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	60/417,174
(32)優先日	平成14年10月9日(2002.10.9)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　390023526
メルク　エンド　カムパニー　インコーポレーテッド
MERCK & COMPANY INCOPORATED
アメリカ合衆国. ニュージャーシィ, ローウエイ, イースト　リンカーン　アヴェニュー　１２６
(74)代理人　100062007
弁理士　川口　義雄
(74)代理人　100113332
弁理士　一入　章夫
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠

最終頁に続く

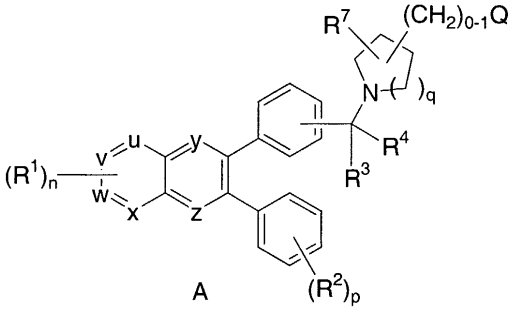
(54)【発明の名称】Ａｋｔ活性阻害薬

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下記式Ａの化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩または立体異性体。

【化１】



［式中、

ａは０または１であり；

ｂは０または１であり；

ｍは０、１または２であり；

ｎは０、１、２または３であり；

ｐは０、１または２であり；

ｑは０、１、２、３または４であり；

ｒは０または１であり；
ｓは０または１であり；
ｔは２、３、４、５または６であり；
ｕ、ｖ、ｗおよびｘは独立に、ＣＨおよびＮから選択され；
ｙおよびｚは独立に、ＣＨおよびＮから選択され、ただしｙおよびｚのうちの少なくとも一方はＮであり；
Ｑは、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、アリールおよび複素環から選択され、前記アリールおよび複素環は１～３個のＲ^{z}で置換されていても良く；
Ｒ^{1}は独立に、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$複素環、
６）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
７）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
８）ハロ、
９）ＣＮ、
１０）ＯＨ、
１１）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル、
１２）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１３）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１４）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１５）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１６）ＮＲ^{c}Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１７）オキソ、
１８）ＣＨＯ、
１９）ＮＯ$_{2}$、
２０）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
２１）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２２）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
２３）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、および
２４）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$－複素環
から選択され；
前記のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{2}は独立に、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$複素環、
６）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
７）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
８）ハロ、
９）ＣＮ、
１０）ＯＨ、
１１）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル、
１２）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１３）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、

１４）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１５）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１６）ＮＲ^{c}Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１７）ＣＨＯ、
１８）ＮＯ$_{2}$、
１９）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
２０）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２１）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
２２）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、および
２３）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$－複素環
から選択され；

前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、Ｒ^{z}から選択される１個、２個または３個の置換基で置換されていても良く；

Ｒ^{3}およびＲ^{4}は独立に、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキルおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－パーフルオロアルキルから選択されるか；あるいは

Ｒ^{3}とＲ^{4}が一体となって－（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$－を形成しており、それの炭素のうちの１個がＯ、Ｓ（Ｏ）$_{m}$、－Ｎ（Ｒ^{b}）Ｃ（Ｏ）－および－Ｎ（ＣＯＲ^{a}）－から選択される部分によって置き換わっていても良く；

Ｒ^{5}およびＲ^{6}は独立に、
１）Ｈ、
２）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
３）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
４）アリール、
５）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
６）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
７）複素環、
８）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
９）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{a}、および
１０）（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ$^{b}{}_{2}$
から選択され；

前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良く；あるいは

Ｒ^{5}およびＲ^{6}がそれらが結合している窒素と一体となって、各環に５～７員を有し、前記窒素以外にＮ、ＯおよびＳから選択される１個もしくは２個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式もしくは二環式の複素環を形成していても良く；前記単環式もしくは二環式複素環は、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良く；

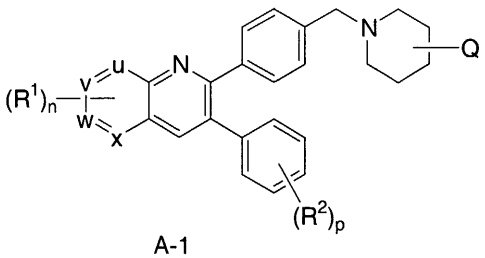
Ｒ^{7}は独立に、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$複素環、
６）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
７）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
８）ハロ、
９）ＣＮ、
１０）ＯＨ、
１１）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル、
１２）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１３）ＮＲ^{5}（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、

１４）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１５）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１６）ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１７）オキソ、
１８）ＣＨＯ、
１９）ＮＯ$_{2}$、
２０）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、および
２１）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル
から選択され；
前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{z}は、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、
２）Ｏ$_{r}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）パーフルオロアルキル、
３）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
４）オキソ、
５）ＯＨ、
６）ハロ、
７）ＣＮ、
８）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、
９）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、
１０）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、
１１）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－アリール、
１２）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－複素環、
１３）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１４）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、
１５）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、
１６）Ｃ（Ｏ）Ｈ、
１７）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｈ、
１８）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１９）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
２０）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
２１）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
２２）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２３）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
２４）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、および
２５）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$－複素環
から選択され；
前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよび複素環は、Ｒ^{b}、ＯＨ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、ハロゲン、ＣＯ$_{2}$Ｈ、ＣＮ、Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、オキソおよびＮ（Ｒ^{b}）$_{2}$から選択される３個以下の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{a}は、置換もしくは未置換（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、置換もしくは未置換（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、置換もしくは未置換（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル、置換もしくは未置換（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、置換もしくは未置換アリール、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）パーフルオロアルキル、２，２，２－トリフルオロエチル、または置換もしくは未置換複素環であり；
Ｒ^{b}は、Ｈ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、置換もしくは未置換アリール、置換もしくは未置換ベンジル、置換もしくは未置換複素環、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、（Ｃ＝Ｏ）ＯＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたはＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}であり；

R^cは、
1）H、
2）C_1～C_{10}アルキル、
3）アリール、
4）C_2～C_{10}アルケニル、
5）C_2～C_{10}アルキニル、
6）複素環、
7）C_3～C_8シクロアルキル、
8）C_1～C_6パーフルオロアルキル
から選択され；
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良い。］

【請求項２】
下記式Ａ－１の請求項１に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩または立体異性体。

【化２】



A-1

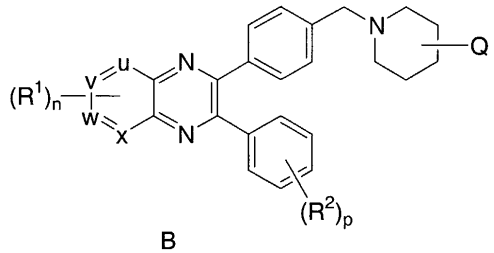
［式中、
ａは０または１であり；
ｂは０または１であり；
ｍは０、１または２であり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｐは０、１または２であり；
ｒは０または１であり；
ｓは０または１であり；
ｕ、ｖ、ｗおよびｘは独立に、ＣＨおよびＮから選択され；ただし、ｕ、ｖ、ｗおよびｘのうちでＮであることができるのは一つのみであり；
Ｑは、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}および複素環から選択され、前記複素環は１～３個のＲ^{z}で置換されていても良く；
R^1は独立に、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_a$Ｏ$_b$Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_a$Ｏ$_b$アリール、
３）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_a$Ｏ$_b$複素環、
６）（Ｃ＝Ｏ）$_a$Ｏ$_b$Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
７）ＣＯ$_2$Ｈ、
８）ハロ、
９）ＣＮ、
１０）ＯＨ、
１１）Ｏ$_b$Ｃ$_1$～Ｃ$_6$パーフルオロアルキル、
１２）Ｏ$_a$（Ｃ＝Ｏ）$_b$ＮＲ^{5}Ｒ^6、
１３）ＮＲ^c（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、

１４）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１５）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１６）ＮＲ^{c}Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１７）オキソ、
１８）ＣＨＯ、
１９）ＮＯ$_{2}$、
２０）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
２１）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２２）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
２３）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、および
２４）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$－複素環
から選択され；
前記のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{2}は独立に、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$複素環、
６）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
７）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
８）ハロ、
９）ＣＮ、
１０）ＯＨ、
１１）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル、
１２）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１３）ＮＲ^{5}（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１４）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１５）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１６）ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１７）ＣＨＯ、
１８）ＮＯ$_{2}$、
１９）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
２０）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２１）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
２２）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、および
２３）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$－複素環
から選択され；
前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、Ｒ^{z}から選択される１個、２個または３個の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は独立に、
１）Ｈ、
２）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
３）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
４）アリール、
５）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
６）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
７）複素環、
８）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、

９）SO_2R^a、および
１０）$(C=O)NR^b{}_2$
から選択され；
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良く；あるいは
R^5およびR^6がそれらが結合している窒素と一体となって、各環に５～７員を有し、前記窒素以外にN、OおよびSから選択される１個もしくは２個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式もしくは二環式の複素環を形成していても良く；前記単環式もしくは二環式複素環は、R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
R^zは、
１）$(C=O)_rO_s(C_1～C_{10})$アルキル、
２）$O_r(C_1～C_3)$パーフルオロアルキル、
３）$(C_0～C_6)$アルキレン－$S(O)_mR^a$、
４）オキソ、
５）OH、
６）ハロ、
７）CN、
８）$(C=O)_rO_s(C_2～C_{10})$アルケニル、
９）$(C=O)_rO_s(C_2～C_{10})$アルキニル、
１０）$(C=O)_rO_s(C_3～C_6)$シクロアルキル、
１１）$(C=O)_rO_s(C_0～C_6)$アルキレン－アリール、
１２）$(C=O)_rO_s(C_0～C_6)$アルキレン－複素環、
１３）$(C=O)_rO_s(C_0～C_6)$アルキレン－$N(R^b)_2$、
１４）$C(O)R^a$、
１５）$(C_0～C_6)$アルキレン－CO_2R^a、
１６）C(O)H、
１７）$(C_0～C_6)$アルキレン－CO_2H、
１８）$C(O)N(R^b)_2$、
１９）$S(O)_mR^a$、
２０）$S(O)_2NR^9R^{10}$、
２１）$NR^c(C=O)O_bR^a$、
２２）$O(C=O)O_bC_1～C_{10}$アルキル、
２３）$O(C=O)O_bC_3～C_8$シクロアルキル、
２４）$O(C=O)O_b$アリール、および
２５）$O(C=O)O_b$－複素環
から選択され；
前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよび複素環は、R^b、OH、$(C_1～C_6)$アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、CN、$O(C=O)C_1～C_6$アルキル、オキソおよび$N(R^b)_2$から選択される３個以下の置換基で置換されていても良く；
R^aは、置換もしくは未置換$(C_1～C_6)$アルキル、置換もしくは未置換$(C_2～C_6)$アルケニル、置換もしくは未置換$(C_2～C_6)$アルキニル、置換もしくは未置換$(C_3～C_6)$シクロアルキル、置換もしくは未置換アリール、$(C_1～C_6)$パーフルオロアルキル、２，２，２－トリフルオロエチル、または置換もしくは未置換複素環であり；
R^bは、H、$(C_1～C_6)$アルキル、置換もしくは未置換アリール、置換もしくは未置換ベンジル、置換もしくは未置換複素環、$(C_3～C_6)$シクロアルキル、$(C=O)OC_1～C_6$アルキル、$(C=O)C_1～C_6$アルキルまたは$S(O)_2R^a$であり；
R^cは、
１）H、

２）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
３）アリール、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
５）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
６）複素環、
７）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
８）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル
から選択され；
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良い。］

【請求項３】
下記式Ｂの請求項１に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩または立体異性体。
【化３】



B

［式中、
ａは０または１であり；
ｂは０または１であり；
ｍは０、１または２であり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｐは０、１または２であり；
ｒは０または１であり；
ｓは０または１であり；
ｕ、ｖ、ｗおよびｘは独立に、ＣＨおよびＮから選択され；ただし、ｕ、ｖ、ｗおよびｘのうちでＮであることができるのは一つのみであり；
Ｑは、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}および複素環から選択され、前記複素環は１～３個のＲ^{z}で置換されていても良く；
Ｒ^{1}は独立に、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$複素環、
６）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
７）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
８）ハロ、
９）ＣＮ、
１０）ＯＨ、
１１）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル、
１２）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１３）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１４）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１５）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、

１６）$NR^cS(O)_mR^a$、
１７）オキソ、
１８）CHO、
１９）NO_2、
２０）$NR^c(C=O)O_bR^a$、
２１）$O(C=O)O_bC_1$～C_{10}アルキル、
２２）$O(C=O)O_bC_3$～C_8シクロアルキル、
２３）$O(C=O)O_b$アリール、および
２４）$O(C=O)O_b$－複素環
から選択され；
前記のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
R^2は独立に、
１）$(C=O)_aO_bC_1$～C_{10}アルキル、
２）$(C=O)_aO_b$アリール、
３）C_2～C_{10}アルケニル、
４）C_2～C_{10}アルキニル、
５）$(C=O)_aO_b$複素環、
６）$(C=O)_aO_bC_3$～C_8シクロアルキル、
７）CO_2H、
８）ハロ、
９）CN、
１０）OH、
１１）O_bC_1～C_6パーフルオロアルキル、
１２）$O_a(C=O)_bNR^5R^6$、
１３）$NR^5(C=O)NR^5R^6$、
１４）$S(O)_mR^a$、
１５）$S(O)_2NR^5R^6$、
１６）$NR^5S(O)_mR^a$、
１７）CHO、
１８）NO_2、
１９）$NR^c(C=O)O_bR^a$、
２０）$O(C=O)O_bC_1$～C_{10}アルキル、
２１）$O(C=O)O_bC_3$～C_8シクロアルキル、
２２）$O(C=O)O_b$アリール、および
２３）$O(C=O)O_b$－複素環
から選択され；
前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、R^zから選択される１個、２個または３個の置換基で置換されていても良く；
R^5およびR^6は独立に、
１）H、
２）$(C=O)O_bR^a$、
３）C_1～C_{10}アルキル、
４）アリール、
５）C_2～C_{10}アルケニル、
６）C_2～C_{10}アルキニル、
７）複素環、
８）C_3～C_8シクロアルキル、
９）SO_2R^a、および
１０）$(C=O)NR^b{}_2$

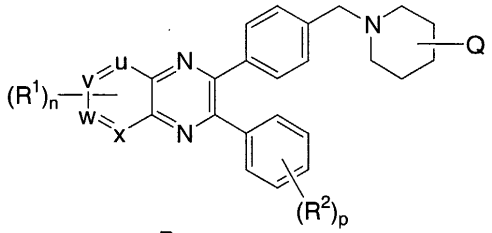
から選択され；
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良く；あるいは
R^5およびR^6がそれらが結合している窒素と一体となって、各環に５～７員を有し、前記窒素以外にN、OおよびSから選択される１個もしくは２個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式もしくは二環式の複素環を形成していても良く；前記単環式もしくは二環式複素環は、R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
R^zは、
１）$(C=O)_rO_s(C_1～C_{10})$アルキル、
２）$O_r(C_1～C_3)$パーフルオロアルキル、
３）$(C_0～C_6)$アルキレン－$S(O)_mR^a$、
４）オキソ、
５）OH、
６）ハロ、
７）CN、
８）$(C=O)_rO_s(C_2～C_{10})$アルケニル、
９）$(C=O)_rO_s(C_2～C_{10})$アルキニル、
１０）$(C=O)_rO_s(C_3～C_6)$シクロアルキル、
１１）$(C=O)_rO_s(C_0～C_6)$アルキレン－アリール、
１２）$(C=O)_rO_s(C_0～C_6)$アルキレン－複素環、
１３）$(C=O)_rO_s(C_0～C_6)$アルキレン－$N(R^b)_2$、
１４）$C(O)R^a$、
１５）$(C_0～C_6)$アルキレン－CO_2R^a、
１６）C(O)H、
１７）$(C_0～C_6)$アルキレン－CO_2H、
１８）$C(O)N(R^b)_2$、
１９）$S(O)_mR^a$、
２０）$S(O)_2NR^9R^{10}$、
２１）$NR^c(C=O)O_bR^a$、
２２）$O(C=O)O_bC_1～C_{10}$アルキル、
２３）$O(C=O)O_bC_3～C_8$シクロアルキル、
２４）$O(C=O)O_b$アリール、および
２５）$O(C=O)O_b$－複素環
から選択され；
前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよび複素環は、R^b、OH、$(C_1～C_6)$アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、CN、$O(C=O)C_1～C_6$アルキル、オキソおよび$N(R^b)_2$から選択される３個以下の置換基で置換されていても良く；
R^aは、置換もしくは未置換$(C_1～C_6)$アルキル、置換もしくは未置換$(C_2～C_6)$アルケニル、置換もしくは未置換$(C_2～C_6)$アルキニル、置換もしくは未置換$(C_3～C_6)$シクロアルキル、置換もしくは未置換アリール、$(C_1～C_6)$パーフルオロアルキル、２，２，２－トリフルオロエチル、または置換もしくは未置換複素環であり；
R^bは、H、$(C_1～C_6)$アルキル、置換もしくは未置換アリール、置換もしくは未置換ベンジル、置換もしくは未置換複素環、$(C_3～C_6)$シクロアルキル、$(C=O)OC_1～C_6$アルキル、$(C=O)C_1～C_6$アルキルまたは$S(O)_2R^a$であり；
R^cは、
１）H、
２）$C_1～C_{10}$アルキル、
３）アリール、

４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
５）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
６）複素環、
７）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
８）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル
から選択され；
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良い。］

【請求項４】

下記式Ｂの請求項３に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩または立体異性体。

【化４】



Ｂ

［式中、
ａは０または１であり；
ｂは０または１であり；
ｍは０、１または２であり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｐは０、１または２であり；
ｒは０または１であり；
ｓは０または１であり；
ｕ、ｖ、ｗおよびｘは独立に、ＣＨおよびＮから選択され；ただし、ｕ、ｖ、ｗおよびｘのうちでＮであることができるのは一つのみであり；
Ｑは、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、フェニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、キノリニルおよびイソキノリニルから選択され；前記ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、キノリニルおよびイソキノリニルは１個もしくは２個のＲ^{z}で置換されていても良く；
Ｒ^{1}は独立に、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$複素環、
６）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
７）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
８）ハロ、
９）ＣＮ、
１０）ＯＨ、
１１）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル、
１２）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１３）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１４）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１５）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、

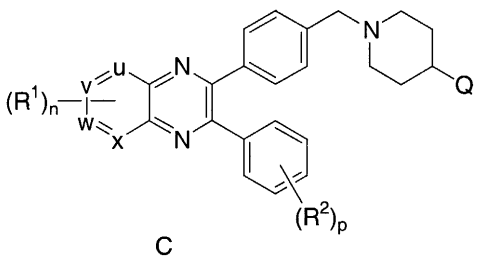
１６）$NR^cS(O)_mR^a$、
１７）オキソ、
１８）CHO、
１９）NO_2、
２０）$NR^c(C=O)O_bR^a$、
２１）$O(C=O)O_bC_1$～C_{10}アルキル、
２２）$O(C=O)O_bC_3$～C_8シクロアルキル、
２３）$O(C=O)O_b$アリール、および
２４）$O(C=O)O_b$－複素環
から選択され；
前記のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
R^2は独立に、
１）$(C=O)_aO_bC_1$～C_{10}アルキル、
２）$(C=O)_aO_b$アリール、
３）C_2～C_{10}アルケニル、
４）C_2～C_{10}アルキニル、
５）$(C=O)_aO_b$複素環、
６）$(C=O)_aO_bC_3$～C_8シクロアルキル、
７）CO_2H、
８）ハロ、
９）CN、
１０）OH、
１１）O_bC_1～C_6パーフルオロアルキル、
１２）$O_a(C=O)_bNR^5R^6$、
１３）$NR^c(C=O)NR^5R^6$、
１４）$S(O)_mR^a$、
１５）$S(O)_2NR^5R^6$、
１６）$NR^cS(O)_mR^a$、
１７）CHO、
１８）NO_2、
１９）$NR^c(C=O)O_bR^a$、
２０）$O(C=O)O_bC_1$～C_{10}アルキル、
２１）$O(C=O)O_bC_3$～C_8シクロアルキル、
２２）$O(C=O)O_b$アリール、および
２３）$O(C=O)O_b$－複素環
から選択され；
前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、R^zから選択される１個、２個または３個の置換基で置換されていても良く；
R^5およびR^6は独立に、
１）H、
２）$(C=O)O_bR^a$、
３）C_1～C_{10}アルキル、
４）アリール、
５）C_2～C_{10}アルケニル、
６）C_2～C_{10}アルキニル、
７）複素環、
８）C_3～C_8シクロアルキル、
９）SO_2R^a、および
１０）$(C=O)NR^b_2$

から選択され；
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良く；あるいは
R^5およびR^6がそれらが結合している窒素と一体となって、各環に５～７員を有し、前記窒素以外にN、OおよびSから選択される１個もしくは２個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式もしくは二環式の複素環を形成していても良く；前記単環式もしくは二環式複素環は、R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
R^zは、
１）（C＝O）$_r$O$_s$（C_1～C_{10}）アルキル、
２）O$_r$（C_1～C_3）パーフルオロアルキル、
３）（C_0～C_6）アルキレン－S（O）$_m$$R^a$、
４）オキソ、
５）OH、
６）ハロ、
７）CN、
８）（C＝O）$_r$O$_s$（C_2～C_{10}）アルケニル、
９）（C＝O）$_r$O$_s$（C_2～C_{10}）アルキニル、
１０）（C＝O）$_r$O$_s$（C_3～C_6）シクロアルキル、
１１）（C＝O）$_r$O$_s$（C_0～C_6）アルキレン－アリール、
１２）（C＝O）$_r$O$_s$（C_0～C_6）アルキレン－複素環、
１３）（C＝O）$_r$O$_s$（C_0～C_6）アルキレン－N（R^b）$_2$、
１４）C（O）R^a、
１５）（C_0～C_6）アルキレン－CO_2R^a、
１６）C（O）H、
１７）（C_0～C_6）アルキレン－CO_2H、
１８）C（O）N（R^b）$_2$、
１９）S（O）$_m$$R^a$、および
２０）S（O）$_2$NR^9R^{10}、
２１）NR^c（C＝O）O$_b$$R^a$、
２２）O（C＝O）O$_b$$C_1$～$C_{10}$アルキル、
２３）O（C＝O）O$_b$$C_3$～$C_8$シクロアルキル、
２４）O（C＝O）O$_b$アリール、および
２５）O（C＝O）O$_b$－複素環
から選択され；
前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよび複素環は、R^b、OH、（C_1～C_6）アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、CN、O（C＝O）C_1～C_6アルキル、オキソおよびN（R^b）$_2$から選択される３個以下の置換基で置換されていても良く；
R^aは、（C_1～C_6）アルキル、（C_3～C_6）シクロアルキル、アリールまたは複素環であり；
R^bは、H、（C_1～C_6）アルキル、アリール、複素環、（C_3～C_6）シクロアルキル、（C＝O）OC_1～C_6アルキル、（C＝O）C_1～C_6アルキルまたはS（O）$_2$$R^a$であり；
R^cは、
１）H、
２）C_1～C_{10}アルキル、
３）アリール、
４）C_2～C_{10}アルケニル、
５）C_2～C_{10}アルキニル、
６）複素環、

７）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
８）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル
から選択され；
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良い。］

【請求項５】
下記式Ｃの請求項４に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩または立体異性体。

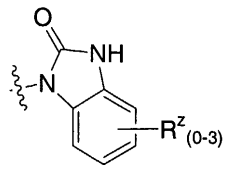
【化５】



C

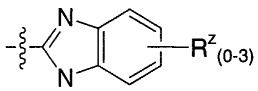
［式中、
ａは０または１であり；
ｂは０または１であり；
ｍは０、１または２であり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｐは０、１または２であり；
ｒは０または１であり；
ｓは０または１であり；
ｕ、ｖ、ｗおよびｘは独立に、ＣＨおよびＮから選択され；ただし、ｕ、ｖ、ｗおよびｘのうちでＮであることができるのは一つのみであり；
Ｑは、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、

【化６】



および

【化７】



から選択され；
Ｒ^{1}は独立に、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$複素環、
６）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
７）ＣＯ$_{2}$Ｈ、

８）ハロ、
９）ＣＮ、
１０）ＯＨ、
１１）O_bC_1～C_6パーフルオロアルキル、
１２）O_a（Ｃ＝Ｏ）$_b$ＮＲ^{5}Ｒ^6、
１３）ＮＲ^c（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^6、
１４）Ｓ（Ｏ）$_m$Ｒ^a、
１５）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、
１６）ＮＲ^{c}Ｓ（Ｏ）$_m$Ｒ^a、
１７）オキソ、
１８）ＣＨＯ、
１９）NO_2、
２０）ＮＲ^c（Ｃ＝Ｏ）O_bＲ^a、
２１）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）O_bC_1～C_{10}アルキル、
２２）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）O_bC_3～C_8シクロアルキル、
２３）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）O_bアリール、および
２４）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）O_b－複素環
から選択され；
前記のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{2}は独立に、
１）C_1～C_6アルキル、
２）アリール、
３）複素環、
４）CO_2H、
５）ハロ、
６）ＣＮ、
７）ＯＨ、
８）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{5}Ｒ^6、
から選択され；
前記アルキル、アリールおよび複素環は、Ｒ^{z}から選択される１個、２個または３個の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は独立に、
１）Ｈ、
２）（Ｃ＝Ｏ）O_bＲ^a、
３）C_1～C_{10}アルキル、
４）アリール、
５）C_2～C_{10}アルケニル、
６）C_2～C_{10}アルキニル、
７）複素環、
８）C_3～C_8シクロアルキル、
９）SO_2Ｒ^a、および
１０）（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ$^b{}_2$
から選択され；
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良く；あるいは
Ｒ^{z}は、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_r$Ｏ$_s$（C_1～C_{10}）アルキル、
２）Ｏ$_r$（C_1～C_3）パーフルオロアルキル、
３）（C_0～C_6）アルキレン－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｒ^a、

４）オキソ、
５）ＯＨ、
６）ハロ、
７）ＣＮ、
８）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、
９）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、
１０）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、
１１）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－アリール、
１２）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－複素環、
１３）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１４）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、
１５）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、
１６）Ｃ（Ｏ）Ｈ、
１７）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｈ、
１８）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１９）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、および
２０）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
２１）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
２２）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２３）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
２４）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、および
２５）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$－複素環
から選択され；
前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよび複素環は、Ｒ^{b}、ＯＨ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、ハロゲン、ＣＯ$_{2}$Ｈ、ＣＮ、Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、オキソおよびＮ（Ｒ^{b}）$_{2}$から選択される３個以下の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{a}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、アリールまたは複素環であり；
Ｒ^{b}は、Ｈ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、アリール、複素環、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、（Ｃ＝Ｏ）ＯＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたはＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}であり；
Ｒ^{c}は、
１）Ｈ、
２）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
３）アリール、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
５）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
６）複素環、
７）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
８）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル
から選択され；
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良い。］
【請求項６】
１－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；

２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
１－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（２－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（２－フェニルキノリン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（６，７－ジアミノ－３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
２－（４－｛［３－（１Ｈ－インドール－３－イル）ピロリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン；
１－（１－｛４－［３－（２－アミノフェニル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
３，４－ジクロロ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
４－シアノ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
２，６－ジフルオロ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－３－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；
２，５－ジフルオロ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
３，５－ジフルオロ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］－３－［（１，３－チアゾール－４－イルカルボニル）アミノ］ピロリジニウム；
４－［（｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝アミノ）カルボニル］－１，３－チアゾリジン－３－イウム；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（７－アミノ－３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
３－フェニル－２－［４－（｛（３Ｒ）－３－［（１，３－チアゾール－５－イルカルボニル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝メチル）フェニル］キノキザリン－６－カルボン酸；
２－フェニル－３－［４－（｛（３Ｒ）－３－［（１，３－チアゾール－５－イルカルボニル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝メチル）フェニル］キノキザリン－６－カルボン酸；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（２－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル

）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（５－ヒドロキシ－３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－（３－メチルフェニル）－Ｎ′－｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝尿素；
Ｎ－（４－メトキシフェニル）－Ｎ′－｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝尿素；
Ｎ－（３－メトキシフェニル）－Ｎ′－｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝尿素；
３－｛［（｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝アミノ）カルボニル］アミノ｝安息香酸メチル；
Ｎ－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－Ｎ′－｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝尿素；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－５－オール；
N^2，N^2－ジメチル－N^1－［３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－イル］グリシンアミド；
９－｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
３－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（６－クロロ－３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（７－クロロ－３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（２－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－５－オール；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
２－（４－｛［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン；
２－（４－｛［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－アミン；
３－（４－｛［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－アミン；
２－（４－｛［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン；
１－｛１－［４－（３－フェニルキノリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；

１－（１－｛４－［３－フェニル－６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［３－フェニル－７－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
９－（１－｛４－［３－フェニル－７－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－（１－｛４－［３－フェニル－６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
N^2，N^2－ジメチル－N^1－［２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］グリシンアミド；
N^2，N^2－ジメチル－N^1－［３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］グリシンアミド；
１－｛１－［４－（２－アミノ－４－ヒドロキシ－７－フェニルプテリジン－６－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
２－デオキシ－２－（｛［２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］カルボニル｝アミノ）－Ｄ－アラビノ－ヘキソピラノース；
２－デオキシ－２－（｛［３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－イル］カルボニル｝アミノ）－Ｄ－アラビノ－ヘキソピラノース；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル２－（アセチルアミノ）－２－デオキシ－Ｄ－グルコピラノシド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－イル２－（アセチルアミノ）－２－デオキシ－Ｄ－グルコピラノシド；
３－（４－｛［４－ヒドロキシ－４－フェニルピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（キナゾリン－２－オン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナゾリン；
３－（４－｛［４－（ピリド－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
３－（４－｛［３－（ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－メチルキナキゾリン；

２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－クロロキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－（１－アセチルアミノプロプ－２－イル）キナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－メチルスルホニルキナキゾリン；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸エチル；
Ｎ－［３－（２－ヒドロキシエチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（２－フェニル－２－ヒドロキシエチル）－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル）フェニル）－３－フェニル－６－フルオロキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－シアノキナキゾリン；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－（５－ヒドロキシペンチル）－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）－２，２－ジメチルプロピル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－メチルスルホンアミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－メトキシキナ

キゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－ニトロキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－トリフルオロメチルキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－アミノキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－メチルキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－クロロキナキゾリン；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸エチル；
Ｎ－［３－（２－ヒドロキシエチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（２－フェニル－２－ヒドロキシエチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－フルオロキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－シアノキナキゾリン；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－（５－ヒドロキシペンチル）－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）－２，２－ジメチルプロピル］－３－（４－｛［４－（

２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－メチルスルホンアミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－メトキシキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－ニトロキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－トリフルオロメチルキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－アミノキナキゾリン；
７－クロロ－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
７－メチル－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
６－クロロ－７－フルオロ－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
６，７－ジクロロ－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
７－クロロ－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
７－メチル－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
６－クロロ－７－フルオロ－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン；
６，７－ジクロロ－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン；
Ｎ－［２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－イル］メチルスルホンアミド；
２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；

７－メチル－２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
７－メチル－３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
７－クロロ－２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
７－クロロ－３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－７－メチル－２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－７－メチル－２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－メトキシキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－メトキシキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－フルオロキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－フルオロキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－シアノキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－シアノキナキゾリン；
Ｎ－イソプロピル－Ｎ′－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）尿素；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－Ｎ′－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）尿素；
Ｎ－フェニル－Ｎ′－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）尿素；
Ｎ－（４－ブロモベンジル）－Ｎ′－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）尿素；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）ベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）－４－ブロモベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）ベンジルスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）－３，４－ジメトキシベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）チエン－２－イルスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）２，２，２－トリフルオロエチルスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）キノリン－７－イルスルホンアミド；
４－フェニル－１－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン；

１－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－トリアゾール－２－オン；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）１，２，３，４，５－トリフルオロフェニルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）－４－アセトアミドフェニルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）－３－クロロプロピルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）－４－クロロフェニルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）ブチルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）メチルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）エチルスルホンアミド；
１－｛１－［４－（２－フェニルベンゾ［ｆ］キノキザリン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（３－フェニルベンゾ［ｆ］キノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－８－カルボン酸エチル；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－５－カルボン酸エチル；
２－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝ベンズイミダゾール；
２－｛１－［４－（３－フェニルピリド［４，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝ベンズイミダゾール；
２－｛１－［４－（３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝ベンズイミダゾール；
２－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，２－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝ベンズイミダゾール；
１－［１－（４－｛６－［（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル］－３－フェニルキノキザリン－２－イル｝ベンジル）ピペリジン－４－イル］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－［４－（アミノスルホニル）ベンジル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
１－｛１－［４－（６－ベンゾイル－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－［１－（４－｛６－［（４－アミノフェニル）スルホニル］－３－フェニルキノキザリン－２－イル｝ベンジル）ピペリジン－４－イル］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－｛２－［３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－イル］エチル｝アセトアミド；
１－（１－｛４－［７－（メチルスルホニル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－

２－オン；
Ｎ－｛２－［２－（４－｛［４－（ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］エチル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［２－（４－｛［４－（ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］エチル｝アセトアミド；
１－｛１－［４－（６－ベンゾイル－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（６－ベンゾイル－２－フェニルキノキザリン－３－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－［１－（４－｛７－［（４－アミノフェニル）スルホニル］－３－フェニルキノキザリン－２－イル｝ベンジル）ピペリジン－４－イル］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（７－ベンゾイル－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－［１－（４－｛７－［（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル］－３－フェニルキノキザリン－２－イル｝ベンジル）ピペリジン－４－イル］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－［４－（アミノスルホニル）ベンジル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－２－［２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］エチル｝アセトアミド；
１－｛４－［６－（メチルスルホニル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［６－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［７－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［７－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
２－（４－｛［４－（１Ｈ－インドール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル）フェニル）－６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン；
３－（４－｛［４－（１Ｈ－インドール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－２－フェニルキノキザリン；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン

－１－イル］メチル｝フェニル）－６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－１，８－ナフチリジン；
１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン；
９－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
１－｛１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン；
１－｛１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン４－オキサイド；
１－｛１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－メチル－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボキサミド；
７－ブロモ－２－（４－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－６－メチル－３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン；
７－ブロモ－３－（４－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピ

ラジン；
７－ブロモ－６－メチル－２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン；
７－ブロモ－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル）フェニル）－２－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン；
１－｛１－［４－（４－アミノ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（４－アミノ－２－ヒドロキシ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；および
１－｛１－［４－（２，４－ジアミノ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
から選択される化合物または該化合物の製薬上許容される塩もしくは立体異性体。
【請求項７】
１－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
１－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（２－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（２－フェニルキノリン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（６，７－ジアミノ－３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
２－（４－｛［３－（１Ｈ－インドール－３－イル）ピロリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン；
１－（１－｛４－［３－（２－アミノフェニル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
３，４－ジクロロ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
４－シアノ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
２，６－ジフルオロ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－３－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；

２，５－ジフルオロ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
３，５－ジフルオロ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］－３－［（１，３－チアゾール－４－イルカルボニル）アミノ］ピロリジニウム；
４－［（｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝アミノ）カルボニル］－１，３－チアゾリジン－３－イウム；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（７－アミノ－３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
３－フェニル－２－［４－（｛（３Ｒ）－３－［（１，３－チアゾール－５－イルカルボニル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝メチル）フェニル］キノキザリン－６－カルボン酸；
２－フェニル－３－［４－（｛（３Ｒ）－３－［（１，３－チアゾール－５－イルカルボニル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝メチル）フェニル］キノキザリン－６－カルボン酸；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（２－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（５－ヒドロキシ－３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－（３－メチルフェニル）－Ｎ′－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝尿素；
Ｎ－（４－メトキシフェニル）－Ｎ′－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝尿素；
Ｎ－（３－メトキシフェニル）－Ｎ′－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝尿素；
３－｛［（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝アミノ）カルボニル］アミノ｝安息香酸メチル；
Ｎ－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－Ｎ′－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝尿素；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－５－オール；
N^2，N^2－ジメチル－N^1－［３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］グリシンアミド；
９－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
３－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（６－クロロ－３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（７－クロロ－３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピ

ペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（２－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－５－オール；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボン酸；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボン酸；
２－（４－｛［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン；
２－（４－｛［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－アミン；
３－（４－｛［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－アミン；
２－（４－｛［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン；
１－｛１－［４－（３－フェニルキノリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［３－フェニル－６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［３－フェニル－７－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
９－（１－｛４－［３－フェニル－７－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－（１－｛４－［３－フェニル－６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
N^2，N^2－ジメチル－N^1－［２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］グリシンアミド；
N^2，N^2－ジメチル－N^1－［３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］グリシンアミド；
１－｛１－［４－（２－アミノ－４－ヒドロキシ－７－フェニルプテリジン－６－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
２－デオキシ－２－（｛［２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フ

ェニルキノキザリン－６－イル］カルボニル｝アミノ）－Ｄ－アラビノ－ヘキソピラノース；
２－デオキシ－２－（｛［３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－イル］カルボニル｝アミノ）－Ｄ－アラビノ－ヘキソピラノース；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル２－（アセチルアミノ）－２－デオキシ－Ｄ－グルコピラノシド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－イル２－（アセチルアミノ）－２－デオキシ－Ｄ－グルコピラノシド；
３－（４－｛［４－ヒドロキシ－４－フェニルピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（キナゾリン－２－オン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（ピリド－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
３－（４－｛［３－（ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－メチルキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－クロロキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－（１－アセチルアミノプロプ－２－イル）キナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－メチルスルホニルキナキゾリン；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸エチル；
Ｎ－［３－（２－ヒドロキシエチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（２－フェニル－２－ヒドロキシエチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；

２－（４－（［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－フルオロキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－シアノキナキゾリン；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－（５－ヒドロキシペンチル）－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）－２，２－ジメチルプロピル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－メチルスルホンアミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－メトキシキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－ニトロキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－トリフルオロメチルキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチルＬフェニル）－３－フェニル－６－アミノキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－メチルキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－クロロキナキゾリン；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イ

ル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
３－（４－（［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸エチル；
Ｎ－［３－（２－ヒドロキシエチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（２－フェニル－２－ヒドロキシエチル）－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル）フェニル）－２－フェニル－６－フルオロキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－シアノキナキゾリン；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－（５－ヒドロキシペンチル）－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）－２，２－ジメチルプロピル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル］－３－（４－｛（４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－メチルスルホンアミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－メトキシキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－ニトロキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－トリフルオロメチルキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－アミノキナキゾリン；
７－クロロ－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
７－メチル－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
６－クロロ－７－フルオロ－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１

Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
６，７－ジクロロ－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
７－クロロ－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
７－メチル－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
６－クロロ－７－フルオロ－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン；
６，７－ジクロロ－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン；
Ｎ－［２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－イル］メチルスルホンアミド；
２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
７－メチル－２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
７－メチル－３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
７－クロロ－２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
７－クロロ－３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－７－メチル－２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－７－メチル－２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－メトキシキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－メトキシキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－フルオロキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－フルオロキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－シアノキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－シアノキナキゾリン；
Ｎ－イソプロピル－Ｎ′－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベ

ンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）尿素；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－Ｎ′－（｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）尿素；
Ｎ－フェニル－Ｎ′－（｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）尿素；
Ｎ－（４－ブロモベンジル）－Ｎ′－（｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）尿素；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）ベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）－４－ブロモベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）ベンジルスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）－３，４－ジメトキシベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）チエン－２－イルスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）２，２，２－トリフルオロエチルスルホンアミド；
Ｎ－｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）キノリン－７－イルスルホンアミド；
４－フェニル－１－｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－トリアゾール－２－オン；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）１，２，３，４，５－トリフルオロフェニルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）－４－アセトアミドフェニルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）－３－クロロプロピルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）－４－クロロフェニルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）ブチルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）メチルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）エチルスルホンアミド；
１－｛１－［４－（２－フェニルベンゾ［ｆ］キノキサリン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（３－フェニルベンゾ［ｆ］キノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－８－カルボン酸エチル；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－５－カルボン酸エチル；
２－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル

］ピペリジン－４－イル｝ベンズイミダゾール；
２－｛１－［４－（３－フェニルピリド［４，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝ベンズイミダゾール；
２－｛１－［４－（３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝ベンズイミダゾール；
２－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，２－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝ベンズイミダゾール；
１－［１－（４－｛６－［（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル］－３－フェニルキノキザリン－２－イル｝ベンジル）ピペリジン－４－イル］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－［４－（アミノスルホニル）ベンジル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
１－｛１－［４－（６－ベンゾイル－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－［１－（４－｛６－［（４－アミノフェニル）スルホニル］－３－フェニルキノキザリン－２－イル｝ベンジル）ピペリジン－４－イル］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－｛２－［３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－イル］エチル｝アセトアミド；
１－（１－｛４－［７－（メチルスルホニル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－｛２－［２－（４－｛［４－（ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］エチル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［２－（４－｛［４－（ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］エチル｝アセトアミド；
１－｛１－［４－（６－ベンゾイル－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（６－ベンゾイル－２－フェニルキノキザリン－３－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－［１－（４－｛７－［（４－アミノフェニル）スルホニル］－３－フェニルキノキザリン－２－イル｝ベンジル）ピペリジン－４－イル］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（７－ベンゾイル－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－［１－（４－｛７－［（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル］－３－フェニルキノキザリン－２－イル｝ベンジル）ピペリジン－４－イル］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－［４－（アミノスルホニル）ベンジル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－｛２－［２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］エチル｝アセトアミド；
１－｛４－［６－（メチルスルホニル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オ

ン；
１－｛４－［６－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［７－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［７－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
２－（４－｛［４－（１Ｈ－インドール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン；
３－（４－｛［４－（１Ｈ－インドール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－２－フェニルキノキサリン；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン；
１－（１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン；
９－（１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノリン－２－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
１－｛１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン；
１－｛１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン４－オキサイド；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミ

ダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－メチル－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボン酸；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
１－｛１－［４－（４－アミノ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（４－アミノ－２－ヒドロキシ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；および
１－｛１－［４－（２，４－ジアミノ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン
から選択される化合物のＴＦＡ塩である請求項６に記載の化合物。
【請求項８】
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
４－シアノ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボン酸；
１－｛１－［４－（３－フェニルキノリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［３－フェニル－６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［３－フェニル－７－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリ

ン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
９－（１－｛４－［３－フェニル－７－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－（１－｛４－［３－フェニル－６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
１－｛１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジルピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン４－オキサイド；
１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［７－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（４－アミノ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（４－アミノ－２－ヒドロキシ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；および
１－｛１－［４－（２，４－ジアミノ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン
から選択される請求項６に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩もしくは立体異性体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、セリン／スレオニンキナーゼ、Ａｋｔ（ＰＫＢとしても知られている）の１つまたはそれ以上のイソ型の活性の阻害剤であるキノキザリン含有化合物に関する。本発明は、このような化合物を含む薬剤組成物、および癌の治療において本発明の化合物を使用する方法にも関する。

【背景技術】

【０００２】

アポトーシス（プログラムされた細胞死）は、胚の分化、および神経変性疾患、心臓血管病および癌などのさまざまな疾患の病因において、必須の役割を果たしている。近年の研究によって、プログラムされた細胞死の調節または実行と関係がある、さまざまな前および抗アポトーシス遺伝子産物が同定されてきている。Ｂｃｌ２またはＢｃｌ－x_Lなどの抗アポトーシス遺伝子の発現によって、さまざまな刺激によって誘導されるアポトーシス細胞死が阻害される。他方では、ＢａｘまたはＢａｄなどの前アポトーシス遺伝子の発現によって、プログラムされた細胞死がもたらされる（Ａｄａｍｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２８１：１３２２－１３２６（１９９８））。プログラムされた細胞死の実行は、カスパーゼ－３、カスパーゼ－７、カスパーゼ－８およびカスパーゼ－９などを含めた、カスパーゼ－１関連プロテイナーゼによって仲介される（Ｔｈｏｒｎｅｂｅｒｒｙ ｅｔ ａｌ，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２８１：１３１２－１３１６（１９９８））。

【０００３】

ホスファチジルイノシトール３′－ＯＨキナーゼ（ＰＩ３Ｋ）／Ａｋｔ／ＰＫＢ経路は、細胞の生存／細胞死を調節するためには重要であるようである（Ｋｕｌｉｋ ｅｔ ａ

l.，Mol. Cell. Biol. 17：1595－1606（1997）；Franke et al.，Cell，88：435－437（1997）；Kauffmann－Zeh et al.，Nature 385：544－548（1997）Hemmings Science，275：628－630（1997）；Dudek et al.，Science，275：661－665（1997））。血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）、神経増殖因子（ＮＧＦ）およびインシュリン様成長因子－１（ＩＧＦ－１）などの生存因子は、ＰＩ３Ｋの活性を誘導することによって、さまざまな条件下で細胞の生存を促進する（Kulik et al，1997，Hemmings 1997）。活性化ＰＩ３Ｋは、ホスファチジルイノシトール（3，4，5）－三リン酸（Ｐｔｄｌｎｓ（3，4，5）－Ｐ3）の生成をもたらし、これは次に、プレクストリン相同（ＰＨ）－ドメインを含むセリン／スレオニンキナーゼＡｋｔに結合し、その活性化を促進する。（Franke et al.，Cell，81：727－736（1995）；Hemmings Science，277：534（1997）；Downward，Curr. Opin. Cell Biol. 10：262－267（1998），Alessi et al.，EMBO J. 15：6541－6551（1996））。ＰＩ３Ｋの特異的阻害剤または優性ネガティブＡｋｔ／ＰＫＢ突然変異体は、これらの成長因子またはサイトカインの生存促進活性を無効にする。ＰＩ３Ｋの阻害剤（ＬＹ294002またはウォルトマニン）が、上流キナーゼによるＡｋｔ／ＰＫＢの活性化を阻害したことは以前に開示されている。さらに、構成的に活性であるＰＩ３ＫまたはＡｋｔ／ＰＫＢ突然変異体を導入することによって、正常では細胞がアポトーシス細胞死を経る条件下で、細胞の生存が促進される（Kulik et al.，1997，Dudek et al.，1997）。

【０００４】

ヒト腫瘍中のＡｋｔレベルを分析することによって、Ａｋｔ２が相当数の卵巣癌（J. Q. Cheung et al.，Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 89：9267－9271（1992））および膵臓癌（J. Q. Cheung et al.，Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93：3636－3641（1996））において過剰発現されていることが示された。同様にＡｋｔ３が、乳癌および前立腺癌細胞株中で過剰発現されていることが見出された（Nakatani et al.，J. Biol. Chem. 274：21528－21532（1999））。

【０００５】

ＰｔｄＩｎｓ（3，4，5）－Ｐ3の3′リン酸を特異的に除去するタンパク質および脂質ホスファターゼである腫瘍抑制物質ＰＴＥＮは、ＰＩ３Ｋ／Ａｋｔ経路の負の調節物質である（Li et al.，Science，275：1943－1947（1997），Stambolic et al.，Cell 95：29－39（1998）、Sun et al.，Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96：6199－6204（1999））。ＰＴＥＮの生殖系列での突然変異は、カウデン病などのヒトの癌症候群の原因である（Liaw et al.，Nature Genetics 16：64－67（1997））。ＰＴＥＮは大部分のヒト腫瘍で欠失しており、機能的ＰＴＥＮを有していない腫瘍細胞株は、高レベルの活性化Ａｋｔを示す（Li et al.，supra，Guldberg et al.，Cancer Research 57：3660－3663（1997）、Risinger et al.，Cancer Research 57：4736－4738（1997））。

【０００６】

これらの観察結果は、腫瘍発生における細胞の生存またはアポトーシスを調節するために、ＰＩ３Ｋ／Ａｋｔ経路が重要な役割を果たすことを示している。

【０００７】

セカンドメッセンジャーによって調節されるセリン／スレオニンタンパク質キナーゼの、Ａｋｔ／ＰＫＢサブファミリーの３つのメンバーが同定されており、それぞれＡｋｔ１／ＰＫＢα、Ａｋｔ２／ＰＫＢβ、およびＡｋｔ３／ＰＫＢγと名付けられている。これらのイソ型は、特に触媒ドメインをコードする領域中で相同的である。Ａｋｔ／ＰＫＢは、ＰＩ３Ｋシグナル伝達に応答して生じる、リン酸化事象によって活性化される。ＰＩ３Ｋは膜イノシトールリン脂質をリン酸化し、セカンドメッセンジャーであるホスファチジルイノシトール３，４，５－三リン酸およびホスファチジルイノシトール３，４－二リン酸を生じさせ、これらはＡｋｔ／ＰＫＢのＰＨドメインに結合することが示されてきている。Ａｋｔ／ＰＫＢ活性化の現在のモデルは、３′－リン酸化ホスホイノシチドによって膜に酵素を漸増させることを提案しており、この場合、上流キナーゼによるＡｋｔ／ＰＫＢの調節部位のリン酸化が起こる（Ｂ．Ａ．Ｈｅｍｍｉｎｇｓ，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２７５：６２８－６３０（１９９７）；Ｂ．Ａ．Ｈｅｍｍｉｎｇｓ，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２７６：５３４（１９９７）；Ｊ．Ｄｏｗｎｗａｒｄ，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２７９：６７３－６７４（１９９８））。

【０００８】

Ａｋｔ１／ＰＫＢαのリン酸化は、２箇所の調節部位、触媒ドメイン活性化ループ中のThr^{308}、およびカルボキシ末端近くのSer^{473}、で起こる（Ｄ．Ｒ．Ａｌｅｓｓｉ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ．１５：６５４１－６５５１（１９９６）およびＲ．Ｍｅｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２：３０４９１－３０４９７（１９９７））。同等の調節リン酸化部位が、Ａｋｔ２／ＰＫＢβおよびＡｋｔ３／ＰＫＢγ中に存在する。活性化ループ部位でＡｋｔ／ＰＫＢをリン酸化する上流キナーゼはクローニングされ、３′－リン酸化ホスホイノシチド依存性タンパク質キナーゼ１（ＰＤＫ１）と名付けられている。ＰＤＫ１はＡｋｔ／ＰＫＢだけでなく、ｐ７０リボソームＳ６キナーゼ、ｐ９０ＲＳＫ、血清およびグルココルチコイド調節キナーゼ（ＳＧＫ）、およびタンパク質キナーゼＣもリン酸化する。カルボキシ末端近くのＡｋｔ／ＰＫＢの調節部位をリン酸化する上流キナーゼは、これまで同定されていないが、近年の報告によって、インテグリン結合キナーゼ（ＩＬＫ－１）、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼ、または自己リン酸化に関する役割が示されている。

【０００９】

Ａｋｔの活性化および活性の阻害は、ＬＹ２９４００２およびウォルトマニンなどの阻害剤を用いて、ＰＩ３Ｋを阻害することによって達成することができる。しかしながら、ＰＩ３Ｋを阻害することによって、３つのＡｋｔイソ酵素すべてのみならず、チロシンキナーゼのＴｅｃファミリーなどの、ＰｄｔＩｎｓ（３，４，５）－Ｐ３に依存する他のＰＨドメイン含有シグナル伝達分子にも、無差別に影響を及ぼす可能性がある。さらに、ＰＩ３Ｋと無関係な増殖シグナルによって、Ａｋｔを活性化させることができることが開示されている。

【００１０】

あるいは、上流キナーゼＰＤＫ１の活性を害することによって、Ａｋｔの活性を阻害することができる。特異的なＰＤＫ１阻害剤は、開示されていない。さらに、ＰＤＫ１を阻害することによって、代表的なＰＫＣイソ型、ＳＧＫ、およびＳ６キナーゼなどの、その活性がＰＤＫ１に依存する多数のタンパク質キナーゼの阻害がもたらされると思われる（Ｗｉｌｌｉａｍｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｂｉｏｌ．１０：４３９－４４８（２０００））。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

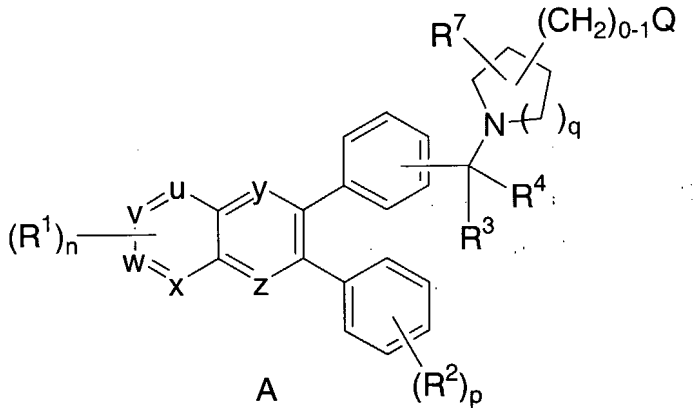
【００１１】

本発明の目的は、Ａｋｔ／ＰＫＢの阻害剤である新規な化合物を提供することである。

【００１２】

Ａｋｔ／ＰＫＢの阻害剤である新規な化合物を含む薬剤組成物を提供することも、本発明の目的である。

【００１３】
このようなＡｋｔ／ＰＫＢ活性の阻害剤を投与することを含む、癌を治療する方法を提供することも、本発明の目的である。
【課題を解決するための手段】
【００１４】
本発明は、Ａｋｔ／ＰＫＢ活性を阻害する、２，３－ジフェニルキノキザリン部分を含む化合物を提供する。詳細には、開示した化合物は、１つまたは２つのＡｋｔ／ＰＫＢイソ型を選択的に阻害する。本発明は、このような阻害化合物を含む組成物、および癌の治療を必要とする患者に化合物を投与することによって、Ａｋｔ／ＰＫＢ活性を阻害する方法も提供する。
【発明を実施するための最良の形態】
【００１５】
本発明の化合物は、セリン／スレオニンキナーゼＡｋｔの活性の阻害において有用である。本発明の第一の実施形態において、Ａｋｔ活性の阻害剤は式Ａによって示され、あるいはその化合物の製薬上許容される塩または立体異性体である。
【００１６】
【化８】



式中、
ａは０または１であり；
ｂは０または１であり；
ｍは０、１または２であり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｐは０、１または２であり；
ｑは０、１、２、３または４であり；
ｒは０または１であり；
ｓは０または１であり；
ｔは２、３、４、５または６であり；
ｕ、ｖ、ｗおよびｘは独立に、ＣＨおよびＮから選択され；
ｙおよびｚは独立に、ＣＨおよびＮから選択され、ただしｙおよびｚのうちの少なくとも一方はＮであり；
Ｑは、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、アリールおよび複素環から選択され、前記アリールおよび複素環は１～３個のＲ^{z}で置換されていても良く；
Ｒ^{1}は独立に、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$複素環、

６）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
７）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
８）ハロ、
９）ＣＮ、
１０）ＯＨ、
１１）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル、
１２）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１３）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１４）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１５）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１６）ＮＲ^{c}Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１７）オキソ、
１８）ＣＨＯ、
１９）ＮＯ$_{2}$、
２０）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
２１）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２２）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
２３）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、および
２４）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$－複素環
から選択され；
前記のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{2}は独立に、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$複素環、
６）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
７）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
８）ハロ、
９）ＣＮ、
１０）ＯＨ、
１１）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル、
１２）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１３）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１４）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１５）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１６）ＮＲ^{c}Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１７）ＣＨＯ、
１８）ＮＯ$_{2}$、
１９）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
２０）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２１）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
２２）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、および
２３）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$－複素環
から選択され；
前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、Ｒ^{z}から選択される１個、２個または３個の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{3}およびＲ^{4}は独立に、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキルおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－パーフルオロ

アルキルから選択されるか；あるいは
R^3とR^4が一体となって－（CH_2）$_t$－を形成しており、それの炭素のうちの１個がO、S（O）$_m$、－N（R^b）C（O）－および－N（COR^a）－から選択される部分によって置き換わっていても良く；
R^5およびR^6は独立に、
１）H、
２）（C＝O）$O_b R^a$、
３）C_1～C_{10}アルキル、
４）アリール、
５）C_2～C_{10}アルケニル、
６）C_2～C_{10}アルキニル、
７）複素環、
８）C_3～C_8シクロアルキル、
９）$SO_2 R^a$、および
１０）（C＝O）$NR^b{}_2$
から選択され；
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良く；あるいは
R^5およびR^6がそれらが結合している窒素と一体となって、各環に５～７員を有し、前記窒素以外にN、OおよびSから選択される１個もしくは２個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式もしくは二環式の複素環を形成していても良く；前記単環式もしくは二環式複素環は、R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
R^7は独立に、
１）（C＝O）$_a O_b$ C_1～C_{10}アルキル、
２）（C＝O）$_a O_b$アリール、
３）C_2～C_{10}アルケニル、
４）C_2～C_{10}アルキニル、
５）（C＝O）$_a O_b$複素環、
６）（C＝O）$_a O_b$ C_3～C_8シクロアルキル、
７）$CO_2 H$、
８）ハロ、
９）CN、
１０）OH、
１１）O_b C_1～C_6パーフルオロアルキル、
１２）O_a（C＝O）$_b NR^5 R^6$、
１３）NR^5（C＝O）$NR^5 R^6$、
１４）S（O）$_m R^a$、
１５）S（O）$_2 NR^5 R^6$、
１６）NR^5S（O）$_m R^a$、
１７）オキソ、
１８）CHO、
１９）NO_2、
２０）O（C＝O）O_b C_1～C_{10}アルキル、および
２１）O（C＝O）O_b C_3～C_8シクロアルキル
から選択され；
前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
R^zは、
１）（C＝O）$_r O_s$（C_1～C_{10}）アルキル、
２）O_r（C_1～C_3）パーフルオロアルキル、

3）（C_0～C_6）アルキレン－S（O）$_m$$R^a$、
4）オキソ、
5）OH、
6）ハロ、
7）CN、
8）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_2$～$C_{10}$）アルケニル、
9）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_2$～$C_{10}$）アルキニル、
10）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_3$～$C_6$）シクロアルキル、
11）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_0$～$C_6$）アルキレン－アリール、
12）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_0$～$C_6$）アルキレン－複素環、
13）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_0$～$C_6$）アルキレン－N（$R^b$）$_2$、
14）C（O）R^a、
15）（C_0～C_6）アルキレン－CO_2R^a、
16）C（O）H、
17）（C_0～C_6）アルキレン－CO_2H、
18）C（O）N（R^b）$_2$、
19）S（O）$_m$$R^a$、
20）S（O）$_2$N（R^b）$_2$、
21）NR^c（C＝O）$O_b$$R^a$、
22）O（C＝O）$O_b$$C_1$～$C_{10}$アルキル、
23）O（C＝O）$O_b$$C_3$～$C_8$シクロアルキル、
24）O（C＝O）O_bアリール、および
25）O（C＝O）O_b－複素環
から選択され；

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよび複素環は、R^b、OH、（C_1～C_6）アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、CN、O（C＝O）C_1～C_6アルキル、オキソおよびN（R^b）$_2$から選択される３個以下の置換基で置換されていても良く；

R^aは、置換もしくは未置換（C_1～C_6）アルキル、置換もしくは未置換（C_2～C_6）アルケニル、置換もしくは未置換（C_2～C_6）アルキニル、置換もしくは未置換（C_3～C_6）シクロアルキル、置換もしくは未置換アリール、（C_1～C_6）パーフルオロアルキル、２，２，２－トリフルオロエチル、または置換もしくは未置換複素環であり；

R^bは、H、（C_1～C_6）アルキル、置換もしくは未置換アリール、置換もしくは未置換ベンジル、置換もしくは未置換複素環、（C_3～C_6）シクロアルキル、（C＝O）OC_1～C_6アルキル、（C＝O）C_1～C_6アルキルまたはS（O）$_2$$R^a$であり；

R^cは、
1）H、
2）C_1～C_{10}アルキル、
3）アリール、
4）C_2～C_{10}アルケニル、
5）C_2～C_{10}アルキニル、
6）複素環、
7）C_3～C_8シクロアルキル、
8）C_1～C_6パーフルオロアルキル
から選択され；

前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良い。

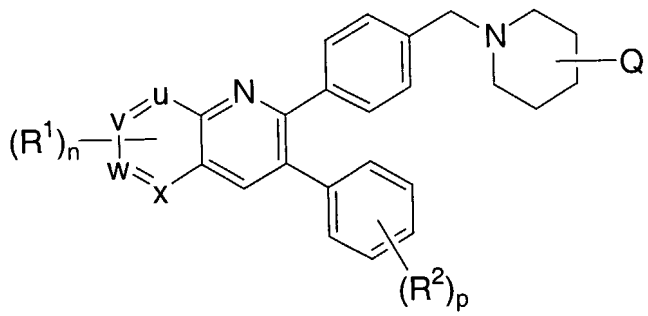
【００１７】

本発明の阻害剤の別の実施形態では、下記式Ａ－１によって示されるか、それの製薬上

許容される塩または立体異性体である。

【００１８】

【化９】



A-1

式中、

ａは０または１であり；

ｂは０または１であり；

ｍは０、１または２であり；

ｎは０、１、２または３であり；

ｐは０、１または２であり；

ｒは０または１であり；

ｓは０または１であり；

ｕ、ｖ、ｗおよびｘは独立に、ＣＨおよびＮから選択され；ただし、ｕ、ｖ、ｗおよびｘのうちでＮであることができるのは一つのみであり；

Ｑは、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}および複素環から選択され、前記複素環は１～３個のＲ^{z}で置換されていても良く；

Ｒ^{1}は独立に、

１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、

２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、

３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、

４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、

５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$複素環、

６）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、

７）ＣＯ$_{2}$Ｈ、

８）ハロ、

９）ＣＮ、

１０）ＯＨ、

１１）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル、

１２）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、

１３）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、

１４）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、

１５）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、

１６）ＮＲ^{c}Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、

１７）オキソ、

１８）ＣＨＯ、

１９）ＮＯ$_{2}$、

２０）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、

２１）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、

２２）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、

２３）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、および

２４）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$－複素環
から選択され；
前記のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{2}は独立に、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$複素環、
６）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
７）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
８）ハロ、
９）ＣＮ、
１０）ＯＨ、
１１）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル、
１２）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１３）ＮＲ^{5}（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１４）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１５）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１６）ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１７）ＣＨＯ、
１８）ＮＯ$_{2}$、
１９）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
２０）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２１）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
２２）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、および
２３）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$－複素環
から選択され；
前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、Ｒ^{z}から選択される１個、２個または３個の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は独立に、
１）Ｈ、
２）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
３）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
４）アリール、
５）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
６）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
７）複素環、
８）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
９）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{a}、および
１０）（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ$^{b}{}_{2}$
から選択され；
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良く；あるいは
Ｒ^{5}およびＲ^{6}がそれらが結合している窒素と一体となって、各環に５～７員を有し、前記窒素以外にＮ、ＯおよびＳから選択される１個もしくは２個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式もしくは二環式の複素環を形成していても良く；前記単環式もしくは二環式複素環は、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{z}は、

１）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、
２）Ｏ$_{r}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）パーフルオロアルキル、
３）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
４）オキソ、
５）ＯＨ、
６）ハロ、
７）ＣＮ、
８）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、
９）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、
１０）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、
１１）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－アリール、
１２）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－複素環、
１３）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１４）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、
１５）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、
１６）Ｃ（Ｏ）Ｈ、
１７）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｈ、
１８）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１９）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
２０）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、
２１）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
２２）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２３）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
２４）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、および
２５）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$－複素環
から選択され；

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよび複素環は、Ｒ^{b}、ＯＨ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、ハロゲン、ＣＯ$_{2}$Ｈ、ＣＮ、Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、オキソおよびＮ（Ｒ^{b}）$_{2}$から選択される３個以下の置換基で置換されていても良く；

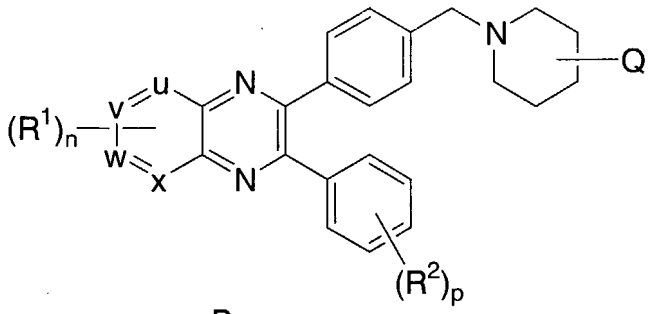
Ｒ^{a}は、置換もしくは未置換（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、置換もしくは未置換（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニル、置換もしくは未置換（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニル、置換もしくは未置換（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、置換もしくは未置換アリール、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）パーフルオロアルキル、２，２，２－トリフルオロエチル、または置換もしくは未置換複素環であり；

Ｒ^{b}は、Ｈ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、置換もしくは未置換アリール、置換もしくは未置換ベンジル、置換もしくは未置換複素環、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、（Ｃ＝Ｏ）ＯＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたはＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}であり；

Ｒ^{c}は、
１）Ｈ、
２）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
３）アリール、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
５）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
６）複素環、
７）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
８）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル
から選択され；

前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良い。

【００１９】
本発明の阻害剤の別の実施形態では、下記式Ｂによって示されるか、それの製薬上許容される塩または立体異性体である。
【００２０】
【化１０】



Ｂ

式中、
ａは０または１であり；
ｂは０または１であり；
ｍは０、１または２であり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｐは０、１または２であり；
ｒは０または１であり；
ｓは０または１であり；
ｕ、ｖ、ｗおよびｘは独立に、ＣＨおよびＮから選択され；ただし、ｕ、ｖ、ｗおよびｘのうちでＮであることができるのは一つのみであり；
Ｑは、－ＮＲ^{5}Ｒ^{6}および複素環から選択され、前記複素環は１～３個のＲ^{z}で置換されていても良く；
Ｒ^{1}は独立に、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$複素環、
６）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
７）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
８）ハロ、
９）ＣＮ、
１０）ＯＨ、
１１）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル、
１２）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１３）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１４）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１５）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１６）ＮＲ^{c}Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１７）オキソ、
１８）ＣＨＯ、
１９）ＮＯ$_{2}$、
２０）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
２１）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２２）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、

２３）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、および
２４）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$－複素環
から選択され；
前記のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{2}は独立に、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$複素環、
６）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
７）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
８）ハロ、
９）ＣＮ、
１０）ＯＨ、
１１）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル、
１２）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１３）ＮＲ^{5}（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１４）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１５）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１６）ＮＲ^{5}Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１７）ＣＨＯ、
１８）ＮＯ$_{2}$、
１９）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
２０）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２１）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
２２）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、および
２３）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$－複素環
から選択され；
前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、Ｒ^{z}から選択される１個、２個または３個の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は独立に、
１）Ｈ、
２）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
３）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
４）アリール、
５）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
６）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
７）複素環、
８）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
９）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{a}、および
１０）（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ$^{b}{}_{2}$
から選択され；
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良く；あるいは
Ｒ^{5}およびＲ^{6}がそれらが結合している窒素と一体となって、各環に５～７員を有し、前記窒素以外にＮ、ＯおよびＳから選択される１個もしくは２個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式もしくは二環式の複素環を形成していても良く；前記単環式もしくは二環式複素環は、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良く；

R^zは、
1）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_1$～C$_{10}$）アルキル、
2）O$_r$（C$_1$～C$_3$）パーフルオロアルキル、
3）（C$_0$～C$_6$）アルキレン－S（O）$_m$R^a、
4）オキソ、
5）OH、
6）ハロ、
7）CN、
8）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_2$～C$_{10}$）アルケニル、
9）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_2$～C$_{10}$）アルキニル、
10）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_3$～C$_6$）シクロアルキル、
11）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_0$～C$_6$）アルキレン－アリール、
12）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_0$～C$_6$）アルキレン－複素環、
13）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_0$～C$_6$）アルキレン－N（R^b）$_2$、
14）C（O）R^a、
15）（C$_0$～C$_6$）アルキレン－CO$_2$R^a、
16）C（O）H、
17）（C$_0$～C$_6$）アルキレン－CO$_2$H、
18）C（O）N（R^b）$_2$、
19）S（O）$_m$R^a、
20）S（O）$_2$NR^{9}R^{10}、
21）NR^c（C＝O）O$_b$R^a、
22）O（C＝O）O$_b$C$_1$～C$_{10}$アルキル、
23）O（C＝O）O$_b$C$_3$～C$_8$シクロアルキル、
24）O（C＝O）O$_b$アリール、および
25）O（C＝O）O$_b$－複素環
から選択され；
前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよび複素環は、R^b、OH、（C$_1$～C$_6$）アルコキシ、ハロゲン、CO$_2$H、CN、O（C＝O）C$_1$～C$_6$アルキル、オキソおよびN（R^b）$_2$から選択される３個以下の置換基で置換されていても良く；
R^{a}は、置換もしくは未置換（C$_1$～C$_6$）アルキル、置換もしくは未置換（C$_2$～C$_6$）アルケニル、置換もしくは未置換（C$_2$～C$_6$）アルキニル、置換もしくは未置換（C$_3$～C$_6$）シクロアルキル、置換もしくは未置換アリール、（C$_1$～C$_6$）パーフルオロアルキル、２，２，２－トリフルオロエチル、または置換もしくは未置換複素環であり；
R^{b}は、H、（C$_1$～C$_6$）アルキル、置換もしくは未置換アリール、置換もしくは未置換ベンジル、置換もしくは未置換複素環、（C$_3$～C$_6$）シクロアルキル、（C＝O）OC$_1$～C$_6$アルキル、（C＝O）C$_1$～C$_6$アルキルまたはS（O）$_2$R^{a}であり；
R^{c}は、
1）H、
2）C$_1$～C$_{10}$アルキル、
3）アリール、
4）C$_2$～C$_{10}$アルケニル、
5）C$_2$～C$_{10}$アルキニル、
6）複素環、
7）C$_3$～C$_8$シクロアルキル、
8）C$_1$～C$_6$パーフルオロアルキル
から選択され；
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、

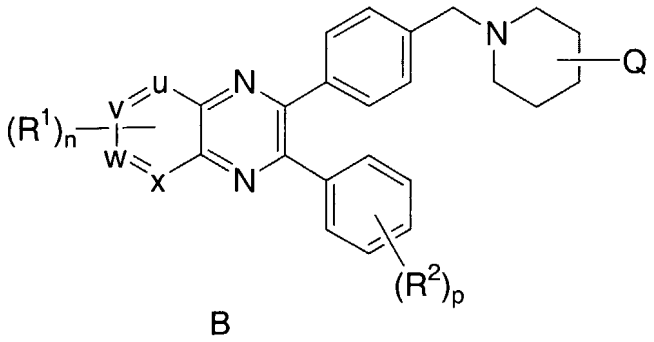
R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良い。

【００２１】

本発明の阻害剤の別の実施形態では、下記式Ｂによって示されるか、それの製薬上許容される塩または立体異性体である。

【００２２】

【化１１】



B

式中、

ａは０または１であり；

ｂは０または１であり；

ｍは０、１または２であり；

ｎは０、１、２または３であり；

ｐは０、１または２であり；

ｒは０または１であり；

ｓは０または１であり；

ｕ、ｖ、ｗおよびｘは独立に、ＣＨおよびＮから選択され；ただし、ｕ、ｖ、ｗおよびｘのうちでＮであることができるのは一つのみであり；

Ｑは、－NR^5R^6、フェニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、キノリニルおよびイソキノリニルから選択され；前記ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、キノリニルおよびイソキノリニルは１個もしくは２個のR^zで置換されていても良く；

R^1は独立に、

１）（Ｃ＝Ｏ）$_a$Ｏ$_b$Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、

２）（Ｃ＝Ｏ）$_a$Ｏ$_b$アリール、

３）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、

４）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、

５）（Ｃ＝Ｏ）$_a$Ｏ$_b$複素環、

６）（Ｃ＝Ｏ）$_a$Ｏ$_b$Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、

７）CO_2H、

８）ハロ、

９）ＣＮ、

１０）ＯＨ、

１１）Ｏ$_b$Ｃ$_1$～Ｃ$_6$パーフルオロアルキル、

１２）Ｏ$_a$（Ｃ＝Ｏ）$_b$$NR^5R^6$、

１３）NR^c（Ｃ＝Ｏ）NR^5R^6、

１４）Ｓ（Ｏ）$_m$$R^a$、

１５）Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^5R^6$、

１６）NR^cＳ（Ｏ）$_m$$R^a$、

１７）オキソ、

１８）ＣＨＯ、

１９）NO_2、

２０）$NR^c(C=O)O_bR^a$、
２１）$O(C=O)O_bC_1$～C_{10}アルキル、
２２）$O(C=O)O_bC_3$～C_8シクロアルキル、
２３）$O(C=O)O_b$アリール、および
２４）$O(C=O)O_b$－複素環
から選択され；
前記のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
R^2は独立に、
１）$(C=O)_aO_bC_1$～C_{10}アルキル、
２）$(C=O)_aO_b$アリール、
３）C_2～C_{10}アルケニル、
４）C_2～C_{10}アルキニル、
５）$(C=O)_aO_b$複素環、
６）$(C=O)_aO_bC_3$～C_8シクロアルキル、
７）CO_2H、
８）ハロ、
９）CN、
１０）OH、
１１）O_bC_1～C_6パーフルオロアルキル、
１２）$O_a(C=O)_bNR^5R^6$、
１３）$NR^c(C=O)NR^5R^6$、
１４）$S(O)_mR^a$、
１５）$S(O)_2NR^5R^6$、
１６）$NR^cS(O)_mR^a$、
１７）CHO、
１８）NO_2、
１９）$NR^c(C=O)O_bR^a$、
２０）$O(C=O)O_bC_1$～C_{10}アルキル、
２１）$O(C=O)O_bC_3$～C_8シクロアルキル、
２２）$O(C=O)O_b$アリール、および
２３）$O(C=O)O_b$－複素環
から選択され；
前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、R^zから選択される１個、２個または３個の置換基で置換されていても良く；
R^5およびR^6は独立に、
１）H、
２）$(C=O)O_bR^a$、
３）C_1～C_{10}アルキル、
４）アリール、
５）C_2～C_{10}アルケニル、
６）C_2～C_{10}アルキニル、
７）複素環、
８）C_3～C_8シクロアルキル、
９）SO_2R^a、および
１０）$(C=O)NR^b{}_2$
から選択され；
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良く；あるいは
R^5およびR^6がそれらが結合している窒素と一体となって、各環に５～７員を有し、

前記窒素以外にN、OおよびSから選択される１個もしくは２個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式もしくは二環式の複素環を形成していても良く；前記単環式もしくは二環式複素環は、R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良く；

R^zは、

１）（C＝O）$_r$O$_s$（C_1～C_{10}）アルキル、
２）O$_r$（C_1～C_3）パーフルオロアルキル、
３）（C_0～C_6）アルキレン－S（O）$_m$$R^a$、
４）オキソ、
５）OH、
６）ハロ、
７）CN、
８）（C＝O）$_r$O$_s$（C_2～C_{10}）アルケニル、
９）（C＝O）$_r$O$_s$（C_2～C_{10}）アルキニル、
１０）（C＝O）$_r$O$_s$（C_3～C_6）シクロアルキル、
１１）（C＝O）$_r$O$_s$（C_0～C_6）アルキレン－アリール、
１２）（C＝O）$_r$O$_s$（C_0～C_6）アルキレン－複素環、
１３）（C＝O）$_r$O$_s$（C_0～C_6）アルキレン－N（R^b）$_2$、
１４）C（O）R^a、
１５）（C_0～C_6）アルキレン－CO_2R^a、
１６）C（O）H、
１７）（C_0～C_6）アルキレン－CO_2H、
１８）C（O）N（R^b）$_2$、
１９）S（O）$_m$$R^a$、および
２０）S（O）$_2$NR^9R^{10}、
２１）NR^c（C＝O）O$_b$$R^a$、
２２）O（C＝O）O$_b$$C_1$～$C_{10}$アルキル、
２３）O（C＝O）O$_b$$C_3$～$C_8$シクロアルキル、
２４）O（C＝O）O$_b$アリール、および
２５）O（C＝O）O$_b$－複素環

から選択され；

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよび複素環は、R^b、OH、（C_1～C_6）アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、CN、O（C＝O）C_1～C_6アルキル、オキソおよびN（R^b）$_2$から選択される３個以下の置換基で置換されていても良く；

R^aは、（C_1～C_6）アルキル、（C_3～C_6）シクロアルキル、アリールまたは複素環であり；

R^bは、H、（C_1～C_6）アルキル、アリール、複素環、（C_3～C_6）シクロアルキル、（C＝O）OC_1～C_6アルキル、（C＝O）C_1～C_6アルキルまたはS（O）$_2$$R^a$であり；

R^cは、

１）H、
２）C_1～C_{10}アルキル、
３）アリール、
４）C_2～C_{10}アルケニル、
５）C_2～C_{10}アルキニル、
６）複素環、
７）C_3～C_8シクロアルキル、
８）C_1～C_6パーフルオロアルキル

から選択され；

前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、

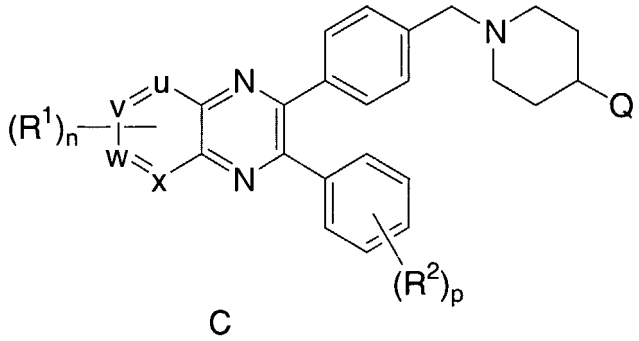
R^zから選択される１以上の置換基で置換されていても良い。

【００２３】

本発明の阻害剤の別の実施形態では、下記式Ｃによって示されるか、それの製薬上許容される塩または立体異性体である。

【００２４】

【化１２】



C

式中、

ａは０または１であり；

ｂは０または１であり；

ｍは０、１または２であり；

ｎは０、１、２または３であり；

ｐは０、１または２であり；

ｒは０または１であり；

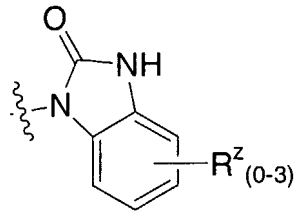
ｓは０または１であり；

ｕ、ｖ、ｗおよびｘは独立に、ＣＨおよびＮから選択され；ただし、ｕ、ｖ、ｗおよびｘのうちでＮであることができるのは一つのみであり；

Ｑは、－ＮＲ^{5}Ｒ^6、

【００２５】

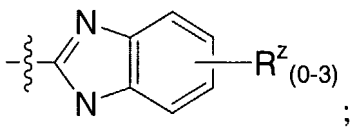
【化１３】



および

【００２６】

【化１４】



;

から選択され；

Ｒ^{1}は独立に、

１）（Ｃ＝Ｏ）$_a$Ｏ$_b$Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、

２）（Ｃ＝Ｏ）$_a$Ｏ$_b$アリール、

３）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、

４）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、

５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$複素環、
６）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
７）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
８）ハロ、
９）ＣＮ、
１０）ＯＨ、
１１）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル、
１２）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１３）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１４）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１５）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
１６）ＮＲ^{c}Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１７）オキソ、
１８）ＣＨＯ、
１９）ＮＯ$_{2}$、
２０）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
２１）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２２）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
２３）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、および
２４）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$－複素環
から選択され；
前記のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、複素環およびシクロアルキルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{2}は独立に、
１）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
２）アリール、
３）複素環、
４）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
５）ハロ、
６）ＣＮ、
７）ＯＨ、
８）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、
から選択され；
前記アルキル、アリールおよび複素環は、Ｒ^{z}から選択される１個、２個または３個の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は独立に、
１）Ｈ、
２）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
３）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
４）アリール、
５）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
６）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
７）複素環、
８）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
９）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{a}、および
１０）（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ$^{b}{}_{2}$
から選択され；
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良く；あるいは
Ｒ^{z}は、

１）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、
２）Ｏ$_{r}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）パーフルオロアルキル、
３）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
４）オキソ、
５）ＯＨ、
６）ハロ、
７）ＣＮ、
８）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、
９）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、
１０）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、
１１）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－アリール、
１２）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－複素環、
１３）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１４）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、
１５）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、
１６）Ｃ（Ｏ）Ｈ、
１７）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｈ、
１８）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１９）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、および
２０）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
２１）ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｒ^{a}、
２２）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２３）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
２４）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、および
２５）Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$－複素環
から選択され；
前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよび複素環は、Ｒ^{b}、ＯＨ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、ハロゲン、ＣＯ$_{2}$Ｈ、ＣＮ、Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、オキソおよびＮ（Ｒ^{b}）$_{2}$から選択される３個以下の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{a}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、アリールまたは複素環であり；
Ｒ^{b}は、Ｈ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、アリール、複素環、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、（Ｃ＝Ｏ）ＯＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたはＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}であり；
Ｒ^{c}は、
１）Ｈ、
２）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
３）アリール、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
５）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
６）複素環、
７）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
８）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$パーフルオロアルキル
から選択され；
前記アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、アルケニルおよびアルキニルは、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良い。

【００２７】

本発明の具体的な化合物には、
１－｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４

－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
１－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（２－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（２－フェニルキノリン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（６，７－ジアミノ－３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
２－（４－｛［３－（１Ｈ－インドール－３－イル）ピロリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン；
１－（１－｛４－［３－（２－アミノフェニル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
３，４－ジクロロ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
４－シアノ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
２，６－ジフルオロ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－３－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；
２，５－ジフルオロ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
３，５－ジフルオロ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］－３－［（１，３－チアゾール－４－イルカルボニル）アミノ］ピロリジニウム；
４－［（｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝アミノ）カルボニル］－１，３－チアゾリジン－３－イウム；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（７－アミノ－３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
３－フェニル－２－［４－（｛（３Ｒ）－３－［（１，３－チアゾール－５－イルカルボニル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝メチル）フェニル］キノキザリン－６－カルボン酸；
２－フェニル－３－［４－（｛（３Ｒ）－３－［（１，３－チアゾール－５－イルカルボニル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝メチル）フェニル］キノキザリン－６－カルボン酸；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル

）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（２－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（５－ヒドロキシ－３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－（３－メチルフェニル）－Ｎ′－｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝尿素；
Ｎ－（４－メトキシフェニル）－Ｎ′－｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝尿素；
Ｎ－（３－メトキシフェニル）－Ｎ′－｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝尿素；
３－｛［（｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝アミノ）カルボニル］アミノ｝安息香酸メチル；
Ｎ－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－Ｎ′－｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝尿素；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－５－オール；
$Ｎ^{2}$，$Ｎ^{2}$－ジメチル－$Ｎ^{1}$－［３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－イル］グリシンアミド；
９－｛１－［４－（３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
３－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（６－クロロ－３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（７－クロロ－３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（２－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－５－オール；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
２－（４－｛［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン；
２－（４－｛［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－アミン；
３－（４－｛［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－アミン；

２－（４－｛［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン；
１－｛１－［４－（３－フェニルキノリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［３－フェニル－６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［３－フェニル－７－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
９－（１－｛４－［３－フェニル－７－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－（１－｛４－［３－フェニル－６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
N^2，N^2－ジメチル－N^1－［２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］グリシンアミド；
N^2，N^2－ジメチル－N^1－［３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］グリシンアミド；
１－｛１－［４－（２－アミノ－４－ヒドロキシ－７－フェニルプテリジン－６－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
２－デオキシ－２－（｛［２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］カルボニル｝アミノ）－Ｄ－アラビノ－ヘキソピラノース；
２－デオキシ－２－（｛［３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－イル］カルボニル｝アミノ）－Ｄ－アラビノ－ヘキソピラノース；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル２－（アセチルアミノ）－２－デオキシ－Ｄ－グルコピラノシド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－イル２－（アセチルアミノ）－２－デオキシ－Ｄ－グルコピラノシド；
３－（４－｛［４－ヒドロキシ－４－フェニルピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（キナゾリン－２－オン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナゾリン；
３－（４－｛［４－（ピリド－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
３－（４－｛［３－（ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル

｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－メチルキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－クロロキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－（１－アセチルアミノプロプ－２－イル）キナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－メチルスルホニルキナキゾリン；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸エチル；
Ｎ－［３－（２－ヒドロキシエチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（２－フェニル－２－ヒドロキシエチル）－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル）フェニル）－３－フェニル－６－フルオロキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－シアノキナキゾリン；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－（５－ヒドロキシペンチル）－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）－２，２－ジメチルプロピル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１

－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－メチルスルホンアミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－メトキシキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－ニトロキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－トリフルオロメチルキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－アミノキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－メチルキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－クロロキナキゾリン；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸エチル；
Ｎ－［３－（２－ヒドロキシエチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（２－フェニル－２－ヒドロキシエチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－フルオロキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－シアノキナキゾリン；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；

Ｎ－（５－ヒドロキシペンチル）－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）－２，２－ジメチルプロピル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－メチルスルホンアミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－メトキシキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－ニトロキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－トリフルオロメチルキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－アミノキナキゾリン；
７－クロロ－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
７－メチル－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
６－クロロ－７－フルオロ－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
６，７－ジクロロ－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
７－クロロ－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
７－メチル－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
６－クロロ－７－フルオロ－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン；
６，７－ジクロロ－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン；
Ｎ－［２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－イル］メチルスルホンアミド；

２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
７－メチル－２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
７－メチル－３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
７－クロロ－２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
７－クロロ－３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－７－メチル－２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－７－メチル－２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－メトキシキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－メトキシキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－フルオロキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－フルオロキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－シアノキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－シアノキナキゾリン；
Ｎ－イソプロピル－Ｎ′－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）尿素；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－Ｎ′－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）尿素；
Ｎ－フェニル－Ｎ′－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）尿素；
Ｎ－（４－ブロモベンジル）－Ｎ′－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）尿素；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）ベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）－４－ブロモベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）ベンジルスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）－３，４－ジメトキシベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）チエン－２－イルスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）２，２，２－トリフルオロエチルスルホンアミド；

Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）キノリン－７－イルスルホンアミド；
４－フェニル－１－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－トリアゾール－２－オン；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）１，２，３，４，５－トリフルオロフェニルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）－４－アセトアミドフェニルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）－３－クロロプロピルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）－４－クロロフェニルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）ブチルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）メチルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）エチルスルホンアミド；
１－｛１－［４－（２－フェニルベンゾ［ｆ］キノキザリン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（３－フェニルベンゾ［ｆ］キノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－８－カルボン酸エチル；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－５－カルボン酸エチル；
２－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝ベンズイミダゾール；２－｛１－［４－（３－フェニルピリド［４，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝ベンズイミダゾール；
２－｛１－［４－（３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝ベンズイミダゾール；
２－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，２－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝ベンズイミダゾール；
１－［１－（４－｛６－［（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル］－３－フェニルキノキザリン－２－イル｝ベンジル）ピペリジン－４－イル］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－［４－（アミノスルホニル）ベンジル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
１－｛１－［４－（６－ベンゾイル－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－［１－（４－｛６－［（４－アミノフェニル）スルホニル］－３－フェニルキノキザリン－２－イル｝ベンジル）ピペリジン－４－イル］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－｛２－［３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミ

ダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－イル］エチル｝アセトアミド；
１－（１－｛４－［７－（メチルスルホニル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－｛２－［２－（４－｛［４－（ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］エチル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［２－（４－｛［４－（ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］エチル｝アセトアミド；
１－｛１－［４－（６－ベンゾイル－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（６－ベンゾイル－２－フェニルキノキザリン－３－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－［１－（４－｛７－［（４－アミノフェニル）スルホニル］－３－フェニルキノキザリン－２－イル｝ベンジル）ピペリジン－４－イル］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（７－ベンゾイル－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－［１－（４－｛７－［（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル］－３－フェニルキノキザリン－２－イル｝ベンジル）ピペリジン－４－イル］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－［４－（アミノスルホニル）ベンジル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－２－［２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］エチル｝アセトアミド；
１－｛４－［６－（メチルスルホニル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［６－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［７－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［７－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
２－（４－｛［４－（１Ｈ－インドール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル）フェニル）－６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン；
３－（４－｛［４－（１Ｈ－インドール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－２－フェニルキノキザリン；

２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－１，８－ナフチリジン；
１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン；
９－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
１－｛１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン；
１－｛１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン４－オキサイド；
１－｛１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－メチル－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボキサミド；
７－ブロモ－２－（４－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イ

ル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－６－メチル－３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン；
７－ブロモ－３－（４－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン；
７－ブロモ－６－メチル－２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン；
７－ブロモ－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル）フェニル）－２－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン；
１－｛１－［４－（４－アミノ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（４－アミノ－２－ヒドロキシ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；および
１－｛１－［４－（２，４－ジアミノ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
またはこれらの製薬上許容される塩もしくは立体異性体などがある。

【００２８】

本発明の化合物の例には、
１－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
１－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（２－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（２－フェニルキノリン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（６，７－ジアミノ－３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
２－（４－｛［３－（１Ｈ－インドール－３－イル）ピロリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン；
１－（１－｛４－［３－（２－アミノフェニル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
３，４－ジクロロ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
４－シアノ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベ

ンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
２，６－ジフルオロ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－３－（トリフルオロメチル）ベンズアミド；
２，５－ジフルオロ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
３，５－ジフルオロ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］－３－［（１，３－チアゾール－４－イルカルボニル）アミノ］ピロリジニウム；
４－［（｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝アミノ）カルボニル］－１，３－チアゾリジン－３－イウム；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（７－アミノ－３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
３－フェニル－２－［４－（｛（３Ｒ）－３－［（１，３－チアゾール－５－イルカルボニル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝メチル）フェニル］キノキザリン－６－カルボン酸；
２－フェニル－３－［４－（｛（３Ｒ）－３－［（１，３－チアゾール－５－イルカルボニル）アミノ］ピロリジン－１－イル｝メチル）フェニル］キノキザリン－６－カルボン酸；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（２－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（５－ヒドロキシ－３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－（３－メチルフェニル）－Ｎ′－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝尿素；
Ｎ－（４－メトキシフェニル）－Ｎ′－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝尿素；
Ｎ－（３－メトキシフェニル）－Ｎ′－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝尿素；
３－｛［（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝アミノ）カルボニル］アミノ｝安息香酸メチル；
Ｎ－［４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－Ｎ′－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］アゼチジン－３－イル｝尿素；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－５－オール；
N^2，N^2－ジメチル－N^1－［３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］グリシンアミド；
９－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
３－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－アミン；

９－｛１－［４－（６－クロロ－３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（７－クロロ－３－フェニルキノキサリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（２－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－５－オール；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
２－（４－｛［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン；
２－（４－｛［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－アミン；
３－（４－｛［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－アミン；
２－（４－｛［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン；
１－｛１－［４－（３－フェニルキノリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［３－フェニル－６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキサリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［３－フェニル－７－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキサリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
９－（１－｛４－［３－フェニル－７－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキサリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－（１－｛４－［３－フェニル－６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキサリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
N^2，N^2－ジメチル－N^1－［２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－イル］グリシンアミド；
N^2，N^2－ジメチル－N^1－［３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－イル］グリシンアミド；
１－｛１－［４－（２－アミノ－４－ヒドロキシ－７－フェニルプテリジン－６－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－カルボキサミド；

Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
２－デオキシ－２－（｛［２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］カルボニル｝アミノ）－Ｄ－アラビノ－ヘキソピラノース；
２－デオキシ－２－（｛［３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－イル］カルボニル｝アミノ）－Ｄ－アラビノ－ヘキソピラノース；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル２－（アセチルアミノ）－２－デオキシ－Ｄ－グルコピラノシド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－イル２－（アセチルアミノ）－２－デオキシ－Ｄ－グルコピラノシド；
３－（４－｛［４－ヒドロキシ－４－フェニルピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（キナゾリン－２－オン－３－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（ピリド－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
３－（４－｛［３－（ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－メチルキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－クロロキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－（１－アセチルアミノプロプ－２－イル）キナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－メチルスルホニルキナキゾリン；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸エチル；
Ｎ－［３－（２－ヒドロキシエチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジ

ヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（２－フェニル－２－ヒドロキシエチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
２－（４－（［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－フルオロキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－シアノキナキゾリン；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－（５－ヒドロキシペンチル）－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）－２，２－ジメチルプロピル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－メチルスルホンアミド；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－メトキシキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－ニトロキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－トリフルオロメチルキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチルＬフェニル）－３－フェニル－６－アミノキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－メチルキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－クロロキナキゾリン；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；

３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
３－（４－（［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸エチル；
Ｎ－［３－（２－ヒドロキシエチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（２－フェニル－２－ヒドロキシエチル）－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル）フェニル）－２－フェニル－６－フルオロキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－シアノキナキゾリン；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－（５－ヒドロキシペンチル）－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）－２，２－ジメチルプロピル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル］－３－（４－｛（４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－メチルスルホンアミド；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－メトキシキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－ニトロキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－トリフルオロメチルキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－アミノキナキゾリン；
７－クロロ－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキ

ゾリン－６－スルホンアミド；
７－メチル－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
６－クロロ－７－フルオロ－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
６，７－ジクロロ－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン；
７－クロロ－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
７－メチル－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
６－クロロ－７－フルオロ－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン；
６，７－ジクロロ－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン；
Ｎ－［２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－イル］メチルスルホンアミド；
２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸；
７－メチル－２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
７－メチル－３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
７－クロロ－２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
７－クロロ－３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－スルホンアミド；
Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－７－メチル－２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－７－メチル－２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－メトキシキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－メトキシキナキゾリン；
２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－フルオロキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－フルオロキナキゾリン；

２－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニル－６－シアノキナキゾリン；
３－（４－｛［４－（ベンズアミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニル－６－シアノキナキゾリン；
Ｎ－イソプロピル－Ｎ′－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）尿素；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－Ｎ′－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）尿素；
Ｎ－フェニル－Ｎ′－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）尿素；
Ｎ－（４－ブロモベンジル）－Ｎ′－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）尿素；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）ベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）－４－ブロモベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）ベンジルスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）－３，４－ジメトキシベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）チエン－２－イルスルホンアミド；
Ｎ－（｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）２，２，２－トリフルオロエチルスルホンアミド；
Ｎ－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル｝メチル）キノリン－７－イルスルホンアミド；
４－フェニル－１－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－トリアゾール－２－オン；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）１，２，３，４，５－トリフルオロフェニルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）－４－アセトアミドフェニルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）－３－クロロプロピルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）－４－クロロフェニルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）ブチルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）メチルスルホンアミド；
Ｎ－（１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－３－イル）エチルスルホンアミド；
１－｛１－［４－（２－フェニルベンゾ［ｆ］キノキザリン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（３－フェニルベンゾ［ｆ］キノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－８－

カルボン酸エチル；
２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－５－カルボン酸エチル；
２－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝ベンズイミダゾール；
２－｛１－［４－（３－フェニルピリド［４，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝ベンズイミダゾール；
２－｛１－［４－（３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝ベンズイミダゾール；
２－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，２－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝ベンズイミダゾール；
１－［１－（４－｛６－［（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル］－３－フェニルキノキザリン－２－イル｝ベンジル）ピペリジン－４－イル］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－［４－（アミノスルホニル）ベンジル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
１－｛１－［４－（６－ベンゾイル－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－［１－（４－｛６－［（４－アミノフェニル）スルホニル］－３－フェニルキノキザリン－２－イル｝ベンジル）ピペリジン－４－イル］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－｛２－［３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－イル］エチル｝アセトアミド；
１－（１－｛４－［７－（メチルスルホニル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－｛２－［２－（４－｛［４－（ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］エチル｝アセトアミド；
Ｎ－｛２－［２－（４－｛［４－（ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－イル］エチル｝アセトアミド；
１－｛１－［４－（６－ベンゾイル－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（６－ベンゾイル－２－フェニルキノキザリン－３－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－［１－（４－｛７－［（４－アミノフェニル）スルホニル］－３－フェニルキノキザリン－２－イル｝ベンジル）ピペリジン－４－イル］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（７－ベンゾイル－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－［１－（４－｛７－［（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル］－３－フェニルキノキザリン－２－イル｝ベンジル）ピペリジン－４－イル］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
Ｎ－［４－（アミノスルホニル）ベンジル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；

Ｎ－｛２－［２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－イル］エチル｝アセトアミド；
１－｛４－［６－（メチルスルホニル）－３－フェニルキノキサリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛４－［６－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［７－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［７－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
２－（４－｛［４－（１Ｈ－インドール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン；
３－（４－｛［４－（１Ｈ－インドール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－２－フェニルキノキサリン；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキサリン；
１－（１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン；
９－（１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノリン－２－イル］ベンジル）ピペリジン－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
１－｛１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン；
１－｛１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン４－オキサイド；
２－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン

－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボン酸；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－メチル－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－３－（４－｛［４－（２－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボン酸；
３－（４－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボン酸；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（６－フルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
１－｛１－［４－（４－アミノ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（４－アミノ－２－ヒドロキシ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；および
１－｛１－［４－（２，４－ジアミノ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン
のＴＦＡ塩などがある。

【００２９】

１実施形態において、本発明の具体的な化合物には、
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド；
４－シアノ－Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝ベンズアミド；
Ｎ－｛（３Ｒ）－１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピロリジン－３－イル｝－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－｛１－［４－（３－フェニルピリド［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－９Ｈ－プリン－６－アミン；
２－（４－｛［４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボン酸；

１－｛１－［４－（３－フェニルキノリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［３－フェニル－６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［３－フェニル－７－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
９－（１－｛４－［３－フェニル－７－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
９－（１－｛４－［３－フェニル－６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン；
１－｛１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジルピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン４－オキサイド；
１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－（１－｛４－［７－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（４－アミノ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
１－｛１－［４－（４－アミノ－２－ヒドロキシ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；および
１－｛１－［４－（２，４－ジアミノ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン；
またはこれらの製薬上許容される塩もしくは立体異性体などがある。

【００３０】

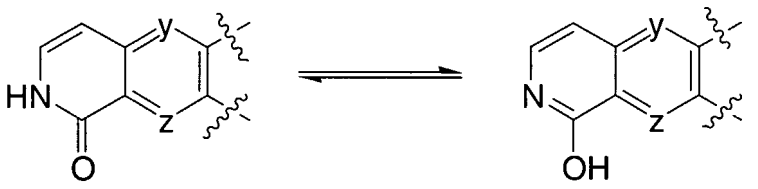
本発明の化合物は、不斉中心、キラル軸およびキラル面（Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ ａｎｄ Ｓ．Ｈ．Ｗｉｌｅｎ，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４，ｐｐ．１１１９－１１９０に記載のもの）を有することができ、ラセミ体、ラセミ混合物として、そして個々のジアステレオマーとして得られる場合があり、光学異性体などの全ての可能な異性体およびそれらの混合物、全てのそのような立体異性体は本発明に含まれる。

【００３１】

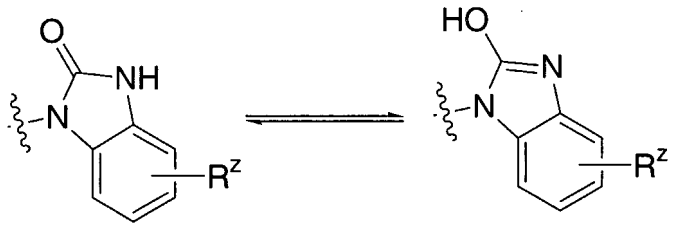
さらに、本明細書に開示の化合物は互変異体として存在する場合があり、一方の互変異体のみが描かれていたとしても、両方の互変異体が本発明の範囲に包含されるものである。例えば、下記の化合物Ａに対する特許請求は、互変異体構造Ｂを含み、その逆も当てはまり、さらにはそれらの混合物も含むものであることは明らかである。ベンズイミダゾロニル部分の２つの互変異体も、本発明の範囲に含まれる。

【００３２】

【化１５】



A B

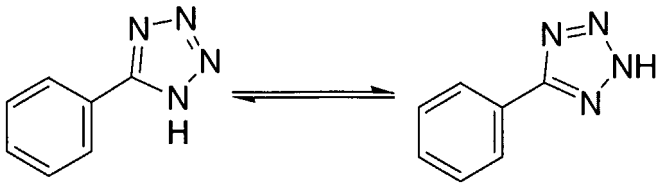


【００３３】

テトラゾール類は、１Ｈ／２Ｈ互変異体の混合物として存在する。テトラゾール部分の互変異体も、本発明の範囲に含まれる。

【００３４】

【化１６】



1H 互変異体 2H 互変異体

【００３５】

いずれかの変数（例：Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{z}など）が、いずれかの構成要素に複数個存在する場合、各場合についてのそれの定義は、他のいずれの場合でも独立である。さらに、置換基および変数の組合せは、そのような組合せによって安定な化合物が得られる場合にのみ許容される。置換基から環系に引かれた線は、示された結合が置換可能な環原子のいずれに結合していても良いことを表す。環系が多環である場合、その結合は近位の環のみ上のいずれか好適な炭素に結合しているものとする。

【００３６】

当業者が本発明の化合物上の置換基および置換パターンを選択して、化学的に安定であって、容易に入手可能な原料から当業界で公知の技術ならびに下記に記載の方法によって容易に合成可能な化合物を提供できることは明らかである。置換基自体が複数の基で置換されている場合、安定な構造が得られる限りにおいて、それらの複数の基は同一炭素上にあっても異なる炭素上にあっても良いことは明らかである。「１以上の置換基で置換されていても良い」という表現は、「少なくとも１個の置換基で置換されていても良い」という表現と等価であると理解すべきであり、そのような場合、好ましい実施形態は、０～４個の置換基を有し、より好ましい実施形態は０～３個の置換基を有する。

【００３７】

本明細書で使用される場合に「アルキル」とは、指定された数の炭素原子を有する分岐および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素を含むものである。例えば、「Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル」の場合のようなＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$は、直鎖または分岐の配置で１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の炭素を有する基を含むものと定義される。例えば「Ｃ$_{1}$～Ｃ

$_{10}$アルキル」は具体的には、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、ｉ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどを含む。「シクロアルキル」という用語は、指定数の炭素原子を有する単環式飽和脂肪族炭化水素基を意味する。例えば「シクロアルキル」には、シクロプロピル、メチル－シクロプロピル、２，２－ジメチル－シクロブチル、２－エチル－シクロペンチル、シクロヘキシルなどがある。

【００３８】

「アルコキシ」は、酸素架橋を介して結合した指定数の炭素原子の環状もしくは非環状アルキル基を表す。従って「アルコキシ」は、上記のアルキルおよびシクロアルキルの定義を包含するものである。

【００３９】

炭素原子数の指定がない場合、「アルケニル」という用語は、２～１０個の炭素原子および少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を有する直鎖、分岐もしくは環状の非芳香族炭化水素基を指す。好ましくは、１個の炭素－炭素二重結合が存在し、４個までの非芳香族炭素－炭素二重結合が存在し得る。そこで「C_2～C_6アルケニル」とは、２～６個の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。アルケニル基には、エテニル、プロペニル、ブテニル、２－メチルブテニルおよびシクロヘキセニルなどがある。アルケニル基の直鎖、分岐または環状部分が二重結合を有することができ、置換アルケニル基が示されている場合には置換されていても良い。

【００４０】

「アルキニル」という用語は、２～１０個の炭素原子および少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を有する直鎖、分岐もしくは環状の炭化水素基を指す。３個までの炭素－炭素三重結合が存在していても良い。従って、「C_2～C_6アルキニル」とは、２～６個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基には、エチニル、プロピニル、ブチニル、３－メチルブチニルなどがある。アルキニル基の直鎖、分岐または環状部分が三重結合を有することができ、置換アルキニル基が示されている場合には置換されていても良い。

【００４１】

ある場合には、置換基は（C_0～C_6）アルキレン－アリールのようにゼロを含む炭素範囲で定義することができる。アリールがフェニルであるとした場合、それの定義はフェニル自体ならびに－CH_2Ph、－CH_2CH_2Ph、$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)Ph$などを含むものと考えられる。

【００４２】

本明細書で使用される場合の「アリール」とは、各環７個以下の原子の安定な単環式もしくは二環式の炭素環であって、少なくとも１個の環が芳香族であるものを意味するものである。そのようなアリール要素の例には、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルおよびビフェニルなどがある。アリール置換基が二環式であり、１個の環が非芳香族である場合、結合は芳香族環を介したものであることは明らかである。

【００４３】

本明細書で使用されるヘテロアリールという用語は、各環７個以下の原子の安定な単環式もしくは二環式環であって、少なくとも１個の環が芳香族であり、Ｏ、ＮおよびＳからなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を有するものを表す。この定義の範囲に含まれるヘテロアリール基には、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、キノキザリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラヒドロキノリンなどがあるが、これらに限定されるものではない。以下の複素環の定義と同様に、「ヘテロアリール」も含窒素ヘテロアリールのＮ－オキサイド誘導体を含むものと理解される。ヘテロアリール置換基が二環式であり、一つの環が非芳香族であるかヘテロ原子を含まない場合、結合はそれぞれ、芳香族環または含ヘテロ原子環を介したもので

あることは明らかである。置換基Ｑについてのそのようなヘテロアリール部分には、２－ベンズイミダゾリル、２－キノリニル、３－キノリニル、４－キノリニル、１－イソキノリニル、３－イソキノリニルおよび４－イソキノリニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【００４４】

本明細書で使用される「複素環」または「複素環系」という用語は、Ｏ、ＮおよびＳからなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を有する５～１０員の芳香族もしくは非芳香族複素環を意味するものであり、二環式の基を含む。従って「複素環系」は、上記のヘテロアリール類、ならびにそれらのジヒドロおよびテトラヒドロ類縁体を含むものである。「複素環系」のさらに別の例には、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキザリニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、１，４－ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン－２－オニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニル、ならびにこれらのＮ－オキサイドなどがあるが、これらに限定されるものではない。複素環置換基の結合は、炭素原子を介したもの、またはヘテロ原子を介したものであることができる。

【００４５】

本明細書で使用される「複素環」または「複素環式」は、Ｏ、ＮおよびＳからなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を有する５員～１０員の芳香族もしくは非芳香族の複素環を意味するものであり、二環式の基を含む。従って、「複素環」には、上記のヘテロアリールとともに、それらのジヒドロおよびテトラヒドロ類縁体が含まれる。「複素環」のさらに別の例には、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキザリニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、１，４－ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン－２－オンイル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、

ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニル、ならびにこれらのＮ－オキサイドなどがあるが、これらに限定されるものではない。複素環置換基の結合は、炭素原子を介して、あるいはヘテロ原子を介して行うことができる。

【００４６】

好ましくは複素環は、２－アゼピノン、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、２－ジアザピノン、イミダゾリル、２－イミダゾリジノン、インドリル、イソキノリニル、モルホリニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、ピロリジニル、２－ピペリジノン、２－ピリミジノン、２－ピロリジノン、キノリニル、テトラゾリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニルおよびチエニルから選択される。

【００４７】

当業者には明らかなように、本明細書で使用される「ハロ」または「ハロゲン」とは、塩素、フッ素、臭素およびヨウ素を含むものである。

【００４８】

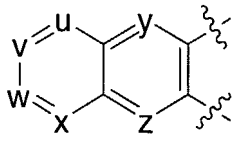
本明細書で使用される場合、別段の具体的な断りがない限り、置換アルキル、置換シクロアルキル、置換アロイル、置換アリール、置換ヘテロアロイル、置換ヘテロアリール、置換アリールスルホニル、置換ヘテロアリールスルホニルおよび置換複素環には、化合物の残りの部分への結合箇所以外に、１～４個の置換基（好ましくは１～３個）を含む部分が含まれる。好ましくはそのような置換基は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CF_3、NH_2、Ｎ（C_1～C_6アルキル）$_2$、NO_2、ＣＮ、（C_1～C_6アルキル）Ｏ－、（アリール）Ｏ－、－ＯＨ、（C_1～C_6アルキル）Ｓ（Ｏ）$_m$－、（C_1～C_6アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、H_2N－Ｃ（ＮＨ）－、（C_1～C_6アルキル）Ｃ（Ｏ）－、（C_1～C_6アルキル）ＯＣ（Ｏ）－、（C_1～C_6アルキル）ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－、フェニル、ピリジル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニル、フリル、イソチアゾリルおよびC_1～C_{20}アルキルなど（これらに限定されるものではない）を含む群から選択される。例えば、（C_1～C_6）アルキルは、ＯＨ、オキソ、ハロゲン、アルコキシ、ジアルキルアミノまたは複素環（モルホリニル、ピペリジニルなど）などから選択される１個、２個、３個もしくは４個の（好ましくは１個、２個または３個の）置換基で置換されていても良い。この場合、１個の置換基がオキソであり、他方のものがＯＨである場合、－Ｃ＝Ｏ）CH_2CH（ＯＨ）CH_3、－（Ｃ＝Ｏ）ＯＨ、－CH_2（ＯＨ）CH_2CH（Ｏ）などがその定義に含まれる。

【００４９】

下記式：

【００５０】

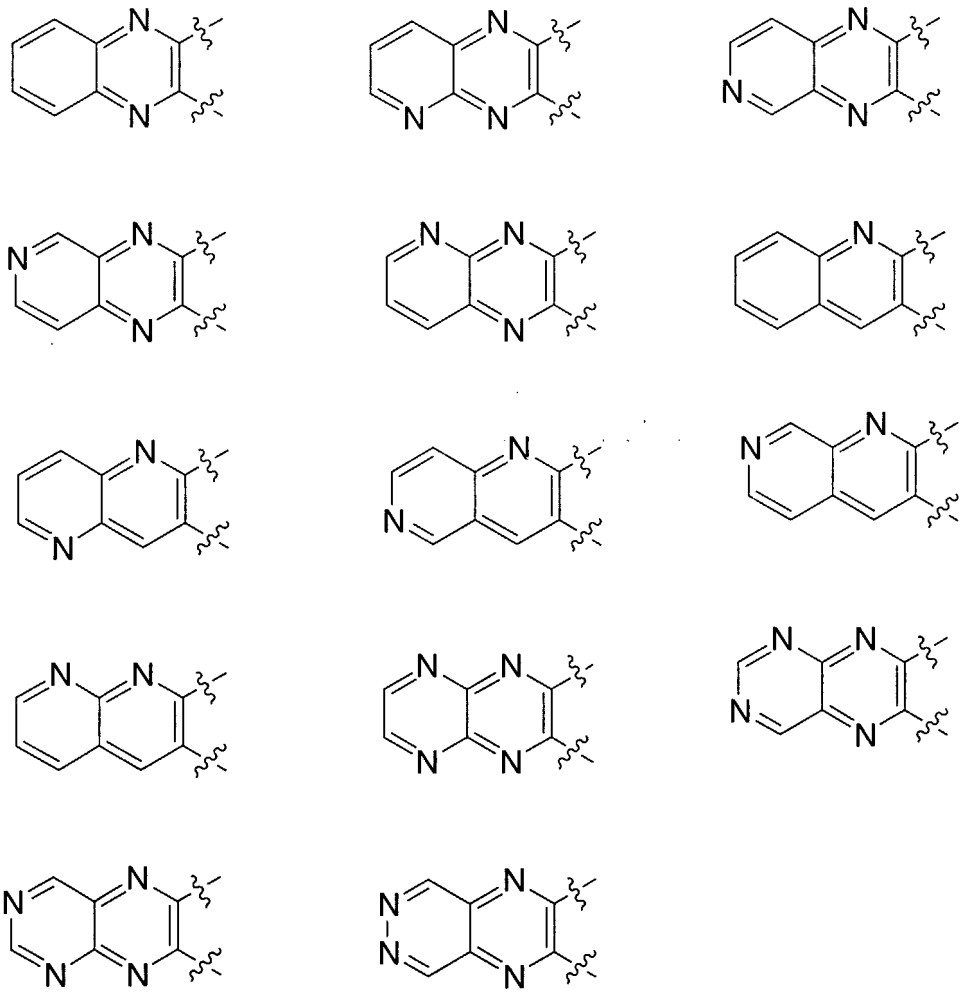
【化１７】



によって表される部分には、下記の構造：

【００５１】

【化１８】



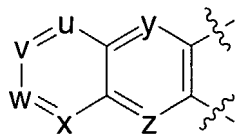
などがあるが、これらは説明のみを目的としたものであって、本発明を限定するものではない。

【００５２】

好ましくは、下記式：

【００５３】

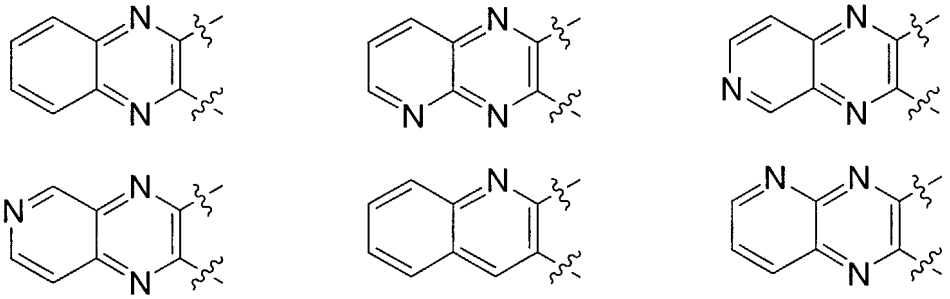
【化１９】



によって表される部分は、

【００５４】

【化２０】



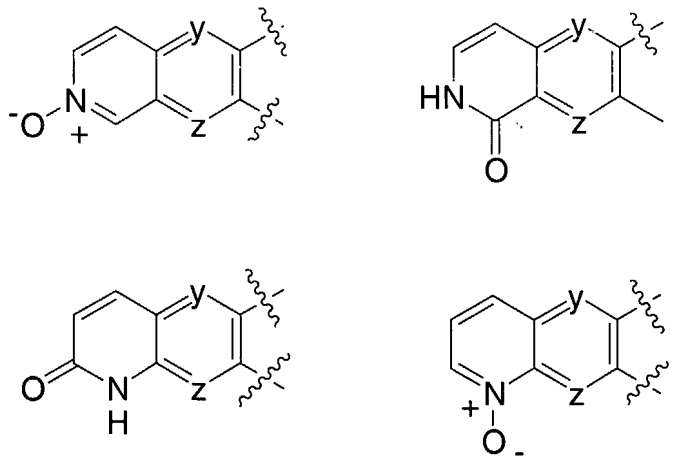
から選択される。

【００５５】

Ｒ[1]がオキソである場合に形成される部分には、下記の構造：

【００５６】

【化２１】



などがあるが、これらは説明のみを目的としたものであって、本発明を限定するものではない。

【００５７】

同一炭素上のＲ[3]およびＲ[4]の定義において、組み合わされて－（ＣＨ$_2$）$_t$－を形成する場合に形成される部分は、下記のものによって表される。

【００５８】

【化２２】

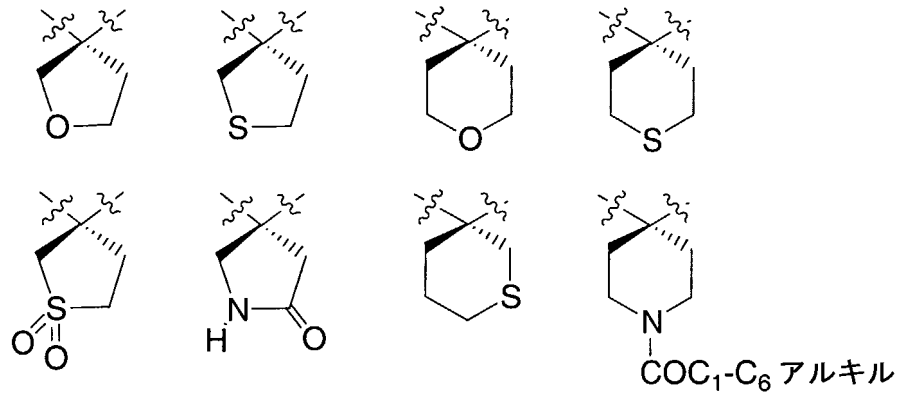


【００５９】

さらに、そのような環状部分はヘテロ原子を有していても良い。そのような含ヘテロ原子環状部分の例には、以下のものなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【００６０】

【化２３】

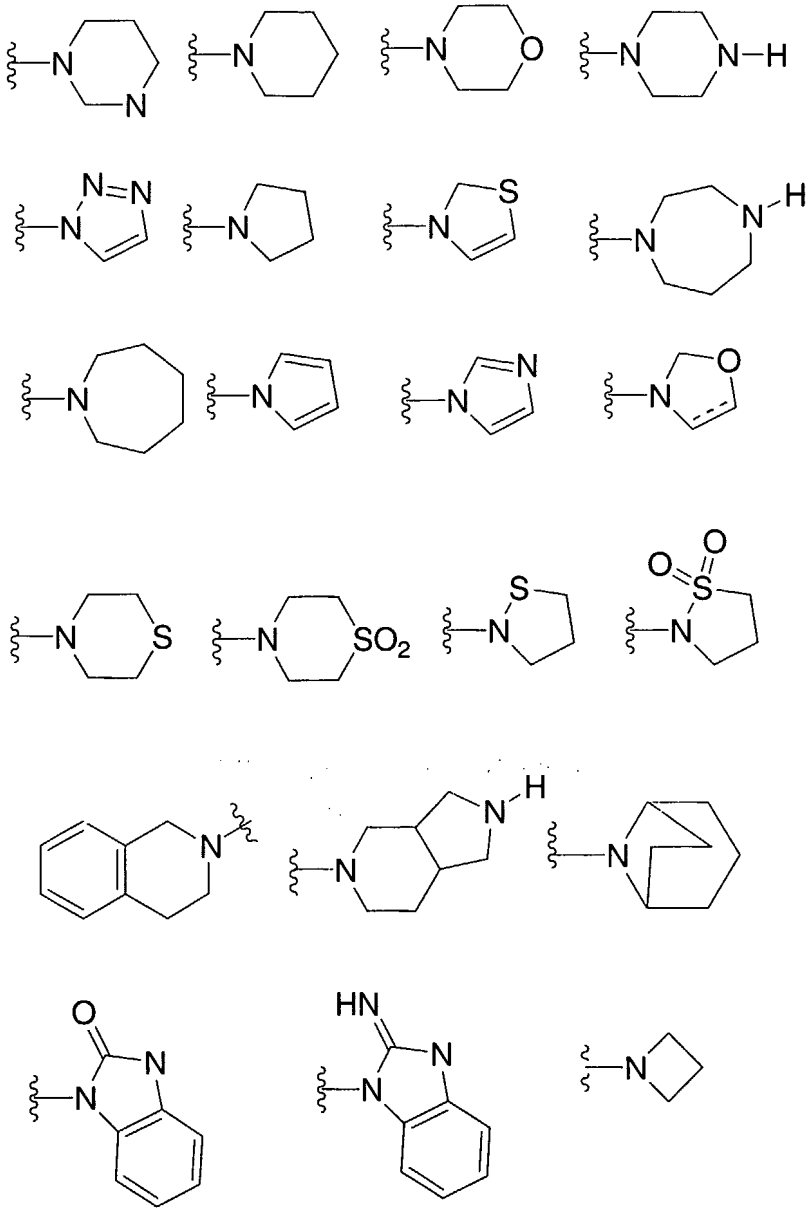


【００６１】

ある場合においてＲ^{5}およびＲ^{6}は、それらが結合している窒素と一体となって、各環が５～７員であり、前記窒素以外にＮ、ＯおよびＳから選択される１個もしくは２個の別のヘテロ原子を有していても良い単環式または二環式の複素環であって、Ｒ^{z}から選択される１以上の置換基で置換されていても良いものを形成し得るように定義される。そうして形成し得る複素環の例には、下記のものなどがあるが、これらに限定されるものではなく、留意すべき点として前記複素環はＲ^{z}から選択される１以上の（そして好ましくは１個、２個もしくは３個の）置換基で置換されていても良い。

【００６２】

【化２４】

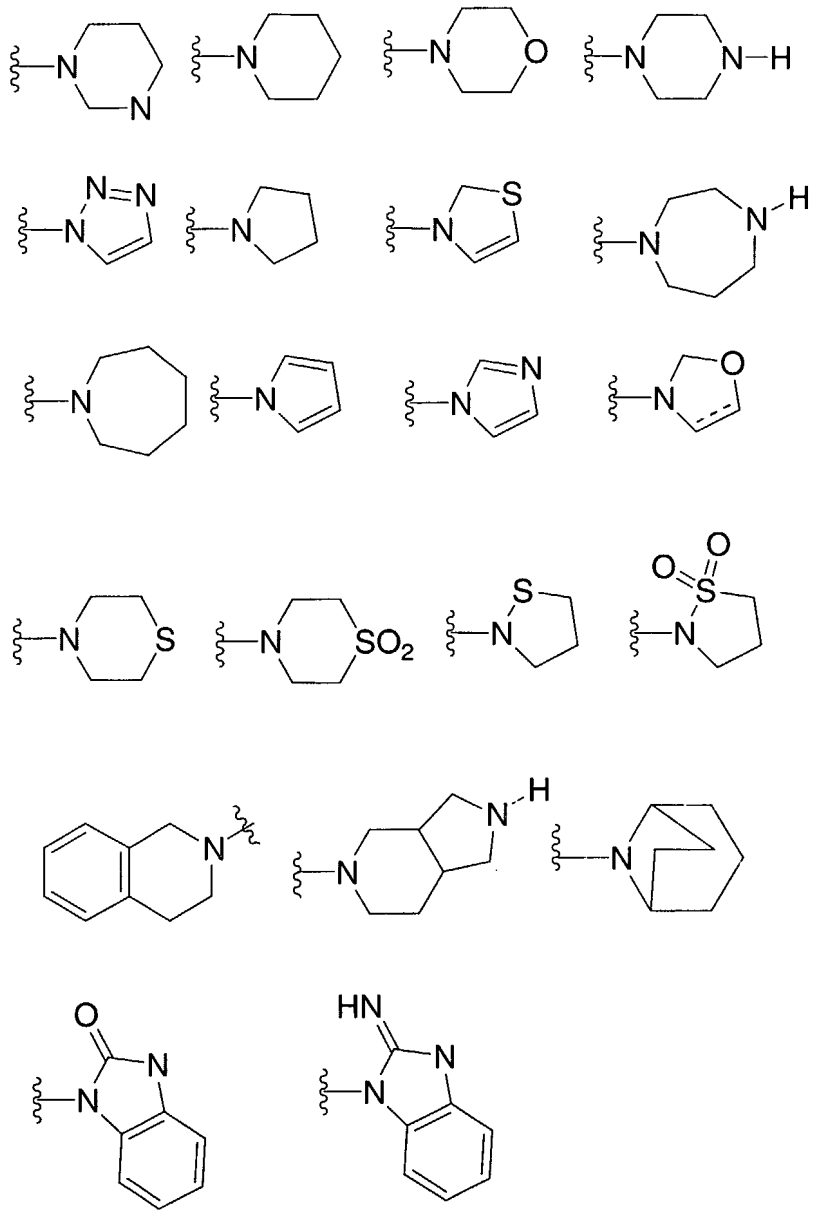


【００６３】

好ましくは、そうして形成し得る複素環の例には、下記のものなどがあるが、これらに限定されるものではなく、留意すべき点として前記複素環はＲ^{z}から選択される１以上の（そして好ましくは１個、２個もしくは３個の）置換基で置換されていても良い。

【００６４】

【化２５】



【００６５】
好ましくは、ｙおよびｚはＮである。
【００６６】
好ましくはＲ^{1}は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、アリール、複素環、ＳＯ$_{2}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－ＮＲ^{c}ＳＯ$_{2}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、（Ｃ＝Ｏ）ＯＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（Ｃ＝Ｏ）アリール、ＳＯ$_{2}$アリールおよびＳＯ$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}から選択され、これらは１～４個、好ましくは１～３個のＲ^{z}から選択される置換基で置換されていても良い。より好ましくは、Ｒ^{1}は－ＯＨ、－ＯＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルおよびテトラゾリルである。
【００６７】
好ましくはＲ^{2}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－ＯＨ、－ＯＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－ＣＦ$_{3}$、ＣＮおよびハロゲンから選択され、それらはＲ^{z}から選択される１個の置換基で置換されていても良い。
【００６８】
Ｒ^{3}およびＲ^{4}の定義において、Ｈおよび－ＣＨ$_{3}$から選択されることも好ましい。よ

り好ましいＲ^{3}およびＲ^{4}はＨである。

【００６９】

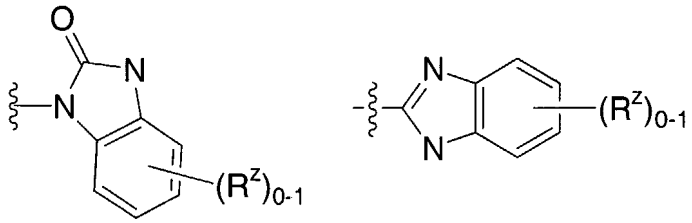
好ましくはＲ^{5}およびＲ^{6}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルおよびアリールから選択され、それらはＲ^{z}から選択される１～２個の置換基で置換されていても良く、あるいはＲ^{5}とＲ^{6}がそれらが結合している窒素と一体となって、Ｒ^{z}から選択される１～２個の置換基で置換されていても良い単環式もしくは二環式の複素環を形成している。より好ましくは、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、ＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから選択されるか、あるいはＲ^{5}とＲ^{6}がそれらが結合している窒素と一体となって、Ｒ^{z}から選択される１～２個の置換基で置換されていても良い単環式もしくは二環式の複素環を形成している。

【００７０】

好ましくはＱは、下記のものから選択される。

【００７１】

【化２６】



【００７２】

式中、Ｒ^{z}はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルおよびハロゲンから選択される。

【００７３】

本発明には、遊離型の式Ａの化合物、ならびにそれの製薬上許容される塩および立体異性体が含まれる。本明細書に例示の単離された具体的化合物の一部は、アミン化合物のプロトン化塩である。「遊離型」という用語は、非塩型でのアミン化合物を指す。包含される製薬上許容される塩は、本明細書に記載の具体的な化合物について例示される塩だけでなく、遊離型の式Ａの化合物の全ての代表的な塩も含むものである。記載されている具体的な塩化合物の遊離型は、当業界で公知の方法を用いて単離することができる。例えばその遊離型は、希ＮａＯＨ、炭酸カリウム、アンモニアおよび重炭酸ナトリウム水溶液などの好適な希塩基水溶液で塩を処理することで再生させることができる。遊離型は、極性溶媒中での溶解度のようなある種の物理特性において、それらの個々の塩型とは若干異なる可能性があるが、本発明に関しては、それ以外の点において酸塩および塩基塩は、それらの個々の遊離型と製薬上等価である。

【００７４】

本発明の化合物の製薬上許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性部分または酸性部分を有する本発明の化合物から合成することができる。通常、塩基性化合物の塩は、イオン交換クロマトグラフィーによって、あるいは好適な溶媒中もしくは各種組み合わせの溶媒中での化学量論量もしくは過剰量の所望の塩形成性無機もしくは有機酸と遊離塩基を反応させることで製造される。同様に酸性化合物の塩は、適切な無機もしくは有機塩基との反応によって形成される。

【００７５】

そこで、本発明の化合物の製薬上許容される塩には、塩基性の本発明の化合物を無機もしくは有機酸と反応させることで形成される本発明の化合物の従来の無毒性塩が含まれる。例えば、従来の無毒性塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導される塩、ならびに酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）な

どの有機酸から製造される塩などがある。

【００７６】

本発明の化合物が酸性である場合、好適な「製薬上許容される塩」とは、無機塩基および有機塩基などの製薬上許容される無毒性塩基から製造される塩を指す。無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、第二鉄塩、第一鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、第二マンガン塩、第一マンガン塩、カリウム塩、ナトリウム塩および亜鉛塩などがある。特に好ましいものは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩から選択される。製薬上許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ^{1}－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの１級、２級および３級アミン、天然置換アミンなどの置換アミン、環状アミンならびに塩基性イオン交換樹脂の塩などがある。

【００７７】

上記の製薬上許容される塩および他の代表的な製薬上許容される塩の製造については、バージらの報告（Ｂｅｒｇｅ，　ｅｔ　ａｌ．，　″Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ″，　Ｊ．　Ｐｈａｒｍ．　Ｓｃｉ．，　１９７７；　６６：　１－１９）により詳細に記載されている。

【００７８】

生理条件下では、カルボキシル基などの化合物中の脱プロトン化された酸性部分がアニオン性であることができ、その電荷が４級窒素原子などのプロトン化もしくはアルキル化された塩基性部分に対して分子内で均衡を取ったものとなる可能性があることから、本発明の化合物が分子内塩または両性イオンである可能性があることも留意すべきである。

【００７９】

本発明の化合物は、Ａｋｔの活性の阻害剤であり、したがって癌、特にＡｋｔおよび／またはＧＳＫ３の活性の異常と関連がある癌の治療において有用である。このような癌には、卵巣癌、膵臓癌および乳癌があるが、これらだけには限られない。

【００８０】

本発明の一実施形態では、本発明の化合物は、その阻害効果がＰＨドメインに依存する選択的阻害剤である。この実施形態では、本発明の化合物は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの阻害活性の低下を示すか、あるいはＰＨドメインが欠けている切断型Ａｋｔタンパク質に対してはｉｎ　ｖｉｔｒｏでの阻害活性は示さない。

【００８１】

別の実施形態では、本発明の化合物は、Ａｋｔ１の選択的阻害剤、Ａｋｔ２の選択的阻害剤、およびＡｋｔ１とＡｋｔ２両方の選択的阻害剤の群から選択される。

【００８２】

別の実施形態では、本発明の化合物は、Ａｋｔ１の選択的阻害剤、Ａｋｔ２の選択的阻害剤、Ａｋｔ３の選択的阻害剤、および３つのＡｋｔイソ型の２つの選択的阻害剤の群から選択される。

【００８３】

別の実施形態では、本発明の化合物は、３つすべてのＡｋｔイソ型の選択的阻害剤であるが、改変されてＰＨドメイン、ヒンジ領域、またはＰＨドメインとヒンジ領域の両方が欠失している、１つ、２つまたはすべての、このようなＡｋｔイソ型の阻害剤ではない。

【００８４】

さらに本発明は、薬剤として有効な量の本発明の化合物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、Ａｋｔ活性を阻害する方法を対象とする。

【００８５】
本発明の化合物は、標準的な薬剤の慣習に従って、哺乳動物、好ましくはヒトに、単独で、あるいは好ましくは薬剤として許容される担体、薬剤組成物中の賦形剤または希釈剤と組み合わせて、投与することができる。本発明の化合物は、静脈内、筋肉内、腹膜内、皮下、直腸および局所的投与経路を含めて、経口的または非経口的に投与することができる。

【００８６】
有効成分を含む医薬組成物は、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ剤、水系もしくは油系の懸濁液、分散性粉体もしくは粒剤、乳濁液、硬もしくは軟カプセルまたはシロップもしくはエリキシル剤などの経口用に適した剤型とすることができる。経口投与用組成物は、医薬組成物の製造に関して当業界で公知のいずれかの方法に従って製造することができ、そのような組成物には、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤から成る群から選択される１以上の薬剤を含有させて、医薬的に見た目および風味が良い製剤を提供することができる。錠剤は、錠剤製造に好適な無毒性の製薬上許容される賦形剤との混合で有効成分を含有する。これらの賦形剤には例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；および微結晶セルロース、クロスカルメロース（ｃｒｏｓｓｃａｒｍｅｌｌｏｓｅ）ナトリウム、コーンスターチもしくはアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドンもしくはアカシアなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸もしくはタルクなどの潤滑剤などがあり得る。錠剤は未コーティングとすることができるか、あるいは公知の方法によってコーティングを施して、薬剤の不快な味を隠したり、消化管での崩壊および吸収を遅延させ、それによって比較的長期間にわたって持続的作用を提供するようにすることができる。例えば、ヒドロキシプロピル－メチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性味被覆材料またはエチルセルロース、酢酸酪酸セルロースなどの時間遅延材料を用いることができる。

【００８７】
経口投与用製剤は、有効成分を例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンなどの不活性固体希釈剤と混和した硬ゼラチンカプセルとして、あるいは有効成分を、ポリエチレングリコールなどの水溶性担体または例えば落花生油、液体パラフィンもしくはオリーブ油などの油系媒体と混和した軟ゼラチンカプセルとして提供することもできる。

【００８８】
水系懸濁液は、水系懸濁液の製造に好適な賦形剤と混和した形で活性材料を含む。そのような賦形剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムなどの懸濁剤がある。分散剤または湿展剤には、レシチンなどの天然ホスファチド、あるいは例えばポリオキシエチレンステアレートなどのアルキレンオキサイドと脂肪酸との縮合生成物、またはヘプタデカエチレンオキシセタノールなどのエチレンオキサイドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなどのエチレンオキサイドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、または例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートなどのエチレンオキサイドと脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物があり得る。水系懸濁液には、例えばｐ－ヒドロキシ安息香酸のエチルもしくはｎ－プロピルエステルなどの１以上の保存剤、１以上の着色剤、１以上の香味剤、ショ糖、サッカリンもしくはアスパルテームなどの１以上の甘味剤を含有させることもできる。

【００８９】
油系懸濁液は、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油などの植物油または液体パラフィンなどの鉱油中に有効成分を懸濁させることで製剤することができる。油系懸濁液には、蜜ロウ、硬パラフィンもしくはセチルアルコールなどの増粘剤を含有させ

ることができる。上記のような甘味剤および香味剤を加えて、風味の良い経口製剤を得ることができる。これらの組成物は、ブチル化ヒドロキシアニソールまたはα－トコフェロールなどの酸化防止剤を加えることで防腐することができる。

【００９０】

水を加えることで水系懸濁液を調製する上で好適な分散性粉体および粒剤では、有効成分を、分散剤もしくは湿展剤、懸濁剤および１以上の保存剤と混合する。好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁剤の例としては、前述したものがある。例えば甘味剤、香味剤および着色剤などの別の賦形剤を存在させることもできる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤を加えることで防腐することができる。

【００９１】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳濁液の形とすることもできる。油相は、オリーブ油もしくは落花生油などの植物油または液体パラフィンなどの鉱油、あるいはそれらの混合物とすることができる。好適な乳化剤には、例えば大豆レシチンなどの天然ホスファチド；ならびに、ソルビタンモノオレエートなどの脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導されるエステルもしくは部分エステル、および例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどのエチレンオキサイドと前記部分エステルとの縮合生成物があり得る。乳濁液にはさらに、甘味剤、香味剤、保存剤および酸化防止剤を含有させることもできる。

【００９２】

シロップおよびエリキシル剤は、例えばグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトールまたはショ糖などの甘味剤を加えて製剤することができる。そのような製剤には、粘滑剤、保存剤、香味剤および着色剤ならびに酸化防止剤を含有させることもできる。

【００９３】

医薬組成物は、無菌の注射用水溶液の形とすることができる。使用可能な許容される担体および溶媒には、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。

【００９４】

無菌注射用製剤は、有功成分を油相に溶かした無菌注射用水中油ミクロ乳濁液であることもできる。例えば、最初に有効成分を大豆油とレシチンの混合物の溶かすことができる、次に、その油系溶液を水とグリセリンの混合液に入れ、処理してミクロ乳濁液を形成する。

【００９５】

注射用液剤またはミクロ乳濁液は、局所ボラス注射によって患者の血流に導入することができる。別法として、本発明の化合物の一定の循環濃度を維持するような形で、液剤またはミクロ乳濁液を投与することが有利な場合がある。そのような一定濃度を維持するには、連続静脈投与装置を用いることができる。そのような装置の例には、デルテック（Ｄｅｌｔｅｃ）ＣＡＤＤ－ＰＬＵＳ（商標名）５４００型静脈ポンプがある。

【００９６】

医薬組成物は、筋肉投与または皮下投与用の無菌注射用水系もしくは油系懸濁液の形態とすることができる。この懸濁液は、上記の好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁剤を用いて、公知の方法に従って製剤することができる。無菌注射製剤は、例えば１，３－ブタンジオール溶液のように、無毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中の無菌注射用液剤または懸濁液とすることもできる。さらに、従来から溶媒または懸濁媒体として、無菌の固定油が使用されている。それに関しては、合成モノもしくはジグリセリドなどのいかなる種類の固定油も使用可能である。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射剤の製剤に使用することができる。

【００９７】

式Ａの化合物は、薬剤の直腸投与用の坐剤の形で投与することもできる。そのような組成物は、常温では固体であるが直腸体温では液体となることで、直腸で融解して薬剤を放出する好適な無刺激性賦形剤と該薬剤とを混和することで製剤することができる。そのような材料には、カカオ脂、グリセリンゼラチン、硬化植物油、各種分子量のポリエチレングリコール類の混合物ならびにポリエチレングリコールの脂肪酸エステル類などがある。

【００９８】
局所用には、式Ａの化合物を含むクリーム、軟膏、ゼリー、液剤または懸濁液などを用いる（この投与法に関して、局所投与には含嗽液およびうがい剤が含まれる）。
【００９９】
本発明の化合物は、好適な経鼻媒体および投与装置の局所使用を介して経皮的に、あるいは当業者には公知の経皮皮膚貼付剤の形態のものを用いて経皮経路で投与することができる。経皮投与系の形態で投与するには当然のことながら、製剤の投与は、投与法を通じて間歇的ではなく連続的なものとなる。
【０１００】
本明細書で使用する場合、「組成物」という用語は、所定量で所定の成分を含有するもの、ならびに直接もしくは間接に所定の成分を所定量で組み合わせることで得られるものを含むものである。
【０１０１】
さらに本発明の化合物は、１９９０年１２月１１日出願の米国特許第４９７６６９７号（参照によって、本明細書に組み込まれるものとする）に記載のものなどのゲル押出機構（ＧＥＭ）装置を用いて、投与を必要とする哺乳動物に投与することができる。
【０１０２】
本発明の化合物はまた、治療対象となる状態に対する特定の有用性に関して選択される他の公知の治療薬と併用投与することもできる。
【０１０３】
本発明の化合物はまた、公知の治療薬および抗癌剤と併用して有用である。例えば本発明の化合物は、公知の抗癌剤との併用で有用である。本明細書に開示の化合物と他の抗癌剤もしくは化学療法薬との組み合わせは、本発明に範囲に含まれるものである。そのような薬剤の例は、デビータらの編著（Ｃａｎｃｅｒ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｖ．Ｔ．Ｄｅｖｉｔａ ａｎｄ Ｓ．Ｈｅｌｌｍａｎ（編者）、第６版（２００１年２月１５日）；Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｌｋｉｎｓ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ）に記載されている。当業者であれば、関与する薬剤および癌の特定の特性に基づいて、どの薬剤の組み合わせが有用であると考えられるかは理解できるものと考えられる。そのような抗癌剤には、エストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞傷害剤／細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬および他の血管新生阻害薬、細胞増殖および生存シグナリングならびに細胞周期のチェックポイントを妨害する薬剤などがある。本発明の化合物は、放射線療法と併用して投与すると特に有用である。
【０１０４】
１実施形態において本発明の化合物は、エストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞傷害剤、細胞増殖抑制剤、プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬、ＨＩＶプロテアーゼ阻害薬、逆転写酵素阻害薬および他の血管新生阻害薬などの公知の抗癌剤と併用しても有用である。
【０１０５】
「エストロゲン受容体調節剤」とは、機序とは無関係に、受容体に対するエストロゲンの結合を妨害または阻害する化合物を指す。エストロゲン受容体調節剤の例には、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、ＬＹ３５３３８１、ＬＹ１１７０８１、トレミフェン、フルベストラント、４－［７－（２，２－ジメチル－１－オキソプロポキシ－４－メチル－２－［４－［２－（１－ピペリジニル）エトキシ］フェニル］－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－フェニル－２，２－ジメチルプロパノエート、４，４′－ジヒドロキシベンゾフェノン－２，４－ジニトロフェニルヒドラゾンおよびＳＨ６４６などがあるが、これらに限定されるものではない。
【０１０６】

「アンドロゲン受容体調節剤」とは、機序とは無関係に、アンドロゲンの受容体への結合を妨害または阻害する化合物を指す。アンドロゲン受容体調節剤の例としては、フィナステリドおよび他の５・－レダクターゼ阻害薬、ニルタミド（ｎｉｌｕｔａｍｉｄｅ）、フルタミド（ｆｌｕｔａｍｉｄｅ）、ビカルタミド（ｂｉｃａｌｕｔａｍｉｄｅ）、リアゾロール（ｌｉａｒｏｚｏｌｅ）および酢酸アビラテロン（ａｂｉｒａｔｅｒｏｎｅ）などがある。

【０１０７】

「レチノイド受容体調節剤」とは、機序とは無関係に、レチノイドの受容体への結合を妨害または阻害する化合物を指す。そのようなレチノイド受容体調節剤の例には、ベキサロテン（ｂｅｘａｒｏｔｅｎｅ）、トレチノイン、１３－シス－レチノイン酸、９－シス－レチノイン酸、α－ジフルオロメチルオルニチン、ＩＬＸ２３－７５５３、トランス－Ｎ－（４′－ヒドロキシフェニル）レチンアミドおよびＮ－４－カルボキシフェニルレチンアミドなどがある。

【０１０８】

「細胞傷害／細胞増殖抑制剤」とは、主として細胞の機能を直接妨害するか細胞の有糸分裂を阻害もしくは妨害することで細胞死を引き起こしたり、細胞増殖を阻害する化合物を指し、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、インターカレーター、低酸素症活性化化合物、微小管阻害薬／微小管安定化剤、有糸分裂キネシン阻害薬、抗代謝剤；生体応答調節剤；ホルモン／抗ホルモン治療剤、造血成長因子、モノクローナル抗体標的治療薬、トポイソメラーゼ阻害薬、プロテオソーム阻害薬およびユビキチンリガーゼ阻害薬などがある。細胞傷害剤の例には、セルテネフ、カケクチン、イホスファミド、タソネルミン（ｔａｓｏｎｅｒｍｉｎ）、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、プレドニマスチン、ジブロモズルシトール、ラニムスチン、フォテムシチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ヘプタプラチン（ｈｅｐｔａｐｌａｔｉｎ）、エストラムスチン、トシル酸インプロスルファン、トロホスファミド（ｔｒｏｆｏｓｆａｍｉｄｅ）、ニムスチン、ジブロスピヂウム（ｄｉｂｒｏｓｐｉｄｉｕｍ）クロライド、プミテーパ（ｐｕｍｉｔｅｐａ）、ロバプラチン（ｌｏｂａｐｌａｔｉｎ）、サトラプラチン、プロフィロマイシン（ｐｒｏｆｉｒｏｍｙｃｉｎ）、シスプラチン、イロフルベン、デキシホスファミド（ｄｅｘｉｆｏｓｆａｍｉｄｅ）、シス－アミンジクロロ（２－メチル－ピリジン）白金、ベンジルグアニン、グルホスファミド（ｇｌｕｆｏｓｆａｍｉｄｅ）、ＧＰＸ１００、（トランス，トランス，トランス）－ビス－ｍｕ－（ヘキサン－１，６－ジアミン）－ｍｕ－［ジアミン－白金（ＩＩ）］ビス［ジアミン（クロロ）白金（ＩＩ）］テトラクロライド、ジアリジニルスペルミン、三酸化ヒ素、１－（１１－ドデシルアミノ－１０－ヒドロキシウンデシル）－３，７－ジメチルキサンチン、ゾルビシン（ｚｏｒｕｂｉｃｉｎ）、イダルビシン、ダウノルビシン、ビスアントレン、ミトキサントロン、ピラルビシン、ピナフィド（ｐｉｎａｆｉｄｅ）、バルルビシン、アムルビシン、アンチネオプラストン、３′－デアミノ－３′－モルホリノ－１３－デオキソ－１０－ヒドロキシカルミノマイシン、アナマイシン、ガラルビシン（ｇａｌａｒｕｂｉｃｉｎ）、エリナフィド、ＭＥＮ１００７５５および４－デメトキシ－３－デアミノ－３－アジリジニル－４－メチルスルホニル－ダウノルビシン（ＷＯ　００／５００３２参照）などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１０９】

低酸素症活性化化合物の例には、チラパザミンがある。

【０１１０】

プロテオソーム阻害薬の例には、ラクタシスチンおよびＭＬＮ－３４１（Ｖｅｌｃａｄｅ）などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１１１】

微小管阻害薬／微小管安定化剤の例には、パクリタキセル、硫酸ビンデシン、３′，４′－ジデヒドロ－４′－デオキシ－８′－ノルビンカロイコブラスチン、ドセタキソール、リゾキシン、ドラスタチン、イセチオン酸ミボブリン、アウリスタチン（ａｕｒｉｓｔ

ａｔｉｎ）、セマドチン、ＲＰＲ１０９８８１、ＢＭＳ１８４４７６、ビンフルニン（ｖｉｎｆｌｕｎｉｎｅ）、クリプトフィシン（ｃｒｙｐｔｏｐｈｙｃｉｎ）、２，３，４，５，６－ペンタフルオロ－Ｎ－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロビンブラスチン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－バリル－１－バリル－Ｎ－メチル－１－バリル－１－プロリル－１－プロリン－ｔ－ブチルアミド、ＴＤＸ２５８、エポチロン類（例えば、米国特許第６２８４７８１号および同６２８８２３７号）およびＢＭＳ１８８７９７などがある。

【０１１２】

トポイソメラーゼ阻害薬のいくつかの例を挙げると、トポテカン、ヒカプタミン（ｈｙｃａｐｔａｍｉｎｅ）、イリノテカン、ルビテカン（ｒｕｂｉｔｅｃａｎ）、６－エトキシプロピオニル－３′，４′－Ｏ－エキソ－ベンジリデン－チャルトロイシン（ｃｈａｒｔｒｅｕｓｉｎ）、９－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－５－ニトロピラゾロ［３，４，５－ｋｌ］アクリジン－２－（６Ｈ）プロパンアミン、１－アミノ－９－エチル－５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［ｄｅ］ピラノ［３′，４′：ｂ，７］－インドリジノ［１，２ｂ］キノリン－１０，１３（９Ｈ，１５Ｈ）ジオン、ルルトテカン（ｌｕｒｔｏｔｅｃａｎ）、７－［２－（Ｎ－イソプロピルアミノ）エチル］－（２０Ｓ）カンプトテシン、ＢＮＰ１３５０、ＢＮＰＩ１１００、ＢＮ８０９１５、ＢＮ８０９４２、リン酸エトポシド、テニポシド、ソブゾキサン、２′－ジメチルアミノ－２′－デオキシ－エトポシド、ＧＬ３３１、Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－９－ヒドロキシ－５，６－ジメチル－６Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］カルバゾール－１－カルボキサミド、アスラクリン（ａｓｕｌａｃｒｉｎｅ）、（５ａ，５ａＢ，８ａａ，９ｂ）－９－［２－［Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル］－５－［４－ヒドロキシ－３，５－ジメトキシフェニル］－５，５ａ，６，８，８ａ，９－ヘキサヒドロ（ｈｅｘｏｈｙｄｒｏ）フロ（３′，４′：６，７）ナフト（２，３－ｄ）－１，３－ジオキソール－６－オン、２，３－（メチレンジオキシ）－５－メチル－７－ヒドロキシ－８－メトキシベンゾ［ｃ］－フェナントリジニウム、６，９－ビス［（２－アミノエチル）アミノ］ベンゾ［ｇ］イソキノリン（ｉｓｏｇｕｉｎｏｌｉｎｅ）－５，１０－ジオン、５－（３－アミノプロピルアミノ）－７，１０－ジヒドロキシ－２－（２－ヒドロキシエチルアミノメチル）－６Ｈ－ピラゾロ［４，５，１－ｄｅ］アクリジン－６－オン、Ｎ－［１－［２（ジエチルアミノ）エチルアミノ］－７－メトキシ－９－オキソ－９Ｈ－チオキサンテン－４－イルメチル］ホルムアミド、Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）アクリジン－４－カルボキサミド、６－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－ヒドロキシ－７Ｈ－インデノ［２，１－ｃ］キノリン－７－オンおよびジメスナがある。

【０１１３】

有糸分裂キネシン、特にヒト有糸分裂キネシンＫＳＰの阻害薬の例は、ＰＣＴ公開ＷＯ　０１／３０７６８およびＷＯ　０１／９８２７８、ならびに係属中の米国特許出願第６０／３３８７７９号（２００１年１２月６日出願）、６０／３３８３４４号（２００１年１２月６日出願）、６０／３３８３８３号（２００１年１２月６日出願）、６０／３３８３８０号（２００１年１２月６日出願）、６０／３３８３７９号（２００１年１２月６日出願）および６０／３４４４５３号（２００１年１１月７日出願）に記載されている。１実施形態において有糸分裂キネシン阻害薬には、ＫＳＰの阻害薬、ＭＫＬＰ１の阻害薬、ＣＥＮＰ－Ｅの阻害薬、ＭＣＡＫの阻害薬、オーロラキナーゼの阻害薬およびＲａｂ６－ＫＩＦＬの阻害薬などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１１４】

「抗増殖剤」には、Ｇ３１３９、ＯＤＮ６９８、ＲＶＡＳＫＲＡＳ、ＧＥＭ２３１およびＩＮＸ３００１などのアンチセンスＲＮＡおよびＤＮＡオリゴヌクレオチド類、ならびにエノシタビン、カルモフール、テガフール、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキサート、フルダラビン、カペシタビン、ガロシタビン、シタラビンオクホスフェート、フォステアビン（ｆｏｓｔｅａｂｉｎｅ）ナトリウム水和物、ラルチトレキセド、

パルチトレキシド（ｐａｌｔｉｔｒｅｘｉｄ）、エミテフール（ｅｍｉｔｅｆｕｒ）、チアゾフリン、デシタビン（ｄｅｃｉｔａｂｉｎｅ）、ノラトレキセド（ｎｏｌａｔｒｅｘｅｄ）、ペメトレキセド、ネルザラビン、２′－デオキシ－２′－メチリデンシスチジン、２′－フルオロメチレン－２′－デオキシシスチジン、Ｎ－［５－（２，３－ジヒドロ－ベンゾフリル）スルホニル］－Ｎ′－（３，４－ジクロロフェニル）尿素、Ｎ６－［４－デオキシ－４－［Ｎ２－［２（Ｅ），４（Ｅ）－テトラデカジエノイル］グリシルアミノ］－１－グリセロ－Ｂ－Ｌ－マンノ－ヘプトピラノシル］アデニン、アプリジン、エクチナサイジン、トロキサシタビン（ｔｒｏｘａｃｉｔａｂｉｎｅ）、４－［２－アミノ－４－オキソ－４，６，７，８－テトラヒドロ－３Ｈ－ピリミジノ［５，４－ｂ］［１，４］チアジン－６－イル－（Ｓ）－エチル］－２，５－チエノイル－Ｌ－グルタミン酸、アミノプテリン、５－フルオロウラシル、アラノシン（ａｌａｎｏｓｉｎｅ）、１１－アセチル－８－（カルバモイルオキシメチル）－４－ホルミル－６－メトキシ－１４－オキサ－１，１１－ジアザテトラシクロ（７．４．１．０．０）－テトラデカ－２，４，６－トリエン－９－イル酢酸エステル、スワインソニン、ロメトレキソール、デクスラゾキサン（ｄｅｘｒａｚｏｘａｎｅ）、メチオニナーゼ、２′－シアノ－２′－デオキシ－Ｎ４－パルミトイル－１－Ｂ－Ｄ－アラビノフラノシルシトシン、３－アミノピリジン－２－カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾンおよびトランスズマブなどの代謝拮抗剤などがある。

【０１１５】

モノクローナル抗体標的治療薬の例には、癌細胞特異もしくは標的細胞特異モノクローナル抗体に結合した細胞傷害剤または放射性同位体を有する治療薬などがある。例としては、ベキサールなどがある。

【０１１６】

「ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬」とは、３－ヒドロキシ－３－メチルグルタリル－ＣｏＡレダクターゼの阻害薬を指す。ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼに対して阻害活性を有する化合物は、当業界で公知のアッセイを用いることで容易に確認することができる。例えば、米国特許第４２３１９３８号第６欄およびＷＯ８４／０２１３１の３０～３３頁に記載もしくは引用されたアッセイを参照する。「ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬」および「ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼの阻害薬」という用語は、本明細書で使用する場合には同じ意味を有する。

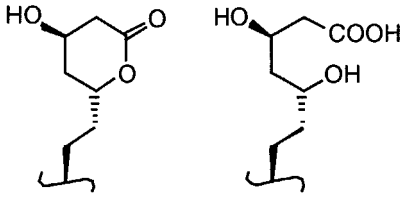
【０１１７】

使用可能なＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬の例としては、ロバスタチン（ＭＥＶＡＣＯＲ（登録商標）；米国特許第４２３１９３８号、４２９４９２６号、４３１９０３９号参照）、シンバスタチン（ｓｉｍｖａｓｔａｔｉｎ；ＺＯＣＯＲ（登録商標）；米国特許第４４４４７８４号、４８２０８５０号、４９１６２３９号参照）、プラバスタチン（ｐｒａｖａｓｔａｔｉｎ；ＰＲＡＶＡＣＨＯＬ（登録商標）；米国特許第４３４６２２７号、４５３７８５９号、４４１０６２９号、５０３０４４７号および５１８０５８９号参照）、フルバスタチン（ｆｌｕｖａｓｔａｔｉｎ；ＬＥＳＣＯＬ（登録商標）；米国特許第５３５４７７２号、４９１１１６５号、４９２９４３７号、５１８９１６４号、５１１８８５３号、５２９０９４６号、５３５６８９６号参照）、アトルバスタチン（ａｔｏｒｖａｓｔａｔｉｎ；ＬＩＰＩＴＯＲ（登録商標）；米国特許第５２７３９９５号、４６８１８９３号、５４８９６９１号、５３４２９５２号参照）およびセリバスタチン（ｃｅｒｉｖａｓｔａｔｉｎ；リバスタチン（ｒｉｖａｓｔａｔｉｎ）およびＢＡＹＣＨＯＬ（登録商標）とも称される；米国特許第５１７７０８０号参照）などがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の方法で用いることができる上記および別のＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬の構造式は、ヤルパニの報告（Ｍ．　Ｙａｌｐａｎｉ，　"Ｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌ　Ｌｏｗｅｒｉｎｇ　Ｄｒｕｇｓ"，　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　＆　Ｉｎｄｕｓｔｒｙ，　ｐｐ．８５－８９（１９９６年２月５日））の８７頁ならびに米国特許第４７８２０８４号および４８８５３１４号に記載されている。本明細書で使用されるＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬という用語は、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害活性を有

する化合物の全ての製薬上許容されるラクトンおよび開環酸型（すなわち、ラクトン環が開環して遊離酸を形成している）ならびに塩およびエステル型を含むものであり、それに関してそのような塩、エステル、開環酸およびラクトン型の使用は本発明の範囲に含まれる。ラクトン部分とそれの相当する開環酸型の図を構造式ＩおよびＩＩとして以下に示してある。

【０１１８】

【化２７】



ラクトン　　開環型酸
Ⅰ　　Ⅱ

【０１１９】

開環酸型が存在し得るＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬では、塩型およびエステル型は開環酸から形成することができ、そのような型は全て、本明細書で使用される「ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬」という用語に含まれる。１実施形態においてＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬は、ロバスタチンおよびシンバスタチンから選択され、別の実施形態においてシンバスタチンである。本明細書において、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬に関しての「製薬上許容される塩」という用語は、好適な有機もしくは無機塩基と前記遊離酸とを反応させることで製造される本発明で用いられる化合物の無毒性の塩を意味するものであり、特にはナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛およびテトラメチルアンモニウムなどのカチオンから形成されるもの、ならびにアンモニア、エチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、Ｎ，Ｎ′－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、Ｎ－ベンジルフェネチルアミン、１－ｐ－クロロベンジル－２－ピロリジン－１′－イル－メチルベンズイミダゾール、ジエチルアミン、ピペラジンおよびトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンなどのアミンから形成される塩がある。塩の形のＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬のさらに別の例としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、ブロマイド、エデト酸カルシウム塩、カムシル酸塩、炭酸塩、クロライド、クラブラン酸塩、クエン酸塩、ジヒドロクロライド、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート（ｇｌｙｃｏｌｌｙｌａｒｓａｎｉｌａｔｅ）、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨージド、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート（ｔｅｏｃｌａｔｅ）、トシル酸塩、トリエチオジド（ｔｒｉｅｔｈｉｏｄｉｄｅ）および吉草酸塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１２０】

上記のＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬化合物のエステル誘導体は、温血動物の血流中に吸収されると、薬剤形を放出してその薬剤が改善された治療効力を与えることができるような形で開裂し得るプロドラッグとして働く場合がある。

【０１２１】

「プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬」とは、ファルネシル蛋白トランスフェラー

ゼ（ＦＰＴａｓｅ）、ゲラニルゲラニル蛋白トランスフェラーゼＩ型（ＧＧＰＴａｓｅ－Ｉ）およびゲラニルゲラニル蛋白トランスフェラーゼＩＩ型（ＧＧＰＴａｓｅ－ＩＩ、ＲａｂＧＧＰＴａｓｅとも称される）などの１種類またはいずれかの組合せのプレニル蛋白トランスフェラーゼ酵素を阻害する化合物を指す。プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害性化合物の例としては、（±）－６－［アミノ（４－クロロフェニル）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル］－４－（３－クロロフェニル）－１－メチル－２（１Ｈ）－キノリノン、（－）－６－［アミノ（４－クロロフェニル）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル］－４－（３－クロロフェニル）－１－メチル－２（１Ｈ）－キノリノン、（＋）－６－［アミノ（４－クロロフェニル）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル］－４－（３－クロロフェニル）－１－メチル－２（１Ｈ）－キノリノン、５（Ｓ）－ｎ－ブチル－１－（２，３－ジメチルフェニル）－４－［１－（４－シアノベンジル）－５－イミダゾリルメチル］－２－ピペラジノン、（Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－４－［１－（４－シアノベンジル）－５－イミダゾリルメチル］－５－［２－（エタンスルホニル）メチル）－２－ピペラジノン、５（Ｓ）－ｎ－ブチル－１－（２－メチルフェニル）－４－［１－（４－シアノベンジル）－５－イミダゾリルメチル］－２－ピペラジノン、１－（３－クロロフェニル）－４－［１－（４－シアノベンジル）－２－メチル－５－イミダゾリルメチル］－２－ピペラジノン、１－（２，２－ジフェニルエチル）－３－［Ｎ－（１－（４－シアノベンジル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イルエチル）カルバモイル］ピペリジン、４－｛５－［４－ヒドロキシメチル－４－（４－クロロピリジン－２－イルメチル）－ピペリジン－１－イルメチル］－２－メチルイミダゾール－１－イルメチル｝ベンゾニトリル、４－｛５－［４－ヒドロキシメチル－４－（３－クロロベンジル）－ピペリジン－１－イルメチル］－２－メチルイミダゾール－１－イルメチル｝ベンゾニトリル、４－｛３－［４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）ベンジル］－３Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル｝ベンゾニトリル、４－｛３－［４－（５－クロロ－２－オキソ－２Ｈ－［１，２′］ビピリジン－５′－イルメチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル｝ベンゾニトリル、４－｛３－［４－（２－オキソ－２Ｈ－［１，２′］ビピリジン－５′－イルメチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル｝ベンゾニトリル、４－［３－（２－オキソ－１－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－４－イルメチル）－３Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル｝ベンゾニトリル、１８，１９－ジヒドロ－１９－オキソ－５Ｈ，１７Ｈ－６，１０：１２，１６－ジメテノ－１Ｈ－イミダゾ［４，３－ｃ］［１，１１，４］ジオキサアザシクロ－ノナデシン－９－カルボニトリル、（±）－１９，２０－ジヒドロ－１９－オキソ－５Ｈ－１８，２１－エタノ－１２，１４－エテノ－６，１０－メテノ－２２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾ［４，３－ｋ］［１，６，９，１２］オキサトリアザ－シクロオクタデシン－９－カルボニトリル、１９，２０－ジヒドロ－１９－オキソ－５Ｈ，１７Ｈ－１８，２１－エタノ－６，１０：１２，１６－ジメテノ－２２Ｈ－イミダゾ［３，４－ｈ］［１，８，１１，１４］オキサトリアザシクロエイコシン－９－カルボニトリルおよび（±）－１９，２０－ジヒドロ－３－メチル－１９－オキソ－５Ｈ－１８，２１－エタノ－１２，１４－エテノ－６，１０－メテノ－２２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾ［４，３－ｋ］［１，６，９，１２］オキサ－トリアザシクロオクタデシン－９－カルボニトリルなどがある。

【０１２２】

プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬の他の例は、ＷＯ９６／３０３４３、ＷＯ９７／１８８１３、ＷＯ９７／２１７０１、ＷＯ９７／２３４７８、ＷＯ９７／３８６６５、ＷＯ９８／２８９８０、ＷＯ９８／２９１１９、ＷＯ９５／３２９８７、米国特許第５４２０２４５号、米国特許第５５２３４３０号、米国特許第５５３２３５９号、米国特許第５５１０５１０号、米国特許第５５８９４８５号、米国特許第５６０２０９８号、欧州特許公開０６１８２２１、欧州特許公開０６７５１１２、欧州特許公開０６０４１８１、欧州特許公開０６９６５９３、ＷＯ９４／１９３５７、ＷＯ９５／０８５４２、ＷＯ９５／１１９１７、ＷＯ９５／１２６１２、ＷＯ９５／１２５７２、ＷＯ９５／１０５１４、米国特許第５６６１１５２号、ＷＯ９５／１０５１５、ＷＯ９５／１０５１６、ＷＯ９５／

２４６１２、ＷＯ９５／３４５３５、ＷＯ９５／２５０８６、ＷＯ９６／０５５２９、ＷＯ９６／０６１３８、ＷＯ９６／０６１９３、ＷＯ９６／１６４４３、ＷＯ９６／２１７０１、ＷＯ９６／２１４５６、ＷＯ９６／２２２７８、ＷＯ９６／２４６１１、ＷＯ９６／２４６１２、ＷＯ９６／０５１６８、ＷＯ９６／０５１６９、ＷＯ９６／００７３６、米国特許第５５７１７９２号、ＷＯ９６／１７８６１、ＷＯ９６／３３１５９、ＷＯ９６／３４８５０、ＷＯ９６／３４８５１、ＷＯ９６／３００１７、ＷＯ９６／３００１８、ＷＯ９６／３０３６２、ＷＯ９６／３０３６３、ＷＯ９６／３１１１１、ＷＯ９６／３１４７７、ＷＯ９６／３１４７８、ＷＯ９６／３１５０１、ＷＯ９７／００２５２、ＷＯ９７／０３０４７、ＷＯ９７／０３０５０、ＷＯ９７／０４７８５、ＷＯ９７／０２９２０、ＷＯ９７／１７０７０、ＷＯ９７／２３４７８、ＷＯ９７／２６２４６、ＷＯ９７／３００５３、ＷＯ９７／４４３５０、ＷＯ９８／０２４３６および米国特許第５５３２３５９号という刊行物および特許に記載されている。血管新生に関するプレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬の例についても文献に記載がある（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊ．ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ，Ｖｏｌ．３５，Ｎｏ．９，ｐｐ．１３９４－１４０１（１９９９））。

【０１２３】

「血管新生阻害薬」とは、機序とは無関係に、新たな血管の形成を阻害する化合物に関する。血管新生阻害薬の例としては、チロシンキナーゼ受容体Ｆｌｔ－１（ＶＥＧＦＲ１）およびＦｌｋ－１／ＫＤＲ（ＶＥＧＦＲ２）の阻害薬などのチロシンキナーゼ阻害薬、表皮由来、線維芽細胞由来もしくは血小板由来の成長因子の阻害薬、ＭＭＰ（基質金属プロテアーゼ）阻害薬、インテグリン遮断薬、インターフェロン－α、インターロイキン－１２、ペントサンポリ硫酸、アスピリンおよびイブプロフェンなどの非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）のようなシクロオキシゲナーゼ阻害薬、ならびにセレコキシブ（ｃｅｌｅｃｏｘｉｂ）およびロフェコキシブ（ｒｏｆｅｃｏｘｉｂ）などの選択的シクロオキシゲナーゼ－２阻害薬（ＰＮＡＳ，Ｖｏｌ．８９，ｐ．７３８４（１９９２）；ＪＮＣＩ，Ｖｏｌ．６９，ｐ．４７５（１９８２）；Ａｒｃｈ．Ｏｐｔｈａｌｍｏｌ．，Ｖｏｌ．１０８，ｐ．５７３（１９９０）；Ａｎａｔ．Ｒｅｃ．，Ｖｏｌ．２３８，ｐ．６８（１９９４）；ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ，Ｖｏｌ．３７２，ｐ．８３（１９９５）；Ｃｌｉｎ，Ｏｒｔｈｏｐ．Ｖｏｌ．３１３，ｐ．７６（１９９５）；Ｊ．Ｍｏｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．，Ｖｏｌ．１６，ｐ．１０７（１９９６）；Ｊｐｎ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，Ｖｏｌ．７５，ｐ．１０５（１９９７）；Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，Ｖｏｌ．５７，ｐ．１６２５（１９９７）；Ｃｅｌｌ，Ｖｏｌ．９３，ｐ．７０５（１９９８）；Ｉｎｔｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．，Ｖｏｌ．２，ｐ．７１５（１９９８）；Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，Ｖｏｌ．２７４，ｐ．９１１６（１９９９））、ステロイド系抗炎症剤（副腎皮質ホルモン、無機質コルチコイド、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレド（ｍｅｔｈｙｌｐｒｅｄ）、ベタメタゾン）、カルボキシアミドトリアゾール、コンブレタスタチンＡ－４、スクアラミン、６－Ｏ－（クロロアセチル－カルボニル）－フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン－１、アンギオテンシンＩＩ拮抗薬（Ｆｅｒｎａｎｄｅｚ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｌｉｎ．Ｍｅｄ．１０５：１４１－１４５（１９８５））およびＶＥＧＦに対する抗体などがあるが、これらに限定されるものではない（Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．１７，ｐｐ．９６３－９６８（Ｏｃｔｏｂｅｒ １９９９）；Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３６２，８４１－８４４（１９９３）；ＷＯ ００／４４７７７およびＷＯ ００／６１１８６参照）。

【０１２４】

血管新生を調節または阻害し、本発明の化合物と併用することもできる他の治療薬には、凝血およびフィブリン溶解系を調節もしくは阻害する薬剤（Ｃｌｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｌａ．Ｍｅｄ．３８：６７９－６９２（２０００）の総説を参照）などがある。

凝血およびフィブリン溶解の経路を調節もしくは阻害するそのような薬剤の例には、ヘパリン（Ｔｈｒｏｍｂ．　Ｈａｅｍｏｓｔ．　８０：　１０－２３　（１９９８）参照）、低分子量ヘパリン類およびカルボキシペプチダーゼＵ阻害薬（活性トロンビン活性化フィブリン溶解阻害薬［ＴＡＦＩａ］の阻害薬とも称される）（Ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ　Ｒｅｓ．　１０１：　３２９－３５４　（２００１）参照）などがあるが、これらに限定されるものではない。ＴＡＦＩａ阻害薬は、米国特許出願第６０／３１０９２７号（２００１年８月８日出願）および同６０／３４９９２５号（２００２年１月１８日出願）に記載されている。

【０１２５】

「細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤」とは、細胞周期チェックポイント信号を変換する蛋白キナーゼを阻害することで、癌細胞をＤＮＡ損傷薬に対して増感させる化合物を指す。そのような薬剤には、ＡＴＲ、ＡＴＭ、ＣｈｋｌおよびＣｈｋ２キナーゼの阻害薬ならびにｃｄｋおよびｃｄｃキナーゼ阻害薬などがあり、具体例としては７－ヒドロキシスタウロスポリン、フラボピリドール、ＣＹＣ２０２（サイクラセル）およびＢＭＳ－３８７０３２などがある。

【０１２６】

「細胞増殖および生存シグナリング経路の阻害薬」とは、細胞表面受容体の下流の信号伝達カスケードを阻害する化合物を指す。そのような薬剤には、セリン／スレオニンキナーゼの阻害薬、Ｒａｆキナーゼの阻害薬（例えば、ＢＡＹ－４３－９００６）、ＭＥＫの阻害薬（例えば、ＣＩ－１０４０およびＰＤ－０９８０５９）、ｍＴＯＲの阻害薬（例えば、ワイエス（Ｗｙｅｔｈ）ＣＣＩ－７７９）およびＰＩ３Ｋの阻害薬（例えば、ＬＹ２９４００２）などがある。本発明はさらに、ＷＯ　０２／０８３０６４、ＷＯ　０２／０８３１３９、ＷＯ　０２／０８３１４０およびＷＯ　０２／０８３１３８に記載のものなどの各種Ａｋｔイソ酵素特異的阻害薬との併用も包含する。

【０１２７】

ＮＳＡＩＤとの併用は、強力なＣＯＸ－２阻害薬であるＮＳＡＩＤの使用に関するものである。本明細書に関してＮＳＡＩＤは、細胞アッセイまたはミクロソームアッセイによって測定して、１μＭ以下のＣＯＸ－２阻害IC_{50}を有する場合に強力である。

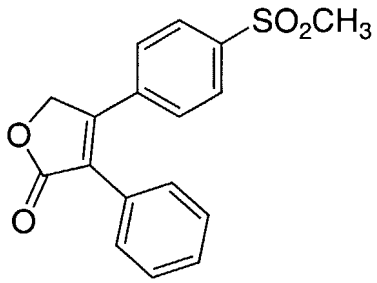
【０１２８】

本発明はさらに、選択的ＣＯＸ－２阻害薬であるＮＳＡＩＤとの併用をも包含するものである。本明細書に関して、ＣＯＸ－２の選択的阻害薬であるＮＳＡＩＤとは、細胞アッセイまたはミクロソームアッセイによって評価されるＣＯＸ－１についてのIC_{50}に対するＣＯＸ－２についてのIC_{50}の比によって測定されるＣＯＸ－１阻害に対するＣＯＸ－２阻害の特異性が少なくとも１００倍であるものと定義される。そのような化合物には、１９９５年１２月１２日発行の米国特許第５４７４９９５号、１９９９年１月１９日発行の米国特許第５８６１４１９号、１９９９年１２月１４日発行の米国特許第６００１８４３号、２０００年２月１日発行の米国特許第６０２０３４３号、１９９５年４月２５日発行の米国特許第５４０９９４４号、１９９５年７月２５日発行の米国特許第５４３６２６５号、１９９６年７月１６日発行の米国特許第５５３６７５２号、１９９６年８月２７日発行の米国特許第５５５０１４２号、１９９７年２月１８日発行の米国特許第５６０４２６０号、１９９７年１２月１６日発行の米国特許第５６９８５８４号、１９９８年１月２０日発行の米国特許第５７１０１４０号、１９９４年７月２１日公開のＷＯ９４／１５９３２、１９９４年６月６日発行の米国特許第５３４４９９１号、１９９２年７月２８日発行の米国特許第５１３４１４２号、１９９５年１月１０日発行の米国特許第５３８０７３８号、１９９６年２月２０日発行の米国特許第５３９３７９０号、１９９５年１１月１４日発行の米国特許第５４６６８２３号、１９９７年５月２７日発行の米国特許第５６３３２７２号および１９９９年８月３日発行の米国特許第５９３２５９８号（これらはいずれも、引用によって本明細書に組み込まれるものとする）に開示されているものなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１２９】

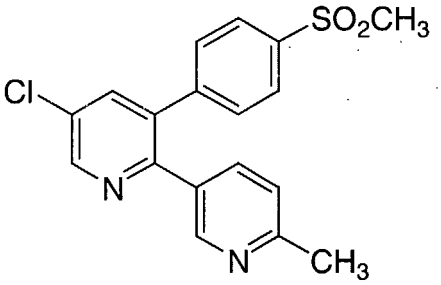
本発明の治療方法で特に有用なＣＯＸ－２阻害薬は、
３－フェニル－４－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－２－（５Ｈ）－フラノン：

【０１３０】
【化２８】



および
５－クロロ－３－（４－メチルスルホニル）フェニル－２－（２－メチル－５－ピリジニル）ピリジン：

【０１３１】
【化２９】



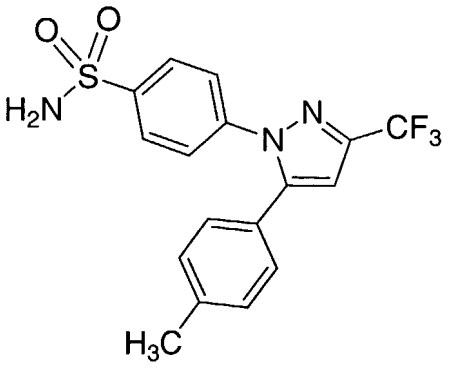
【０１３２】
あるいはこれらの製薬上許容される塩である。

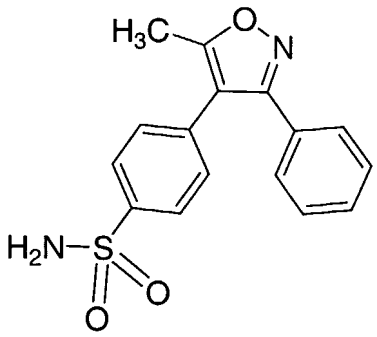
【０１３３】
上記のＣＯＸ－２阻害薬化合物を製造するための一般的および具体的合成手順は、１９９５年１２月１２日発行の米国特許第５４７４９９５号、１９９９年1月１９日発行の米国特許第５８６１４１９号および１９９９年１２月１４日発行の米国特許第６００１８４３号（これらはいずれも、引用によって本明細書に組み込まれる）に記載されている。

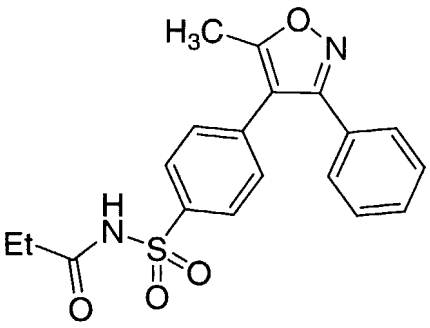
【０１３４】
ＣＯＸ－２の特異的阻害薬であると記載されていることから、本発明で有用な化合物には、下記のものまたはこれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１３５】

【化３０】







【０１３６】

ＣＯＸ－２の特異的阻害薬であると記載されていることから本発明で有用な化合物ならびにその化合物の合成方法は、１９９４年７月２１日公開のＷＯ９４／１５９３２、１９９４年６月６日発行の米国特許第５３４４９９１号、１９９２年７月２８日発行の米国特許第５１３４１４２号、１９９５年１月１０日発行の米国特許第５３８０７３８号、１９９５年２月２０日発行の米国特許第５３９３７９０号、１９９５年１１月１４日発行の米国特許第５４６６８２３号、１９９７年５月２７日発行の米国特許第５６３３２７２号および１９９９年８月３日発行の米国特許第５９３２５９８号という特許、係属出願および刊行物（これらは、引用によって本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【０１３７】

ＣＯＸ－２の特異的阻害薬であることから本発明で有用な化合物ならびにその化合物の合成方法は、１９９５年１２月１２日発行の米国特許第５４７４９９５号、１９９９年１月１９日発行の米国特許第５８６１４１９号、１９９９年１２月１４日発行の米国特許第６００１８４３号、２０００年２月１日発行の米国特許第６０２０３４３号、１９９５年４月２５日発行の米国特許第５４０９９４４号、１９９５年７月２５日発行の米国特許第５４３６２６５号、１９９６年７月１６日発行の米国特許第５５３６７５２号、１９９６年８月２７日発行の米国特許第５５５０１４２号、１９９７年２月１８日発行の米国特許

第５６０４２６０号、１９９７年１２月１６日発行の米国特許第５６９８５８４号および１９９８年1月２０日発行の米国特許第５７１０１４０号という特許、係属出願および刊行物（これらは、引用によって本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【０１３８】

血管新生阻害薬の他の例には、エンドスタチオン（ｅｎｄｏｓｔａｔｉｏｎ）、ウクライン（ｕｋｒａｉｎ）、ランピナーゼ（ｒａｎｐｉｎａｓｅ）、ＩＭ８６２、５－メトキシ－４－［２－メチル－３－（３－メチル－２－ブテニル）オキシラニル］－１－オキサスピロ［２，５］オクト－６－イル（クロロアセチル）カーバメート、アセチルジナナリン（ａｃｅｔｙｌｄｉｎａｎａｌｉｎｅ）、５－アミノ－１－［［３，５－ジクロロ－４－（４－クロロベンゾイル）フェニル］メチル］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド、ＣＭ１０１、スクアラミン、コンブレタスタチン、ＲＰＩ４６１０、ＮＸ３１８３８、硫酸化リン酸マノペンタオース（ｍａｎｏｐｅｎｔａｏｓｅ）、７，７－（カルボニル－ビス［イミノ－Ｎ－メチル－４，２－ピロロカルボニルイミノ［Ｎ－メチル－４，２－ピロール］－カルボニルイミノ］－ビス－（１，３－ナフタレン・ジスルホネート）および３－［（２，４－ジメチルピロール－５－イル）メチレン］－２－インドリノン（ＳＵ５４１６）などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１３９】

上記で使用される「インテグリン遮断薬」とは、生理的リガンドの$\alpha_v\beta_3$インテグリンへの結合を選択的に拮抗、阻害または妨害する化合物；生理的リガンドの$\alpha_v\beta_5$インテグリンへの結合を拮抗、阻害または妨害する化合物；生理的リガンドの$\alpha_v\beta_3$および$\alpha_v\beta_5$インテグリンの両方への結合を拮抗、阻害または妨害する化合物；ならびに毛細管内皮細胞上で発現される特定のインテグリンの活性を拮抗、阻害または妨害する化合物を指す。その用語はまた、$\alpha_v\beta_6$、$\alpha_v\beta_8$、$\alpha_1\beta_1$、$\alpha_2\beta_1$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_1$および$\alpha_6\beta_4$インテグリンの拮抗薬をも指す。その用語はまた、$\alpha_v\beta_3$、$\alpha_v\beta_5$、$\alpha_v\beta_6$、$\alpha_v\beta_8$、$\alpha_1\beta_1$、$\alpha_2\beta_1$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_1$および$\alpha_6\beta_4$インテグリンのいずかの組合せの拮抗薬をも指す。

【０１４０】

チロシンキナーゼ阻害薬の具体例をいくつか挙げると、Ｎ－（トリフルオロメチルフェニル）－５－メチルイソオキサゾール－４－カルボキサミド、３－［（２，４－ジメチルピロール－５－イル）メチリデニル）インドリン－２－オン、１７－（アリルアミノ）－１７－デメトキシゲルダナマイシン、４－（３－クロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－７－メトキシ－６－［３－（４－モルホニル）プロポキシル］キナゾリン、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）－４－キナゾリンアミン、ＢＢＸ１３８２、２，３，９，１０，１１，１２－ヘキサヒドロ－１０－（ヒドロキシメチル）－１０－ヒドロキシ－９－メチル－９，１２－エポキシ－１Ｈ－ジインドロ［１，２，３－ｆｇ：３′，２′，１′－ｋｌ］ピロロ［３，４－ｉ］［１，６］ベンゾジアゾシン－１－オン、ＳＨ２６８、ゲニステイン、ＳＴＩ５７１、ＣＥＰ２５６３、４－（３－クロロフェニルアミノ）－５，６－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンメタンスルホネート、４－（３－ブロモ－４－ヒドロキシフェニル）アミノ－６，７－ジメトキシキナゾリン、４－（４′－ヒドロキシフェニル）アミノ－６，７－ジメトキシキナゾリン、ＳＵ６６６８、ＳＴＩ５７１Ａ、Ｎ－４－クロロフェニル－４－（４－ピリジルメチル）－１－フタラジンアミンおよびＥＭＤ１２１９７４などがある。

【０１４１】

抗癌化合物以外の化合物との併用も、本発明の方法に包含される。例えば本発明の特許請求の化合物とＰＰＡＲ－γ（すなわちＰＰＡＲ－ガンマ）作働薬およびＰＰＡＲ－δ（すなわち、ＰＰＡＲ－デルタ）との併用は、ある種の悪性腫瘍の治療において有用である。ＰＰＡＲ－γおよびＰＰＡＲ－δは、核ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体γおよびδである。内皮細胞でのＰＰＡＲ－γの発現ならびにそれの血管新生における関与が文献で報告されている（Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１９９８；３１：９０９－９１３；Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．１９９９；２７４：

９１１６－９１２１；Ｉｎｖｅｓｔ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ．Ｓｃｉ．２０００；４１：２３０９－２３１７参照）。さらに最近では、ＰＰＡＲ－γ作働薬が、ｉｎ ｖｉｔｒｏでＶＥＧＦに対する血管由来応答を阻害することが明らかになっている。トログリタゾン（ｔｒｏｇｌｉｔａｚｏｎｅ）およびマレイン酸ロシグリタゾン（ｒｏｓｉｇｌｉｔａｚｏｎｅ）の両方が、マウスでの網膜新血管形成の発達を阻害する（Ａｒｃｈ．Ｏｐｈｔｈａｍｏｌ．２００１；１１９：７０９－７１７）。ＰＰＡＲ－γ作働薬およびＰＰＡＲ－γ／α作働薬の例には、チアゾリジンジオン類（ＤＲＦ２７２５、ＣＳ－０１１、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン（ｐｉｏｇｌｉｔａｚｏｎｅ）など）、フェノフィブレート、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、ＧＷ２５７０、ＳＢ２１９９９４、ＡＲ－Ｈ０３９２４２、ＪＴＴ－５０１、ＭＣＣ－５５５、ＧＷ２３３１、ＧＷ４０９５４４、ＮＮ２３４４、ＫＲＰ２９７、ＮＰ０１１０、ＤＲＦ４１５８、ＮＮ６２２、ＧＩ２６２５７０、ＰＮＵ１８２７１６、ＤＲＦ５５２９２６、２－［（５，７－ジプロピル－３－トリフルオロメチル－１，２－ベンゾイソオキサゾール－６－イル）オキシ］－２－メチルプロピオン酸（ＵＳＳＮ０９／７８２８５６に開示）および２（Ｒ）－７－（３－（２－クロロ－４－（４－フルオロフェノキシ）フェノキシ）プロポキシ）－２－エチルクロマン－２－カルボン酸（ＵＳＳＮ６０／２３５７０８および６０／２４４６９７に開示）などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１４２】

本発明の別の実施形態は、癌治療のための遺伝子療法との併用での本明細書に開示の化合物の使用である。癌治療に向けた遺伝子戦略の概説については、ホールらの報告（Ｈａｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ ６１：７８５－７８９，１９９７）およびクーフェ（Ｋｕｆｅ）らの報告（Ｃａｎｃｅｒ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，５ｔｈ Ｅｄ．，ｐｐ．８７６－８８９，ＢＣ Ｄｅｃｋｅｒ，Ｈａｍｉｌｔｏｎ，２０００）を参照する。遺伝子療法を用いて、腫瘍抑制遺伝子を送達させることが可能である。そのような遺伝子の例には、組換えウィルス介在遺伝子転移を介して送達することができるｐ５３（例えば、米国特許第６０６９１３４号）、ｕＰＡ／ｕＰＡＲ拮抗薬（"Ａｄｅｎｏｖｉｒｕｓ－Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ ａ ｕＰＡ／ｕＰＡＲ Ａｎｔａｇｏｎｉｓｔ Ｓｕｐｐｒｅｓｓｅｓ Ａｎｇｉｏｇｅｎｅｓｉｓ－Ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ Ｔｕｍｏｒ Ｇｒｏｗｔｈ ａｎｄ Ｄｉｓｓｅｍｉｎａｔｉｏｎ ｉｎ ＭＩＣＥ，" ＧＥＮＥ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ａｕｇｕｓｔ １９９８；５（８）：１１０５－１３）およびインターフェロン－γ（Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２０００；１６４：２１７－２２２）などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１４３】

本発明の化合物は、固有多薬剤耐性（ＭＤＲ）、特に輸送蛋白の高レベル発現に関連するＭＤＲの阻害薬と併用して投与することもできる。そのようなＭＤＲ阻害薬には、ＬＹ３３５９７９、ＸＲ９５７６、ＯＣ１４４－０９３、Ｒ１０１９２２、ＶＸ８５３およびＰＳＣ８３３（バルスポダール）などのｐ－糖蛋白（Ｐ－ｇｐ）阻害薬などがある。

【０１４４】

本発明の化合物は、本発明の化合物の単独での使用または放射線療法との併用によって生じる可能性がある急性、遅発性、遅発相および期待性の嘔吐などの吐き気もしくは嘔吐を治療するために、鎮吐剤と併用することができる。嘔吐の予防または治療のため、本発明の化合物は、他の鎮吐剤、特にはニューロキニン－１受容体拮抗薬、５ＨＴ３受容体拮抗薬（オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロンおよびザチセトロン（ｚａｔｉｓｅｔｒｏｎ）など）、ＧＡＢＡＢ受容体作働薬（バクロフェンなど）、コルチコステロイド（デカドロン（デキサメタゾン）、ケナログ、アリストコルト（Ａｒｉｓｔｏｃｏｒｔ）、ナサリド（Ｎａｓａｌｉｄｅ）、プレフェリド（Ｐｒｅｆｅｒｉｄ）、ベネコルテン（Ｂｅｎｅｃｏｒｔｅｎ）または米国特許第２７８９１１８号、２９９０４０１号、３０４８５８１号、３１２６３７５号、３９２９７６８号、３９９６３５９号、３９２８３２６号および３７４９７１２号に開示のものなどの他の薬剤など）、抗ドーパミン薬（

フェノチアジン類（例えばプロクロルペラジン、フルフェナジン、チオリダジンおよびメソリダジン）、メトクロプラミドまたはドロナビノール（ｄｒｏｎａｂｉｎｏｌ）など）と併用することができる。本発明の化合物を投与することで生じる可能性がある嘔吐の治療または予防のために、ニューロキニン－１受容体拮抗薬、５ＨＴ３受容体拮抗薬およびコルチコステロイドから選択される鎮吐剤との併用療法が好ましい。

【０１４５】

本発明の化合物と併用されるニューロキニン－１受容体拮抗薬については、例えば米国特許第５１６２３３９号、５２３２９２９号、５２４２９３０号、５３７３００３号、５３８７５９５号、５４５９２７０号、５４９４９２６号、５４９６８３３号、５６３７６９９号、５７１９１４７号；欧州特許公開ＥＰ０３６０３９０、０３９４９８９、０４２８４３４、０４２９３６６、０４３０７７１、０４３６３３４、０４４３１３２、０４８２５３９、０４９８０６９、０４９９３１３、０５１２９０１、０５１２９０２、０５１４２７３、０５１４２７４、０５１４２７５、０５１４２７６、０５１５６８１、０５１７５８９、０５２０５５５、０５２２８０８、０５２８４９５、０５３２４５６、０５３３２８０、０５３６８１７、０５４５４７８、０５５８１５６、０５７７３９４、０５８５９１３、０５９０１５２、０５９９５３８、０６１０７９３、０６３４４０２、０６８６６２９、０６９３４８９、０６９４５３５、０６９９６５５、０６９９６７４、０７０７００６、０７０８１０１、０７０９３７５、０７０９３７６、０７１４８９１、０７２３９５９、０７３３６３２および０７７６８９３；ＰＣＴ国際特許公開ＷＯ９０／０５５２５、９０／０５７２９、９１／０９８４４、９１／１８８９９、９２／０１６８８、９２／０６０７９、９２／１２１５１、９２／１５５８５、９２／１７４４９、９２／２０６６１、９２／２０６７６、９２／２１６７７、９２／２２５６９、９３／００３３０、９３／００３３１、９３／０１１５９、９３／０１１６５、９３／０１１６９、９３／０１１７０、９３／０６０９９、９３／０９１１６、９３／１００７３、９３／１４０８４、９３／１４１１３、９３／１８０２３、９３／１９０６４、９３／２１１５５、９３／２１１８１、９３／２３３８０、９３／２４４６５、９４／００４４０、９４／０１４０２、９４／０２４６１、９４／０２５９５、９４／０３４２９、９４／０３４４５、９４／０４４９４、９４／０４４９６、９４／０５６２５、９４／０７８４３、９４／０８９９７、９４／１０１６５、９４／１０１６７、９４／１０１６８、９４／１０１７０、９４／１１３６８、９４／１３６３９、９４／１３６６３、９４／１４７６７、９４／１５９０３、９４／１９３２０、９４／１９３２３、９４／２０５００、９４／２６７３５、９４／２６７４０、９４／２９３０９、９５／０２５９５、９５／０４０４０、９５／０４０４２、９５／０６６４５、９５／０７８８６、９５／０７９０８、９５／０８５４９、９５／１１８８０、９５／１４０１７、９５／１５３１１、９５／１６６７９、９５／１７３８２、９５／１８１２４、９５／１８１２９、９５／１９３４４、９５／２０５７５、９５／２１８１９、９５／２２５２５、９５／２３７９８、９５／２６３３８、９５／２８４１８、９５／３０６７４、９５／３０６８７、９５／３３７４４、９６／０５１８１、９６／０５１９３、９６／０５２０３、９６／０６０９４、９６／０７６４９、９６／１０５６２、９６／１６９３９、９６／１８６４３、９６／２０１９７、９６／２１６６１、９６／２９３０４、９６／２９３１７、９６／２９３２６、９６／２９３２８、９６／３１２１４、９６／３２３８５、９６／３７４８９、９７／０１５５３、９７／０１５５４、９７／０３０６６、９７／０８１４４、９７／１４６７１、９７／１７３６２、９７／１８２０６、９７／１９０８４、９７／１９９４２および９７／２１７０２；英国特許公開２２６６５２９、２２６８９３１、２２６９１７０、２２６９５９０、２２７１７７４、２２９２１４４、２２９３１６８、２２９３１６９および２３０２６８９に詳細に記載されている。そのような化合物の製造については、上記の特許および公報（これらは参照によって本明細書に組み込まれる）に詳細に記載されている。

【０１４６】

１実施形態において、本発明の化合物と併用されるニューロキニン－１受容体拮抗薬は、米国特許第５７１９１４７号に記載の２－（Ｒ）－（１－（Ｒ）－（３，５－ビス（ト

リフルオロメチル）フェニル）エトキシ）－３－（Ｓ）－（４－フルオロフェニル）－４－（３－（５－オキソ－１Ｈ，４Ｈ－１，２，４－トリアゾロ）メチル）モルホリンまたはそれの製薬上許容される塩から選択される。

【０１４７】

本発明の化合物は、貧血の治療において有用な薬剤とともに投与することもできる。そのような貧血治療薬は例えば、連続赤血球生成受容体活性化剤（エポエチンアルファなど）である。

【０１４８】

本発明の化合物は、好中球減少症の治療に有用な薬剤とともに投与することもできる。そのような好中球減少症治療薬は例えば、ヒト顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）などの好中球の産生および機能を調節する造血成長因子である。Ｇ－ＣＳＦの例にはフィルグラスチムなどがある。

【０１４９】

本発明の化合物は、レバミソール、イソプリノシンおよびザダキシン（Ｚａｄａｘｉｎ）などの免疫強化剤とともに投与することもできる。

【０１５０】

従って本発明の範囲には、

１）エストロゲン受容体調節剤；

２）アンドロゲン受容体調節剤；

３）レチノイド受容体調節剤；

４）細胞傷害剤；

５）抗増殖剤；

６）プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬；

７）ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬；

８）ＨＩＶプロテアーゼ阻害薬；

９）逆転写酵素阻害薬；

１０）血管新生阻害薬；

１１）ＰＰＡＲ－γ作働薬、

１２）ＰＰＡＲ－δ作働薬、

１３）固有多薬剤耐性阻害薬、

１４）鎮吐剤、

１５）貧血治療に有用な薬剤、

１６）好中球減少症の治療に有用な薬剤、

１７）免疫強化剤、

１８）細胞増殖および生存シグナリングの阻害薬、および

１９）細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤

から選択される第２の化合物との併用での、本明細書で特許請求されている化合物の使用が包含される。

【０１５１】

１実施形態において、第２の化合物として使用する血管新生阻害薬は、チロシンキナーゼ阻害薬、表皮由来成長因子阻害薬、線維芽細胞由来成長因子阻害薬、血小板由来成長因子阻害薬、ＭＭＰ（基質金属プロテアーゼ）阻害薬、インテグリン遮断薬、インターフェロン－α、インターロイキン－１２、ペントサンポリ硫酸、シクロオキシゲナーゼ阻害薬、カルボキシアミドトリアゾール、コンブレタスタチン（ｃｏｍｂｒｅｔａｓｔａｔｉｎ）Ａ－４、スクアラミン、６－Ｏ－クロロアセチルカルボニル）－フマギロール（ｆｕｍａｇｉｌｌｏｌ）、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン－１またはＶＥＧＦに対する抗体である。１実施形態において、エストロゲン受容体調節剤は、タモキシフェンまたはラロキシフェン（ｒａｌｏｘｉｆｅｎｅ）である。

【０１５２】

特許請求の範囲には、癌の治療方法であって、放射線療法との併用および／または

１）エストロゲン受容体調節剤；
２）アンドロゲン受容体調節剤；
３）レチノイド受容体調節剤；
４）細胞傷害剤；
５）抗増殖剤；
６）プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬；
７）ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬；
８）ＨＩＶプロテアーゼ阻害薬；
９）逆転写酵素阻害薬；
１０）血管新生阻害薬；
１１）ＰＰＡＲ－γ作働薬、
１２）ＰＰＡＲ－δ作働薬、
１３）固有多薬剤耐性阻害薬、
１４）鎮吐剤、
１５）貧血治療に有用な薬剤、
１６）好中球減少症の治療に有用な薬剤、
１７）免疫強化剤、
１８）細胞増殖および生存シグナリングの阻害薬、および
１９）細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤
から選択される化合物との併用で治療上有効量の式Ａの化合物を投与する段階を有する方法も含まれる。

【０１５３】

本発明の別の実施形態は、癌の治療方法であって、パクリタキセルまたはトラスツズマブ（ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）との併用で、治療上有効量の式Ａの化合物を投与する段階を有する方法である。

【０１５４】

本発明はさらに、癌の治療または予防方法であって、ＣＯＸ－２阻害薬との併用で、治療上有効量の特許請求の化合物を投与する段階を有する方法を包含する。

【０１５５】

本発明はさらに、治療上有効量の式Ａの化合物および
１）エストロゲン受容体調節剤、
２）アンドロゲン受容体調節剤、
３）レチノイド受容体調節剤、
４）細胞傷害剤、
５）抗増殖剤、
６）プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬、
７）ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬、
８）ＨＩＶプロテアーゼ阻害薬、
９）逆転写酵素阻害薬、
１０）血管新生阻害薬、および
１１）ＰＰＡＲ－γ作働薬、
１２）ＰＰＡＲ－δ作働薬、
１３）細胞増殖および生存シグナリングの阻害薬、および
１４）細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤
から選択される化合物を含む癌の治療または予防において有用な医薬組成物を含む。

【０１５６】

本発明による化合物をヒト被験者に投与する場合、１日用量は通常、個々の患者の年齢、体重および応答、ならびに患者の症状の重度に応じて用量を変えながら、処方医が決定する。

【０１５７】

ある投与例では、好適な量のＡｋｔ／ＰＫＢ阻害薬を、癌治療を受ける哺乳動物に投与する。投与は、約０．１ｍｇ／ｋｇ／日～約６０ｍｇ／ｋｇ／日の阻害薬量で行い、好ましくは０．５ｍｇ／ｋｇ／日～約４０ｍｇ／ｋｇ／日の量で行う。本発明の組成物を含む特定の治療用量は、Ａｋｔ／ＰＫＢ阻害薬を約０．０１ｍｇ～約１０００ｍｇ含む。好ましくはその用量は、Ａｋｔ／ＰＫＢ阻害薬を約１ｍｇ～約１０００ｍｇ含む。

【０１５８】

確認された全ての特許、刊行物および係属中の特許出願は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【０１５９】

下記の化学反応の説明および実施／例で使用される略称は以下の通りである。

【０１６０】

ＨＯＢｔ：Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール；
ＭＰ－ＣＮＢＨ$_3$：マクロポーラスシアノ水素化ホウ素；
ＰＳ－ＤＣＣ：ポリスチレン－ジシクロヘキシルカルボジイミド；
ＰＳ－ＤＩＥＡ：ポリスチレン－ジイソプロピルエチルアミン；
ＤＣＭ：塩化メチレン；
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸；
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン。

【０１６１】

本発明の化合物は、文献で公知であったり、実験手順で例示された他の標準的な手法に加えて、下記の反応図式に示した反応を用いることで製造することができる。従って、下記の例示的な反応図式は、列記された化合物や例示を目的として用いられている特定の置換基によって限定されるものではない。反応図式に示した置換基の番号割り付けは、必ずしも特許請求の範囲で用いられているものと相関しているとは限らず、多くの場合で明瞭を期すために、単一の置換基を化合物に結合させているが、上記の式Ａの定義下では複数の置換基が可能である。

【０１６２】

本発明の化合物を得るのに使用される反応は、エステル加水分解、保護基開裂などの他の標準的な手法に加えて、反応図式Ｉ～Ｖに示した反応を用いることで得られる。反応図式に示した置換基ＲおよびＲ^{a}は、置換基Ｒ^{1}およびＲ^{2}を表す。しかしながら、それらの環への結合箇所は、例示的なものに過ぎず、それに限定されるものではない。これらの反応を順次行って本発明の化合物を得ることができるか、あるいはそれら反応を用いて断片を合成し、それを反応図式に記載のアルキル化反応によって順次連結することができる。

【０１６３】

反応図式Ｉ～ＶＩＩの説明

必要な中間体は、場合により市販されているか、あるいは文献法に従って製造することができる。反応図式Ｉに示したように、好適に置換されたフェニルアセチリドをヨウ化銅と反応させて、相当する銅アセチリドＩ－１を形成することができる（例えば、Ｓｏｎｏｇａｓｈｉｒａ，Ｋ．；Ｔｏｄａ，Ｙ．；Ｈａｇｉｈａｒａ，Ｎ．Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．１９７５，４４６７参照）。次に、中間体Ｉを、好適に置換された求電子フェニル部分と反応させて、不斉置換されたジフェニルアセチレンＩ－２を得ることができる。ＮＢＳとの反応とそれに続く加水分解によって、置換ベンジルＩ－３を得る（例えば、Ｙｕｓｙｂｏｖ，Ｍ．Ｓ．；Ｆｉｌｉｍｏｎｏｖ，Ｖ．Ｄ．；Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ １９９１，２，１３１参照）。各種の置換および未置換ベンジル類も、市販されている場合がある。

【０１６４】

反応図式ＩＩには、好適に置換されたブロモメチルベンジルＩＩ－１を原料とした、本発明の化合物の製造を示してある。この中間体を、好適に置換されたアミンと反応させて、中間体ＩＩ－２を得ることができ、それを、好適なアリールもしくはヘテロアリールジ

アミンと反応させて本発明の化合物の位置異性体混合物を得ることができる。それらは通常はクロマトグラフィーによって分離することができる。

【０１６５】

反応図式ＩＩＩには、「ｙ」がＣＨであり、「ｚ」がＮである本発明の化合物の合成を示してある。

【０１６６】

反応図式ＩＶには、好適に置換された４－アミノ－３－ニトロベンゾニトリルＩＶ－Ｉを原料とする本発明の化合物の製造を示してある。次にその中間体について、マイクロ波で促進される［３＋２］環状付加を行って、テトラゾールＩＶ－ＩＩを得ることができる。ヨウ化メチルなどの求電子剤による酸性テトラゾールのアルキル化によって、アルキル化テトラゾールの２－メチル（ＩＶ－ＩＩＩ）／１－メチル（ＩＶ－ＩＶ）混合物が得られ、それらはカラムクロマトグラフィーによって分離される。ＩＶ－ＩＩＩのＲａ－Ｎｉ水素化によって、ジアミンＩＶ－Ｖが得られる。さらなる合成については、上記反応図式に記載の通りである。

【０１６７】

反応図式Ｖは、本発明の化合物の合成を説明するものである。好適に置換されたアリールもしくはヘテロアリールアミノアルデヒドの好適に置換ケトンとのフリードランダー環化縮合によって、式Ｖ－１の中間体が得られる。カルボン酸官能基のアルデヒド官能基への変換によって中間体Ｖ－２を得るが、それは当業者には公知の方法によって行われる。．好適に置換されたアミンによる還元的アルキル化によって、式Ｖ－３の化合物が得られる。

【０１６８】

反応図式ＶＩには、中間体Ｖ－２の別途合成を示してある。

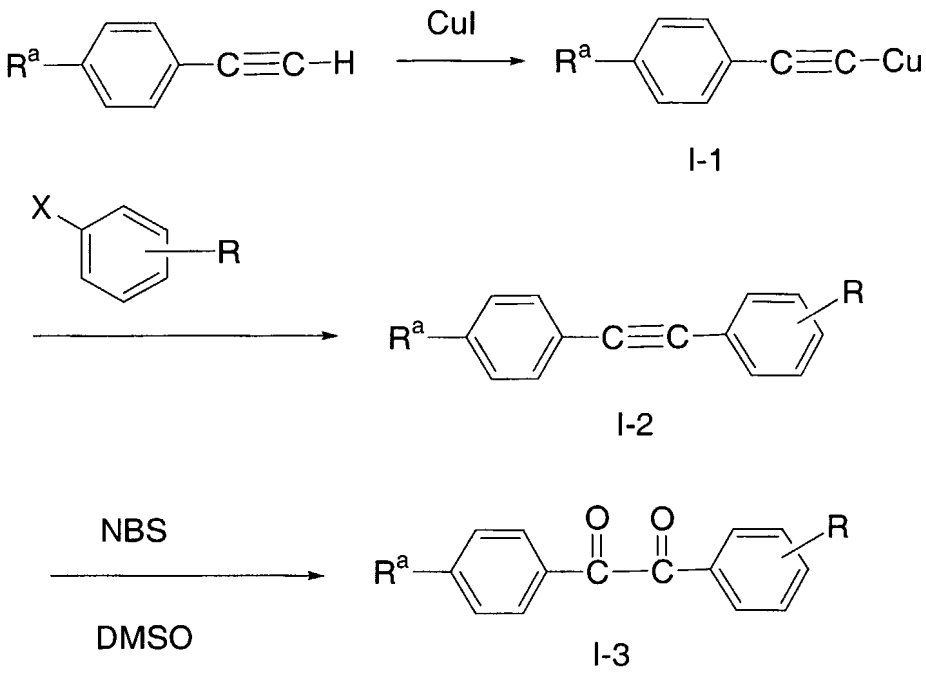
【０１６９】

反応図式ＶＩＩには、文献（Ｒｅｎａｕｌｔ，　Ｏ．；　Ｄａｌｌｅｍａｇｎｅ，　Ｐ．；　ａｎｄ　Ｒａｕｌｔ，　Ｓ．　Ｏｒｇ．　Ｐｒｅｐ．　Ｐｒｏｃｅｄ．　Ｉｎｔ．，　１９９９，　３１，　３２４）に従って製造されるケトンＶＩＩ－１を原料とする本発明の化合物の合成を示してある。ＶＩＩ－１のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの縮合によってケト－エナミンＶＩＩ－２を得て、それを２－シアノアセトアミドで環化させて、ピリドンＶＩＩ－３を得る。ＶＩＩ－３をオキシ塩化リンで処理することで、クロロピリジンＶＩＩ－４を製造する。ラジカル臭素化とそれに続く好適に置換されたアミンによる置き換えによって、アミンＶＩＩ－５を得る。その後のクロロニコチノニトリルＶＩＩ－５の各種ビス求核剤との反応によって、環化ＶＩＩ－６を得る。

【０１７０】

【化３１】

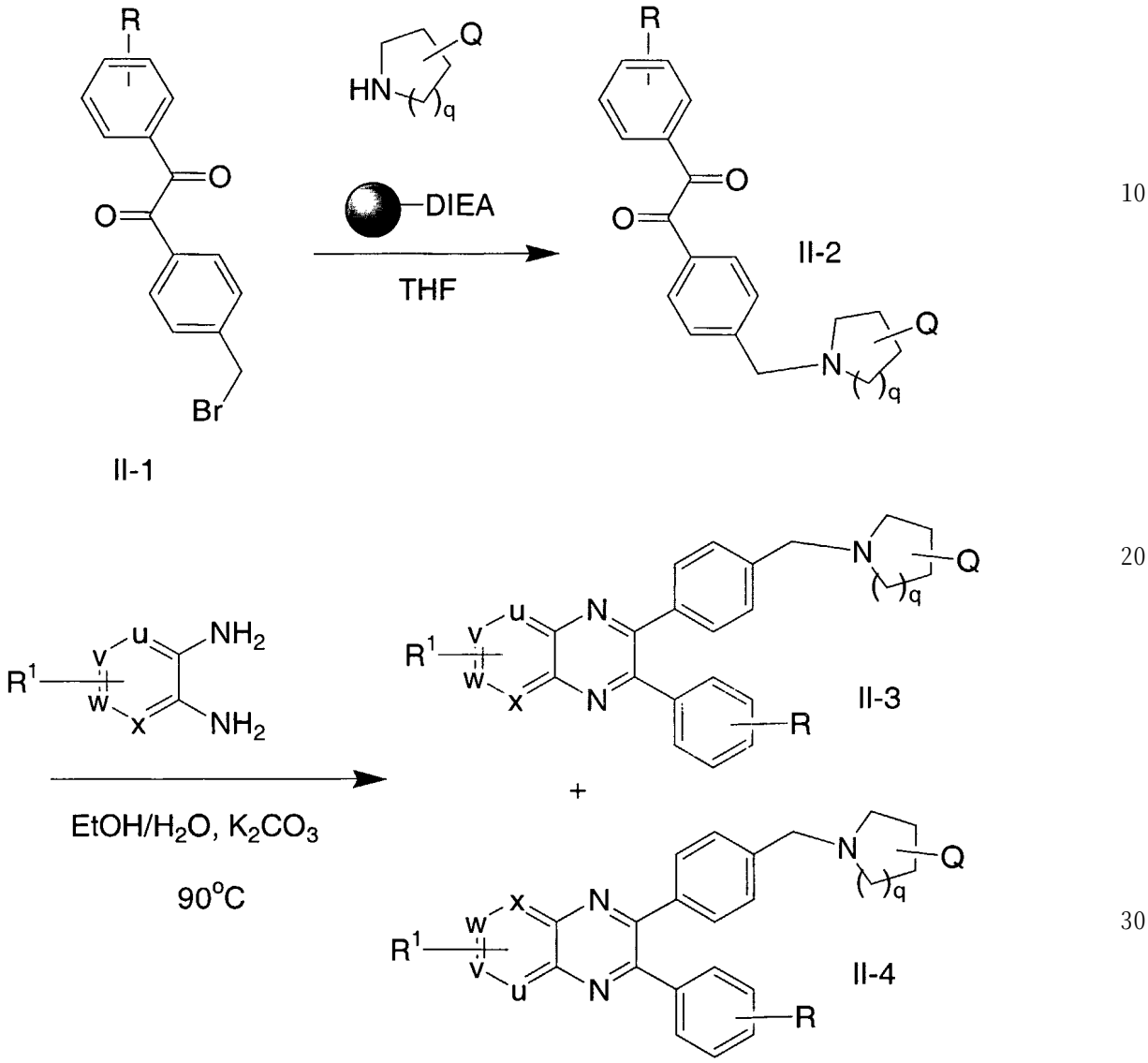
反応図式Ｉ



【０１７１】

【化３２】

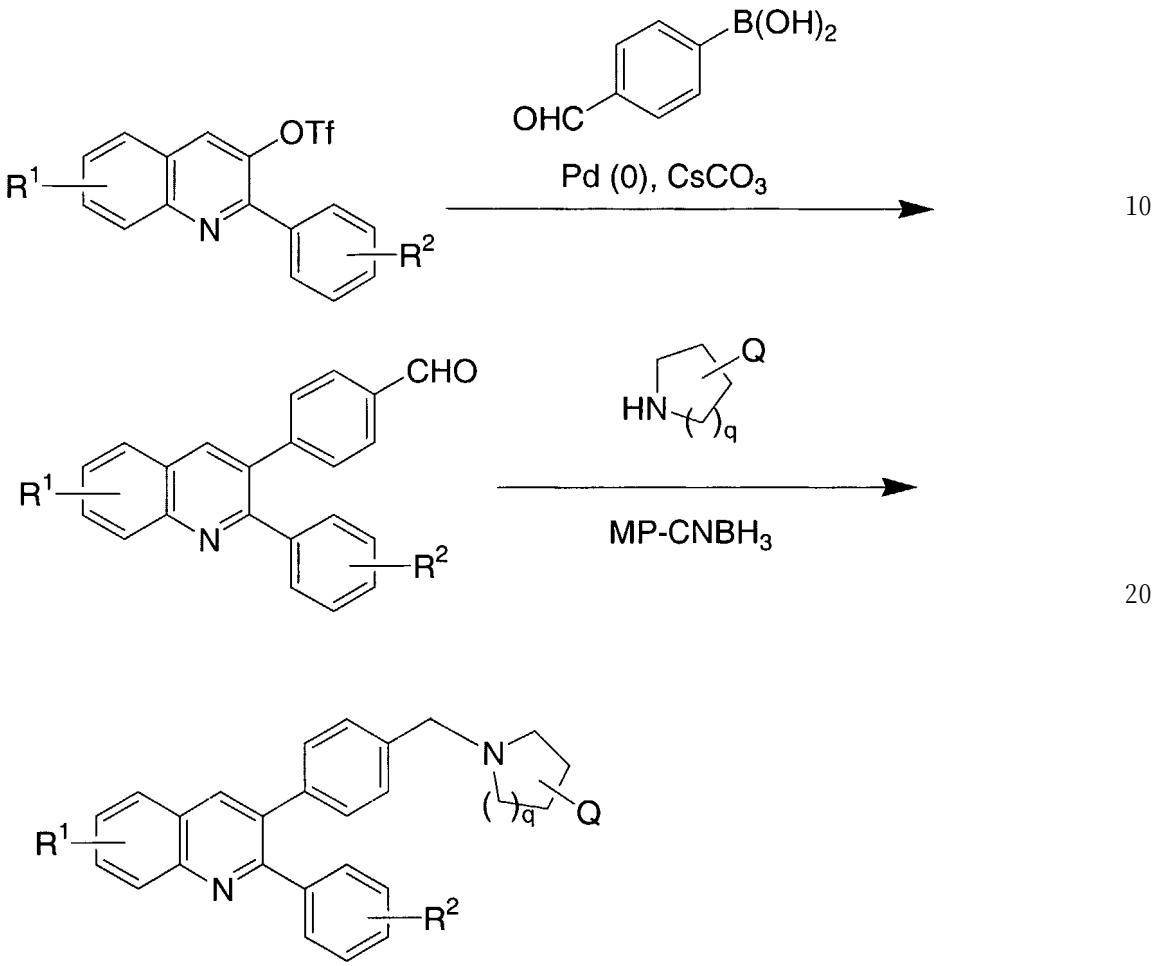
反応図式ＩＩ



【０１７２】

【化３３】

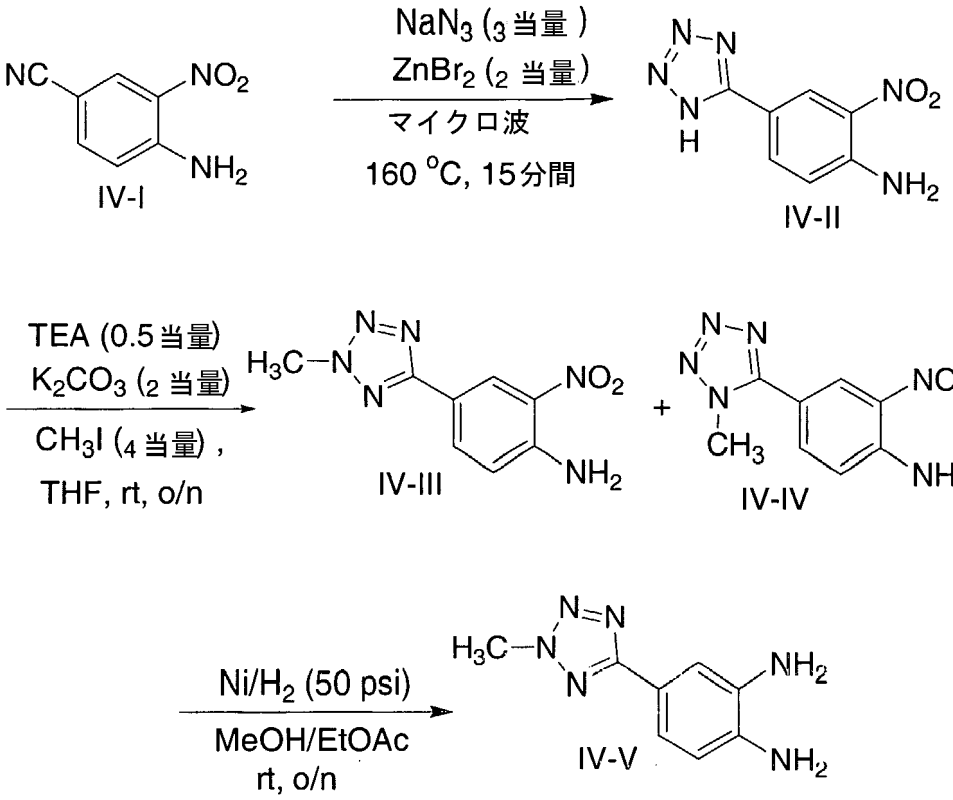
反応図式ＩＩＩ



【０１７３】

【化３４】

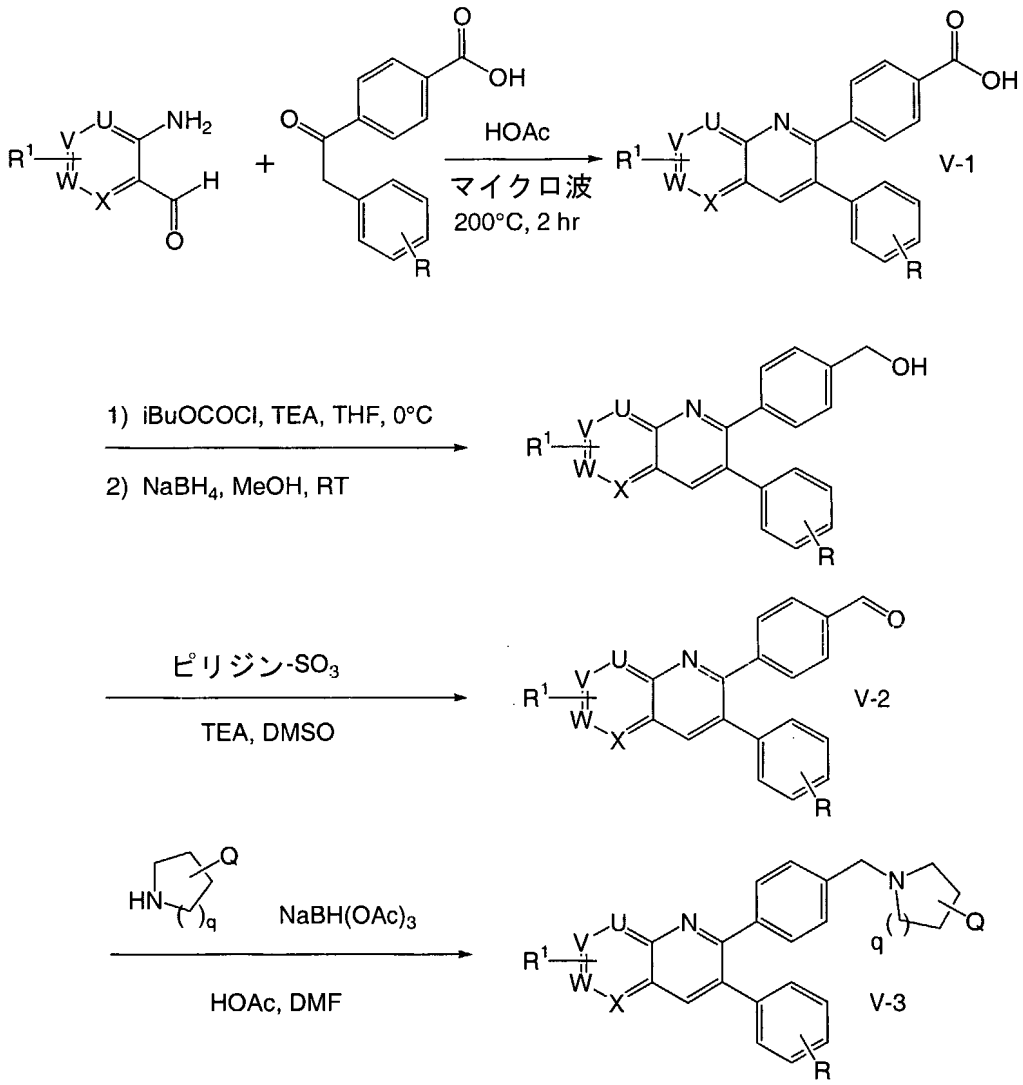
反応図式ＩＶ



【０１７４】

【化３５】

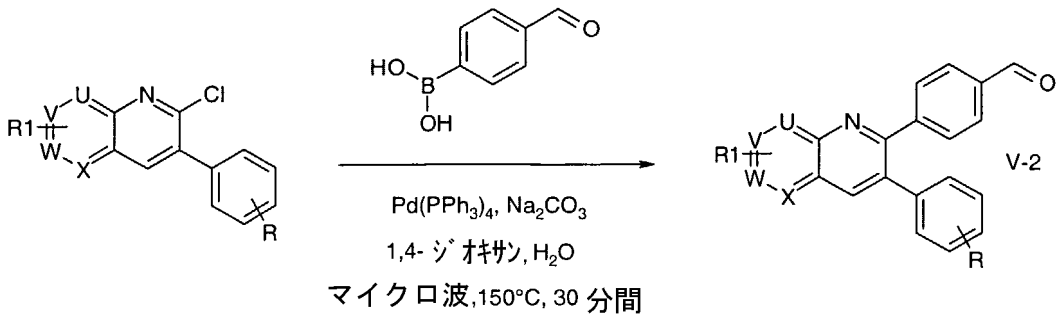
反応図式Ｖ



【０１７５】

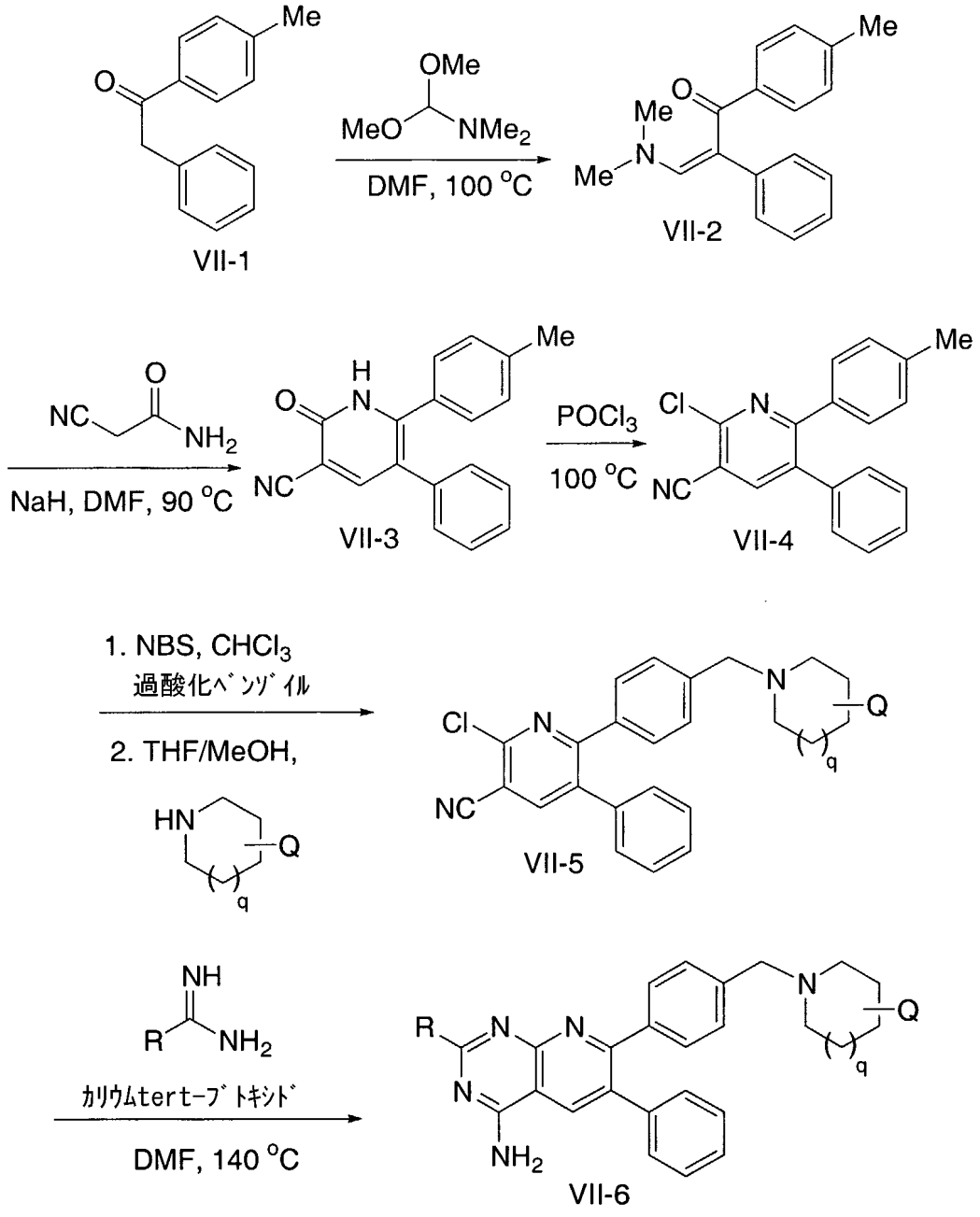
【化３６】

反応図式ＶＩ



【０１７６】
【化３７】

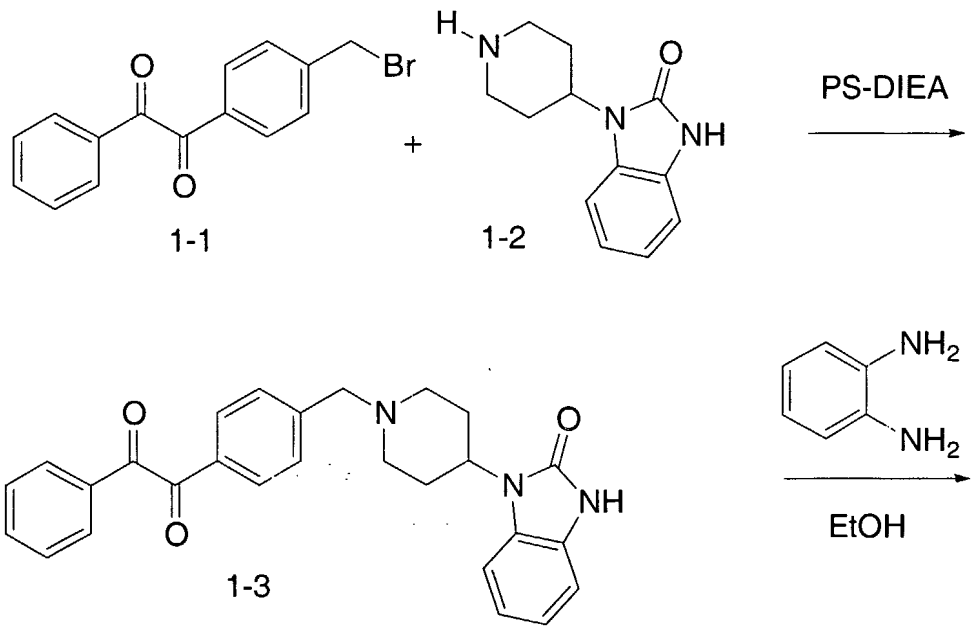
反応図式ＶＩＩ



【０１７７】
実施例
下記に提供される実施例は、本発明についての理解を深める上で役立てることを目的としたものである。使用される特定の材料、化学種および条件は、本発明をさらに説明するためのものであり、本発明の妥当な範囲を限定するものではない。
【０１７８】

【化３８】

図式１



【０１７９】

段階１：１－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルエタン－１，２－ジオン（１－３）

８ｍＬバイアルに、ブロモメチルベンジル（１－１）（トロント・リサーチ・ケミカルズ（Ｔｏｒｏｎｔｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ）、５００ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、４－（２－ケト－１－ベンズイミダゾリニル）ピペリジン（１－２）（アルドリッチ（Ａｌｄｒｉｃｈ）、３５８ｍｇ、１．６５ｍｏｌ）、ＰＳ－ＤＩＥＡ（８８７ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ、３．７２ｍＬ／ｇ）および脱水ＴＨＦ（６ｍＬ、０．３Ｍ）を入れた。バイアルをグラスコル（ＧｌａｓＣｏｌ）回転機に乗せ、２時間回転させた。その後、バイアルの内容物を１０ｍＬバイオラド（ＢｉｏＲａｄ）管で濾過し、ＴＨＦで洗浄し、減圧下に濃縮した。粗取得物をアギレント（Ａｇｉｌｅｎｔ）１１００シリーズ質量基準ＨＰＬＣ精製システムで精製して、（１－３）のＴＦＡ塩７７５ｍｇを淡黄色固体として得た。分析ＬＣＭＳ：２．４８７分に単一ピーク（２１４ｎｍ）（CH_3CN／H_2O／１％ＴＦＡ、４分勾配）。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．９（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｍ、２Ｈ）、７．９３（ｍ、２Ｈ）、７．７９（ｍ、２Ｈ

）、７．６３（ｍ、２Ｈ）、７．２４（ｓ、１Ｈ）、６．９８（ｓ、４Ｈ）、４．４７（（ｓ、２Ｈ）、３．５（ｍ、２Ｈ）、３．２（ｍ、３Ｈ）、２．６１（ｑ、Ｊ＝１１Ｈｚ、２Ｈ）、１．９（ｄ、Ｊ＝１１Ｈｚ、２Ｈ）。ＨＲＭＳ；$C_{27}H_{26}N_3O_3$（Ｍ＋Ｈ）の計算値：４４０．１９６５；実測値：４４０．１９６８。

【０１８０】

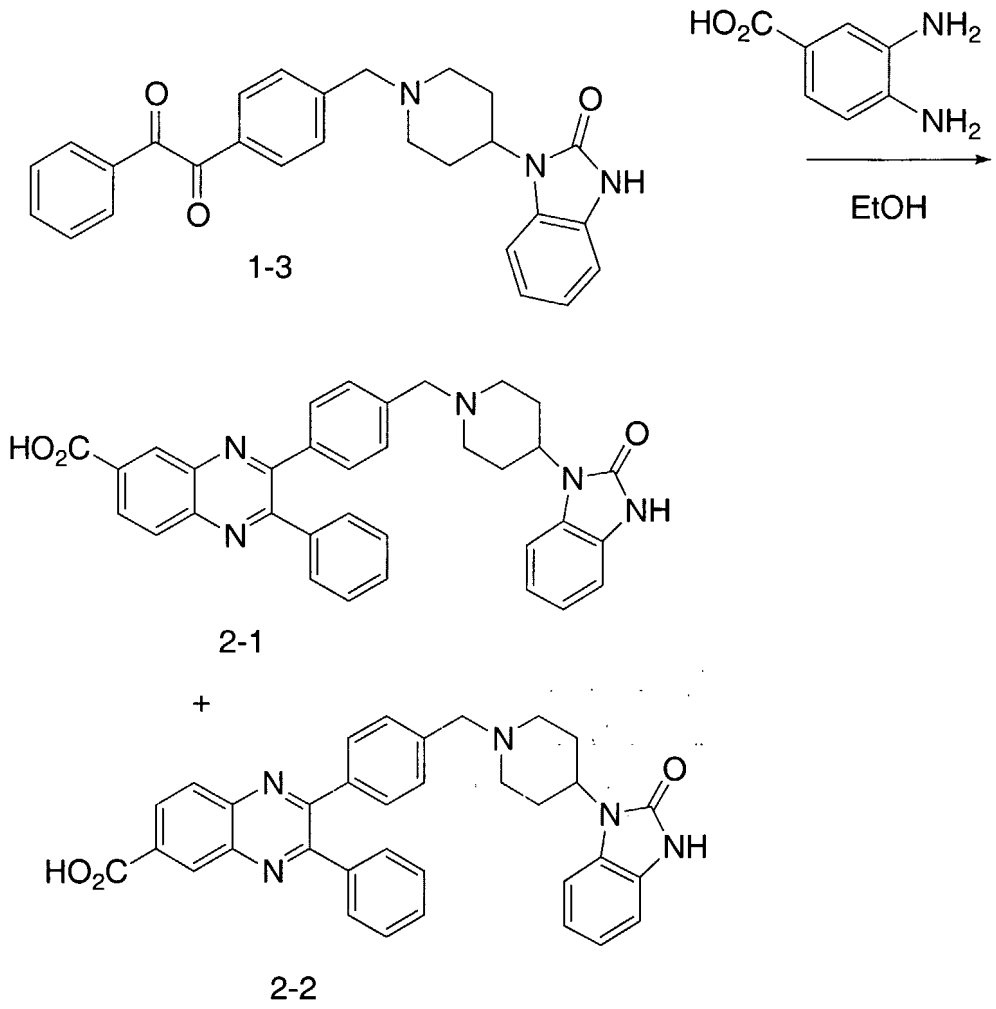
段階２：１－｛１－［４－（３－フェニルキノキザリン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（１－４）

８ｍＬバイアルに、１－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルエタン－１，２－ジオン（１－３）（８８ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、１，２－ジアミノベンゼン（１７ｍｇ、０．１６ｍｏｌ）を入れ、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）に溶かした。バイアルをＪ－ＫＥＭヒーター／振盪器ブロックに入れ、昇温させてとし９０℃として９時間経過させた。その後、バイアルを冷却し、減圧下に濃縮した。粗取得物をアギレント１１００シリーズ質量基準ＨＰＬＣ精製システムで精製して、（１－４）のＴＦＡ塩８０ｍｇを褐色固体として得た。分析ＬＣＭＳ：２．６２５分に単一ピーク（２１４ｎｍ）（CH_3CN／H_2O／１％ＴＦＡ、４分勾配）。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．９（ｓ、１Ｈ）、８．１８（ｍ、２Ｈ）、７．９２（ｍ、２Ｈ）、７．６（ｍ、２Ｈ）、７．５２（ｍ、４Ｈ）、７．４（ｍ、３Ｈ）、７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．０（ｓ、３Ｈ）、４．５０（ｍ、１Ｈ）、４．４（ｓ、２Ｈ）、３．５（ｄ、Ｊ＝１２Ｈｚ、２Ｈ）、３．２（ｔ、Ｊ＝１２Ｈｚ、２Ｈ）、２．６（ｑ、Ｊ＝１１．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．９４（ｄ、Ｊ＝１２Ｈｚ、２Ｈ）。ＨＲＭＳ；$C_{33}H_{30}N_5O$（Ｍ＋Ｈ）の計算値：５１２．２４４５；実測値：５１２．２４４３。

【０１８１】

【化３９】

図式２



【０１８２】

３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸（２－１）および２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸（２－２）

８ｍＬバイアルに、１－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルエタン－１，２－ジオン（１－３）（５００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、４－カルボキシ－１，２－ジアミノベンゼン（１７０ｍｇ、１．１ｍｏｌ）を入れ、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）に溶かした。バイアルをＪ－ＫＥＭヒーター／振盪器ブロックに入れ、昇温させて９０℃として９時間経過させた。その後、バイアルを冷却し、減圧下に濃縮した。粗取得物を、アギレント１１００シリーズ質量基準ＨＰＬＣ精製システムで精製して、ＴＦＡ塩を白色固体として得た。このプロトコールによって、位置異性体（２－１）および（２－２）の１：１混合物を得た。それらを分取ＨＰＬＣによって分離した。

【０１８３】

（２－１）：分析ＬＣＭＳ：２．４３０分間に単一ピーク（２１４ｎｍ）（CH_2CN／H_2O／１％ＴＦＡ、４分勾配）。２－１の^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１３．１（ｓ、１Ｈ）、１０．８（ｓ、１Ｈ）、８．６６（ｓ、１Ｈ）、８．

３２（ｍ、１Ｈ）、８．２３（ｍ、１Ｈ）、７．５２（ｍ、２Ｈ）、７．４９（ｍ、２Ｈ）、７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．３８（ｍ、４Ｈ）、７．２４（ｍ、１Ｈ）、６．９７（ｓ、３Ｈ）、４．１７（ｍ、１Ｈ）、３．６１（ｓ、２Ｈ）、２．９７（ｄ、Ｊ＝１１．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．３８（ｑ、Ｊ＝１０Ｈｚ、２Ｈ）、２．１７（ｔ、Ｊ＝１１．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．６６（ｄ、Ｊ＝１０Ｈｚ、２Ｈ）。ＨＲＭＳ；$C_{34}H_{30}N_5O_3$（Ｍ＋Ｈ）の計算値：５５６．２３４３；実測値：５５６．２３５２。

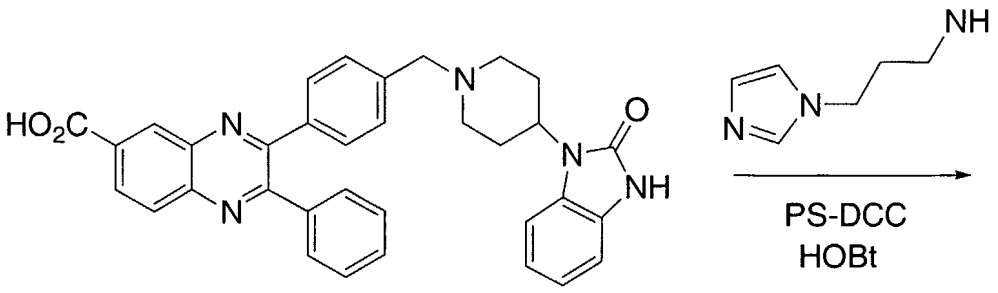
【０１８４】

（２－２）：分析ＬＣＭＳ：２．６２０分に単一ピーク（２１４ｎｍ）（CH_3CN／H_2O／１％ＴＦＡ、４分勾配）。２－１の^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．９（ｓ、１Ｈ）、１０．６（ｓ、１Ｈ）、８．６０（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｍ、１Ｈ）、８．２７（ｍ、１Ｈ）、７．５５（ｍ、２Ｈ）、７．４９（ｍ、２Ｈ）、７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．３８（ｍ、４Ｈ）、７．２４（ｍ、１Ｈ）、６．９７（ｓ、３Ｈ）、４．１７（ｍ、１Ｈ）、３．６１（ｓ、２Ｈ）、２．９７（ｄ、Ｊ＝１１．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．３８（ｑ、Ｊ＝１０Ｈｚ、２Ｈ）、２．１７（ｔ、Ｊ＝１１．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．６６（ｄ、Ｊ＝１０Ｈｚ、２Ｈ）。ＨＲＭＳ；$C_{34}H_{30}N_5O_3$（Ｍ＋Ｈ）の計算値：５５６．２３４３；実測値：５５６．２３５０。

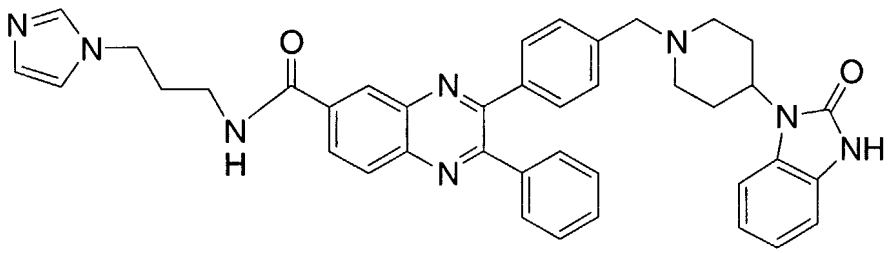
【０１８５】

【化４０】

図式３



2-1



3-1

【０１８６】

Ｎ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボキサミド（３－１）

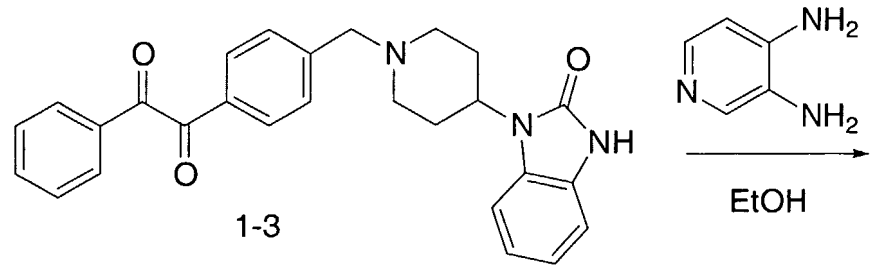
８ｍＬバイアルに、３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズアミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキナキゾリン－６－カルボン酸（２－１）（３５ｍｇ、０．０８ｍｏｌ）、３－イミダゾイルプロピルアミン（１０μＬ、０．０８ｍｏｌ）、ＰＳ－ＤＣＣ（１１０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１．３８ｍｍｏｌ／ｇ）、ＨＯＢｔ（１５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）および

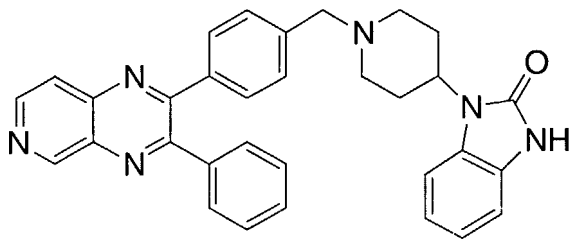
ＤＣＭ（４ｍＬ）を入れた。バイアルをグラスコル回転機に乗せ、終夜回転させた。午前中に、ＭＰ－カーボネート（９０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、３．３８ｍｍｏｌ／ｇ）を加え、バイアルをさらに３時間回転させた。その後、バイアルの内容物をバイオラド管で濾過し、ＤＣＭで洗浄し、濃縮した。粗取得物をアギレント１１００シリーズ質量基準ＨＰＬＣ精製システムで精製して、（３－１）のビスＴＦＡ塩６０ｍｇを褐色固体として得た。分析ＬＣＭＳ：２．０９０分に単一ピーク（２１４ｎｍ）（CH_3CN／H_2O／１％ＴＦＡ、４分勾配）。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．９（ｓ、１Ｈ）、９．１（ｓ、１Ｈ）、９．０（ｔ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．７１（ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｓ、２Ｈ）、７．８４（ｓ、１Ｈ）、７．６９（２，１Ｈ）、７．５５（ｍ、７Ｈ）、７．３（ｓ、１Ｈ）、７．０（ｓ、３Ｈ）、４．５１（ｍ、１Ｈ）、４．３９（ｓ、２Ｈ）、４．３１（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．４７（ｍ、２Ｈ）、３．１９（ｍ、２Ｈ）、２．６６（ｑ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．１６（５重線、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．９４（ｄ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、２Ｈ）。ＨＲＭＳ；$C_{40}H_{39}N_8O_2$（Ｍ＋Ｈ）の計算値：６６３．３１９０；実測値：６６３．３１９１。

【０１８７】

【化４１】

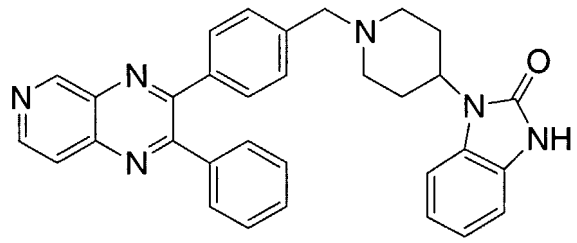
図式４





4-1

+



4-2

【０１８８】

１－｛１－［４－（３－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（４－１）および１－｛１－［４－（２－フェニルピリド［３，４－ｂ］ピラジン－３－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール

－２－オン（４－２）

８ｍＬバイアルに、１－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルエタン－１，２－ジオン（１－３）（５９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、３，４－ジアミノピリジン（１１．１ｍｇ、０．１０ｍｏｌ）を入れ、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）に溶かした。バイアルをＪ－ＫＥＭヒーター／振盪器ブロックに入れ、昇温させて９０℃として９時間経過させた。その後、バイアルを冷却し、減圧下に濃縮した。粗取得物をアギレント１１００シリーズ質量基準ＨＰＬＣ精製システムで精製して、（４－１）および（４－２）のＴＦＡ塩を褐色固体として得た。

【０１８９】

（４－１）：分析ＬＣＭＳ：２．２２０分に単一ピーク（２１４ｎｍ）（CH_3CN／H_2O／１％ＴＦＡ、４分勾配）。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ９．６４（ｄ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、８．８５（ｄｄ、Ｊ＝６．２、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．２２（ｄｄ、Ｊ＝６．１，２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８（ｍ、４Ｈ）、７．４６（ｍ、１Ｈ）、７．３８（ｍ、２Ｈ）、７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、３Ｈ）、４．５９（ｍ、１Ｈ）、４．４３（ｓ、２Ｈ）、３．６０（ｄ、Ｊ＝１２．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．２８（ｔ、Ｊ＝１１．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．８２（ｑ、Ｊ＝１２．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．０８（ｄ、Ｊ＝１３．４Ｈｚ、２Ｈ）。ＨＲＭＳ；$C_{32}H_{29}N_6O$（Ｍ＋Ｈ）の計算値：５１３．２３９３；実測値：５１２．２３９３。

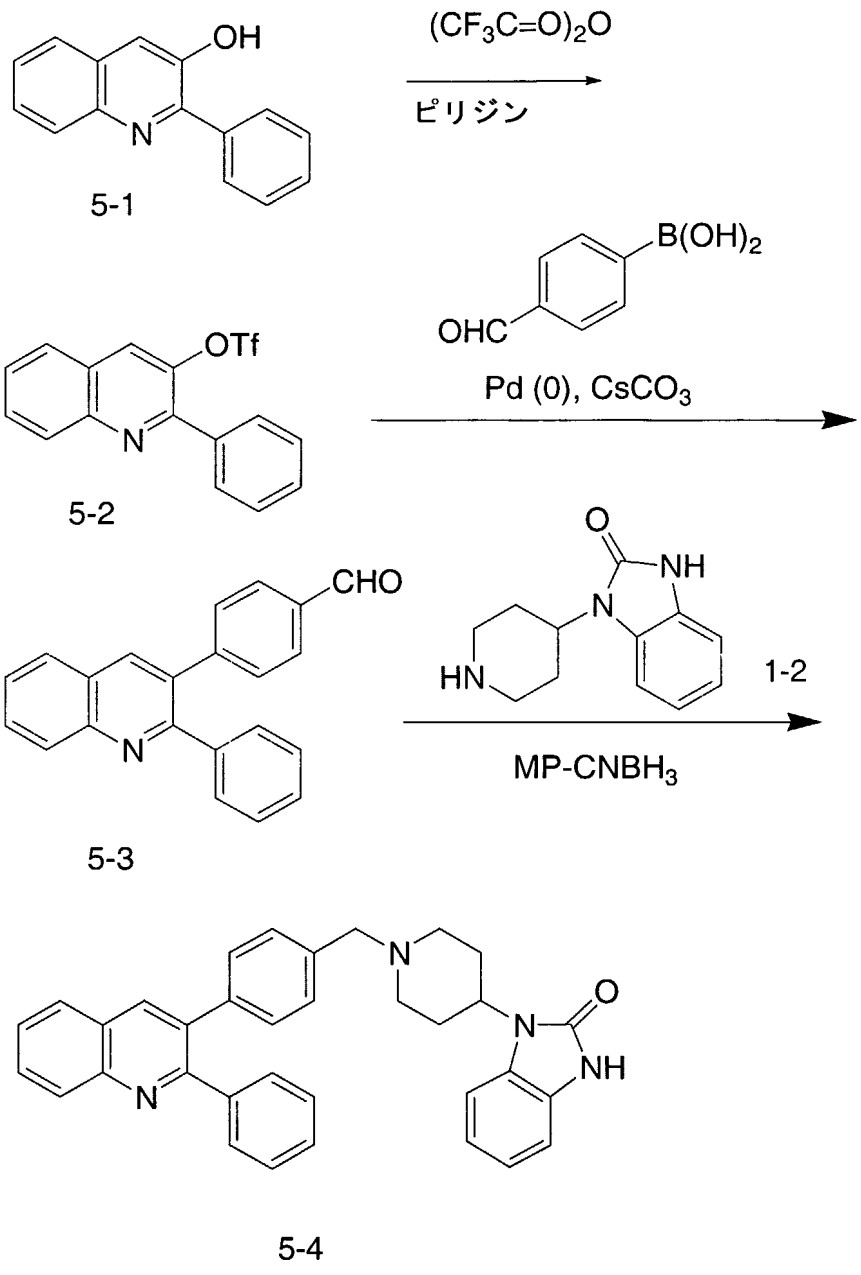
【０１９０】

（４－２）：分析ＬＣＭＳ：２．４１０分に単一ピーク（２１４ｎｍ）（CH_3CN／H_2O／１％ＴＦＡ、４分勾配）。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ９．６０（ｄ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、８．８１（ｄｄ、Ｊ＝６．２、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．２０（ｄｄ、Ｊ＝６．１，２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８（ｍ、４Ｈ）、７．４６（ｍ、１Ｈ）、７．３８（ｍ、２Ｈ）、７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ、３Ｈ）、４．５９（ｍ、１Ｈ）、４．４３（ｓ、２Ｈ）、３．６０（ｄ、Ｊ＝１２．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．２８（ｔ、Ｊ＝１１．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．８２（ｑ、Ｊ＝１２．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．０８（ｄ、Ｊ＝１３．４Ｈｚ、２Ｈ）。ＨＲＭＳ；$C_{32}H_{29}N_6O$（Ｍ＋Ｈ）の計算値：５１３．２３９３；実測値：５１２．２３９１。

【０１９１】

【化４２】

図式５



【０１９２】

段階１：２－フェニル－３－キノリン・トリフ酸塩（５－２）

２－ヒドロキシ－３－フェニルキノリン（２．２１７ｇ、１０ｍｍｏｌ）を脱水ピリジン（５０ｍＬ）に溶かし、冷却して０℃とする。無水トリフルオロ酢酸（２．９４１ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）をそのピリジン溶液に０℃で加える。得られた溶液を０℃から室温で終夜撹拌する。その後、その溶液をＤＣＭ（２５０ｍＬ）で希釈し、水（２回１００ｍＬ）、１Ｎ　ＨＣｌ（１００ｍＬで２回）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、脱水する（$MgSO_4$）。ロータリーエバポレータによる濃縮とシリカでのフラッシュクロマトグラフィーによって、（５－２）を得る。分析ＬＣＭＳ：３．８６３分に単一ピーク（２１４ｎｍ）（CH_3CN／H_2O／１％ＴＦＡ、４分勾配）。

【０１９３】

段階２：１－｛１－［４－（２－フェニルキノリン－３－イル）ベンジル］ピペリジン

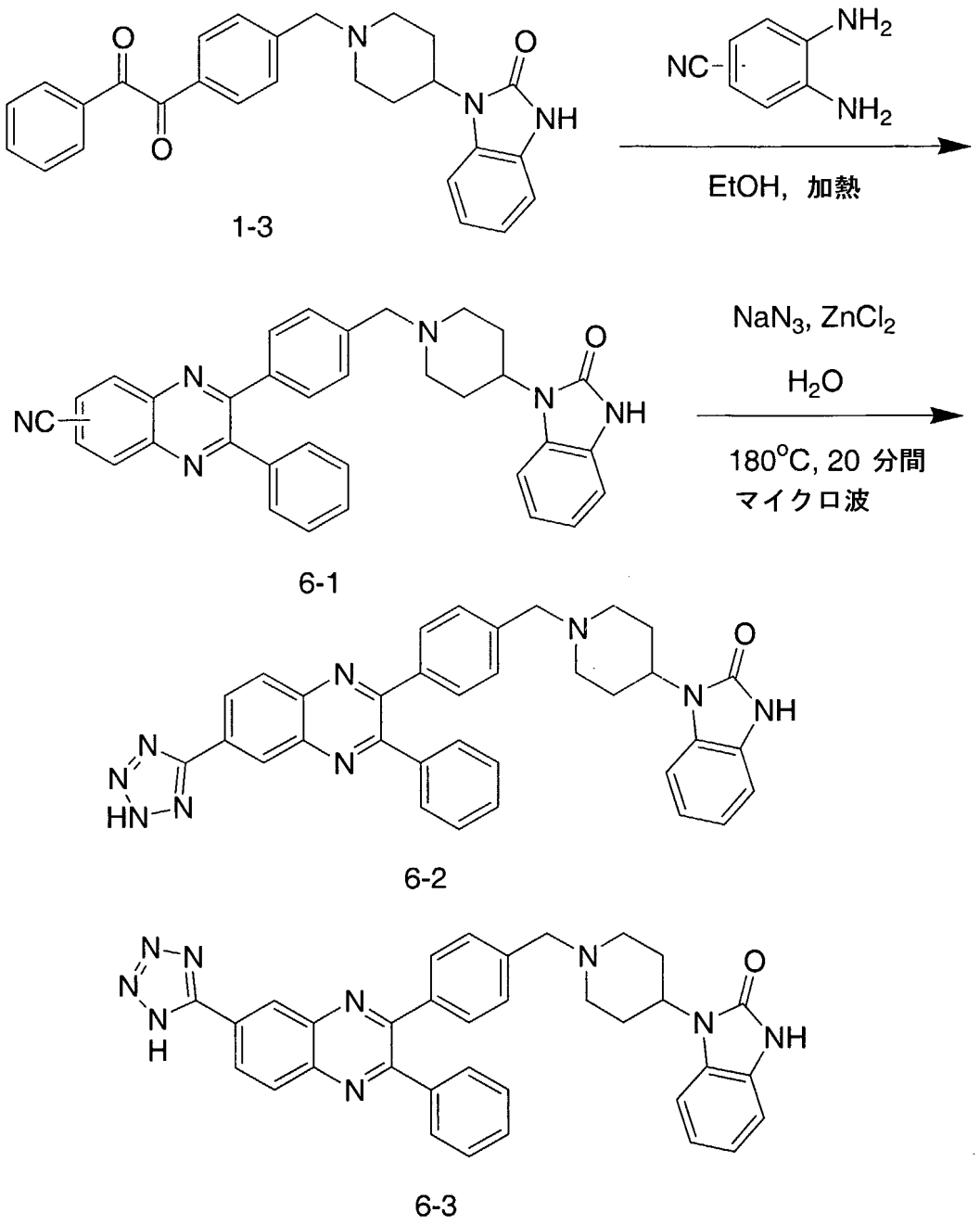
－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（５－４）

８ｍＬバイアルに、キノリン・トリフ酸塩（５－２）（７７ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（２７ｍｇ、０．３ｍｏｌ）、ボロン酸（３６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）および$Pd(PPh_3)_4$（１．２ｍｇ、０．００１ｍｏｌ）を加える。バイアルを窒素ガスで５分間パージし、脱水ＤＭＦ（１ｍＬ）を加える。そのＤＭＦ溶液を１３０℃で終夜加熱する。冷却後、ＤＣＭを加え、有機層を水で洗浄する。取得物を直ちにシリカカートリッジに通す。粗取得物（５－３）を１０％ＨＯＡｃ／ＤＣＭで希釈し、ＰＳ－$CNBH_3$（２００ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）および４－（２－ケト－ベンズイミダゾリル）ピペリジン（１－３）（４３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加える。室温で終夜振盪後、樹脂を濾過し、ＭｅＯＨで洗浄し、濃縮する。生成物をアギレント１１００分取ＬＣＭＳで精製して、（５－４）を白色固体として得る。分析ＬＣＭＳ：２．２７６分に単一ピーク（２１４ｎｍ）（CH_3CN／H_2O／１％ＴＦＡ、４分勾配）。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ８．９２（ｓ、１Ｈ）、８．２７（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、８．０７（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８（ｍ、９Ｈ）、７．２９（ｍ、１Ｈ）７．０８（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、３Ｈ）、４．５９（ｍ、１Ｈ）、４．４１（ｓ、２Ｈ）、３．６３（ｄ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．２８７（ｔ、Ｊ＝１２．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．８２（ｑ、Ｊ＝１２．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．０８（ｄ、Ｊ＝１３．４Ｈｚ、２Ｈ）。ＨＲＭＳ；$C_{34}H_{30}N_4O$（Ｍ＋Ｈ）の計算値：５１１．２５１８；実測値：５１１．２５１８。

【０１９４】

【化４３】

図式６



【０１９５】

３－（４－［［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボニトリル（６－１）および３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－７－カルボニトリル（６－１）

１－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルエタン－１，２－ジオン（１－３）（１７６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）および３，４－ジアミノベンゾニトリル（８１ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を、８ｍＬバイアル中でＭｅＯＨ／ＨＯＡｃ（９／１）２

ｍＬに溶かした。混合物溶液を室温で３時間撹拌する。その後、反応液を減圧下に濃縮した。粗取得物をアギレント１１００シリーズ質量基準ＨＰＬＣ精製システムで精製して、６－および７－カルボニトリルの分離できない混合物（６－１）のＴＦＡ塩１４９．１ｍｇを褐色固体として得た。分析ＬＣＭＳ：２．６３４分に単一ピーク（２１４ｎｍ）（CH_3CN／H_2O／１％ＴＦＡ、４分勾配）、Ｍ＋１ピークｍ／ｅ５３７．３。

【０１９６】

１－（１－｛４－［３－フェニル－６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（６－２）

３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボニトリル（６－１）および３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－７－カルボニトリル（６－１）（５３．６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、２Ｍ　NaN_3（０．５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）および２Ｍ　$ZnBr_2$（０．５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）の混合物をマイクロ波管に入れ、１８０℃で２０分間マイクロ波処理した。その後、反応液を冷却して室温とし、沈殿を遠心によって回収する。粗取得物（沈殿）をアギレント１１００シリーズ質量基準ＨＰＬＣ精製システムで精製して、純粋な１－（１－｛４－［３－フェニル－６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（６－２）のＴＦＡ塩２７ｍｇを黄色－褐色固体として得た。分析ＬＣＭＳ：２．３２０分に単一ピーク（２１４ｎｍ）（CH_3CN／H_2O／１％ＴＦＡ、４分勾配）、Ｍ＋１ピークｍ／ｅ５８０．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$DMSO-d_6$）：δ１０．９３（ｓ、１Ｈ）、δ９．７１（ｓ、１Ｈ）、８．８４（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．５３（ｄｄ、Ｊ＝８．５、１．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．３７（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．５４～７．５８（ｍ、４Ｈ）、７．４２～７．４６（ｍ、３Ｈ）、７．２８（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１～７．０４（ｍ、３Ｈ）、４．４８～４．５２（ｍ、１Ｈ）、４．４０（ｓ、２Ｈ）、３．５２（ｄ、Ｊ＝１２．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．２２（ｔ、Ｊ＝１３．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．６７（ｑ、Ｊ＝１３．９Ｈｚ、２Ｈ）、１．９６（ｄ、Ｊ＝１３．８Ｈｚ、２Ｈ）。

【０１９７】

１－（１－｛４－［３－フェニル－７－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（６－３）

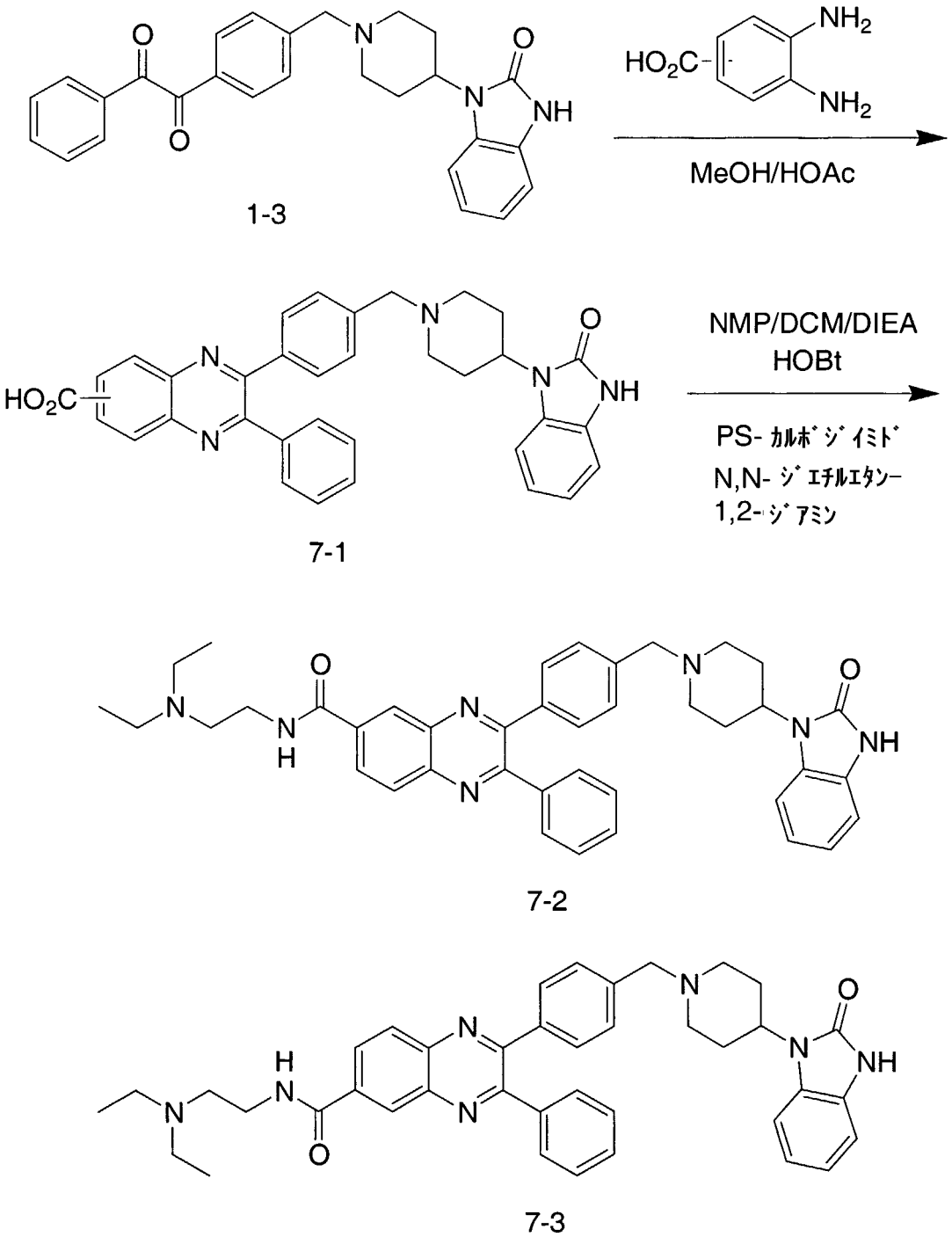
３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボニトリル（６－１）および３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－７－カルボニトリル（６－１）（５３．６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、２Ｍ　NaN_3（０．５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）および２Ｍ　$ZnBr_2$（０．５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）の混合物をマイクロ波管に入れ、１８０℃で２０分間マイクロ波処理した。その後、反応液を冷却して室温とし、沈殿を遠心によって回収する。粗取得物（沈殿）をアギレント１１００シリーズ質量基準ＨＰＬＣ精製システムで精製して、純粋な１－（１－｛４－［３－フェニル－７－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）キノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（６－３）のＴＦＡ塩３０ｍｇを黄色－褐色固体として得た。分析ＬＣＭＳ：２．３８１分に単一ピーク（２１４ｎｍ）（CH_3CN／H_2O／１％ＴＦＡ、４分勾配）、Ｍ＋１ピークｍ／ｅ５８０．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$DMSO-d_6$）：δ１０．９２（ｓ、１Ｈ）、δ９．８１（ｓ、１Ｈ）、８．８２（ｄ、Ｊ＝

１．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．５３（ｄｄ、Ｊ＝８．７、１．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．４０（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、２Ｈ）、７．５８（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．５３（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、２Ｈ）、７．４５（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．２９（ｄ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．００～７．０３（ｍ、３Ｈ）、４．４９～４．５２（ｍ、１Ｈ）、４．４０（ｓ、２Ｈ）、３．５２（ｄ、Ｊ＝１１．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．２２（ｔ、Ｊ＝１３．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．６８（ｑ、Ｊ＝１３．１Ｈｚ、２Ｈ）、１．９６（ｄ、Ｊ＝１３．３Ｈｚ、２Ｈ）。

【０１９８】

【化４４】

図式７



【０１９９】

３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸（７－１）および２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキサリン－６－カルボン酸（７－１）

１－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルエタン－１，２－ジ

オン（１－３）（４．３９ｇ、１０ｍｍｏｌ、ＭｅＯＨ／ＨＯＡｃ（９／１）４０ｍＬ中）に、撹拌しながら４－ジアミノ安息香酸（１．５５ｇ、１０．２ｍｍｏｌ、ＤＭＳＯ／ＭｅＯＨ（３／１）２０ｍＬ中）を滴下した。４－ジアミノ安息香酸を加えた後、反応液を室温で２時間撹拌した。溶液が沈殿を生じ、ＬＣＭＳで反応が完結したことが示された。反応混合物を水（１５０ｍＬ）に投入した。沈殿を遠心によって回収し、水で洗浄した（３回）。ＬＣＭＳで、沈殿が２種類の位置異性体の所望の生成物（７－１）であることが示された。分析ＬＣＭＳ：２．３１７および２．３８８分に二重ピーク（２１４ｎｍ）（CH_3CN／H_2O／１％ＴＦＡ、４分勾配）、２．３５３分（ｍ／ｅ５５６．３）および２．４２８分（ｍ／ｅ５５６．３）にＭ＋１ピーク。生成物を凍結乾燥させ（５．２ｇ）、それ以上精製せずに次の段階で用いた。

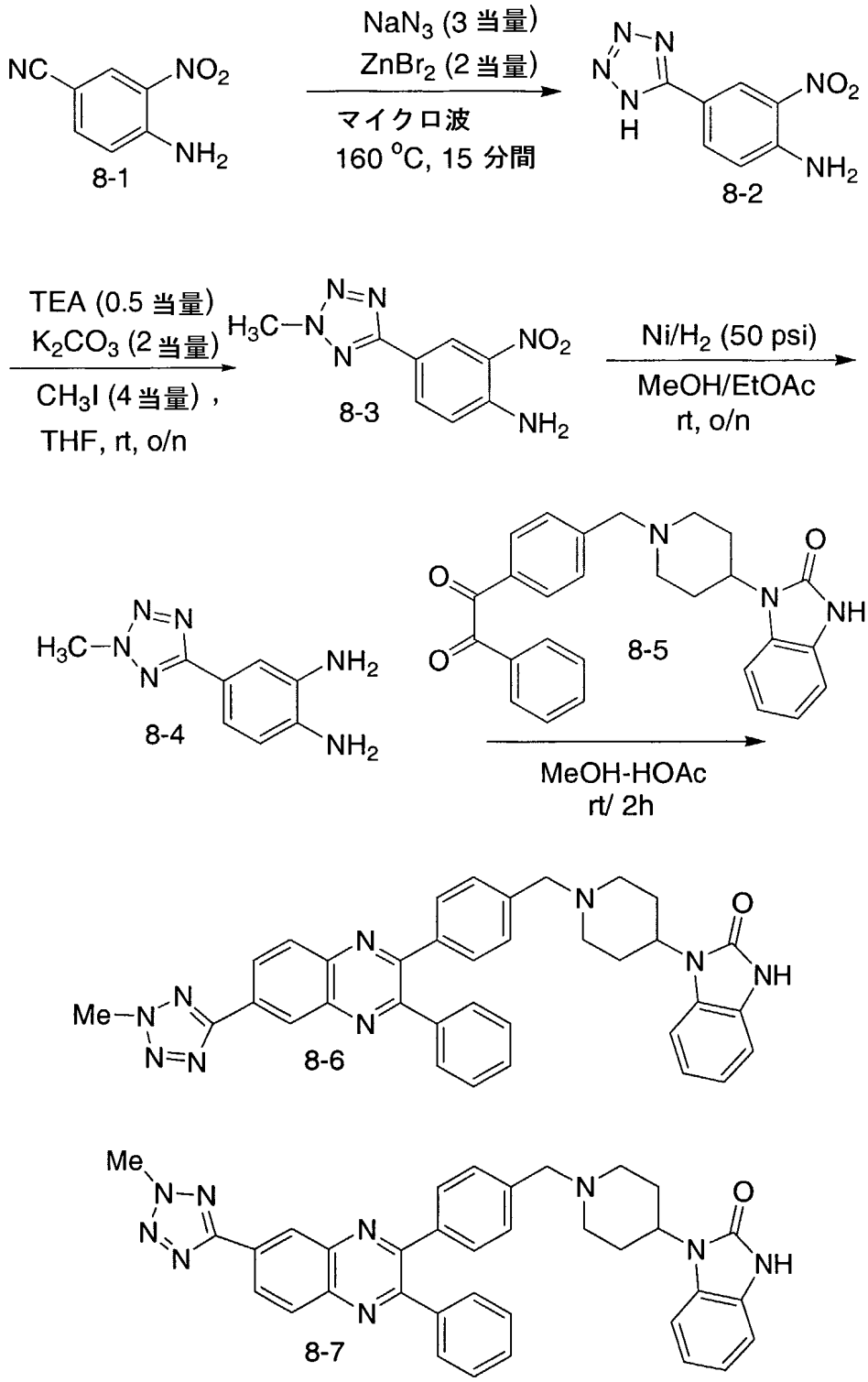
【０２００】

Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド（７－２）およびＮ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド（７－３）

３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボン酸（７－１）および２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボン酸（７－１）の混合物２２２ｍｇ（０．４ｍｍｏｌ）をＮＭＰ／ＤＣＭ／ＤＩＥＡ（１０ｍＬ、９／１）に溶かした。その溶液に、ＨＯＢｔ（１５２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、ＰＳ－カルボジイミド（１．１ｇ、１．３ｍｍｏｌ）およびＤＣＭ（５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を０．５時間振盪した。その後、そのＮＭＰ溶液にＮ，Ｎ－ジエチルエタン－１，２－ジアミン（２３２ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を加え、反応液を週末にかけて振盪した。その後ＬＣＭＳで、カップリング反応が完結したことが示された。樹脂を濾過し、ＭｅＯＨで洗浄した（１５ｍＬで３回）。合わせた溶液を脱水して、褐色残留物を得た。その残留物をアギレント１１００シリーズ質量基準ＨＰＬＣ精製システムで精製して、２種類の純粋な位置異性体Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド（７－２）（５０．７ｍｇ）およびＮ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－３－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド（７－３）（１１９ｍｇ）を得た。Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－３－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルキノキザリン－６－カルボキサミド（７－２）についての分析データ：分析ＬＣＭＳ：２．０８４分に単一ピーク（２１４ｎｍ）（CH_3CN／H_2O／１％ＴＦＡ、４分勾配）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．９６（ｓ、１Ｈ）、１０．１０（ｓ、１Ｈ）、９．５０（ｓ、１Ｈ）、９．２０（ｔ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．６９（ｓ、１Ｈ）、８．２６～８．３４（ｍ、２Ｈ）、７．４９～７．６６（ｍ、６Ｈ）、７．３５～７．４７（ｍ、３Ｈ）、７．２６～７．３２（ｍ、１Ｈ）、６．９７～７．０４（ｍ、３Ｈ）、４．４８～４．５８（ｍ、１Ｈ）、４．４０（ｓ、２Ｈ）、３．７２（ｑ、７＝６．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．５０（ｄ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．３４（ｑ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．２０～３．３０（ｍ、６Ｈ）、２．６７（ｑ、Ｊ＝１４．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．９６（ｄ、Ｊ＝１３．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．２５（ｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、６Ｈ）。ＨＲＭＳ；$C_{40}H_{44}N_7O_2$（Ｍ＋Ｈ）の計算値：６５４．３５５１；実測値：６５４．３５７３。

【０２０１】
【化４５】

図式８



【０２０２】
２－ニトロ－４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニルアミン（８－２）
４－アミノ－３－ニトロベンゾニトリル（８－１）（１６３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、ＮａＮ$_3$（２．０Ｍ溶液１．５ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）、ＺｎＢｒ（２．０Ｍ溶液１．０

ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）の混合物を、撹拌しながら１６０℃で１５分間マイクロ波処理した（スミス合成装置（Ｓｍｉｔｈ－Ｓｙｎｔｈｅｓｉｚｅｒ））。その後、ＬＣＭＳで反応が完結した。反応混合物を濃ＨＣｌでｐＨ＝２の酸性とした。沈殿生成物を濾取し、水で洗浄した（３ｍＬで２回）。乾燥後、所望の生成物１７９ｍｇ（８７％）を黄色固体として得た。分析ＬＣＭＳ：単一ピーク（２１４ｎｍ）、１．９０９分；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．７０（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．０２（ｄｄ、Ｊ＝８．９、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｓ、２Ｈ）、７．２１（ｄ、Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）。

【０２０３】

４－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－２－ニトロアニリン（８－３）

２－ニトロ－４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニルアミン（８－２）（１．６５ｇ、８．０ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２．２１ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（４０５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）およびＣＨ$_{3}$Ｉ（４．５４ｇ、３２．０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ中混合物を室温で終夜撹拌した。その後、ＬＣＭＳでメチル化が完了していることが示された。反応混合物を水（１００ｍＬ）で処理し、得られた液ＥｔＯＡｃで抽出した（４００ｍＬで２回）。合わせたＥｔＯＡｃをＭｇＳＯ$_{4}$で脱水した。濾過および濃縮によって、黄色固体（１．６７ｇ、９５％）を得た。ＬＣＭＳで、それが２種類の位置異性体の混合物であることが示された。その位置異性体混合物６４０ｍｇをＤＭＳＯに溶かし（７０ｍｇ／ｍＬ）、ＬＣＭＳ（アギレント１１００シリーズ）によって分離して、２種類の純粋な位置異性体４－（１－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－２－ニトロアニリン（１９５ｍｇ）および４－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－２－ニトロアニリン（３６１ｍｇ）を得た。両方の構造をＮＯＥによって確認した。４－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－２－ニトロアニリン（８－３）の分析データ：分析ＬＣＭＳ：２．４３４分に単一ピーク（２１４ｎｍ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．６２（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．０１（ｄｄ、Ｊ＝９．０，２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１（ｓ、２Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．４０（ｓ、３Ｈ）。

【０２０４】

４－（２－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン（８－４）

４－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－２－ニトロアニリン（８－３）（２４２ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ－ＥｔＯＡｃ（１：１，２００ｍＬ）溶液を、ラネー－Ｎｉ（３５ｍｇ）存在下に終夜にて水素化した（Ｈ$_{2}$、圧力約０．３５ＭＰａ（５０ｐｓｉ））。その後、反応溶液の色が黄色から無色に変化した。ＬＣＭＳで、原料が完全に消失したことが示されたが、生成物ピークは弱かった。触媒を濾過し、ＭｅＯＨで洗浄した（２０ｍＬで２回）。回収したＭｅＯＨ－ＥｔＯＡｃ溶液を濃縮して、^{1}ＨＮＭＲにより所望の純粋な生成物（８－４）（２０８ｍｇ、１００％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．２６（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２（ｄｄ、Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．５９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、（ｓ、２Ｈ）、４．９３（ｓ、２Ｈ）、４．７２（ｓ、２Ｈ）、４．３４（ｓ、３Ｈ）。

【０２０５】

１－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルエタン－１，２－ジオン（８－５）

１－［４－（ブロモメチル）フェニル］－２－フェニルエタン－１，２－ジオン（６．０６ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）、１－ピペリジン－４－イル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（４．５６ｇ、２１．０ｍｍｏｌ）、ＰＳ－ＤＩＥＡ（２０ｇ、７４ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物を、ＴＨＦ－ＭｅＯＨ（１：１、３００ｍＬ）中にて室温で終夜撹拌した。その後、樹脂（ＰＳ－ＤＩＥ

Ａ）を濾過し、ＭｅＯＨで洗浄した（１００ｍＬで２回）。合わせた溶液を濃縮して、所望の生成物を得た。その生成物は、次の段階の反応には十分な純度のものである（ＬＣＭＳで）。分析ＬＣＭＳ：単一ピーク（ＥＬＳＤ）、２．４８３分。

【０２０６】

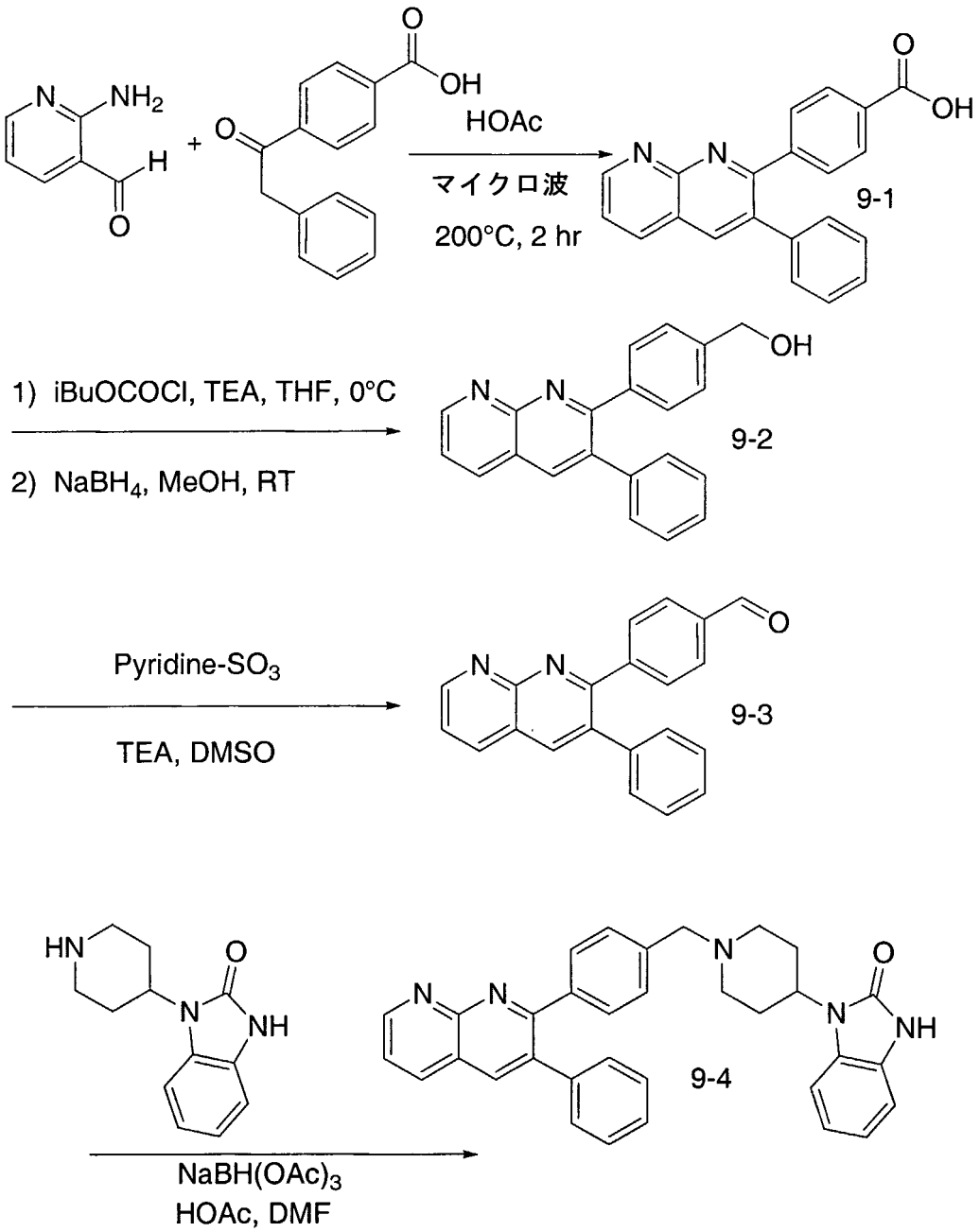
１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（８－６）および１－（１－｛４－［７－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（８－７）

４－（２－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン（８－４）（３０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）および１－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－フェニルエタン－１，２－ジオン（６６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ－ＨＯＡｃ（１．５ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間撹拌した。その後、ＬＣＭＳで反応が完結していることが示された。ＬＣＭＳ精製後、３種類の分画を回収した。すなわち、１－（１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（８－６）、１－（１－｛４－［７－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（８－７）、および（８－６）と（８－７）の混合物である。ＮＯＥによって、位置化学を決定した。１－（１－｛４－［６－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－３－フェニルキノキザリン－２－イル］ベンジル｝ピペリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（８－６）の分析データ：分析ＬＣＭＳ：単一ピーク（２１４ｎｍ）、２．５５９分；^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．９０（ｄ、Ｊ＝１．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．５８（ｄｄ、Ｊ＝８．９，１．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．３０（ｄ、Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．５４～７．５９（ｍ、４Ｈ）、４．９３（ｓ、２Ｈ）、７．３６～７．４５（ｍ、３Ｈ）、７．２５（ｄ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６～７．１２（ｍ、３Ｈ）、４．５３～４．６０（ｍ、１Ｈ）、４．５０（ｓ、３Ｈ）、４．４３（ｓ、２Ｈ）、３．６７（ｄ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．２８（ｔ、Ｊ＝１２．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．７５～２．８８（ｍ、２Ｈ）、２．１２（ｄ、Ｊ＝１４．２Ｈｚ、２Ｈ）。ＨＲＭＳ、；$Ｃ_{35}Ｈ_{32}Ｎ_{9}Ｏ$（Ｍ＋１）の計算値：５９４．２７２４；実測値：５９４．２７４８。

【０２０７】

【化４６】

図式９



【０２０８】

４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）安息香酸（９－１）

４－（フェニルアセチル）安息香酸（１．０ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）および２－アミノニコチンアルデヒド（５０８ｍｇ、４．１６ｍｍｏｌ）を、密閉マイクロ波容器中で、ＨＯＡｃ（５ｍＬ）と合わせた。混合物について、内部温度２００℃で２時間にわたり、マイクロ波照射を行った。混合物を濃縮した。フラッシュカラム（５％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）によって、標題化合物を淡黄色固体（９－１）として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．０５（ｂｓ、１Ｈ）、９．１５（ｄｄ、Ｊ＝１．９５、２．２０Ｈｚ、１Ｈ）、８．５８（ｍ、２Ｈ）、７．８８（ｄ、Ｊ＝８．０６Ｈｚ、２Ｈ）、７．７１（ｍ、１Ｈ）、７．５３（ｄ、Ｊ＝８．０５Ｈｚ、２Ｈ）、７．３６（ｍ、３Ｈ）、７．３０（ｍ、２Ｈ）。

【０２０９】

［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）フェニル］メタノール（９－２）

４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）安息香酸（９－１）（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（１．５ｍＬ）溶液に、Et_3N（０．０５６ｍＬ、０．４ｍｍｏｌ）、次にクロルギ酸イソブチル（０．０４８ｍＬ、０．３７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。３０分後、混合物を昇温させて室温とした。３０分後、$NaBH_4$（３５ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）を加え、次にＭｅＯＨ（１ｍＬ）を非常にゆっくり加えた（活発なガス発生）。１時間後、混合物をH_2Oで希釈した。ｐＨを７に調節し、混合物をCH_2Cl_2で抽出した（５回）。合わせた有機層を脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。この反応を、４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）安息香酸（９－１）３２０ｍｇを用いて繰り返した。後処理後、粗生成物を合わせ、フラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配、０％から５％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）によって精製して、標題化合物を黄色泡状物として得た（９－２）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ９．１４（ｍ、１Ｈ）、８．２４（ｍ、１Ｈ）、８．１９（ｓ、１Ｈ）、７．５５（ｄ、Ｊ＝７．８１Ｈｚ、２Ｈ）、７．５１（ｍ、１Ｈ）、７．３３（ｍ、３Ｈ）、７．２７（ｍ、４Ｈ）、４．７０（ｓ、２Ｈ）。

【０２１０】

４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンズアルデヒド（９－３）

［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）フェニル］メタノール（９－２）（２８９ｍｇ、０．９２５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２ｍＬ）溶液に、Et_3N（１．３ｍＬ、９．２５ｍｍｏｌ）と次にピリジン－SO_3（４４２ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２ｍＬ）溶液を加えた。１時間後、混合物を飽和$NaHCO_3$で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層をH_2O（２回）、ブラインで洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮して、標題化合物を緑色様泡状物として得た。それは、次の段階で用いる上で十分なものであった。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１０．０２（ｓ、１）、９．１９（ｄｄ、Ｊ＝１．９５、２．２０Ｈｚ、１Ｈ）、８．２８（ｄｄ、Ｊ＝１．９５、６．１０Ｈｚ、１Ｈ）、８．２６（ｓ、１Ｈ）、７．７９（ｄ、Ｊ＝８．０５Ｈｚ、２Ｈ）、７．７３（ｄ、Ｊ＝８．３０Ｈｚ、２Ｈ）、７．５６（ｍ、１Ｈ）、７．３５（ｍ、３Ｈ）、７．２７（ｍ、２Ｈ）。

【０２１１】

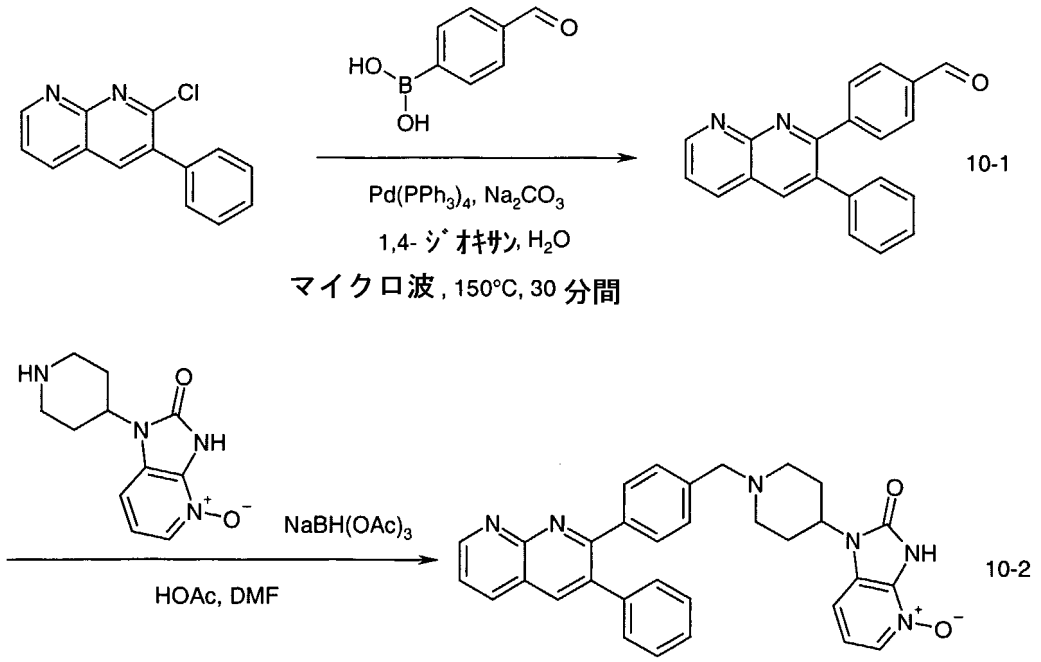
１－｛１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（９－４）

４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンズアルデヒド（９－３）（１３５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の脱水ＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、１－ピペリジン－４－イル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（１２３ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）およびＨＯＡｃ（０．１３ｍＬ、２．１８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。３０分後、$NaBH(OAc)_3$（１２０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を加えた。４時間後、混合物を濃縮した。残留物を飽和$NaHCO_3$に取り、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。フラッシュカラム（勾配、０％から１０％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）によって、標題化合物をクリーム色固体（９－４）として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ９．１５（ｄｄ、Ｊ＝１．７１，２．４４Ｈｚ、１Ｈ）、８．５６（ｂｓ、１Ｈ）、８．２４（ｍ、１Ｈ）、８．１９（ｓ、１Ｈ）、７．５３（ｍ、２Ｈ）、７．３０（ｍ、７Ｈ）、７．０６（ｍ、３Ｈ）、４．３６（ｍ、１Ｈ）、３．５６（ｓ、２Ｈ）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．４７Ｈｚ、２Ｈ）、２．４４（ｍ、２Ｈ）、２．１７（ｍ、２Ｈ）、１．７９（ｄ、Ｊ＝１１．７２Ｈｚ、２Ｈ）。ＨＲＭＳ；$C_{33}H_{29}N_5O$（Ｍ＋１）の計算値：５１２．２４４５；実測値：５１２．２４７８。

【０２１２】

【化４７】

図式１０



【０２１３】

４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンズアルデヒド（１０－１）

密閉マイクロ波容器中にて、２－クロロ－３－フェニル－１，８－ナフチリジン（Ｒａｎｉ，Ｈ．Ｓ．；Ｍｏｇｉｌａｉａｈ，Ｋ．；Ｓｒｅｅｎｉｖａｓｕｌｕ，Ｂ．Ｉｎｄｉａｎ Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｅｃｔ．Ｂ．１９９６，３５，１０６；１５４ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、４－ホルミルフェニルボロン酸（１４４ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、２ＭＮａ$_2$ＣＯ$_3$（０．６４ｍＬ、１．２８ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をジオキサン（３ｍＬ）中で合わせた。混合物を脱気し（減圧／Ｎ$_2$で３回）、１５０℃で３０分間マイクロ波照射した。混合物をＨ$_2$Ｏで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層を脱水し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮した。フラッシュカラム（６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって、標題化合物を黄色泡状物として得た（１０－１）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．０２（ｓ、１Ｈ）、９．１９（ｄｄ、Ｊ＝１．９５、２．２０Ｈｚ、１Ｈ）、８．２８（ｄｄ、Ｊ＝１．９５、６．３５Ｈｚ、１Ｈ）、８．２６（ｓ、１Ｈ）、７．７９（ｄ、Ｊ＝８．３０Ｈｚ、２Ｈ）、７．７３（ｄ、Ｊ＝８．０５Ｈｚ、２Ｈ）、７．５７（ｍ、１Ｈ）、７．３５（ｍ、２Ｈ）、７．２７（ｍ、３Ｈ）。

【０２１４】

１－｛１－［４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン４－オキサイド（１０－２）

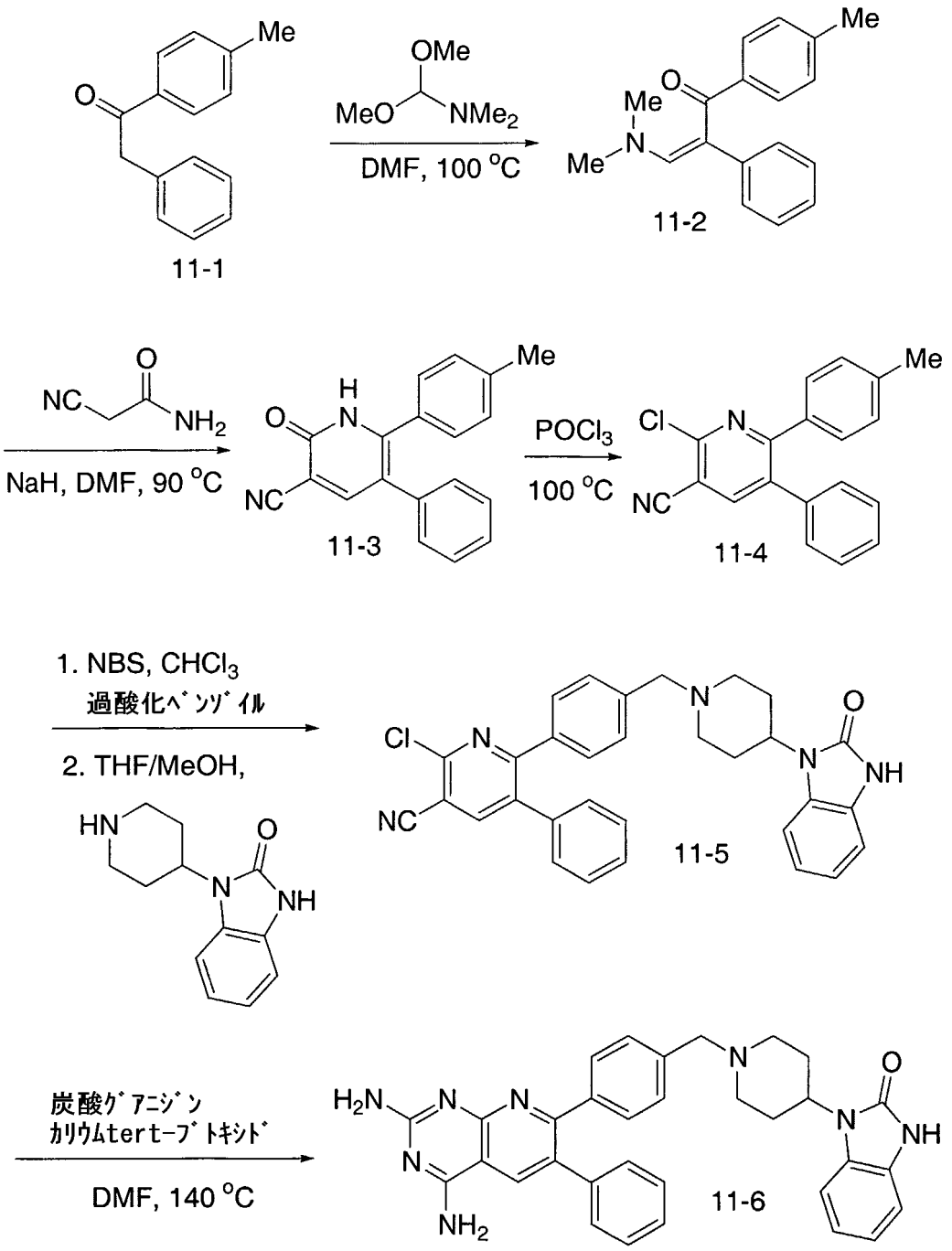
４－（３－フェニル－１，８－ナフチリジン－２－イル）ベンズアルデヒド（１０－１）（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、１－ピペリジン－４－イル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－オン・４－オキサイド塩酸塩（３４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｃ（０．０２８ｍＬ、０．４８ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（０．０１８ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）を、脱水ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中で合わせた。３０分後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。４時間後、ＮａＢＨ

（ＯＡｃ）$_3$（２７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。１８時間後、Ｈ$_2$Ｏ（０．１ｍＬ）を加えた。２時間後、混合物を逆相ＨＰＬＣ（５％から１００％ＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＴＦＡ）によって直接精製して、標題化合物のトリフルオロ酢酸塩（１０－２）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．７０（ｂｓ、１Ｈ）、９．１６（ｓ、１Ｈ）、８．６０（ｍ、２Ｈ）、７．９４（ｄ、Ｊ＝６．８４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７３（ｄｄ、Ｊ＝４．１６，３．６６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３（ｍ、４Ｈ）、７．３６（ｍ、６Ｈ）、７．１３（ｔ、Ｊ＝７．０８Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９（ｍ、１Ｈ）、４．３７（ｍ、２Ｈ）、３．５０（ｍ、２Ｈ）、３．１５（ｍ、２Ｈ）、２．０１（ｍ、２Ｈ）。ＨＲＭＳ；Ｃ$_{32}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_6$Ｏ$_2$（Ｍ＋１）の計算値：５２９．２３４７；実測値：５２９．２３７５。

【０２１５】

【化４８】

図式１１



【０２１６】

３－（ジメチルアミノ）－１－（４－メチルフェニル）－２－フェニルプロプ－２－エン－１－オン（１１－２）

１－（４－メチルフェニル）－２－フェニルエタノン（１１－１）（８．４ｇ、３９．９５ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（１１．９ｇ、９９．８７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）溶液を１００℃で１時間加熱した。減圧下に濃縮して、粗３－（ジメチルアミノ）－１－（４－メチルフェニル）－２－フェニルプロプ－２－エン－１－オン（１１－２）を赤色油状物として得た。ＬＲＭＳｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）計算値：２６６．４、実測値：２６６．２。

【０２１７】

６－（４－メチルフェニル）－２－オキソ－５－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル（１１－３）

上記の全ての粗３－（ジメチルアミノ）－１－（４－メチルフェニル）－２－フェニルプロプ－２－エン－１－オン（１１－２）およびメタノール（４ｍＬ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）中混合物を、氷浴で冷却しながら１時間かけて、ＮａＨ（３．５２ｇ、６０％鉱油中品、８７．８８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中スラリーに加えた。得られた混合物を９０℃で４時間加熱した。冷却して室温とした後、反応混合物をＨＣｌ水溶液（４００ｍＬ、０．２５Ｍ）に投入した。懸濁液を３０分間撹拌し、濾過して、６－（４－メチルフェニル）－２－オキソ－５－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル（１１－３）を固体として得た。ＬＲＭＳｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）計算値：２８７．３、実測値：２８７．２。

【０２１８】

２－クロロ－６－（４－メチルフェニル）－５－フェニルニコチノニトリル（１１－４）

６－（４－メチルフェニル）－２－オキソ－５－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル（１１－３）（５．７３ｇ、２０．０１ｍｍｏｌ）の$POCl_3$（５０ｍＬ）中混合物を、１００℃で終夜加熱した。冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を飽和Na_2CO_3水溶液で塩基性とし、CH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層を脱水し、濾過し、濃縮して、２－クロロ－６－（４－メチルフェニル）－５－フェニルニコチノニトリル（１１－４）を固体として得た。ＬＲＭＳｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）計算値：３０５．１、実測値：３０５．２。

【０２１９】

２－クロロ－６－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－５－フェニルニコチノニトリル（１１－５）

２－クロロ－６－（４－メチルフェニル）－５－フェニルニコチノニトリル（１１－４）（１．７８ｇ、５．８４ｍｍｏｌ）、ＮＢＳ（１．１４ｇ、６．４２ｍｍｏｌ）および過酸化ベンゾイル（０．２８ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）のクロロホルム（２５ｍＬ）中混合物を、２４時間加熱還流した。減圧下に濃縮し、残留物をＭｅＯＨ（１５ｍＬ）およびＴＨＦ（１５ｍＬ）に溶かした。その溶液に、４－（２－ケト－１－ベンズイミダゾリニル）－ピペリジン（１．３９ｇ、６．４２ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（３．８ｇ、２９．２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を終夜撹拌し、濃縮した。残留物をNa_2CO_3（２０ｍＬ、２Ｍ）で処理し、CH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層を脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。固体をシリカゲルクロマトグラフィー（２％から４％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）によって精製して、２－クロロ－６－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－５－フェニルニコチノニトリル（１１－５）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．７０（ｓ、１Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．３７～７．２５（ｍ、７Ｈ）、７．１７～７．１９（ｍ、２Ｈ）、７．０３～７．０９（ｍ、４Ｈ）、４．３１～４．３７（ｍ、１Ｈ）、３．５４（ｓ、２Ｈ）、２．９８（ｍ、２Ｈ）、２．４１～２．４６（ｍ、２Ｈ）、２．１３～２．１８（ｍ、２Ｈ）、１．７８～１．８０（ｍ、２Ｈ）。ＬＲＭＳｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）計算値：５２０．０、実測値：５２０．２。

【０２２０】

１－｛１－［４－（２，４－ジアミノ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（１１－６）

炭酸グアニジン（０．０３６ｇ、０．２ｍｍｏｌ）を、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．０４５ｇ、０．４ｍｍｏｌ）のジメチルアセトアミド（１．０ｍＬ）懸濁液に加えた。混合物を５０℃で１０分間撹拌した。次に、２－クロロ－６－（４－｛［４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イ

ル］メチル｝フェニル）－５－フェニルニコチノニトリル（１１－５）（０．０５２ｇ、０．１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５０℃で２０分間電子レンジにて加熱した。逆相ＨＰＬＣ（５％から１００％CH_3CN／H_2O＋０．１％ＴＦＡ）による直接精製によって、１－｛１－［４－（２，４－ジアミノ－６－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンジル］ピペリジン－４－イル｝－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン（１１－６）をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５９（ｓ、１Ｈ）、８．４５（広い、４Ｈ）、６．９１～７．３４（ｍ、１３Ｈ）、４．１７～４．２１（ｍ、１Ｈ）、３．６０（ｍ、４Ｈ）、３．３４（ｍ、２Ｈ）、２．３８（ｍ、２Ｈ）、２．１２～２．２３（ｍ、２Ｈ）。ＬＲＭＳｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）計算値：５４３．６、実測値：５４３．２。

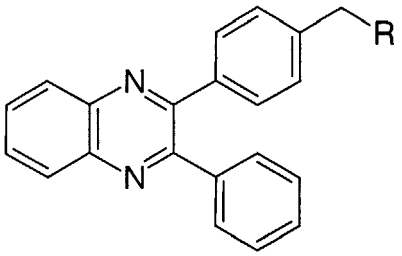
【０２２１】

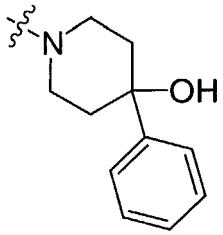
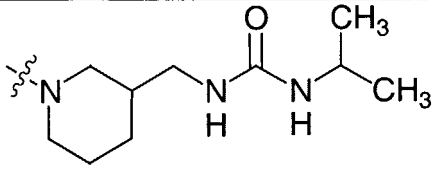
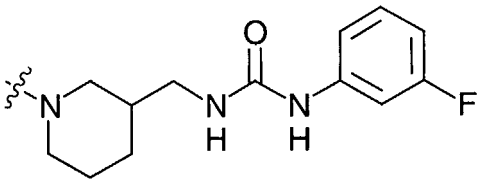
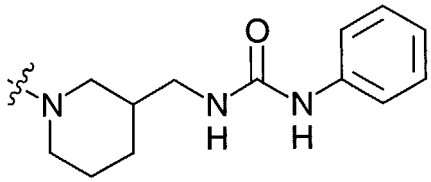
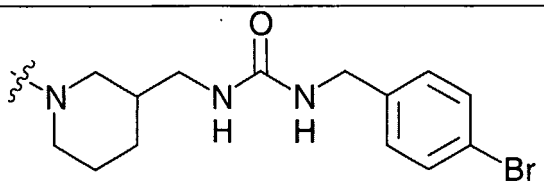
図式中の化合物１－２に代えて適切に置換された環状アミンを用いた以外は、図式１に示した方法に従って、表１中の化合物を合成した。別段の断りがない限り、示した化合物のＴＦＡ塩を、質量基準ＨＰＬＣ精製によって単離した。

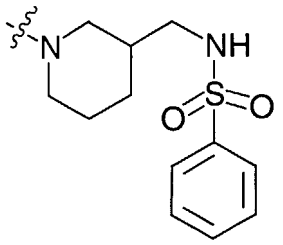
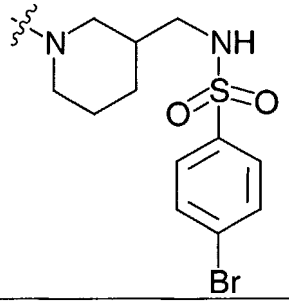
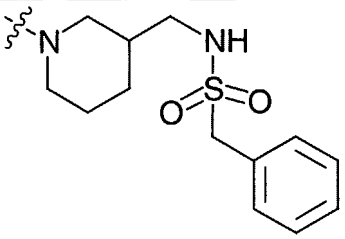
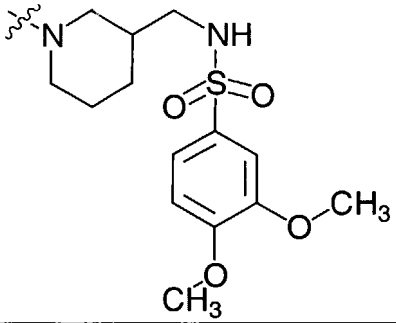
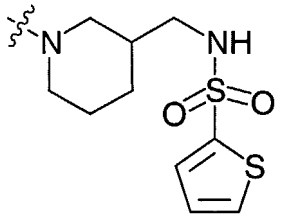
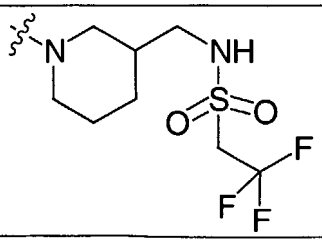
【０２２２】

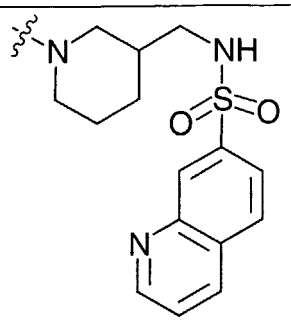
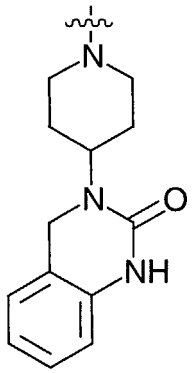
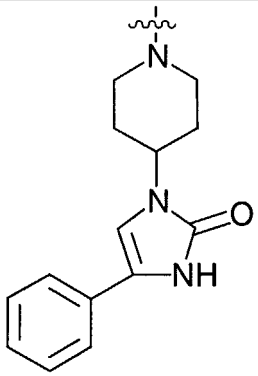
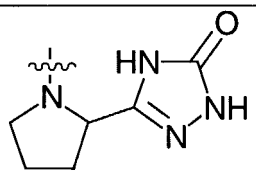
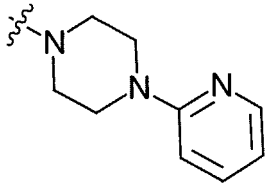
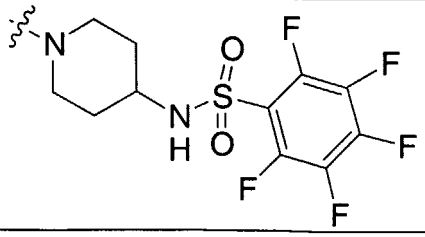
【表１】

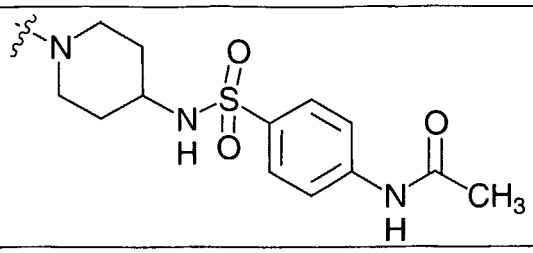
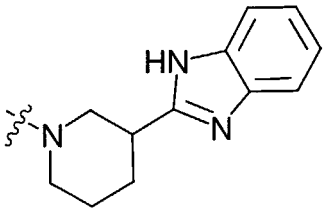
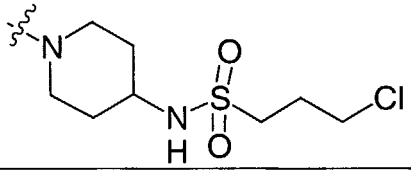
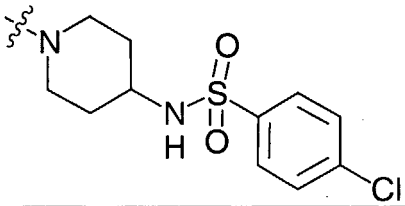
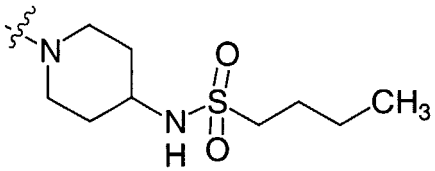
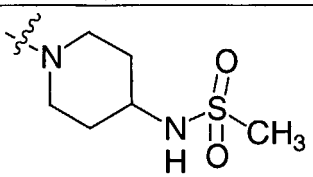
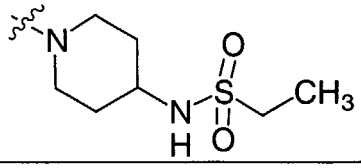
表１



#	R	MS M+1
1-5		472.6
1-6		494.6
1-7		546.6
1-8		528.6
1-9		621.9

1-10		549.7
1-11		628.6
1-12		563.7
1-13		609.7
1-14		555.7
1-15		555.6

1-16		609.7
1-17		526.6
1-18		538.6
1-19		449.5
1-20		458.5
1-21		625.6

1-22		592.7
1-23		496.6
1-24		536.1
1-25		570.1
1-26		515.6
1-27		473.6
1-28		487.6

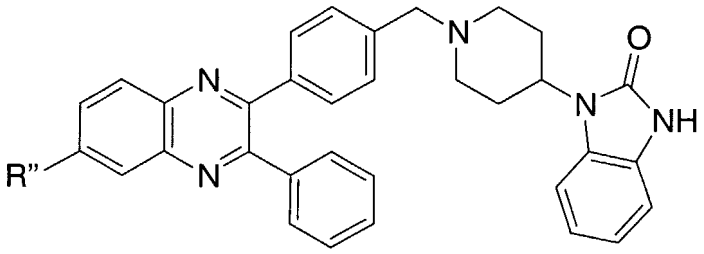
【０２２３】

図式中の段階２の１，２－ジアミノベンゼンに代えて適切に置換されたジアミノフェニルを用いた以外は、図式１に示した方法に従って、表２中の化合物を合成した。別段の断りがない限り、示した化合物のＴＦＡ塩を、質量基準ＨＰＬＣ精製によって単離した。さらに、別段の断りがない限り、Ｔ２－ＡおよびＴ２－Ｂ位置異性体の混合物はクロマトグラフィーによって分離せず、混合物として下記実施例４のアッセイで試験に供した。

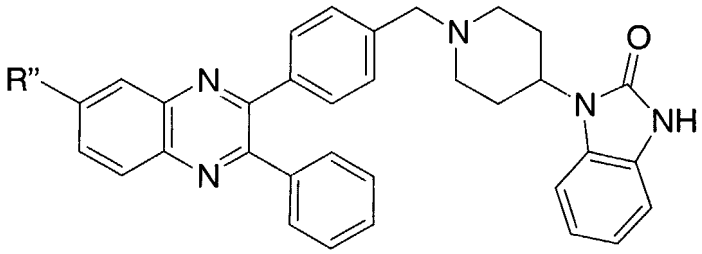
【０２２４】

【表２】

表２

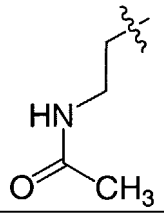
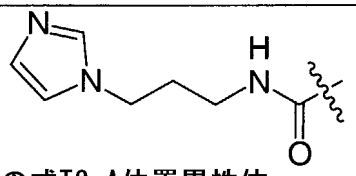
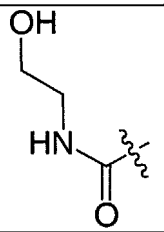
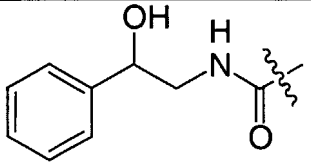


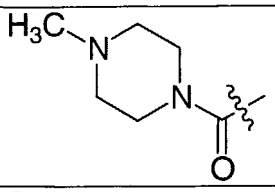
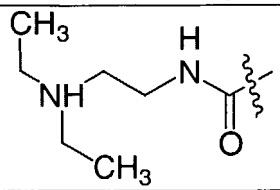
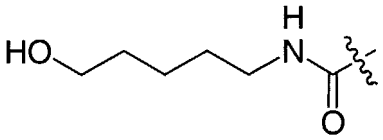
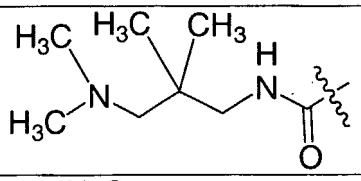
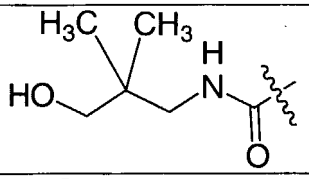
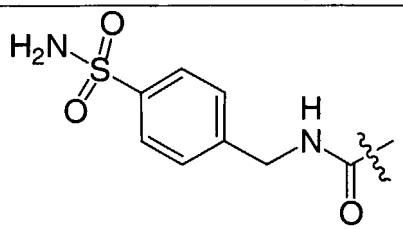
T2-A

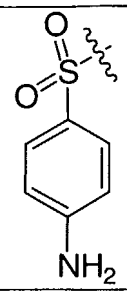
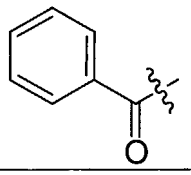


T2-B

#	R''	MS M+1
2-3	$-CO_2H$	556.6
2-4	$-CH_3$	526.6
2-5	-Cl	547

2-6		597.7
2-7	**-SO_2CH_3**	590.7
2-8	**-$SO_2N(CH_3)_2$**	619.7
2-9	**-SO_2NH_2**	591.7
2-10	 単一の式T2-A位置異性体	663.8
2-11	**-$CO_2CH_2CH_3$**	584.6
2-12		599.7
2-13		675.8
2-14	**-F**	530.6

2-15	**-CN**	537.6
2-16		638.7
2-17		654.8
2-18		640.7
2-19		668.8
2-20		641.7
2-21		724.8
2-22	**-NH SO_2CH_3**	605.7
2-23	**-OCH_3**	570.6

2-24		667.8
2-25	**-NO_2**	557.6
2-26		616.7
2-27	**-CF_3**	580.6
2-28 and **2-29**	**-NH_2** **別個の式T2-Aおよび式T2-B位置異性体として単離**	527.6

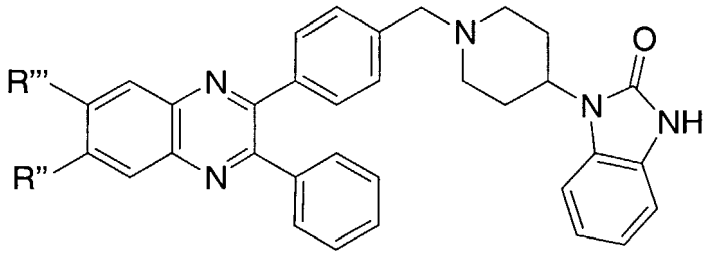
【０２２５】

図式中の段階２の１，２－ジアミノベンゼンに代えて適切に置換されたジアミノフェニルを用いた以外は、図式１に示した方法に従って、表３中の化合物を合成した。別段の断りがない限り、示した化合物のＴＦＡ塩を、質量基準ＨＰＬＣ精製によって単離した。さらに、別段の断りがない限り、Ｔ３－ＡおよびＴ３－Ｂ位置異性体の混合物はクロマトグラフィーによって分離せず、混合物として下記実施例４のアッセイで試験に供した。

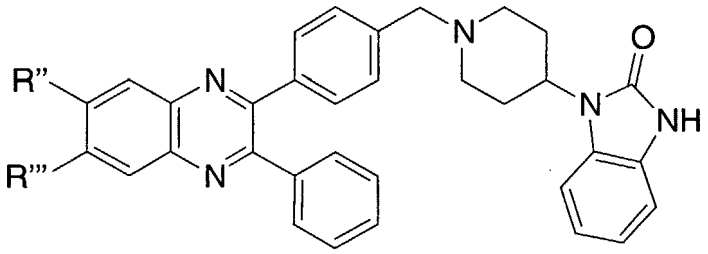
【０２２６】

【表３】

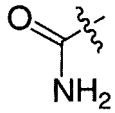
表３



T3-A



T3-B

#	R''	R'''	MS M+1
3-2	**-Cl**	**$-SO_2NH_2$**	626.1
3-3		**$-CH_3$**	569.9
3-4	**-F**	**-Cl**	565
3-5	**-Cl**	**-Cl**	581.5

3-6	**-H**	**-NH_2**	527.6

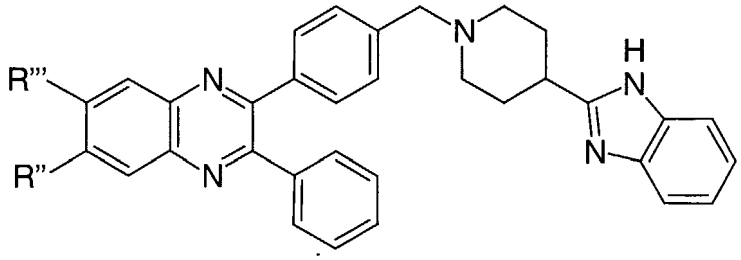
【０２２７】

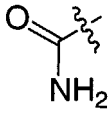
図式において段階１で化合物（１－２）に代えて市販の２－（４－ピペリジニル）－ベンズイミダゾールを用い、段階２の１，２－ジアミノベンゼンに代えて適切に置換されたジアミノフェニルを用いた以外は図式１に示した方法に従って、表４中の化合物を合成した。別段の断りがない限り、示した化合物のＴＦＡ塩を、質量基準ＨＰＬＣ精製によって単離した。

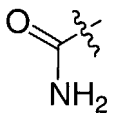
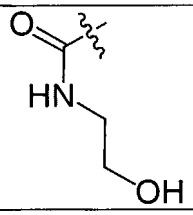
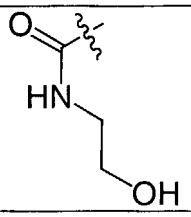
【０２２８】

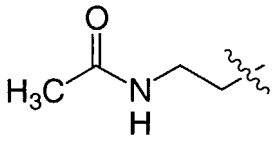
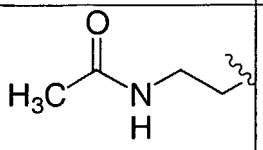
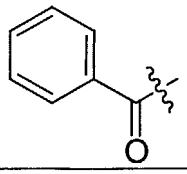
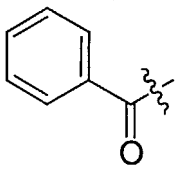
【表４】

表４



#	R''	R'''	MS M+1
4-3	**-$NHSO_2CH_3$**	**-H**	589.7
4-4	**-CO_2H**	**-H**	540.6
4-5	**-H**	**-CO_2H**	540.6
4-6		**-CH_3**	553.6

4-7	**$-CH_3$**		553.6
4-8	**$-SO_2NH_2$**	**-Cl**	610.1
4-9	**-Cl**	**$-SO_2NH_2$**	610.1
4-10		**$-CH_3$**	597.7
4-11	**$-CH_3$**		597.7
4-12	**$-OCH_3$**	**H**	526.6
4-13	**H**	**$-OCH_3$**	526.6
4-14	**F**	**H**	514.6
4-15	**H**	**F**	514.6
4-16	**-CN**	**H**	521.6

4-17	**H**	**-CN**	521.6
4-18		**H**	581.7
4-19	**H**		581.7
4-20		**H**	600.7
4-21	**H**		600.7

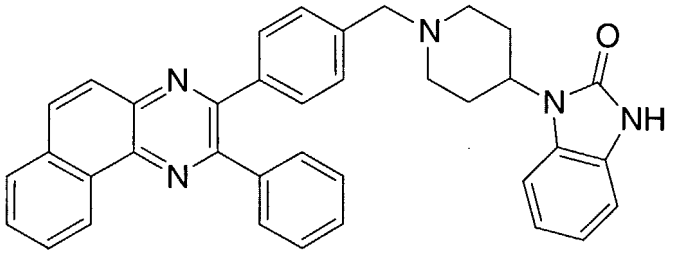
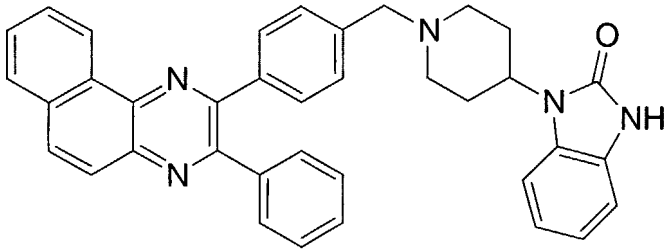
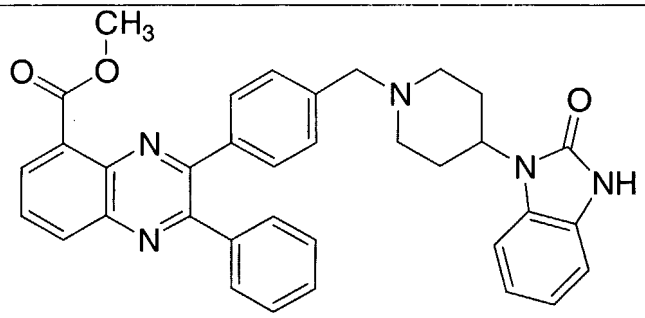
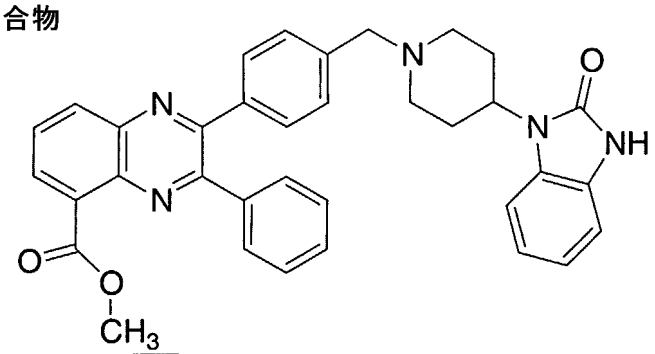
【０２２９】

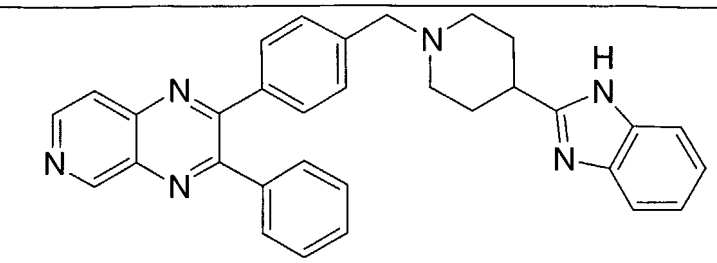
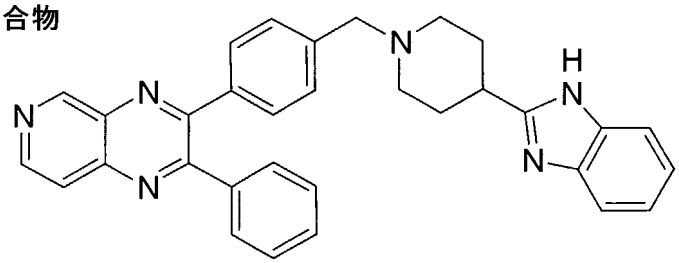
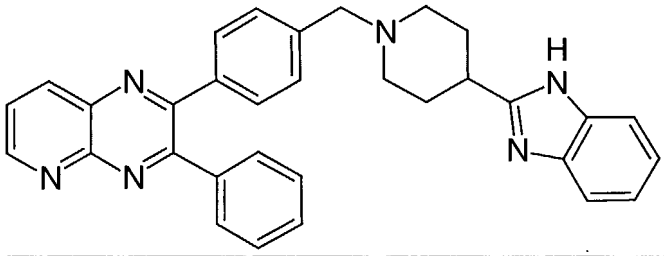
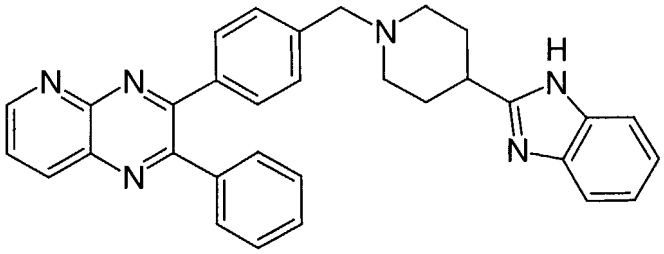
図式において適切である場合に段階１で化合物１－２に代えて市販の２－（４－ピペリジニル）－ベンズイミダゾールを用い、段階２の１，２－ジアミノベンゼンに代えて適切に置換されたジアミノアリールまたはジアミノヘテロアリールを用いた以外は図式１に示した方法に従って、表５中の化合物を合成した。別段の断りがない限り、示した化合物のＴＦＡ塩を、質量基準ＨＰＬＣ精製によって単離した。さらに、言及がある場合、位置異性体の混合物はクロマトグラフィーによって分離せず、混合物として下記実施例４のアッセイで試験に供した。

【０２３０】

【表５】

表５

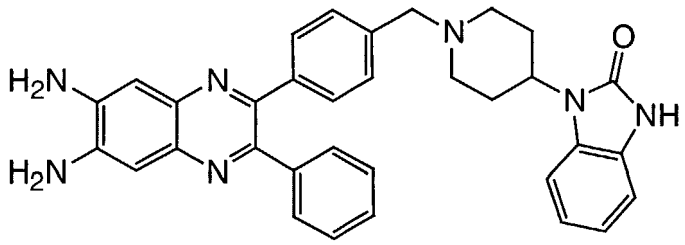
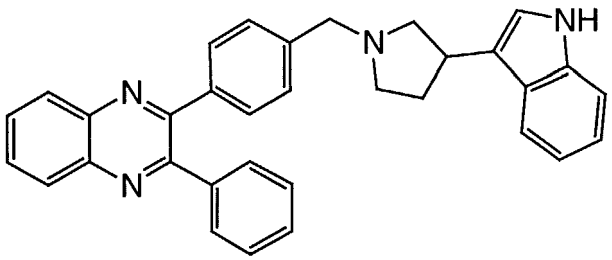
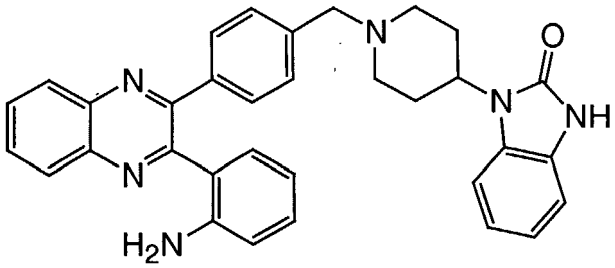
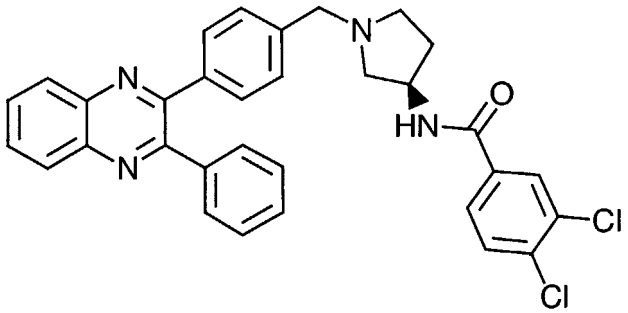
#	化合物	MS M+1
5-5	 混合物 	562.9
5-6	 混合物 	570.6

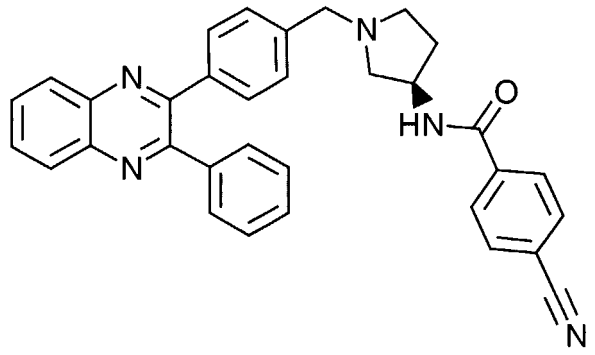
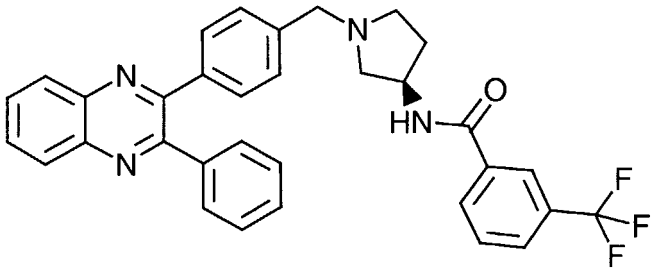
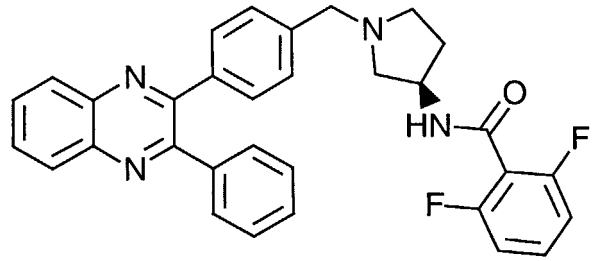
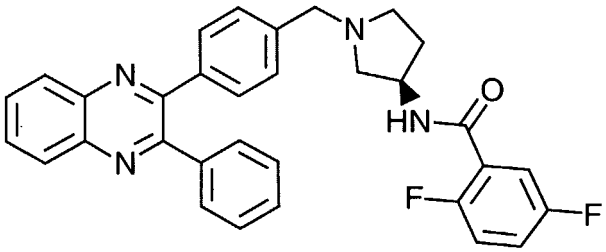
5-7	 混合物 	497.6
5-8		497.6
5-9		497.6

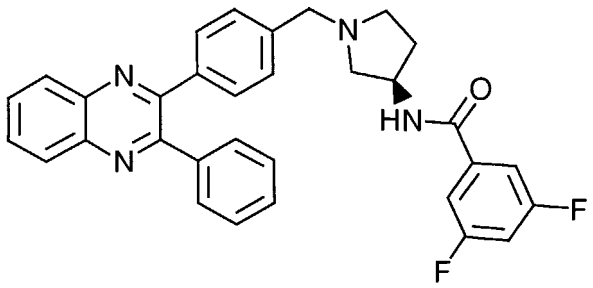
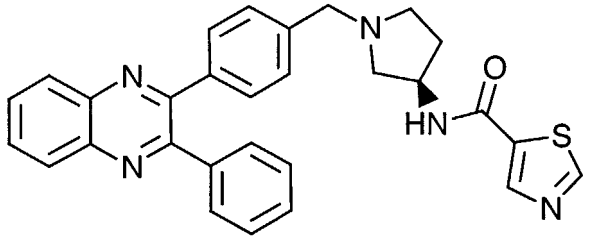
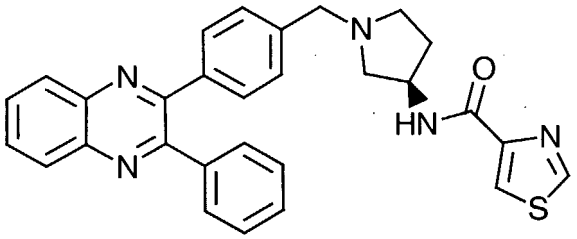
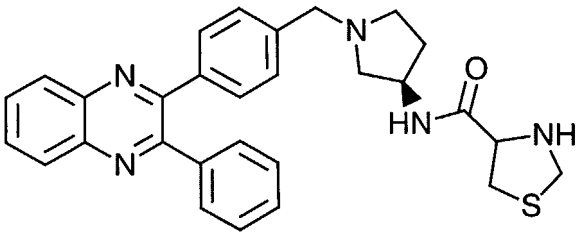
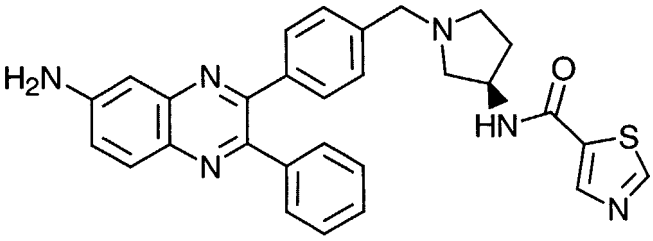
【０２３１】
上記の図式に示した方法に従って、表６に示した他の化合物を合成した。それぞれ、遊離塩基またはトリフルオロ酢酸塩として単離した。
【０２３２】

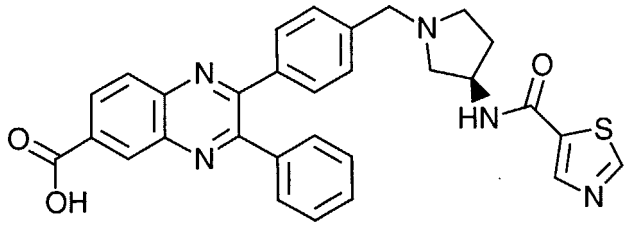
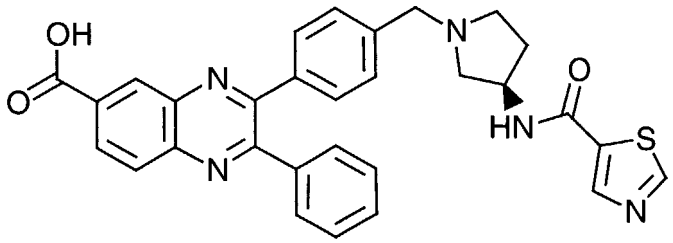
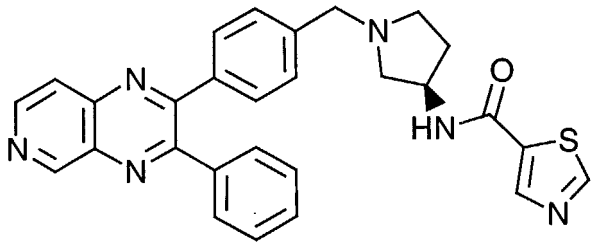
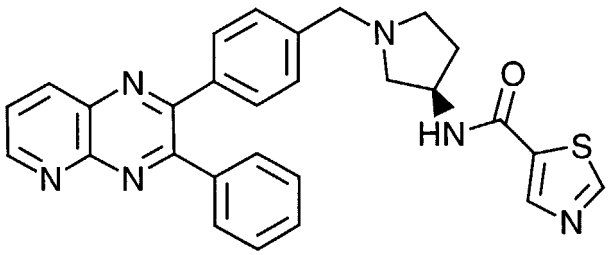
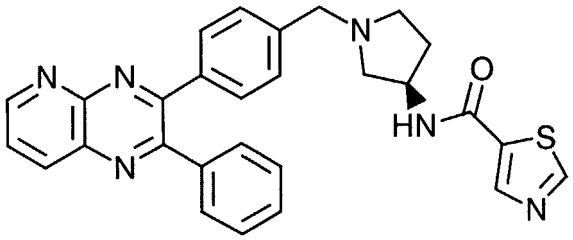
【表６】

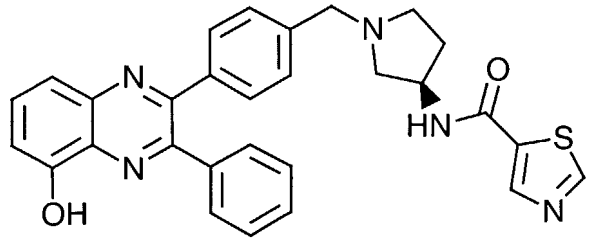
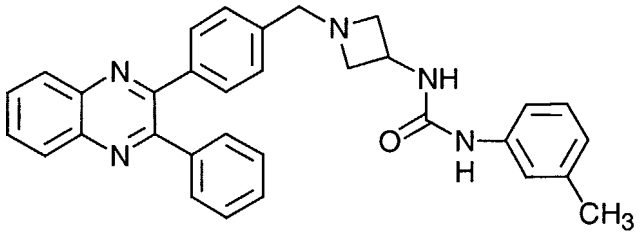
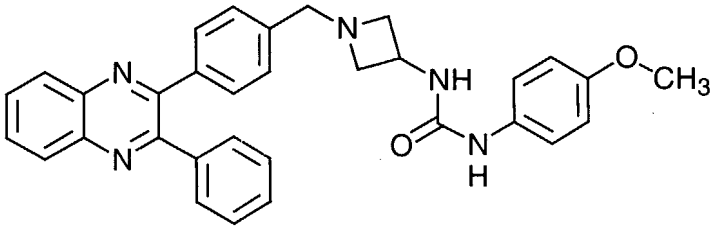
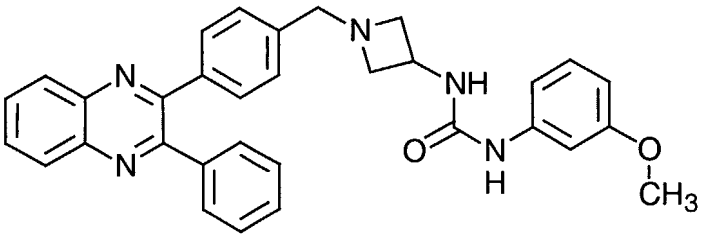
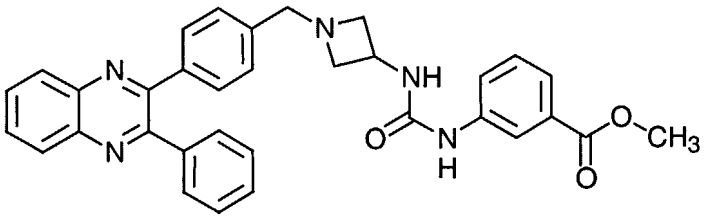
表６

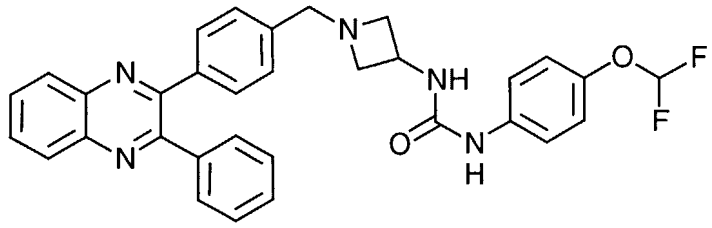
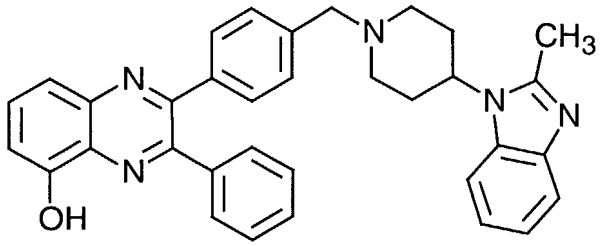
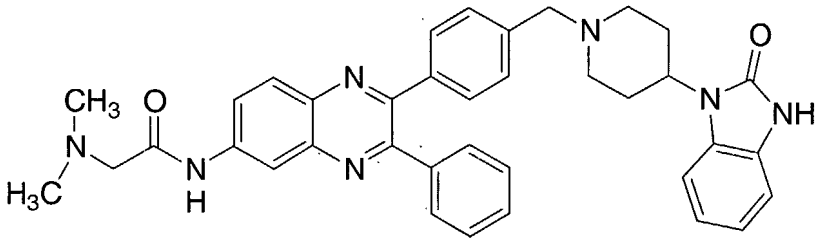
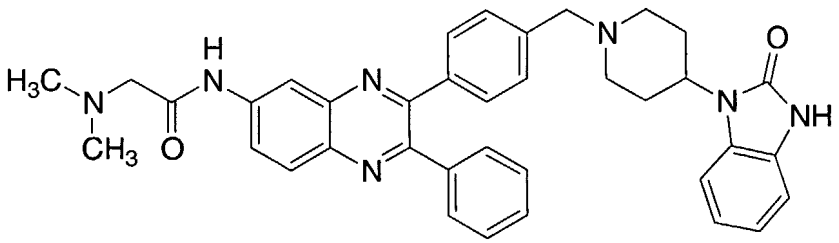
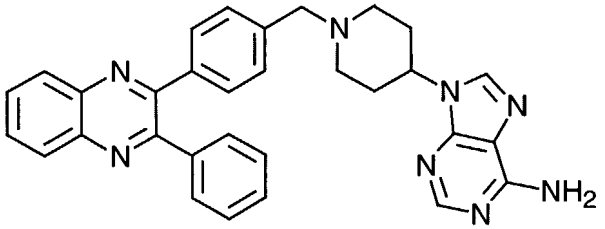
化合物	MS M+1
	541.2590
	480.2314
	526.2481
	552.1483

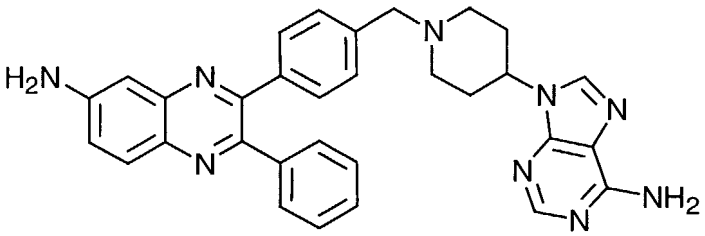
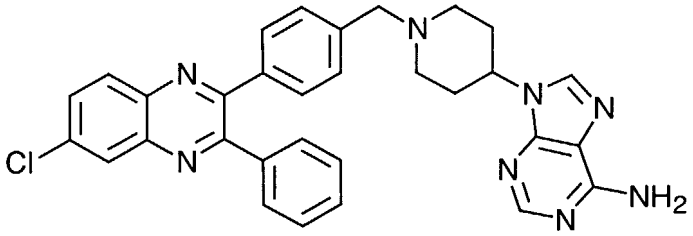
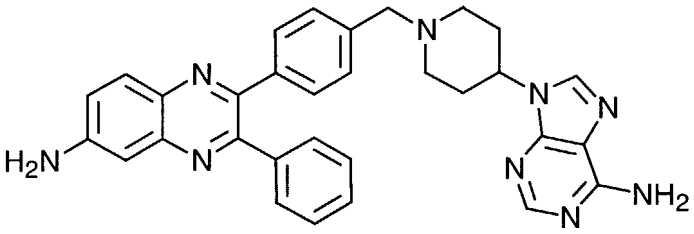
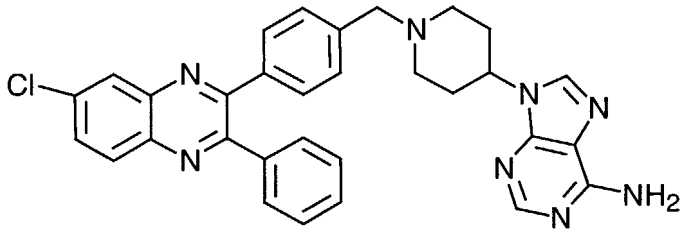
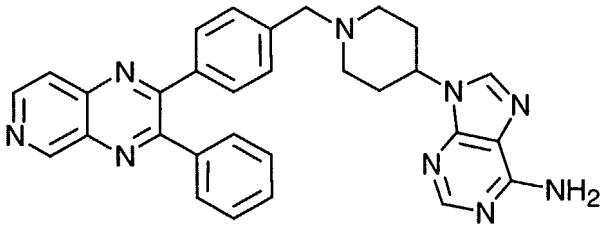
	509.2215
	552.2185
	520.2106
	520.2106

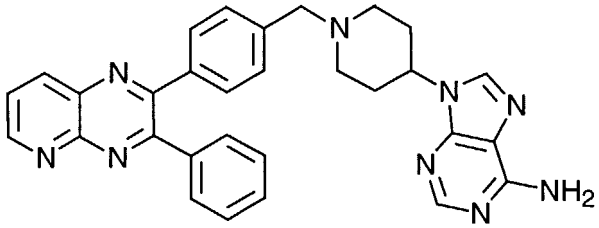
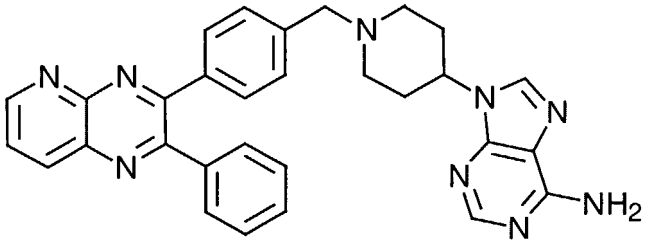
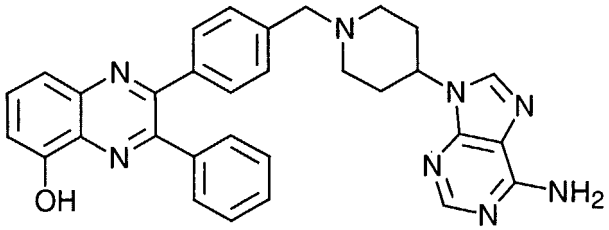
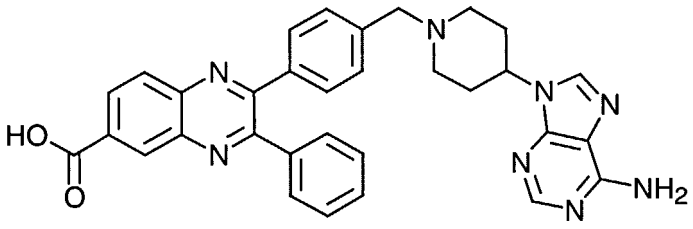
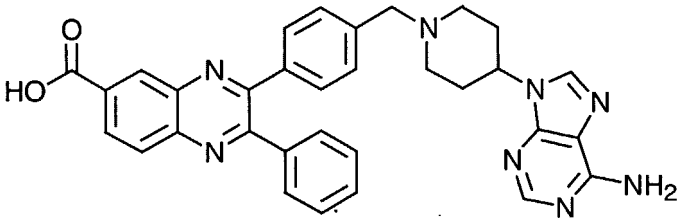
	520.2106
	491.1779
	491.1779
	495.2092
	506.1888

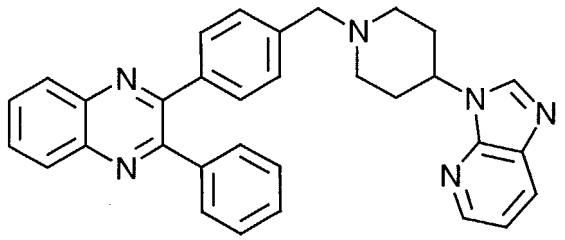
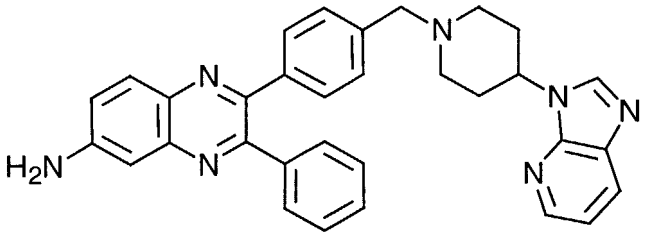
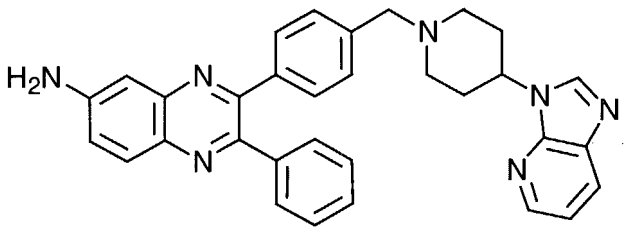
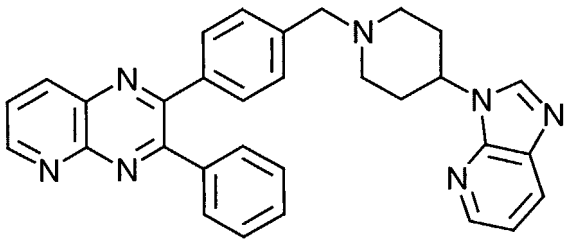
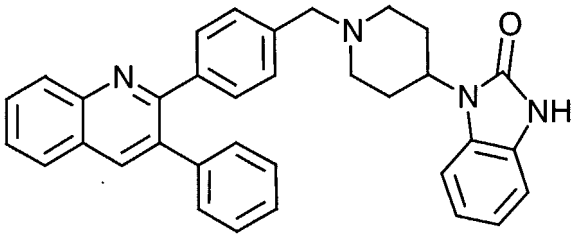
	535.1678
	535.1678
	492.1732
	492.1732
	492.1732

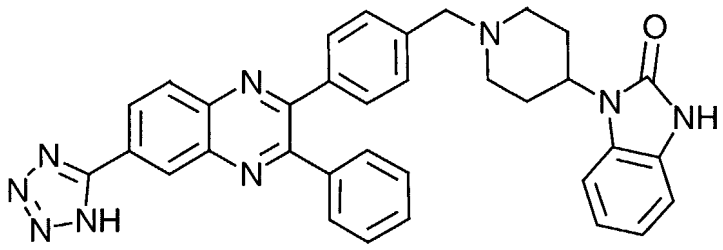
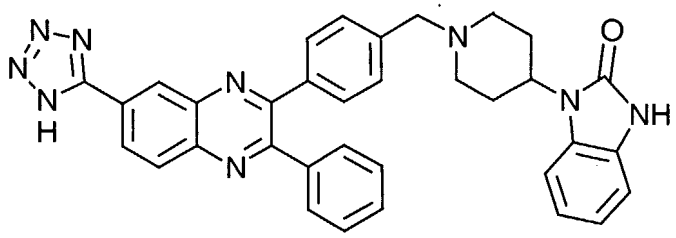
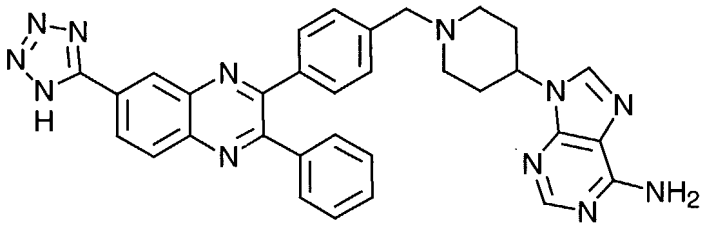
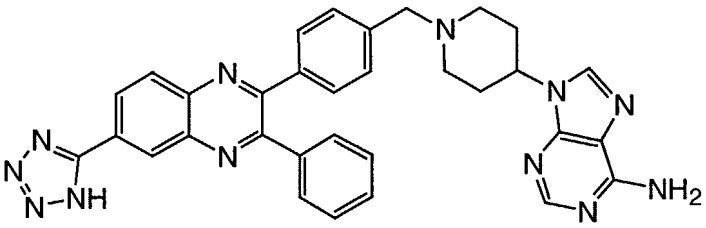
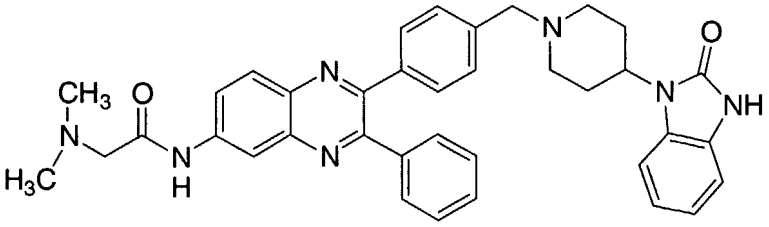
	507.1729
	499.2372
	515.2321
	515.2321
	543.2270

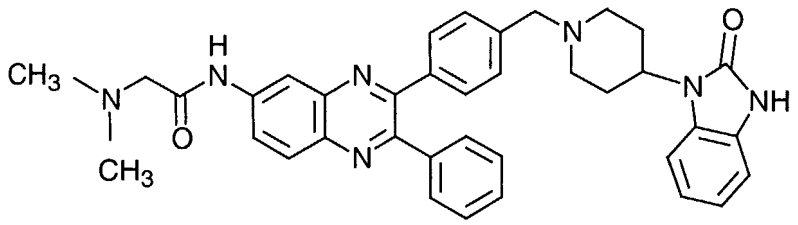
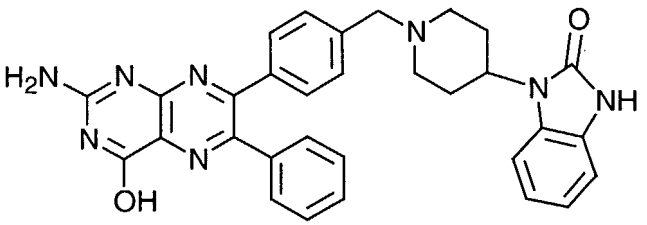
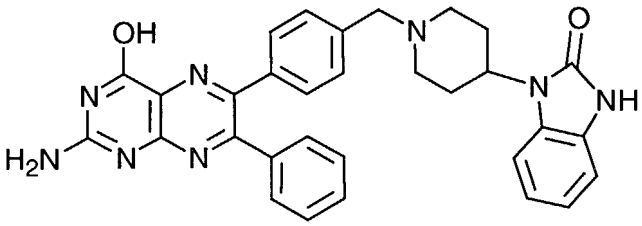
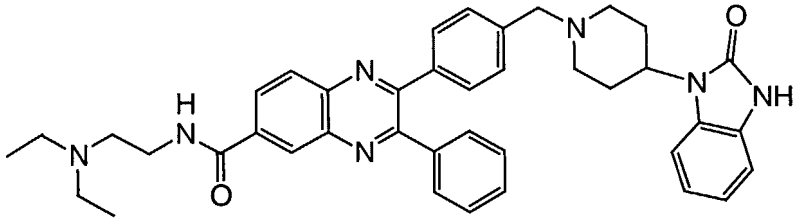
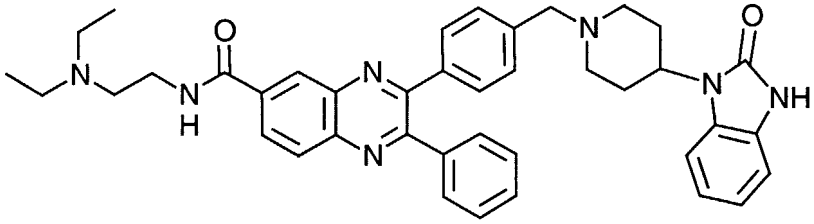
	551.2164
	525.2528
 	611.3008
	512.2436

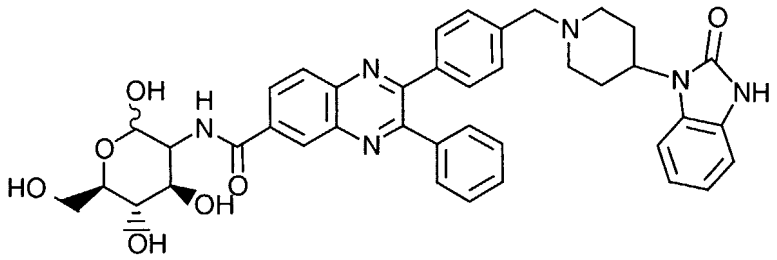
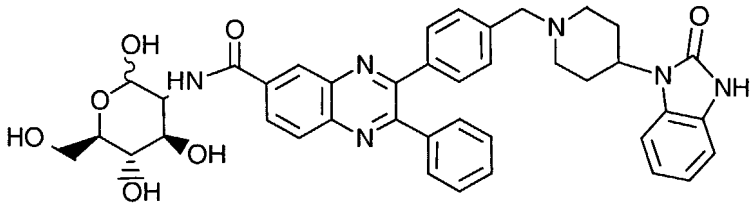
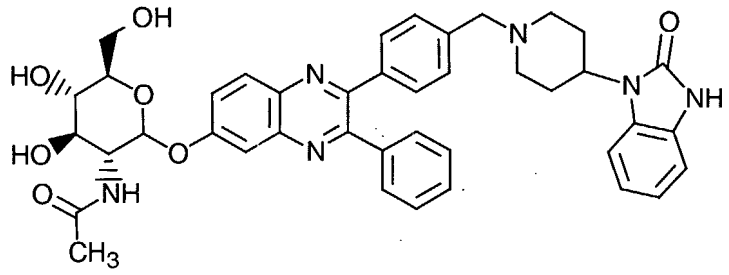
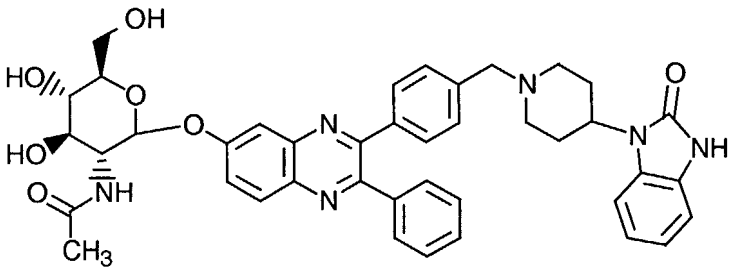
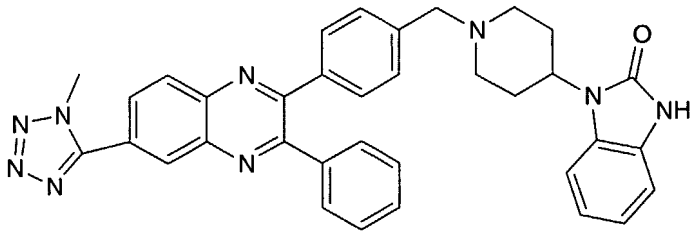
	527.2545
	547.2
	527.2545
	547.2
	513.2389

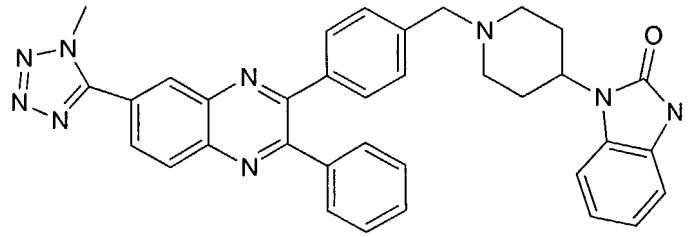
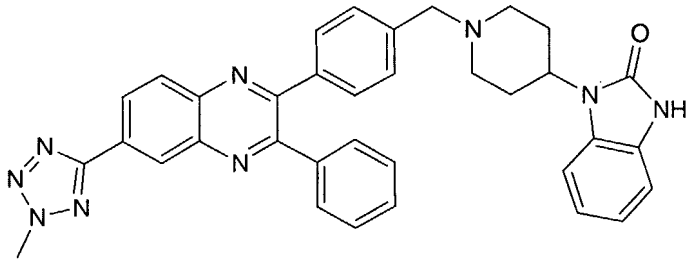
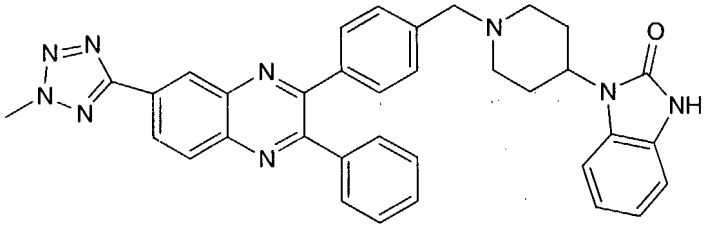
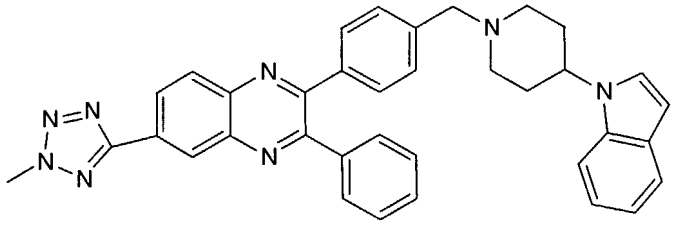
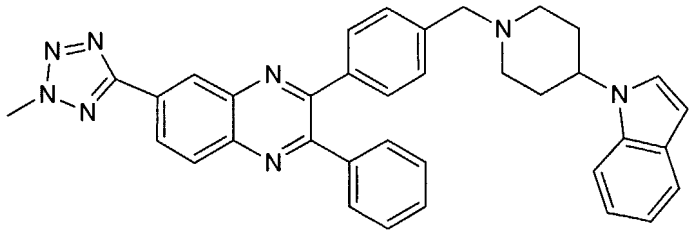
	513.2389
	513.2389
	528.2386
	556.2335
	556.2335

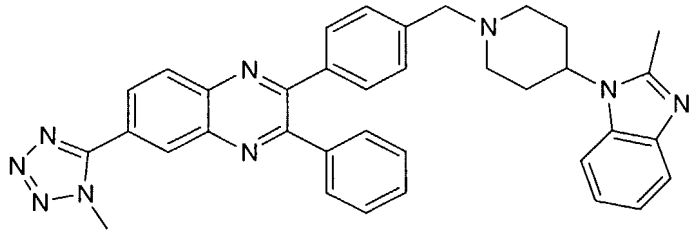
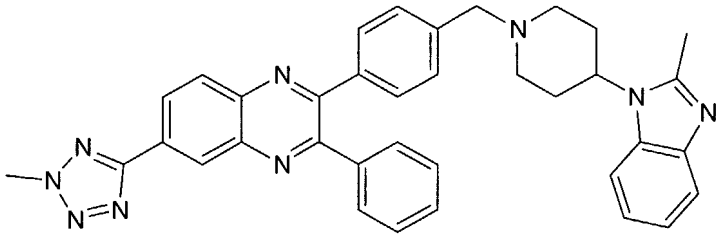
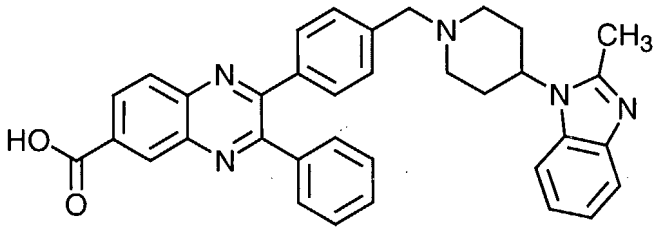
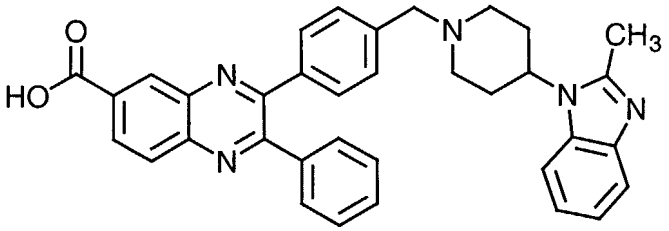
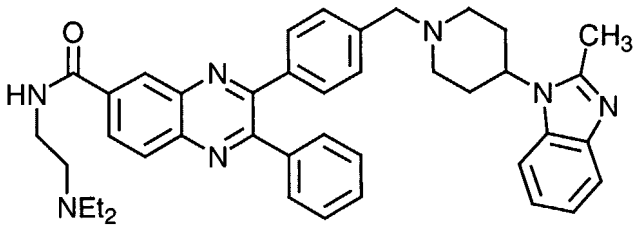
	496.2375
	511.2484
	511.2484
	497.2328
	510.2419

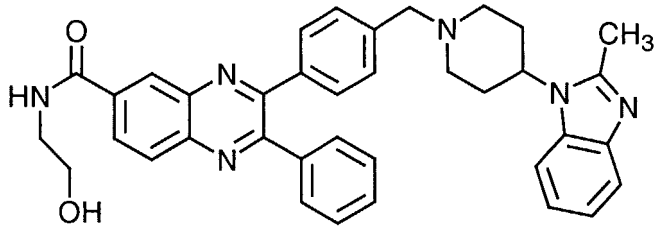
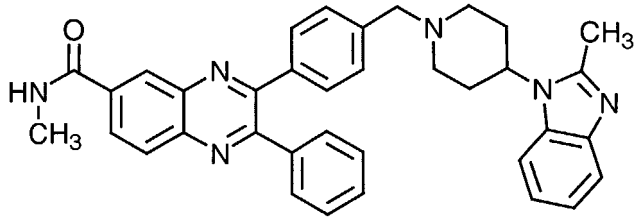
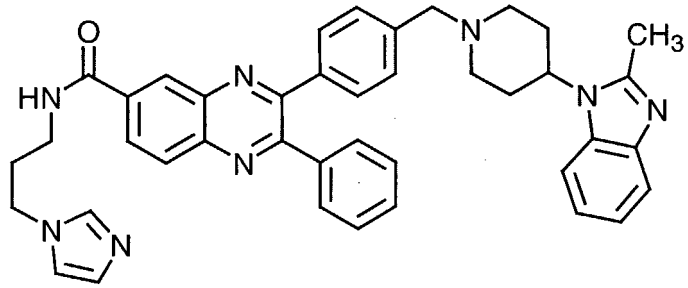
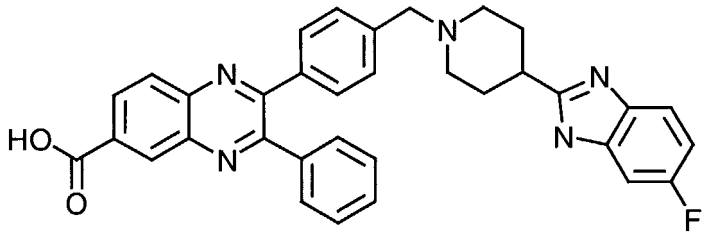
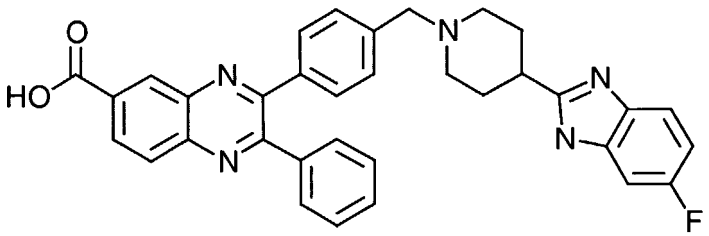
	579.2495
	579.2495
	580.2559
	581.3
	611.3008

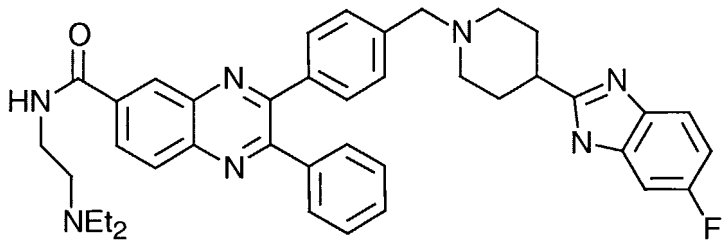
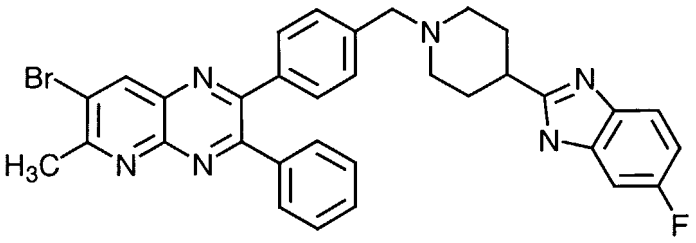
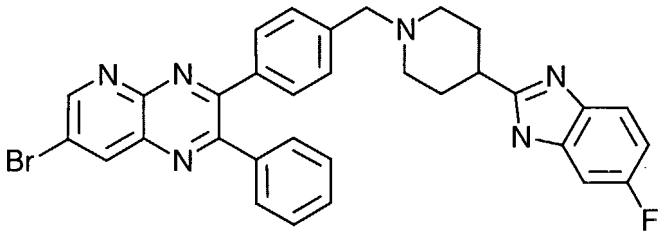
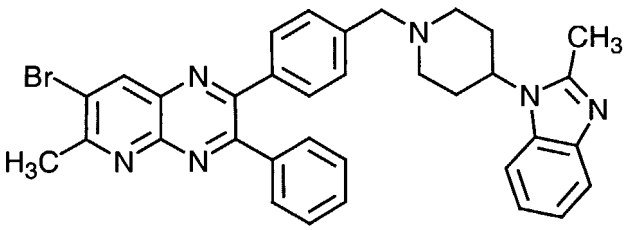
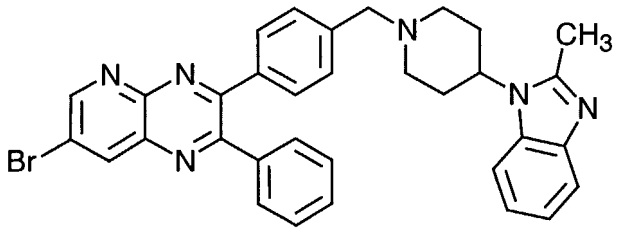
	611.3008
 	544.2335
	653.3478
	653.3478

	716.2958
	716.2958
	730.3115
	730.3115
	594.3

	594.3
	594.3
	594.3
	577.3
	577.3

	592.3
	592.3
	554.2566
	554.2574
	652.3783

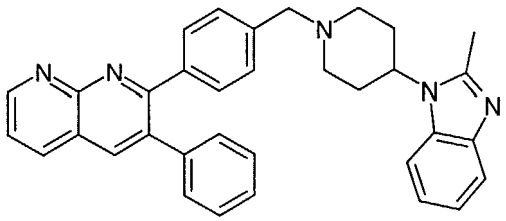
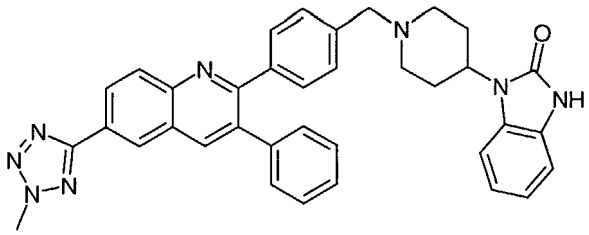
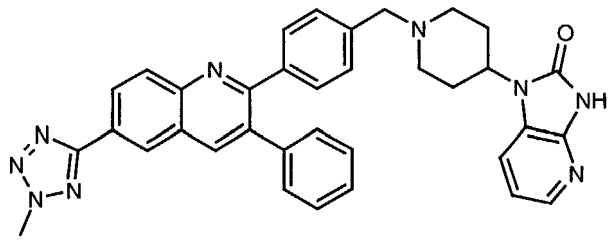
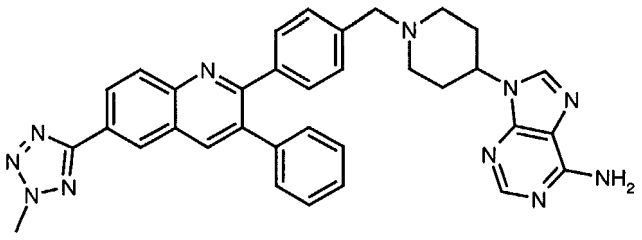
	597.2994
	567.2900
	661.3389
	558.2266
	558.2269

	656.3472
	607.1
	593.1
	603.2
	589.2

【０２３３】
図式９と同様にして、表７中の化合物を合成した。それぞれ、トリフルオロ酢酸塩として単離した。
【０２３４】

【表７】

表７

化合物	構 造	HRMS (M+1)
7-1		510.2660
7-2		593.2763
7-3		594.2725
7-4		594.2830

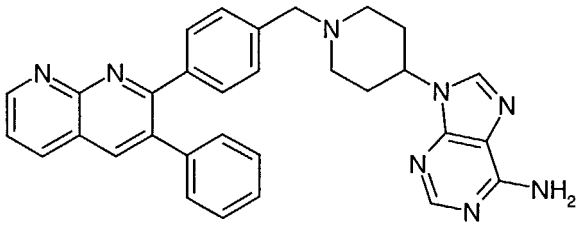
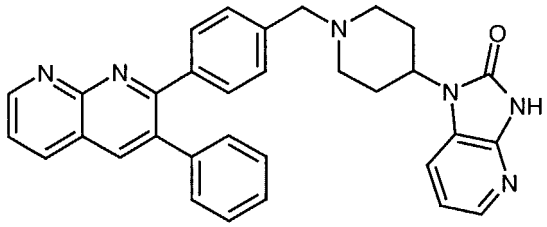
【０２３５】

図式１０と同様にして、表８中の化合物を合成した。それぞれ、トリフルオロ酢酸塩として単離した。

【０２３６】

【表８】

表８

化合物	構 造	HRMS(M+1)
8-1		513.2499
8-2		513.2397

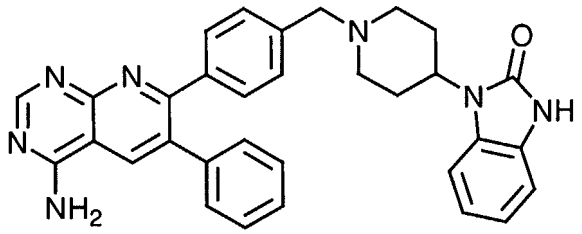
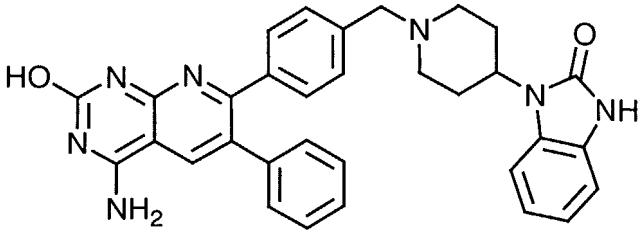
【０２３７】

図式１１と同様にして、表９中の化合物を合成した。それぞれ、トリフルオロ酢酸塩として単離した。

【０２３８】

【表９】

表９

#	構 造	MS M+1
9-1		528.2
9-2		544.2

【実施例１】

【０２３９】
ヒトＡｋｔイソ型およびΔＰＨ－Ａｋｔ１のクローニング
ｐＳ２ｎｅｏベクター（２００１年４月３日にＡＴＣＣにＰＴＡ－３２５３として寄託された）を、以下のように作製した。ｐＲｍＨＡ３ベクター（Ｎｕｃｌ．　Ａｃｉｄ　Ｒｅｓ．　１６：　１０４３－１０６１　（１９８８）に記載の方法に従って作製）をＢｇｌＩＩを用いて切断し、２７３４ｂｐの断片を単離した。ｐＵＣｈｓｎｅｏベクター（ＥＭＢＯ　Ｊ．　４：　１６７－１７１　（１９８５）に記載の方法に従ってに作製）もＢｇｌＩＩを用いて切断し、４０２９ｂｐのバンドを単離した。これら２つの単離断片を連結させて、ｐＳ２ｎｅｏ－１という名称のベクターを生成した。このプラスミドは、メタロチオニンプロモータとアルコールデヒドロゲナーゼポリＡ付加部位の間にポリリンカーを含む。これは、熱ショックプロモータによって働くｎｅｏ耐性遺伝子も有する。ｐＳ２ｎｅｏ－１ベクターは、ＰｓｐＳＩＩおよびＢｓｉＷＩを用いて切断した。２つの相補的オリゴヌクレオチドを合成し、次いでアニール化した（ＣＴＧＣＧＧＣＣＧＣ（配列番号１）およびＧＴＡＣＧＣＧＧＣＣＧＣＡＧ（配列番号２））。切断したｐＳ２ｎｅｏ－１とアニール化したオリゴヌクレオチドを連結させて、第２のベクターｐＳ２ｎｅｏを生成した。この転換物にＮｏｔＩ部位を加えて、Ｓ２細胞へのトランスフェクションの前の線状化の助けとした。
【０２４０】
ヒト脾臓ｃＤＮＡ（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）からのヒトＡｋｔ　１遺伝子を、５′プライマー：
【０２４１】
【化４９】

5’CGCGAATTCAGATCTACCATGAGCGACGTGGCTATTGTG 3’（配列番号：３）

および３′プライマー：
【０２４２】
【化５０】

5’CGCTCTAGAGGATCCTCAGGCCGTGCTGCTGGC3’（配列番号：４）

を使用して、ＰＣＲ（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）によって増幅させた。５′プライマーは、ＥｃｏＲＩおよびＢｇｌＩＩ部位を含んでいた。３′プライマーは、クローニング目的でＸｂａＩおよびＢａｍＨＩ部位を含んでいた。生成したＰＣＲ産物を、ＥｃｏＲＩ／ＸｂａＩ断片としてｐＧＥＭ３Ｚ（Ｐｒｏｍｅｇａ）にサブクローニングした。発現／精製目的で、中央部Ｔタグを、ＰＣＲプライマー：
【０２４３】
【化５１】

5’GTACGATGCTGAACGATATCTTCG3’（配列番号：５）

を使用して、完全長Ａｋｔ１遺伝子の５′端に加えた。生成したＰＣＲ産物は、５′ＫｐｎＩ部位および３′ＢａｍＨＩ部位を含んでおり、これらを使用して、昆虫細胞の発現ベクター、ｐＳ２ｎｅｏを含むビオチンタグとインフレームである断片をサブクローニングした。
【０２４４】
Ａｋｔ１のプレクストリン相同（ＰＨ）ドメイン欠失型（Δａａ４～１２９、Ａｋｔ１ヒンジ領域の一部分の欠失を含む）の発現のために、ＰＣＲによる欠失体の突然変異誘発を、完全長Ａｋｔ１遺伝子をｐＳ２ｎｅｏベクター中で鋳型として使用して行った。このＰＣＲは、ＫｐｎＩ部位および中央部Ｔタグを５′端に含む欠失体と５′および３′フランキングプライマーを含む、重複内部プライマー：
【０２４５】

【化５２】

(5’GAATACATGCCGATGGAAAGCGACGGGGCTGAAGAGATGGAGGTG 3’（配列番号：６）

5’CCCCTCCATCTCTTCAGCCCCGTCGCTTTCCATCGGCATG TATTC 3’（配列番号：７）

を使用して２段階で行った。最終ＰＣＲ産物をＫｐｎＩおよびＳｍａＩで消化し、ｐＳ２ｎｅｏ完全長Ａｋｔ１ＫｐｎＩ／ＳｍａＩ切断ベクターに連結させ、クローンの５′端を欠失型に効果的に置き換えた。

【０２４６】

ヒトＡｋｔ３遺伝子を、アミノ末端オリゴプライマー：

【０２４７】

【化５３】

5’ GAATTCAGATCTACCATGAGCGATGTTACCATTGTG 3’（配列番号：８）

およびカルボキシ末端オリゴプライマー：

【０２４８】

【化５４】

5’ TCTAGATCTTATTCTCGTCCACTTGCAGAG 3’（配列番号：９）

を使用して、成体の脳のｃＤＮＡ（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）をＰＣＲによって増幅させた。これらのプライマーは、クローニング目的で５′ＥｃｏＲＩ／ＢｇｌＩＩ部位および３′ＸｂａＩ／ＢｇｌＩＩ部位を含んでいた。生成したＰＣＲ産物は、ｐＧＥＭ４Ｚ（Ｐｒｏｍｅｇａ）のＥｃｏＲＩおよびＸｂａＩ部位にクローニングした。発現／精製目的で、中央部Ｔタグを、ＰＣＲプライマー：

【０２４９】

【化５５】

5’GGTACCATGGAATACATGCCGATGGAAAGCGATGTTACCATTGTGAAG 3’（配列番号：10）

を使用して、完全長Ａｋｔ３クローンの５′端に加えた。生成したＰＣＲ産物は、昆虫細胞の発現ベクター、ｐＳ２ｎｅｏを含むビオチンタグに関してインフレームクローニングが可能である５′ＫｐｎＩ部位を含んでいた。

【０２５０】

ヒト胸腺のｃＤＮＡ（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）からのヒトＡｋｔ２遺伝子を、アミノ末端オリゴプライマー：

【０２５１】

【化５６】

5’ AAGCTTAGATCTACCATGAATGAGGTGTCTGTC 3’（配列番号：11）

およびカルボキシ末端オリゴプライマー：

【０２５２】

【化５７】

5’GAATTCGGATCCTCACTCGCGGATGCTGGC 3’（配列番号：12）

を使用して、ＰＣＲによって増幅させた。これらのプライマーは、クローニング目的で５′ＨｉｎｄＩＩＩ／ＢｇｌＩＩ部位および３′ＥｃｏＲＩ／ＢｇｍＨＩ部位を含んでいた。生成したＰＣＲ産物は、ｐＧＥＭ３Ｚ（Ｐｒｏｍｅｇａ）のＨｉｎｄＩＩＩ／ＥｃｏＲＩ部位にサブクローニングした。発現／精製目的で、中央部Ｔタグを、ＰＣＲプライマー

：
【０２５３】
【化５８】
5’GGTACCATGGAATACATGCCGATGGAAAATGAGGTGTCTGTCATCAAAG
3’（配列番号：13）

を使用して、完全長Ａｋｔ２の５′端に加えた。生成したＰＣＲ産物は、前に記載したようにｐＳ２ｎｅｏベクターにサブクローニングした。
【実施例２】
【０２５４】
ヒトのＡｋｔイソ型およびΔＰＨ－Ａｋｔ１の発現
ｐＳ２ｎｅｏ発現ベクター中の、クローニングしたＡｋｔ１、Ａｋｔ２、Ａｋｔ３およびΔＰＨ－Ａｋｔ１遺伝子を含むＤＮＡを精製し、これを使用して、ショウジョウバエのＳ２細胞（ＡＴＣＣ）をリン酸カルシウム法によってトランスフェクトした。抗生物質（Ｇ４１８、５００μｇ／ｍｌ）耐性細胞の集まりを選択した。細胞を１．０Ｌ容積（約７．０×１０^{6}／ｍｌ）に広げ、ビオチンおよびＣｕＳＯ$_{4}$を、それぞれ５０μＭおよび５０ｍＭの最終濃度まで加えた。細胞を２７℃で７２時間増殖させ、遠心分離によって採取した。細胞ペーストを用時まで－７０℃で凍結させた。
【実施例３】
【０２５５】
ヒトのＡｋｔイソ型およびΔＰＨ－Ａｋｔ１の精製
実施例２に記載した１リットルのＳ２細胞からの細胞ペーストを、５０ｍｌの１％ＣＨＡＰＳを緩衝液Ａ：（５０ｍＭ Ｔｒｉｓ ｐＨ７．４、１ｍＭ ＥＤＴＡ、１ｍＭ ＥＧＴＡ、０．２ｍＭ ＡＥＢＳＦ、１０μｇ／ｍｌのベンズアミジン、５μｇ／ｍｌのロイペプチン、それぞれアプロチニンおよびペプスタチン、１０％グリセロールおよび１ｍＭ ＤＴＴ）に溶かしたものを用いて、音波処理によって溶かした。可溶性分画を、９ｍｇ／ｍｌの抗中央Ｔモノクローナル抗体を充填したタンパク質Ｇセファロース高速（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）カラム上で精製し、７５μＭのＥＹＭＰＭＥ（配列番号１４）ペプチドを２５％グリセリンを含む緩衝液Ａに溶かしたものを用いて溶出させた。Ａｋｔ／ＰＫＢ含有分画を集め、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによってタンパク質純度を評価した。精製したタンパク質は、標準的なＢｒａｄｆｏｒｄプロトコルを使用して定量化した。精製したタンパク質を液体窒素で急速冷凍し、－７０℃で保存した。
【０２５６】
Ｓ２細胞から精製したＡｋｔおよびＡｋｔプレクストリン相同ドメイン欠失は活性化を必要とした。ＡｋｔおよびＡｋｔプレクストリン相同ドメイン欠失を、１０ｎＭのＰＤＫ１（Ｕｐｓｔａｔｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．）、脂質小胞（１０μＭホスファチジルイノシトール－３，４，５－トリスホスフェート－Ｍｅｔｒｅｙａ，Ｉｎｃ．、１００μＭホスファチジルコリンおよび１００μＭホスファチジルセリン－Ａｖａｎｔｉ Ｐｏｌａｒ ｌｉｐｉｄｓ，Ｉｎｃ．）および活性化緩衝液（５０ｍＭ Ｔｒｉｓ ｐＨ ７．４、１．０ｍＭ ＤＴＴ、０．１ｍＭ ＥＧＴＡ、１．０μＭミクロシスチン－ＬＲ、０．１ｍＭ ＡＴＰ、１０ｍＭ $MgCl_2$、３３３μｇ／ｍＬ ＢＳＡおよび０．１ｍＭ ＥＤＴＡ）を含む反応液中で活性化した（Ａｌｅｓｓｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｂｉｏｌｏｇｙ ７：２６１－２６９）。反応液を２２℃で４時間インキュベートした。小分けサンプルを液体窒素で急速冷凍した。
【実施例４】
【０２５７】
Ａｋｔキナーゼアッセイ
活性化Ａｋｔイソ型およびプレクストリン相同ドメイン欠失構築物について、ＧＳＫ由来ビオチン化ペプチド基質を用いてアッセイを行った。ペプチドリン酸化の程度を、ペプチドのビオチン部分に結合するストレプトアビジン連結アロフィコシアニン（ＳＡ－ＡＰ

Ｃ）蛍光団と組み合わせてリンペプチドに特異的なランタニドキレート（Ｌａｎｃｅ）－結合モノクローナル抗体を用いるホモジニアス時間分解蛍光測定法（ＨＴＲＦ）によって測定した。Ｌａｎｃｅおよび　ＡＰＣが近接している場合（すなわち、同一のリンペプチド分子に結合）、非放射性エネルギー伝達がＬａｎｃｅから　ＡＰＣに起こり、その後にＡＰＣ　から６６５ｎｍで発光が生じる。

【０２５８】

アッセイに必要な材料

Ａ．活性化Ａｋｔイソ型およびプレクストリン相同ドメイン欠失構築物、

Ｂ．Ａｋｔペプチド基質：ＧＳＫ３α（Ｓ２１）ペプチド番号３９２８ビオチン－ＧＧＲＡＲＴＳＳＦＡＥＰＧ（配列番号１５）、Ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｒｅｓｏｕｒｃｅｓ、

Ｃ．ランス標識抗ホスホＧＳＫ３αモノクローナル抗体（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、クローン番号２７）、

Ｄ．ＳＡ－ＡＰＣ（プロザイム（Ｐｒｏｚｙｍｅ）カタログ番号ＰＪ２５Ｓロット番号８９６０６７）、

Ｅ．ミクロフルオロ（ＭＩＣＲＯＦＬＵＯＲ；登録商標）Ｂボトム（Ｂｏｔｔｏｍ）微量定量プレート（Ｄｙｎｅｘ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号７２０５）、

Ｆ．ディスカバリー（Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ；登録商標）ＨＴＲＦマイクロプレート分析装置（Ｐａｃｋａｒｄ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ　Ｃｏｍｐａｎｙ）、

Ｇ．１００×プロテアーゼ阻害薬カクテル（ＰＩＣ）：１ｍｇ／ｍＬベンズアミジン、０．５ｍｇ／ｍＬペプスタチン、０．５ｍｇ／ｍＬロイペプチン、０．５ｍｇ／ｍＬアプロチニン、

Ｈ．１０×アッセイ緩衝液：５００ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５、１％ＰＥＧ、ｍＭ　ＥＤＴＡ、１ｍＭ　ＥＧＴＡ、１％ＢＳＡ、２０ｍＭ－リン酸グリセリン、

Ｉ．反応停止緩衝液：５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．３、１６．６ｍＭ　ＥＤＴＡ、０．１％ＢＳＡ、０．１％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００、０．１７ｍＭ　Ｌａｎｃｅ標識モノクローナル抗体クローン＃２７、０．００６７ｍｇ／ｍＬ　ＳＡ－ＡＰＣ

Ｊ．ＡＴＰ／$MgCl_2$作業溶液：１×アッセイ緩衝液、１ｍＭ　ＤＴＴ、１×ＰＩＣ、１２５ｍＭ　ＫＣｌ、５％グリセリン、２５ｍＭ　$MgCl_2$、３７５μＭ　ＡＴＰ、

Ｋ．酵素作業溶液：１×アッセイ緩衝液、１ｍＭ　ＤＴＴ、１×ＰＩＣ、５％グリセリン、活性Ａｋｔ［最終酵素濃度は、アッセイが線形応答範囲内となるように選択した］、

Ｌ．ペプチド作業溶液：１×アッセイ緩衝液、１ｍＭ　ＤＴＴ、１×ＰＩＣ、５％グリセリン、２μＭ　ＧＳＫ３ビオチン化ペプチド＃３９２８。

【０２５９】

９６ウェル微量定量プレートの適切なウェルにＡＴＰ／$MgCl_2$作業溶液１６μＬを加えることで、反応のアセンブリを行う。阻害薬または媒体（１．０μＬ）を加え、次にペプチド作業溶液１０μＬを加える。酵素作業溶液１３μＬを加え、混合を行うことで、反応を開始する。反応を５０分間進行させ、ＨＴＲＦ反応停止緩衝液６０μＬを加えることで停止する。停止した反応液を室温で少なくとも３０分間インキュベートし、ディスカバリー装置上で読み取った。

【０２６０】

ストレプトアビジンフラッシュプレートアッセイの手順

段階１

被験化合物を１００％ＤＭＳＯに溶かした溶液１μｌを、２０μｌの２×基質溶液（２０ｕＭ　ＧＳＫ３ペプチド、３００μＭ　ＡＴＰ、２０ｍＭ　$MgCl_2$、２０μＣｉ／ｍｌ［γ^{33}Ｐ］ＡＴＰ、１×アッセイ緩衝液、５％グリセリン、１ｍＭ　ＤＴＴ、１×ＰＩＣ、０．１％ＢＳＡおよび１００ｍＭ　ＫＣｌ）に加えた。１９μｌの２×酵素溶液（６．４ｎＭ活性Ａｋｔ／ＰＫＢ、１×アッセイ緩衝液、５％グリセリン、１ｍＭ　ＤＴＴ、１×ＰＩＣおよび０．１％ＢＳＡ）を加えることによって、リン酸化反応を開始させた。次いで反応混合物を、室温で４５分間培養した。

【０２６１】
段階２
１２５ｍＭのＥＤＴＡ１７０μｌを加えることによって、反応を停止させた。停止させた反応の混合物２００μｌを、ストレプトアビジンフラッシュプレート（登録商標）ＰＬＵＳ（ＮＥＮ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、カタログ番号ＳＭＰ１０３）に移した。このプレートを、プレート攪拌器上で１０分以上室温で培養した。それぞれのウェルの中味を吸引し、ウェル当たり２００μｌのＴＢＳで２回ウェルをすすいだ。次いでウェル当たり２００μｌのＴＢＳで５分間、３回ウェルを洗浄し、洗浄ステップ中プラットフォーム型の攪拌器上で、プレートを室温で培養した。
【０２６２】
プレートを密封テープで覆い、パッカード・トップカウント（Ｐａｃｋａｒｄ　Ｔｏｐ　Ｃｏｕｎｔ）を使用して適切な設定で、フラッシュプレート中の［^{33}Ｐ］を計数した。
【０２６３】
ストレプトアビジンフィルタープレートアッセイの手順
段階１
前述のストレプトアビジンフラッシュプレートアッセイの段階１に記載した酵素反応を行った。
【０２６４】
段階２
２０μｌの７．５Ｍ塩酸グアニジンを加えることによって、反応を停止させた。停止させた反応の混合物５０μｌを、ストレプトアビジンフィルタープレート（ＳＡＭ^{2}（商標）ビオチン捕捉プレート、Ｐｒｏｍｅｇａ、カタログ番号Ｖ７５４２）に移し、反応混合物をフィルター上で１～２分間培養してから、真空とした。
【０２６５】
次いでプレートを、真空マニホルドを使用して以下のように洗浄した：１）４×２００μｌ／ウェルの２Ｍ　ＮａＣｌ、２）６×２００μｌ／ウェルの１％H_3PO_4を含む２Ｍ　ＮａＣｌ、３）２×２００μｌ／ウェルの脱イオン水、および４）２×１００μｌ／ウェルの９５％エタノール。次いで、膜を完全に風乾させてから、シンチラントを加えた。
【０２６６】
プレートの底部を白いバッキングテープで密封し、３０μｌ／ウェルのマイクロシンチ（Ｍｉｃｒｏｓｃｉｎｔ）２０（Ｐａｃｋａｒｄ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、カタログ番号６０１３６２１）を加えた。プレートの上部を透明な密封テープで密封し、次いでプレートを、パッカード・トップカウントを使用して適切な設定で、液体シンチラントを用いて［^{33}Ｐ］を計数した。
【０２６７】
ホスホセルロースフィルタープレートアッセイの手順
段階１
ストレプトアビジンフラッシュプレートアッセイ（前述）の段階１に記載の方法に従って、ビオチン－ＧＧＲＡＲＴＳＳＦＡＥＰＧに代えてＫＫＧＧＲＡＲＴＳＳＦＡＥＰＧ（配列番号１６）を基質として使用して、酵素反応を行った。
【０２６８】
段階２
２０μｌの０．７５％H_3PO_4を加えることによって、反応を停止させた。停止させた反応の混合物５０μｌを、フィルタープレート（ユニフィルター（ＵＮＩＦＩＬＴＥＲ；商標）、ワットマン（Ｗｈａｔｍａｎ）Ｐ８１強カチオン交換体、ホワイト・ポリスチレン（Ｗｈｉｔｅ　Ｐｏｌｙｓｔｙｒｅｎｅ）９６ウェルプレート、Ｐｏｌｙｆｉｌｔｒｏｎｉｃｓ、カタログ番号７７００～３３１２）に移し、反応混合物をフィルター上で１～２分間培養してから、真空とした。
【０２６９】

次いでプレートを、真空マニホルドを使用して以下のように洗浄した：１）９×２００μｌ／ウェルの０．７５％H_3PO_4、および２）２×２００μｌ／ウェルの脱イオン水。プレートの底部を白いバッキングテープで密封し、３０μｌ／ウェルのマイクロシンチ２０を加えた。プレートの上部を透明な密封テープで密封し、プレートをパッカード・トップカウントを使用して適切な設定で、液体シンチラントを用いて［^{33}Ｐ］を計数した。

【０２７０】

ＰＫＡアッセイ

それぞれ個々のＰＫＡアッセイは、以下の成分からなる：

Ａ．５×ＰＫＡアッセイ緩衝液（２００ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ７．５、１００ｍＭ　$MgCl_2$、５ｍＭ　２－メルカプトエタノール、０．５ｍＭ　ＥＤＴＡ）、

Ｂ．水に希釈したＫｅｍｐｔｉｄｅ（Ｓｉｇｍａ）の５０μＭ原液、

Ｃ．^{33}Ｐ－ＡＴＰ（１．０μｌの^{33}Ｐ－ＡＴＰ［１０ｍＣｉ／ｍｌ］を非標識ＡＴＰの５０μＭ原液２００μｌに希釈することによって調製したもの）、

Ｄ．０．５ｍｇ／ｍｌのＢＳＡに希釈したＰＫＡ触媒サブユニット（ＵＢＩカタログ番号１４－１１４）の７０ｎＭ原液１０μｌ、

Ｅ．ＰＫＡ／Ｋｅｍｐｔｉｄｅ作業溶液：等容量の５×ＰＫＡアッセイ緩衝液、Ｋｅｍｐｔｉｄｅ溶液およびＰＫＡ触媒サブユニット。

【０２７１】

９６深ウェルアッセイプレートで反応のアセンブリを行う。阻害薬または媒体（１０μＬ）を、^{33}Ｐ－ＡＴＰ溶液１０μＬに加える。ＰＫＡ／Ｋｅｍｐｔｉｄｅ作業溶液３０μＬを各ウェルに加えることで、反応を開始する。反応液を混合し、室温で２０分間インキュベートした。５０μｌの１００ｍＭ　ＥＤＴＡおよび１００ｍＭ　ピロリン酸ナトリウムを加え、混合することによって、反応を停止させた。

【０２７２】

酵素反応の生成物（リン酸化Ｋｅｍｐｔｉｄｅ）を、ｐ８１リン酸セルロース９６ウェルのフィルタープレート（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）上に回収した。プレートの準備のため、ｐ８１フィルタープレートのそれぞれのウェルに、７５ｍＭのリン酸を充填した。プレート底部に減圧をかけることで、フィルターからウェル内のものを抜き取った。リン酸（７５ｍＭ、１７０μｌ）をそれぞれのウェルに加えた。停止させたＰＫＡ反応の混合物それぞれからの３０μｌの少量サンプルを、リン酸を含むフィルタープレート上の対応するウェルに加えた。真空をかけることでペプチドをフィルター上で捕え、フィルターを７５ｍＭリン酸で５回洗浄した。最後の洗浄の後に、フィルターを風乾させた。シンチレーション液（３０μｌ）をそれぞれのウェルに加え、トップカウント（パッカード）上でフィルターを計数した。

【０２７３】

ＰＫＣアッセイ

それぞれのＰＫＣアッセイは、以下の成分からなる。

【０２７４】

Ａ．１０×ＰＫＣ共活性化緩衝液（２．５ｍＭ　ＥＧＴＡ、４ｍＭ　$CaCl_2$）、

Ｂ．５×ＰＫＣ活性化緩衝液（１．６ｍｇ／ｍｌのホスファチジルセリン、０．１６ｍｇ／ｍｌのジアシルグリセリン、１００ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ７．５、５０ｍＭ　$MgCl_2$、５ｍＭβ－メルカプトエタノール）、

Ｃ．^{33}Ｐ－ＡＴＰ（１．０μｌの^{33}Ｐ－ＡＴＰ［１０ｍＣｉ／ｍｌ］を非標識ＡＴＰの１００μＭ原液１００μｌに希釈することによって調製したもの）、

Ｄ．水で希釈したミエリン塩基性タンパク質（３５０μｇ／ｍＬ、ＵＢＩ）、

Ｅ．０．５ｍｇ／ｍＬ　ＢＳＡで希釈したＰＫＣ（５０ｎｇ／ｍＬ、ＵＢＩカタログ番号１４－１１５）、

Ｆ．ＰＫＣ／ミエリン塩基性タンパク質作業溶液：ＰＫＣ共活性化緩衝液およびミエリン塩基性タンパク質それぞれ５体積部をＰＫＣ活性化緩衝液およびＰＫＣそれぞれ１０体

積部と混合することで調製。

【０２７５】

９６深ウェルアッセイプレートでアッセイのアセンブリを行った。阻害薬または媒体（１０μＬ）を、^{33}Ｐ－ＡＴＰ溶液５．０μＬに加えた。ＰＫＣ／ミエリン塩基性タンパク質作業溶液を加え、混合することで反応を開始した。反応液を３０℃で２０分間インキュベートした。５０μｌの１００ｍＭ　ＥＤＴＡおよび１００ｍＭ　ピロリン酸ナトリウムを加え、混合することによって、反応を停止させた。９６ウェルフィルタープレートにおけるＰＶＤＦ膜上にリン酸化ミエリン塩基性タンパク質を回収し、シンチレーションカウンティングによって定量した。

【０２７６】

上記の図式１～７および表１～６に記載の本発明の化合物について、上記のアッセイで調べたところ、Ａｋｔ１、Ａｋｔ２およびＡｋｔ３のうちの１以上に対して≦５０μＭのIC_{50}を有することが認められた。

【実施例５】

【０２７７】

Ａｋｔ／ＰＫＢの阻害を判定するための細胞系アッセイ

細胞（たとえば活性化Ａｋｔ／ＰＫＢを含むＬｎＣａＰまたはＰＴＥＮ（－／－）腫瘍細胞株）を、１００ｍＭ皿中で平板培養した。細胞が約７０～８０％の集密度となったとき、細胞に５ｍｌの新鮮な培地を再度与え、被験化合物を溶液に加えた。対照は未処理細胞、賦形剤処理細胞、およびそれぞれ２０μＭまたは２００ｎＭのＬＹ２９４００２（Ｓｉｇｍａ）またはウォルトマニン（Ｓｉｇｍａ）で処理した細胞などであった。細胞を２、４または６時間培養し、培地を除去し、細胞をＰＢＳで洗浄し、破壊し遠心管に移した。細胞をペレット状にし、ＰＢＳで再度洗浄した。最後に、細胞ペレットを、溶解用緩衝液（２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ８、１４０ｍＭ　ＮａＣｌ、２ｍＭ　ＥＤＴＡ、１％　Ｔｒｉｔｏｎ、１ｍＭピロリン酸ナトリウム、１０ｍＭβ－リン酸グリセリン、１０ｍＭ　ＮａＦ、０．５ｍｍ　$NaVO_4$、１μＭミクロシスチンおよび１×プロテアーゼ阻害薬カクテル）に再懸濁させ、１５分間氷上に置き、おだやかに攪拌して細胞を溶かした。溶解物をＢｅｃｋｍａｎ　ｔａｂｌｅｔｏｐ超遠心分離機において、１００，０００×ｇで４℃において２０分間回転させた。上清タンパク質は、標準的なブラッドフォード（Ｂｒａｄｆｏｒｄ）プロトコル（ＢｉｏＲａｄ）によって定量し、用時まで－７０℃で保存した。

【０２７８】

タンパク質は、透明な溶解物から以下のように免疫沈降（ＩＰ）させた：Ａｋｔ１／ＰＫＢαに関しては、溶解物をサンタクルツ（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ）ｓｃ－７１２６（Ｄ－１７）をＮＥＴＮ（１００ｍＭ　ＮａＣｌ、２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ８．０、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、０．５％ＮＰ－４０）に溶かしたものと混合させ、タンパク質Ａ／Ｇアガロース（サンタクルツｓｃ－２００３）を加えた。Ａｋｔ２／ＰＫＢβに関しては、溶解物をＮＥＴＮ中で抗Ａｋｔ－２アガロース（Ｕｐｓｔａｔｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ＃１６－１７４）と混合させ、Ａｋｔ３／ＰＫＢγに関しては、溶解物をＮＥＴＮ中で抗Ａｋｔ－３アガロース（Ｕｐｓｔａｔｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ＃１６－１７５）と混合させた。免疫沈降物を４℃で一晩培養し、洗浄し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した。

【０２７９】

ウエスタンブロットを使用して、特異的抗体（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）：抗－総Ａｋｔ（カタログ番号９２７２）、抗－ホスホＡｋｔセリン４７３（カタログ番号９２７１）および抗－ホスホＡｋｔスレオニン３０８（カタログ番号９２７５）を用いて総Ａｋｔ、ｐＴｈｒ３０８Ａｋｔ１、ｐＳｅｒ４７３Ａｋｔ１、ならびにＡｋｔ２およびＡｋｔ３上の相当するリン酸化部位、ならびにＡｋｔの下流標的を分析した。ＰＢＳ＋０．５％無脂肪乾燥乳（ＮＦＤＭ）中に希釈した適切な一次抗体と共に、４℃で一晩培養した後、ブロットを洗浄し、ＰＢＳ＋０．５％ＮＦＤＭ中で西洋ワサビ

ペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）標識二次抗体と共に、室温で１時間培養した。タンパク質はＥＣＬ試薬（Ａｍｅｒｓｈａｍ／Ｐｈａｒｍａｃｉａ　Ｂｉｏｔｅｃｈ、ＲＰＮ２１３４）を用いて検出した。

【実施例６】

【０２８０】

ヘレグリン刺激型のＡｋｔ活性化

ＭＣＦ７細胞（ＰＴＥＮ（＋／＋）であるヒト乳癌系）を、１００ｍＭプレート当たり細胞1×10^{6}個で平板培養した。細胞が約７０～８０％集密度となったとき、細胞に５ｍｌの血清を含まない培地を再度与え、一晩培養した。翌朝、化合物を加え、細胞を１～２時間培養し、その後に３０分間ヘレグリンを加え（Ａｋｔの活性化を誘導するために）、前に記載したように細胞を分析した。

【実施例７】

【０２８１】

腫瘍増殖の阻害

癌細胞の増殖の阻害物質のｉｎ　ｖｉｖｏでの効力は、当業界で公知のいくつかのプロトコルによって確認することができる。

【０２８２】

ＰＩ３Ｋ経路（ＬｎＣａＰ、ＰＣ３、Ｃ３３ａ、ＯＶＣＡＲ－３、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８など）の自由化を示す細胞株からのヒト腫瘍細胞を、６～１０週齢のメスのヌードマウス（Ｈａｒｌａｎ）の左脇腹に第０日に皮下注射する。マウスを賦形剤、化合物または組合せ処理した群に無作為に割り当てる。毎日の皮下投与は第１日に開始し、実験の期間中続ける。あるいは、阻害物質、試験化合物は連続注入ポンプによって投与することができる。化合物、化合物の組合せまたは賦形剤は、合計容量０．２ｍｌで投与する。賦形剤処理した動物すべてが直径０．５～１．０ｃｍの病巣を示すとき、代表的には細胞を注射した４～５．５週間後に、腫瘍を切除し重量を量る。それぞれの細胞株に関して、それぞれの処理群の腫瘍の平均重量を計算する。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Merck & Co., Inc.
Bilodeau, Mark T.
Duggan, Mark E.
Hartnett, Peter J.
Lindsley, Craig W.
Manley, Peter J.
Wu, Zhicai
Zhao, Zhijian

<120> Inhibitors of Akt Activity

<130> 21074Y

<140> 60/417,174
<141> 2002-10-09

<150> 60/370,847
<151> 2002-04-08

<160> 16

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 10
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely synthetic DNA Sequence

<400> 1
ctgcggccgc 10

<210> 2
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely synthetic DNA Sequence

<400> 2
gtacgcggcc gcag 14

<210> 3
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely synthetic DNA Sequence

<400> 3
cgcgaattca gatctaccat gagcgacgtg gctattgtg 39

<210> 4
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely synthetic DNA Sequence

<400> 4
cgctctagag gatcctcagg ccgtgctgct ggc 33

<210> 5
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely synthetic DNA Sequence

<400> 5
gtacgatgct gaacgatatc ttcg 24

<210> 6
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely synthetic DNA Sequence

<400> 6
gaatacatgc cgatggaaag cgacggggct gaagagatgg aggtg 45

<210> 7
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely synthetic DNA Sequence

<400> 7
cccctccatc tcttcagccc cgtcgctttc catcggcatg tattc 45

<210> 8
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely synthetic DNA Sequence

<400> 8
gaattcagat ctaccatgag cgatgttacc attgtg 36

<210> 9
<211> 30
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely synthetic DNA Sequence

<400> 9
tctagatctt attctcgtcc acttgcagag 30

<210> 10
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely synthetic DNA Sequence

<400> 10
ggtaccatgg aatacatgcc gatggaaagc gatgttacca ttgtgaag 48

<210> 11
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely synthetic DNA Sequence

<400> 11
aagcttagat ctaccatgaa tgaggtgtct gtc 33

<210> 12
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely synthetic DNA Sequence

<400> 12
gaattcggat cctcactcgc ggatgctggc 30

<210> 13
<211> 49
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely synthetic DNA Sequence

<400> 13
ggtaccatgg aatacatgcc gatggaaaat gaggtgtctg tcatcaaag 49

<210> 14
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely synthetic Amino Acid Sequence

<400> 14
Glu Tyr Met Pro Met Glu
1 5

<210> 15
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely synthetic Amino Acid Sequence

<400> 15
Gly Gly Arg Ala Arg Thr Ser Ser Phe Ala Glu Pro Gly
1 5 10

<210> 16
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely synthetic Amino Acid Sequence

<400> 16
Lys Lys Gly Gly Arg Ala Arg Thr Ser Ser Phe Ala Glu Pro Gly
1 5 10 15

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D 417/14	
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D 471/04	107A
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D 471/04	107Z
C07D 519/00	*(2006.01)*	C07D 471/04	114A
A61K 31/138	*(2006.01)*	C07D 471/04	118Z
A61K 31/337	*(2006.01)*	C07D 471/04	120
A61K 31/4535	*(2006.01)*	C07D 487/04	144
A61K 31/4545	*(2006.01)*	C07D 519/00	311
A61K 31/4709	*(2006.01)*	A61K 31/138	
A61K 31/498	*(2006.01)*	A61K 31/337	
A61K 31/4985	*(2006.01)*	A61K 31/4535	
A61K 31/52	*(2006.01)*	A61K 31/4545	
A61K 31/706	*(2006.01)*	A61K 31/4709	
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61K 31/498	
A61P 5/30	*(2006.01)*	A61K 31/4985	
A61P 9/14	*(2006.01)*	A61K 31/52	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61K 31/706	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61K 45/00	
		A61P 5/30	
		A61P 9/14	
		A61P 35/00	
		A61P 43/00	105
		A61P 43/00	111
		A61P 43/00	121

(74)代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真
(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(72)発明者 ビロドー，マーク・テイー
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・07065－0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・126
(72)発明者 ダガン，マーク・イー
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・07065－0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・126
(72)発明者 ハートネツト，ジヨン・シー
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・07065－0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・126
(72)発明者 リンズレイ，クレイグ・ダブリユ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・07065－0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・126
(72)発明者 マンレイ，ピーター・ジエイ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・07065－0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・126
(72)発明者 ウー，チーカイ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・07065－0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・126

(72)発明者　チヤオ，チーチヤン
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６

審査官　荒木　英則

(56)参考文献　特表２００１－５２４５４５（ＪＰ，Ａ）
VENUGOPALAN, B., et al., Indian J. Chem., 30B(8), pp.777-783 (1991)
VENUGOPALAN, B., et al., Eur. J. Med. Chem., 24, pp.611-614 (1989)

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 401/00-421/14
A61K 31/00- 31/80
A61P 1/00- 43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)