

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4435687号
(P4435687)

(45) 発行日 平成22年3月24日(2010.3.24)

(24) 登録日 平成22年1月8日(2010.1.8)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 D 401/14	(2006.01)	C O 7 D 401/14	C S P
C O 7 D 451/04	(2006.01)	C O 7 D 451/04	
C O 7 D 471/04	(2006.01)	C O 7 D 471/04	1 O 5 C
C O 7 D 495/04	(2006.01)	C O 7 D 495/04	1 O 5 Z
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	C O 7 D 495/04	1 O 8

請求項の数 2 (全 187 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-545964 (P2004-545964)	(73) 特許権者	503137975
(86) (22) 出願日	平成15年10月23日(2003.10.23)		ベーリンガー インゲルハイム ファルマ
(65) 公表番号	特表2006-505573 (P2006-505573A)		ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
(43) 公表日	平成18年2月16日(2006.2.16)		テル ハフツング ウント コンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/011763		コマンディトゲゼルシャフト
(87) 国際公開番号	W02004/037811		ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
(87) 国際公開日	平成16年5月6日(2004.5.6)		ハイム ビンガー シュトラーセ 173
審査請求日	平成17年4月22日(2005.4.22)	(74) 代理人	100082005
(31) 優先権主張番号	102 50 082.7		弁理士 熊倉 禎男
(32) 優先日	平成14年10月25日(2002.10.25)	(74) 代理人	100084009
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 小川 信夫
前置審査		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

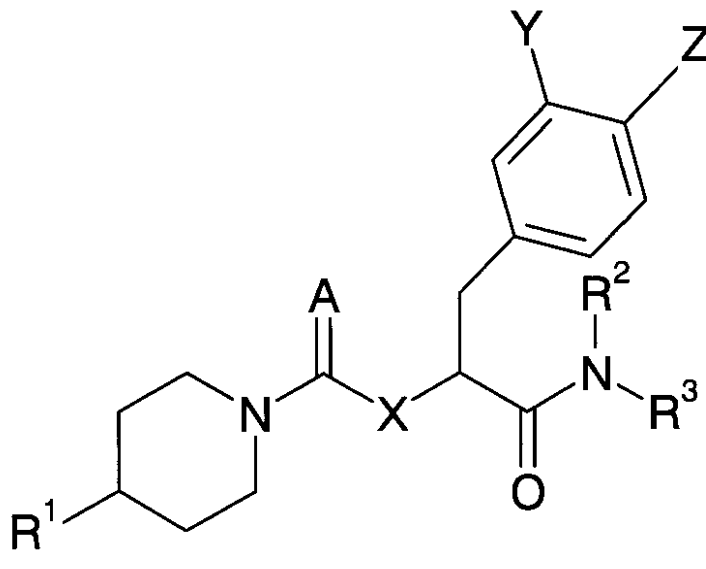
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 選択したCGRPアンタゴニスト、その製造方法及びその医薬組成物としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(I)の化合物



であって、該化合物が、

- (1) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,
- (2) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,
- (3) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-4,4'-ビピペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド,
- (4) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[2-1,4'-ビピペリジニル-1'-イル-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド, 10
- (5) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-アミド,
- (6) 4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{{1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,
- (7) 4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{{1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド, 20
- (8) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド,
- (9) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ベルヒドロ-アゼピン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル]-アミド,
- (10) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ベルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド, 30
- (11) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-4,4'-ビピペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド,
- (12) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,
- (13) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル]-アミド,
- (14) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド, 40
- (15) 4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,
- (16) 4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,
- (17) 4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラ 50

ジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(18) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド,

(19) 4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(20) 4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(21) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-アミド,

(22) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(23) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(24) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-1,4'-ビペリジニル-1'-イル-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド,

(25) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-アミド,

(27) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(4-モルフォリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド,

(28) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-エチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(29) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-(4-ジエチルアミノメチル-ピペリジン-1-イル)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド,

(30) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-[1,4]ジアゼパン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(31) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アゼチジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(32) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピペリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-アミド,

(33) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド,

(34) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド,

(35) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-

10

20

30

40

50

- カルボン酸-[(R)-2-オキソ-2-(4-ピペリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド,
- (36) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド,
- (37) 4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド,
- (38) 4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド, 10
- (39) 4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド,
- (40) 4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド,
- (41) 4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド, 20
- (42) (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレート,
- (43) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-(4-アゼチジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド,
- (44) {4-[1-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
- (45) {4-[1-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル}-酢酸エチル, 30
- (46) [1'-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-[4,4']ピペリジニル-1-イル]-酢酸エチル,
- (47) {4-[1-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル}-酢酸,
- (48) 4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド, 40
- (53) 2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン,
- (55) 4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジメチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,
- (56) 4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジメチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド, 50

(57) 4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[1-(3,4-diメチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-[4,4']ピピペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド,

(58) 2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン,

(59) 2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン,

そのエナンチオマー、ジアステレオマー及び塩からなる群から選ばれる化合物。

10

【請求項2】

請求項1に記載の化合物と、無機若しくは有機酸又は無機若しくは有機塩基との生理学的に許容しうる塩。

【発明の詳細な説明】

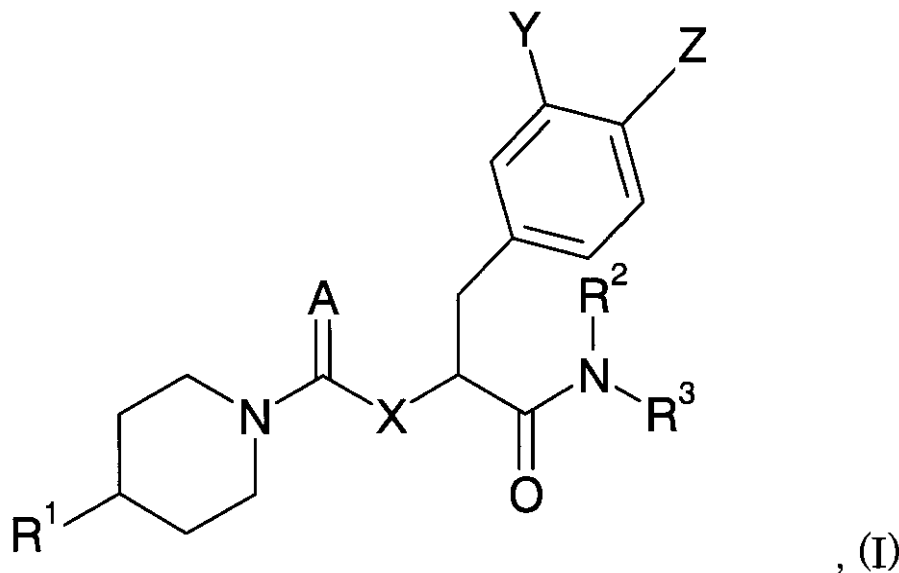
【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、下記一般式のCGRPアンタゴニスト、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、水和物、その混合物及び塩並びに該塩、特に無機若しくは有機酸とのその生理学的に許容しうる塩の水和物、これら化合物を含有する医薬組成物、その使用及びその製造方法に関する。

20

【化1】



30

【0002】

第1実施形態では、上記一般式(I)中、

Aは酸素若しくはイオウ原子、フェニルスルホニルイミノ又はシアノイミノ基を表し、
Xは酸素若しくはイオウ原子、イミノ基(任意にC₁₋₆-アルキル基で置換されていてもよい)又はメチレン基(任意にC₁₋₆-アルキル基で置換されていてもよい)を表し、

40

Y及びZは、相互独立的にそれぞれ直鎖若しくは分岐C₁₋₆-アルキル基(各メチレン基は2個までのフッ素原子で置換されていてもよく、かつ各メチル基は3個までのフッ素原子で置換されていてもよい)を表し、

同時に、上記アルキル基は、それらが結合している炭素原子と一緒に相互に結合して4-8-員環を形成していてもよく、

R¹は、飽和、一若しくは二不飽和5-7-員アザ、ジアザ、トリアザ、オキサアザ、チアアザ、チアジアザ又はS,S-ジオキソド-チアアザヘテロ環式基を表し、

上記ヘテロ環は、炭素又は窒素原子によって結合しており、

50

窒素原子に隣接した 1 又は 2 個のカルボニル又はチオカルボニル基を含み、

1 個の窒素原子のところアルキル基によって置換されていてもよく、

1 又は 2 個の炭素原子のところ、アルキル基、フェニル、フェニルメチル、ナフチル、ピフェニル、ピリジニル、ジアジニル、フリル、チエニル、ピロリル、1,3-オキサゾリル、1,3-チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、1-メチルピラゾリル、イミダゾリル又は1-メチルイミダゾリル基で置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよく、かつ

同時に、1つの上記不飽和ヘテロ環のオレフィン性二重結合がフェニル、ナフチル、ピリジン、ジアジン、1,3-オキサゾール、チエニル、フラン、チアゾール、ピロール、N-メチルピロール若しくはキノリン環、1H-キノリン-2-オン環（任意に窒素原子のところアルキル基によって置換されていてもよい）又はイミダゾール若しくはN-メチルイミダゾール環に縮合し、或いは1つの上記不飽和ヘテロ環の2個のオレフィン性二重結合がそれぞれフェニル環に縮合していてもよく、

【0003】

同時に、 R^1 に含まれるフェニル、ピリジニル、ジアジニル、フリル、チエニル、ピロリル、1,3-オキサゾリル、1,3-チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、1-メチルピラゾリル、イミダゾリル又は1-メチルイミダゾリル基並びに該炭素骨格中のベンゾ-、チエノ-、ピリド-及びジアジノ-縮合ヘテロ環は、さらにフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、フェニル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルコキシカルボニル、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アセチル、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、(4-モルフォリニル)カルボニル、(1-ピロリジニル)カルボニル、(1-ピペリジニル)カルボニル、(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)カルボニル、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル、メチレンジオキシ、アミノカルボニルアミノ、アルカノイル、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルフィニル又はトリフルオロメチルスルホニル基で-、二-又は三置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよく、

R^2 は、水素原子、

フェニルメチル基又は C_{2-7} -アルキル基（位でシクロヘキシル、フェニル、ピリジニル、ジアジニル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アセチルアミノ、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-(1-ピペリジニル)-1-ピペリジニル、4-モルフォリニル、ヘキサヒドロ-1H-1-アゼピニル、[ビス-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ、4-アルキル-1-ピペラジニル又は4-(-ヒドロキシ- C_{2-7} -アルキル)-1-ピペラジニル基によって置換されていてもよい）、

フェニル又はピリジニル基を表し、

同時に、上記ヘテロ環式基及びフェニル基は、さらに該炭素骨格内でフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、メチル、アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、シアノ、メチルスルホニルオキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルフィニル、トリフルオロメチルスルホニル、アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキルアミノ- C_{1-3} -アルキル又はジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル基によって-、二-又は三置換されていてもよく、かつ該置換基は同一又は異なってよく、

【0004】

R^3 は、水素原子又は C_{1-3} -アルキル基（任意にフェニル又はピリジニル基で置換されていてもよい）を表し、

同時に、該 C_{1-3} -アルキル基は、 R^2 中に存在するアルキル基又は R^2 中に存在するフェニル若しくはピリジニル環及びそれらが結合している窒素原子に結合して環を形成して

10

20

30

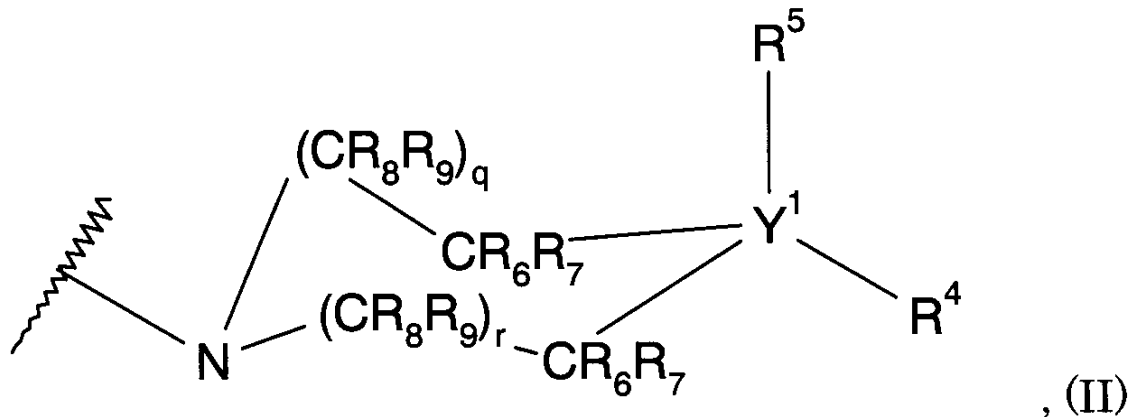
40

50

もよく、或いは

R^2 と R^3 が該閉鎖窒素原子と一緒に下記一般式の基を表し、

【化2】



10

(式中、

Y^1 は炭素原子を表し、又は R^5 が1対の自由電子の場合、 Y^1 が窒素原子を意味することもあり、

q 及び r は、 Y^1 が炭素原子の場合、数0、1又は2に等しく、或いは

q 及び r は、 Y^1 が窒素原子の場合、数1又は2に等しく、

20

【0005】

R^4 は、水素原子、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、シクロアルキル、アミノ- C_{2-7} -アルキル、アルキルアミノ- C_{2-7} -アルキル、ジアルキルアミノ- C_{2-7} -アルキル、アミノイミノメチル、アミノカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、シクロアルキルアミノカルボニルアミノ、フェニルアミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルアルキル、アミノカルボニルアミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル又はカルボキシアルキル基を表し、

或いは、 Y^1 が窒素原子を意味しない場合、カルボキシ、アミノメチル、アルキルアミノメチル又はジアルキルアミノメチル基、

フェニル、ピリジニル、ジアジニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジニルカルボニル又はフェニルカルボニル基(それぞれ該炭素骨格内でフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、アルキル、アルコキシ、メチルスルホニルオキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノメチル、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルカノイル、-(ジアルキルアミノ)アルカノイル、-(ジアルキルアミノ)アルキル、-(ジアルキルアミノ)ヒドロキシアルキル、-(カルボキシ)アルカノイル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルフィニル又はトリフルオロメチルスルホニル基によって一、二又は三置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよい)、

30

4-~10-員アザシクロアルキル基、6-~10-員オキサアザ、チアザ又はジアザシクロアルキル基、6-~10-員アザピシクロアルキル基、1-アルキル-4-ピペリジニルカルボニル又は4-アルキル-1-ピペラジニルカルボニル基を表し、

【0006】

同時に、上記単-及び二環式ヘテロ環は窒素又は炭素原子によって結合しており、

上記単-及び二環式ヘテロ環中、窒素、酸素若しくはイオウ原子に直接結合していないいずれのメチレン基も1又は2個のフッ素原子で置換されていてもよく、

上記単-及び二環式ヘテロ環並びに該環中の1-アルキル-4-ピペリジニルカルボニル-及び4-アルキル-1-ピペラジニルカルボニル基は、 C_{1-7} -アルキル基で一若しくは多置換され、フェニル- C_{1-3} -アルキル、アルカノイル、ジアルキルアミノ、フェニルカルボニル、

50

ピリジニルカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルカノイル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、シクロアルキル若しくはシクロアルキルアルキル基で一置換され、或いはシクロアルキルカルボニル、アザシクロアルキルカルボニル、ジアザシクロアルキルカルボニル又はオキサアザシクロアルキルカルボニル基（該環内で任意にアルキル-置換されていてもよい）で置換されていてもよく、

同時に、これら置換基中に含まれる脂環式部分は、それぞれ3~10個の環員を含み、かつヘテロ脂環式部分はそれぞれ4~10個の環員を含み、かつ

上記基中に含まれるフェニル及びピリジニル基は、順次フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、アルキル、アルコキシ、メチルスルホニルオキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノメチル、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルカノイル、-(ジアルキルアミノ)アルカノイル、-(カルボキシ)アルカノイル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルフィニル又はトリフルオロメチルスルホニル基で一、二又は三置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよく、

【0007】

R⁵は、水素原子、

C₁₋₄-アルキル基（不飽和アルキル基は 1位でフェニル、ピリジニル、ジアジニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-モルフォリニル又はヘキサヒドロ-1H-1-アゼピニル基によって置換されていてもよい）、

アルコキシカルボニル、シアノ若しくはアミノカルボニル基を表し、又はY¹が窒素原子の場合、1対の自由電子を意味することもあり、

又はY¹が窒素原子でない場合、フッ素原子を意味することもあり、或いは

R⁴及びR⁵がY¹と一緒に4~7員脂環式環を表し（メチレン基は-NH又は-N(アルキル)-基で置換されていてもよい）、

同時に上記基R⁴中の窒素原子に結合している水素原子は保護基で置換されていてもよく、

R⁶及びR⁷（同一又は異なってよい）は、各場合水素原子、C₁₋₃-アルキル若しくはジアルキルアミノ基を表し、又はY¹が窒素原子でない場合、フッ素原子を意味することもあり、かつ

R⁸及びR⁹（同一又は異なってよい）はそれぞれ水素原子又はC₁₋₃-アルキル基を表す）

同時に、別に明記しない限り、すべての上記アルキル及びアルコキシ基並びに指定した他の基中に存在するアルキル基は、1~7個の炭素原子を含み、かつ直鎖若しくは分岐していてもよく、各メチレン基は2個までのフッ素原子で置換されていてもよく、各メチル基は3個までのフッ素原子で置換されていてもよく、

すべての上記シクロアルキル基並びに指定した他の基中に存在するシクロアルキル基は、別に明記しない限り、3~10個の炭素原子を含み、各メチレン基は2個までのフッ素原子で置換されていてもよく、

【0008】

すべての上記芳香族及びヘテロ芳香族基は、さらにフッ素、塩素若しくは臭素原子、シアノ又はヒドロキシ基で一、二又は三置換されていてもよく、かつ該置換基は同一又は異なってよく、かつ

前述及び引き続き定義で言及する保護基は、ペプチド化学から周知の保護基、特にフェニルアルコキシカルボニル基（該アルコキシ部分内に1~3個の炭素原子を有し、任意に、該フェニル核内でハロゲン原子、ニトロ若しくはフェニル基又は1若しくは2個のメトキシ基によって置換されていてもよい）、

例えば、ベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロ-ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル、2-クロロ-ベンジルオキシカルボニル、3-クロロ-ベンジルオキシカルボニル、4-クロロ-ベンジルオキシカルボニル、4-ピフェニル-、-ジメチル-ベンジルオキシカルボニル又は3,5-ジメトキシ-、-ジメチル-ベンジルオキシカルボニル基、

アルコキシカルボニル基（該アルキル部分内に全部で1～5個の炭素原子を有する）、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、1-メチルプロポキシカルボニル、2-メチルプロポキシ-カルボニル又はtert.ブチルオキシカルボニル基、

アリルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロ-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル若しくは9-フルオレニルメトキシカルボニル基又はホルミル、アセチル若しくはトリフルオロアセチル基を意味する。

【0009】

本発明の第2実施形態は、式中、

A、X、Y、Z、 R^2 及び R^3 は第1実施形態で述べたとおりに定義され、かつ

R^1 は一-若しくは二飽和の5-～7-員アザ、ジアザ、トリアザ又はチアザヘテロ環式基を表し、

上記ヘテロ環は炭素又は窒素原子によって結合しており、

窒素原子に隣接した1又は2個のカルボニル基を含み、

炭素原子のところフェニル、ピリジニル、ジアジニル、チエニル、ピロリル、1,3-チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル又は1-メチルピラゾリル基で置換されていてもよく、かつ

1つの上記不飽和ヘテロ環のオレフィン性二重結合は、フェニル、ナフチル、ピリジン、ジアジン、チエニル若しくはキノリン環又は1H-キノリン-2-オン環（任意に窒素原子のところメチル基によって置換されていてもよい）に縮合していてもよく、

同時に、 R^1 中に含まれる該フェニル、ピリジニル、ジアジニル、チエニル、ピロリル、1,3-チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル若しくは1-メチルピラゾリル基並びに該炭素骨格中のベンゾ-、ピリド-及びジアジノ-縮合ヘテロ環は、さらにフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、アルキル、アルコキシ、ニトロ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アセチルアミノ、アセチル、シアノ、ジフルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシ基で一-、二-又は三置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよく、

同時に、上記アルキル基又は上記基中に含まれるアルキル基は、別に明言しない限り、1～7個の炭素原子を含み、分岐若しくは不分岐でよく、各メチレン基は2個までのフッ素原子で置換されていてもよく、各メチル基は3個までのフッ素原子で置換されていてもよく、かつ

上記芳香族及びヘテロ芳香族基は、さらにフッ素、塩素若しくは臭素原子又はシアノ若しくはヒドロキシ基で一-、二-又は三置換されていてもよく、かつ該置換基は同一又は異なってよい、上記一般式(I)の化合物を含む。

【0010】

本発明の第3実施形態は、式中、

A、X、Y、Z、 R^2 及び R^3 は第1実施形態で述べたとおりに定義され、かつ

R^1 は一不飽和の5-～7-員ジアザ又はトリアザヘテロ環式基を表し、

同時に、上記ヘテロ環は窒素原子によって結合しており、

窒素原子に隣接したカルボニル基を含み、

さらに炭素原子のところフェニル基によって置換されていてもよく、かつ

1つの上記不飽和ヘテロ環のオレフィン性二重結合はフェニル、チエニル又はキノリン環に縮合していてもよく、

同時に、 R^1 中に含まれる該フェニル基並びに該炭素骨格中のベンゾ-縮合ヘテロ環は、さらにフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、メチル、メトキシ、ニトロ、ジフルオロ

10

20

30

40

50

メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アセチルアミノ、アセチル、シアノ、ジフルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシ基で一、二又は三置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよいが、好ましくは置換されず、或いはフッ素、塩素若しくは臭素原子又はメチル若しくはメトキシ基で一置換されており、

同時に、別に明言しない限り、すべての上記アルキル基及び他の基中に存在するアルキル基は、1~7個の炭素原子を含み、直鎖若しくは分岐していてもよく、かつ上記芳香族及びヘテロ芳香族基は、さらにフッ素、塩素若しくは臭素原子又はシアノ若しくはヒドロキシ基で一、二又は三置換されていてもよく、かつ該置換基は同一又は異なってよい、上記一般式(I)の化合物を含む。

10

【0011】

本発明の第4実施形態は、式中、

A、X、Y、Z、 R^2 及び R^3 は第1実施形態で述べたとおりに定義され、かつ

R^1 は、4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(5-オキソ-4,5,7,8-テトラヒドロ-2-チア-4,6-ジアザ-アズレン-6-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-チエノ[3,2-d]-1,3-ジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-チエノ[2,3-d]-1,3-ジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル又は4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル基を表し、

20

同時に、該炭素骨格中の上記単-及び二環式ヘテロ環はメトキシ基で一置換されていてもよく、

上記芳香族及びヘテロ芳香族基は、さらにフッ素、塩素若しくは臭素原子、シアノ又はヒドロキシ基で一、二又は三置換されていてもよく、かつ該置換基は同一又は異なってよい、上記一般式(I)の化合物を含む。

【0012】

30

本発明の第5実施形態は、式中、

A、X、Y、Z及び R^1 は第1実施形態で述べたとおりに定義され、かつ

R^2 は、水素原子又は

フェニルメチル基若しくは C_{2-7} -アルキル基(位でフェニル、ピリジニル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アセチルアミノ、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルフォリニル、[ビス-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ基で置換されていてもよい)を表し、

同時に、上記ヘテロ環式基及びフェニル基は、さらに該炭素骨格内でフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、メチル、アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキルアミノ- C_{1-3} -アルキル又はジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル基で一、二又は三置換されていてもよく、かつ該置換基は同一又は異なってよく、

40

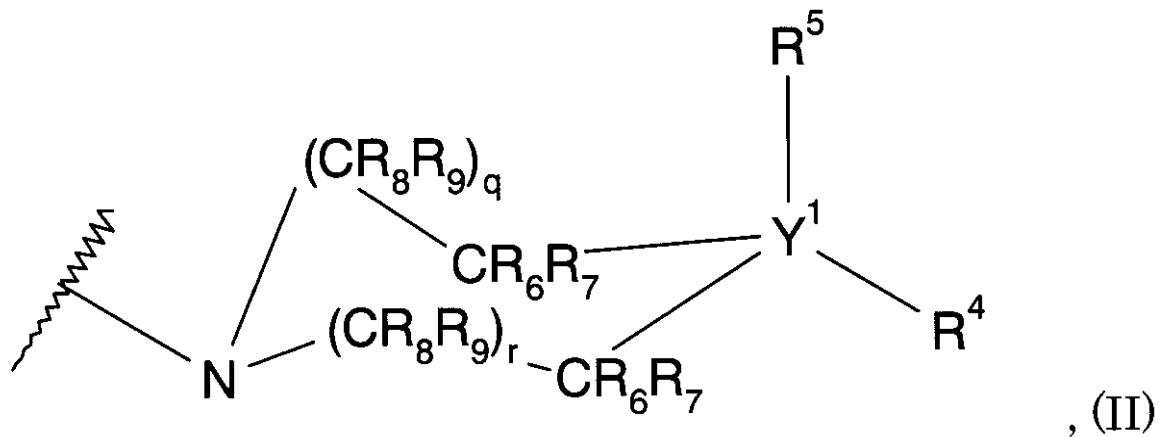
R^3 は、水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表し、

同時に、該 C_{1-3} -アルキル基は R^2 中に存在するアルキル基又は R^2 中に存在するフェニル若しくはピリジル環及びそれらが結合している窒素原子に結合して5-~7-員環を形成していてもよく、或いは

【0013】

50

R^2 と R^3 が該閉鎖窒素原子と一緒に下記一般式の基を表し、
【化3】



(式中、

Y^1 は炭素原子を表し、又は R^5 が1対の自由電子の場合、 Y^1 が窒素原子を意味することもあり、

q 及び r は、 Y^1 が炭素原子の場合、数0又は1に等しく、或いは

q 及び r は、 Y^1 が窒素原子の場合、数1又は2に等しく、

R^4 は水素原子、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ基を表し、

或いは、 Y^1 が窒素原子でない場合、ジアルキルアミノメチル基、

フェニル、ピリジニル若しくはジアジニル基(各場合フッ素、塩素若しくは臭素原子又はトリフルオロメチルカルボニル、メチル若しくはメトキシ基で置換されていてもよい)、4-~7-員アザシクロアルキル基、6-~7-員オキサアザ若しくはジアザシクロアルキル基又は7-~9-員アザビシクロアルキル基を表し、

同時に、上記単-及び二環式ヘテロ環は窒素又は炭素原子によって結合しており、

上記単-及び二環式ヘテロ環中、窒素、酸素又はイオウ原子に直接結合していないいずれのメチレン基も1又は2個のフッ素原子で置換されていてもよく、かつ

上記単-及び二環式ヘテロ環は、 C_{1-3} -アルキル基、ベンジル、 C_{3-6} -シクロアルキルアルキル、 C_{1-4} -アルカノイル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ若しくは C_{1-3} -アルキルスルホニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシ若しくはカルボキシアルキル基で置換されていてもよく、

R^5 は水素原子、 C_{1-3} -アルキル基を表し、又は、

Y^1 が窒素原子の場合、 R^5 が1対の自由電子を意味することもあり、

R^6 及び R^7 (同一又は異なってよい)は、各場合水素原子又は C_{1-3} -アルキル基若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基を表し、かつ

【0014】

R^8 及び R^9 (同一又は異なってよい)は、各場合水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表す)

同時に、別に明言しない限り、すべての上記アルキル基及び他の基中に存在するアルキル基は1~7個の炭素原子を含み、直鎖若しくは分岐していてもよく、かつ上記芳香族及びヘテロ芳香族基は、さらにフッ素、塩素若しくは臭素原子又はシアノ若しくはヒドロキシ基で一-、二-又は三置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよい、上記一般式(I)の化合物を含む。

【0015】

本発明の第6実施形態は、式中、

A、X、Y、Z及び R^1 は第1実施形態で前述したとおりに定義され、かつ

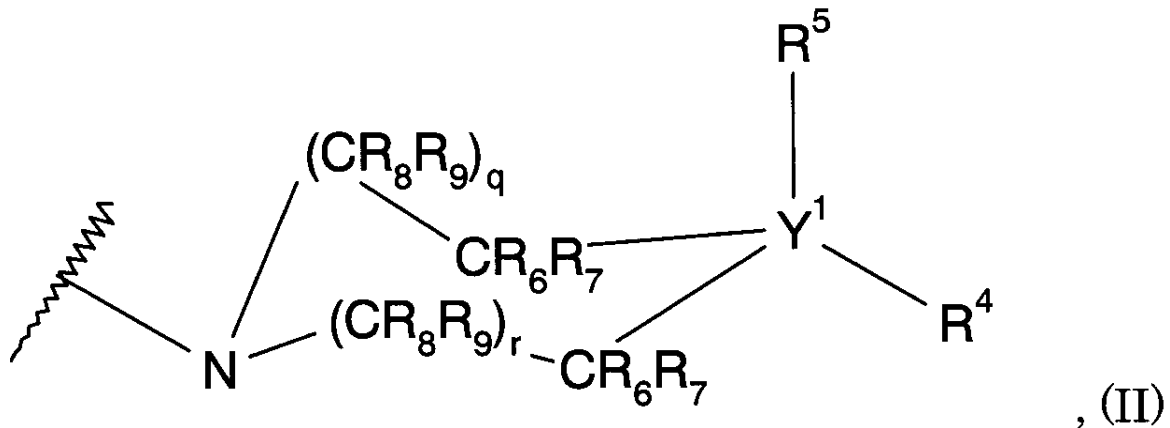
R^2 がフェニルメチル基又は C_{2-7} -アルキル基(位でフェニル、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ基によって置換されていてもよい)を表し、

同時に、上記フェニル基は、アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキルアミノ- C_{1-3} -アル

キル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよく、
 R³が水素原子又はC₁₋₃-アルキル基を表し、或いは
 R²とR³がそれらが結合している窒素原子と一緒に7-ジメチルアミノメチル-1,2,4,5-
 テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル基を表し、或いは
 R²とR³が該閉鎖窒素原子と一緒に下記一般式の基を表し、

【0016】

【化4】



(式中、

Y¹は炭素原子を表し、又はR⁵が1対の自由電子の場合、Y¹が窒素原子を意味することもあり、

q及びrは、Y¹が炭素原子の場合、数0又は1に等しく、或いは

q及びrは、Y¹が窒素原子の場合、数1又は2に等しく、

R⁴は水素原子、

フェニル若しくはピリジニル基(各場合フッ素、塩素若しくは臭素原子、トリフルオロメチルカルボニル、メチル若しくはメトキシ基で置換されていてもよい)、

ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ペルヒドロ-アゼピン-1-イル、4-メチル-ペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、ピペラジン-1-イル、4-アセチル-ピペラジン-1-イル、4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、4-エチル-ピペラジン-1-イル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、モルフォリン-4-イル、4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル、8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル、ピリジン-4-イル、3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル、1-エチル-ピペリジン-4-イル、4-アミノ-ピペリジン-1-イル、4-(ジメチルアミノ)-ピペリジン-1-イル、4-(ジエチルアミノメチル)-ピペリジン-1-イル、p-トリフルオロメチルカルボニル-フェニル、1-ベンジル-ピペリジン-4-イル、4-ベンジル-ピペラジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、1-(メトキシカルボニルメチル)-ピペリジン-4-イル、1-(エトキシカルボニルメチル)-ピペリジン-4-イル、4-(エトキシカルボニルメチル)-ピペラジン-1-イル、1-カルボキシメチル-ピペリジン-4-イル、4-カルボキシメチル-ピペラジン-1-イル、4-メチルスルホニル-ピペラジン-1-イル又は4-メチル-ピペラジン-1-イル基を表し、

R⁵は水素原子を表し、又はY¹が窒素原子の場合、R⁵が1対の自由電子を意味することもあり、

【0017】

R⁶及びR⁷は、各場合水素原子又はジメチルアミノ基を表し、かつ

R⁸及びR⁹は、各場合水素原子を表す)、

同時に、別に明言しない限り、すべての上記アルキル基及び他の基中に存在するアルキル基は1~7個の炭素原子を含み、直鎖若しくは分岐していてもよく、かつ上記芳香族及びヘテロ芳香族基は、さらにフッ素、塩素若しくは臭素原子、シアノ若しくはヒドロキシ基で一、二-又は三置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよい、上記一般式(

10

20

30

40

50

I)の化合物を含み、

同時に、上述したすべての実施形態において、式中、

(i) Aが酸素原子、シアノイミノ又はフェニルスルホニルイミノ基を表し、

Xが酸素原子、イミノ又はメチレン基を表し、かつ

Y及びZが相互独立的にそれぞれ直鎖若しくは分岐C₁₋₄-アルキル基(各メチレン基は2個までのフッ素原子で置換されていてもよく、かつ各メチル基は3個までのフッ素原子で置換されていてもよい)を表し、

【0018】

同時に、上記アルキル基はそれらが結合している炭素原子と一緒に相互に結合して5-~7-員環を形成していてもよい、当該化合物は特別に重要であり、かつ

式中、

(ii) Aが酸素原子又はシアノイミノ基を表し、

Xが酸素原子、イミノ又はメチレン基を表し、かつ

Y及びZが相互独立的にそれぞれメチル又はエチル基(各メチレン基は2個までのフッ素原子で置換されていてもよく、かつ各メチル基は3個までのフッ素原子で置換されていてもよい)を表し、

同時に、上記メチル及びエチル基はそれらが結合している炭素原子と一緒に相互に結合して5-~6-員環を形成していてもよい、当該化合物は特に格別に重要である。

【0019】

本発明の第7実施形態は、式中、

Aは酸素原子、シアノイミノ又はフェニルスルホニルイミノ基を表し、

Xは酸素若しくはイオウ原子、イミノ基(任意にC₁₋₆-アルキル基で置換されていてもよい)又はメチレン基(任意にC₁₋₆-アルキル基で置換されていてもよい)を表し、

Y及びZは相互独立的にそれぞれ直鎖若しくは分岐C₁₋₆-アルキル基(各メチレン基は2個までのフッ素原子で置換されていてもよく、かつ各メチル基は3個までのフッ素原子で置換されていてもよい)を表し、

同時に、上記アルキル基はそれらが結合している炭素原子と一緒に相互に結合して4-~8-員環を形成していてもよく、

R¹は一不飽和の5-~7-員ジアザ又はトリアザヘテロ環式基を表し、

同時に、上記ヘテロ環は窒素原子によって結合しており、

窒素原子に隣接したカルボニル基を含み、

さらに炭素原子のところでフェニル基によって置換されていてもよく、かつ

1つの上記不飽和ヘテロ環のオレフィン性二重結合がフェニル、チエニル又はキノリン環に縮合していてもよく、

【0020】

同時に、R¹中に含まれる該フェニル基及び該炭素骨格内のベンゾ-縮合ヘテロ環は、さらにフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、メチル、メトキシ、ニトロ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アセチルアミノ、アセチル、シアノ、ジフルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシ基で一、二-又は三置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよいが、好ましくは置換されず、或いはフッ素、塩素若しくは臭素原子又はメチル若しくはメトキシ基で一置換されており、

R²は水素原子又は

フェニルメチル基若しくはC₂₋₇-アルキル基(位でフェニル、ピリジニル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アセチルアミノ、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルフォリニル又は[ビス-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ基によって置換されていてもよい)を表し、

同時に、上記ヘテロ環式基及びフェニル基は、該炭素骨格内でさらにフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、メチル、アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、

10

20

30

40

50

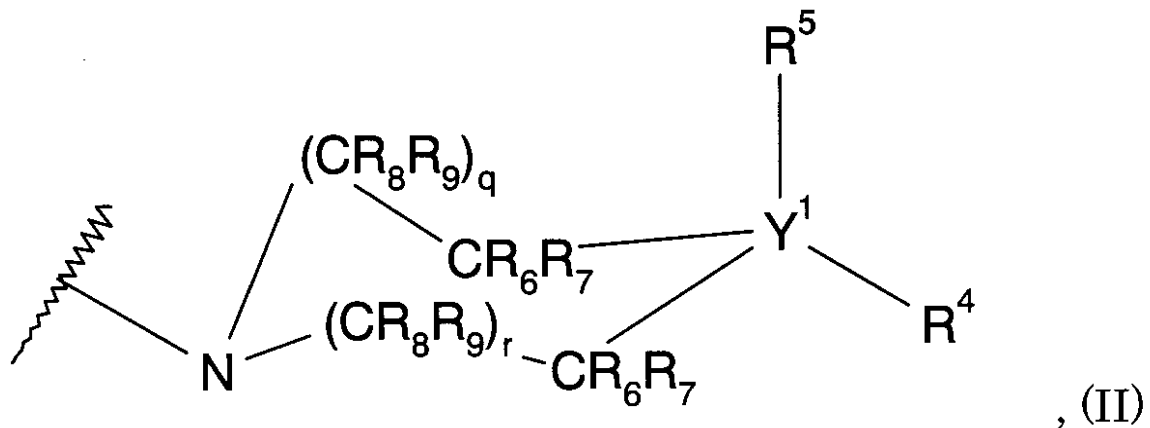
ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキルアミノ- C_{1-3} -アルキル又はジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル基によって一、二又は三置換されていてもよく、かつ該置換基は同一又は異なってよく、

【0021】

R^3 は水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表し、
同時に、該 C_{1-3} -アルキル基は、 R^2 中に存在するアルキル基又は R^2 中に存在するフェニル若しくはピリジル環及びそれらが結合している窒素原子に結合して5-~7-員環を形成しているてもよく、或いは

R^2 と R^3 が該閉鎖窒素原子と一緒に下記一般式の基を表し、

【化5】



(式中、

Y^1 は炭素原子を表し、又は R^5 が1対の自由電子の場合、 Y^1 が窒素原子を意味することもあり、

q 及び r は、 Y^1 が炭素原子の場合、数0又は1に等しく、或いは

q 及び r は、 Y^1 が窒素原子の場合、数1又は2に等しく、

R^4 は水素原子、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ基を表し、

或いは、 Y^1 が窒素原子でない場合、ジアルキルアミノメチル基、

フェニル、ピリジニル若しくはジアジニル基(各場合フッ素、塩素若しくは臭素原子、トリフルオロメチルカルボニル、メチル若しくはメトキシ基で置換されていてもよい)、

4-~7-員アザシクロアルキル基、6-~7-員オキサアザ若しくはジアザシクロアルキル基又は7-~9-員アザピシクロアルキル基を表し、

【0022】

同時に、上記単-及び二環式ヘテロ環は窒素又は炭素原子によって結合しており、上記単-及び二環式ヘテロ環中、窒素、酸素又はイオウ原子に直接結合していないいずれのメチレン基も1又は2個のフッ素原子で置換されていてもよく、かつ

上記単-及び二環式ヘテロ環は、 C_{1-3} -アルキル基、ベンジル、 C_{3-6} -シクロアルキルアルキル、 C_{1-4} -アルカノイル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ若しくは C_{1-3} -アルキルスルホニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシ若しくはカルボキシアルキル基で置換されていてもよく、

R^5 は水素原子、 C_{1-3} -アルキル基を表し、又は、

Y^1 が窒素原子の場合、 R^5 が1対の自由電子を意味することもあり、

R^6 及び R^7 (同一又は異なってよい)は、各場合水素原子又は C_{1-3} -アルキル若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基を表し、かつ

R^8 及び R^9 (同一又は異なってよい)は、各場合水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表す)

同時に、別に明言しない限り、上記アルキル基又は上記基中に含まれるアルキル基は、

1~7個の炭素原子を含み、分岐若しくは不分岐でよく、かつ上記芳香族及びヘテロ芳香族基は、さらにフッ素、塩素若しくは臭素原子、シアノ若しくはヒドロキシ基で一、二、又は三置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよい、上記一般式(I)の化合物を含む。

【0023】

本発明の第8実施形態は、式中、

Aは酸素原子、シアノイミノ又はフェニルスルホニルイミノ基を表し、

Xは酸素原子、イミノ又はメチレン基を表し、

Y及びZは相互独立的にそれぞれ直鎖若しくは分岐C₁₋₆-アルキル基(各メチレン基は2個までのフッ素原子で置換されていてもよく、かつ各メチル基は3個までのフッ素原子で置換されていてもよい)を表し、

同時に、上記アルキル基はそれらが結合している炭素原子と一緒に相互に結合して5-7員環を形成していてもよく、

R¹は、4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(5-オキソ-4,5,7,8-テトラヒドロ-2-チア-4,6-ジアザ-アズレン-6-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-チエノ[3,2-d]-1,3-ジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-チエノ[2,3-d]-1,3-ジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル又は4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル基を表し、

同時に、該炭素骨格中の上記単-及び二環式ヘテロ環はさらにメトキシ基で一置換されていてもよく、

【0024】

R²はフェニルメチル基又はC₂₋₇-アルキル基(位でフェニル、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ基によって置換されていてもよい)を表し、

同時に、上記フェニル基はアミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよく、

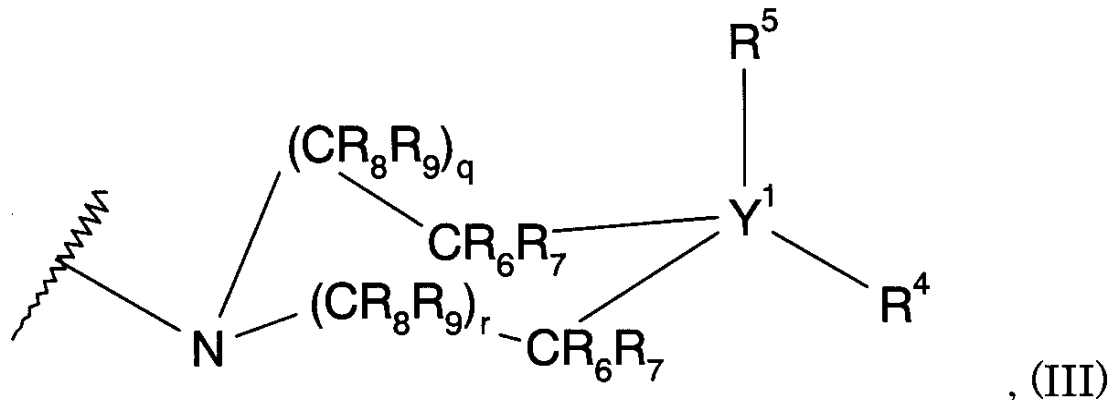
R³は水素原子又はC₁₋₃-アルキル基を表し、或いは

R²とR³が、それらが結合している窒素原子と一緒に7-ジメチルアミノメチル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル基を表し、或いは

R²とR³が該閉鎖窒素原子と一緒に下記一般式の基を表し、

【0025】

【化6】



(式中、

Y¹は炭素原子を表し、又はR⁵が1対の自由電子の場合、Y¹が窒素原子を意味するこ

ともあり、

q 及び r は、Y¹が炭素原子の場合、数 0 又は 1 に等しく、或いは

q 及び r は、Y¹が窒素原子の場合、数 1 又は 2 に等しく、

R⁴は水素原子、

フェニル若しくはピリジニル基（各場合、フッ素、塩素若しくは臭素原子、トリフルオロメチルカルボニル、メチル若しくはメトキシ基で置換されていてもよい）、

ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ペルヒドロ-アゼピン-1-イル、4-メチル-ペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、1-エチル-ピペリジン-4-イル、ピペラジン-1-イル、4-アセチル-ピペラジン-1-イル、4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、4-エチル-ピペラジン-1-イル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、4-モルフォリン-4-イル、4,4-ジフルオロ-1-ピペリジン-1-イル、8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル、ピリジン-4-イル、3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル、1-エチル-ピペリジン-4-イル、4-アミノ-ピペリジン-1-イル、4-(ジメチルアミノ)-ピペリジン-1-イル、4-(ジエチルアミノメチル)-ピペリジン-1-イル、p-トリフルオロメチルカルボニル-フェニル、1-ベンジル-ピペリジン-4-イル、4-ベンジル-ピペラジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、1-(メトキシカルボニルメチル)-ピペリジン-4-イル、1-(エトキシカルボニルメチル)-ピペリジン-4-イル、4-(エトキシカルボニルメチル)-ピペラジン-1-イル、1-カルボキシメチル-ピペリジン-4-イル、4-カルボキシメチル-ピペラジン-1-イル、4-メチルスルホニル-ピペラジン-1-イル又は4-メチル-ピペラジン-1-イル基を表し、

【0026】

R⁵は水素原子を表し、又はY¹が窒素原子の場合、R⁵が1対の自由電子を意味することもあり、

R⁶及びR⁷は、各場合水素原子又はジメチルアミノ基を表し、かつ

R⁸及びR⁹は、各場合水素原子を表す）、

同時に、別に明言しない限り、すべての上記アルキル基及び他の基中に存在するアルキル基は、1~7個の炭素原子を含み、直鎖若しくは分岐してよく、かつ上記芳香族及びヘテロ芳香族基はさらにフッ素、塩素若しくは臭素原子又はシアノ若しくはヒドロキシ基で一、二又は三置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよい、上記一般式(I)の化合物を含む。

【0027】

本発明の第9実施形態は、式中、

Aは酸素原子又はシアノイミノ基を表し、

Xは酸素原子、イミノ又はメチレン基を表し、かつ

Y及びZは相互独立的にそれぞれメチル又はエチル基（各メチレン基は2個までのフッ素原子で置換されていてもよく、かつ各メチル基は3個までのフッ素原子で置換されていてもよい）を表し、

同時に、上記メチル及びエチル基はそれらが結合している炭素原子と一緒に相互に結合して5-~6-員環を形成していてもよく、

R¹は、4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(5-オキソ-4,5,7,8-テトラヒドロ-2-チア-4,6-ジアザ-アズレン-6-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-チエノ[3,2-d]-1,3-ジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル、4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-チエノ[2,3-d]-1,3-ジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル又は4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-イル基を表し、

10

20

30

40

50

【0028】

同時に、上記単-及び二環式ヘテロ環は、それぞれ該炭素骨格内でメトキシ基によって一置換されているとしてもよく、

R^2 はフェニルメチル基又は C_{2-7} -アルキル基（位でフェニル、アミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ基によって置換されているともよい）を表し、

同時に、上記フェニル基はアミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキルアミノ- C_{1-3} -アルキル又はジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル基で置換されているとしてもよく、

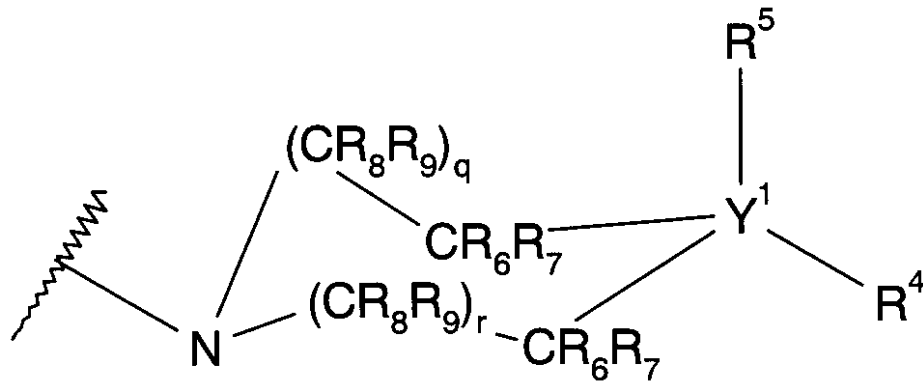
R^3 は水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表し、或いは

R^2 と R^3 が、それらが結合している窒素原子と一緒に7-ジメチルアミノメチル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル基を表し、或いは

R^2 と R^3 が該閉鎖窒素原子と一緒に下記一般式の基を表し、

【0029】

【化7】



(式中、

Y^1 は炭素原子を表し、又は R^5 が1対の自由電子の場合、 Y^1 が窒素原子を意味することもあり、

q 及び r は、 Y^1 が炭素原子の場合、数0又は1に等しく、或いは

q 及び r は、 Y^1 が窒素原子の場合、数1又は2に等しく、

R^4 は水素原子、

フェニル若しくはピリジニル基（各場合、フッ素、塩素若しくは臭素原子、トリフルオロメチルカルボニル、メチル若しくはメトキシ基で置換されているともよい）、

ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ペルヒドロ-アゼピン-1-イル、4-メチル-ペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、1-エチル-ピペリジン-4-イル、

ピペラジン-1-イル、4-アセチル-ピペラジン-1-イル、4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、4-エチル-ピペラジン-1-イル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル、

ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、4-モルフォリン-4-イル、4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル、8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル、ピリジン-4-イル、

3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル、1-エチル-ピペリジン-4-イル、4-アミノ-ピペリジン-1-イル、4-(ジメチルアミノ)-ピペリジン-1-イル、4-(ジエチルアミノ

メチル)-ピペリジン-1-イル、p-トリフルオロメチルカルボニル-フェニル、1-ベンジル-ピペリジン-4-イル、

4-ベンジル-ピペラジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、1-(メトキシカルボニルメチル)-ピペリジン-4-イル、

1-(エトキシカルボニルメチル)-ピペリジン-4-イル、4-(エトキシカルボニルメチル)-ピペラジン-1-イル、1-カルボキシメチル-ピペリジン-4-イル、

4-カルボキシメチル-ピペラジン-1-イル、4-メチルスルホニル-ピペラジン-1-イル又は4-メチル-ピペラジン-1-イル基を表し、

R^5 は水素原子を表し、又は Y^1 が窒素原子の場合、 R^5 が1対の自由電子を意味することもあり、

R^6 及び R^7 は、各場合水素原子又はジメチルアミノ基を表し、かつ

R^8 及び R^9 は、各場合水素原子を表す)、

10

20

30

40

50

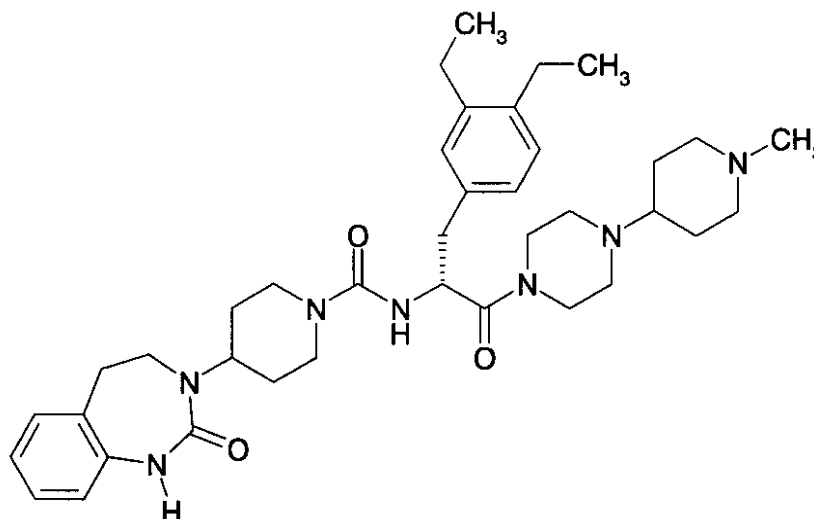
同時に、別に明言しない限り、すべての上記アルキル基及び他の基中に存在するアルキル基は、1~7個の炭素原子を含み、直鎖若しくは分岐してよく、かつ上記芳香族及びヘテロ芳香族基は、さらにフッ素、塩素若しくは臭素原子又はシアノ若しくはヒドロキシ基で一-、二-又は三置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよい、上記一般式(I)の化合物を含む。

【0030】

上記一般式(I)の最も特に好ましい化合物の例として以下の化合物が挙げられる。

【化8】

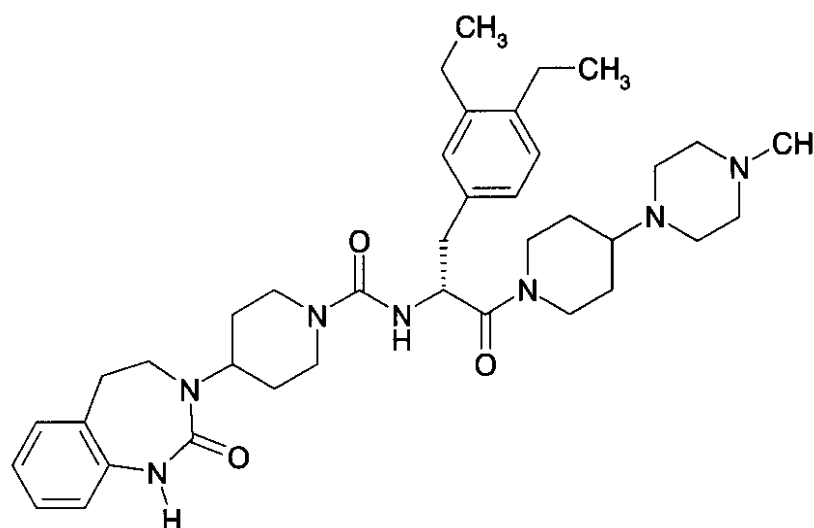
(1)



4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化9】

(2)

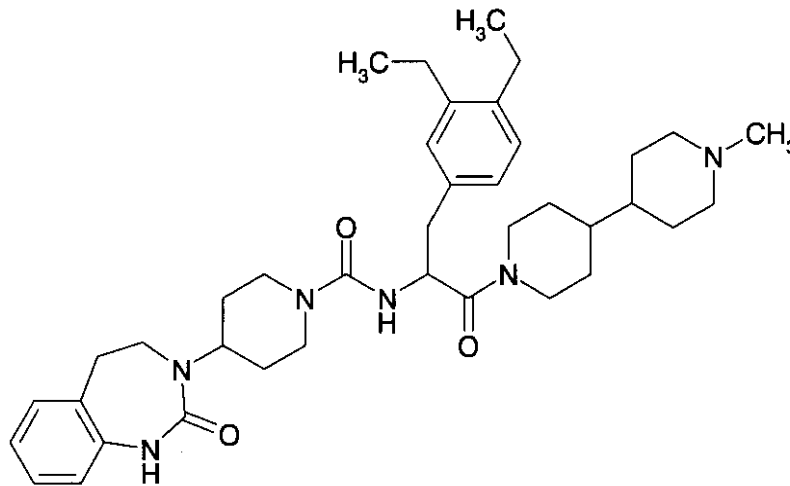


4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【 0 0 3 1 】

【 化 1 0 】

(3)



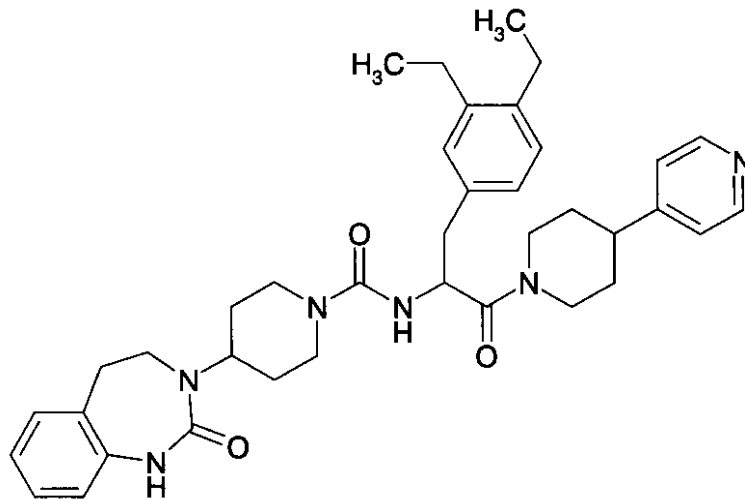
10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-4,4'-ビピペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【 化 1 1 】

20

(4)



30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-4,4'-ビピペリジニル-1-イル)-エチル]-アミド

40

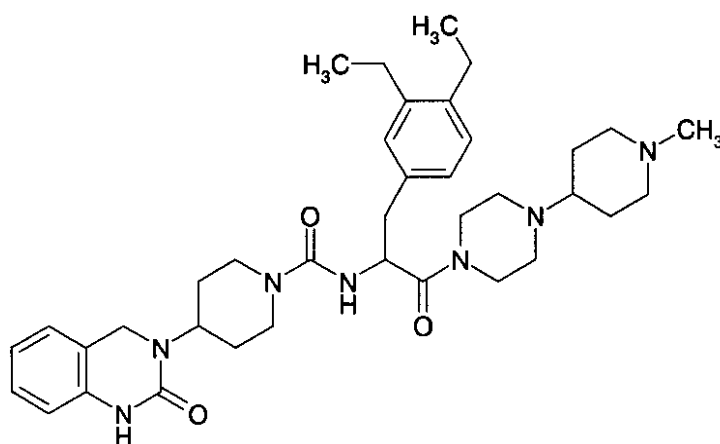
50

4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸- {1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【0033】

【化15】

(8)

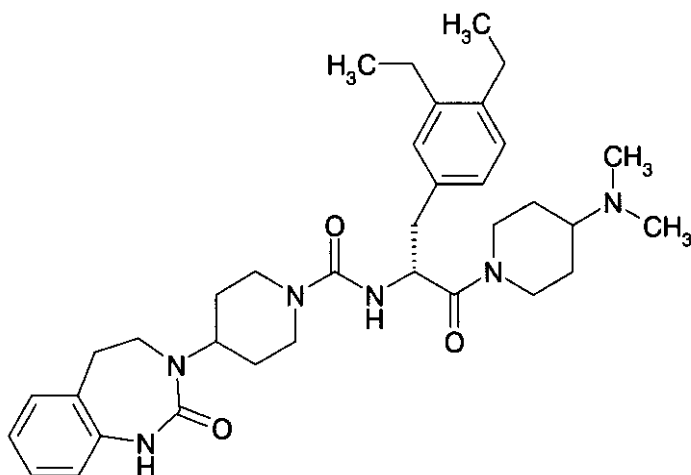


10

4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸- {1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化16】

(9)

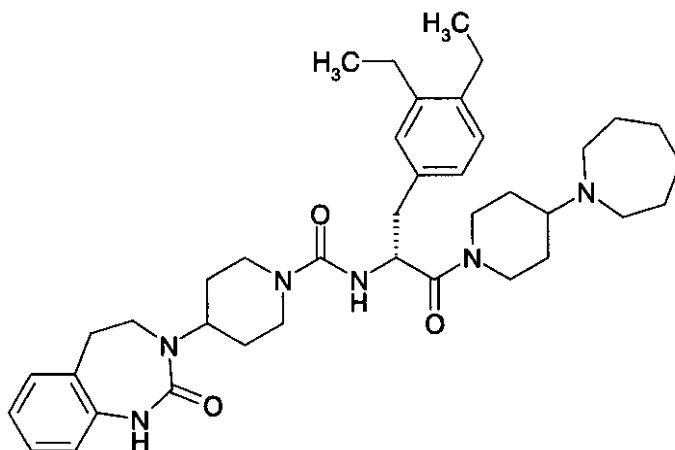


30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化17】

(10)



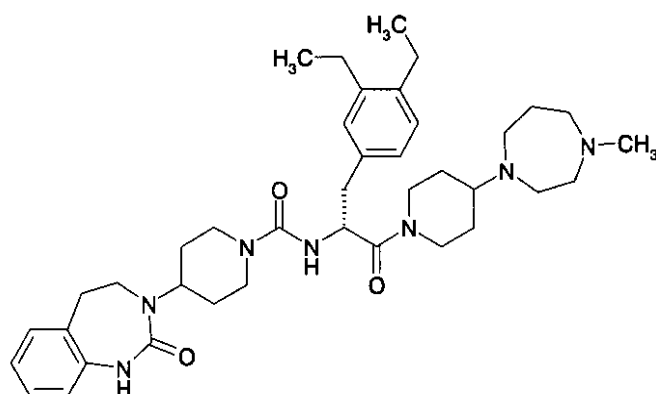
10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ペルヒドロ-アゼピン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-アミド

【0034】

【化18】

(11)

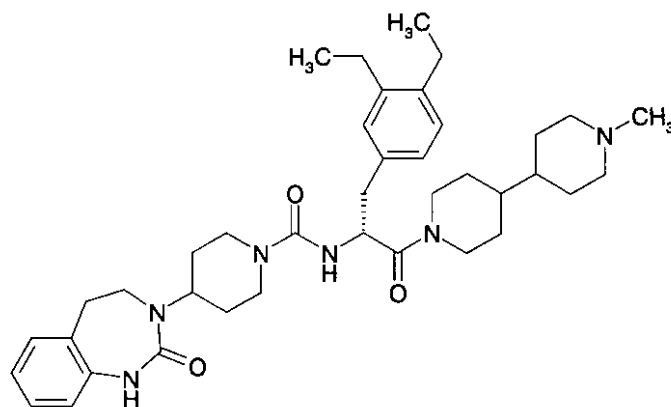


20

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-アミド

【化19】

(12)

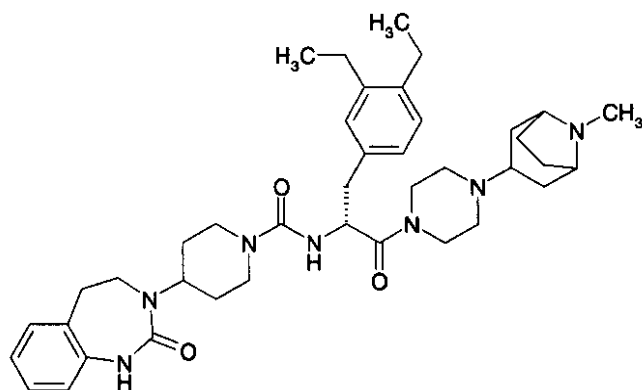


40

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-4,4'-ピペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化20】

(13)



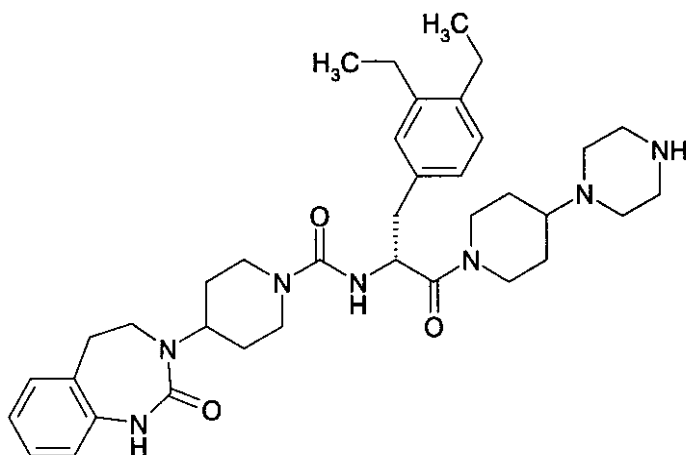
10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【0035】

【化21】

(14)



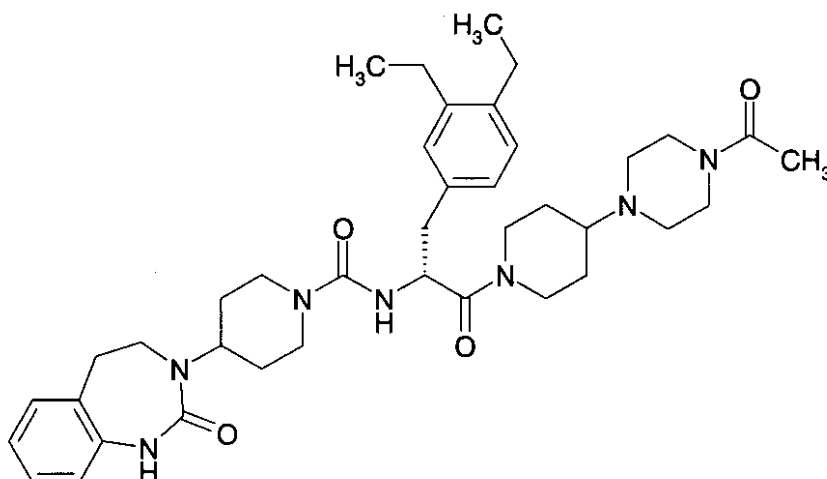
20

30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-アミド

【化22】

(15)



40

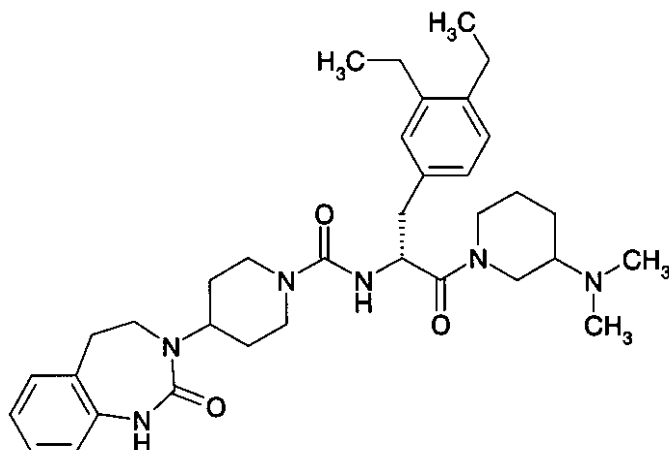
4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カル

50

ボン酸-[*(R)*-2-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化23】

(16)

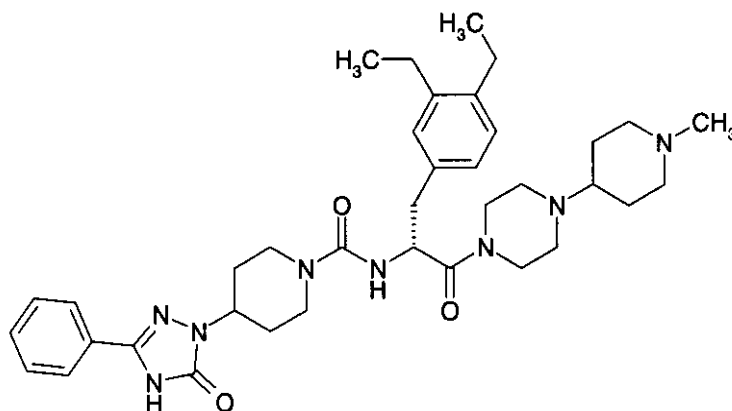


10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[*(R)*-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化24】

(17)



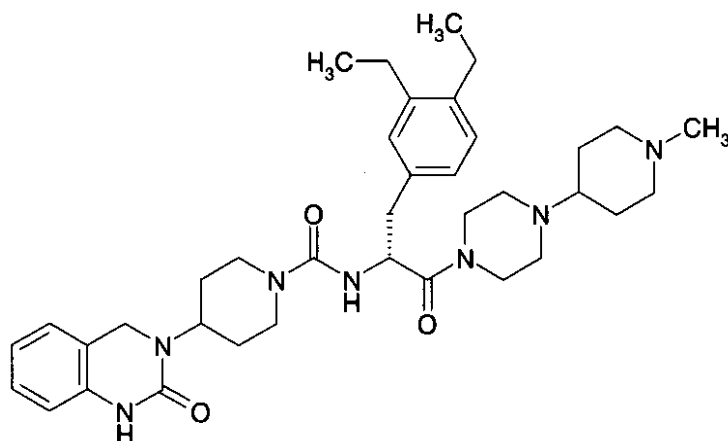
30

4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{*(R)*-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【0036】

【化25】

(18)



40

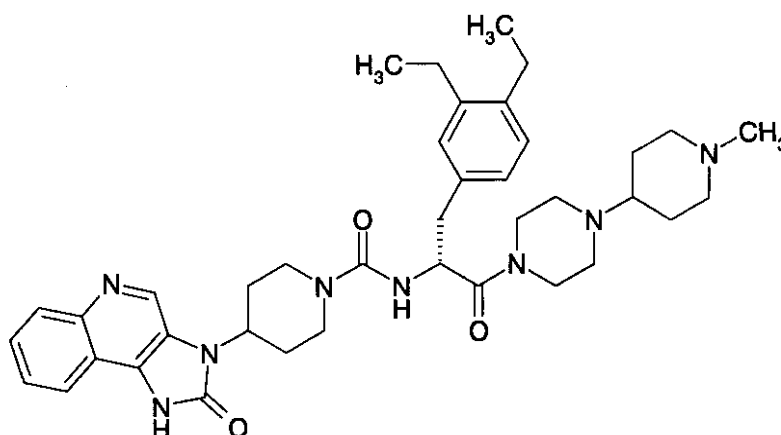
4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2*H*-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{*(R)*-1-(

50

3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化26】

(19)

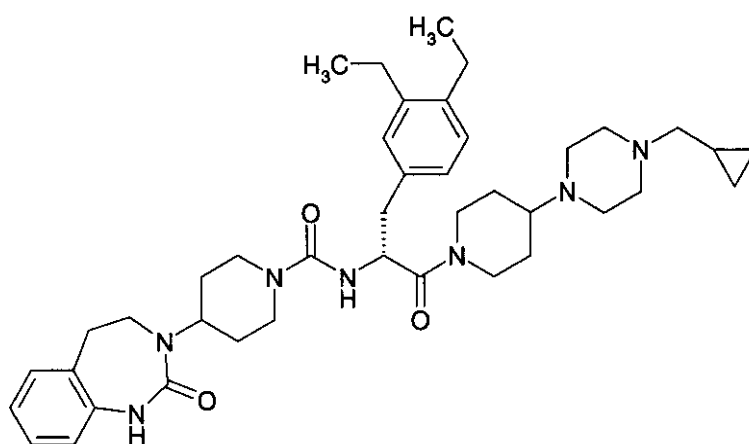


10

4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化27】

(20)



20

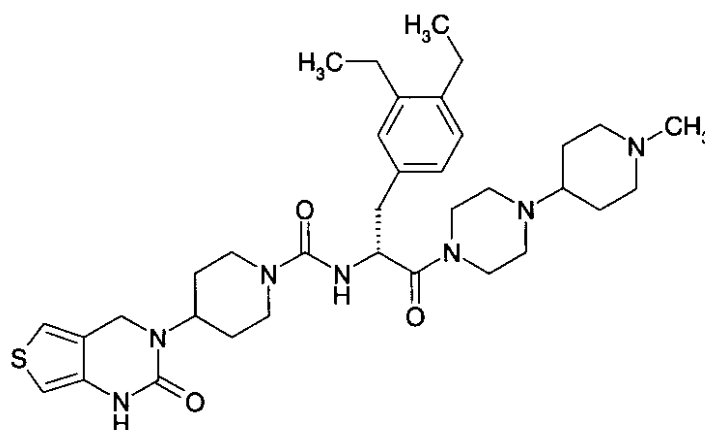
30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【0037】

【化28】

(21)



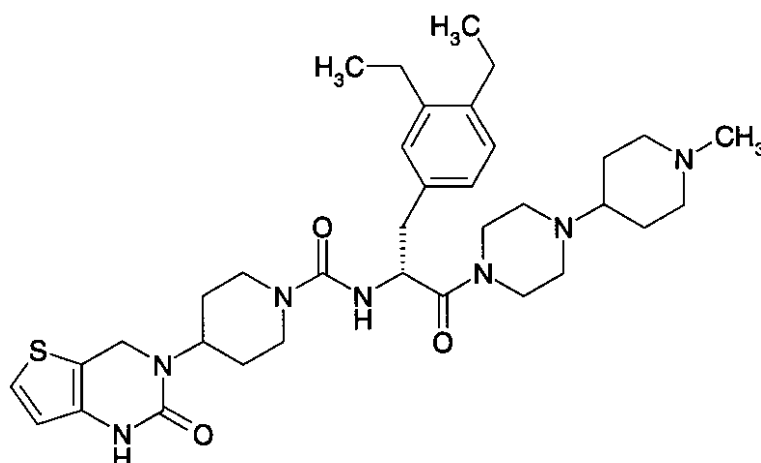
40

4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジ

50

ン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
【化29】

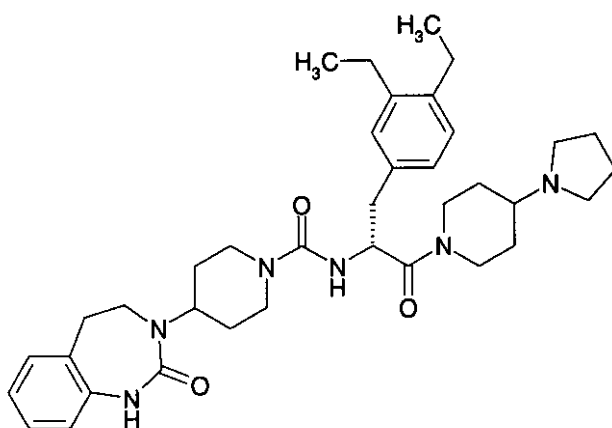
(22)



10

4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
【化30】

(23)

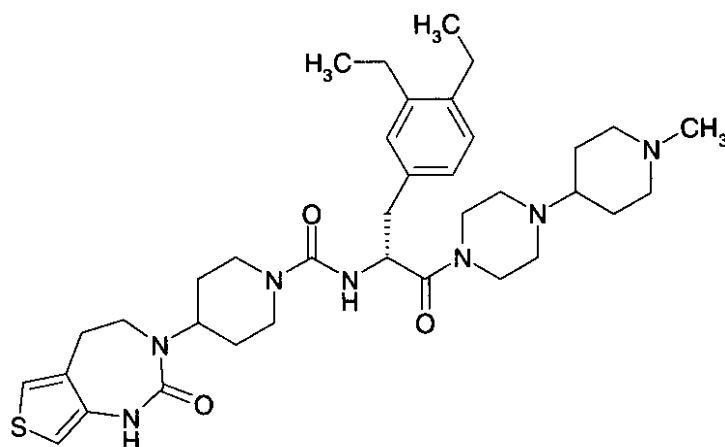


20

30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-アミド
【0038】
【化31】

(24)



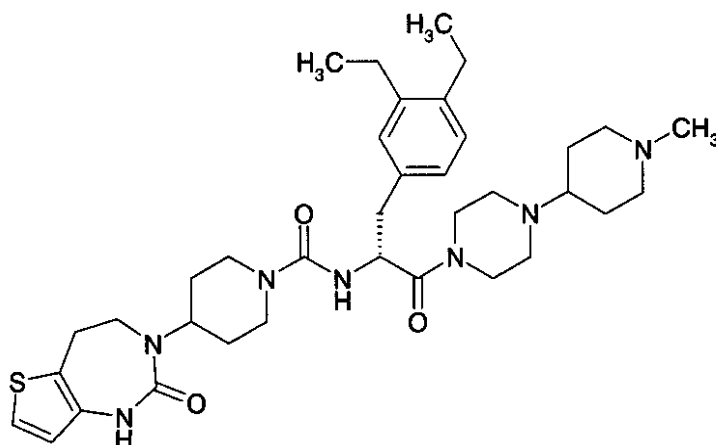
40

4-(5-オキソ-4,5,7,8-テトラヒドロ-2-チア-4,6-ジアザ-アズレン-6-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピ

50

ペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
【化32】

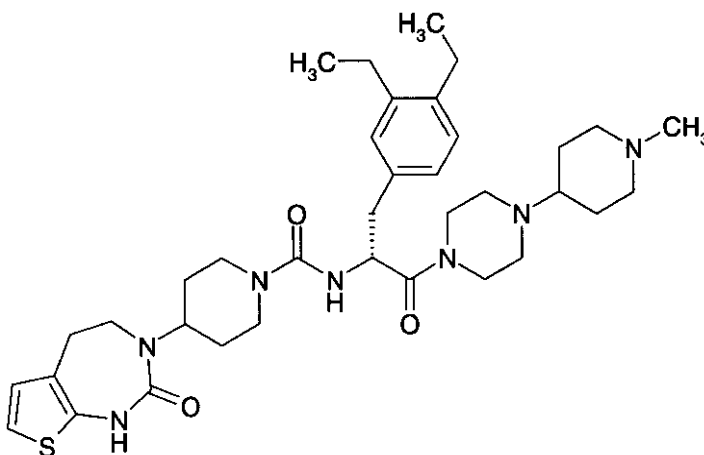
(25)



10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-チエノ[3,2-d]-1,3-ジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
【化33】

(26)

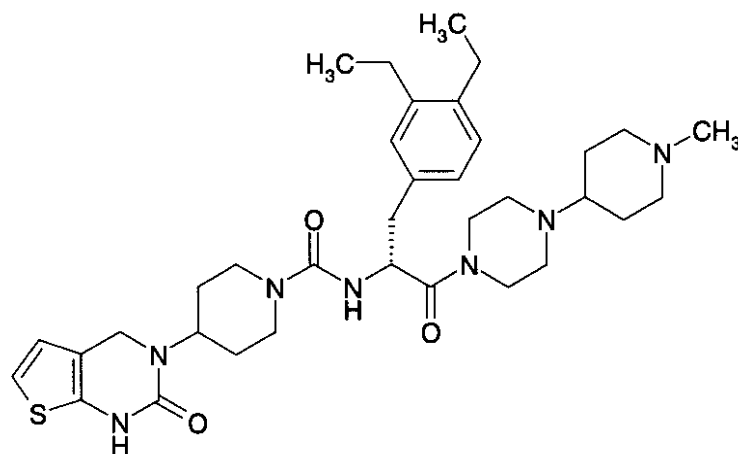


20

30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-チエノ[2,3-d]-1,3-ジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
【化34】

(27)



40

4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジ

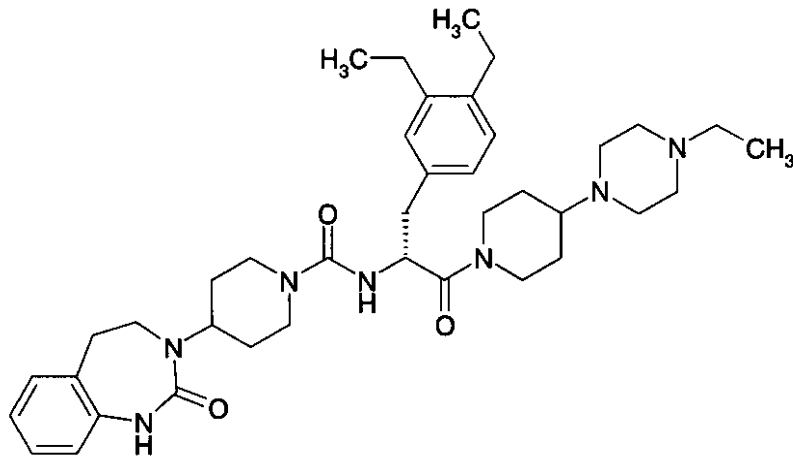
50

ン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【0039】

【化35】

(28)

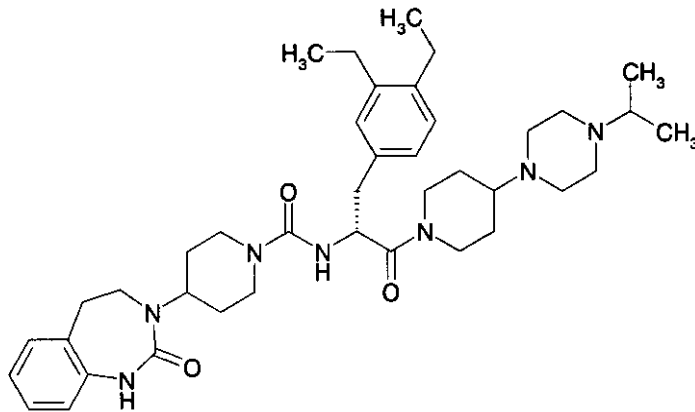


10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化36】

(29)



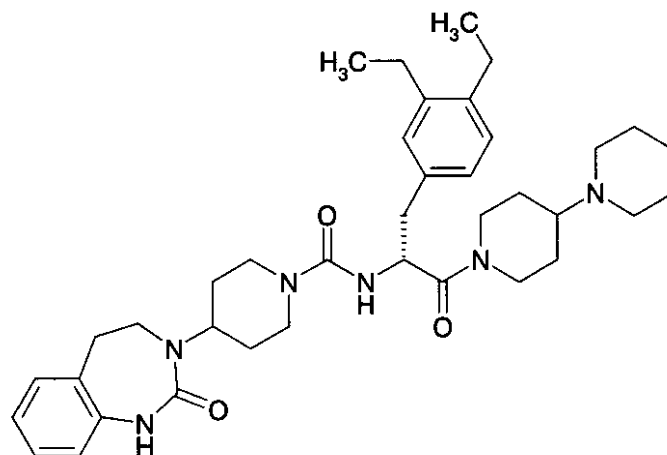
20

30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化37】

(30)



40

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カル

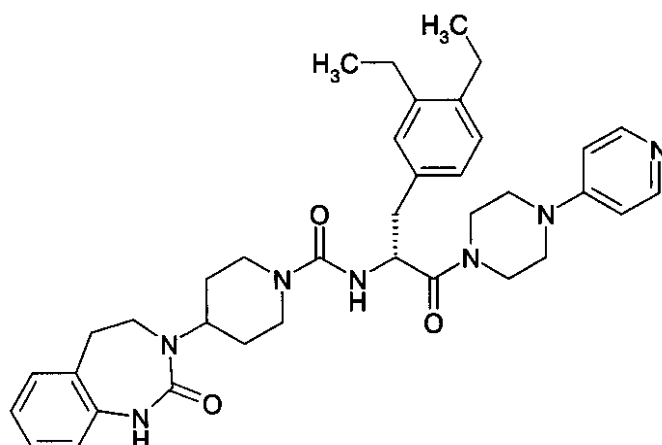
50

ボン酸-[(R)-2-1,4'-ピペリジニル-1'-イル-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【0040】

【化38】

(31)

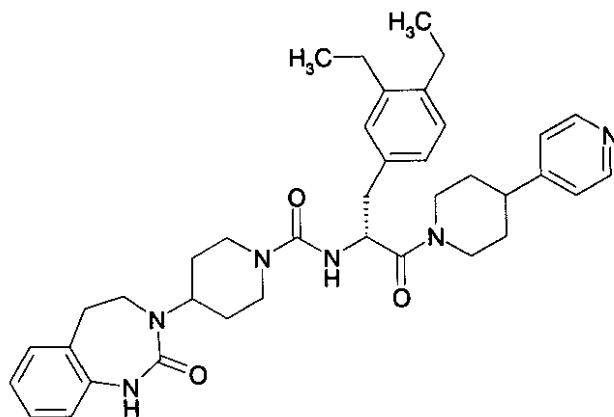


10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-アミド

【化39】

(32)

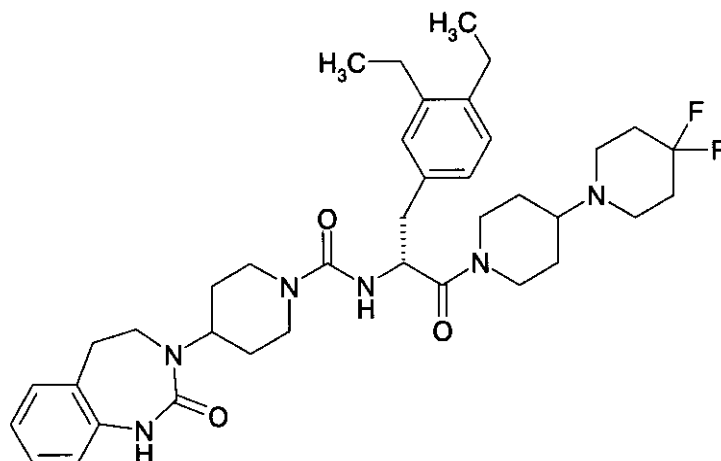


30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-4,4'-ピペリジニル-1-イル)-エチル]-アミド

【化40】

(33)

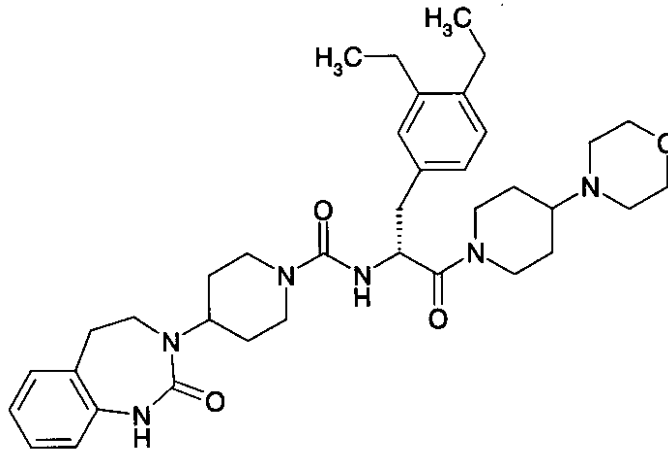


40

50

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(4,4-ジフルオロ-1,4'-ビピペリジニル-1'-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド
 【化41】

(34)



10

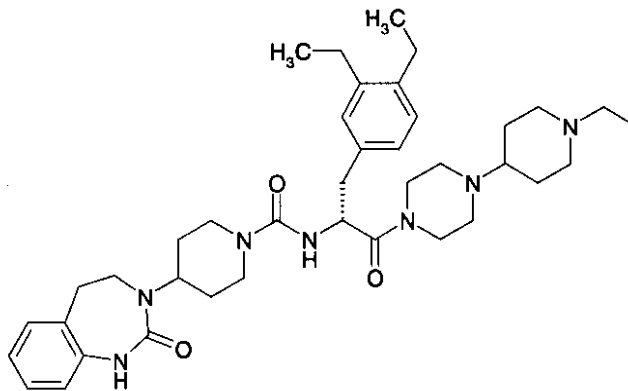
4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(4-モルフォリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

20

【0041】

【化42】

(35)

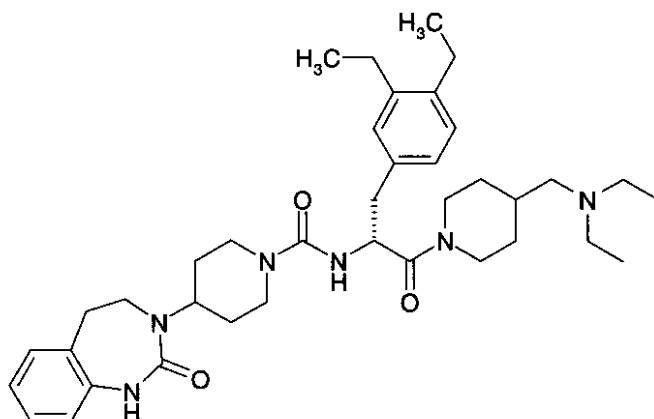


30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-エチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化 4 3】

(36)

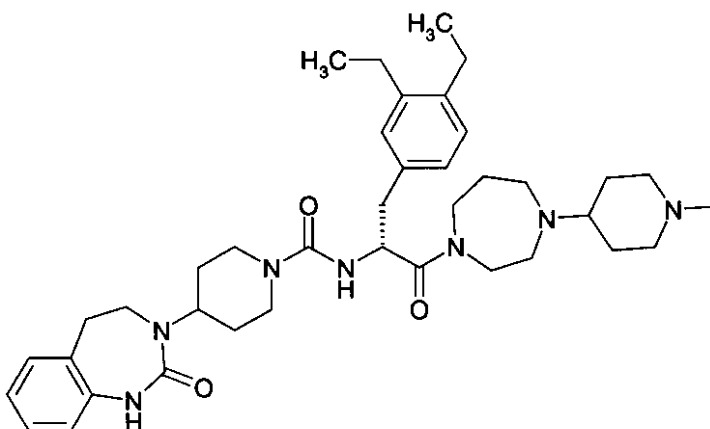


10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-(4-ジエチルアミノメチル-ピペリジン-1-イル)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化 4 4】

(37)

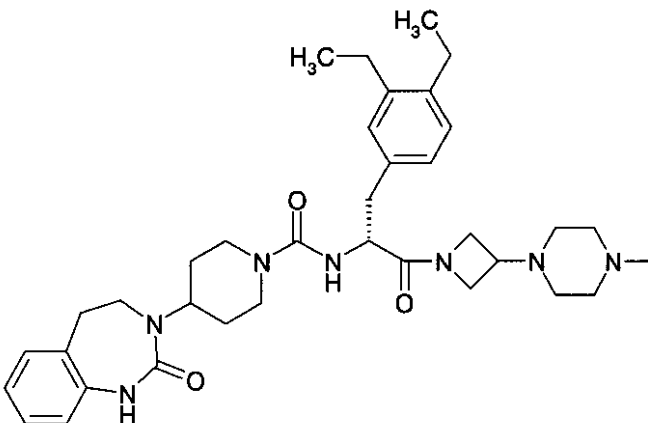


20

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-[1,4]ジアゼパン-1-イル]-2-オキソ-エチル } -アミド

【化 4 5】

(38)



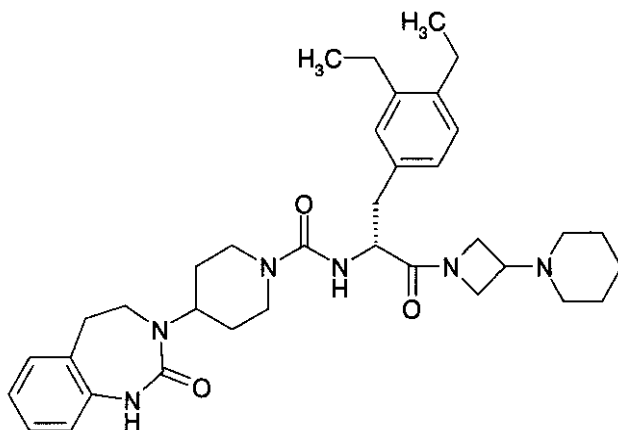
40

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アゼチジン-1-イル]-2-オキソ-エチル } -アミド

【 0 0 4 2】

【化46】

(39)

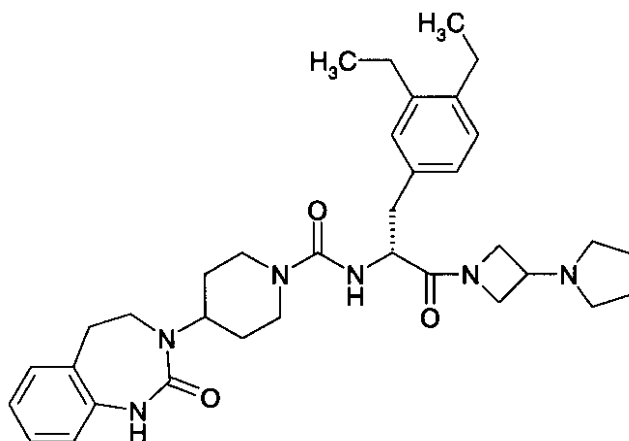


10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(3-ピペリジン-1-イル-アゼチジン-1-イル)-エチル]-アミド

【化47】

(40)



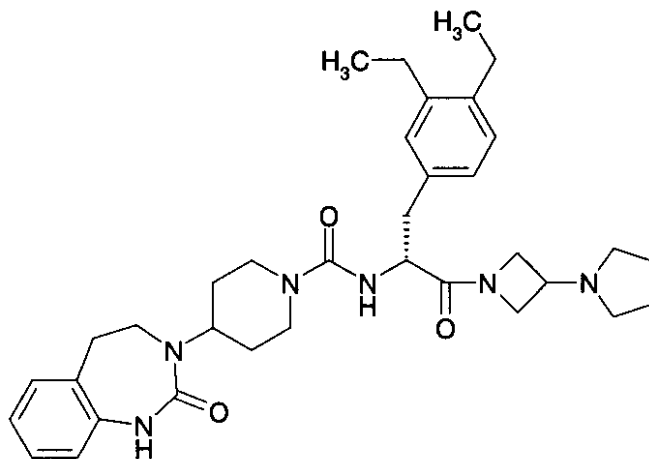
20

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(3-ピロリジン-1-イル-アゼチジン-1-イル)-エチル]-アミド

【0043】

【化48】

(41)



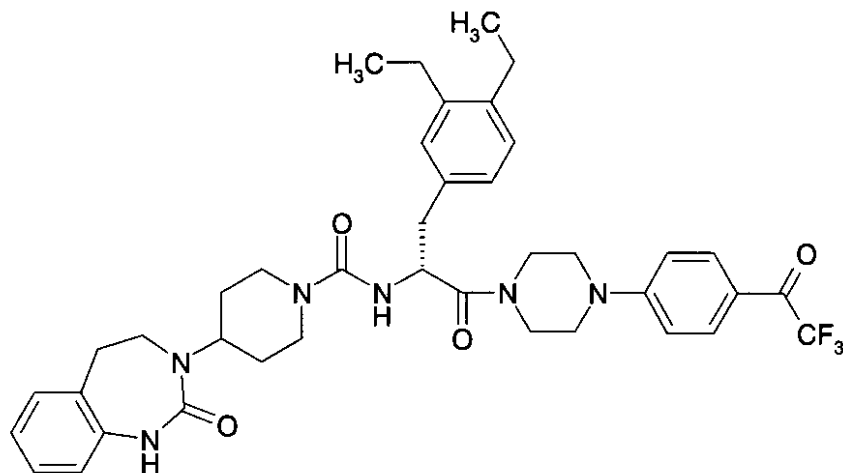
40

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-(3-ジエチルアミノ-アゼチジン-1-イル)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

50

【化49】

(42)

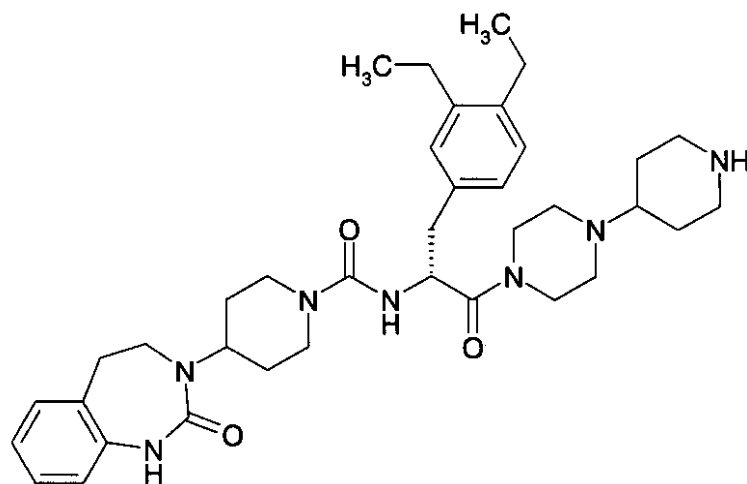


10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸((R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-{4-[4-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-フェニル]-ピペラジン-1-イル}-エチル)-アミド

【化50】

(43)



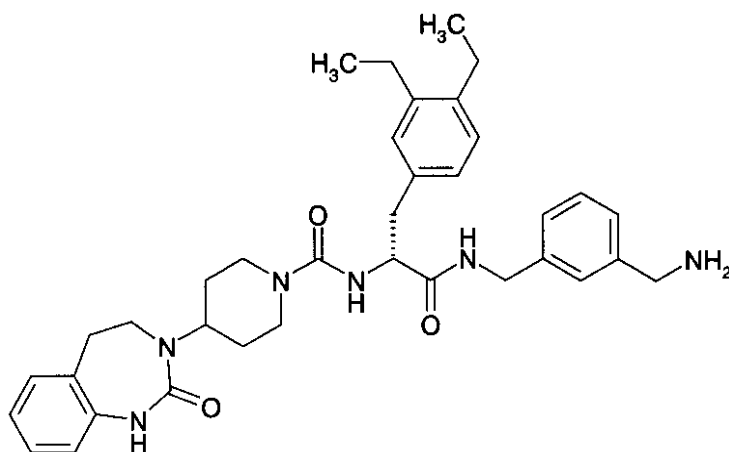
20

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピペリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-アミド

【0044】

【化51】

(44)



40

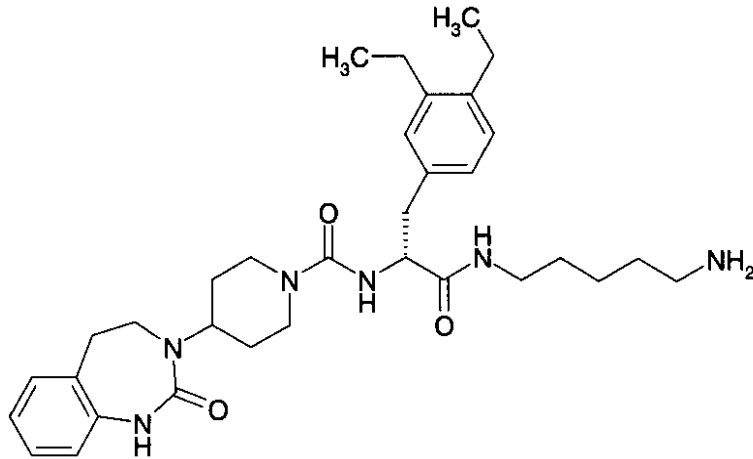
4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カル

50

ボン酸[(R)-1-(3-アミノメチル-ベンジルカルバモイル)-2-(3,4-ジエチル-フェニル)-エチル]-アミド

【化52】

(45)

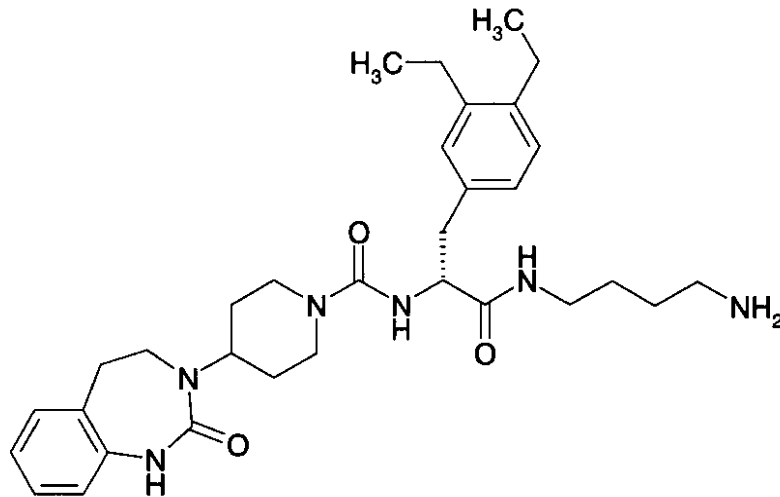


10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[(R)-1-(5-アミノ-ペンチルカルバモイル)-2-(3,4-ジエチル-フェニル)-エチル]-アミド

【化53】

(46)



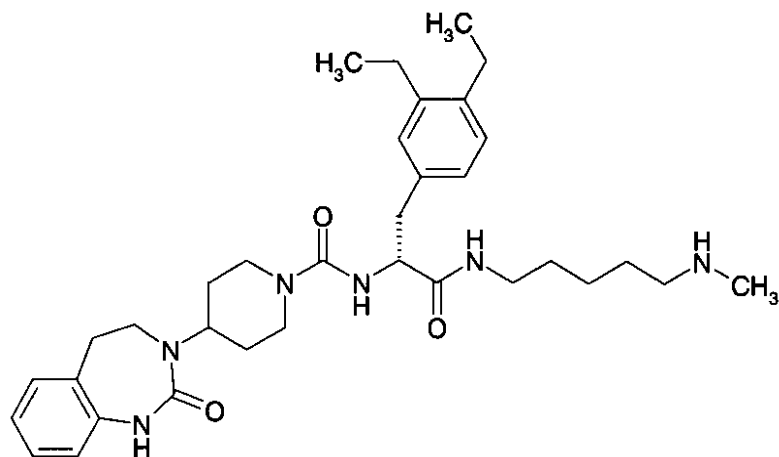
20

30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(4-アミノ-ブチルカルバモイル)-2-(3,4-ジエチル-フェニル)-エチル]-アミド

【化54】

(47)



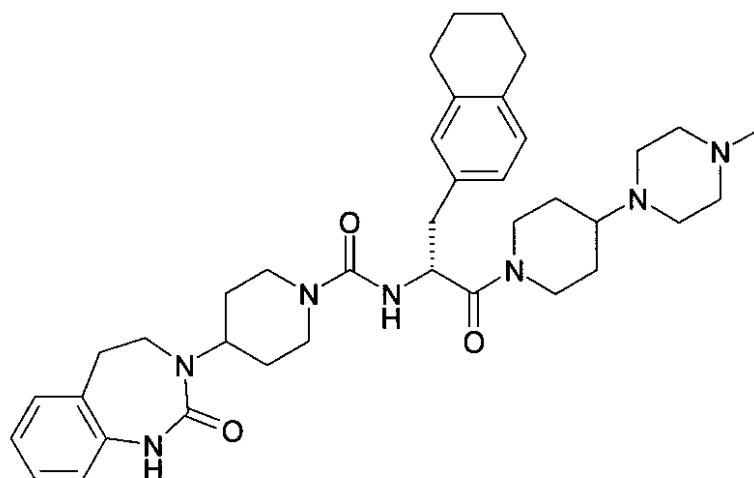
10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-(3,4-ジエチル-フェニル)-1-(5-メチルアミノ-ペンチルカルバモイル)-エチル]-アミド

【0045】

【化55】

(48)



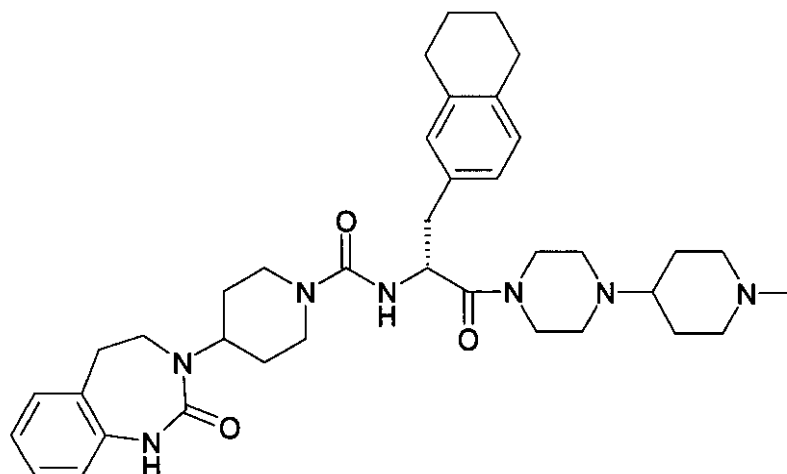
20

30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[(R)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

【化56】

(49)



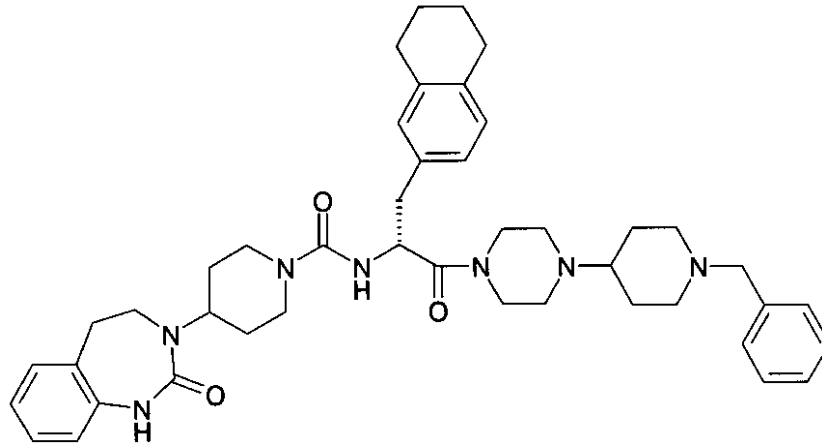
40

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カル

50

ボン酸 [(R)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド
【化57】

(50)

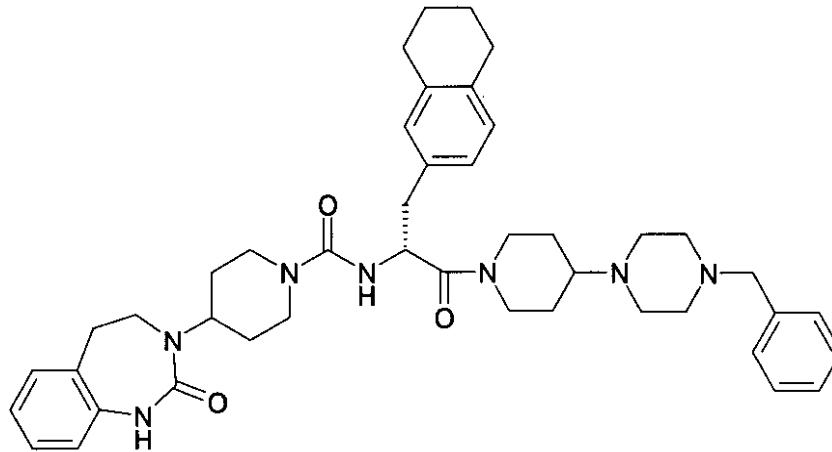


10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-[4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド
【0046】
【化58】

20

(51)



30

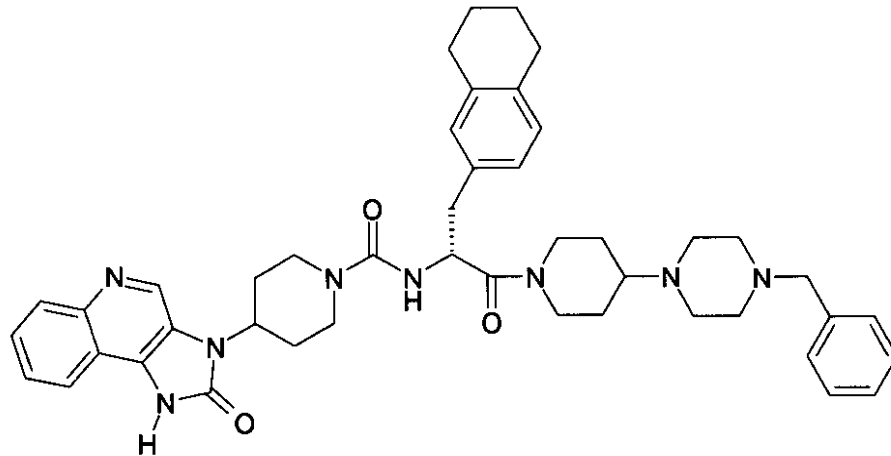
4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-[4-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

トラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

【0047】

【化62】

(55)



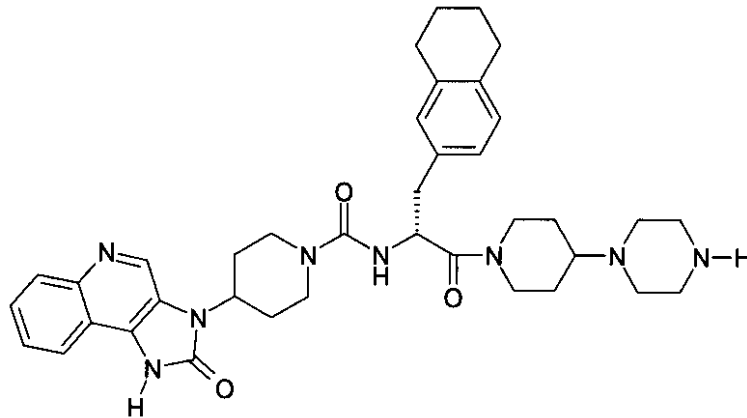
10

4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸
[(R)-2-[4-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-
テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

【化63】

20

(56)

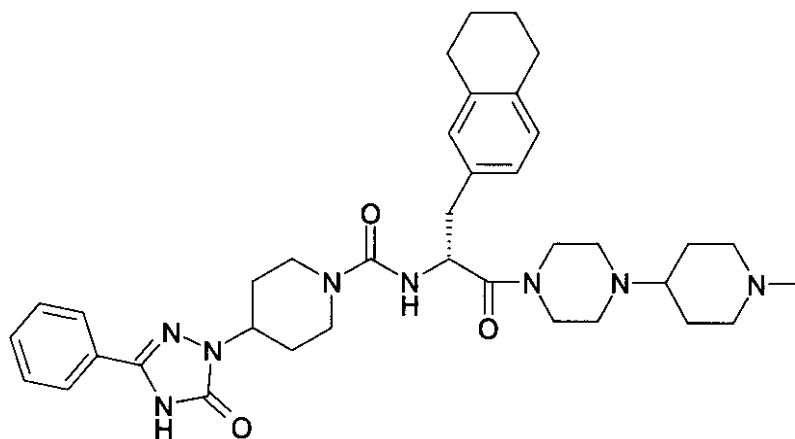


30

4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸
[(R)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-
ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

【化64】

(57)



40

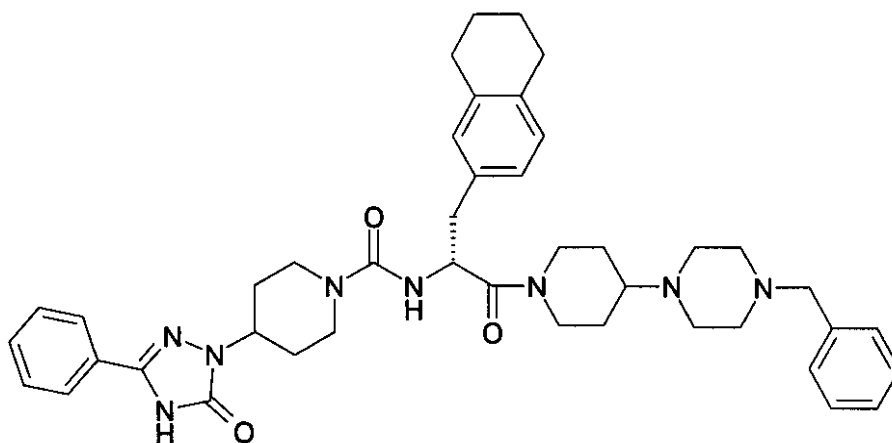
4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カル
ボン酸[(R)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,

50

6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

【化65】

(58)



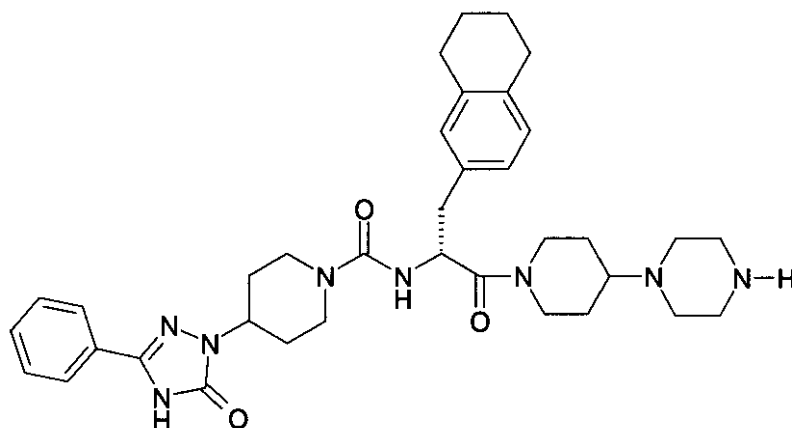
10

4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

【0048】

【化66】

(59)

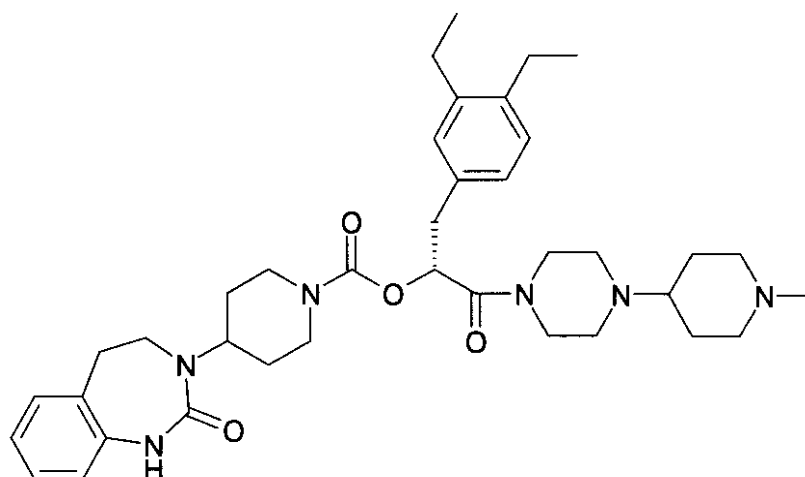


30

4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

【化67】

(60)



40

(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イ

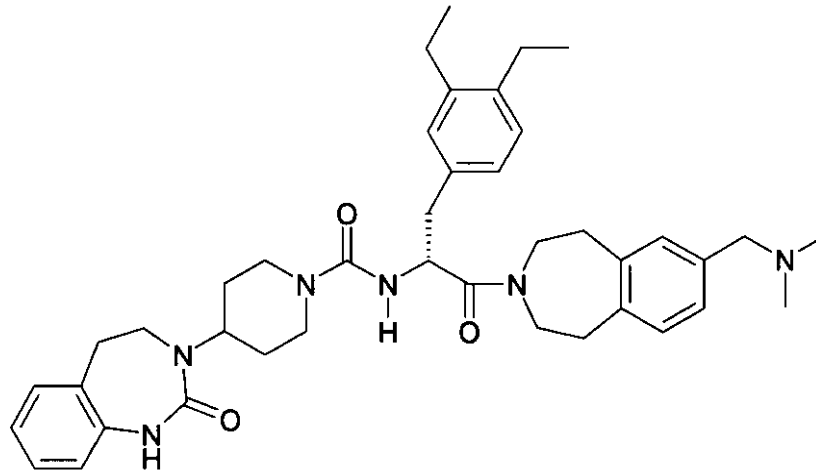
50

ル]-2-オキソ-エチル 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレート

【0049】

【化68】

(61)



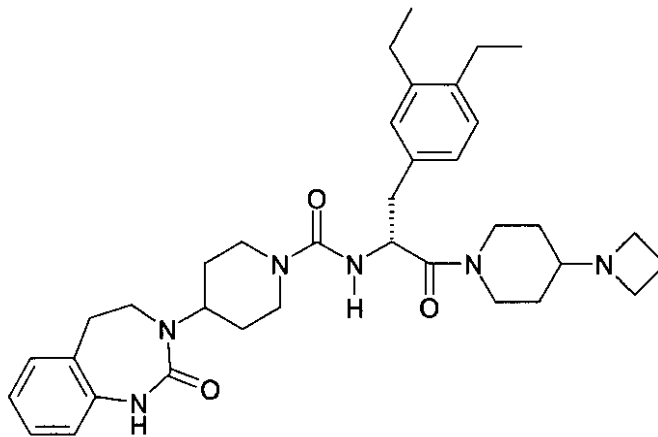
10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(7-ジメチルアミノメチル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化69】

20

(62)



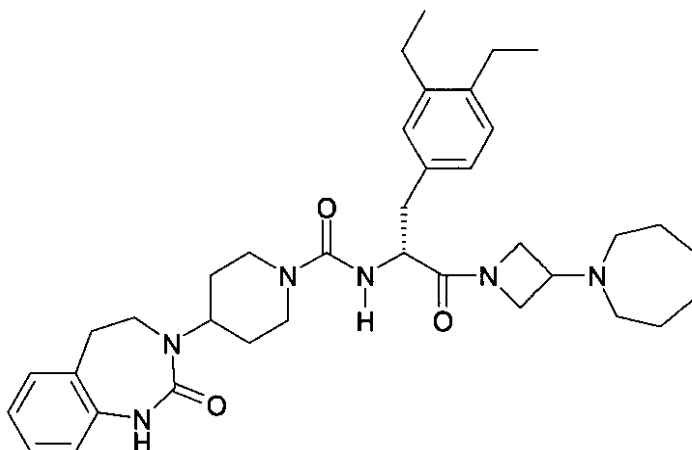
30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-(4-アゼチジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【0050】

【化70】

(63)

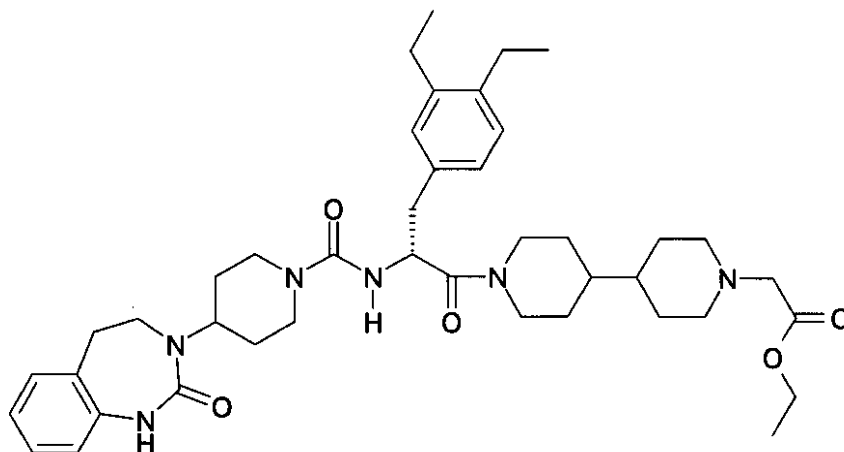


10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[(R)-2-(3-アゼパン-1-イル-アゼチジン-1-イル)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化71】

(64)



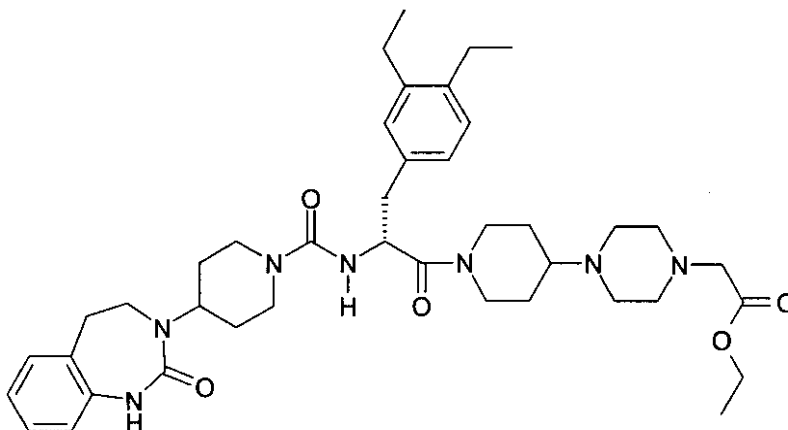
20

30

[1'-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-[4,4']ピペリジニル-1-イル]-酢酸エチル

【化72】

(65)



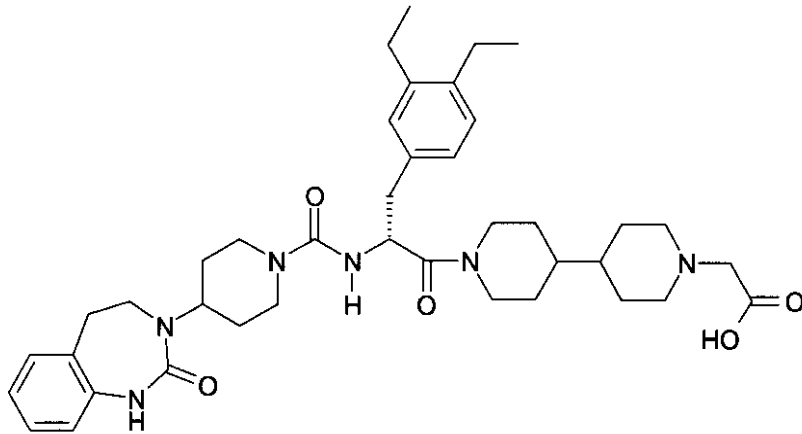
40

{4-[1-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル}-酢酸エチル

50

【化73】

(66)



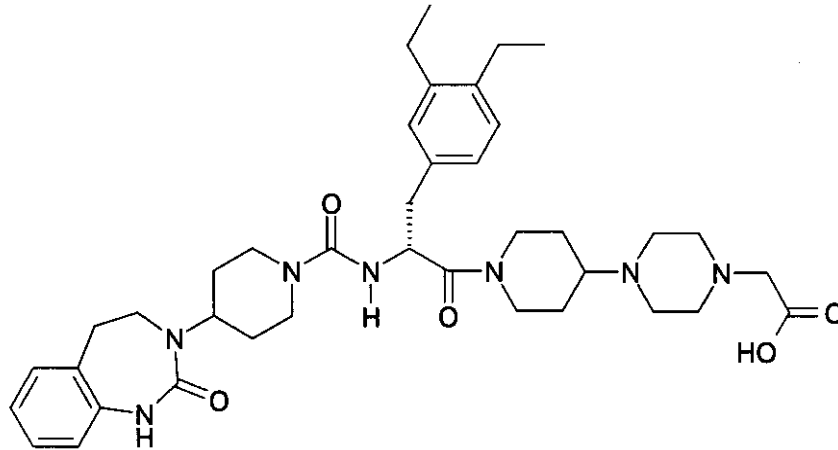
10

[1'-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-[4,4']ピペリジニル-1-イル]-酢酸

【0051】

【化74】

(67)



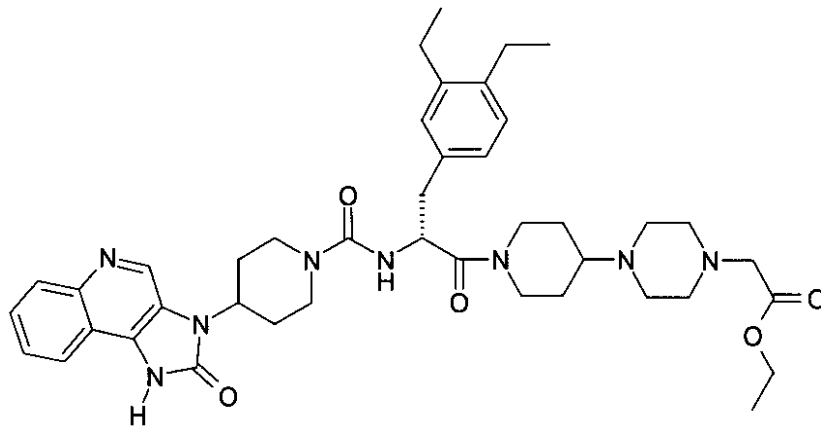
20

{4-[1-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル}-酢酸

【化75】

30

(68)

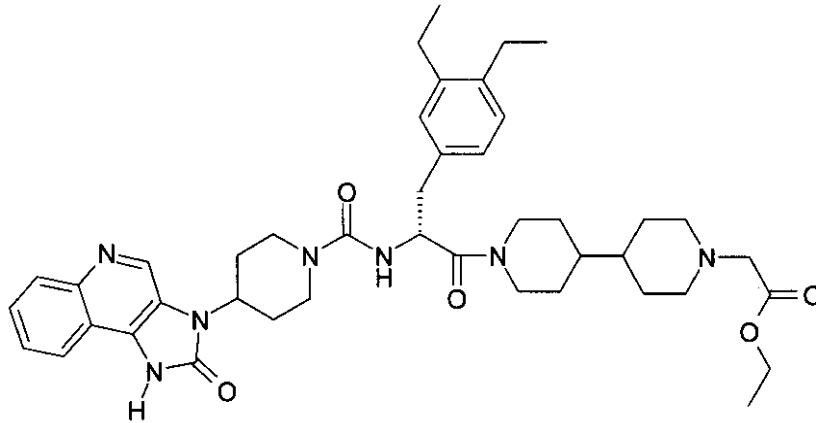


40

{4-[1-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル}-酢酸エチル

【化76】

(69)

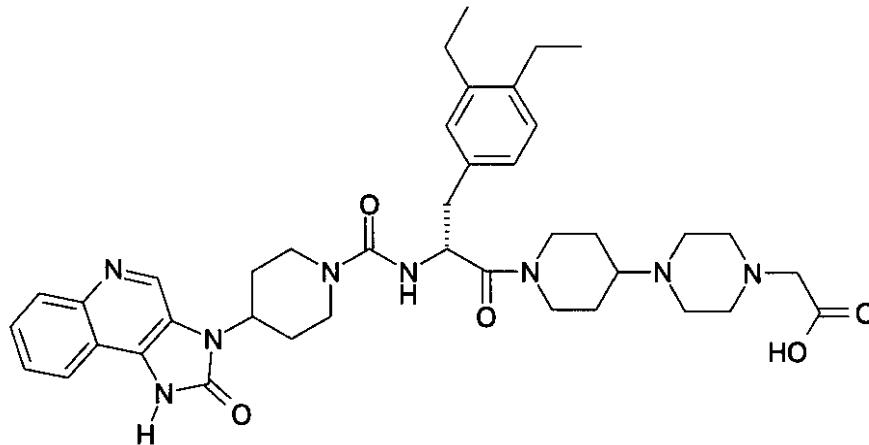


10

[1'-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-[4,4']ピペリジニル-1-イル]-酢酸エチル

【化77】

(70)



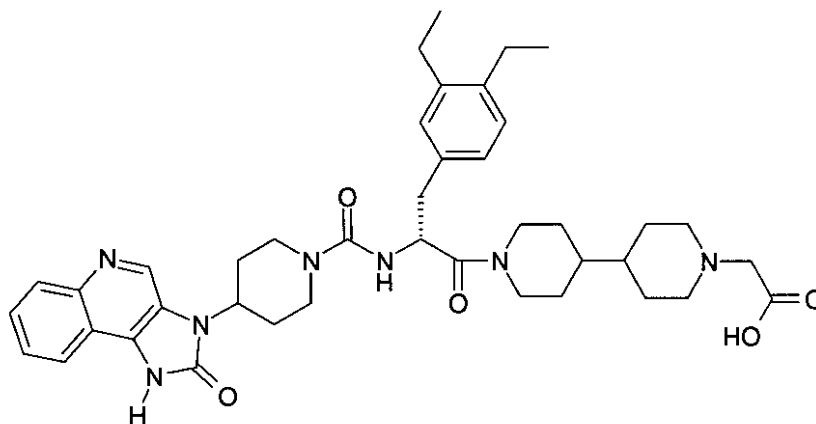
20

{4-[1-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル}-酢酸

【0052】

【化78】

(71)

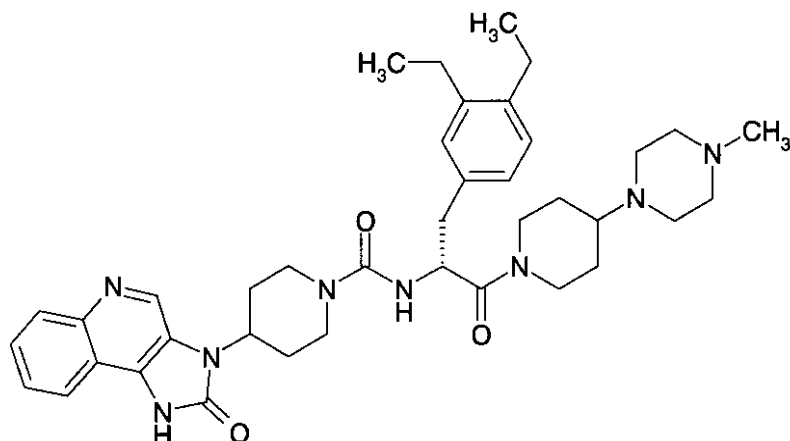


40

[1'-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-[4,4']ピペリジニル-1-イル]-酢酸

【化79】

(72)

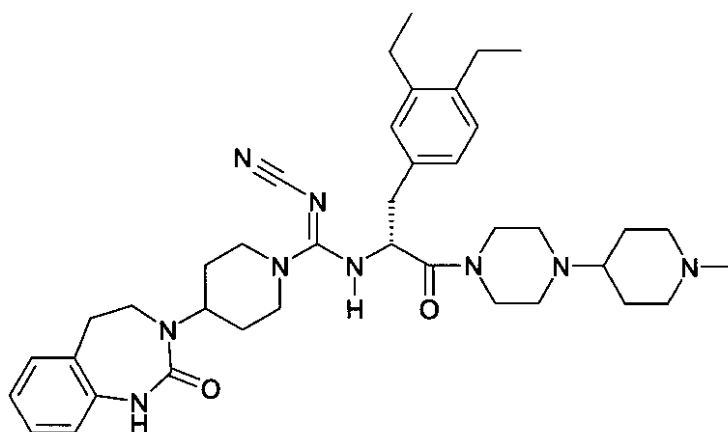


10

4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸
 { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-
 イル]-2-オキソ-エチル }-アミド

【化80】

(73)

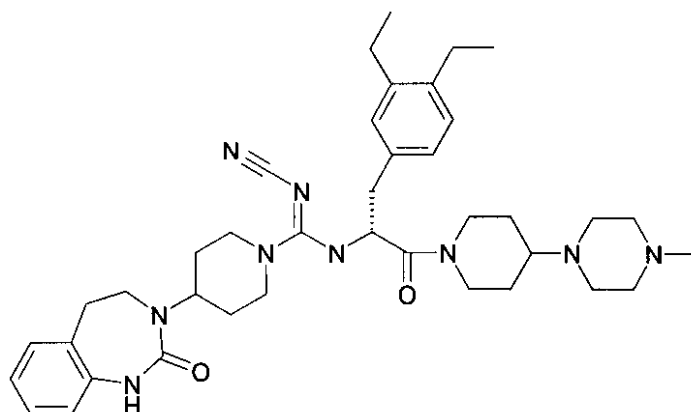


20

N-[1- { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジ
 ン-1-イル]-2-オキソ-エチルアミノ } -1-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベン
 ゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタ-(Z)-イリデン]-シアナミド

【化81】

(74)

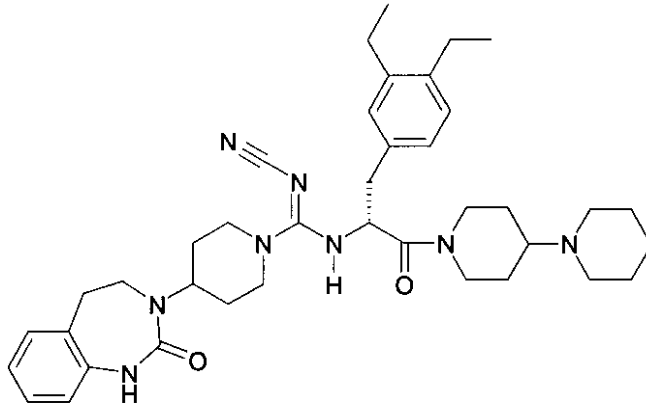


40

N-[1- { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジ
 ン-1-イル]-2-オキソ-エチルアミノ } -1-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベン
 ゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタ-(Z)-イリデン]-シアナミド

【化 8 2】

(75)



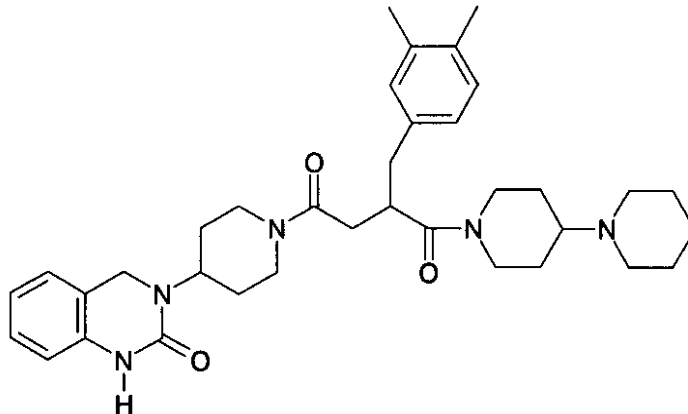
10

N-[1-[(R)-2-[1,4']ピピペリジニル-1'-イル-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチルアミノ]-1-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタ-(Z)-イリデン]-シアナミド

【 0 0 5 3】

【化 8 3】

(76)

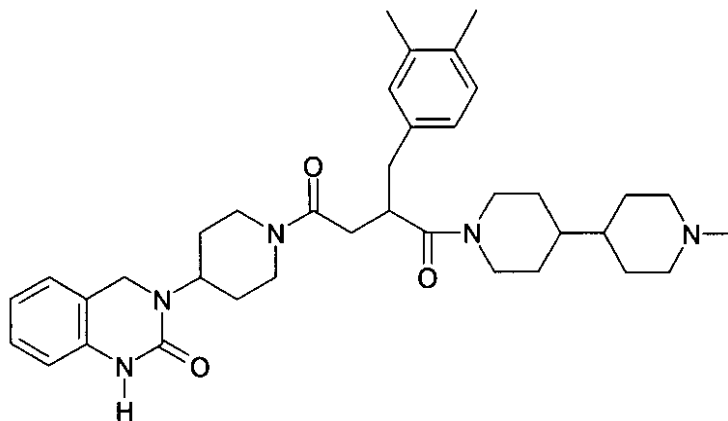


20

1-[1,4']ピピペリジニル-1'-イル-2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化 8 4】

(77)



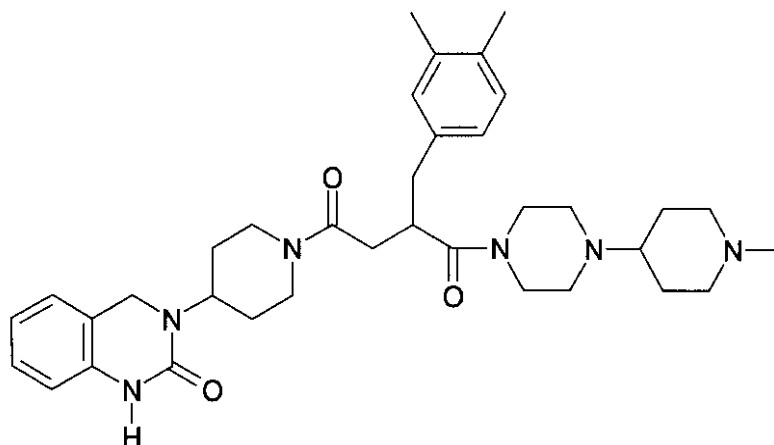
30

40

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-(1'-メチル-[4,4']ピピペリジニル-1-イル)-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化 8 5】

(78)

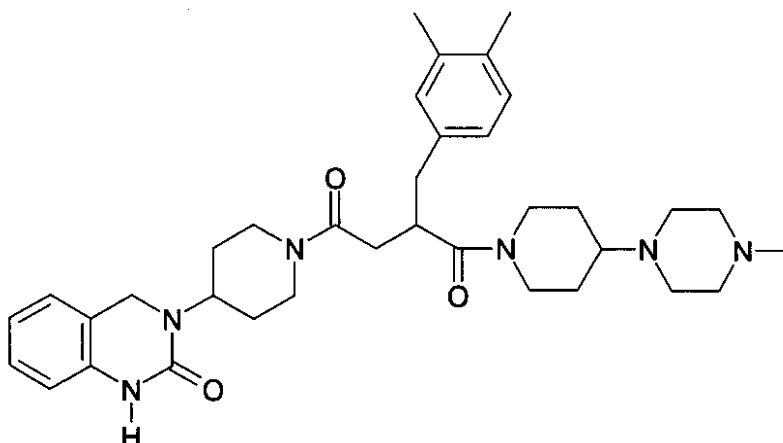


10

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化 8 6】

(79)



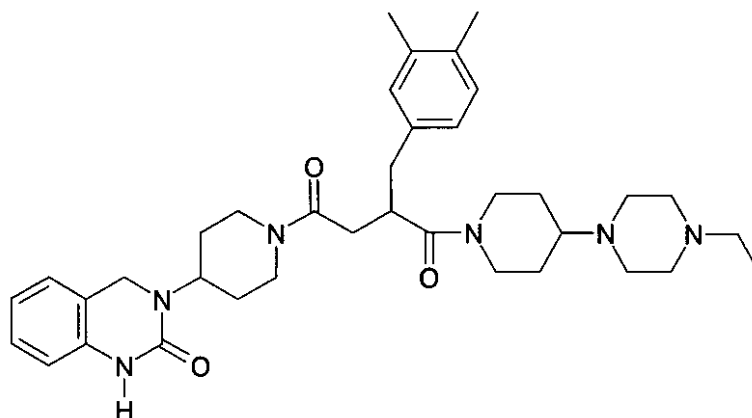
20

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【0054】

【化 8 7】

(80)



40

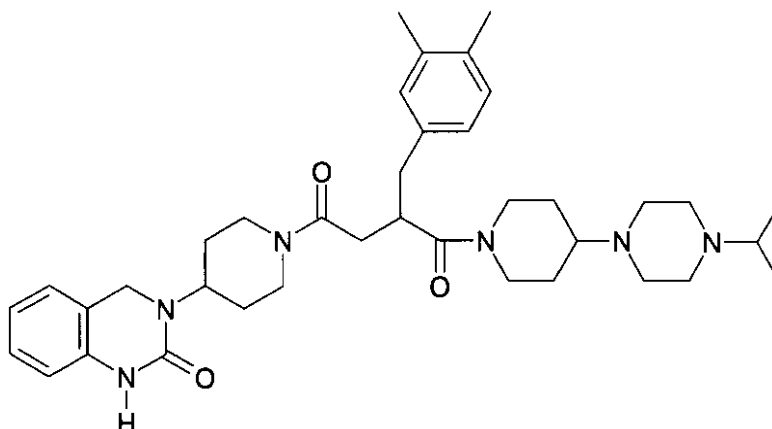
2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【0055】

50

【化 8 8】

(81)

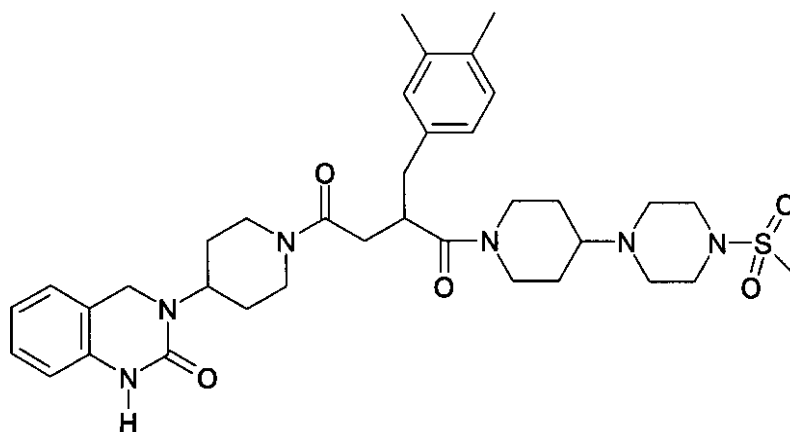


10

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化 8 9】

(82)

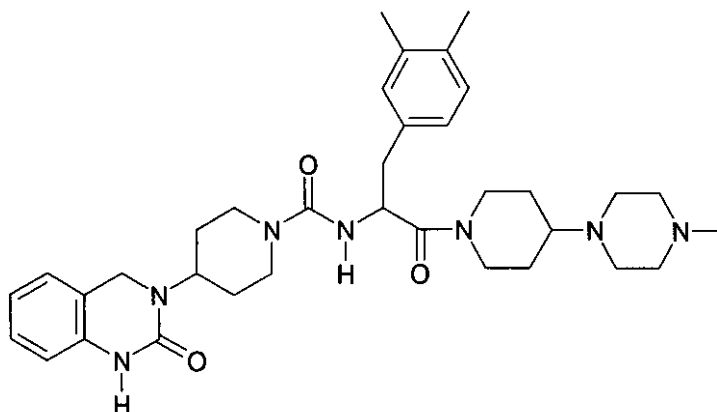


20

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化 9 0】

(83)



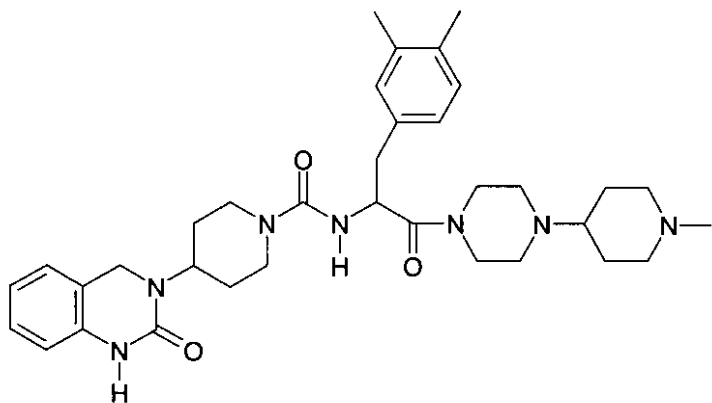
40

4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 {1-(3,4-ジメチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【0056】

【化91】

(84)

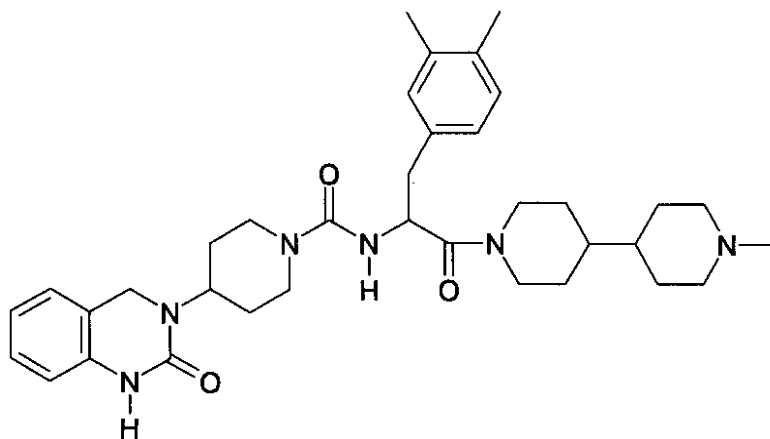


10

4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 { 1-(3,4-ジメチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル } -アミド

【化92】

(85)



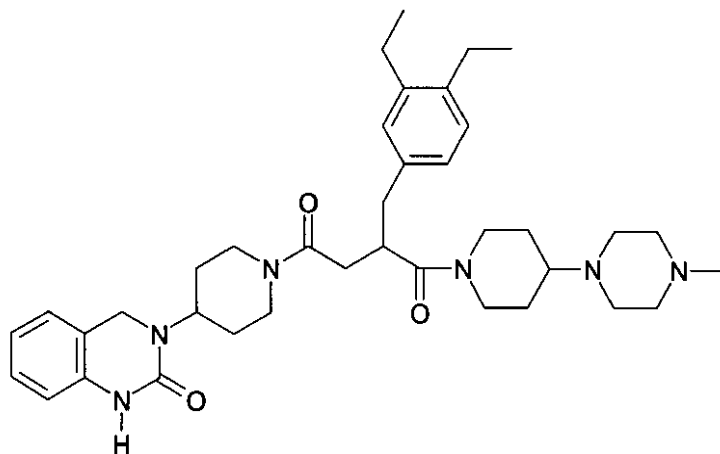
20

4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [1-(3,4-ジメチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-[4,4']ピペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

30

【化93】

(86)

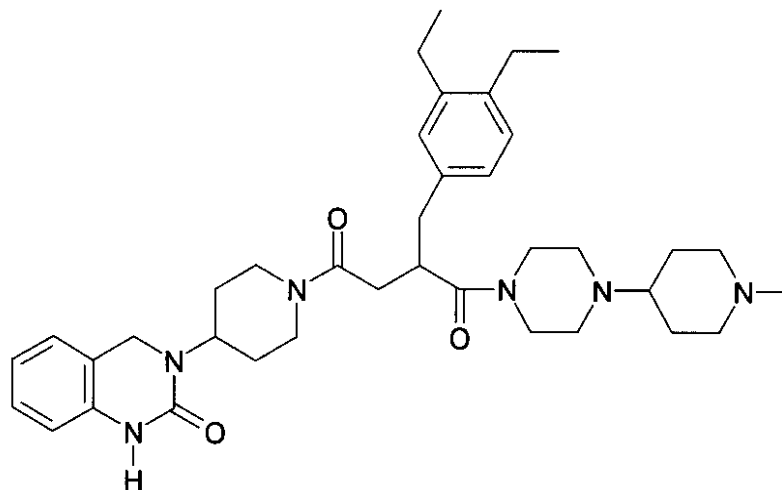


40

2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化94】

(87)



10

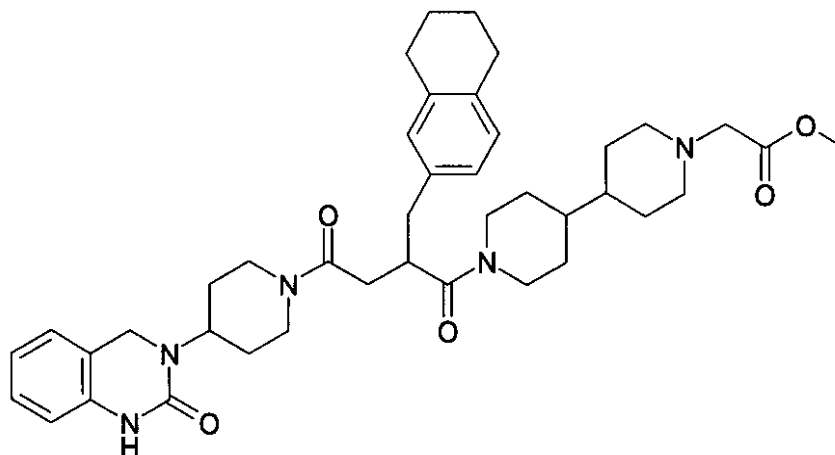
2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【0057】

【化95】

20

(88)

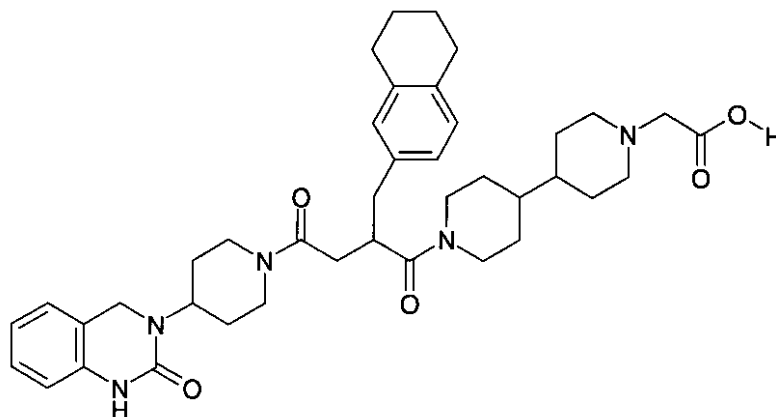


30

{1'-[4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブチリル]-[4,4']ピペリジニル-1-イル}-酢酸メチル

【化96】

(89)



40

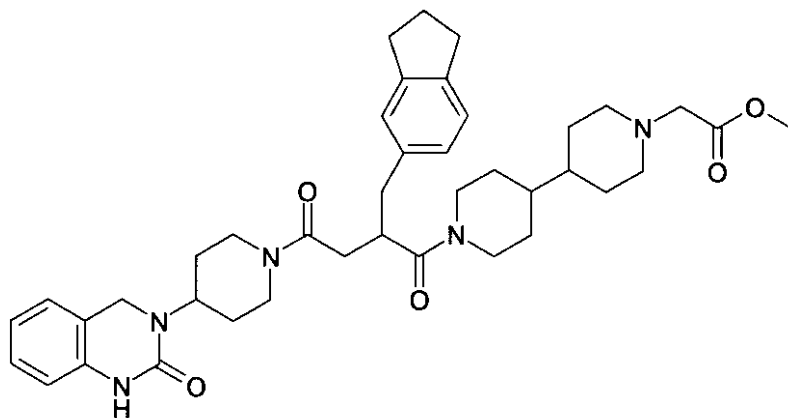
{1'-[4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イ

50

ル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブチリル]-[4,4']ピペリジニル-1-イル}-酢酸

【化97】

(90)



10

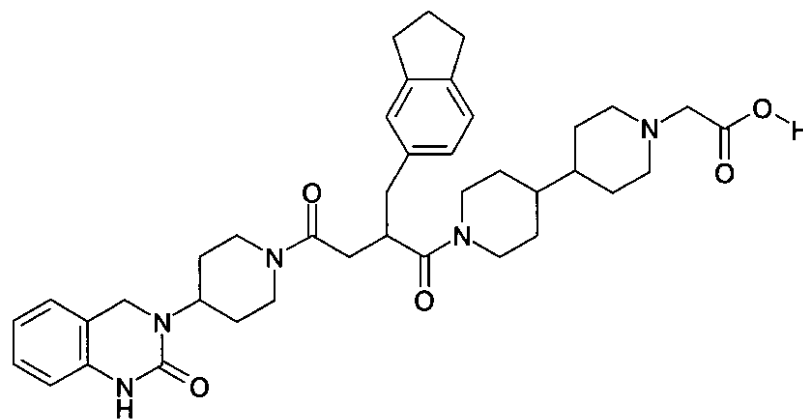
(1'-{2-インダン-5-イルメチル-4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチリル}-[4,4']ピペリジニル-1-イル)-酢酸メチル

20

【0058】

【化98】

(91)

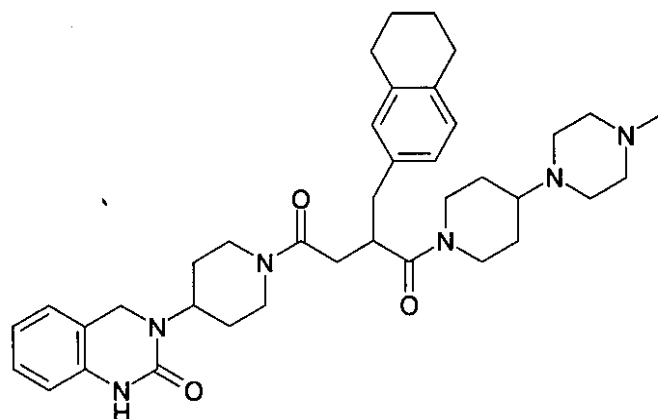


30

((1'-{2-インダン-5-イルメチル-4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチリル}-[4,4']ピペリジニル-1-イル)-酢酸

【化99】

(92)



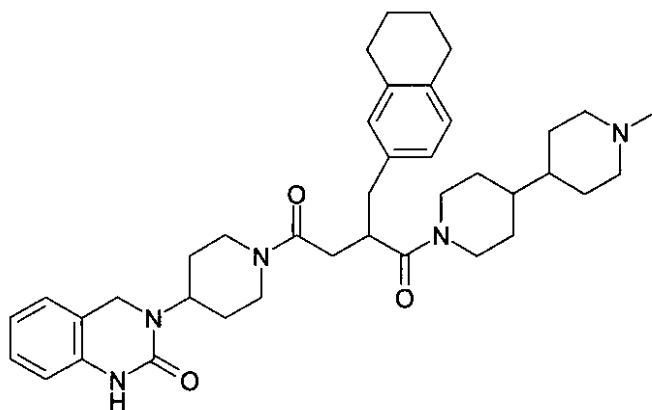
40

1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ

50

-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブタン-1,4-ジオン
【化100】

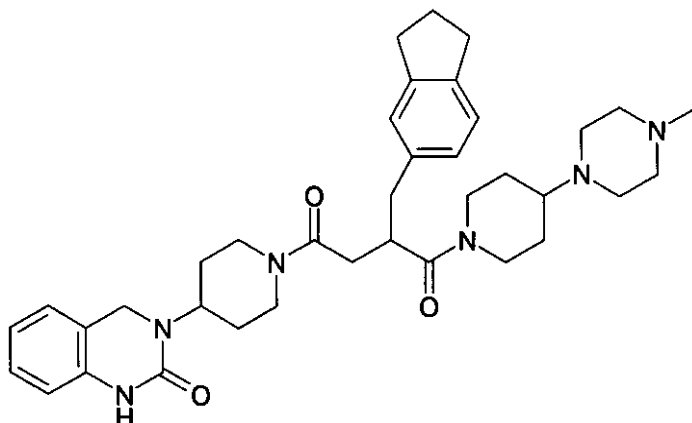
(93)



10

1-(1'-メチル-[4,4']ピペリジニル-1-イル)-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブタン-1,4-ジオン
【化101】

(94)

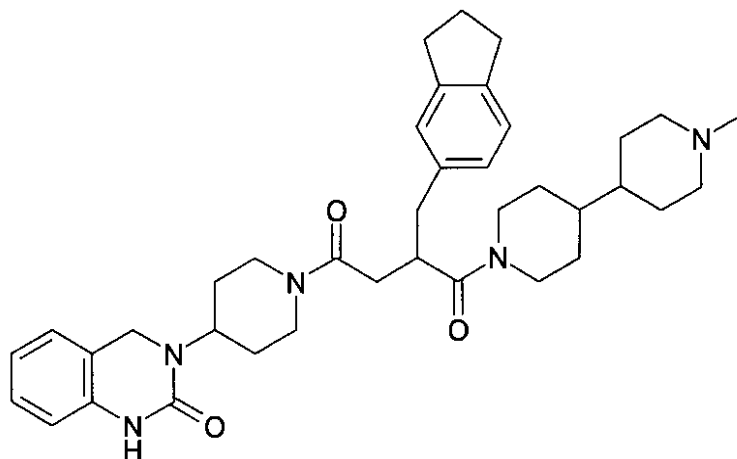


20

2-インダン-5-イルメチル-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン
【0059】
【化102】

30

(95)



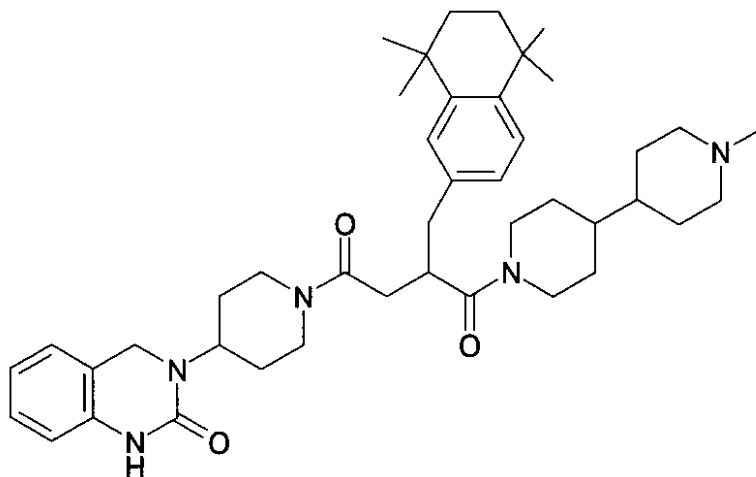
40

2-インダン-5-イルメチル-1-(1'-メチル-[4,4']ピペリジニル-1-イル)-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

50

【化103】

(96)

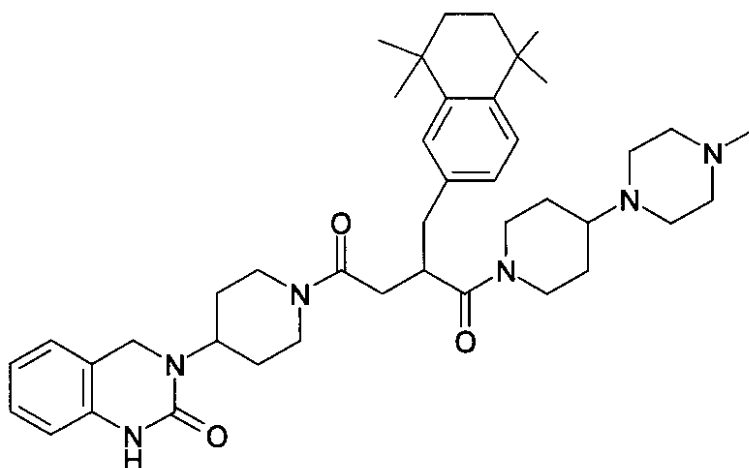


10

1-(1'-メチル-[4,4']ピペリジニル-1-イル)-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブタン-1,4-ジオン

【化104】

(97)

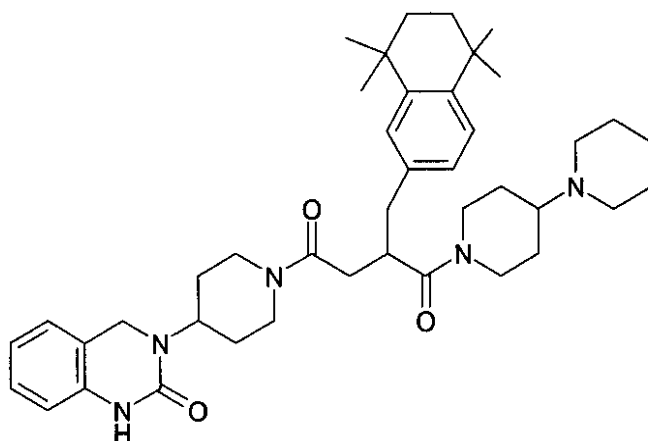


20

1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブタン-1,4-ジオン

【化105】

(98)



40

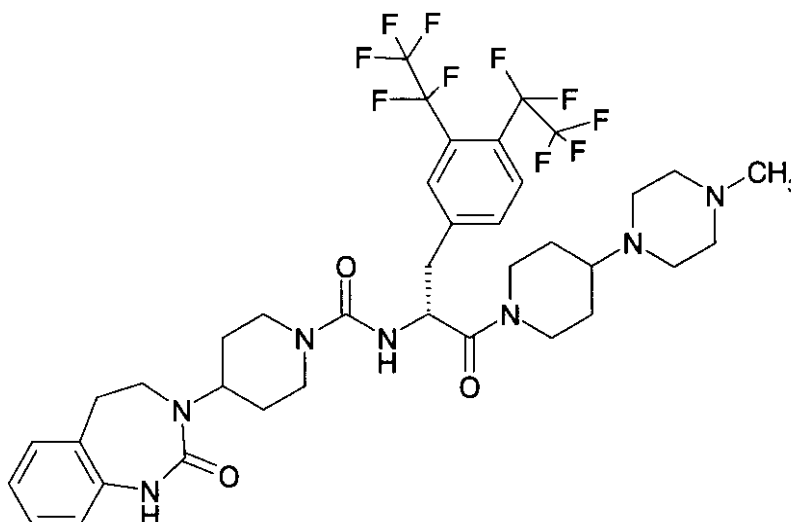
1-[1,4']ピペリジニル-1'-イル-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブタン-1,4-ジオン

50

【 0 0 6 0 】

【 化 1 0 6 】

(99)



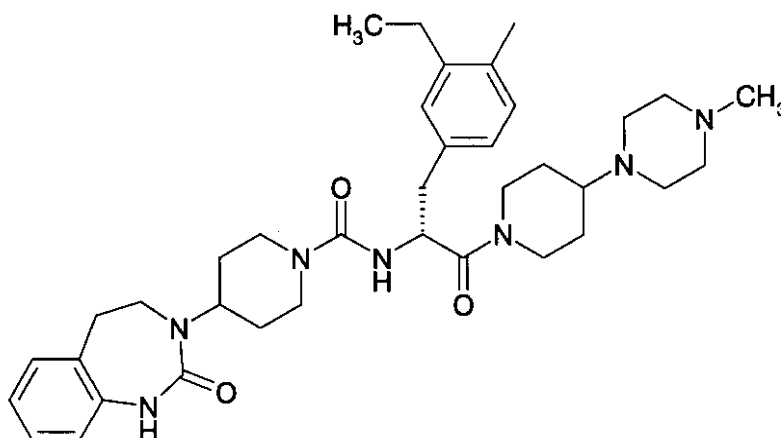
10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 { (R)-1-(3,4-ビス-ペンタフルオロエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル } -アミド

【 化 1 0 7 】

20

(100)



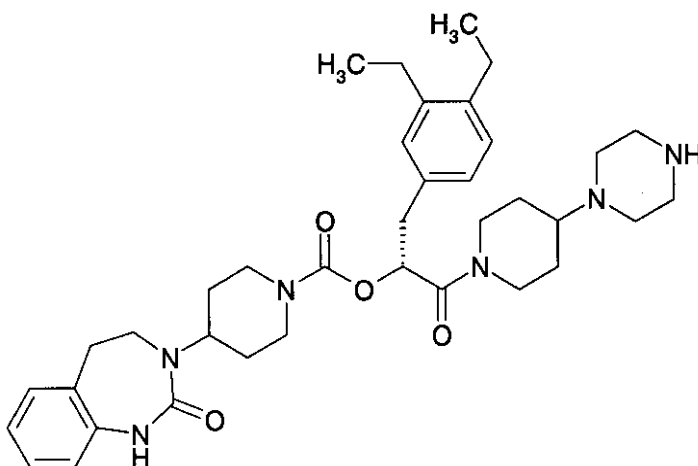
30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 { (R)-1-(3-エチル-4-メチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル } -アミド

【 0 0 6 1 】

【 化 1 0 8 】

(101)

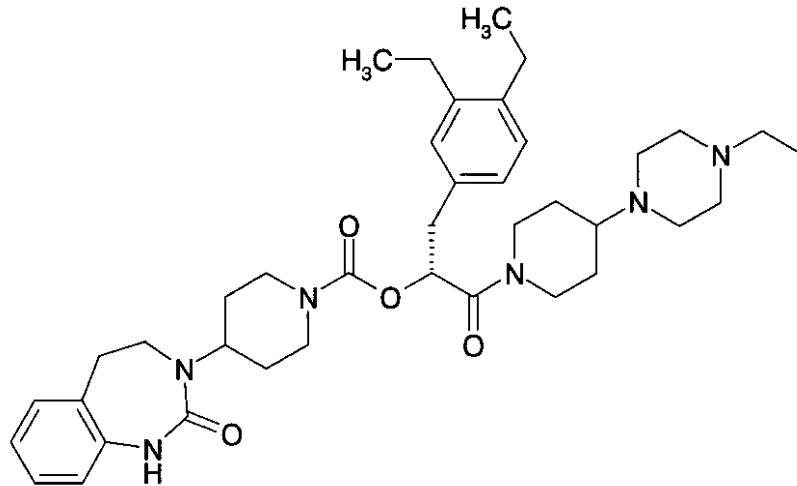


40

50

(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-エチル 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレート
【化109】

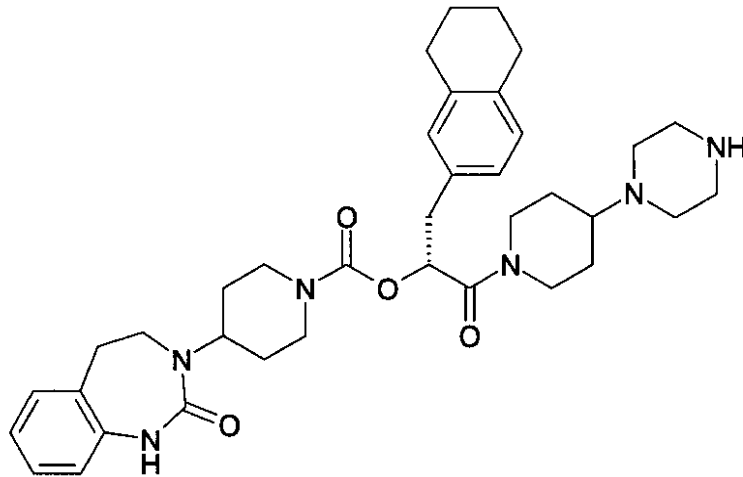
(102)



10

(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-エチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレート
【0062】
【化110】

(103)

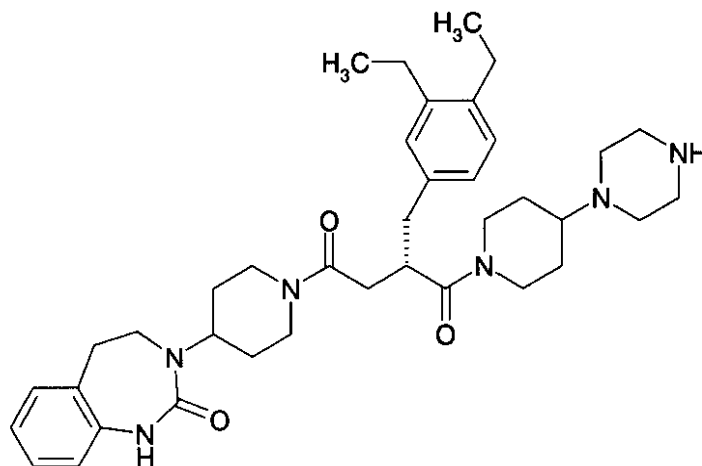


30

(R)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 1 1】

(104)

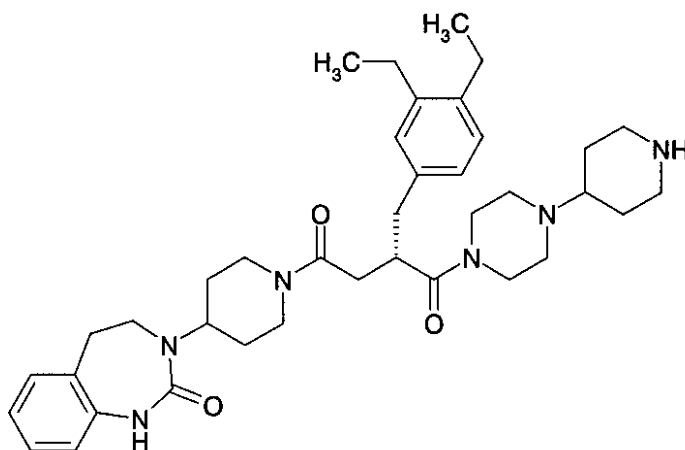


10

(S)-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-4-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(4-ピペラジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-ブタン-1,4-ジオン

【化 1 1 2】

(105)

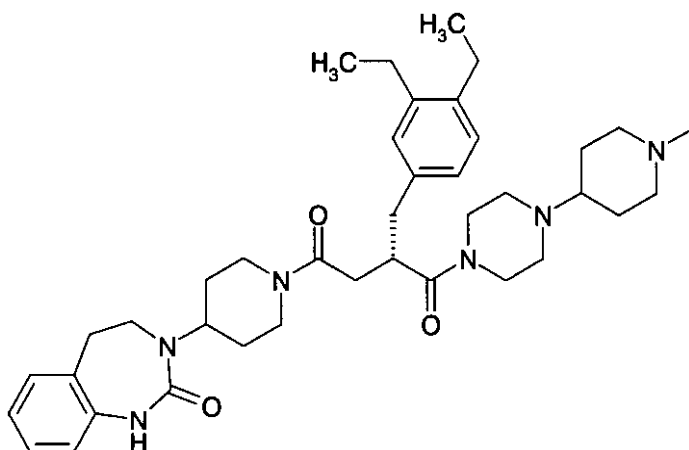


20

(S)-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-4-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(4-ピペリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブタン-1,4-ジオン

【化 1 1 3】

(106)



40

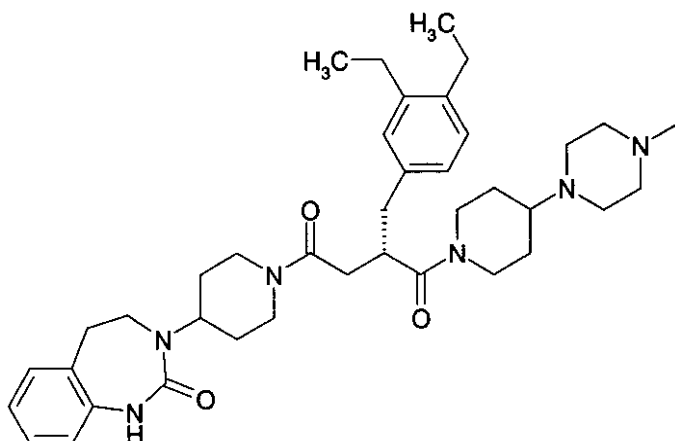
(S)-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【0 0 6 3】

50

【化 1 1 4】

(107)

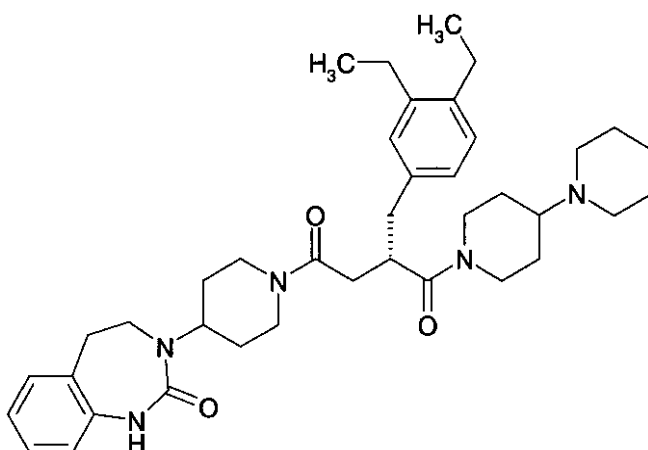


10

(S)-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化 1 1 5】

(108)

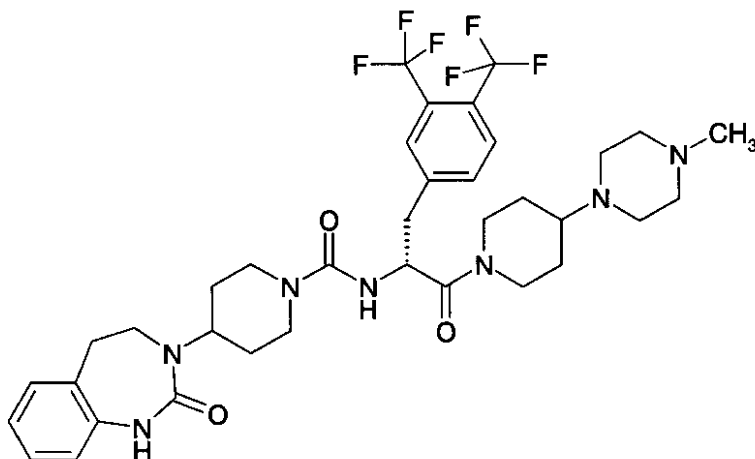


20

(S)-1-[1,4']ピペリジニル-1'-イル-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-4-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化 1 1 6】

(109)



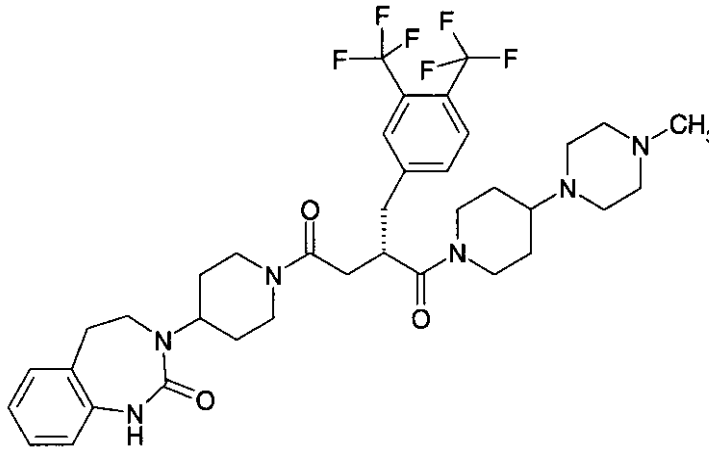
40

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

50

【化 1 1 7】

(110)



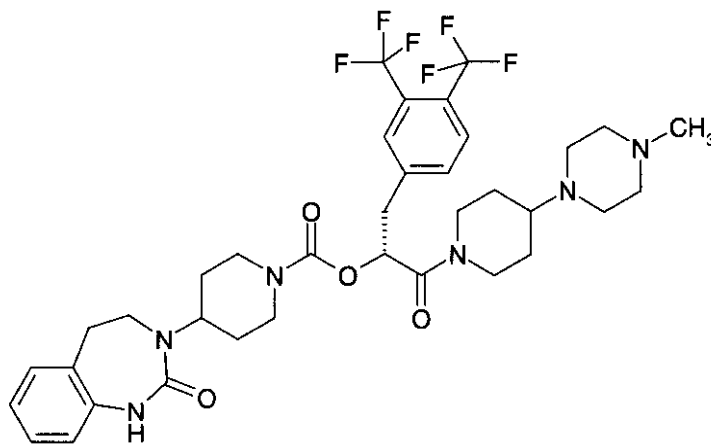
10

(S)-2-(3,4-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【 0 0 6 4】

【化 1 1 8】

(111)



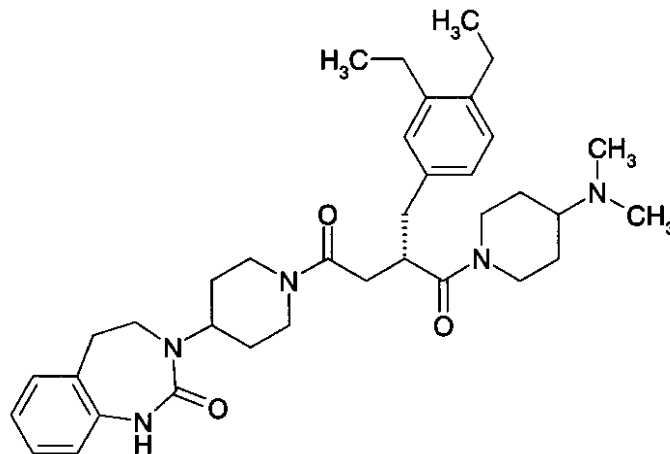
20

30

(R)-1-(3,4-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 1 9】

(112)



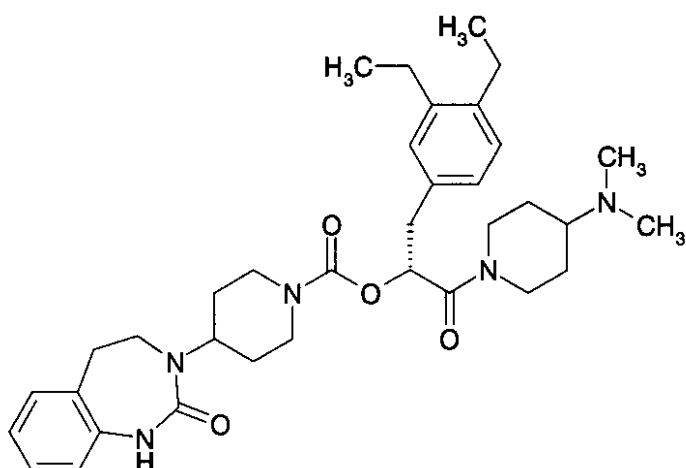
40

(S)-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-4-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン

50

-1,4-ジオン
【化120】

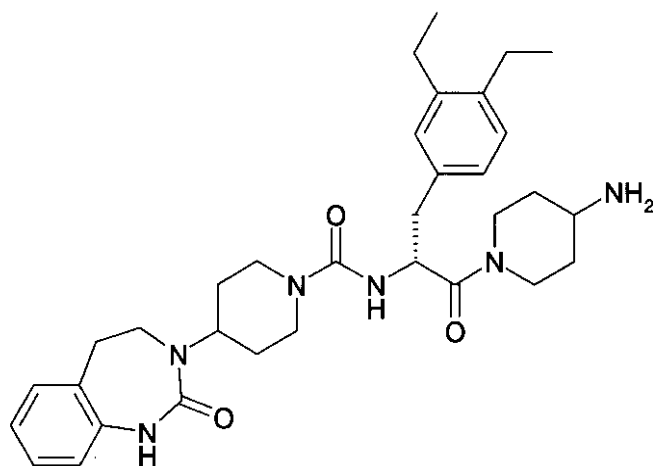
(113)



10

(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレート
【化121】

(114)

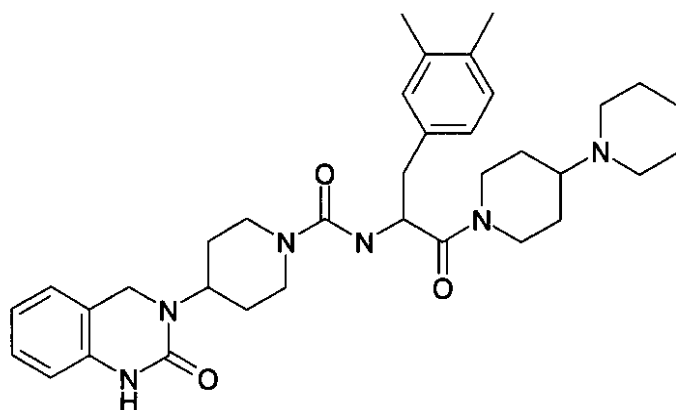


20

30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド
【0065】
【化122】

(115)



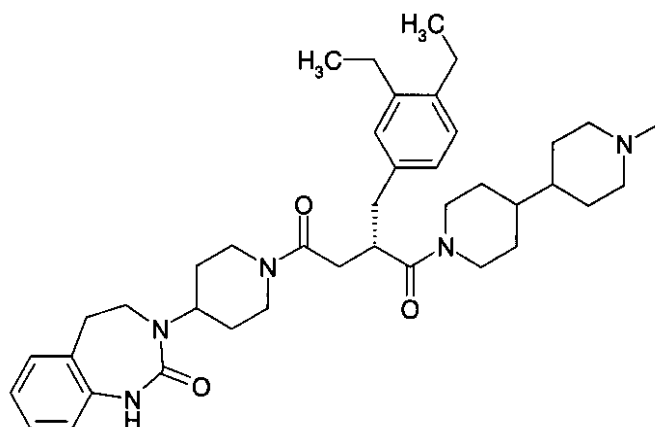
40

4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[2-[1,4']ピペリジニル-1'-イル-1-(3,4-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

50

【化 1 2 3】

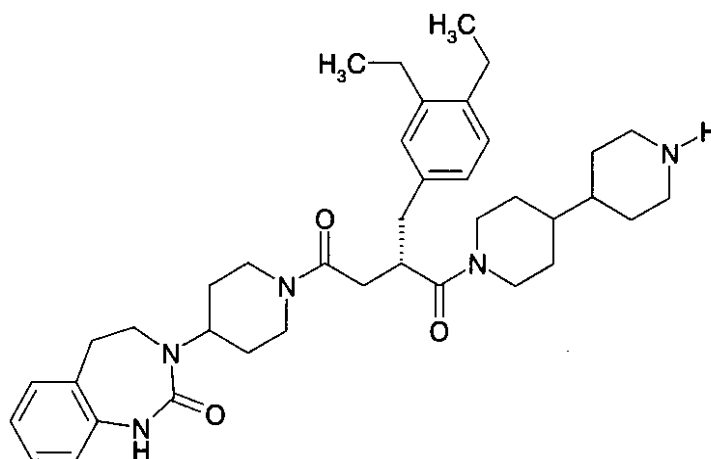
(116)



(S)-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-(1'-メチル-4,4'-ピペリジニル-1-イル)-4-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化 1 2 4】

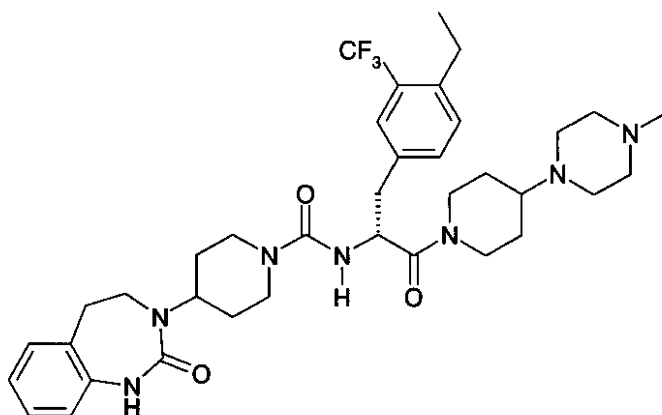
(117)



(S)-1-4,4'-ピペリジニル-1-イル-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-4-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化 1 2 5】

(118)



4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(4-エチル-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【0066】

10

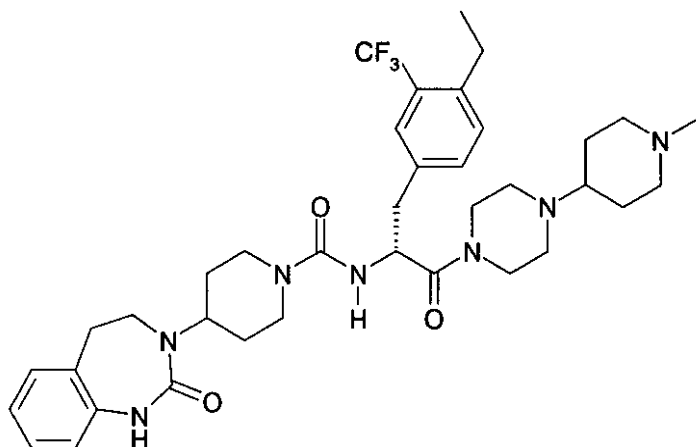
20

30

40

【化 1 2 6】

(119)

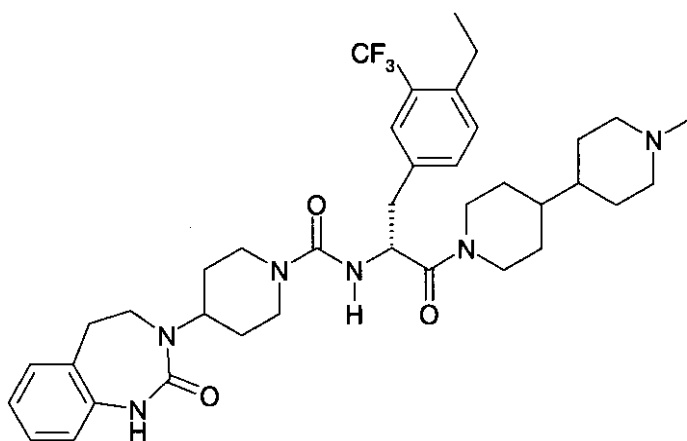


10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(4-エチル-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化 1 2 7】

(120)

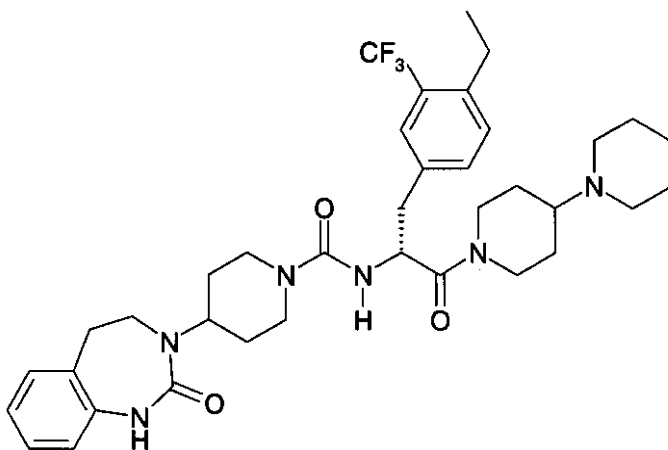


20

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(4-エチル-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-4,4'-ビピペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化 1 2 8】

(121)

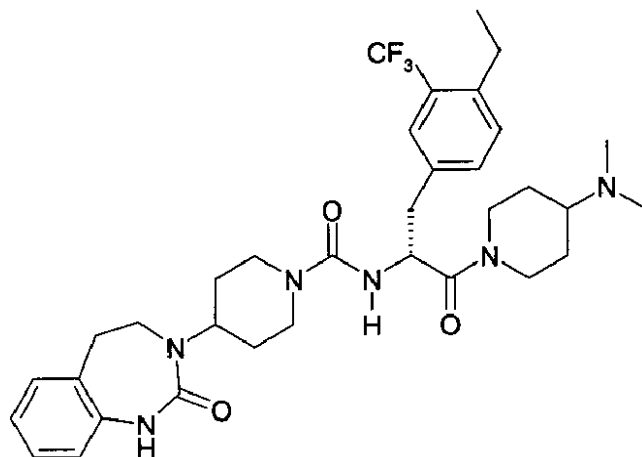


40

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-1,4'-ビピペリジニル-1'-イル-1-(4-エチル-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化129】

(122)



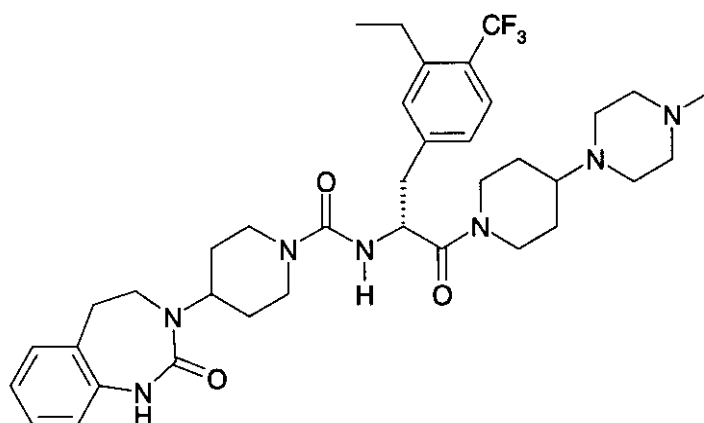
10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-1-(4-エチル-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【0067】

【化130】

(123)



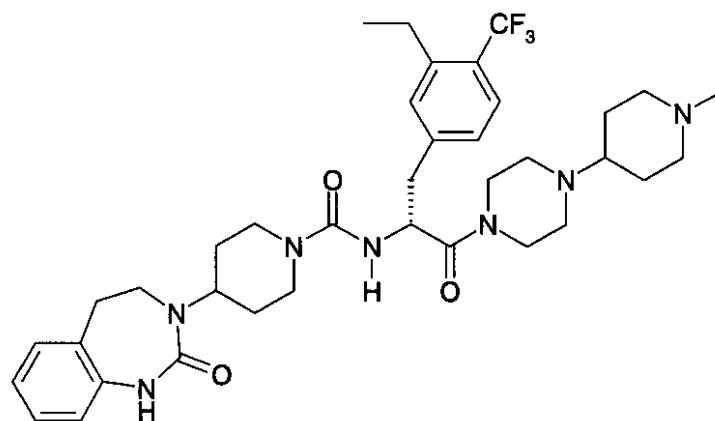
20

30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3-エチル-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-アミド

【化131】

(124)



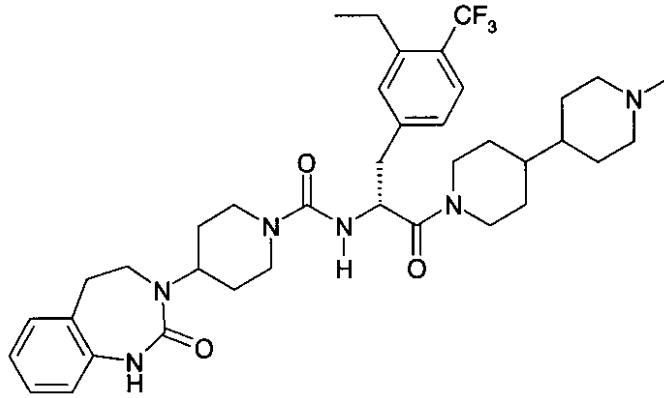
40

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3-エチル-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-アミド

50

【化 1 3 2】

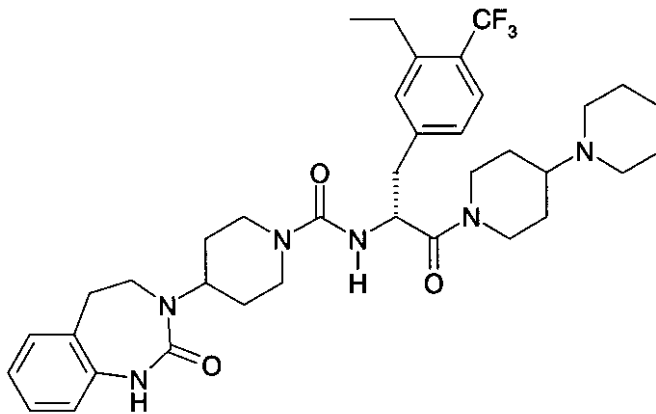
(125)



4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3-エチル-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-4,4'-ビピペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化 1 3 3】

(126)

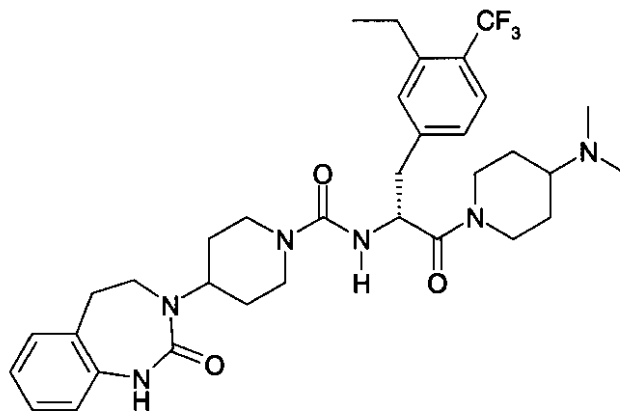


4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-1,4'-ビピペリジニル-1'-イル-1-(3-エチル-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【0068】

【化 1 3 4】

(127)



4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-1-(3-エチル-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド、

そのエナンチオマー、ジアステレオマー及び塩、

【0069】

10

20

30

40

50

同時に下記化合物

(1)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(2)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(3)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-4,4'-ビピペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド,

10

(4)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[2-1,4'-ビピペリジニル-1'-イル-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド,

(5)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-アミド,

(6)4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{{1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(7)4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{{1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

20

【0070】

(8)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド,

(9)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ベルヒドロ-アゼピン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル]-アミド,

(10)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ベルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

30

(11)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-4,4'-ビピペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド,

(12)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(13)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル]-アミド,

40

(14)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド,

【0071】

(15)4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(16)4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-

50

2-オキソ-エチル}-アミド,

(17)4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(18)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド,

(19)4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(20)4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(21)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-アミド,

【 0 0 7 2 】

(22)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(23)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(24)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-1,4'-ビピペリジニル-1'-イル-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド,

(25)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-アミド,

(26)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-4,4'-ビピリジニル-1-イル)-エチル]-アミド,

(27)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(4-モルフォリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド,

(28)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-エチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

【 0 0 7 3 】

(29)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-(4-ジエチルアミノメチル-ピペリジン-1-イル)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド,

(30)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-[1,4]ジアゼパン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(31)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アゼチジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(32)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピペリジン-4-イル-ピペラ

10

20

30

40

50

ジン-1-イル)-エチル]-アミド,

(33)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド,

(34)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド,

(35)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-オキソ-2-(4-ピペリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド,

【 0 0 7 4 】

(36)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド,

(37)4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド,

(38)4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド,

(39)4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-メチル)-エチル]-アミド,

(40)4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド,

(41)4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル-メチル)-エチル]-アミド,

(42) (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレート,

【 0 0 7 5 】

(43)4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-(4-アゼチジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド,

(44) { 4-[1-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- { [4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ } -プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル } -酢酸,

(45) { 4-[1-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- { [4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ } -プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル } -酢酸エチル,

(46) [1'-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- { [4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ } -プロピオニル)-[4,4']ピペリジニル-1-イル]-酢酸エチル,

(47) { 4-[1-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- { [4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ } -プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル } -酢酸,

(48)4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸- { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジ

10

20

30

40

50

ン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(49)N-[1-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチルアミノ}-1-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタ-(Z)-イリデン]-シアナミド,

【0076】

(50)N-[1-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチルアミノ}-1-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタ-(Z)-イリデン]-シアナミド,

(51)N-[1-[(R)-2-[1,4']ピピペリジニル-1'-イル-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチルアミノ]-1-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタ-(Z)-イリデン]-シアナミド,

10

(52)2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン,

(53)2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン,

(54)2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン,

20

(55)4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{1-(3,4-ジ-メチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

(56)4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{1-(3,4-ジ-メチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド,

【0077】

(57)4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[1-(3,4-ジ-メチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-[4,4']ピピペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド,

30

(58)2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン,

(59)2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン,

そのエナンチオマー、ジアステレオマー及び塩は特に好ましい。

【0078】

一般式(I)の化合物は、原則として周知方法で調製される。以下の方法が、本発明の一般式(I)の化合物の調製で特に良好であることが分かった。

40

(a)式中、Xが酸素原子又はNH基を表し、かつR¹~R³が前記定義どおりであり、但し、これら基はいかなるフリーなカルボン酸官能をも含まない一般式(I)の化合物を調製するため、

下記一般式

【化135】



, (III)

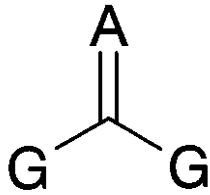
(式中、R¹は前記定義どおりである)のピペリジンを、

50

【 0 0 7 9 】

(i) 下記一般式の炭酸誘導体

【 化 1 3 6 】

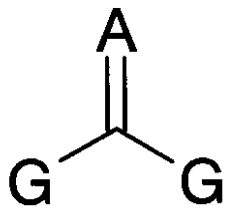


, (IV)

(式中、Aは前記定義どおりであり、かつGは離核性基、好ましくはフェノキシ、1H-イミダゾール-1-イル、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、トリクロロメトキシ又は2,5-ジオキサピロリジン-1-イルオキシ基を表し、但し、XはNH基を表す)、或いは

(ii) 下記一般式の炭酸誘導体

【 化 1 3 7 】



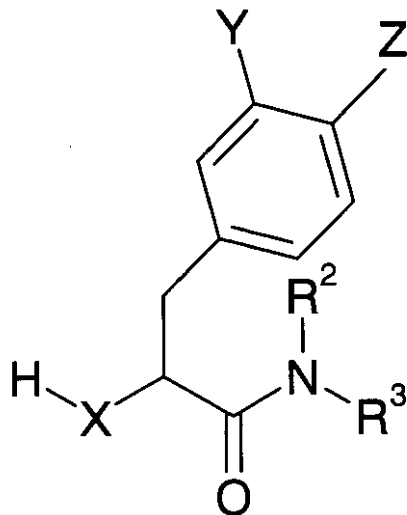
, (IV)

(式中、Aは酸素原子を表し、かつGは離核性基(同一又は異なってよい)、好ましくは塩素原子又はp-ニトロフェノキシ若しくはトリクロロメトキシ基を表し、但し、Xは酸素原子を表す)

及び下記一般式の化合物

【 0 0 8 0 】

【 化 1 3 8 】



, (V)

(式中、Xは酸素原子又は-NH基を表し、かつY、Z、R²及びR³は前記定義どおりであり、但し、R²及びR³はいかなるフリーなカルボン酸、いかなる他のフリーな一級又は二級脂肪族アミノ官能又はいかなる他のフリーなヒドロキシ官能をも含まない)と反応させる。

【 0 0 8 1 】

基本的に2段階反応をワンポットプロセスとして普通に行い、好ましくは、第1段階で、適切な溶媒中、より低温で、2成分(III)又は(V)の一方を等モル量の一般式(IV)の炭

10

20

30

40

50

酸誘導体と反応させてから、少なくとも等モル量の方の成分(III)又は(V)を加え、より高温で反応を完了する。ビス-(トリクロロメチル)-カーボネートとの反応は、好ましくは少なくとも2等量(ビス-(トリクロロメチル)-カーボネートに基づいて)の三級塩基、例えばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、1,5-ジアザ-ピシクロ-[4.3.0]-ノン-5-エン、1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン又は1,8-ジアザピシクロ-[5.4.0]-ウンデカ-7-エンの存在下で行う。使用する溶媒は無水でなければならず、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン又はアセトニトリルでよく、ビス-(トリクロロメチル)-カーボネートをカルボニル成分として用いる場合、無水クロロ炭化水素、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン又はトリクロロエチレンが好ましい。第1反応段階の反応温度は、 $-30 \sim +25$ 、好ましくは $-5 \sim +10$ であり、第2反応段階では、 $+15 \sim$ 使用する溶媒の沸点、好ましくは $+20 \sim +70$ である(以下の文献も参照せよ: H. A. Staab and W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amidin (Azolidin)", Neuere Methoden der Preparativen Organischen Chemie, Volume V, p. 53-93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer and R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, p. 1937-1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara and H. Ogora, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569-4572 (1983)); S.R. Sandler and W. Karo in "Organic Functional Group Preparations", Vol. II, S. 223-245, Academic Press, New York 1971)。

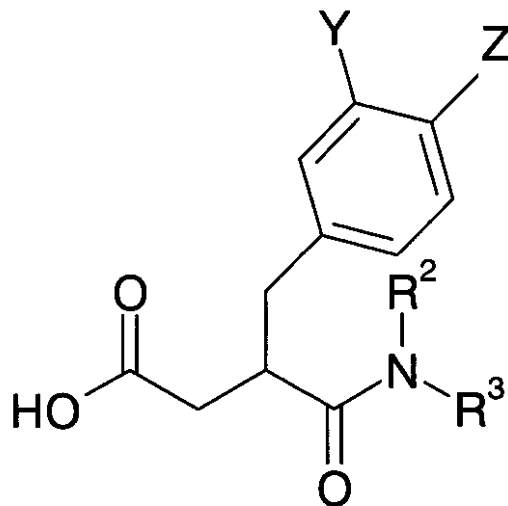
10

【0082】

20

(b) 式中、Xがメチレン基を表し、かつ $R^1 \sim R^3$ が前記定義どおりであり、但し、これら基は、いかなるフリーなカルボン酸及び/又は他のフリーな一級若しくは二級脂肪族アミノ官能をも含まない、一般式(I)の化合物を調製するため、下記一般式のカルボン酸を、

【化139】

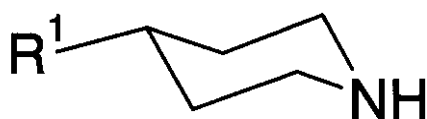


, (VI)

30

(式中、Y、Z、 R^2 及び R^3 は、前記定義どおりである)、下記一般式のピペリジン

【化140】



, (III)

40

(式中、 R^1 は前記意味を有する)にカップリングさせる。

【0083】

カップリングは、好ましくはペプチド化学から周知の方法で(例えば、Houben-Weyl, M

50

ethoden der Organischen Chemie, Vol. 15/2参照)、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)若しくはエチル-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミドのようなカルボジイミド、O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N'-N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)又はテトラフルオロボレート(TBTU)又は1H-ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)を用いて行う。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)又は3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)を添加して反応速度を高めることができる。カップリングは、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)又はその混合物のような溶媒中、-30~+30、好ましくは-20~+25の温度で、等モル量のカップリング成分とカップリング試薬で普通に行う。必要な場合、追加の補助塩基として好ましくはN-エチル-ジイソプロピルアミン(DIEA)(ヒューニツヒ塩基)を使用する。

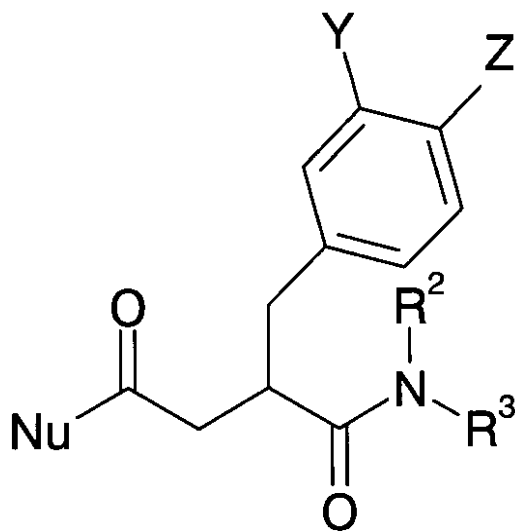
一般式(I)の化合物を合成するためのさらなるカップリング方法として、いわゆる無水物プロセスを用いる(以下の文献も参照せよ:M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, p. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, p. 21-27)。混合無水物プロセスのボーン(Vaughan)変形が好ましく(J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951))、この方法では、4-メチルモルフォリン又は4-エチルモルフォリンのような塩基の存在下、イソブチルクロロカーボネートを用いて、カップリングする予定の一般式(VI)のカルボン酸とモノイソブチルカーボネートの混合無水物が得られる。この混合無水物の調製及びアミンとのカップリングは上述した溶媒を用い、かつ-20~+25、好ましくは0~+25の温度でワンポットプロセスで行う。

【0084】

(c)式中、Xがメチレン基を表し、かつ R^2 及び R^3 が前記定義どおりであり、但し、これら基はいかなるフリーな一級又は二級アミンをも含まない、一般式(I)の化合物を調製するため、

下記一般式の化合物を、

【化141】



, (VII)

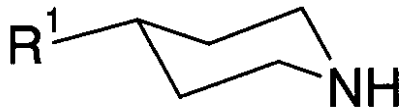
(式中、Y、Z、 R^2 及び R^3 は前記定義どおりであり、但し、 R^2 及び R^3 はいかなるフリーな一級又は二級アミンをも含まず、かつNuは脱離基、例えば塩素、臭素若しくはヨウ素原子のようなハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基(該アルキル部分内に1~10個の炭素原子を有する)、フェニルスルホニルオキシ若しくはナフチルスルホニルオキシ基(任意に塩素若しくは臭素原子又はメチル若しくはニトロ基で一、二又は三置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよい)、1H-イミダゾール-1-イル、1H-ピラゾ

ール-1-イル（任意に該炭素骨格内で1又は2個のメチル基によって置換されていてもよい）、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル、1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル、ビニル、プロパルギル、p-ニトロフェニル、2,4-ジニトロフェニル、トリクロロフェニル、ペンタクロロフェニル、ペンタフルオロフェニル、ピラニル若しくはピリジニル、ジメチルアミノオキシ、2(1H)-オキソピリジン-1-イル-オキシ、2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ、フタルイミジルオキシ、1H-ベンゾ-トリアゾール-1-イルオキシ若しくはアジド基を表す）、

下記一般式のピペリジン

【0085】

【化142】



, (III)

（式中、R¹は前記定義どおりである）とカップリングさせる。

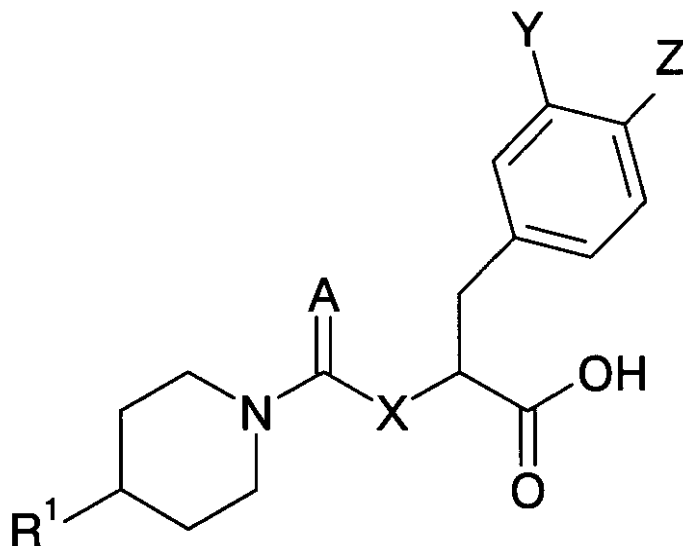
【0086】

この反応は、ショッテン-バウマン反応(Schotten-Baumann)又はアインホルン(Einhorn)条件下、すなわち、成分を少なくとも1当量の補助塩基の存在下、-50 ~ +120、好ましくは-10 ~ +30の温度で、任意に溶媒の存在下で行う。使用する補助塩基は、好ましくはアルカリ金属及びアルカリ土類金属の水酸化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化バリウム、アルカリ金属の炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム、アルカリ金属の酢酸塩、例えば酢酸ナトリウム又はカリウム、並びに三級アミン、例えばピリジン、2,4,6-トリメチルピリジン、キノリン、トリエチルアミン、N-エチル-ジイソプロピルアミン、N-エチル-ジシクロヘキシルアミン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンであり、使用する溶媒は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-ピロリドン又はその混合物でよく；補助塩基としてアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩又は酢酸塩を用いる場合、反応混合物に共溶媒として水を加えてもよい。

【0087】

（d）式中、すべての基が前記定義どおりである一般式(I)の化合物を調製するため、下記一般式

【化143】



, (VIII)

10

20

30

40

50

(式中、すべての基は前記定義どおりである)のカルボン酸を一般式 $\text{HN R}^2 \text{R}^3$ のアミン(式中、 R^2 及び R^3 は前記定義どおりであり、但し、いかなるフリーなカルボン酸及び/又は他のフリーな一級又は二級脂肪族アミノ官能をも含まない)とカップリングさせる。

【0088】

カップリングは、好ましくはペプチド化学から周知の方法で(例えば、Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. 15/2参照)、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)若しくはエチル-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミドのようなカルボジイミド、0-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)又はテトラフルオロボレート(TBTU)又は1H-ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)を用いて行う。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)又は3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)を加えて反応速度を高めることができる。カップリングはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)又はその混合物のような溶媒中、 $-30 \sim +30$ 、好ましくは $-20 \sim +25$ の温度で、等モル量のカップリング成分とカップリング試薬で普通に行う。必要な場合、追加の補助塩基として好ましくはN-エチル-ジイソプロピルアミン(DIEA)(ヒューニツヒ塩基)を使用する。

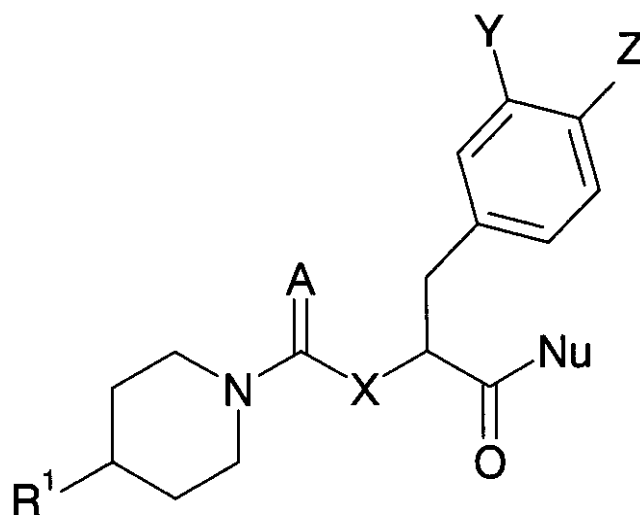
【0089】

一般式(I)の化合物を合成するためのさらなるカップリング方法として、いわゆる無水物プロセスを用いる(以下の文献も参照せよ:M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, p. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, p. 21-27)。混合無水物プロセスのボーン(Vaughan)変形が好ましく(J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951))、この方法では、4-メチルモルフォリン又は4-エチルモルフォリンのような塩基の存在下、イソブチルクロロカーボネートを用いて、カップリングする予定の一般式(VI)のカルボン酸とモノイソブチルカーボネートの混合無水物が得られる。この混合無水物の調製及びアミンとのカップリングは上述した溶媒を用い、かつ $-20 \sim +25$ 、好ましくは $0 \sim +25$ の温度でワンポットプロセスで行う。

【0090】

(e)式中、 R^1 が前記定義どおりであり、但し、フリーな一級又は二級アミンが存在しない、一般式(I)の化合物を調製するため、下記一般式の化合物を、

【化144】



, (IX)

(式中、すべての基は前記定義どおりであり、かつNuは脱離基、例えば塩素、臭素若しく

はヨウ素原子のようなハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基（該アルキル部分内に1~10個の炭素原子を有する）、フェニルスルホニルオキシ若しくはナフチルスルホニルオキシ基（任意に塩素若しくは臭素原子、メチル若しくはニトロ基で一、二-又は三置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよい）、1H-イミダゾール-1-イル、1H-ピラゾール-1-イル（任意に該炭素骨格内で1又は2個のメチル基によって置換されていてもよい）、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル、1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル、ビニル、プロパルギル、p-ニトロフェニル、2,4-ジニトロフェニル、トリクロロフェニル、ペンタクロロフェニル、ペンタフルオロフェニル、ピラニル若しくはピリジニル、ジメチルアミノオキシ、2(1H)-オキソピリジン-1-イル-オキシ、2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ、フタルイミジルオキシ、1H-ベンゾ-トリアゾール-1-イルオキシ若しくはアジド基を表す）、
 一般式 $\text{HN R}^2 \text{R}^3$ のアミン（式中、 R^2 及び R^3 は前記定義どおりであり、但しフリーなカルボン酸及び/又は他のフリーな一級又は二級脂肪族アミノ官能は存在しない）とカップリングさせる。

【0091】

この反応は、ショットン-パウマン反応又はアインホルン条件下、すなわち、成分を少なくとも1当量の補助塩基の存在下、 $-50 \sim +120$ 、好ましくは $-10 \sim +30$ の温度で、任意に溶媒の存在下で行う。使用する補助塩基は、好ましくはアルカリ金属及びアルカリ土類金属の水酸化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化バリウム、アルカリ金属の炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム、アルカリ金属の酢酸塩、例えば酢酸ナトリウム又はカリウム、並びに三級アミン、例えばピリジン、2,4,6-トリメチルピリジン、キノリン、トリエチルアミン、N-エチル-ジイソプロピルアミン、N-エチル-ジシクロヘキシルアミン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンであり、使用する溶媒は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサソ、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-ピロリドン又はその混合物でよく；補助塩基としてアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩又は酢酸塩を用いる場合、反応混合物に共溶媒として水を加えてもよい。

【0092】

本発明の一般式(I)の新規化合物は、1個以上のキラル中心を含む。例えば、2個のキラル中心がある場合、化合物は2対のジアステレオマー対掌体の形態で存在しうる。本発明は、個々の異性体及びその混合物を包含する。

ジアステレオマーは、その異なる物理化学的性質に基づき、例えば適切な溶媒からの分別結晶によって、或いはキラル又は好ましくは非キラル固定相を用いて、高圧液体又はカラムクロマトグラフィーによって分離することができる。

一般式(I)に包含されるラセミ化合物は、例えば適切なキラル固定相上HPLC（例えば、Chiral AGP, Chiralpak AD）によって分離することができる。塩基性又は酸性官能を含むラセミ化合物は、光学活性な酸、例えば(+)-若しくは(-)-酒石酸、(+)-若しくは(-)-ジアセチル酒石酸、(+)-若しくは(-)-モノメチル酒石酸又は(+)-樟脳スルホン酸、或いは光学活性な塩基、例えば(R)-(+)-1-フェニルエチルアミン、(S)-(-)-1-フェニルエチルアミン又は(S)-ブルシンと反応させると生成されるジアステレオ異性な光学活性塩によっても分離することができる。

【0093】

異性体を分離する通常の方法により、溶媒中、一般式(I)の化合物のラセミ化合物を等モル量の上記光学活性な酸又は塩基の1つと反応させ、結果の結晶、そのジアステレオ異性な光学活性塩をその異なる溶解性を利用して分離する。この反応は、塩の溶解性の点で十分に異なるという条件で、いずれのタイプの溶媒中でも行うことができる。好ましくは、メタノール、エタノール又はその混合物、例えば、50:50の容量比で使用する。そして光学的に活性な各塩を水に溶かし、炭酸ナトリウム若しくは炭酸カリウムのような塩基、又は適切な酸、例えば希塩酸若しくは水性メタンスルホン酸で慎重に中和し、こうして対

10

20

30

40

50

応する遊離化合物が(+)又は(-)形態で得られる。

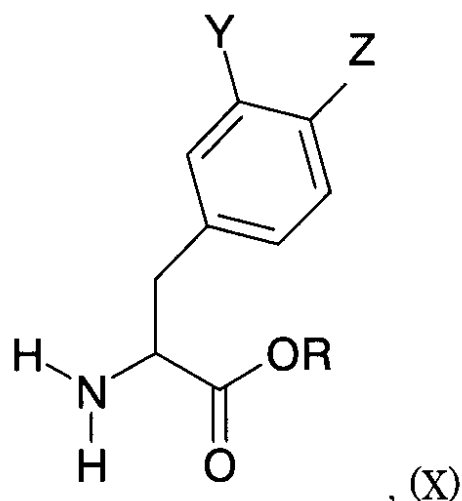
(R)若しくは(S)配置の適切な反応成分で上述した合成を実施することによっても、一般式 I に包含される(R)若しくは(S)エナンチオマーのみ又は2つの光学的に活性なジアステレオ異性化合物の混合物を得ることができる。

一般式(III)の出発化合物が文献公知でなく、又は商業的に入手可能な場合でさえ、WO 98/11128及びDE 199 52 146に記載されている方法でそれらを得ることができる。一般式(IV)の出発化合物は商業的に入手可能である。一般式(V)の化合物は、ペプチド化学者によく知られている方法で、保護されたフェニルアラニン及び一般式 HNR^2R^3 のアミンから得ることができる。

【0094】

光学的に純粋な一般式(V)の化合物を調製するために必要なフェニルアラニン誘導体は、下記一般式の化合物から

【化145】



(式中、Y及びZは前記定義どおりであり、かつRは不分岐アルキル基、好ましくはメチル又はエチル基を表す)、

ラセミ化合物分割によって調製することができる。

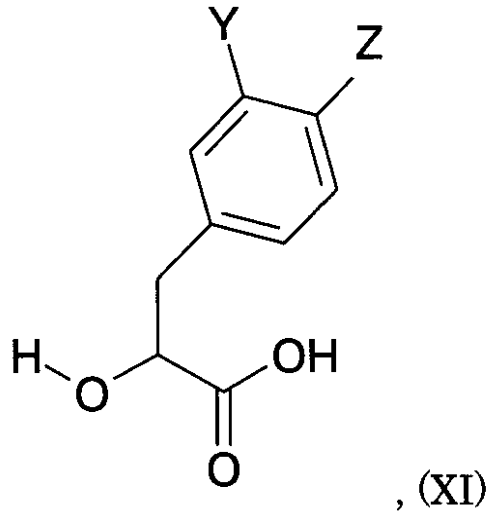
【0095】

このラセミ化合物分割は酵素的方法で行うことができ、ラセミ化合物の一方のエナンチオマーだけを変換させ、生成した混合物を物理化学的方法、好ましくはクロマトグラフ法を用いて分離する。この工程に好適な酵素系は、酵素アルカラーゼ(Alcalase) 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd)から成る。次いで、ペプチド化学者が精通している方法で一般式(X)の化合物を一般式(V)の鏡像異性的に純粋な化合物に変換させることができる。

【0096】

一般式(V)の化合物中の基Xが酸素原子を表す場合、下記一般式の合成に必要なヒドロキシカルボン酸は、

【化 1 4 6】



10

(式中、Y及びZは前記定義どおりである)

一般式(X)の化合物(但し、Rは水素原子を表す)から調製することができる。

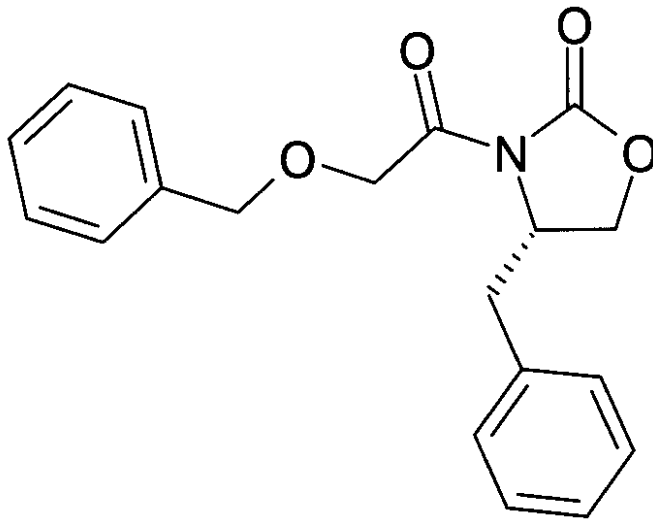
【0097】

一般式(XI)の化合物は、一般式(X)の化合物の適切なジアゾ化剤、好ましくは酸性溶媒中の亜硝酸ナトリウムによるジアゾ化で得ることができる。鏡像異性的に純粋な化合物を用いると、対応する鏡像異性的に純粋なヒドロキシカルボン酸化合物が得られ、反応中、その立体配置は保持される。

20

一般式(XI)の化合物を得る別の方法は、文献公知の方法(Michael T. Crimmins, Kyle A. Emmitte and Jason D. Katz, Org. Lett. 2, 2165-2167 [2000])と同様に、下記式の化合物を、

【化 1 4 7】



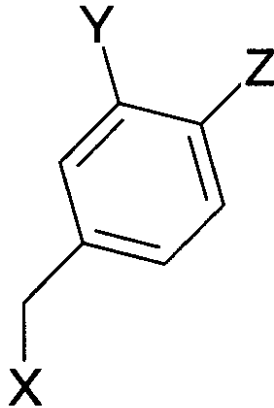
30

, (XII)

40

下記一般式

【化148】



, (XIII)

(式中、Xは塩素、臭素若しくはヨウ素原子を表す)の対応して置換された塩化ベンジル、臭化ベンジル又はヨウ化ベンジルでアルキル化する工程を含む。

【0098】

得られたジアステレオマー生成物を物理化学的方法、好ましくはクロマトグラフ法を用いて分離することができる。キラル補助物の加水分解的切断、一般式 HNR^2R^3 のアミンとのカップリング、及びベンジル保護基の切断も一般式(V)の鏡像異性的に純粋なヒドロキシカルボン酸化合物へのアクセスを与える。

一般式(VI)の出発化合物は、例えば一般式 HNR^2R^3 のアミンを2-(アルコキシカルボニルメチル)-3-アリアル-プロパン酸と反応させ、引き続き加水分解的にアルキル基を切断することによって得られる。必要な2-(アルコキシカルボニルメチル)-3-アリアル-プロパン酸は、文献公知の方法と同様に調製しうる(David A. Evans, Leester D. Wu, John J. M. Wiener, Jeffrey S. Johnson, David H. B. Ripin and Jason S. Tedrow, J. Org. Chem 64, 6411-6417 [1999]; Saul G. Cohen and Aleksander Milovanovic, J. Am. Chem. Soc. 90, 3495-3502 [1968]; Hiroyuki Kawano, Youichi Ishii, Takao Ikariya, Masahiko Saburi, Sadao Yoshikawa, Yasuzo Uchida and Hidenori Kumobayashi, Tetrahedron Letters 28, 1905-1908 [1987])。一般式(VIII)のカルボン酸は、WO 98/11128に記載されている方法に従い、一般に入手可能な出発原料から調製することができる。

得られた一般式Iの化合物が適切な塩基性官能を含む場合、特に医薬品用途のため、無機又は有機酸とのそれらの生理学的に許容しうる塩に変換させることができる。適切な酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、マンデル酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸が挙げられる。

さらに、式(I)の新規化合物がカルボン酸官能を含む場合、所望により、無機又は有機塩基との付加塩、特に医薬品用途のため、生理学的に許容しうるそれらの付加塩に変換させることができる。この目的で好適な塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンが挙げられる。

【0099】

一般式(I)の化合物が一方のキラル要素だけを有する場合、本発明はラセミ化合物に関する。しかし、本出願は、一般式(I)の化合物中に1つより多くのキラル要素がある場合に得られる対掌体の個々のジアステレオマー対又はその混合物のみならず、上記ラセミ化合物を構成している個々の光学的に活性なエナンチオマーをも包含する。

1個以上の水素原子が重水素で置換されている本発明の化合物も、その塩も含め、この発明の主題に包含される。

一般式(I)の新規化合物及びその生理学的許容しうる塩は、その選択的なCGRP-アンタゴニスト特性に基づいた価値ある薬理学的特性を有する。本発明は、さらにこれら化合物を含有する医薬組成物、その使用及びその製法に関する。

10

20

30

40

50

一般式 I の新規化合物及び生理学的に許容しうるその塩は、CGRP-アンタゴニスト特性を有し、かつCGRP受容体結合性研究で良い親和性を示す。本化合物は、後述する薬理的試験システムでCGRP-アンタゴニスト特性を示す。

以下の実験を行って、上記化合物のヒトCGRP-受容体に対する親和性とそのアンタゴニスト特性を実証した。

【 0 1 0 0 】

A . SK-N-MC細胞（ヒトCGRP受容体を発現する）との結合性試験

SK-N-MC細胞を“ダルベッコの変性イーグル培地”内で培養する。そのコンフルエント培養から培地を除去する。細胞をPBS緩衝液(Gibco 041-04190 M)で2回洗浄し、0.02% EDTAと混ぜたPBS緩衝液を添加して脱着し、遠心分離によって単離する。20mlの“平衡塩類溶液”[BSS(mMで) : NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO₃ 16.2, MgSO₄ 0.8, NaHPO₄ 1.0, CaCl₂ 1.8, D-グルコース 5.5, HEPES 30, pH 7.40]に懸濁後、細胞を2回100xgで遠心分離し、BSSに再懸濁させる。細胞数を決定した後、Ultra-Turraxで細胞を均質化し、3000xgで10分間遠心分離する。上清を捨て、1%のウシ血清アルブミンと0.1%のバシトラシンに富んだTris緩衝液(10mM Tris, 50mM NaCl, 5mM MgCl₂, 1mM EDTA, pH 7.40)内でペレットを再び遠心分離し、再懸濁させる(1ml/1000000細胞)。この均質化生成物を-80 で凍結させる。この膜標本はこれら条件下で6週間以上安定である。

解凍後、均質化生成物を検定緩衝液(50mM Tris, 150mM NaCl, 5mM MgCl₂, 1mM EDTA, pH 7.40)で1:10に希釈し、30秒間Ultra-Turraxで均質化する。230 µlの均質化生成物を周囲温度で180分間50pMの¹²⁵I-ヨードチロシル-カルシトニン-遺伝子-関連ペプチド(Amersham)と共にインキュベートし、総量250 µl中の試験物質の濃度を高める。セル-ハーバスターを用いて、ポリエチレンイミン(0.1%)処理したGF/B-ガラス繊維フィルターによる急速な過インキュベーションを終わらせる。ガンマ計数管を用いてタンパク質結合放射能を測定する。非特異的結合は、インキュベーション中、1 µMのヒトCGRP- の存在下で結合した放射能として定義される。

濃度結合曲線をコンピュータ支援非線形曲線マッチングで解析する。

前述した化合物は、上記試験で10000nM以下のIC₅₀値を示す。

【 0 1 0 1 】

B . SK-N-MC細胞内におけるCGRP拮抗作用

SK-N-MC細胞(100万個の細胞)を2回250 µlのインキュベーション緩衝液(Hanks' HEPES, 1mM 3-イソブチル-1-メチルキサンチン, 1% BSA, pH 7.4)で洗浄し、37 で15分間プレインキュベートする。濃度を高める(10⁻¹¹から10⁻⁶Mに)ときにアゴニストとしてCGRP(10 µl)、又はさらに3~4種の異なる濃度の該物質を添加後、混合物をさらに15分間インキュベートする。

20 µlの1M HClの添加及び遠心分離(2000xg, 4 ,15分間)によって細胞内cAMPを抽出する。上清を液体窒素中で凍結させ、-20 で貯蔵する。

ラジオイムノアッセイ(Messrs. Amersham)で試料のcAMP含量を決定し、拮抗的に作用する物質のpA₂値をグラフ解析で決定する。

一般式 I の化合物は、上記インビトロ試験モデルで、10⁻¹² ~ 10⁻⁵Mの用量範囲でCGRP-拮抗特性を示す。

その薬理学的特性に鑑みると、一般式 I の化合物及びその生理学的に許容しうる酸との塩は、頭痛、特に偏頭痛又は群発性頭痛、緊張性頭痛及び慢性頭痛の急性及び予防的治療に好適である。本発明の化合物は、前徴期中の偏頭痛の予防或いは月経前又は月経中に起こる偏頭痛の予防と治療にも好適である。さらに、一般式 I の化合物は、以下の病気にも正の効果をも有する：非インスリン依存性糖尿病(“NIDDM”)、循環器病、モルヒネ耐性、クロストリジウム毒によって起こる下痢、皮膚病、特に日焼けを含む熱及び放射線誘発皮膚損傷、炎症性疾患、例えば関節の炎症性疾患(関節炎)、口腔粘膜の神経性炎症、炎症性肺疾患、アレルギー性鼻炎、喘息、過剰な血管拡張と結果として起こる組織への血液供給の減少に伴う病気、例えばショック及び敗血症又は紅斑。さらに、本発明の化合物は、例えば、複合局所的疼痛症候群(CRPS)、例えば糖尿病のような全身性神経毒疾患の枠組み内

の神経性疼痛及び炎症プロセスで起こる疼痛におけるような神経性疼痛の場合に一般的な疼痛軽減効果を有する。エストロゲン欠乏性の女性の血管拡張及び血流上昇によって起こる閉経期ののぼせ及び前立腺癌のホルモン治療患者の症状には、予防的及び急性治療的容量の本出願のCGRP-アンタゴニストが有利に作用し、この治療アプローチは副作用がないことによって、ホルモン置換とは区別される。

【0102】

相当する効果を達成するために必要な用量は、静脈内又は皮下投与の場合、好都合には0.0001~3mg/kg(体重)、好ましくは0.01~1mg/kg(体重)であり、経口、経鼻又は吸入による投与の場合0.01~10mg/kg(体重)、好ましくは0.1~10mg/kg(体重)であり、各場合1日1~3回投与である。

CGRPアンタゴニスト及び/又はCGRP放出インヒビターによる治療を通常ホルモン置換に対する補足として与える場合、上で指定した用量を減らすことが賢明であり、この場合、用量は上記下限の1/5から上限の1/1まででよい。

本発明によって調製した化合物は、静脈内、皮下、筋肉内、直腸内、鼻腔内経路、吸入で、経皮的又は経口的にそれ自体で或いは任意に偏頭痛治療用の他の活性物質と組み合わせて投与しうが、エアゾール製剤は特に吸入に好適である。組合せは、同時又は経時的に投与することができる。

組合せに使用しうる活性物質のカテゴリーとしては、例えば制吐薬、プロキネティクス(prokinetics)、神経遮断薬、抗うつ薬、ニューロキニンアンタゴニスト、抗けいれん薬、ヒスタミン-H1受容体アンタゴニスト、抗ムスカリン薬、 α -ブロッカー、 β -アゴニスト及び β -アンタゴニスト、麦角アルカロイド、穏やかな鎮痛剤、非ステロイド系抗炎症薬、コルチコステロイド、カルシウムアンタゴニスト、5-HT_{1B/1D}アゴニスト又は他の抗-偏頭痛薬が挙げられ、1種以上の不活性な通常担体及び/又は希釈剤、例えばコーンスターチ、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース若しくは硬脂肪のような脂肪性物質又はこれらの適切な混合物と一緒に、プレーン若しくはコート錠剤、カプセル剤、散剤、懸濁剤、液剤、計量した用量のエアゾール剤又は座剤のような通常ガレナス製剤に製剤化することができる。

【0103】

従って、上述した組合せで使用しうる他の活性物質として、例えば、非ステロイド系抗炎症薬アセクロフェナク(aceclofenac)、アセメタシン(acemetacin)、アセチルサリチル酸、アザチオプリン、ジクロフェナク、ジフルニサル、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、レフルノミド(leflunomide)、ロルノキシカム(lornoxicam)、メフェナム酸、ナプロキセン(naproxen)、フェニルブタゾン、ピロキシカム(piroxicam)、サルファサラジン(sulphasalazine)、ゾメピラック又はその薬学的に許容しうる塩並びにメロキシカム(meloxicam)及び例えばロフェコキシブ(rofecoxib)及びセレコキシブ(celecoxib)のような他の選択的COX2-インヒビターが挙げられる。

エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、メトクロプラミド、ドムペリドン(domperidone)、ジフェンヒドラミン、シクリジン、プロメタジン、クロルプロマジン、ピガバトリン(vigabatrin)、チモロール、イソメテプテン(isometheptene)、ピゾチフェン(pizotifen)、ボトックス、ガバペンチン(gabapentin)、トピラメート(topiramate)、リボフラビン、モンテルカスト(montelukast)、リシノプリル(lisinopril)、プロクロロペラジン、デキサメタゾン、フルナリジン、デキストロプロボキシフェン、メペリジン、メトプロロール、プロプラノロール、ナドロール(nadolol)、アテノロール(atenolol)、クロニジン、インドラミン(indoramin)、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸塩、アミトリプチリン、リドカイン又はジルチアゼム及び例えば、アルモトリプタン(almotriptan)、アビトリプタン(avitriptan)、エレクトリプタン(electriptan)、フロバトリプタン(frovatripta

10

20

30

40

50

n)、ナラトリプタン(naratriptan)、リザトリプタン(rizatriptan)、スマトリプタン(sumatriptan)及びゾルミトリプタン(zolmitriptan)のような他の5-HT_{1B/1D}-アゴニストも使用しうる。

これら活性物質の用量は、便宜上、推奨される下限の1/5～普通に推奨される用量の1/1、すなわち、例えば20～100mgのスマトリプタンである。

本発明は、さらに本発明の化合物の、抗体の生産と精製（アフィニティークロマトグラフィーによって）及び適切な放射標識化、例えばトリチウムによる触媒的水素化又はハロゲン原子をトリチウムで置換することによる適切な前駆体のトリチウム化後のRIA及びELISA検定における有用なアジュバントとしての使用、及び神経伝達物質調査における診断又は分析用アジュバントとしての使用に関する。

【0104】

（実験セクション）

原則として、調製した化合物のIR、¹H-NMR及び¹³C-NMR又は質量スペクトルを得た。別に明言しない限り、R_f値は、既製のシリカゲルTLCプレート60 F254(E. Merck, Darmstadt, 品目番号1.05714)を用いてチャンパー飽和なしで得た。名称Aloxの下で得たR_f値は、既製の酸化アルミニウム60 F254 TLCプレート(E. Merck, Darmstadt, 品目番号1.05713)を用いてチャンパー飽和なしで得た。溶出液について与えた比は、問題の溶媒の体積による単位を指す。NH₃について与えた容量単位は、水中のNH₃の濃縮溶液に基づく。

別に明言しない限り、反応溶液を仕上げるために用いる酸、塩基及び食塩水溶液は、指定した濃度を有する水溶液である。

クロマトグラフ的精製では、Millipore製のシリカゲル(MATREXTM, 35-70 μm)を用いた。クロマトグラフ的精製では、Alox (E. Merck, Darmstadt, 標準化酸化アルミニウム90, 63-200 μm, 物品番号1.01097.9050)を用いる。

規定HPLCデータは、以下に指定したパラメーターを用いて測定する：

分析カラム：Zorbaxカラム(Agilent Technologies)、SB (Stable Bond) - C18; 3.5 μm; 4.6 × 75mm; カラム温度：30 °C; 流速：0.8mL/分; 注入量：5 μL; 254nmで検出。

【0105】

方法A：

時間(分)	水の容量% (0.1%のギ酸と)	アセトニトリルの容量% (0.1%のギ酸と)
0	90	10
9	10	90
10	10	90
11	90	10

【0106】

分取HPLC精製では、原則として分析用HPLCデータを作るために用いたのと同じの勾配を使用する。

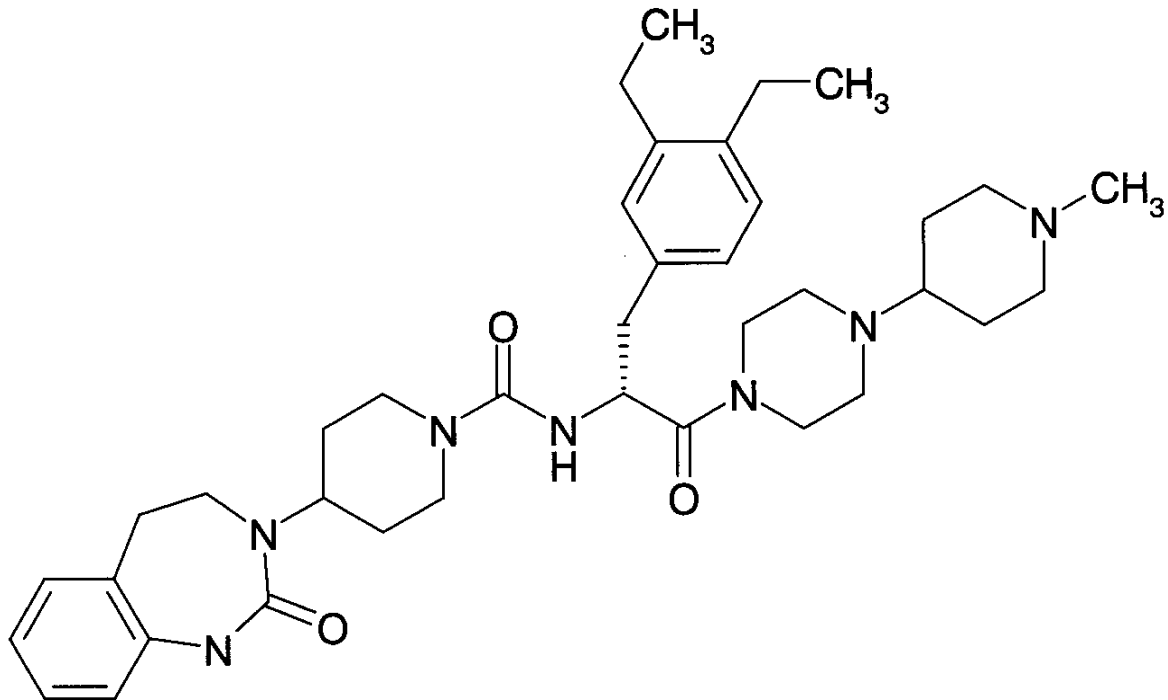
生成物は、質量コントロール下で収集し、生成物を含有するフラクションを混ぜ合わせて凍結乾燥する。

立体配置について詳細な情報が与えられない場合、それが純粋なエナンチオマーであるか、或いは部分的又はさらに完全にラセミ化が起こったかどうか明かでない。

実験の説明では、以下の略語を使用する。

abs.	無水	
Boc	tert.-ブトキシカルボニル	
CDI	N,N'-カルボニルジイミダゾール	
CDT	1,1'-カルボニルジ-(1,2,4-トリアゾール)	
Cyc	シクロヘキサン	
DCM	ジクロロメタン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	10
semiconc.	半濃	
HCl	塩酸	
HOAc	酢酸	
【 0 1 0 7 】		
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物	
i. vac.	真空中(真空内で)	
KOH	水酸化カリウム	
conc.	濃	
MeOH	メタノール	
NaCl	塩化ナトリウム	20
NaOH	水酸化ナトリウム	
org.	有機	
PE	石油エーテル	
RT	室温	
TBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム- テトラフルオロボレート	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
【 0 1 0 8 】		
<u>実施例 1</u>		30
4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カル ボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラ ジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド		

【化149】



10

20

【0109】

1a) 3,4-ジエチル安息香酸

3.3Lの水に394.8g(9.87mol)のNaOHの氷冷溶液に152.8mL(3.0mol)の臭素をゆっくり一滴ずつ加えた。この溶液に10で400mLの1,4-ジオキサン中の174g(0.99mol)の1-(3,4-ジエチル-フェニル)-エタノンの溶液を一滴ずつ添加した。それを2時間室温で攪拌し、得られたプロモホルムを分け、水相を2回400mLのジエチルエーテルで洗浄し、半濃HClでpHを約3に調整した。沈殿生成物を吸引ろ過し、水洗し、PEから再結晶させた。白色固体の形態で所望生成物を得た。

収量：100.0g(理論の57%)

ESI-MS：(M-H)⁻ 177

30

1b) 3,4-(ジエチル-フェニル)-メタノール

1500mLのTHF中の20.8g(0.55mol)の水素化アルミニウムリチウムの懸濁液に300mLのTHF中の90g(0.51mol)の3,4-ジエチル安息香酸の溶液を室温で一滴ずつ添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、1時間還流させた。氷で冷却しながら15mLの20% NaOHを一滴ずつ加えてから顆粒沈殿が形成されるまで十分な水を加えた。沈殿を吸引ろ過し、THFで2回洗浄し、減圧下ろ液をエバポレートした。黄色油の形態で所望生成物を得た。

収量：75.0g(理論の90%)

ESI-MS：(M-H)⁻ 163

1c) 4-ブロモメチル-1,2-ジエチル-ベンゼン

氷冷しながら500mLのジエチルエーテル中の81.0g(0.49mol)の3,4-(ジエチル-フェニル)-メタノールの溶液に16.1mL(0.17mol)の三臭化リンを一滴ずつ添加した。反応混合物を30分間攪拌し、氷上に慎重に注ぎ、NaHCO₃溶液を添加して中和し、ジエチルエーテルで徹底的に抽出した。混ぜ合わせたジエチルエーテル抽出液を乾燥させ、減圧下エバポレートした。104.0g(92%)の油を得、さらに精製せずにさらに反応させた。

EI-MS：M⁺ 226/228 (Br)

40

【0110】

1d) (R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-N-((1S,2S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニル-エチル)-N-メチル-プロピオンアミド

三口フラスコ中、窒素雰囲気下かつ氷冷しながら250mLのリチウム-ビス-(トリメチルシリル)-アミド(250mmol)と15.4g(64.1mmol)の(1S,2S)-プソイドエフェドリン-グリシン

50

アミド水和物の1モル濃度溶液を500mLのTHFに添加した。混合物を0 で1.5時間攪拌し、15.4g(67.1mmol)の4-プロモメチル-1,2-ジエチル-ベンゼンとゆっくり混ぜ、10mLのTHFに溶かし0 で2時間攪拌した。氷冷しながら10mLの水と6mLの半濃HClを一滴ずつ加え、さらに20分間攪拌し、濃アンモニア溶液でアルカリ性にした。反応混合物をEtOAcで徹底的に抽出し、混ぜ合わせた有機相を乾燥させ、減圧下エバポレートした。残存する残留物をシリカゲルで精製した。固体の形態で所望生成物を得た。

収量：7.4g(理論の31%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 369

1e) (R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸

7.8g(21.2mmol)の(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-N-((1S,2S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニル-エチル)-N-メチル-プロピオンアミド、50mLの水及び50mLの1,4-ジオキサンの混合物を7日間還流させた。反応混合物を減圧下でエバポレートし、残存する残留物をEtOHと攪拌し、吸引ろ過した。白色固体の形態で所望生成物を得た。

10

収量：4.0g(理論の85%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 222; (M-H)⁻ 220

R_f：0.25 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

1f) (R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸

4.0g(18.1mmol)の(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸、4.2g(39.2mmol)のNa₂CO₃、100mLの水及び25mLのTHFの混合物を5.0g(22.2mmol)のジ-tert.-ブチルジカーボネートと混ぜ、氷冷しながら25mLのTHFに溶かした。それを氷冷しながら30分間及び室温で3時間攪拌した。有機相を分け、水相を繰り返しジエチルエーテルで抽出した。混ぜ合わせた有機相を15% K₂CO₃溶液で抽出し、混ぜ合わせた水相を1M KHSO₄溶液で酸性にし、EtOAcで徹底的に抽出した。混ぜ合わせた有機抽出液をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下エバポレートした。無色油の形態で所望生成物を得た。

20

収量：4.9g(理論の84%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 320

R_f：0.33 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【 0 1 1 1 】

1g) { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル } -カルバミン酸 tert.ブチル

30

4.9g(15.25mmol)の(R)-2-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸、5.3g(16.5mmol)のTBTU、2.1g(15.23mmol)のHOBt、17mLのN-エチルジイソプロピルアミン、15mLのDMF及び150mLのTHFの混合物を室温で30分間攪拌し、6.2g(19.9mmol)の1-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジンと混ぜ、さらに4時間攪拌した。反応混合物を減圧下エバポレートし、残存する残留物を15% K₂CO₃溶液と混ぜ、3回DCMで抽出した。混ぜ合わせた有機抽出液をMgSO₄上で乾燥させ、エバポレートし、残存する残留物をシリカゲルで精製した。淡黄色油の形態で所望生成物を得た。

収量：5.0g(理論の67%)

EI-MS：M⁺ 486

R_f：0.56(シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

40

1h) (R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-プロパン-1-オン

5.0g(10.27mmol)のtert.ブチル { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル } -カルバミネート、100mLのDCM及び20mLのTFAの混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下エバポレートし、残留物を15% K₂CO₃溶液と混ぜ、DCMで徹底的に抽出した。混ぜ合わせた有機抽出液を減圧下エバポレートした。明黄色油の形態で所望生成物を得た。

収量：3.6g(理論の91%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 387

R_f：0.22 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

50

1i) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

25mLのTHFに溶かした1.70g(4.39mmol)の(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-プロパン-1-オンをゆっくり一滴ずつ75mLのTHFと0.80g(4.63mmol)のCDTの氷冷混合物に加えた。次いで、この混合物を氷浴内内で30分攪拌し、室温でさらに45分攪拌後、20mLのDMF中の1.1g(4.48mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-2-オンの溶液を加え、4時間還流させた。反応混合物を減圧下エバポレートし、残留物を50mLの15% K₂CO₃溶液と混ぜ、DCMで徹底的に抽出した。混ぜ合わせた有機抽出液を水洗し、MgSO₄上で乾燥させ、エバポレートし、シリカゲルを通して精製した。アセトンから結晶化した。結晶性固体の形態で所望生成物を得た。

収量：1.2g(理論の42%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 658

R_f：0.28 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0 1 1 2】

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド-ジマレイネート

0.5g(0.76mmol)の4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミドと0.176g(1.52mmol)のマレイン酸を20mLのアセトンに懸濁させ、5mLのメタノールを添加後、混合物を還流させた。室温に冷却後生じた沈殿をろ過し、アセトンで洗浄し、乾燥させた。

収量：0.5g(理論の74%)

融点：165 (分解)

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド-ベンゼンスルホネート

1.0g(1.52mmol)の4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミドと0.24g(1.52mmol)のベンゼンスルホン酸を20mLのイソプロパノール中で還流させた。次いで、この溶液を持続的に50から25℃に3日間かけて冷ますと、この間に結晶性沈殿が生じた。生じた固体をろ過し、イソプロパノールで洗浄し、乾燥させた。

収量：0.58g(理論の47%)

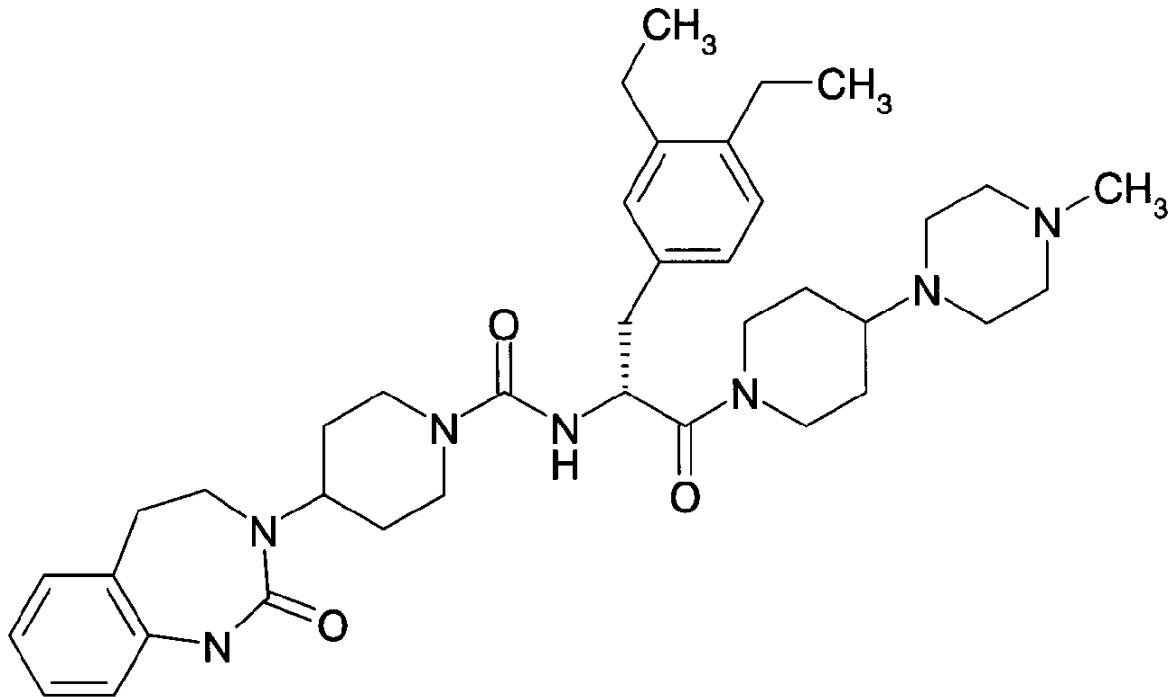
融点：192 (分解)

【0 1 1 3】

実施例 2

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化150】



10

20

【0114】

2a) { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル }-カルバミン酸 tert. ブチル

4.2mLのエチルジイソプロピルアミンを100mLのTHF中の3.7g(11.52mmol)の(R)-2-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸、3.9g(12 mmol)のTBTU、1.7g(12 mmol)のHOBt及び2.2g(11.6mmol)の1-メチル-4-ピペリジン-4-イル-ピペラジンの混合物に加え、反応混合物を室温で一晩中撹拌した。反応混合物を減圧下エバポレートし、残存する残留物をNa₂CO₃溶液と混ぜ、EtOAcで抽出した。混ぜ合わせた有機抽出液をNa₂SO₄上で乾燥させ、エバポレートした。淡黄色油の形態で所望生成物を得た。

収量：5.5g(理論の97%)

30

R_f = 0.5 (Alox, DCM/MeOH = 30/1)

2b) (R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロパン-1-オン

5.4g(11.1mmol)のtert. ブチル { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル }-カルバミン酸、100mLのDCM及び20mLのTFAの混合物を室温で4時間撹拌した。反応混合物を一滴ずつNa₂CO₃溶液に加え、10分間撹拌してから有機相を分け、Na₂SO₄上で乾燥させた。真空中溶媒を除去した。明黄色油の形態で所望生成物を得た。

収量：4.2g(理論の98%)

40

R_f = 0.54 (Alox, DCM/MeOH = 19/1)

2c) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸- { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル }-アミド

50mLのTHFに溶かした4.1g(10.61mmol)の(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロパン-1-オンをゆっくり一滴ずつ150mLのTHFと1.9g(11.2mmol)のCDTの氷冷混合物に添加した。次いで、混合物を氷浴内で30分及び室温でさらに45分撹拌後、20mLのDMF中の2.7g(11.0mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-2-オンの溶液を加え、混合物を4時間還流させた。反応混合物を減圧下エバポレートし、残留物をNa₂CO₃溶液と混ぜ、EtOAcで徹底的に抽出した。混ぜ合わせた有機抽出液を水洗し、Na₂SO₄上で乾燥させ、エバポレ

50

ートし、酸化アルミニウム上で精製した。固体として生成物を得た。

収量：4.2g(理論の60%)

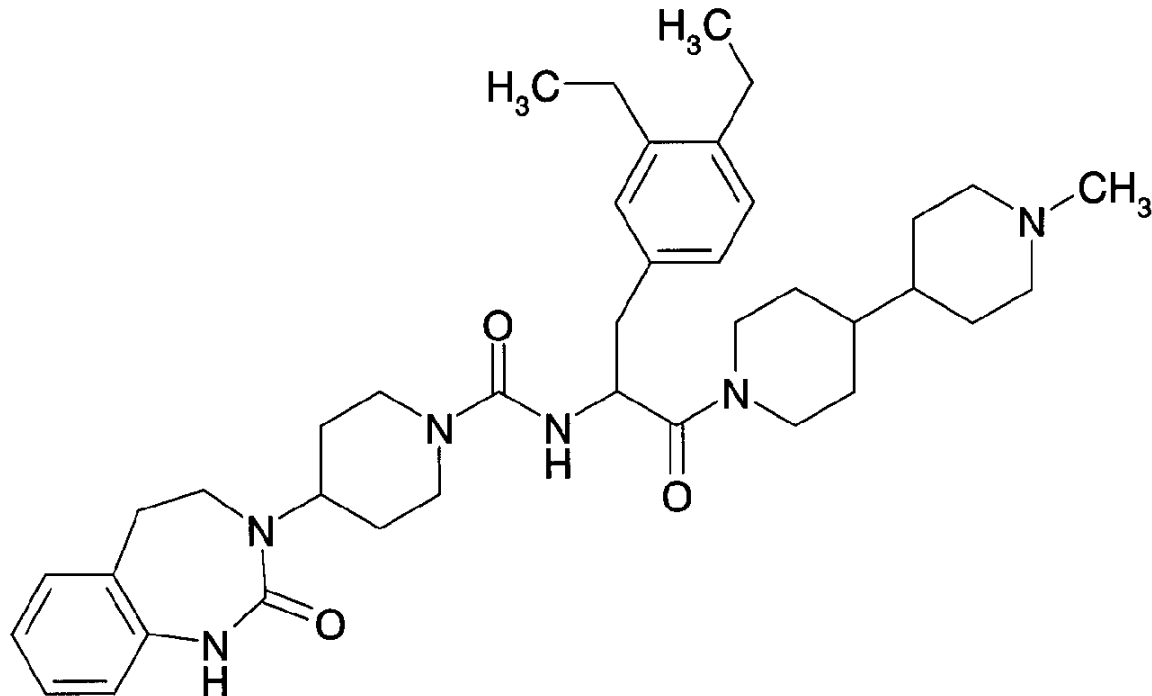
$R_f = 0.32$ (Alox, DCM/MeOH = 30/1)

【0115】

実施例3

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-4,4'-ビピペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化151】



10

20

【0116】

3a) 2-アセチルアミノ-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-マロン酸ジエチル

30

窒素雰囲気下、8.14g(354mmol)のナトリウムをバッチ式で200mLの無水EtOHに加え、完全に溶けるまで攪拌した。この溶液に76.9g(354mmol)のジエチル2-アセチルアミノマロネートを加えると、生じたナトリウム塩が沈殿した。150mLの1,4-ジオキサンを添加後、この懸濁液に、500mLの1,4-ジオキサン中の80g(352mmol)の4-プロモメチル-1,2-ジエチル-ベンゼンの溶液を一滴ずつ加えた。反応溶液を50℃で2時間維持してから室温で一晩中攪拌した。減圧蒸留して溶媒を除去し、油状残留物を水と混ぜ、白色結晶の形態で生成物を得た。これらを吸引ろ過し、水洗し、さらに精製せずに反応させた。

$R_f = 0.35$ (シリカゲル, PE/EtOAc = 2/1)

3b) (R,S)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸

40

実施例3a)で述べた粗生成物を250mLのAcOHに溶かし、250mLの濃HCl及び150mLの水と混ぜた。反応溶液を3時間還流させ、真空中エバポレーションで溶媒を濃縮し、残留物をEtOHに取り、生じた沈殿を吸引ろ過し、ジエチルエーテルで洗浄した。

収量：45g(理論の57%)

ESI-MS : (M+H)⁺ 222

$R_f = 0.35$ (シリカゲル, EtOAc/MeOH/AcOH = 90:10:3)

3c) 2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸メチル

41g(159mmol)の(R,S)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸を300mLのHCl-飽和MeOHと混ぜ、室温で一晩中放置すると、その間に所望の塩酸塩が沈殿した。それを50℃に加熱して、HClを放出させて生成物を溶液中戻した。溶液をその元の体積の1/3まで真空中エバポレートし、沈殿生成物をジエチルエーテルと攪拌し、吸引ろ過し、ジエチル

50

エーテルで2回洗浄した。粗生成物をさらに精製せずに反応させた。

収量：42g(理論の97%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 236

R_f = 0.7 (シリカゲル, MeOH)

【0117】

3d) 3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸メチル

0 に冷却した250mLのTHF中の10.5g(44.6mmol)の2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸メチルの溶液に7.4g(45mmol)のCDTを加え、この温度でさらに30分間撹拌した。次いで、10.9g(44.6mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-2-オンを添加し、反応溶液をこの温度でさらに20分間維持した後、30分間還流させた。真空中溶媒を除去し、残留物を飽和NaHCO₃溶液に取り、ジエチルエーテル/EtOAc(1:1)で徹底的に抽出し、MgSO₄上で乾燥させた。乾燥剤と溶媒の除去後、粗生成物をさらに精製せずに反応させた。

10

収量：定量的

R_f = 0.6 (シリカゲル: EtOAc/石油エーテル = 6:4)

3e) 3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸

3d)で述べた26gの粗生成物を200mLのEtOHに溶かし、2.3g(55mmol)の水酸化リチウム水和物と混ぜ、室温で一晩中撹拌した。反応溶液を真空中エバポレーションで濃縮し、残留物を水に取り、ジエチルエーテルで抽出し、クエン酸溶液で酸性にし、EtOAcで徹底的に抽出した。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、真空中エバポレートした。

20

収量：19g(理論の75%)

R_f : 0.1 (シリカゲル, EtOAc/石油エーテル 6:4)

3f) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-4,4'-ビペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

0.3mLのトリエチルアミン、323mg(1.01mmol)のTBTU、155mg(1.01mmol)のHOBT及び184mg(1.01mmol)のメチル-[4,4']ビペリジニルを50mLのTHF中の500mg(1.02mmol)の3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸の溶液に加え、室温で4時間及び40で4時間撹拌した。反応混合物をエバポレートし、残留物を40mLの飽和NaHCO₃溶液と撹拌し、沈殿生成物を吸引ろ過し、水で2回洗浄し、EtOHと摩砕した。沈殿した白色物質を吸引ろ過し、ジエチルエーテルで2回洗浄した。

30

収量：420mg(理論の63%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 657

R_f = 0.45 (シリカゲル, MeOH)

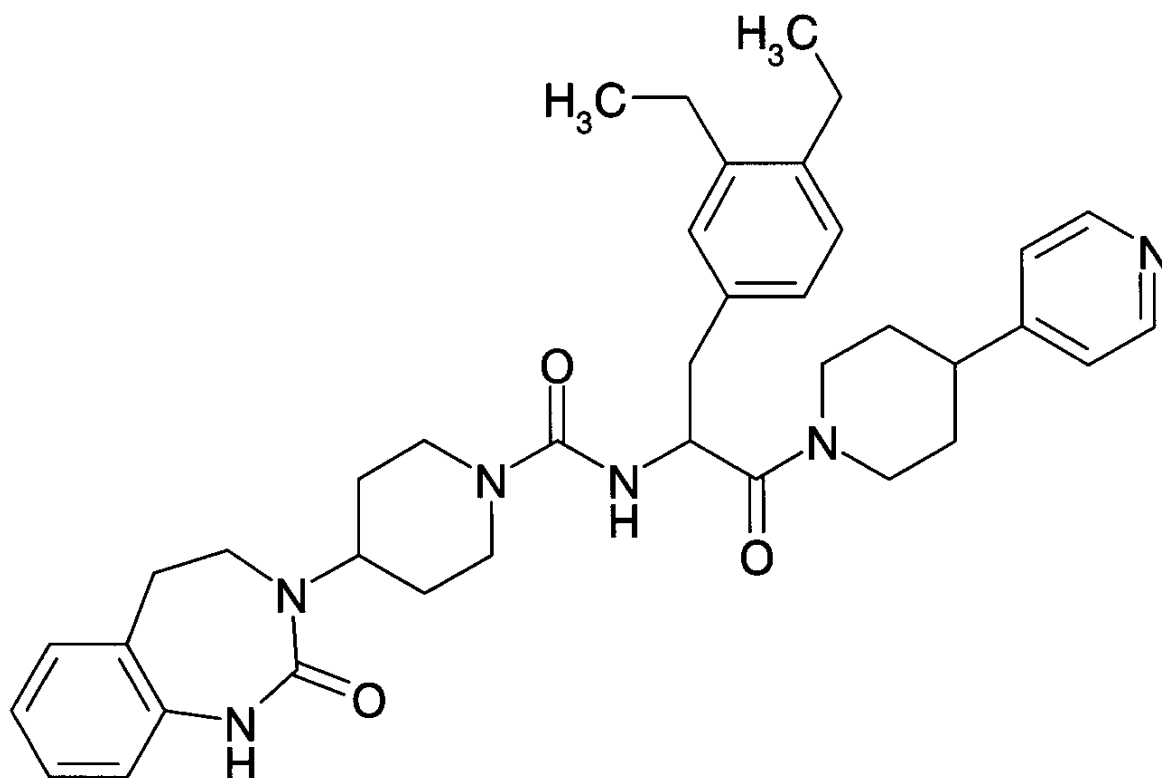
【0118】

実施例 4

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-4,4'-ビペリジニル-1-イル)-エチル]-アミド

40

【化 1 5 2】



10

20

3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-[4,4']ビピリジニルから実施例3f)と同様に調製した。

収量：270mg(理論の42%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 637

R_f = 0.55 (シリカゲル, MeOH)

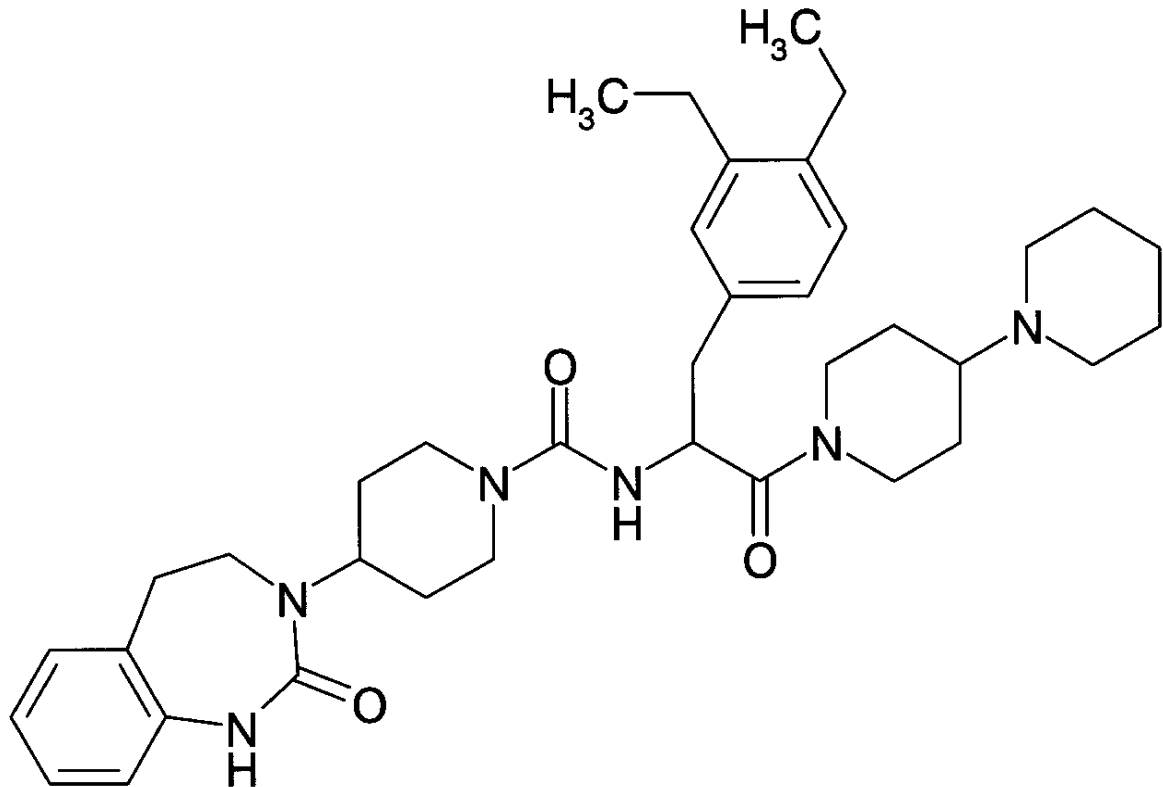
【 0 1 1 9 】

実施例 5

30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル酸-[2-1,4'-ビピペリジニル-1'-イル-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化 1 5 3】



10

20

3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と[1,4']-ビピペリジニルから実施例3f)と同様に調製した。

収率：理論の37%

ESI-MS：(M+H)⁺ 643

R_f：0.55 (シリカゲル, MeOH)

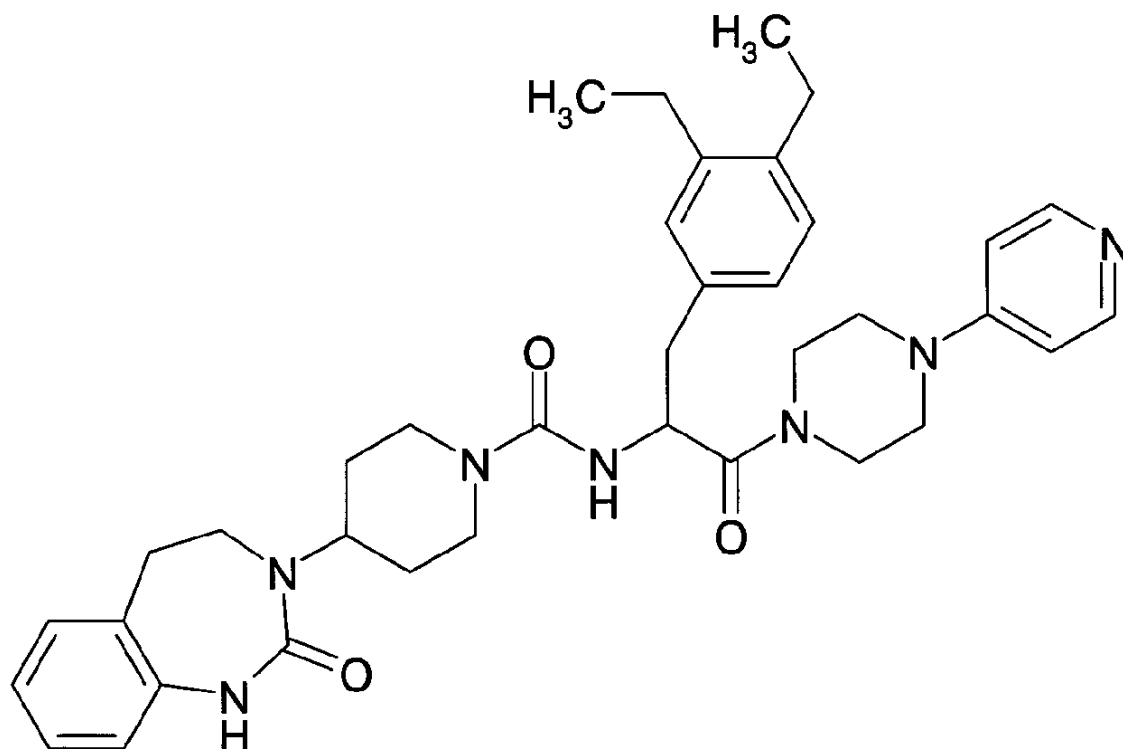
【 0 1 2 0 】

実施例 6

30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-アミド

【化 1 5 4】



10

20

3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- { [4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ }-プロピオン酸と1-ピリジン-4-イル-ピペラジンから実施例3f)と同様に調製した。

収率：理論の57%

ESI-MS：(M+H)⁺ 638

R_f：0.45 (シリカゲル, MeOH)

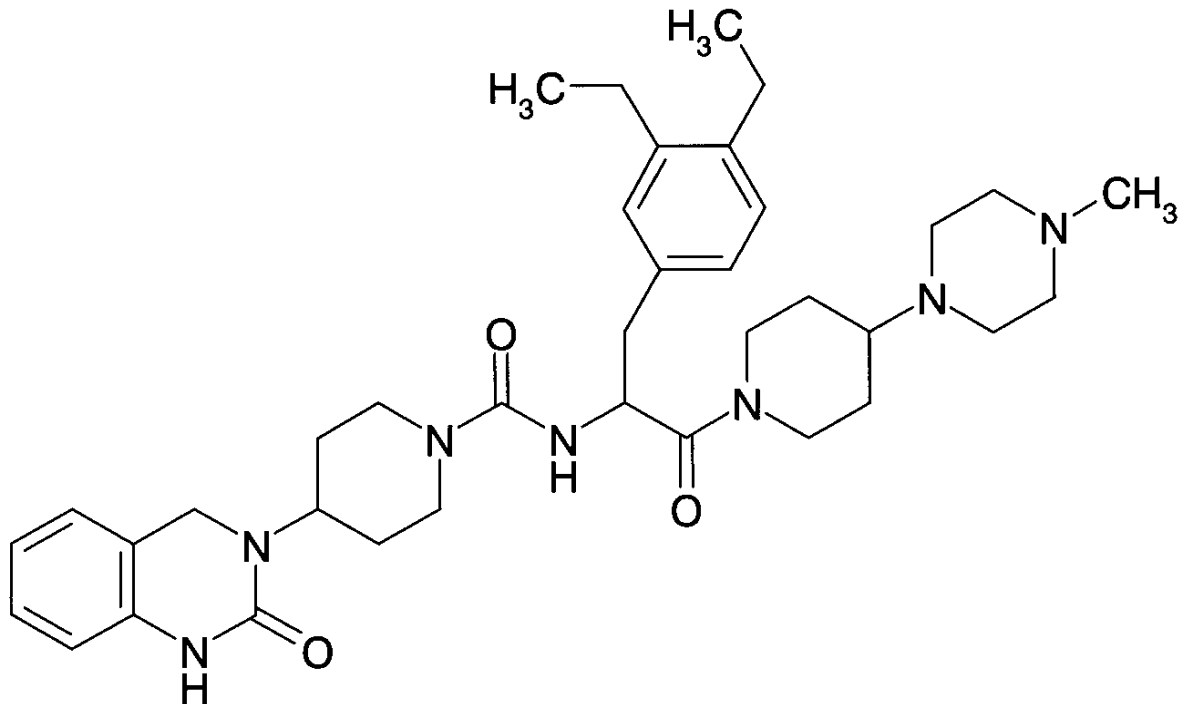
【 0 1 2 1】

実施例 7

4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸- { 1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル }-アミド

30

【化155】



10

20

【0122】

7a) 3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸メチル

3.3mLのエチルジイソプロピル-アミンと2.06g(12.6mmol)のCDTを200mLのTHF中の2.95g(12.54mmol)の2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸メチルの氷冷溶液に加え、0~10 でさらに90分間攪拌した。次いで20mLのDMFを添加し、混合物をさらに30分間攪拌し、2.91g(12.6mmol)の3-ピペリジン-4-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オンを加え、この懸濁液を10時間還流させた。反応混合物を真空中エバポレートし、半飽和NaHC₃O₃溶液と混ぜ、EtOAcで徹底的に抽出し、MgSO₄上で乾燥させた。乾燥剤と溶媒の除去後、粗生成物をさらに精製せずに反応させた。

30

収量：6.0g(理論の97%)

R_f：0.8 (シリカゲル, EtOAc/MeOH/AcOH 30:10:1)

7b) 3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸

7a)で述べた粗生成物(6g, 11.84mmol)を120mLのMeOHに入れ、40mLの1M NaOH(40mmol)と混ぜ、5時間還流させた。反応混合物を真空中エバポレーションで濃縮し、残留物を150mLの水及び40mLの1M HClと混ぜ、DCMで徹底的に抽出し、混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させた。乾燥剤と溶媒の除去後、残留物をジイソプロピルエーテルと摩砕し、吸引ろ過した。

収量：3.5g(理論の62%)

40

ESI-MS：(M+H)⁺ 479

R_f：0.5 (シリカゲル, PE/EtOAc/AcOH 70:30:3)

7c) 4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸- {1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

336mg(1.05mmol)のTBTU、161mg(1.05mmol)のHOBt、0.75mLのトリエチルアミン及び192mg(1.05mmol)の1-メチル-4-ピペリジン-4-イル-ピペラジンを100mLのTHF中の500mg(1.05mmol)の3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸の溶液に加え、室温で4時間及び40 で2時間攪拌した。真空中溶媒を除去し、残留物を40mLの飽和NaHCO₃溶液に取り、EtOA

50

cで徹底的に抽出し、MgSO₄上で乾燥させた。乾燥剤と溶媒の除去後、粗生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル, MeOH/ NH₃ 100:3)で精製した。

収量 : 350mg(理論の52%)

ESI-MS : (M+H)⁺ 644

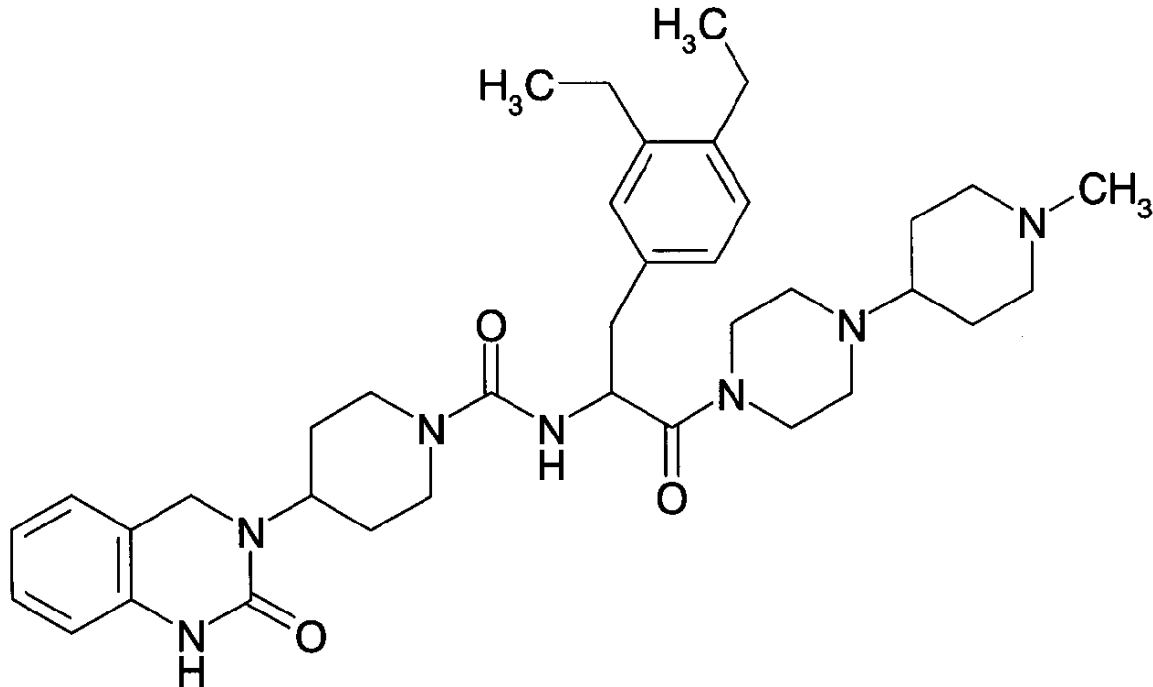
R_f : 0.3 (シリカゲル, MeOH/NH₃ 100:3)

【 0 1 2 3 】

実施例 8

4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸- {1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【 化 1 5 6 】



336mg(1.05mmol)のTBTU、161mg(1.05mmol)のHOBt、1.02mLのトリエチルアミン及び326mg(1.05mmol)の1-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン(三塩酸塩として使用)を100mLのTHF中の500mg(1.05mmol)の3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- { [4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ } -プロピオン酸の溶液に加え、室温で4時間攪拌した。真空中溶媒を除去し、残留物を40mLの飽和NaHCO₃溶液と攪拌し、沈殿生成物を吸引ろ過し、MeOHに取り、シリカゲル(MeOH)上クロマトグラフィーで精製した。生成物フラクションをエバポレートし、残留物をジエチルエーテルと摩砕し、吸引ろ過し、2回ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させた。

収量 : 120mg(理論の18%)

ESI-MS : (M+H)⁺ 644

R_f : 0.35 (シリカゲル, MeOH/NH₃ 100:3)

【 0 1 2 4 】

実施例 9

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

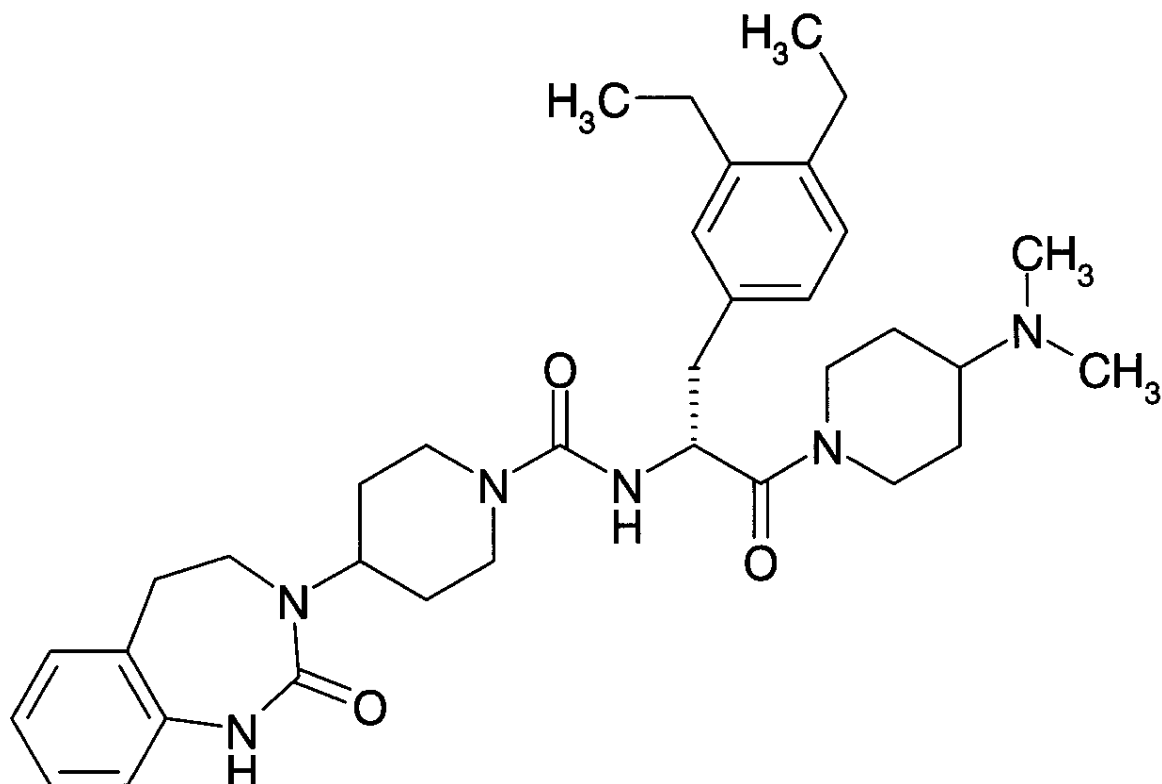
10

20

30

40

【化 1 5 7】



10

20

【 0 1 2 5】

9a) 2-アセチルアミノ-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-マロン酸ジエチル

アルゴン雰囲気下、6.7g(0.29mol)のナトリウムを300mLのEtOHに添加した。結果の溶液に60.0g(0.27mol)のアセトアミドマロン酸エチルを加え、1.5時間攪拌してから62.0g(0.27mol)の4-プロモメチル-1,2-ジエチル-ベンゼンをゆっくり一滴ずつ加えた。反応混合物を室温で一晩中攪拌し、1Lの水の上に注ぎ、室温で1時間激しく攪拌した。生じた沈殿を吸引ろ過し、2回少量の水で懸濁させ、吸引ろ過し、乾燥させた。

収量：93.5g(理論の95%)

30

ESI-MS：(M+H)⁺ 364R_f：0.72 (シリカゲル, DCM/ MeOH 19:1)

9b) 2-アセチルアミノ-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-マロン酸モノエチル

300mLのEtOH中の50g(138mmol)の2-アセチルアミノ-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-マロン酸ジエチルの溶液を46mLの水中の5.8g(138.2mmol)の水酸化リチウム水和物と混ぜ、反応混合物を19時間室温で攪拌した。減圧下溶媒をエバポレートし、残留物を100mLの水と混ぜ、tert-ブチルメチルエーテルで2回抽出した。2M HClを冷却しながら添加して水相を酸性にし、沈殿を吸引ろ過し、水洗して乾燥させた。

収量：37.2g(理論の81%)

40

ESI-MS：(M+H)⁺ 336R_f：0.10 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

9c) 2-アセチルアミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸エチル

35.2g(104.9mmol)の2-アセチルアミノ-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-マロン酸モノエチルと400mLのトルエンの混合物を15時間還流させた。反応混合物を減圧下エバポレートし、残留物をDCMに取り、有機相を飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ、減圧下エバポレートした。

収量：29.7g(理論の97%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 290R_f：0.70 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【 0 1 2 6】

50

9d) (R)-2-アセチルアミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸エチル

37 の温度で500mLの水中の38.0g(213.5mmol)のリン酸水素二ナトリウム二水和物の溶液に27mLのAlcalase 2.4 L FG(Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd)を加え、リン酸二水素ナトリウム二水和物を添加してpHを7.5に調整した。次いで、37 で150mLのアセトンに溶かした29.7g(101.9mmol)の2-アセチルアミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸エチルを一滴ずつ添加した。1MのNaOHを添加して反応混合物のpH値をpH7.4 ~ pH7.6の範囲で一定に維持した。添加終了後、混合物を37 で4時間攪拌した。反応混合物をtert-ブチルメチルエーテルで3回抽出し、混ぜ合わせた有機抽出液を15% K₂CO₃溶液で洗浄し、乾燥させ、減圧下エバポレートした。

収量：13.8g(理論の47%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 292

R_f：0.77 (シリカゲル, EtOAc)

ee値：>99%[HPLC：Chiralpak AD, 10 μm, 4,6 x 250 mm; 溶出液：EtOH/ヘキサン 15:85 + 0.1% ジエチルアミン]

9e) (R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸

13.8g(47.4mmol)の(R)-2-アセチルアミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸エチルと160mLの6M HClの混合物を油浴内で3時間還流させた。反応混合物を氷浴内で冷却し、生じた沈殿を吸引ろ過した。

収量：10.6g(理論の87%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 222

9f) (R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸メチル

44mL(607mmol)の塩化チオニルを氷冷しなら一滴ずつ600mLのメタノールに1.5時間内で添加した。次いで、氷冷しながら40.2g(156mmol)の(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸を加え、混合物を室温で一晩中攪拌した。反応混合物を減圧下エバポレートし、tert-ブチルメチルエーテルと2回攪拌し、吸引ろ過して乾燥させた。

収量：41.7g(理論の98%)

【 0 1 2 7 】

9g) (R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸メチル

41.7g(0.153mol)の(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸メチル、800mLのTHF及び28mL(0.161mol)のエチルジイソプロピルアミンの混合物を25.4g(0.157mol)のCDTと混ぜてから氷浴で冷却しながら38.0g(0.155mol)の3-ピペリジン-4-イル-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-2-オンと混ぜ、攪拌しながら3時間還流させる。次いで、反応混合物を300mLの10%クエン酸溶液、100mLずつの分で3回及び200mLの飽和NaCl溶液で抽出し、乾燥させ、減圧下エバポレートした。

収量：74.4g(理論の96%)

9h) (R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸

600mLのTHFに溶かした74.4g(0.147mol)の(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸メチルを、水浴で冷却しながら300mLの水中の5.4g(0.221mol)の水酸化リチウム水和物と混ぜ、室温で一晩中攪拌した。反応混合物減圧下エバポレートし、300mLの水を加え、混合物を200mLのEtOAcで3回抽出した。減圧下水相を有機溶媒から遊離させ、攪拌かつ氷冷しながら500mLの2M HClと混ぜる。生じた沈殿を吸引ろ過し、水洗して乾燥させた。

収量：67.8g(理論の94%)

9i) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

400mg(0.81mmol)の(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸、280mg(0.87mmol)のTBTU、0.17mL(0.97mmol)のエチルジイソプロピルアミン及び45mLのTHFの混合物を室温で1時間攪拌してから、130mg(1.01mmol)のジメチル-ピペリジン-4-イル-アミンと5mLのDMFと混ぜ、一晩中攪拌した。30mLのEtOAcを添加して反応混合物を希釈し、30mLの15% K₂CO₃溶液で抽出し、有機相を乾燥させた。生成物フラクションを減圧下エバポレートし、残留物をジイソプロピルエーテルと摩砕し、吸引ろ過して乾燥させた。収量：490mg(理論の41%)

ESI-MS : (M+H)⁺ 603

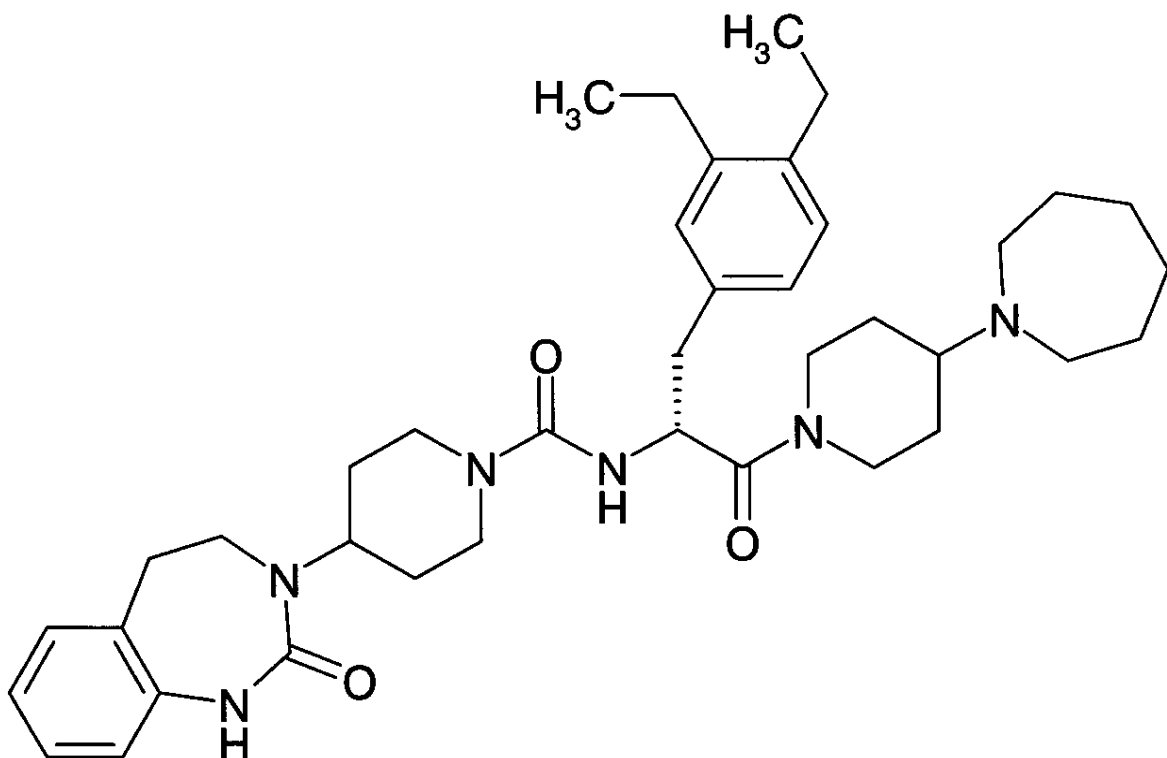
R_f : 0.61 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0128】

実施例10

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[*(R)*-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ペルヒドロ-アゼピン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-アミド

【化158】



400mg(0.81mmol)の(*R*)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と180mg(0.99mmol)の1-ピペリジン-4-イル-アゼパンから実施例9i)と同様に調製した。

収量：200mg(理論の38%)

ESI-MS : (M+H)⁺ 657

R_f : 0.66(シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0129】

実施例11

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸- { (*R*)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル } -アミド

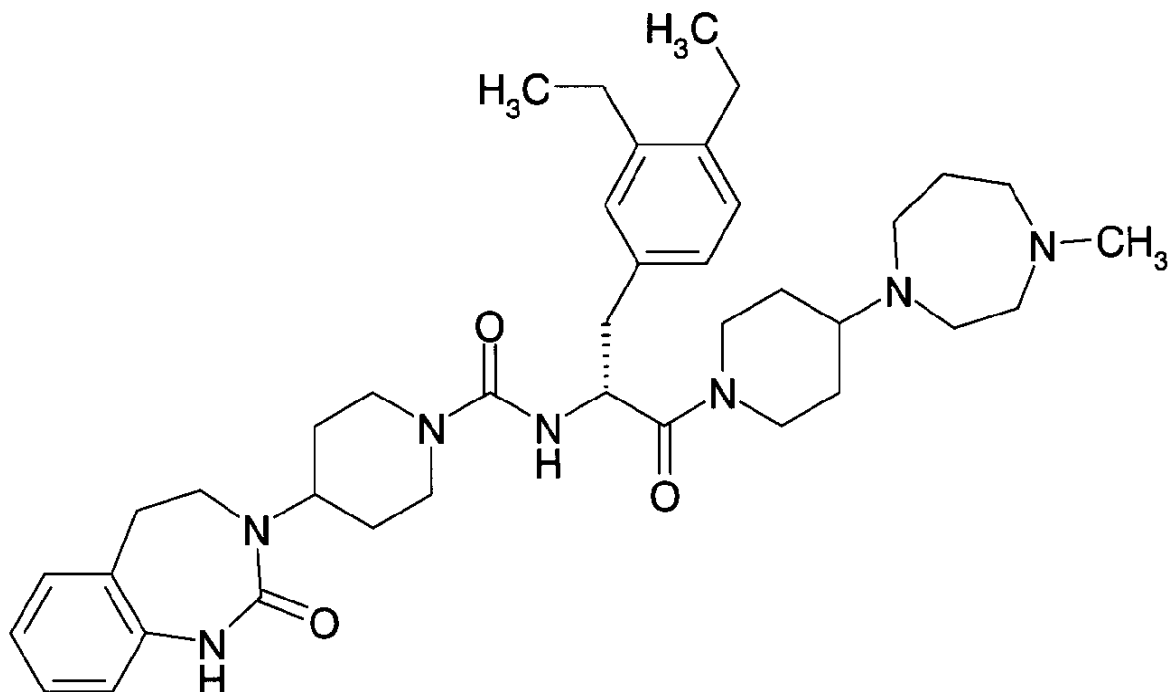
10

20

30

40

【化 1 5 9】



10

20

400mg (0.81mmol) の (R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と200mg (1.01mmol) の1-メチル-4-ピペリジン-4-イル-[1,4]ジアゼパンから実施例9i)と同様に調製した。

収量：12mg (理論の2%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 672

R_f：0.54 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

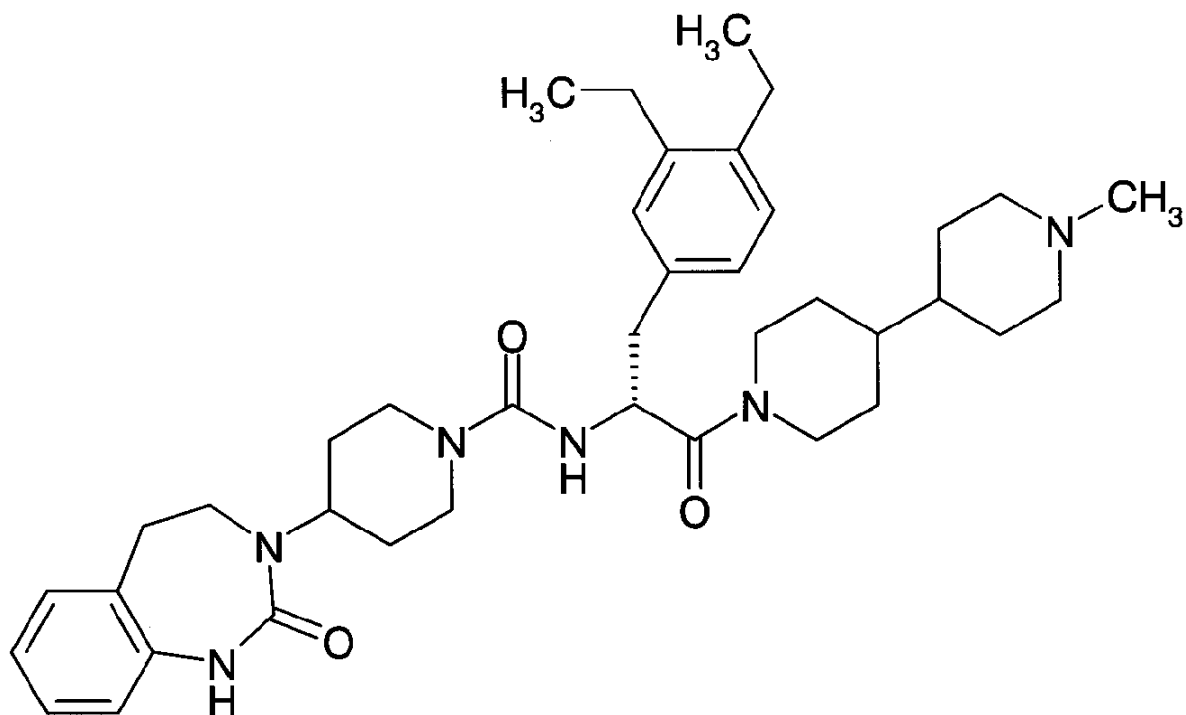
【 0 1 3 0】

実施例12

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-4,4'-ピペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

30

【化160】



10

20

400mg (0.81mmol) の (R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と260mg (1.02mmol) の1-メチル-[4,4']ビピペリジニルから実施例9i)と同様に調製した。

収量 : 200mg (理論の38%)

ESI-MS : (M+H)⁺ 657

R_f : 0.60 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

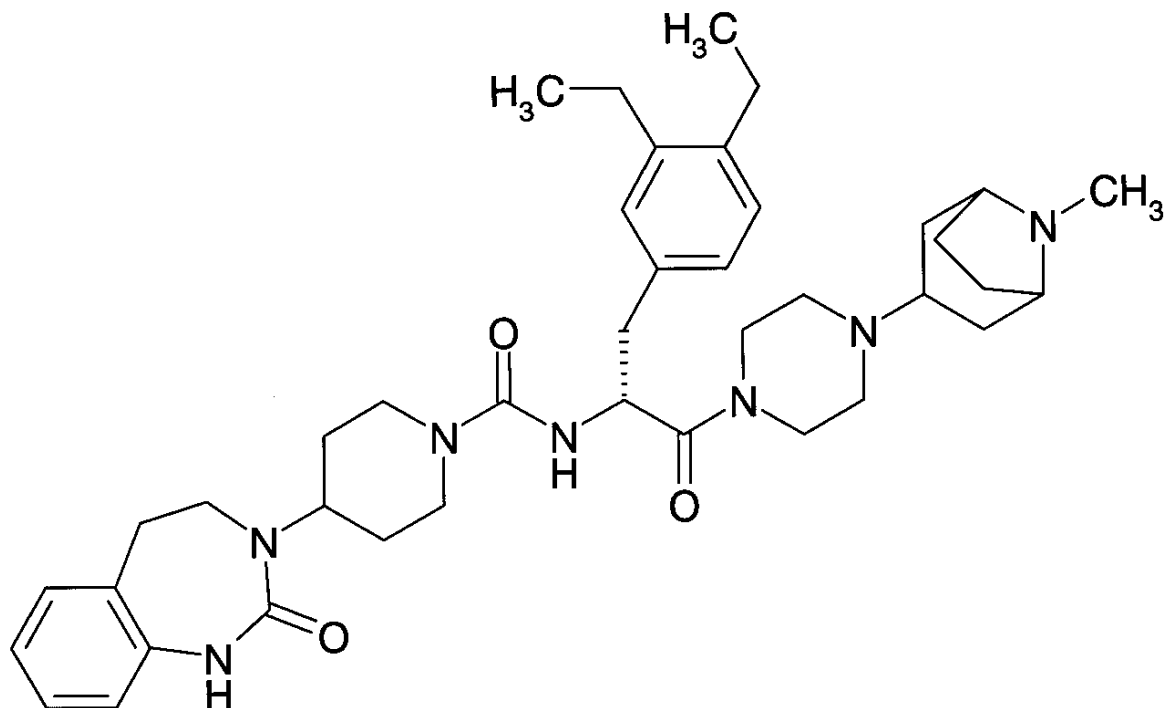
【0131】

実施例13

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

30

【化 1 6 1】



10

20

400mg (0.81mmol) の (R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と320mg (1.00mmol) の8-メチル-3-ピペラジン-1-イル-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン三塩酸塩から実施例9i)と同様に調製した。

収量：160mg (理論の29%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 684

R_f：0.60 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

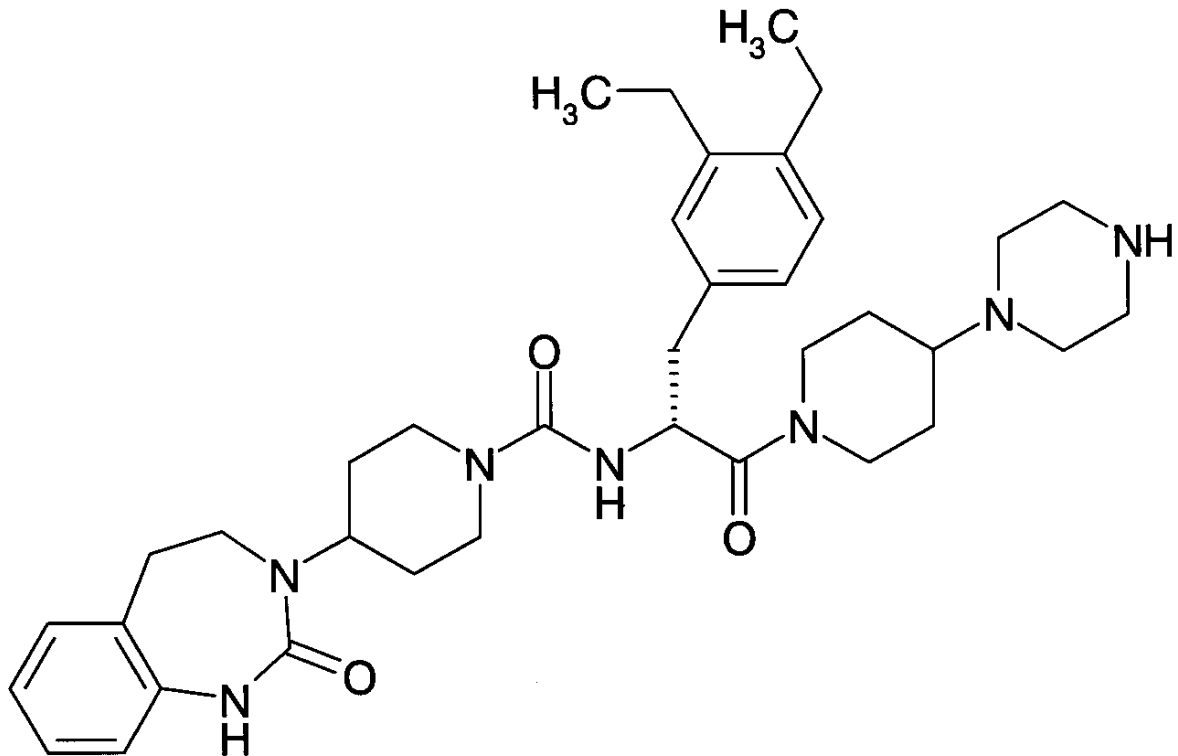
【0 1 3 2】

実施例14

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-アミド

30

【化 1 6 2】



10

20

500mg (1.02mmol) の (R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸、320mg (1.09mmol) の TBTU、0.22mL (0.97mmol) のエチルジイソプロピルアミン及び45mL のTHFの混合物を室温で1時間攪拌してから310mg (1.20mmol) の1-ベンジル-4-ピペリジン-4-イル-ピペラジン及び5mLのDMFと混ぜ、一晩中攪拌した。30mLのEtOAcを添加して反応混合物を希釈し、30mLの15% K_2CO_3 溶液で抽出し、有機相を乾燥させた。有機相を減圧下エバポレートし、残留物をシリカゲル上クロマトグラフィーで精製した。中間生成物フラクションを減圧下エバポレートし、残存する残留物(260mg)を20mLのMeOHに溶かし、オート

30

クレープ内で50mgのPd/C(10%)の存在下、50 かつ3バールの水素圧で、計算量の水素が

吸収されるまで水素化した。触媒をろ過し、減圧下溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上

クロマトグラフィーで精製した。減圧下生成物フラクションをエバポレートし、残留物を

ジイソプロピルエーテルと摩砕し、吸引ろ過して乾燥させた。

収量：110mg(理論の17%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 644

R_f：0.50 (シリカゲル，DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【 0 1 3 3】

実施例15

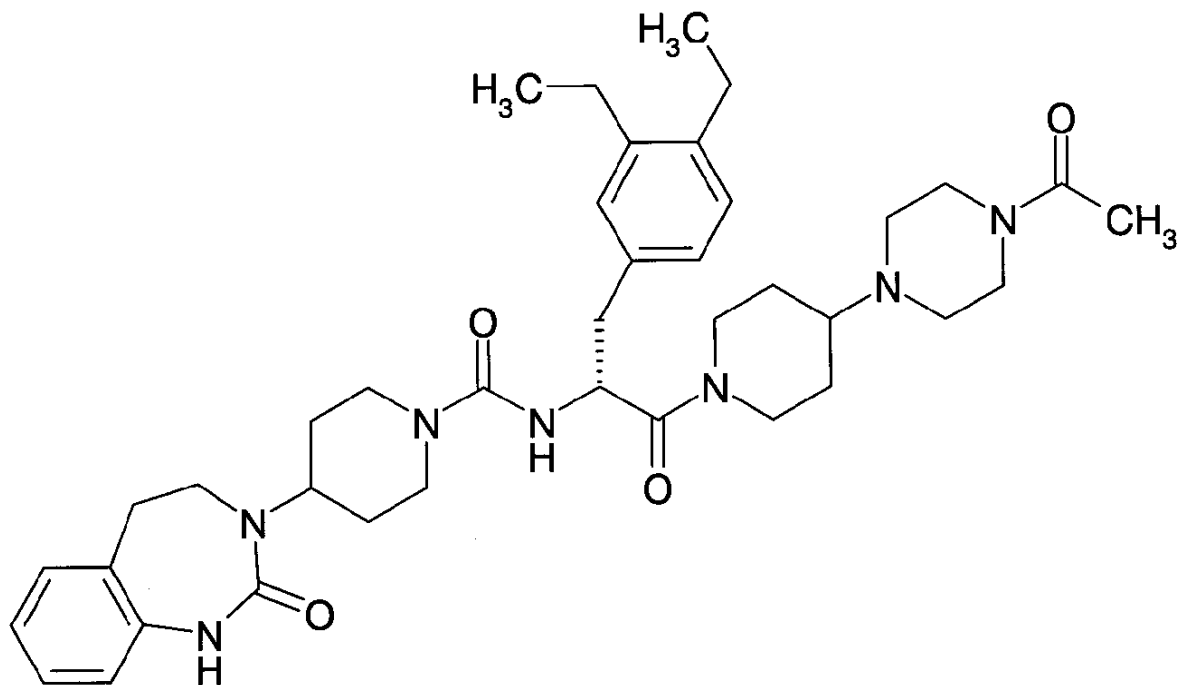
4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カル

ボン酸-[(R)-2-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(3,4-ジエチ

ル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

40

【化 1 6 3】



10

20

400mg (0.81mmol) の (R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ} -プロピオン酸と230mg (1.09mmol) の1-(4-ピペリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-エタノンから実施例9i)と同様に調製した。

収量 : 280mg (理論の50%)

ESI-MS : (M+H)⁺ 686

R_f : 0.57 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

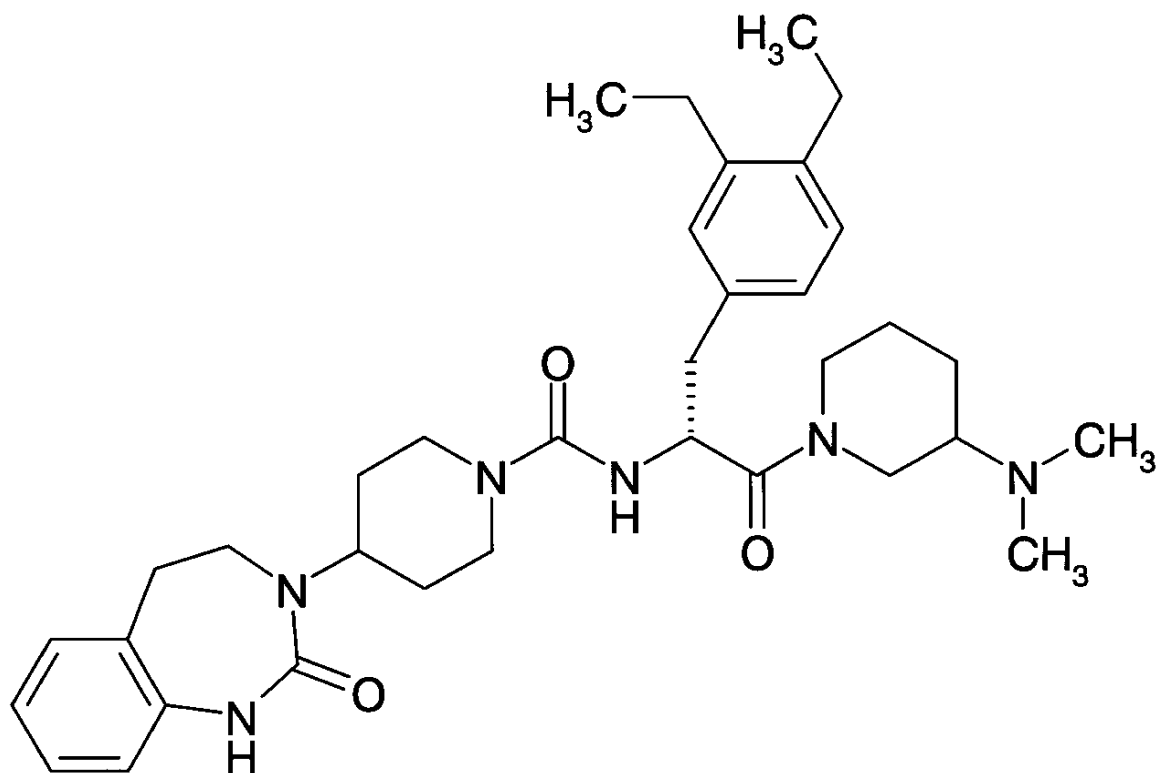
【 0 1 3 4】

実施例16

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

30

【化 1 6 4】



10

20

400mg(0.81mmol)の(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と130mg(1.01mmol)のジメチル-ピペリジン-3-イル-アミンから実施例9i)と同様に調製した。

収量：160mg(理論の33%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 603

R_f：0.59 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

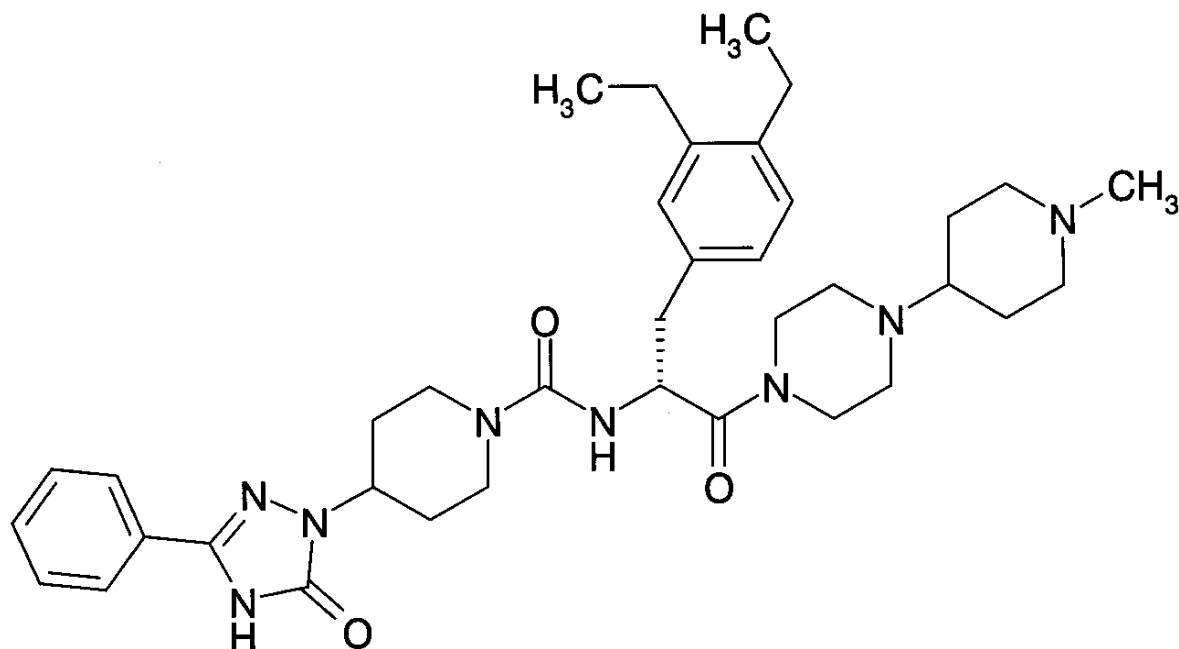
【 0 1 3 5】

30

実施例17

4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸- {(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化165】



10

400mg (1.04mmol) の (R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-プロパン-1-オン、205mg (1.25mmol) の CDT、0.2mL (1.15mmol) の エチルジイソプロピルアミン及び50mLのTHFの混合物を氷浴で冷却しながら攪拌し、かつ室温で1時間攪拌してから270mg (1.11mmol) の5-フェニル-2-ピペリジン-4-イル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンと混ぜ、4時間還流させた。反応混合物を減圧下エバポレートし、残留物を飽和NaHCO₃溶液と混ぜ、DCMで徹底的に抽出した。混ぜ合わせた有機相を乾燥させ、減圧下エバポレートし、残留物をシリカゲル上クロマトグラフィーで精製した。生成物フラクションを減圧下エバポレートし、残留物をジイソプロピルエーテルと摩砕し、吸引ろ過して乾燥させた。

20

収量：180mg (理論の27%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 657

30

R_f：0.37 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

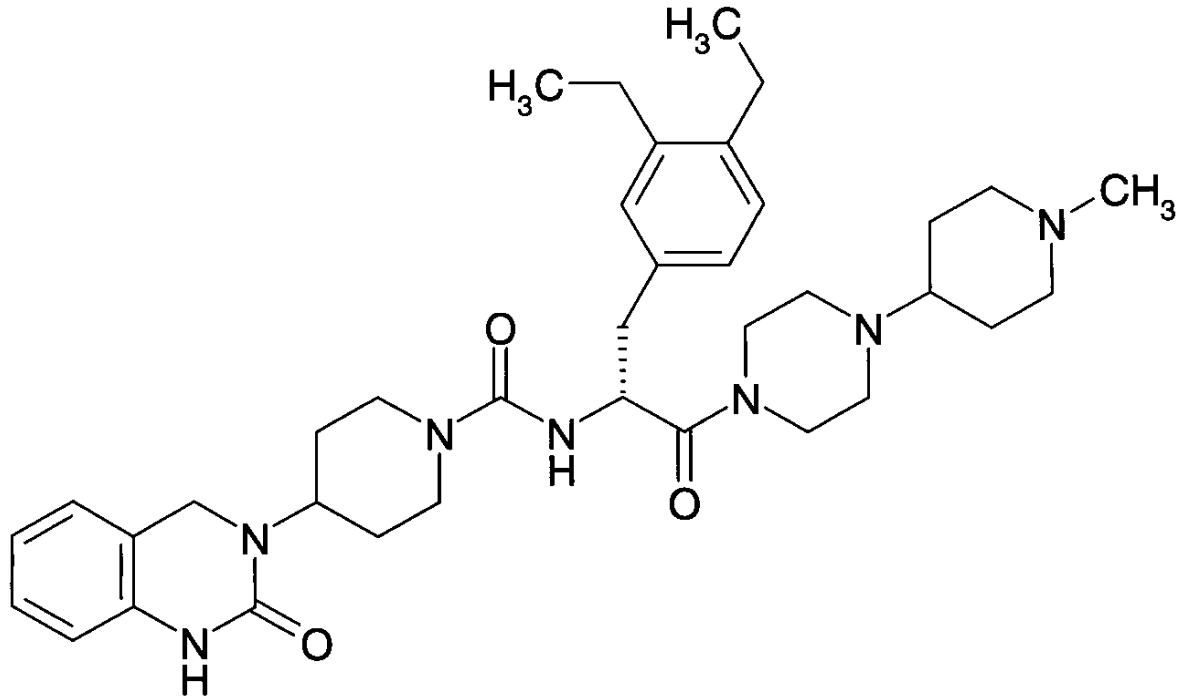
【0136】

その通りに以下の化合物を得た。

実施例18

4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化166】



10

20

収率：(理論の50%)

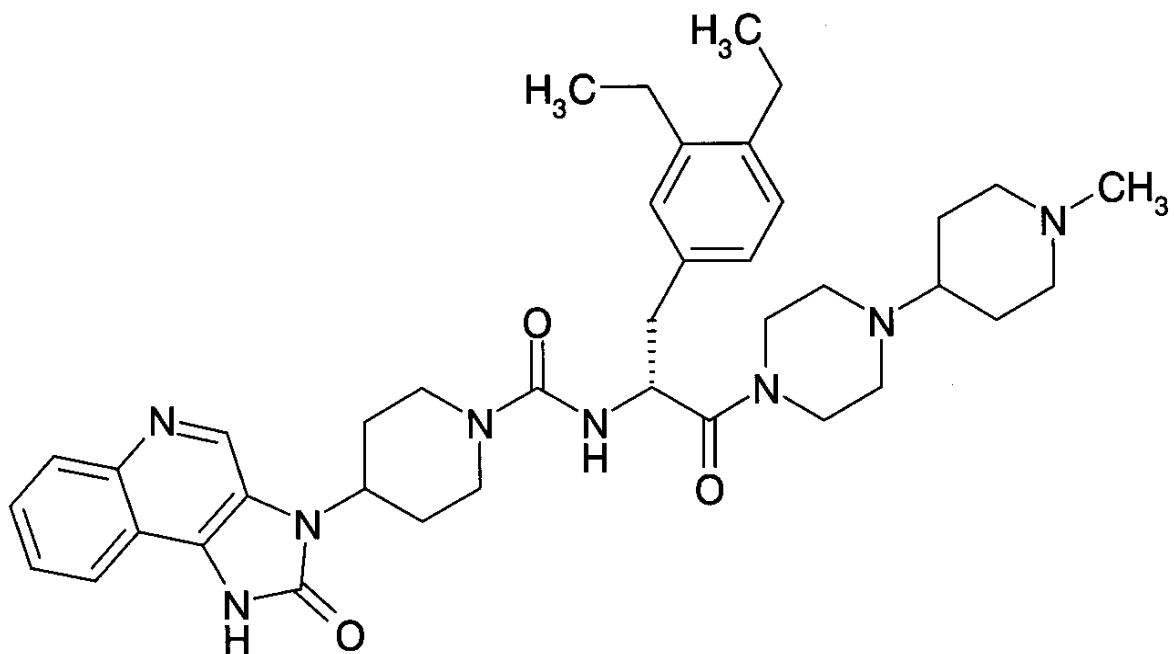
ESI-MS：(M+H)⁺ 644R_f：0.29 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0137】

実施例19

4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸
 -{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-
 イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化167】



30

40

収率：(理論の45%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 681R_f：0.20 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

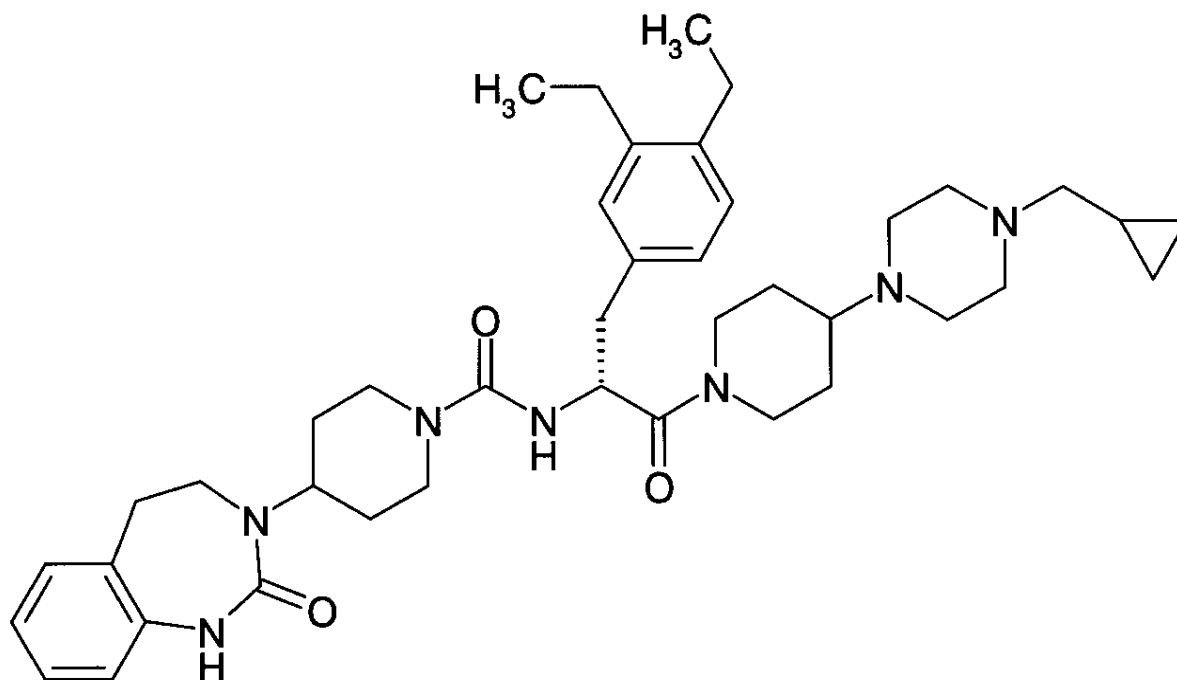
50

【 0 1 3 8 】

実施例20

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【 化 1 6 8 】



10

20

【 0 1 3 9 】

20a) 4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

室温で1.26g(20.0mmol)の水素化シアノホウ素ナトリウムをバッチ式で1.71g(5.0mmol)の4-ピペラジン-1-イル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル二塩酸塩、0.75mL(10.0mmol)のシクロプロパンカルボアルデヒド、30mLのEtOH及び20mLのMeOHの攪拌混合物に加え、室温で一晩中攪拌した。反応混合物を減圧下エバポレートし、残留物を飽和NaHCO₃溶液に取り、EtOAcで完全に抽出した。混ぜ合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、吸引ろ過し、減圧下エバポレートし、シリカゲル上カラムクロマトグラフィーで精製した。

30

収量：1.36g(理論の84%)

EI-MS：(M)⁺ 323

20b) 1-シクロプロピルメチル-4-ピペリジン-4-イル-ピペラジントリス-トリフルオロアセテート

氷浴で冷却しながら30mLのDCM中の1.36g(4.20mmol)の4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの溶液に5.0mLのTFAを一滴ずつ添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、残留物をジエチルエーテルと攪拌し、吸引ろ過して乾燥させた。

40

収量：1.86g(理論の78%)

EI-MS：(M)⁺ 223

20c) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[(R)-2-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

400mg(0.81mmol)の(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と350mg(0.62mmol)の1-シクロプロピルメチル-4-ピペリジン-4-イル-ピペラジントリス

50

-トリフルオロアセテートから実施例9i)と同様に調製した。

収量：100mg(理論の18%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 698

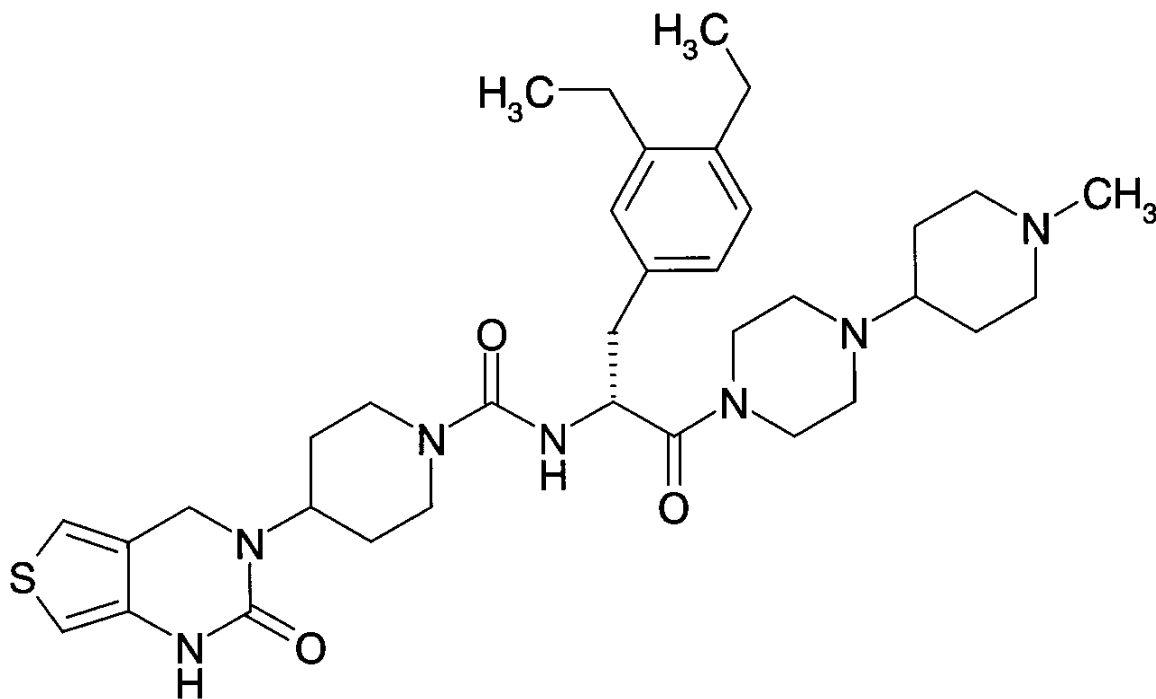
R_f：0.73 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0140】

実施例21

4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化169】



【0141】

実施例22

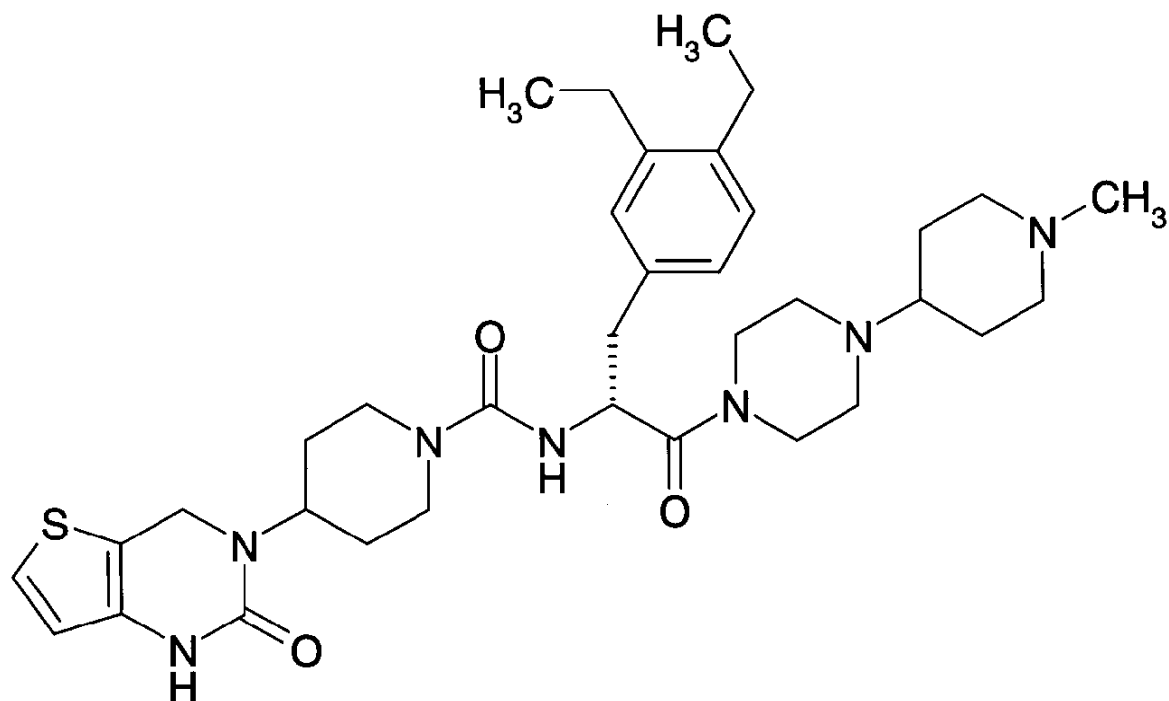
4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

10

20

30

【化170】



10

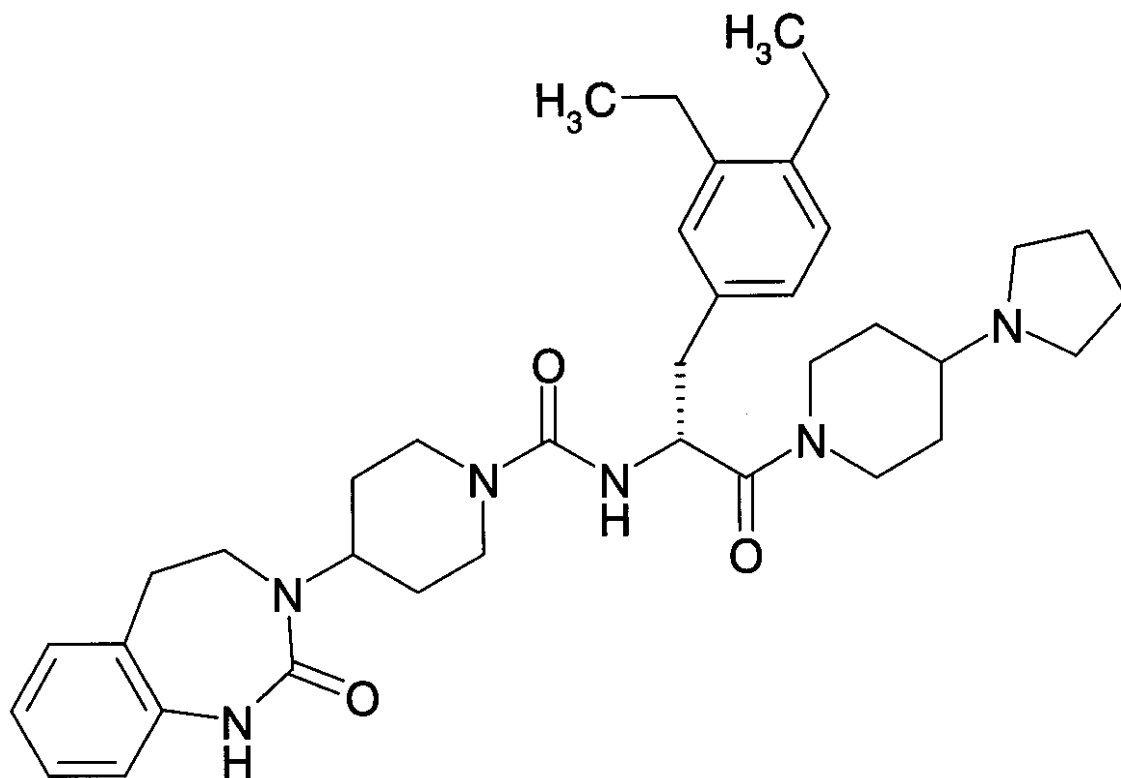
20

【0142】

実施例23

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-アミド

【化171】



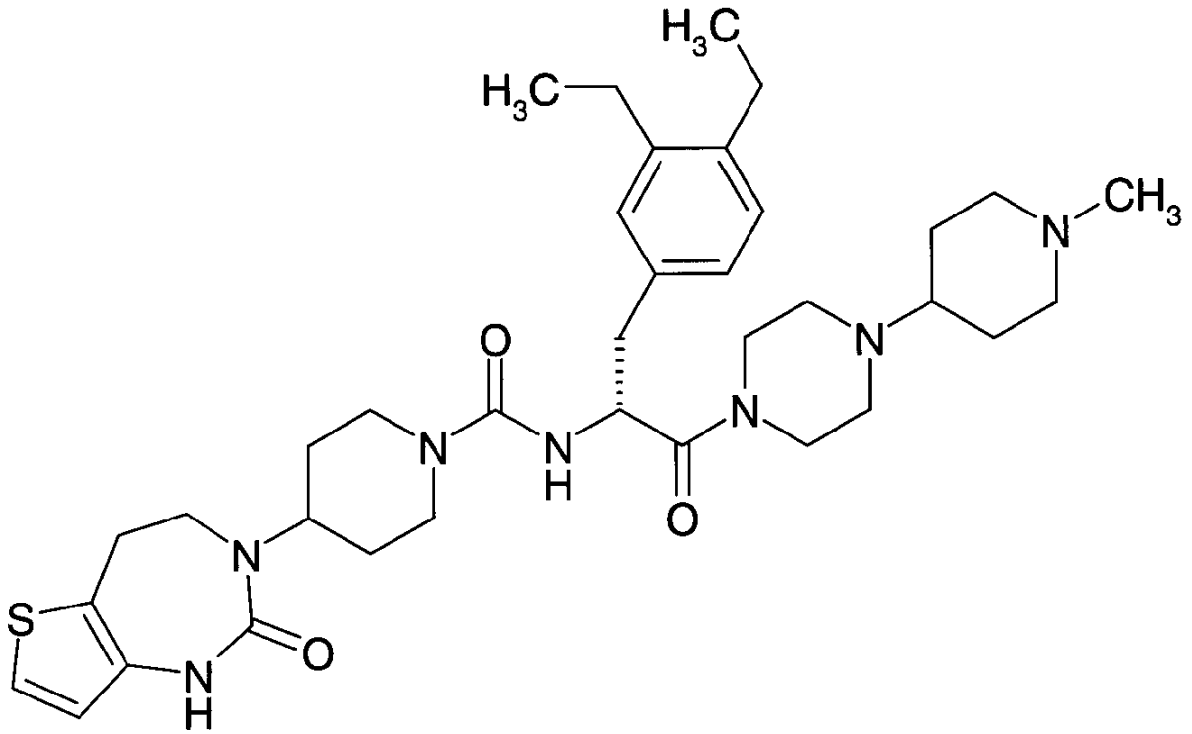
30

40

400mg(0.81mmol)の(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と160mg(0.99mmol)の4-ピロリジン-1-イル-ピペリジンから実施例9i)と同様に調製した

50

【化173】



10

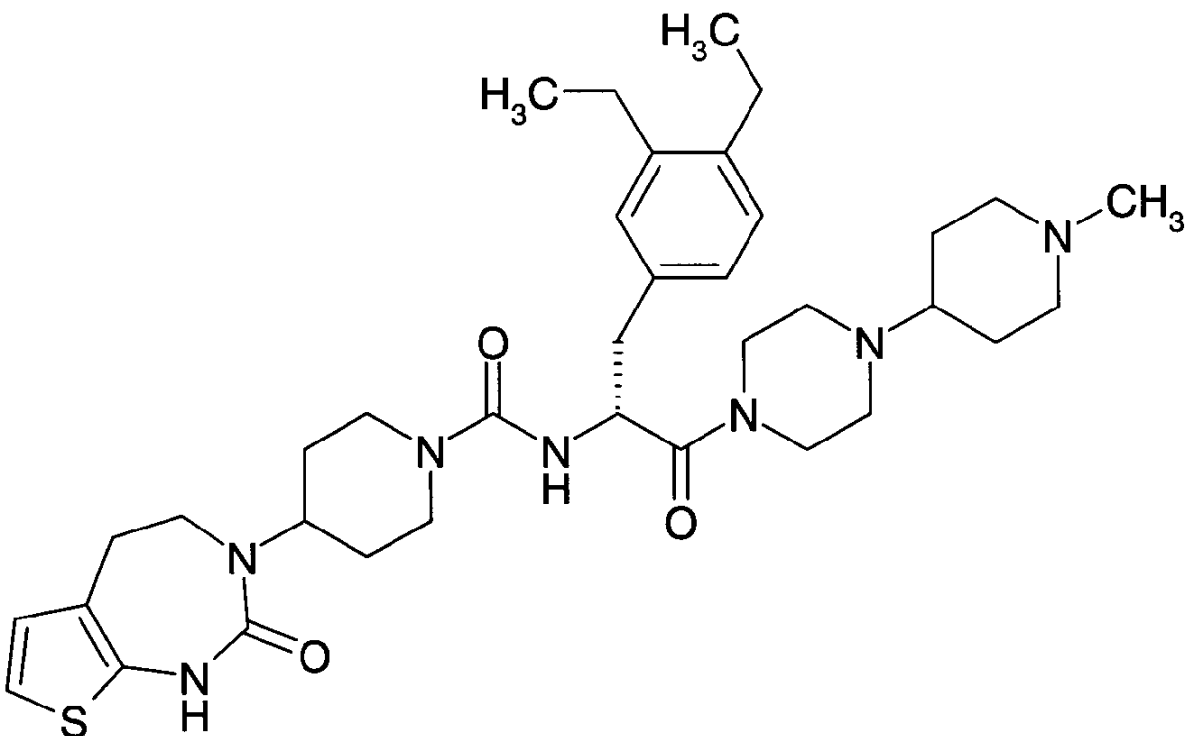
20

【0145】

実施例26

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-チエノ[2,3-d]-1,3-ジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化174】



30

40

【0146】

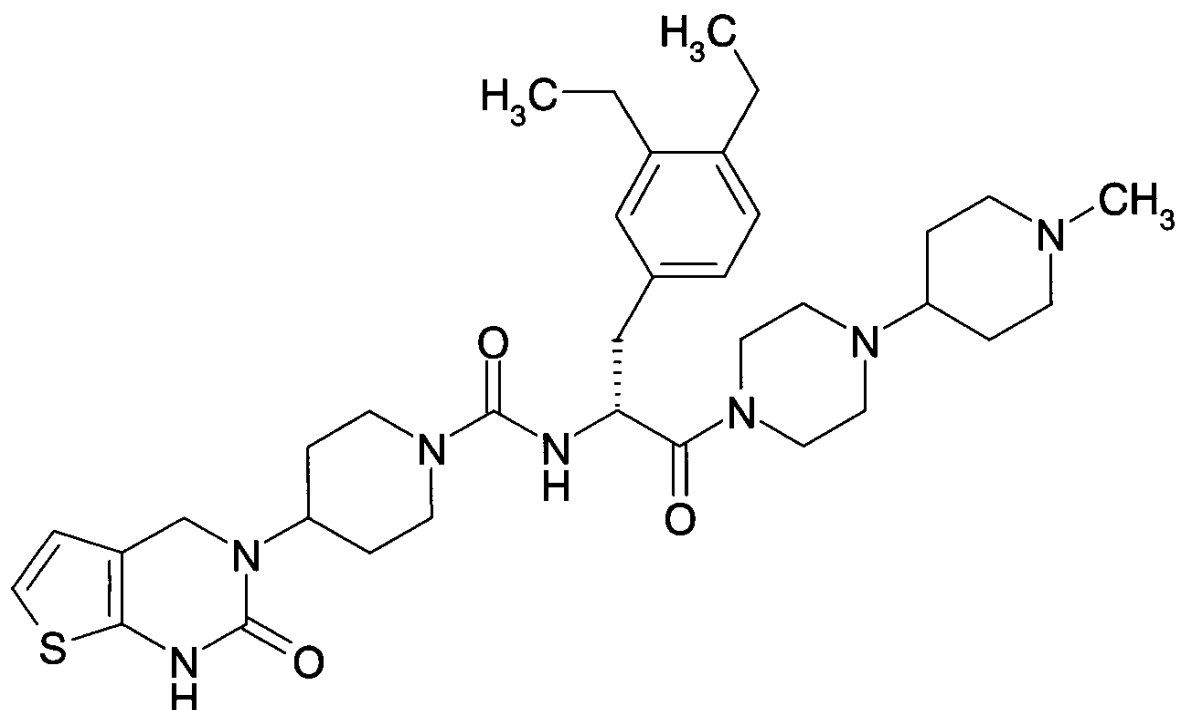
実施例27

4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボ

50

ン酸 - { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル } -アミド

【化175】

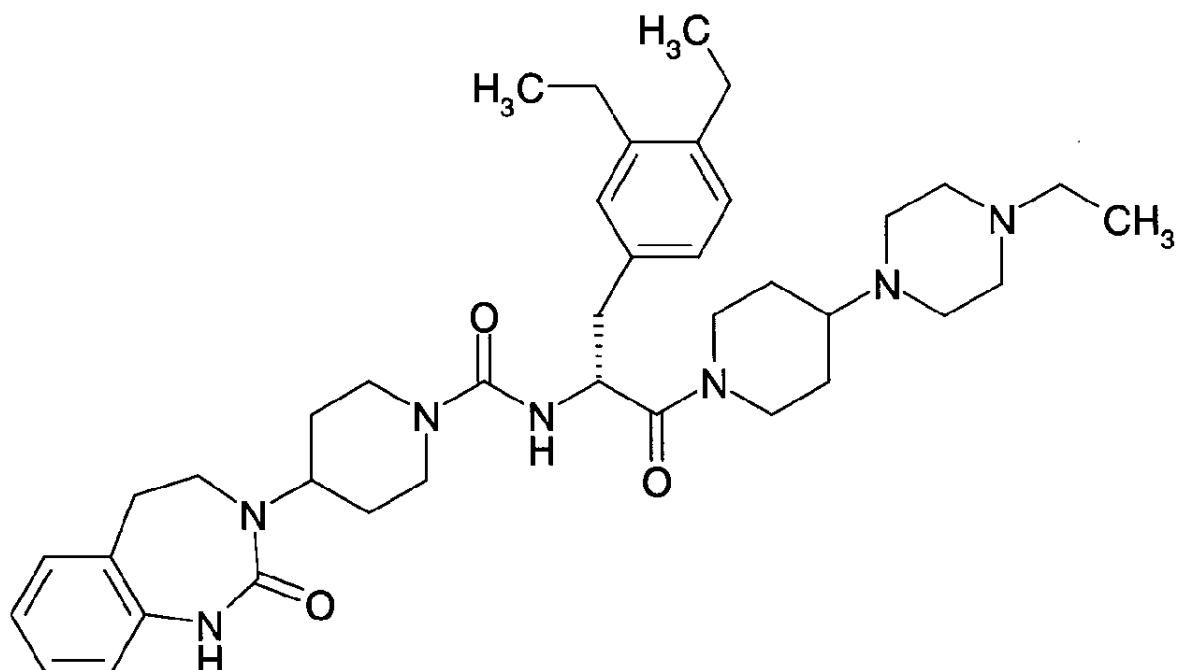


【0147】

実施例28

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 - { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル } -アミド

【化176】



400mg(0.81mmol)の(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と550mg(1.02mmol)の1-エチル-4-ピペリジン-4-イル-ピペラジン-トリス-トリフルオロアセテートから実施例9iと同様に調製した。

収量：250mg(理論の46%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 672

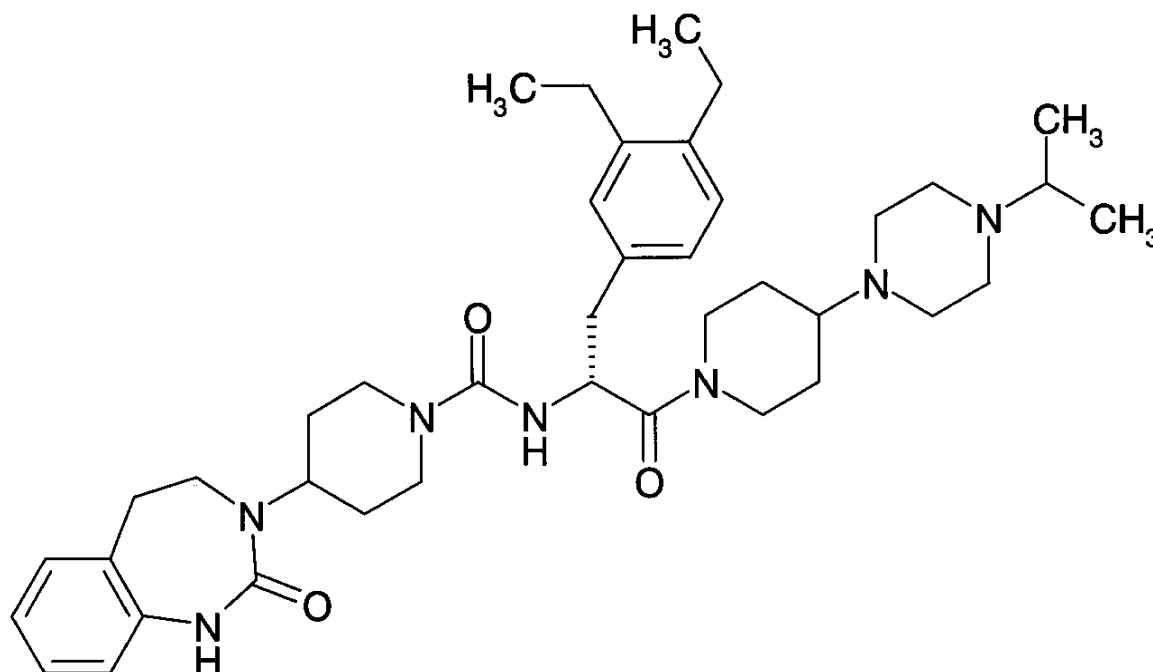
R_f：0.59 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0148】

実施例29

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化177】



400mg(0.81mmol)の(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と210mg(0.99mmol)の1-イソプロピル-4-ピペリジン-4-イル-ピペラジンから実施例9i)と同様に調製した。

収量：80mg(理論の14%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 686

R_f：0.59 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0149】

実施例30

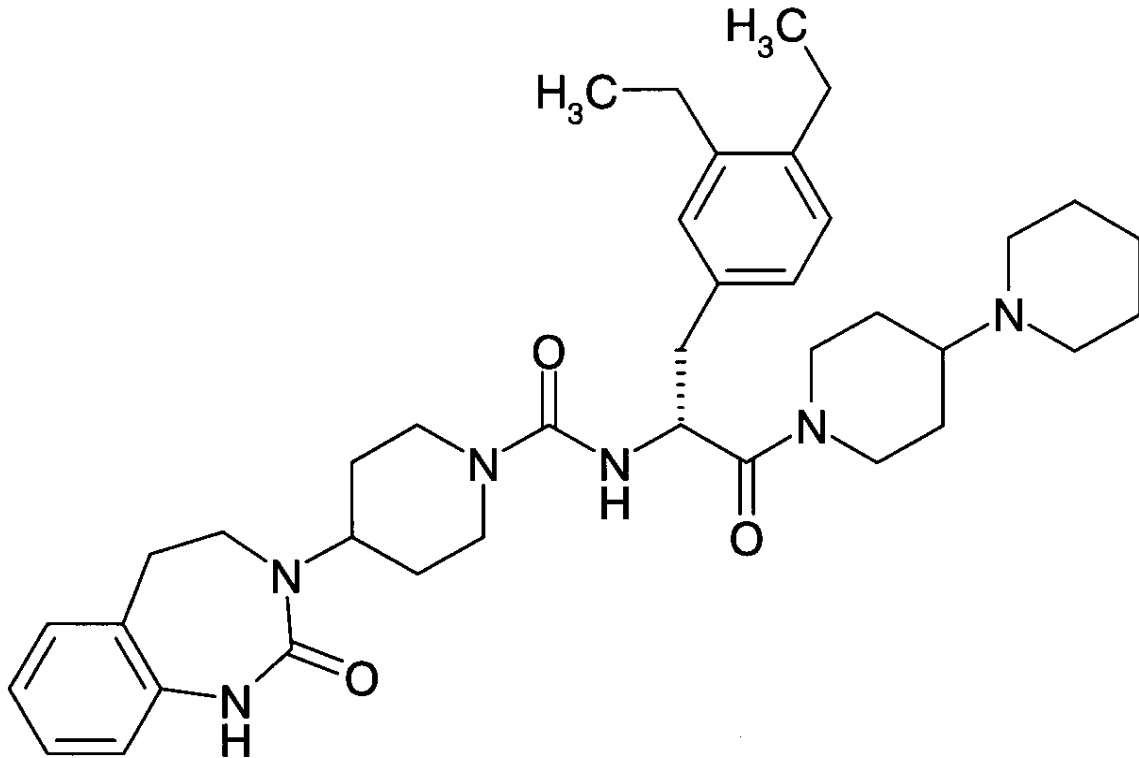
4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-1,4'-ビピペリジニル-1'-イル-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

10

20

30

【化 1 7 8】



10

20

400mg(0.81mmol)の(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と170mg(1.01mmol)の[1,4']ピペリジニルから実施例9i)と同様に調製した。

収量：230mg(理論の44%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 643

R_f：0.59 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

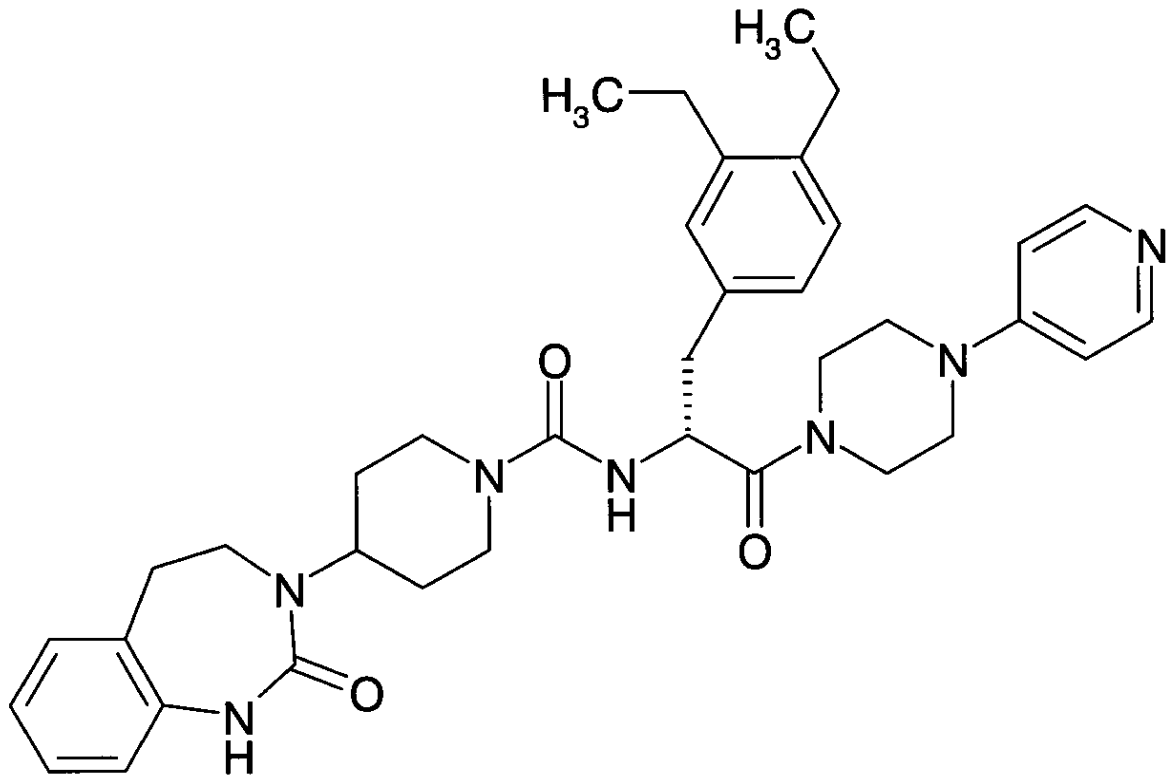
【0150】

実施例31

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-アミド

30

【化 1 7 9】



10

20

400mg(0.81mmol)の(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と170mg(1.04mmol)の1-ピリジン-4-イル-ピペラジンから実施例9i)と同様に調製した。

収量：150mg(理論の29%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 638

R_f：0.56 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

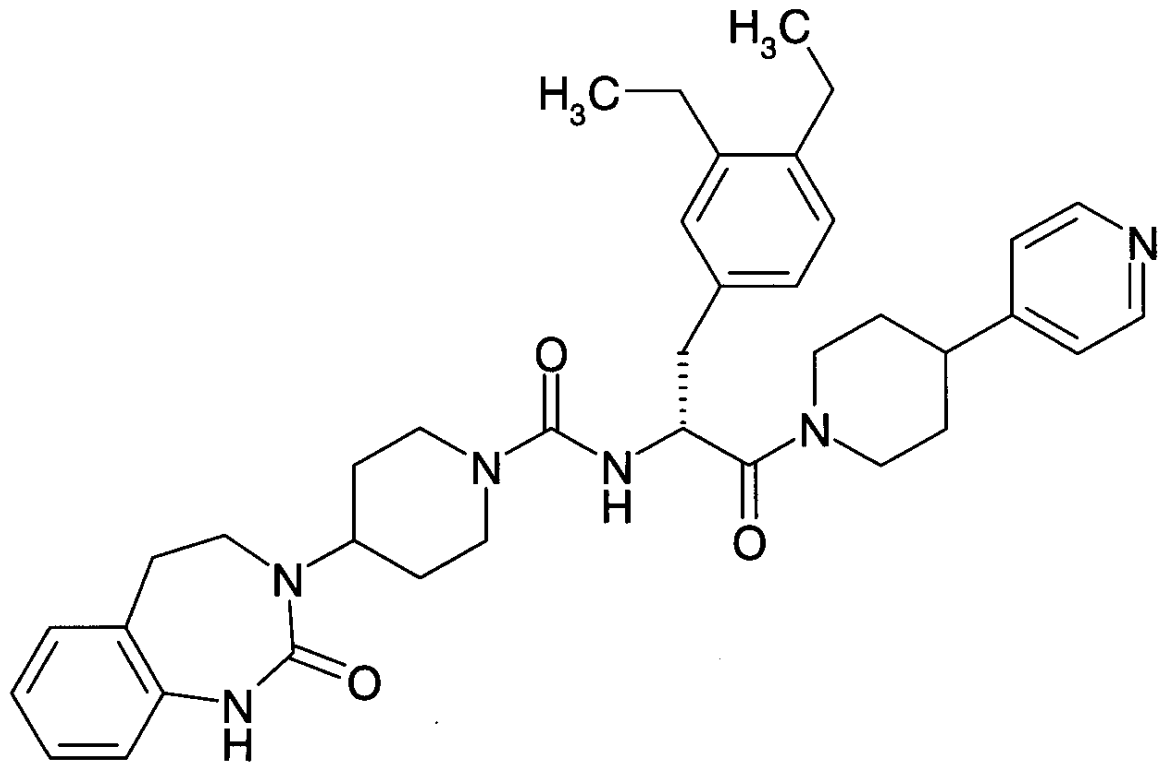
【 0 1 5 1】

実施例32

30

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-4,4'-ピピリジニル-1-イル)-エチル]-アミド

【化180】



10

20

400mg(0.81mmol)の(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と170mg(1.04mmol)の1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-[4,4']ピピリジニルから実施例9i)と同様に調製した。

収量：280mg(理論の54%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 637

R_f：0.62 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

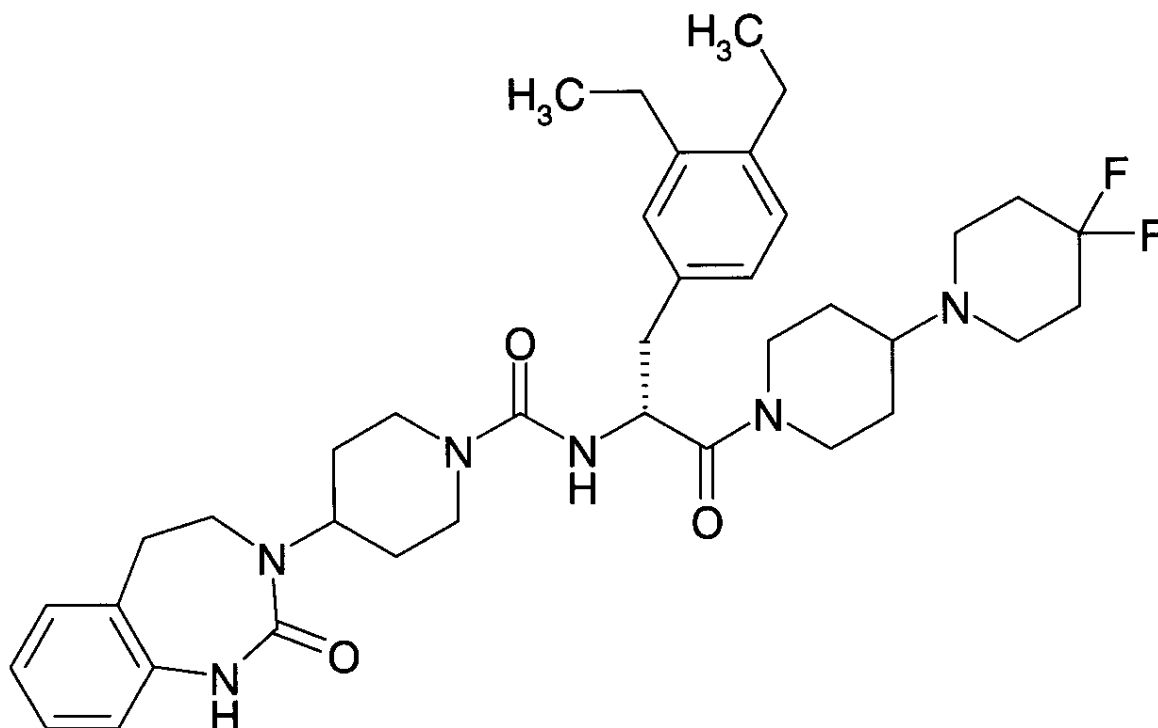
【0152】

30

実施例33

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(4,4-ジフルオロ-1,4'-ピピペリジニル-1'-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化181】



10

20

【0153】

3a) 1'-ベンジル-4,4-ジフルオロ-[1,4']ピペリジニル

窒素雰囲気下、6.8g(25.0mmol)の1'-ベンジル-[1,4']ピペリジニル-4-オンと60mLのDMの混合物を室温で攪拌しながら、40mLのDCM中の7.8mL(42.4mmol)の[ビス-(2-メトキシエチル)-アミノ]-三フッ化イオウの溶液と混ぜてから0.3mLのEtOHと混ぜた。反応混合物を一晩中攪拌し、さらに15.6mLの[ビス-(2-メトキシエチル)-アミノ]-三フッ化イオウと0.6mLのEtOHを加え、混合物を24時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液と混ぜ、DCMで徹底的に抽出し、乾燥させ、減圧下で有機溶媒を除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

30

収量：2.8g(理論の38%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 295R_f：0.50(シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

33b) 4,4-ジフルオロ-[1,4']ピペリジニル

1.2gのPd/C(10%)の存在下、50かつ3.4×10⁵Pa(50psi)の水素圧で数滴の1M HClを添加して、計算量の水素が吸収されるまで300mLのMeOH中の2.8g(9.5mmol)の1'-ベンジル-4,4-ジフルオロ-[1,4']ピペリジニルの溶液を水素化した。触媒をろ過し、減圧下ろ液をエバポレートした。残留物をジイソプロピルエーテルと摩砕し、吸引ろ過し、乾燥させた。

収量：0.56g(理論の29%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 204R_f：0.10(シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

33c) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(4,4-ジフルオロ-1,4'-ピペリジニル-1'-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

400mg(0.81mmol)の(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と200mg(0.98mmol)の4,4-ジフルオロ-[1,4']ピペリジニルから実施例9i)と同様に調製した。

収量：270mg(理論の49%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 679

40

50

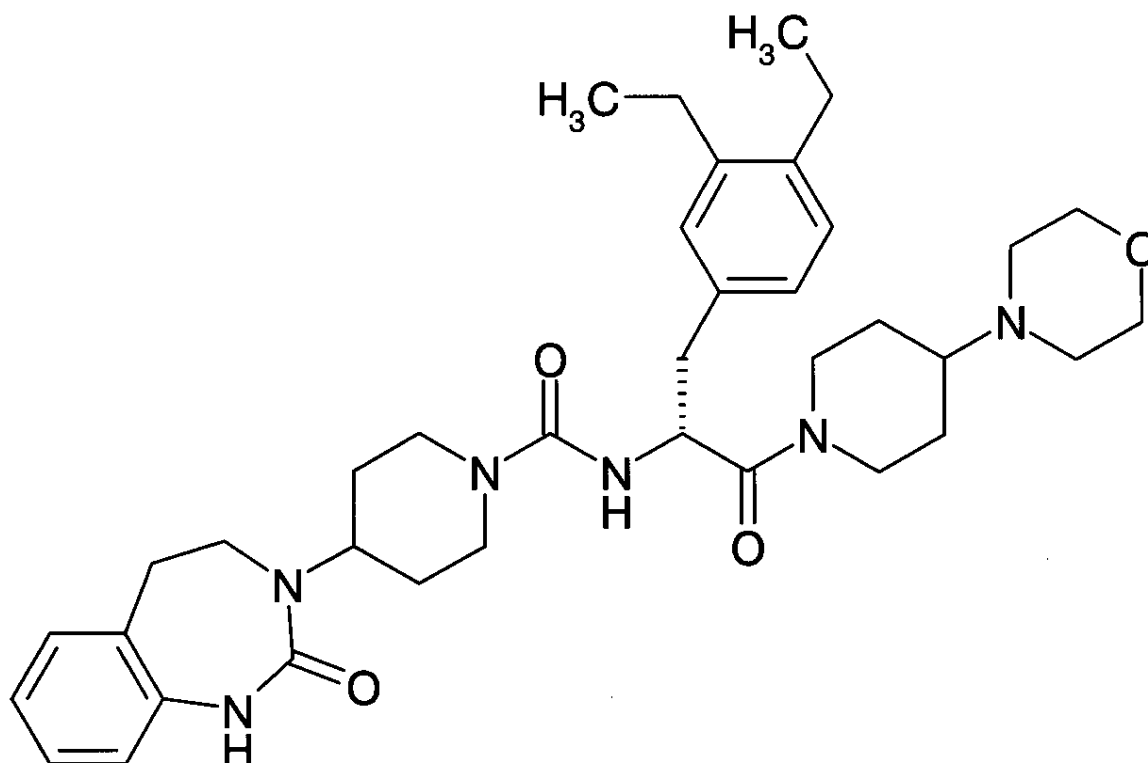
R_f : 0.65 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【 0 1 5 4 】

実施例34

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(4-モルフォリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化182】



400mg(0.81mmol)の(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と170mg(1.00mmol)の4-ピペリジン-4-イル-モルフォリンから実施例9i)と同様に調製した。

収量 : 330mg(理論の63%)

ESI-MS : (M+H)⁺ 645

R_f : 0.62 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

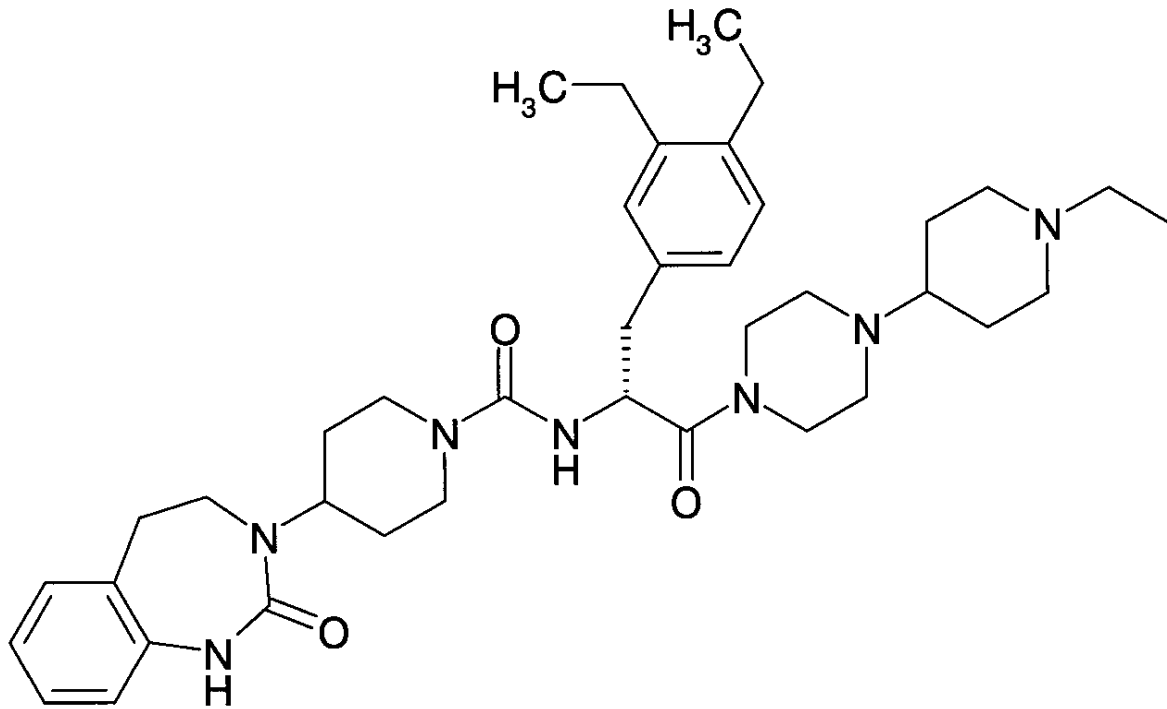
【 0 1 5 5 】

その通りに以下の化合物を得た。

実施例35

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-エチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル } -アミド

【化183】



10

20

収率：理論の7%

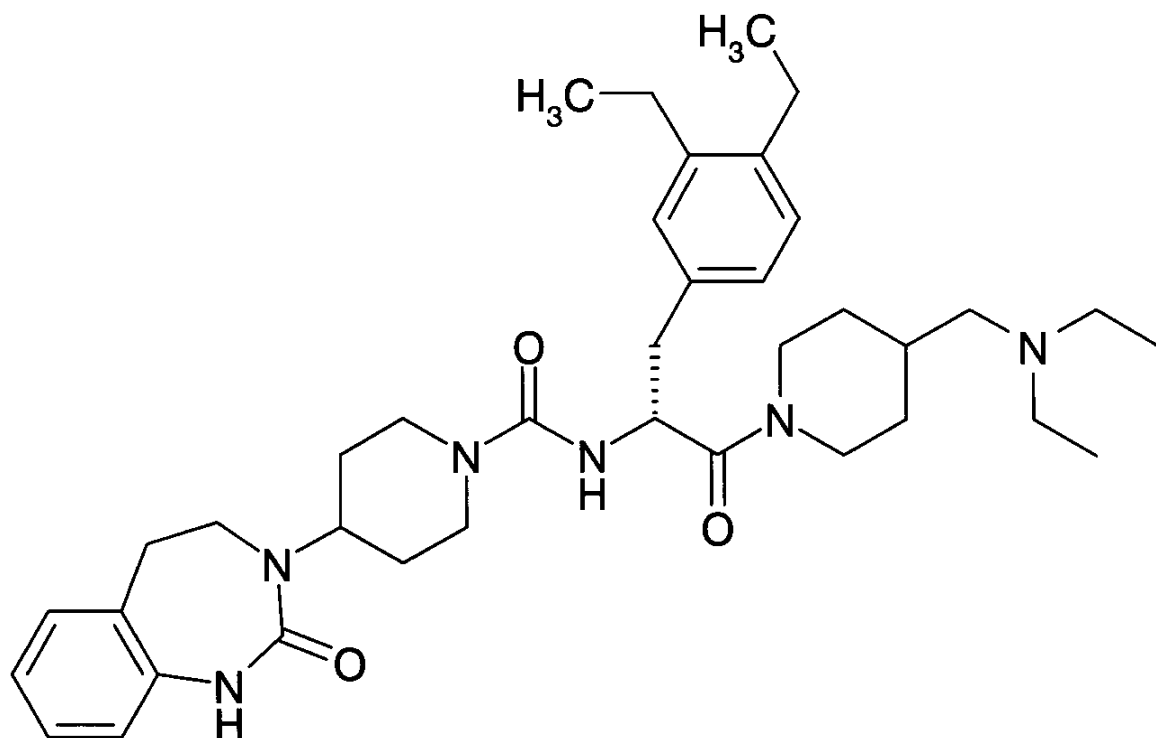
ESI-MS : (M+H)⁺ 672R_f : 0.60 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0156】

実施例36

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-(4-ジエチルアミノメチル-ピペリジン-1-イル)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化184】



30

40

収率：理論の15%

50

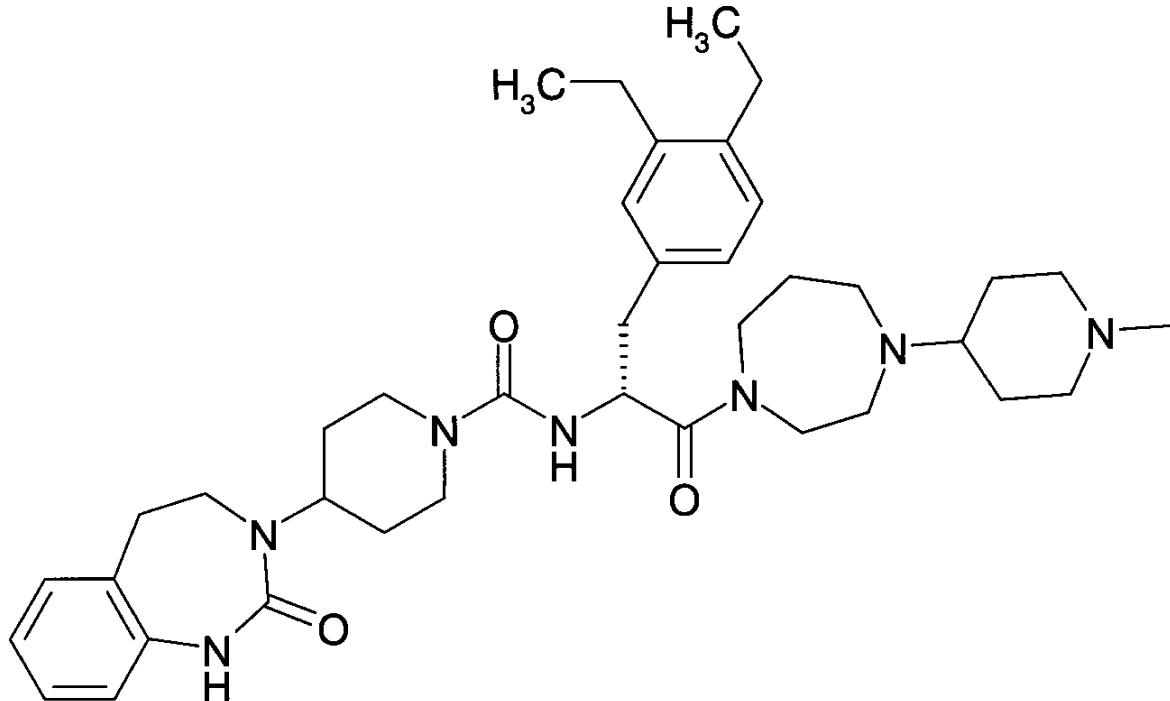
ESI-MS : (M+H)⁺ 645R_f : 0.60 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【 0 1 5 7 】

実施例37

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-[1,4]ジアゼパン-1-イル]-2-オキソ-エチル } -アミド

【 化 1 8 5 】



10

20

収率 : 理論の59%

ESI-MS : (M+H)⁺ 672R_f : 0.45 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

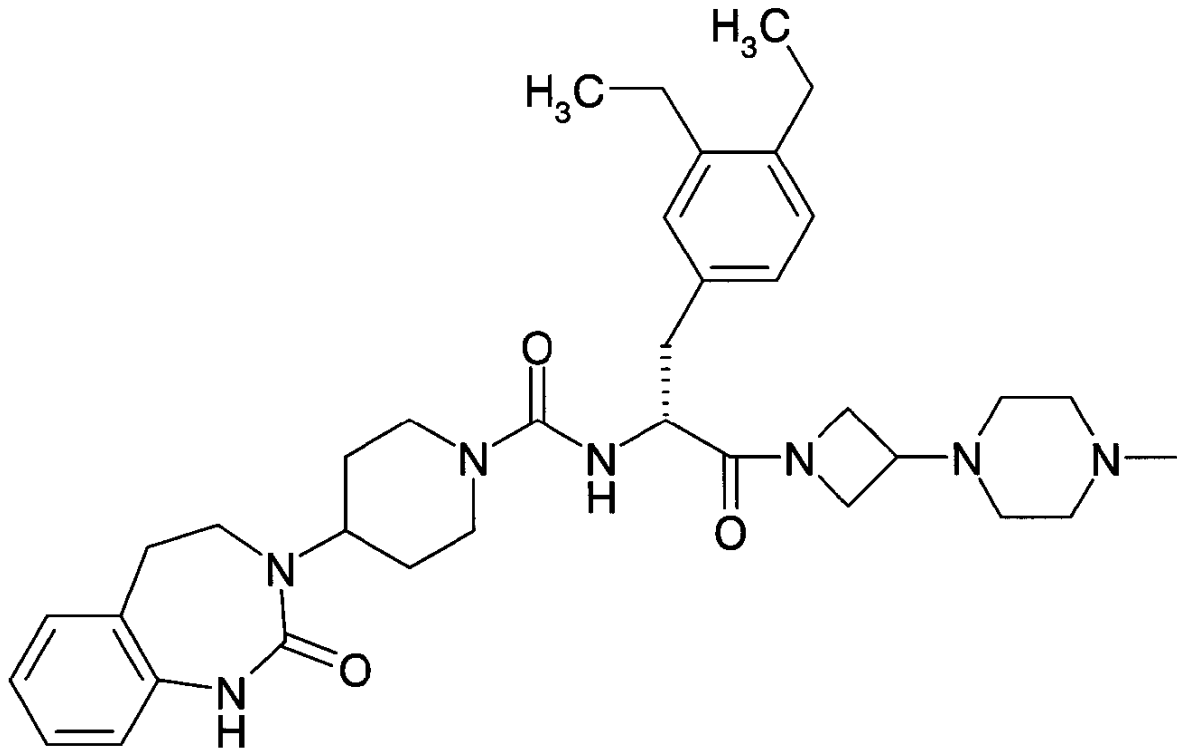
【 0 1 5 8 】

実施例38

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アゼチジン-1-イル]-2-オキソ-エチル } -アミド

30

【化 1 8 6】



10

20

収率：理論の33%

ESI-MS：(M+H)⁺ 630R_f：0.53 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

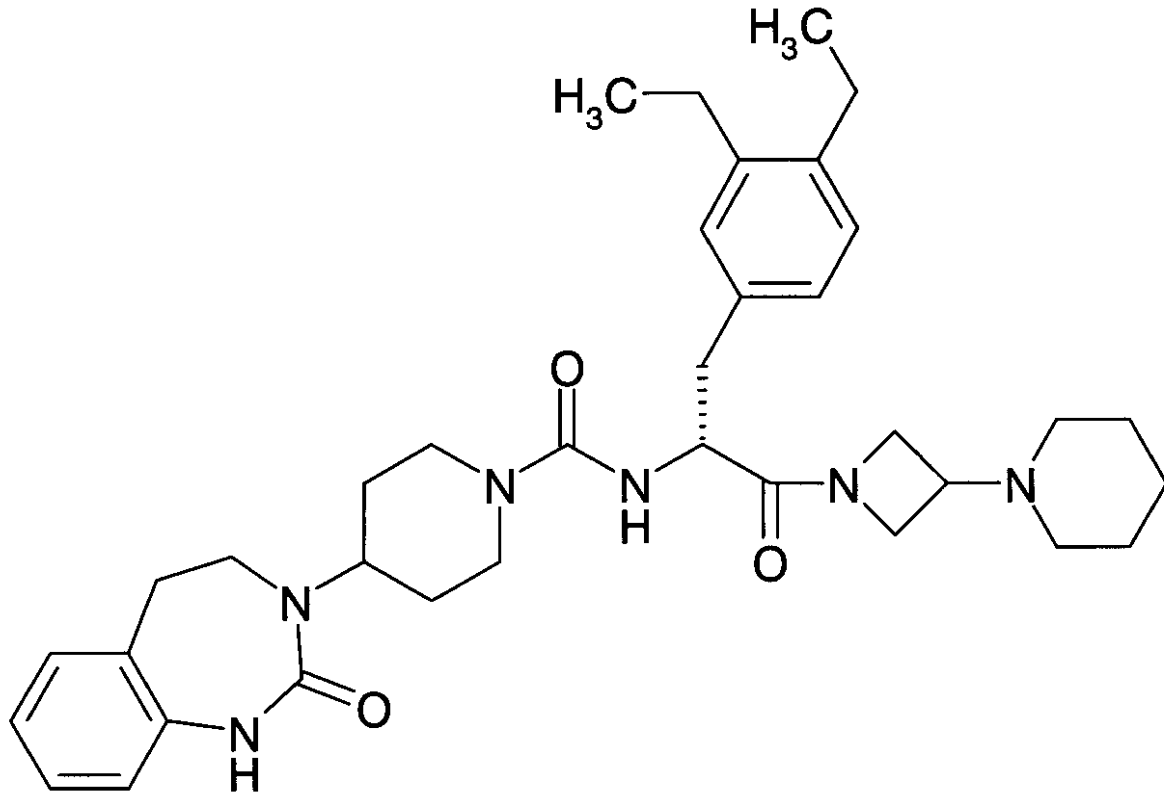
【 0 1 5 9 】

実施例39

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(3-ピペリジン-1-イル-アゼチジン-1-イル)-エチル]-アミド

30

【化 1 8 7】



10

20

収率：理論の42%

ESI-MS：(M+H)⁺ 630R_f：0.70 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

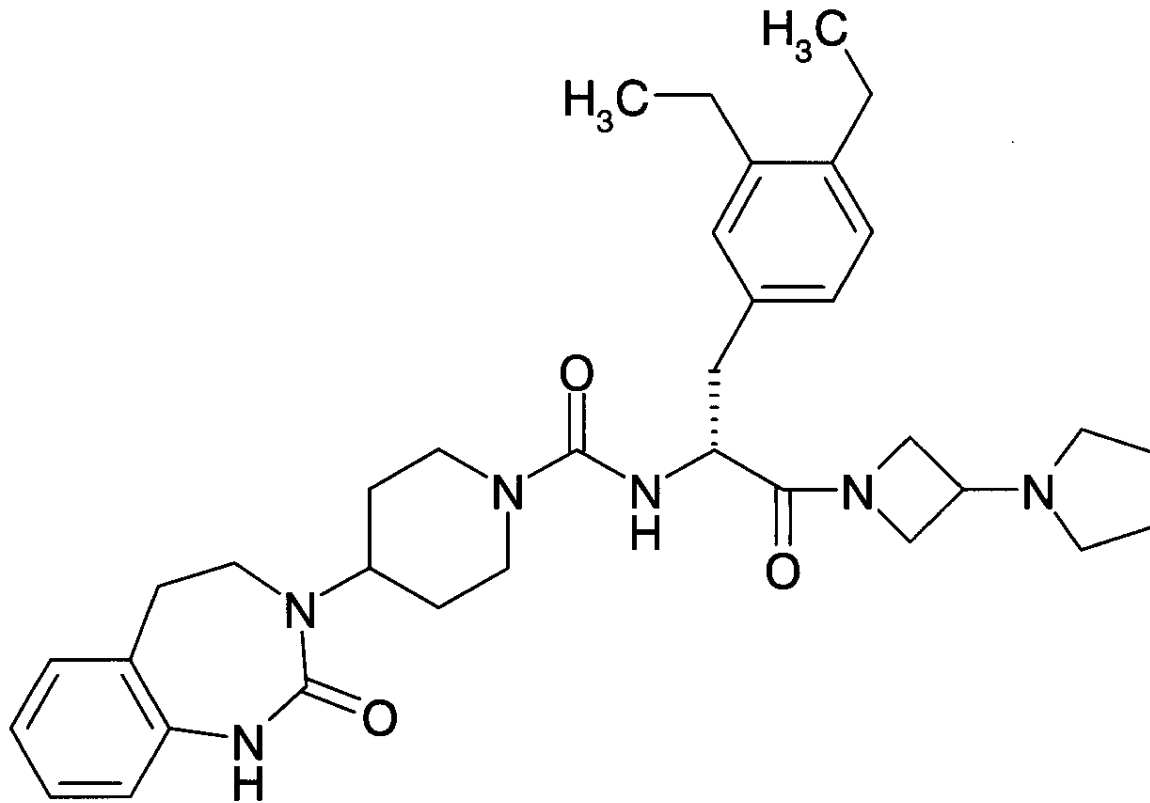
【 0 1 6 0 】

実施例40

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(3-ピロリジン-1-イル-アゼチジン-1-イル)-エチル]-アミド

30

【化 1 8 8】



収率：理論の49%

ESI-MS：(M+H)⁺ 601R_f：0.70 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

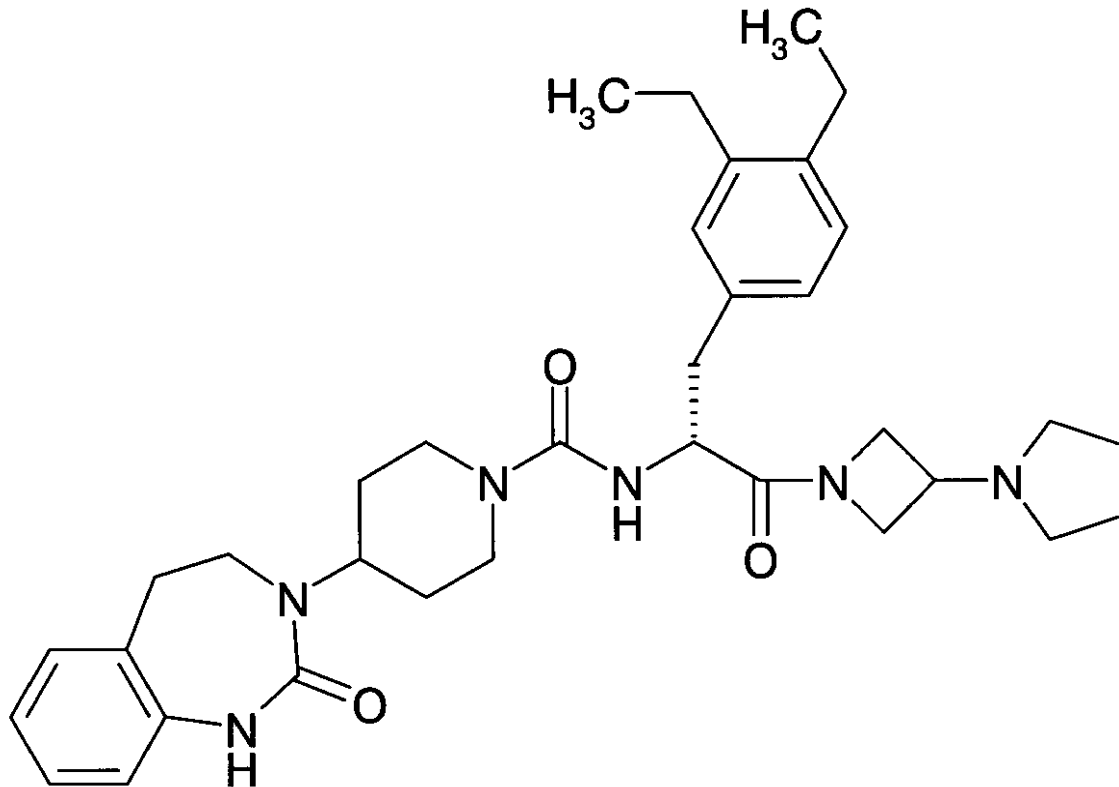
【 0 1 6 1】

実施例41

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-(3-ジエチルアミノ-アゼチジン-1-イル)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

30

【化189】



10

20

収率：理論の29%

ESI-MS：(M+H)⁺ 603R_f：0.79 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

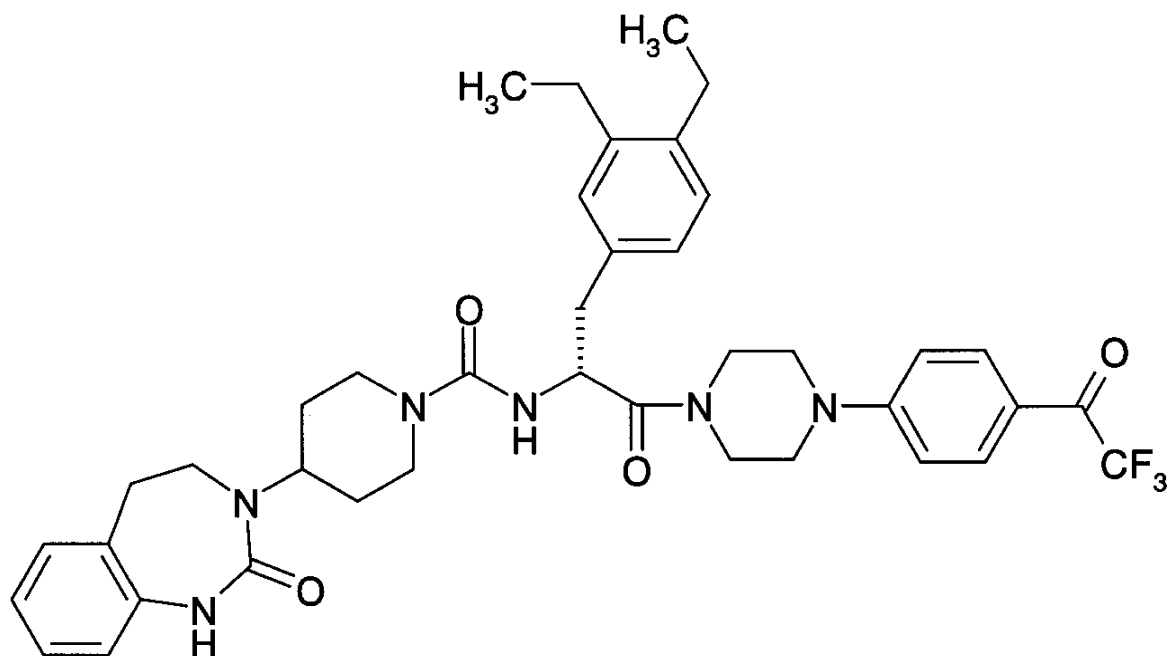
【0162】

実施例42

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 ((R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-{4-[4-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-フェニル]-ピペラジン-1-イル}-エチル)-アミド

30

【化190】



40

収率：理論の78%

50

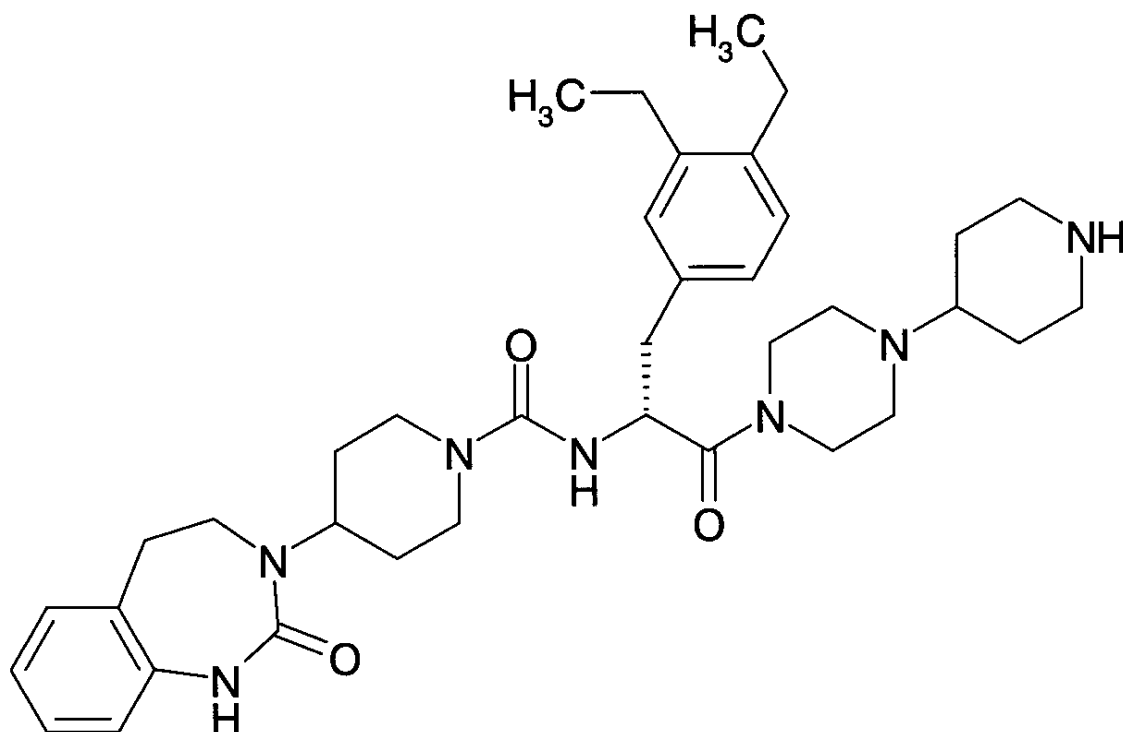
ESI-MS : (M+H)⁺ 733R_f : 0.20 (シリカゲル, EtOAc)

【 0 1 6 3 】

実施例43

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-2-(4-ピペリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-アミド

【化191】



500mg (1.02mmol) の (R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- { [4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ } -プロピオン酸と720mg (1.20mmol) の 1-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-トリス-トリフルオロアセテートから実施例14)と同様に調製した。

収量 : 160mg (理論の25%)

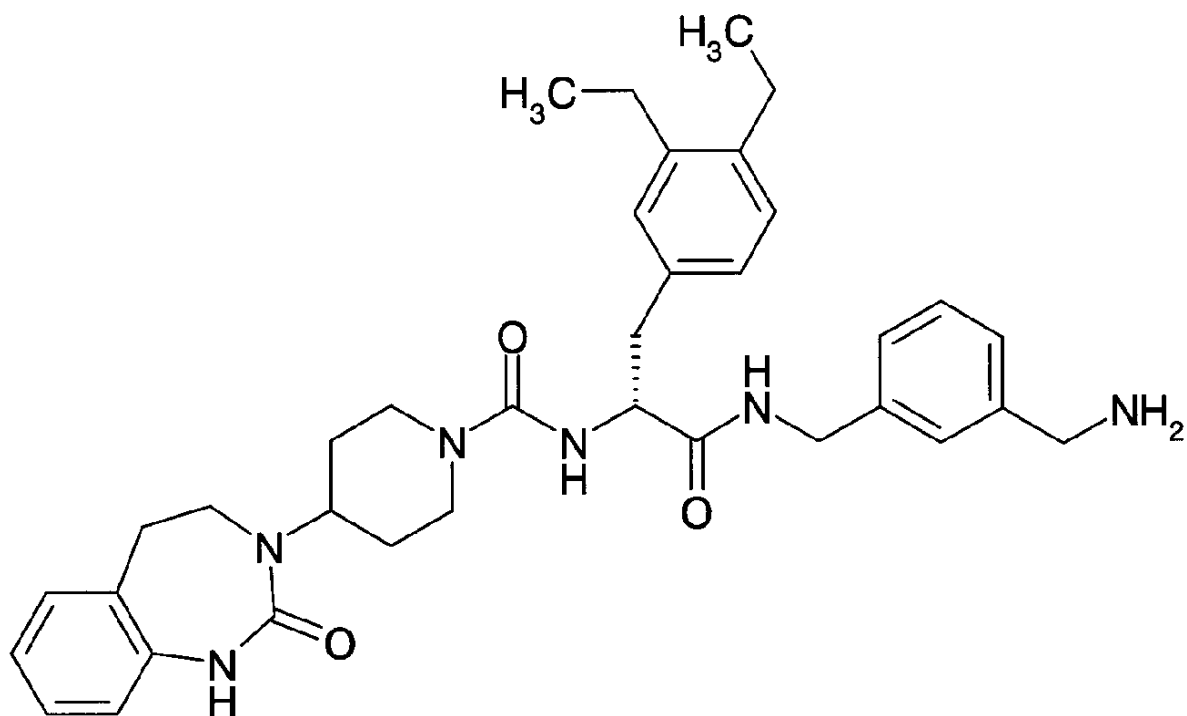
ESI-MS : (M+H)⁺ 644R_f : 0.36 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【 0 1 6 4 】

実施例44

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-1-(3-アミノメチル-ベンジルカルバモイル)-2-(3,4-ジエチル-フェニル)-エチル]-アミド

【化192】



【0165】

500mg(1.02mmol)の(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸、350mg(1.09mmol)のTBTU、0.5mL(2.8mmol)のエチルジイソプロピルアミン及び45mLのTHFを室温で1時間攪拌してから290mg(1.23mmol)の(3-アミノメチル-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチル及び5mLのDMFと混ぜ、一晩中攪拌した。30mLのEtOAcを添加して反応混合物を希釈し、30mLの15% K₂CO₃溶液で抽出した。有機相を乾燥させ、減圧下エバポレートし、残留物をシリカゲル上クロマトグラフィーで精製した。中間生成物フラクションをエバポレートし、残存する残留物(600mg)を20mLのDCM及び1.5mL(19.6mmol)のTFAと混ぜ合わせて一晩中攪拌した。次いで反応混合物を60mLの15% K₂CO₃溶液上に注ぎ、有機相を分け

30

収量：90mg(理論の15%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 611

R_f：0.55 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0166】

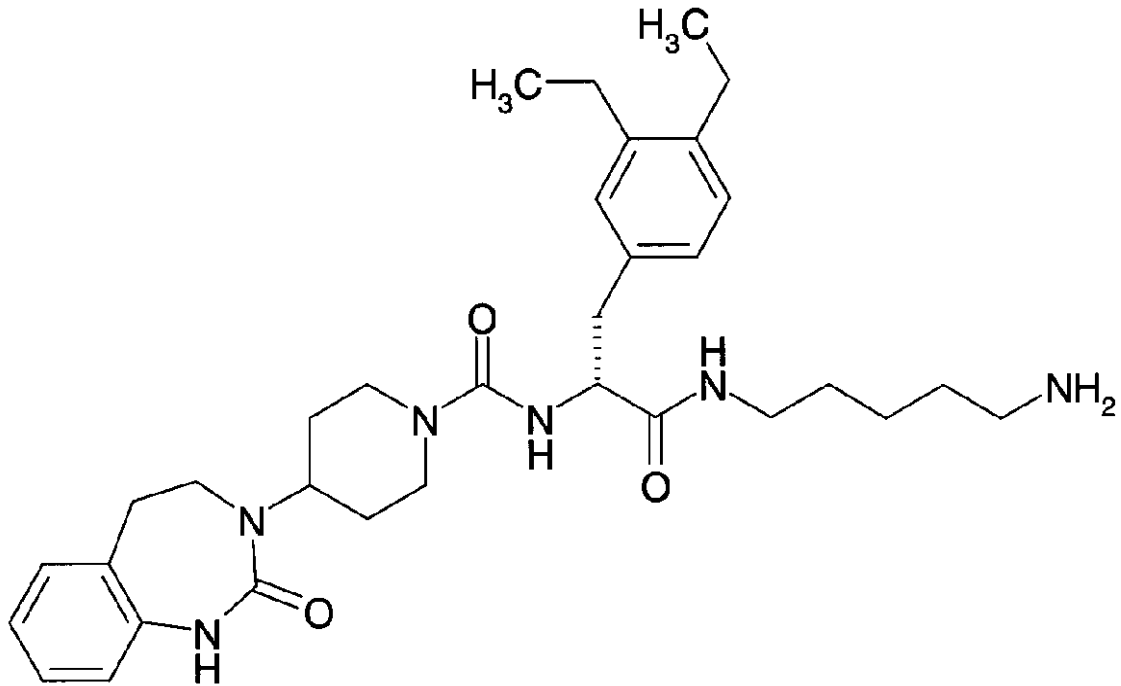
同様に以下の化合物を調製した。

実施例45

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-1-(5-アミノ-ペンチルカルバモイル)-2-(3,4-ジエチル-フェニル)-エチル]-アミド

40

【化193】



10

20

収量：理論の48%

ESI-MS：(M+H)⁺ 577R_f：0.33 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

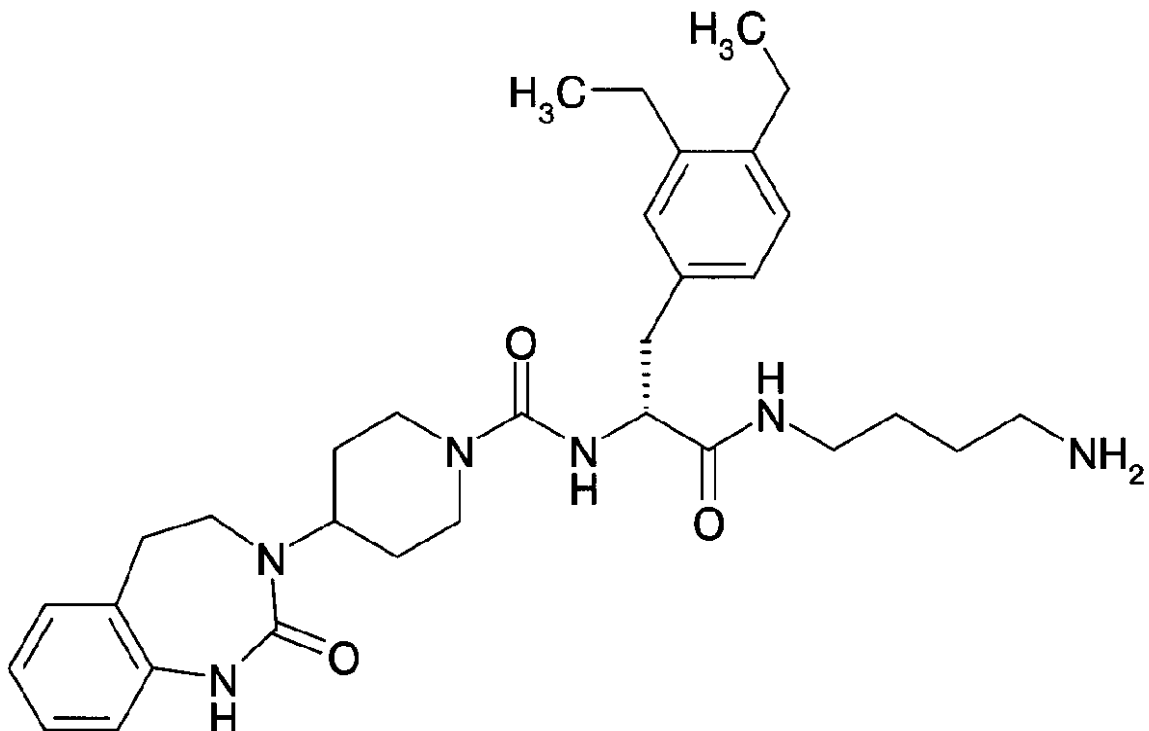
【0167】

同様に以下の化合物を調製した。

実施例46

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(4-アミノ-ブチルカルバモイル)-2-(3,4-ジエチル-フェニル)-エチル]-アミド

【化194】



30

40

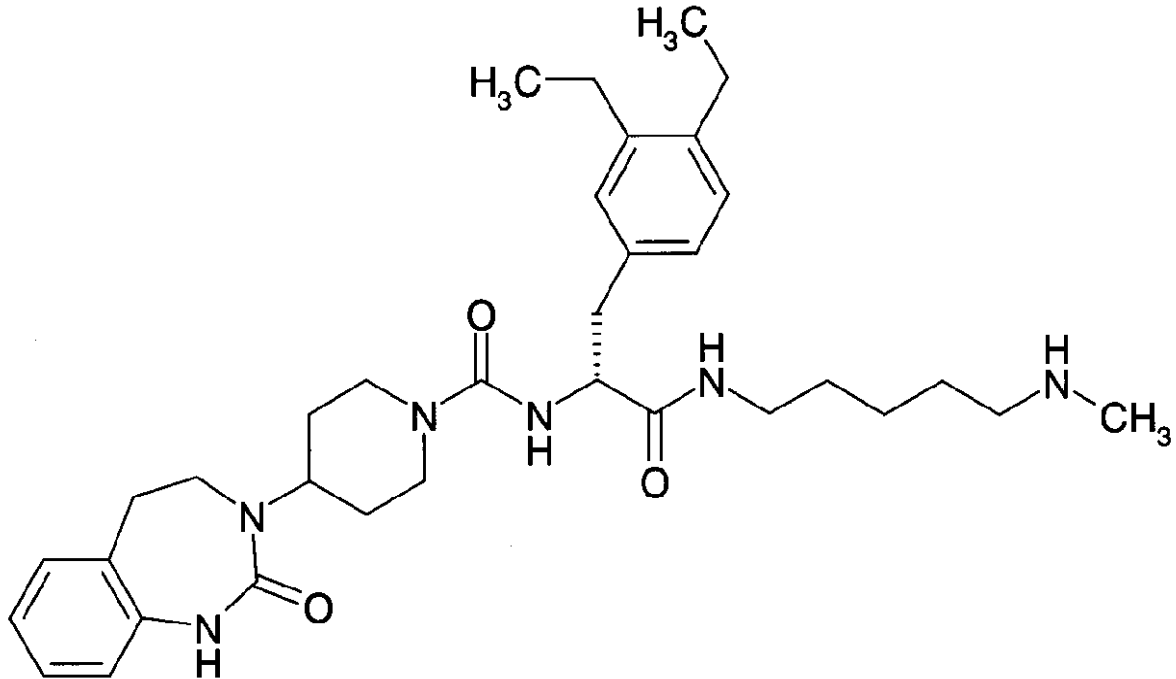
50

【0168】

実施例47

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-(3,4-ジエチル-フェニル)-1-(5-メチルアミノ-ペンチルカルバモイル)-エチル]-アミド

【化195】



10

20

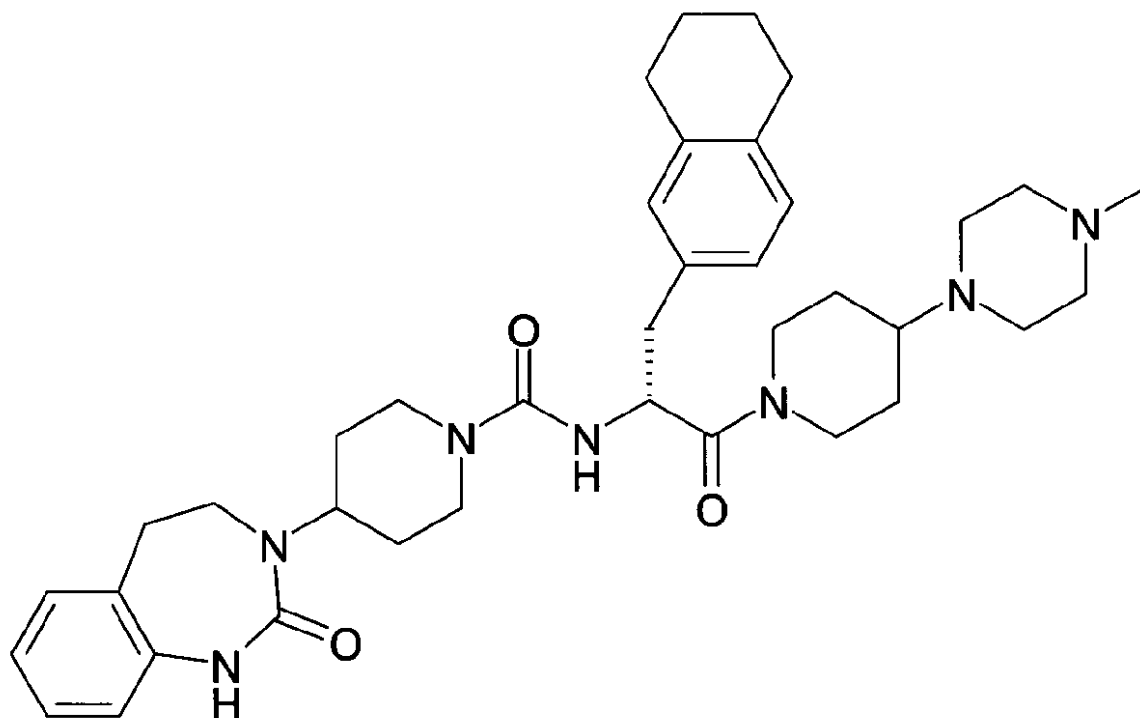
【0169】

実施例48

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

30

【化196】



10

20

【0170】

48a) 2-アセチルアミノ-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-マロン酸モノエチル

250mLのEtOHの38.5g(106.5mmol)の2-アセチルアミノ-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-マロン酸ジエチルの攪拌溶液に19mLの6M NaOH(114mmol)を一滴ずつ加えた。反応混合物を室温で一晩中攪拌し、減圧下溶媒を除去し、残留物を250mLの水に取った。攪拌かつ氷浴で冷却しながら、120mLの1M HClを加え、沈殿を吸引ろ過し、100mLずつの水で2回懸濁させ、吸引ろ過し、乾燥させた。

収量：30.1g(理論の85%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 334

R_f：0.08 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

48b) 2-アセチルアミノ-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸エチル

29.2g(87.6mmol)の2-アセチルアミノ-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-マロン酸モノエチルと400mLのトルエンの混合物を5時間還流させた。反応混合物を1M NaOHと水で洗浄し、乾燥させ、減圧下エバポレートした。

収量：22.1g(理論の87%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 290

R_f：0.40 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

48c) (R)-2-アセチルアミノ-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸エチル

37 で500mLの水中の28.3g(159mmol)のリン酸水素二ナトリウム二水和物の溶液に20mLのAlcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd)を加え、リン酸二水素ナトリウムを添加してpHを7.5に調整した。次いで130mLのアセトンに溶かした22.0g(76.0mmol)の2-アセチルアミノ-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸エチルを37 で攪拌しながら一滴ずつ加えた。1M NaOHを添加して反応混合物のpH値をpH7.4~pH7.6の範囲で維持した。添加終了後、混合物を37 で3時間攪拌した。tert-ブチルメチルエーテルで反応混合物を3回抽出し、混ぜ合わせた有機抽出液を15% K₂CO₃溶液で洗浄し、乾燥させ、減圧下エバポレートした。

30

40

50

収量：10.3g(理論の47%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 290

R_f：0.75(シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

ee値：99.8% [HPLC (Chiralpak AD, 10 μm, 4,6 x 250mm; 溶出液：n-ヘキサン/EtOH 90:10)]

【0171】

48d) (R)-2-アミノ-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸

10.0g(34.6mmol)の(R)-2-アセチルアミノ-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸エチルと120mLの6M HClの混合物を3時間還流させた。反応混合物を氷浴内で冷却し、沈殿を吸引ろ過し、水とジイソプロピルエーテルで洗浄して乾燥させた。

収量：8.4g(理論の95%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 220

R_f：0.10(シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

48e) (R)-2-アミノ-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸エチル

3.7g(14.5mmol)の(R)-2-アミノ-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸と150mLのEtOH混合物を撹拌しながら50mLのエタノール性HClと混ぜた。反応混合物を2時間撹拌し、減圧下エバポレートし、残留物をDCMに取った。有機溶液を15% K₂CO₃溶液で洗浄し、乾燥させ、減圧下エバポレートした。

収量：3.3g(理論の92%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 248

R_f：0.05(シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

48f) (R)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸エチル

20mLのTHF、1.65g(6.7mmol)の(R)-2-アミノ-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸エチル及び1.25g(7.6mmol)のCDTの混合物を氷浴内1時間及び室温で1時間撹拌した。次いで1.70g(6.9mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-2-オンを添加してから混合物を3時間還流させた。減圧下反応混合物をエバポレートし、残留物を15% K₂CO₃溶液と混ぜ、沈殿を吸引ろ過して乾燥させた。

収量：3.4g(理論の98%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 519

R_f：0.47(シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0172】

48g) (R)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸

20mLのTHFと3.4g(6.5mmol)の(R)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸エチルの混合物を5mLの水中の0.58g(13.5mmol)の水酸化リチウム水和物の溶液と混ぜ、一晩中撹拌した。減圧下反応混合物をエバポレートし、残留物を水中に取り、1M HClを添加して酸性にした。沈殿を吸引ろ過して乾燥させた。

収量：2.9g(理論の90%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 491

R_f：0.47(シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

48h) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

500mg(1.02mmol)の(R)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-

10

20

30

40

50

2-イル)-プロピオン酸、350mg(1.09mmol)のTBTU、0.19mL(1.08 mmol)のエチルジイソプロピルアミン及び30mLのTHFの混合物を室温で30分間攪拌してから195mg(1.06mmol)の1-メチル-4-ピペリジン-4-イル-ピペラジンと混ぜ、一晩中攪拌した。反応混合物を100mLの15% K₂CO₃溶液上に注ぎ、DCMで2回抽出した。混ぜ合わせた有機抽出液を乾燥させ、減圧下エバポレートし、残留物をシリカゲル上クロマトグラフィーで精製した。生成物フラクションを減圧下エバポレートし、残留物をジイソプロピルエーテルと摩砕し、吸引ろ過して乾燥させた。

収量：430mg(理論の64%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 656

R_f：0.49 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

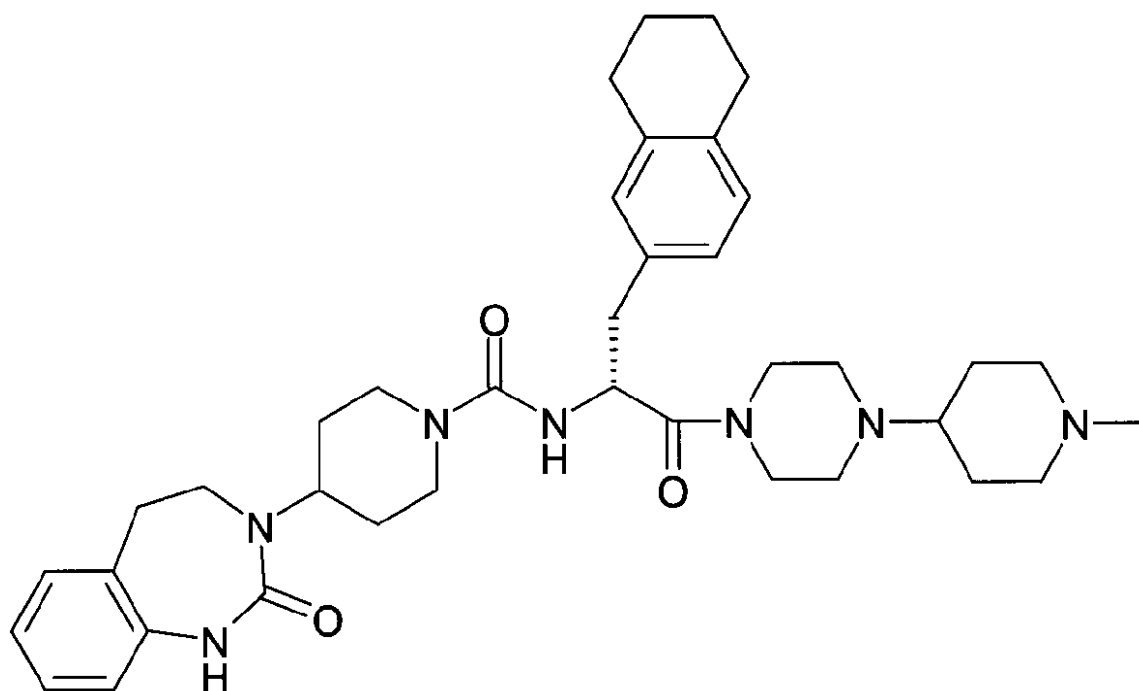
【0173】

その通りに以下の化合物を得た：

実施例49

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

【化197】



収率：理論の52%

ESI-MS：(M+H)⁺ 656

R_f：0.42 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0174】

実施例50

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-[4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

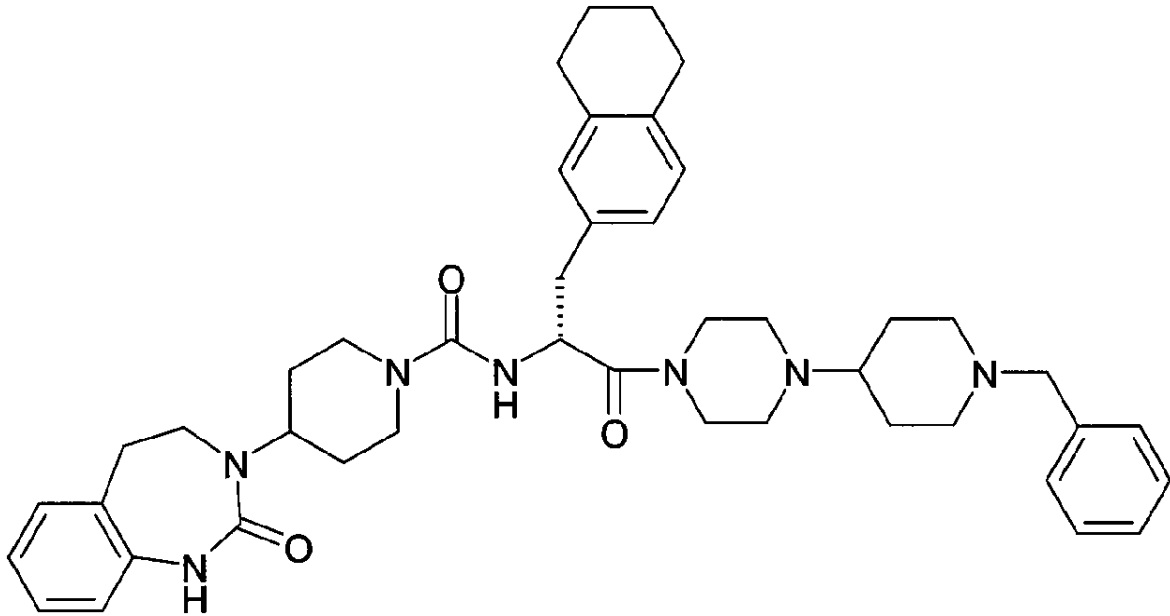
10

20

30

40

【化198】



10

収率：理論の16%

ESI-MS : (M+H)⁺ 732

20

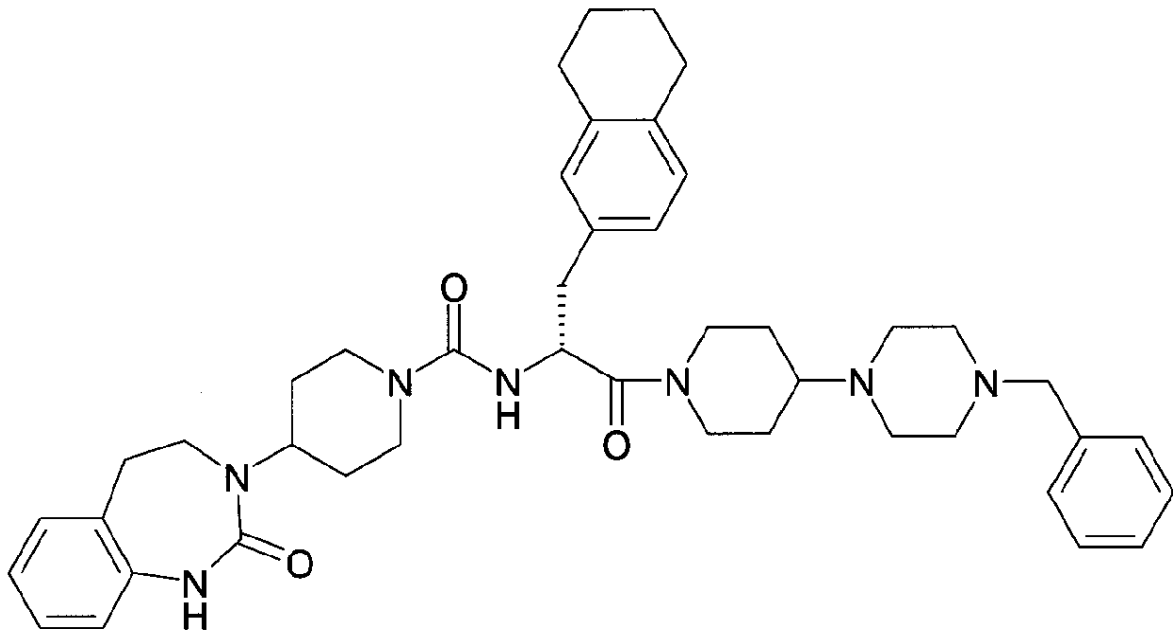
R_f : 0.55 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0175】

実施例51

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-[4-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

【化199】



30

40

収率：理論の42%

ESI-MS : (M+H)⁺ 732R_f : 0.57 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

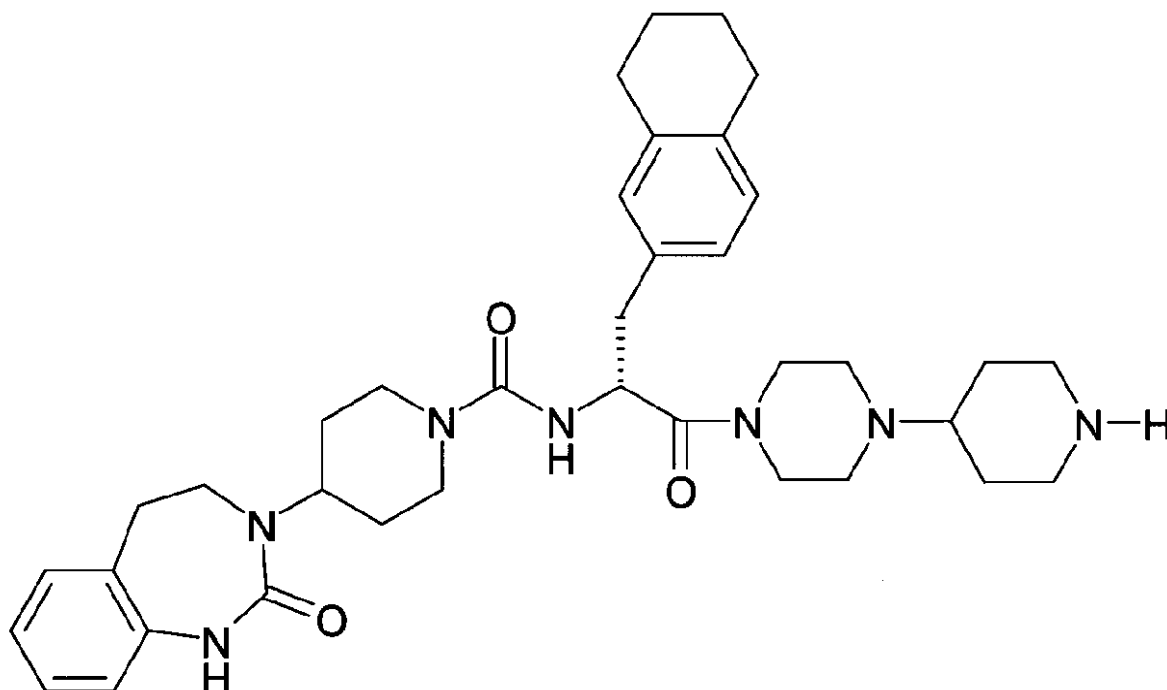
【0176】

実施例52

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カル

50

ボン酸 [(R)-2-オキソ-2-(4-ピペリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド
【化200】



10mLのMeOH中の100mg(0.14mmol)の4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-[4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド(実施例50)の溶液を20mgのPd/C(10%)の存在下、50 かつ3バールの水素圧で計算量の水素が吸収されるまで水素化した。触媒をろ過し、減圧下溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上クロマトグラフィーで精製した。生成物フラクションを減圧下エバポレートして乾燥させた。

収量：22mg(理論の25%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 642

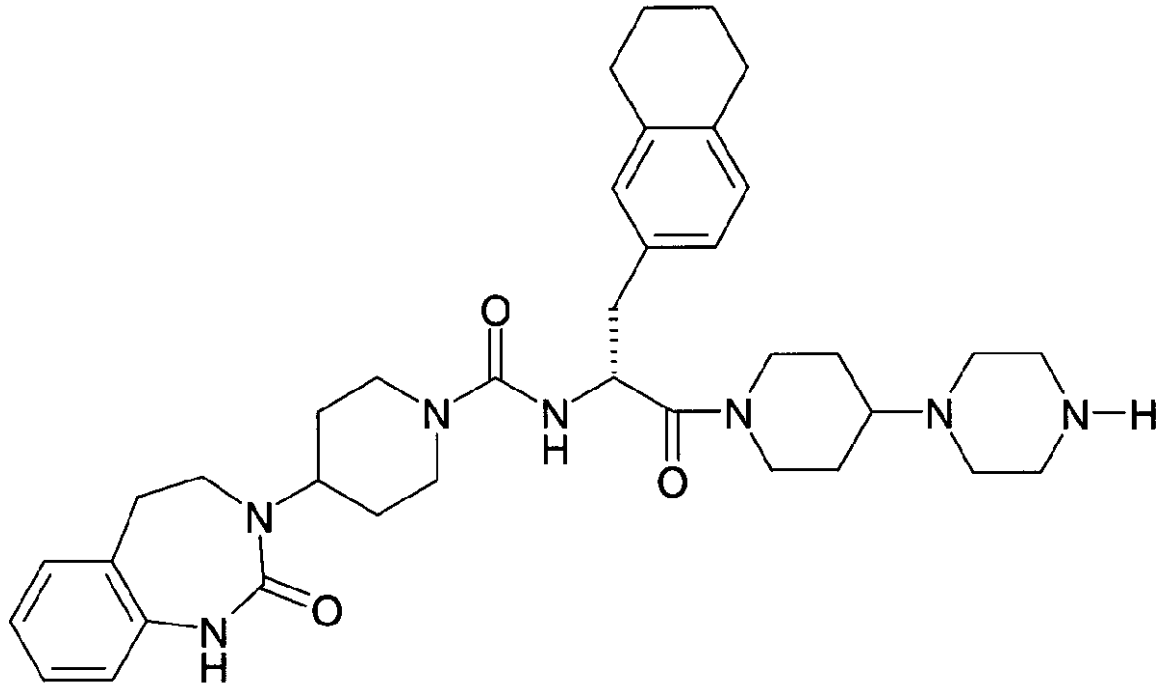
【0177】

その通りに以下の化合物を得た：

実施例53

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

【化201】



10

20

収率：理論の10%

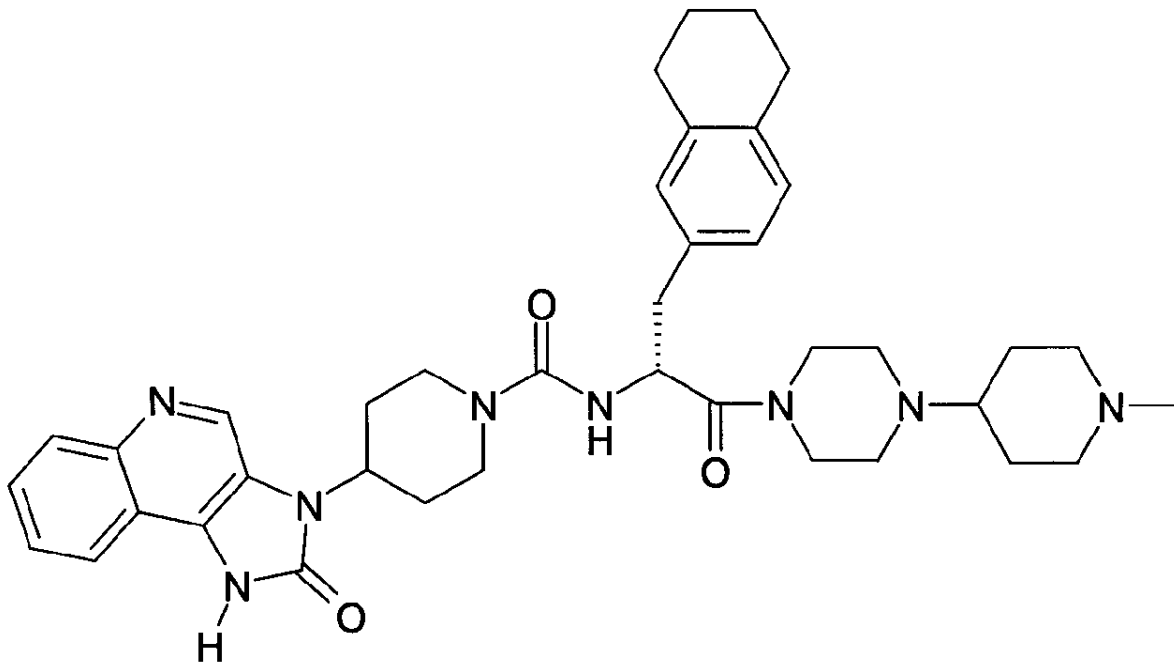
ESI-MS：(M+H)⁺ 642

【0178】

実施例54

4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸
 [(R)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-
 テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

【化202】



30

40

【0179】

54a) (R)-2- {[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ} -3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸エチル

50

15mLのTHF、0.825g(3.3mmol)の(R)-2-アミノ-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸エチルと0.63g(3.8mmol)のCDTの混合物を氷浴内で1時間及び室温で1時間攪拌した。次いで0.95g(3.5mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-オンを添加して3時間還流させた。減圧下で反応混合物エバポレートし、残留物を15% K₂CO₃溶液と混ぜ、沈殿を吸引ろ過して乾燥させた。

収量：1.65g(理論の91%)

MS：(M-H) 540

R_f：0.30 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

54b) (R)-2- {[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸

10

15mLのTHFと1.65g(3.0mmol)の(R)-2- {[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸エチルの混合物を5mLの水中の0.40g(6.3mmol)の水酸化リチウム水和物の溶液と混ぜて一晩中攪拌した。反応混合物を減圧下エバポレートし、残留物を水に取り、1M HClを添加して酸性にした。沈殿を吸引ろ過して乾燥させた。

収量：1.1g(理論の70%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 514

R_f：0.14 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

54c) 4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

20

500mg(0.97mmol)の(R)-2- {[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸、350mg(1.09mmol)のTBTU、0.19mL(1.08mmol)のエチルジイソプロピルアミン及び30mLのTHFの混合物を30分間室温で攪拌してから195mg(1.06mmol)の1-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジンと混ぜて一晩中攪拌した。反応混合物を100mLの15% K₂CO₃溶液上に注ぎ、DCMで2回抽出した。混ぜ合わせた有機抽出液を乾燥させ、減圧下エバポレートし、残留物をシリカゲル上クロマトグラフィーで精製した。生成物フラクションを減圧下エバポレートし、残留物をジイソプロピルエーテルと摩砕し、吸引ろ過して乾燥させた。

30

収量：345mg(理論の52%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 677

R_f：0.38 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0180】

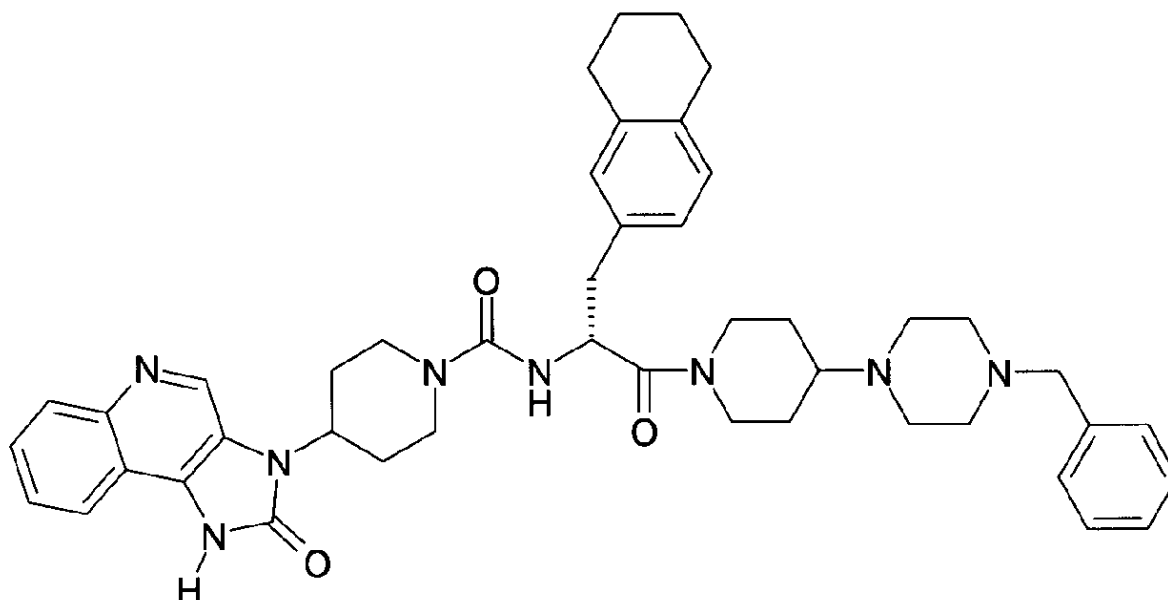
その通りに以下の化合物を得た：

実施例55

4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-[4-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

40

【化203】



10

収量：理論の50%

ESI-MS : (M+H)⁺ 753R_f : 0.49 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

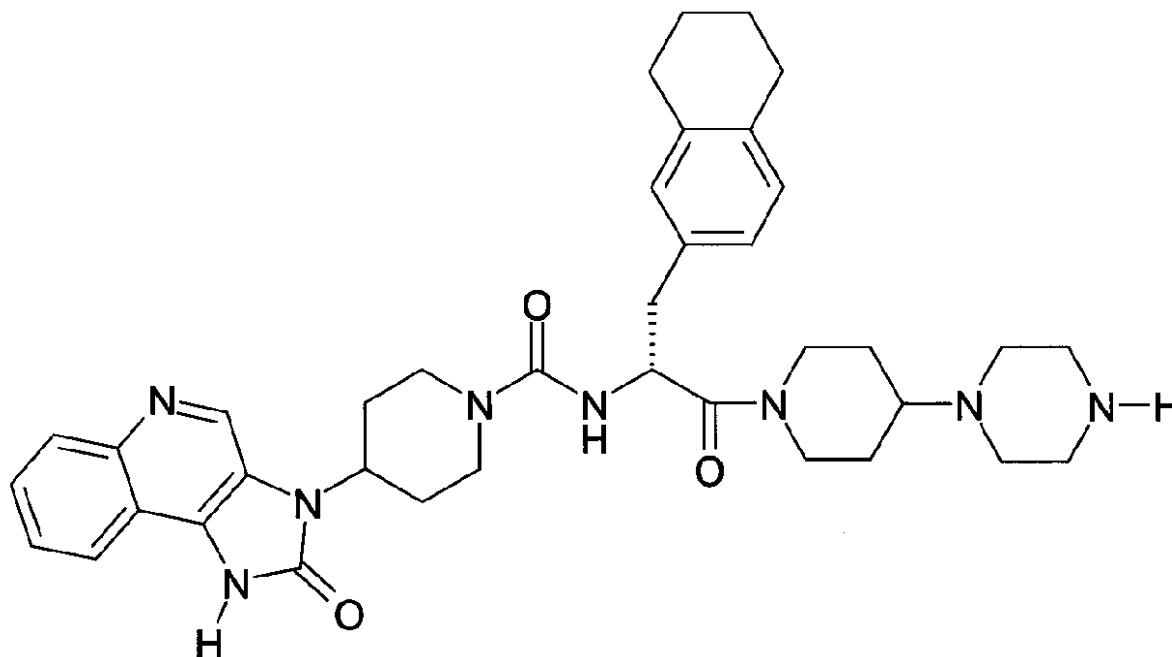
20

【0181】

実施例56

4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

【化204】



30

40

10mLのMeOH中の300mg(0.40mmol)の4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-[4-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミドの溶液を30mgのPd/C(10%)の存在下、50 かつ3バールの水素圧で計算量の水素が吸収されるまで水素化した。触媒をろ過し、減圧下溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上クロマトグラフィーで精製した。生成物フラクションを減圧下エバポレートして乾燥させ

50

た。

収量：80mg(理論の30%)

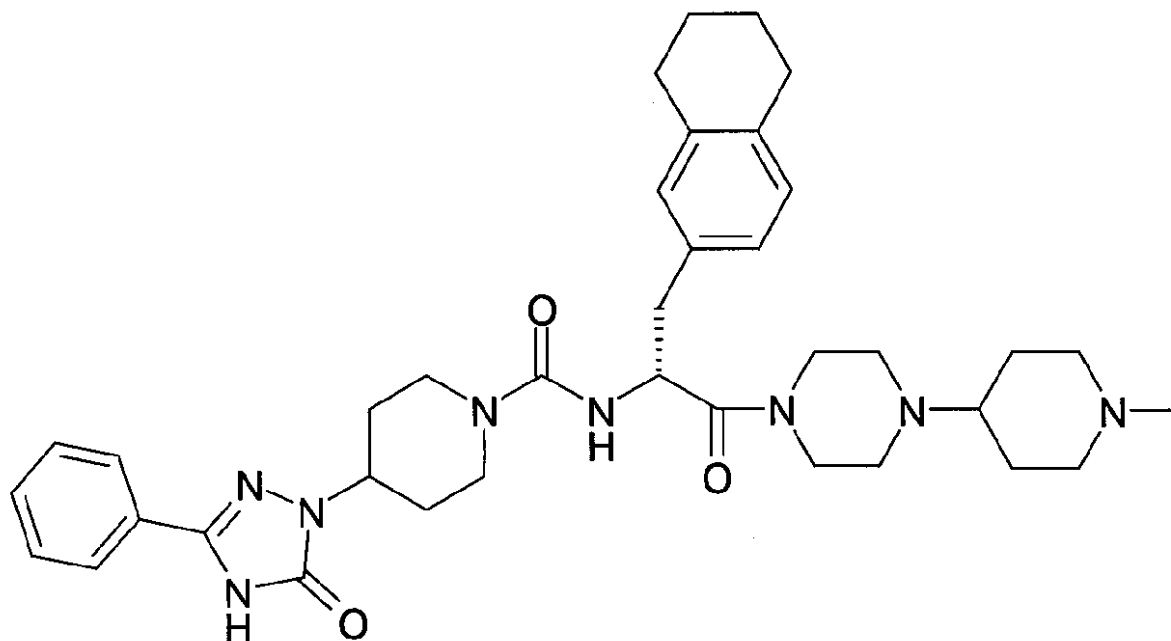
ESI-MS：(M+H)⁺ 665

【0182】

実施例57

4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

【化205】



【0183】

57a) (R)-2-[[4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ]-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸エチル

15mLのTHF、0.830g(3.4mmol)の(R)-2-アミノ-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸エチル及び0.63g(3.8mmol)のCDTの混合物を氷浴内で1時間及び室温で1時間攪拌した。次いで0.83g(3.4mmol)の5-フェニル-2-ピペリジン-4-イル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンを添加して混合物を3時間還流させた。反応混合物を減圧下エバポレートし、残留物を15% K₂CO₃溶液と混ぜ、沈殿を吸引ろ過して乾燥させた。収量：1.50g(理論の86%)

ESI-MS：(M-H)⁻ 516

R_f：0.34 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

57b) (R)-2-[[4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ]-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸

1.50g(2.9mmol)の(R)-2-[[4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ]-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸エチルから実施例54b)と同様に調製した。

収量：0.80g(理論の56%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 490

R_f：0.15 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

57c) 4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

300mg(0.61mmol)の(R)-2- {[4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピオン酸と120mg(0.66mmol)の1-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジンから実施例54c)と同様に調製した。

収量：150mg(理論の37%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 653

R_f：0.41 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

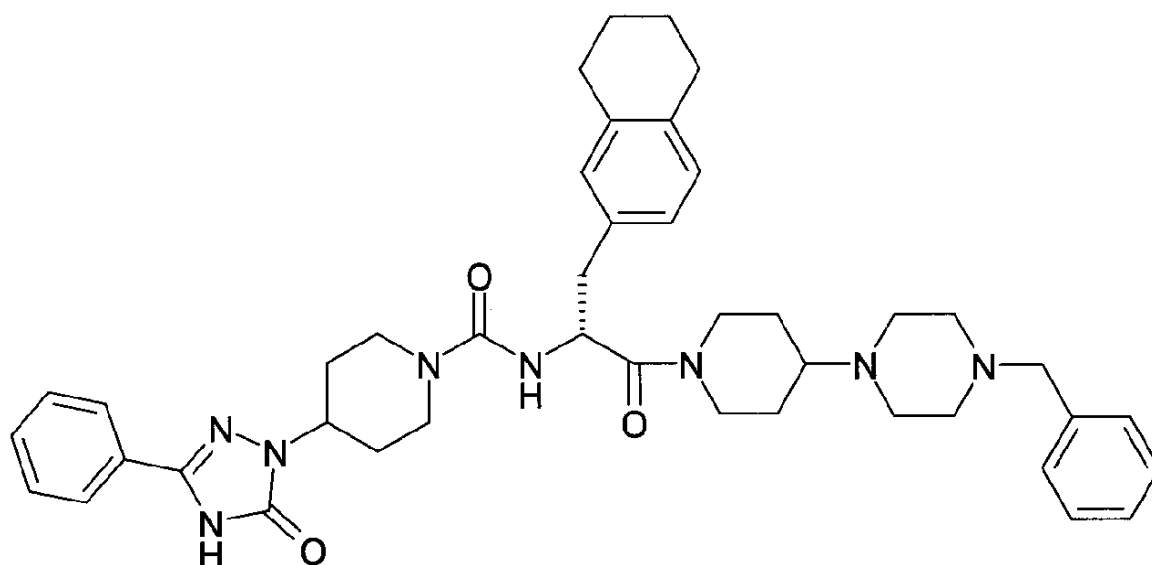
【0184】

その通りに以下の化合物を得た：

実施例58

4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-[4-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

【化206】



収率：理論の25%

ESI-MS：(M+H)⁺ 729

R_f：0.54 ((シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0185】

実施例59

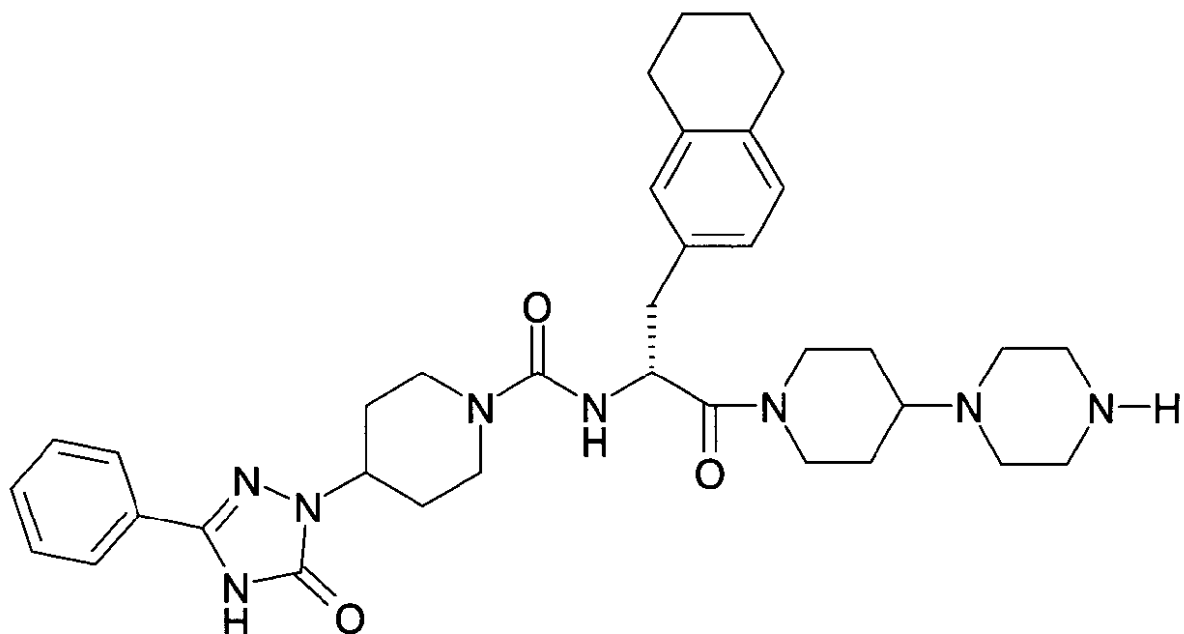
4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-オキソ-2-(4-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミド

10

20

30

【化 2 0 7】



10

10mLのMeOH中の80mg(0.11mmol)の4-(5-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [(R)-2-[4-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-エチル]-アミドの溶液を10mgのPd/C(10%)の存在下、50 かつ3バールの水素圧で計算量の水素が吸収されるまで水素化した。触媒をろ過し、減圧下溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上クロマトグラフィーで精製した。生成物フラクションを減圧下エバポレートして乾燥させた。

20

収量：15mg(理論の22%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 641

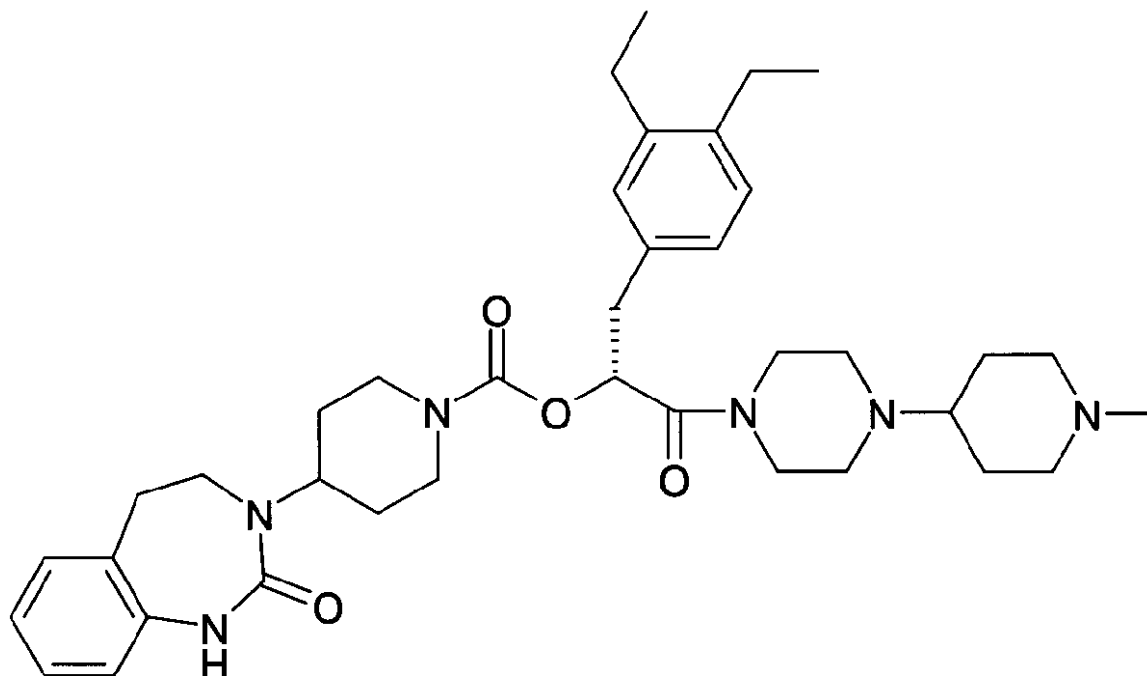
【0186】

実施例60

30

(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレート

【化208】



10

20

【0187】

60a) (R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-プロピオン酸

60mLの0.5M H_2SO_4 中の2.0g(7.8mmol)の(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸の氷冷混合物に、20mLの水中の3.2g(47mmol)の亜硝酸ナトリウムの溶液を撹拌しながらゆっくり一滴ずつ加えた。反応混合物を氷で冷却しながら3時間及び室温で3日間撹拌し、80mLのジエチルエーテルと混ぜ、激しく撹拌し、有機相を分けた。水相を再び80mLのジエチルエーテルで抽出し、混ぜ合わせた有機相を乾燥させて減圧下エバポレートした。残留物をシリカゲル上クロマトグラフィーで精製し、生成物フラクションを減圧下でエバポレートした。

収量：0.64g(理論の37%)

30

ESI-MS：(M-H)⁻ 221

60b) (R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸ベンジル

0.64g(2.9mmol)の(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-プロピオン酸を10mLのMeOHと1mLの水に溶かし、20% Cs_2CO_3 溶液を添加してpHを7.0に調整した。反応混合物をエバポレートし、残留物を10mLのDMFに取り、この溶液を再び減圧下エバポレートした。油状残留物を10mLのDMFに取り、アルゴン雰囲気下で氷冷溶液を0.34mL(2.9mmol)の臭化ベンジルと混ぜた。反応混合物を氷浴で冷却しながら2時間及び室温で2日間撹拌してから、10mLの水と混ぜ、20mLのジエチルエーテルで2回抽出した。混ぜ合わせた有機相を乾燥させてエバポレートし、シリカゲル上クロマトグラフィーで精製した。

収量：0.67g(理論の74%)

40

ESI-MS：(M-H)⁻ 311 R_f ：0.40 (シリカゲル, cyc/EtOAc 8:2)

60c) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニルクロライド

0 に冷却した75mLのDCM中の2.5g(10.2mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-2-オンと2.6mL(14.9mmol)のエチルジイソプロピルアミンの溶液に6g(12.1mmol)のホスゲン(トルエン中20質量%)を加え、反応混合物をこの温度で30分間撹拌した。それを室温に戻し、真空中約50mLまでエバポレートし、シリカゲルを通してろ過し、これを200mLのDCM/EtOAc(1:1)で洗浄し、混ぜ合わせたろ液を再び真空中エバポレートした。残留物をジイソプロピルエーテルと撹拌し、吸引ろ過して真空中乾燥さ

50

せた。

収量：2.42g(理論の77%)

$R_f = 0.43$ (シリカゲル, DCM/EtOAc 1:1)

【0188】

60d) (R)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-(3,4-ジエチル-フェニル)-エチル 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレート

87mg(2.0mmol)の水素化ナトリウム(鉱油中55%)を600mg(1.9mmol)の(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオン酸ベンジルと40mLのTHFの氷冷混合物に加え、室温で30分間攪拌し、氷浴内で冷却し、20mLTHF中の660mg(2.1mmol)の4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニルクロライドを10分以内で一滴ずつ添加した。反応混合物を氷冷しながらさらに30分及び室温で1時間攪拌してから減圧下エバポレートした。残留物をEtOAcに取り、シリカゲル上クロマトグラフィーで精製した。

10

収量：0.36g(理論の32%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 584

$R_f : 0.56$ (シリカゲル, EtOAc/cyc 2:1)

60e) (R)-1-カルボキシ-2-(3,4-ジエチル-フェニル)-エチル 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレート

350mg(0.60 mmol)の(R)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-(3,4-ジエチル-フェニル)-エチル 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレートと30mLのMeOHの混合物を50mgのPd/C(5%)の存在下、室温かつ3バールの水素圧で計算量の水素が吸収されるまで水素化した。触媒をろ過し、減圧下溶媒を除去した。

20

収量：0.30g(理論の100%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 494

保持時間(HPLC)：8.97分(方法A)

60f) (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレート

30

150mg(0.30mmol)の(R)-1-カルボキシ-2-(3,4-ジエチル-フェニル)-エチル 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレート、98mg(0.30mmol)のTBTU、0.2mL(1.1mmol)のエチルジイソプロピルアミン及び15mLのTHFの混合物と3mLのDMFを室温で1時間攪拌してから56mg(0.30mmol)の1-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジンと混ぜ、2時間攪拌した。反応混合物を30mLの半飽和NaHCO₃溶液と混ぜ、30mLのEtOAcで抽出した。有機相を乾燥させ、減圧下エバポレートして残留物をシリカゲル上クロマトグラフィーで精製した。生成物フラクションを減圧下エバポレートし、残留物をジイソプロピルエーテルと摩砕し、吸引ろ過して乾燥させた。

収量：39mg(理論の20%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 659

40

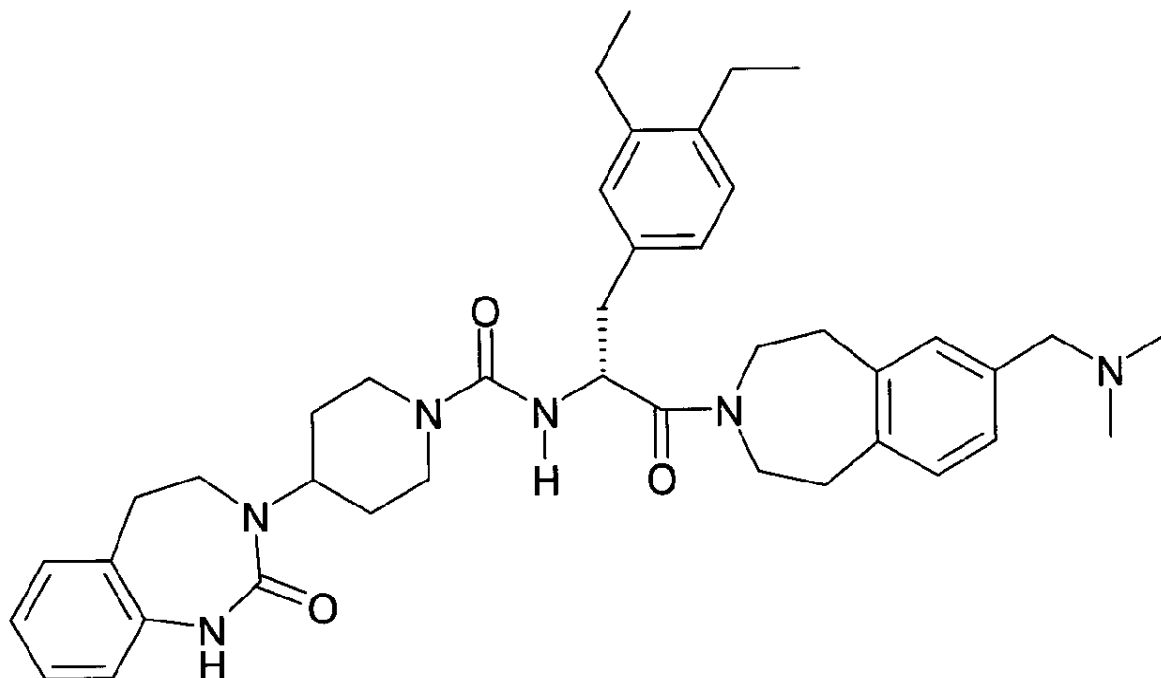
$R_f : 0.37$ (シリカゲル, EtOAc/MeOH/NH₃ 80:20:2)

【0189】

実施例61

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(7-ジメチルアミノメチル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化209】



10

【0190】

20

61a) 1-(7-ジメチルアミノメチル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノン

11.7mL(23.4mmol)の2Mジメチルアミン溶液(THF中)を150mLのTHF中の4.5g(16.59mmol)の3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-カルボアルデヒドの溶液に加え、この溶液を1mLの氷酢酸でpH5に調整した。30分後、4.62g(21.79mmol)の水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムを加え、反応混合物を室温で一晩中撹拌した。反応溶液を慎重に飽和NaHCO₃溶液と混ぜ、30分間撹拌し、EtOAcで徹底的に抽出し、有機相を分けてNa₂SO₄上で乾燥させた。乾燥剤と溶媒を除去した後、所望生成物を得、精製せずにさらに反応させた。

収量：4.5g(理論の90%)

30

ESI-MS：(M+H)⁺ = 301

R_f = 0.76 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

61b) ジメチル-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イルメチル)-アミン

50mLの水と8.5g(61.51mmol)のK₂CO₃を50mLのMeOH中の4.5g(14.98mmol)の1-(7-ジメチルアミノメチル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノンの溶液に加え、反応混合物を室温で72時間撹拌した。反応溶液を真空中エバポレートし、残留物をDCMと混ぜ、ろ過して不溶成分を除去して真空中エバポレートした。黄褐色油の形態で所望生成物を得た。

収量：2.9g(理論の95%)

40

ESI-MS：(M+H)⁺ = 205

R_f = 0.39 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

61c) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(7-ジメチルアミノメチル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸とジメチル-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イルメチル)-アミンから実施例34と同様に調製した。

収率：理論の45%

ESI-MS：(M+H)⁺ 679

50

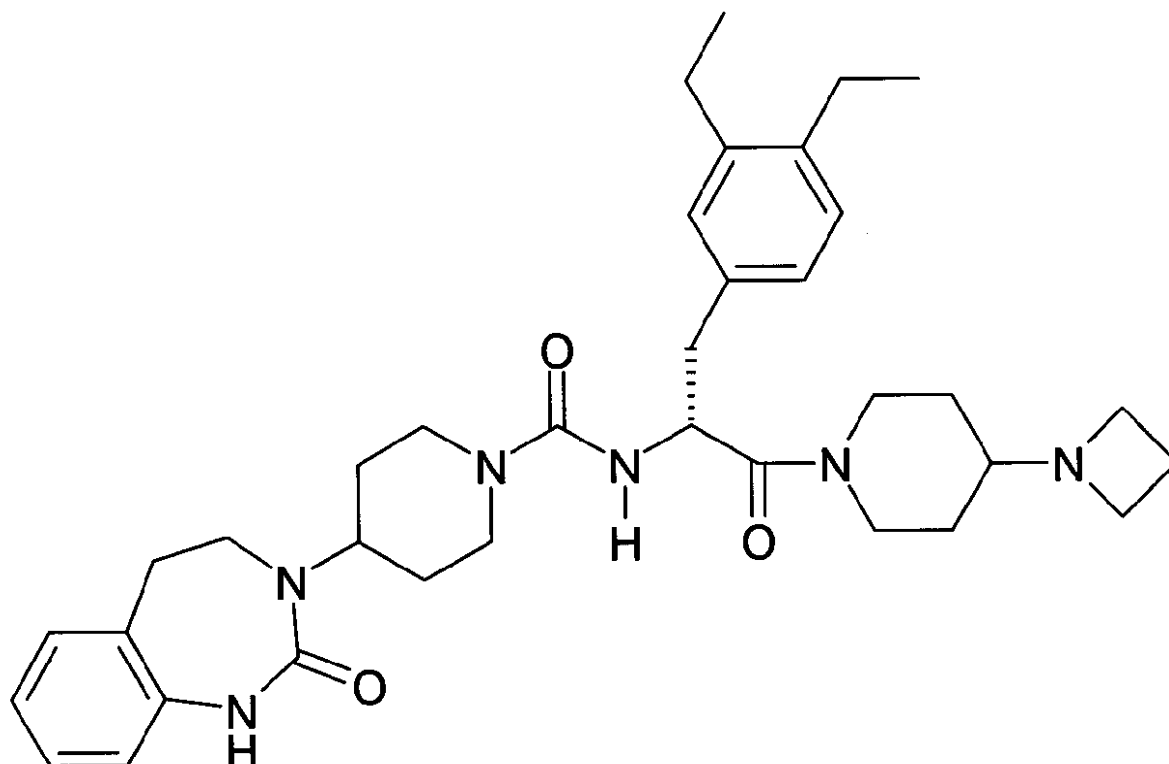
R_f : 0.56 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【 0 1 9 1 】

実施例62

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-(4-アゼチジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【 化 2 1 0 】



10

20

【 0 1 9 2 】

62a) 4-アゼチジン-1-イル-1-ベンジル-ピペリジン

30

1.0mL(17.5mmol)の氷酢酸を3.0mL(16.5mmol)の1-ベンジル-4-ピペリドン、1.0g(17.5mmol)のアゼチジン及び100mLのDCMの攪拌混合物に添加した。次いで氷浴で冷却しながら6.0g(39.5mmol)の水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムをバッチ式で1時間以内で添加し、混合物を室温でさらに12時間攪拌した。反応混合物を200mLのEtOAcで抽出し、有機相を乾燥させ、減圧下エバポレートし、残留物をクロマトグラフィーで精製した。

収量 : 3.2g(理論の84%)

ESI-MS : (M+H)⁺ 231

R_f : 0.57 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

62b) 4-アゼチジン-1-イル-ピペリジン

40

50mLのMeOHに溶かした3.2g(13.9mmol)の4-アゼチジン-1-イル-1-ベンジル-ピペリジンをオートクレーブ内で0.5gのPd/C(10%)の存在下、50℃かつ3バールの水素圧で計算量の水素が吸収されるまで水素化した。触媒をろ過し、減圧下エバポレートした。

収量 : 1.9g(理論の98%)

ESI-MS : (M+H)⁺ 141

R_f : 0.19 (シリカゲル, DCM/MeOH/NH₃ 75:25:5)

62c) 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸[(R)-2-(4-アゼチジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ} -プロピオン酸と4-アゼチジン-

50

1-イル-ピペリジンから実施例34と同様に調製した。

収率：理論の36%

ESI-MS：(M+H)⁺ 615

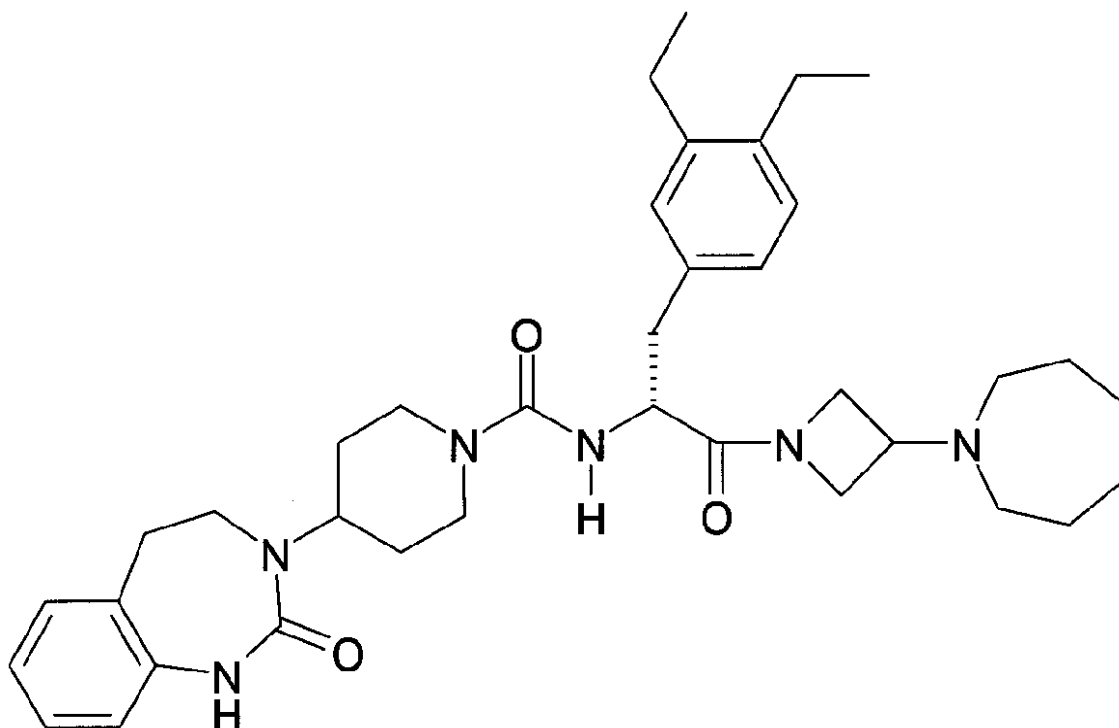
R_f：0.53 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0193】

実施例63

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル酸[(R)-2-(3-アゼパン-1-イル-アゼチジン-1-イル)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化211】



(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と1-アゼチジン-3-イル-ペルヒドロ-アゼピンから実施例34と同様に調製した。

収量：理論の37%

ESI-MS：(M+H)⁺ 629

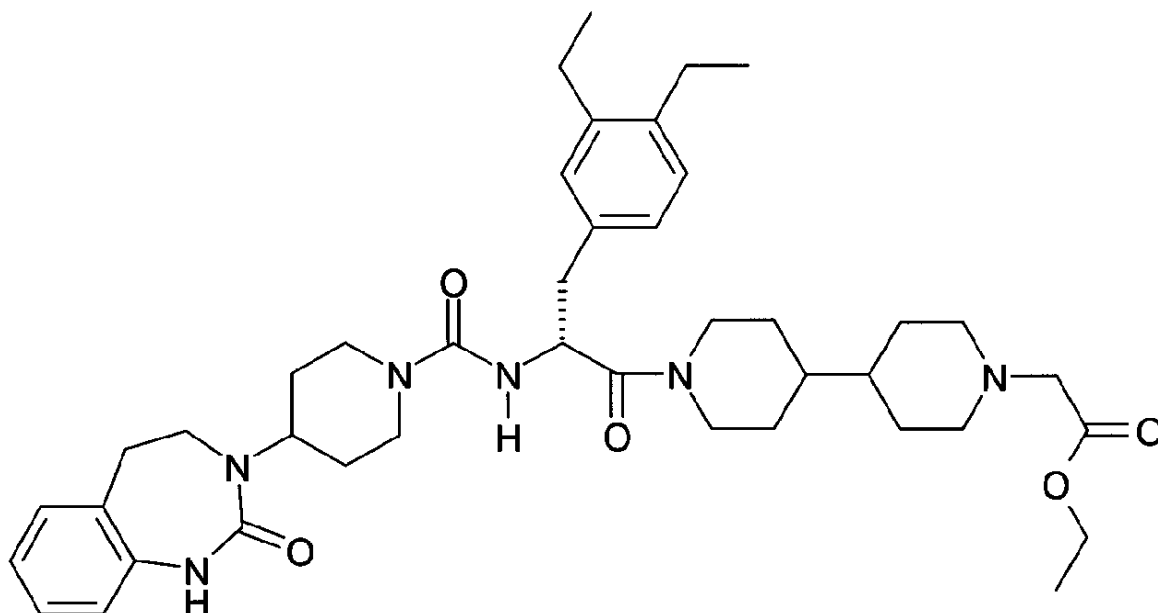
R_f：0.66 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0194】

実施例64

[1'-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-[4,4']ピペリジニル-1-イル]-酢酸エチル

【化 2 1 2】



10

(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と[4,4']ピペリジニル-1-イル-酢酸エチルから実施例34と同様に調製した。

20

収率：理論の42%

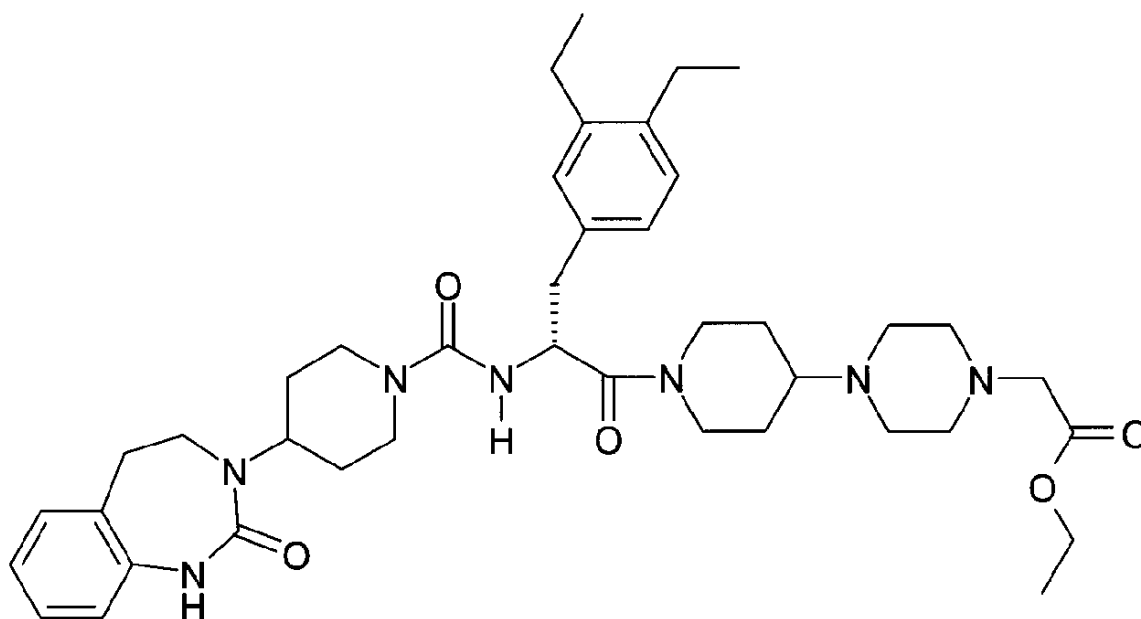
ESI-MS : (M+H)⁺ 729

【 0 1 9 5 】

実施例65

{4-[1-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル}-酢酸エチル

【化 2 1 3】



30

40

(R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と(4-ピペリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-酢酸エチルから実施例34と同様に調製した。

収率：理論の33%

50

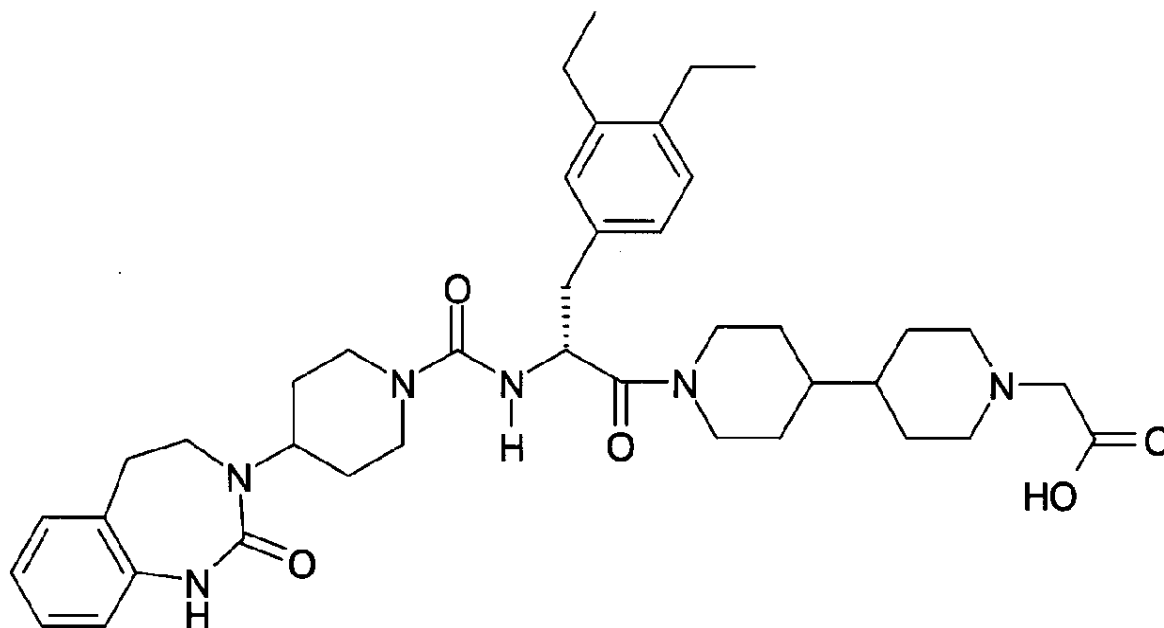
ESI-MS : (M+H)⁺ 730

【 0 1 9 6 】

実施例66

[1'-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-[4,4']ピペリジニル-1-イル]-酢酸

【化 2 1 4】



10

20

150mg(0.21mmol)の[1'-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-[4,4']ピペリジニル-1-イル]-酢酸エチル、20mLのTHF及び2.5mLの0.1M NaOHの混合物を室温で12時間攪拌した。減圧下有機溶媒を除去し、0.1M HClを添加して反応混合物のpHをちょうど7.0に調整した。沈殿を吸引し、少量の水で洗浄して乾燥させた。

30

収量 : 139mg(理論の90%)

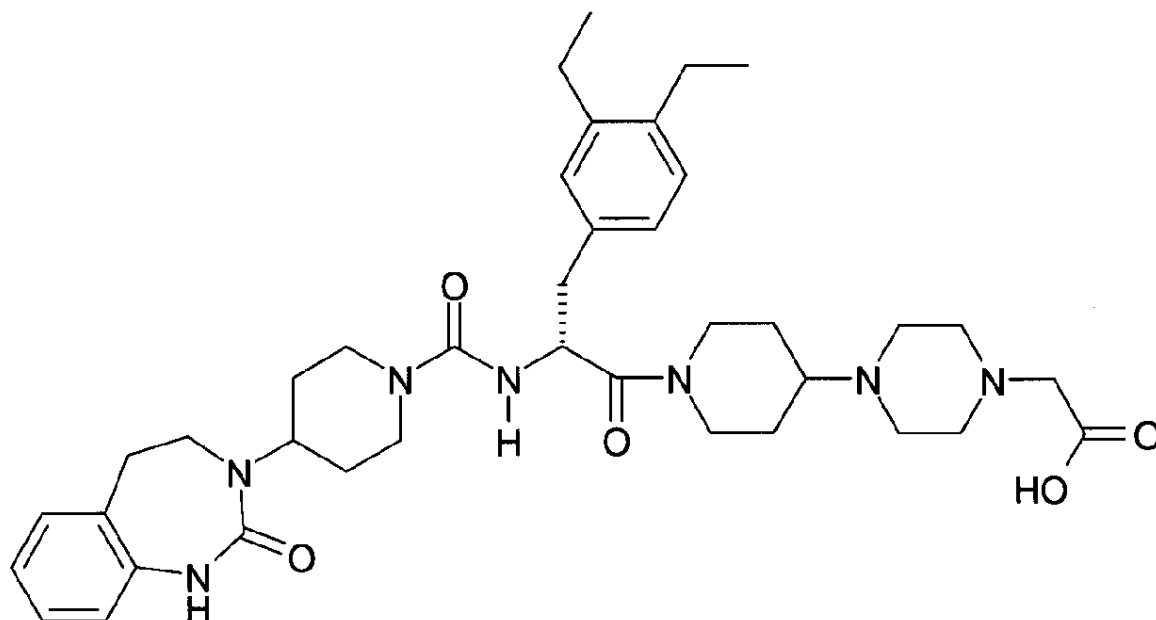
ESI-MS : (M+H)⁺ 701

【 0 1 9 7 】

実施例67

{4-[1'-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル}-酢酸

【化 2 1 5】



10

{ 4-[1-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- { [4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ } -プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル } -酢酸エチルから実施例66と同様に調製した。

20

収率：理論の99%

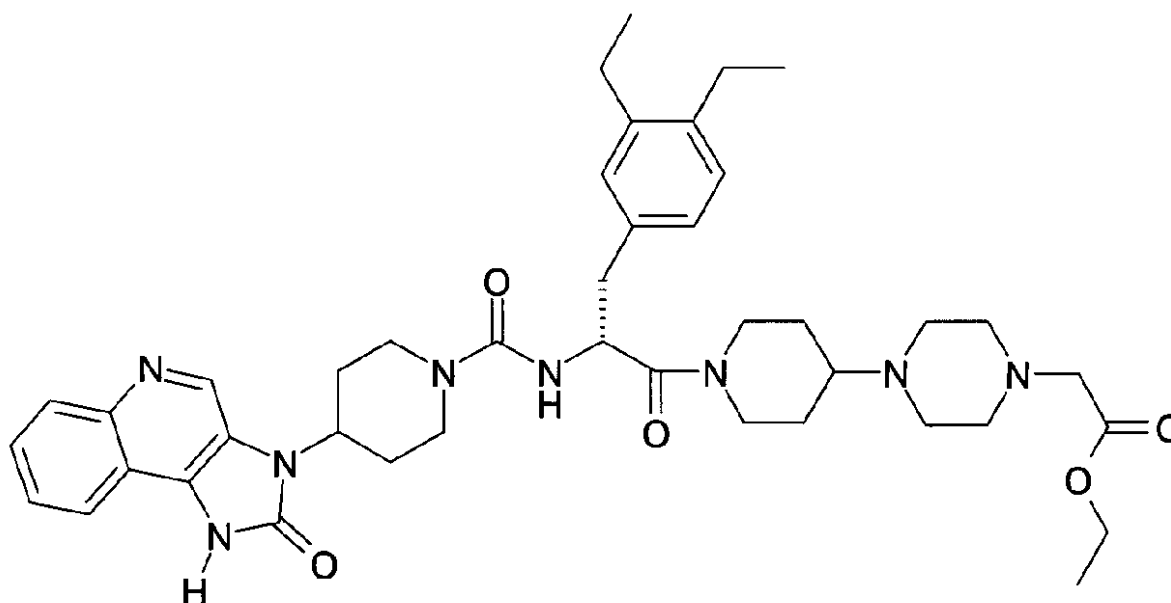
ESI-MS : (M+H)⁺ 702

【 0 1 9 8 】

実施例68

{ 4-[1-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2- { [4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ } -プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル } -酢酸エチル

【化 2 1 6】



30

3-ピペリジン-4-イル-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-オンと(4- { 1-[(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオニル]-ピペリジン-4-イル } -ピペラジン-1-イル)-酢酸エチルから実施例1i)と同様に調製した。

40

収率：理論の64%

ESI-MS : (M+H)⁺ 753

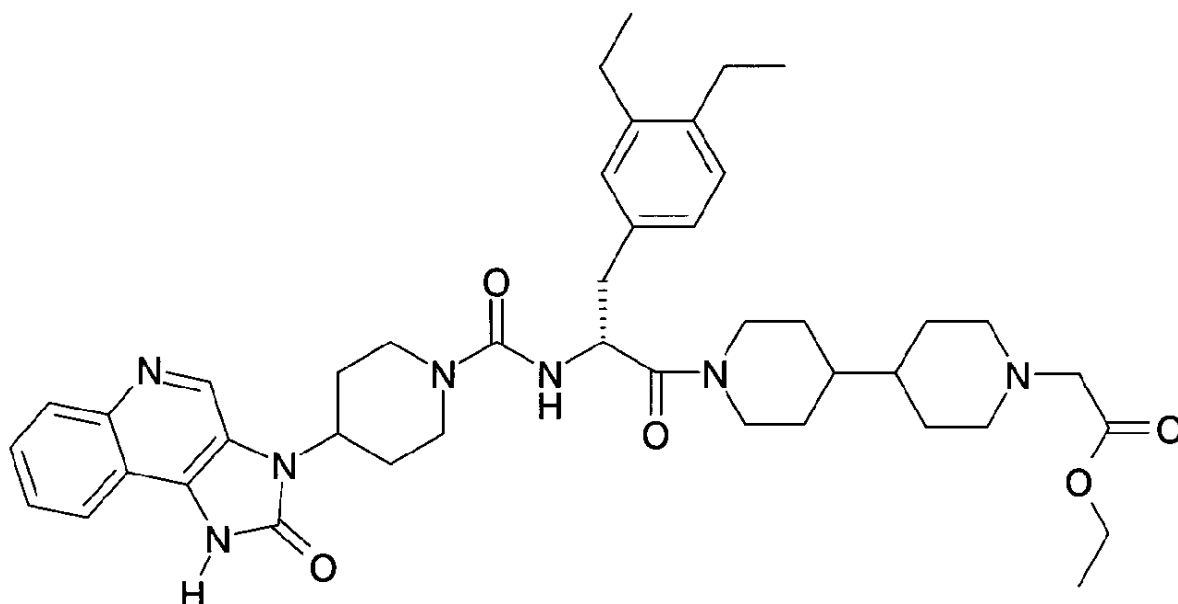
50

【 0 1 9 9 】

実施例69

[1'-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-[4,4']ピピペリジニル-1-イル]-酢酸エチル

【化 2 1 7】



3-ピペリジン-4-イル-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-オンと{1'-[(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロピオニル]-[4,4']ピピペリジニル-1-イル}-酢酸エチルから実施例1i)と同様に調製した。

収率：理論の49%

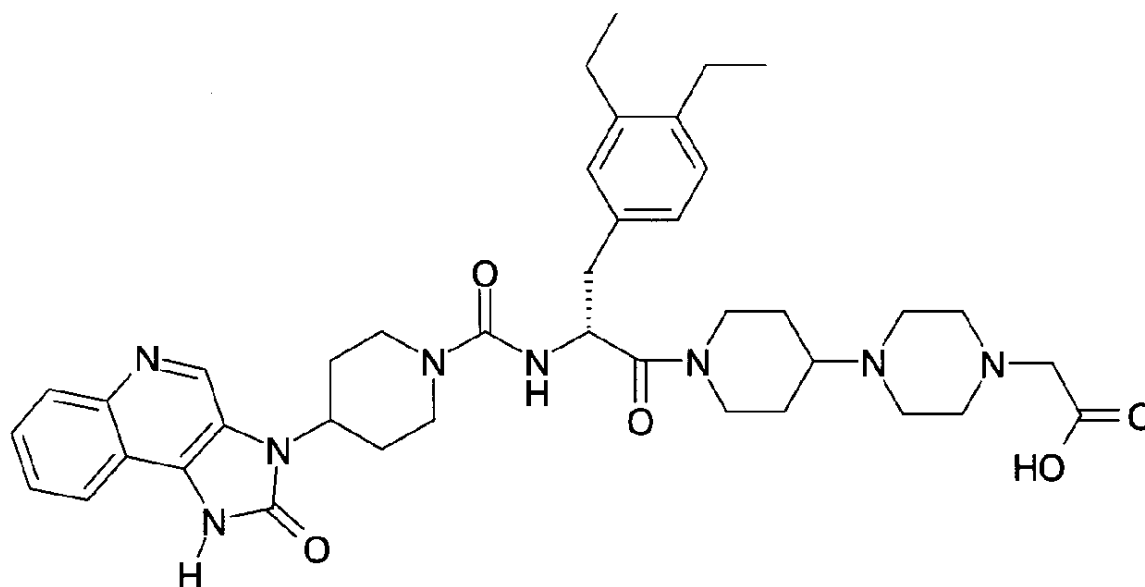
ESI-MS：(M+H)⁺ 752

【 0 2 0 0 】

実施例70

{4-[1'-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル}-酢酸

【化 2 1 8】



10

20

30

40

50

{ 4-[1-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{ [4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ }-プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル }-酢酸エチルから実施例66と同様に調製した。

収率：理論の42%

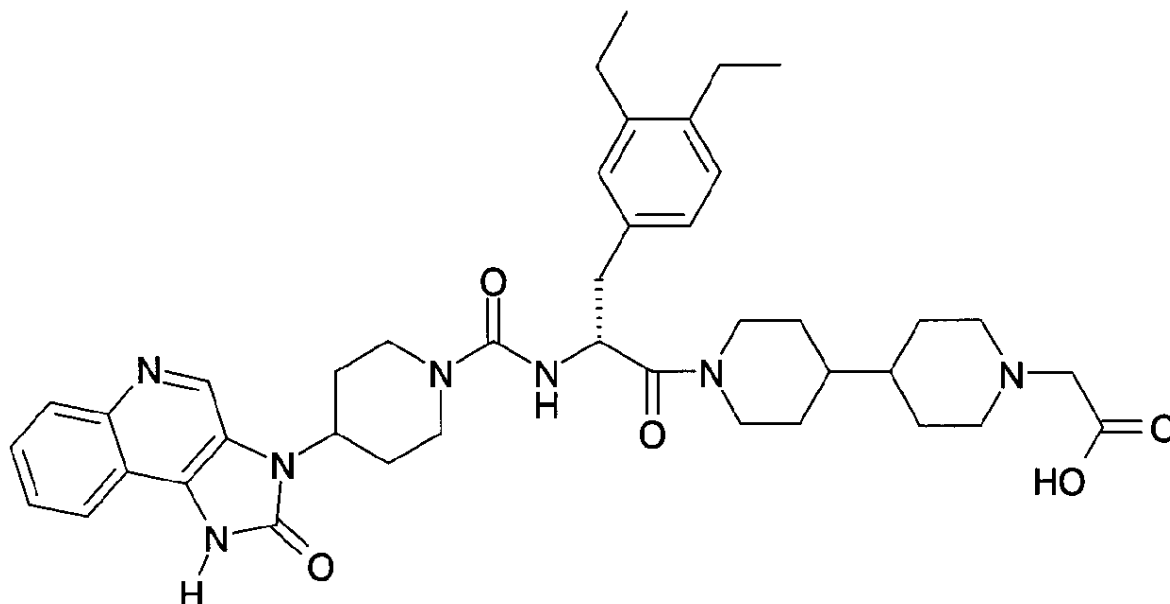
ESI-MS：(M+H)⁺ 725

【 0 2 0 1 】

実施例71

[1'-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{ [4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ }-プロピオニル)-[4,4']ピペリジニル-1-イル]-酢酸

【 化 2 1 9 】



[1'-((R)-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-2-{ [4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ }-プロピオニル)-[4,4']ピペリジニル-1-イル]-酢酸エチルから実施例66と同様に調製した。

収率：理論の69%

ESI-MS：(M+H)⁺ 724

【 0 2 0 2 】

実施例72

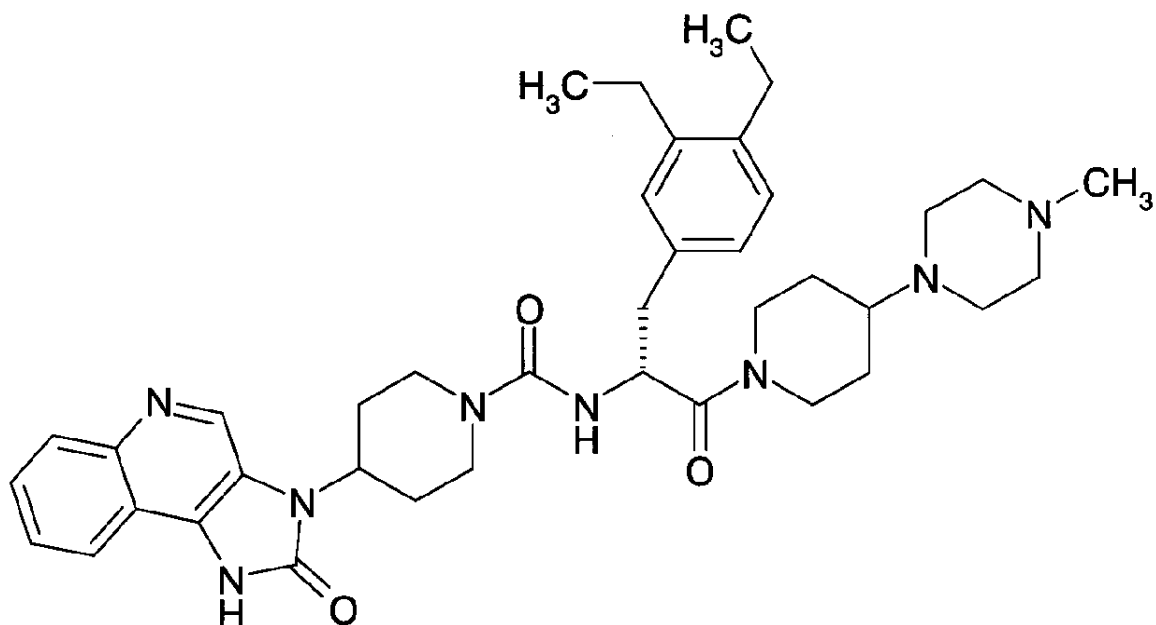
4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 { (R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル }-アミド

10

20

30

【化220】



10

(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロパン-1-オンと3-ピペリジン-4-イル-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-オンから実施例17)と同様に調製した。

20

収率：理論の25%

ESI-MS：(M+H)⁺ 681

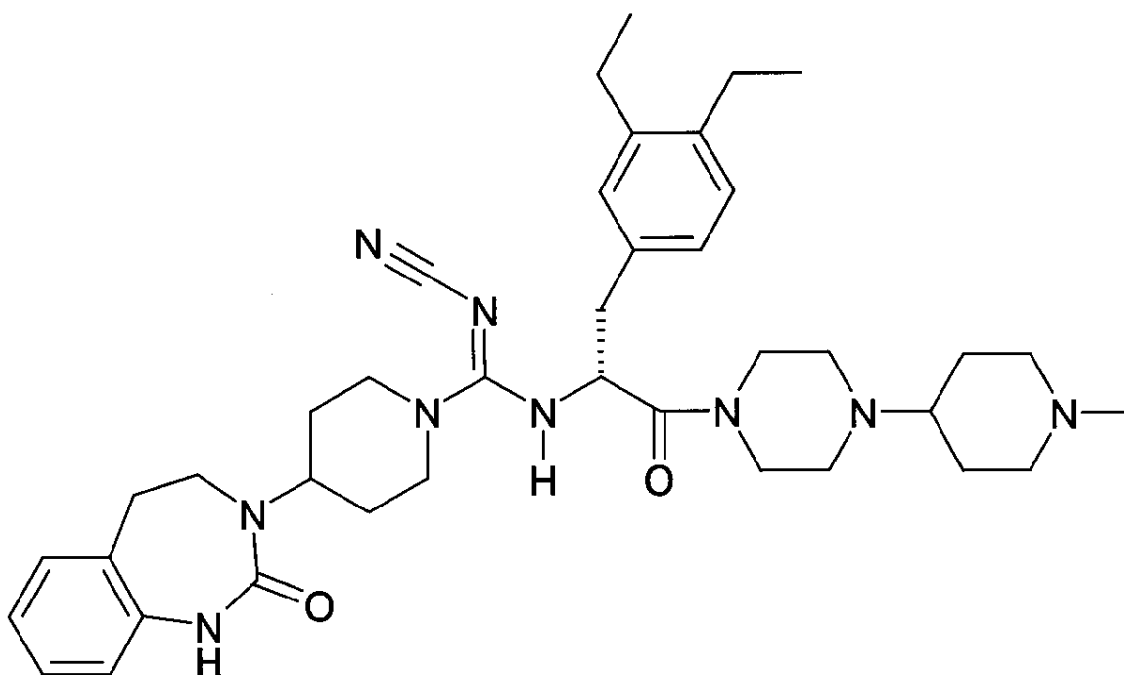
【0203】

実施例73

N-[1-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチルアミノ}-1-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタ-(Z)-イリデン]-シアナミド

【化221】

30



40

390mg(1.01mmol)の(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-プロパン-1-オン、270mg(1.01mmol)のジフェニルシアノ-カーボンイミダート(carbonimidate)及び50mLのDCMの混合物を室温で4時間攪拌して

50

から減圧下エバポレートした。残留物を30mLのアセトニトリル及び270mg(1.10mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-2-オンと混ぜ、14時間還流させた。反応混合物を減圧下エバポレートし、残留物をクロマトグラフィーで精製した。生成物フラクションをエバポレートし、残留物をPEと摩砕して吸引ろ過した。

収量：200mg(理論の29%)

ESI-MS：(M+H)⁺ 682

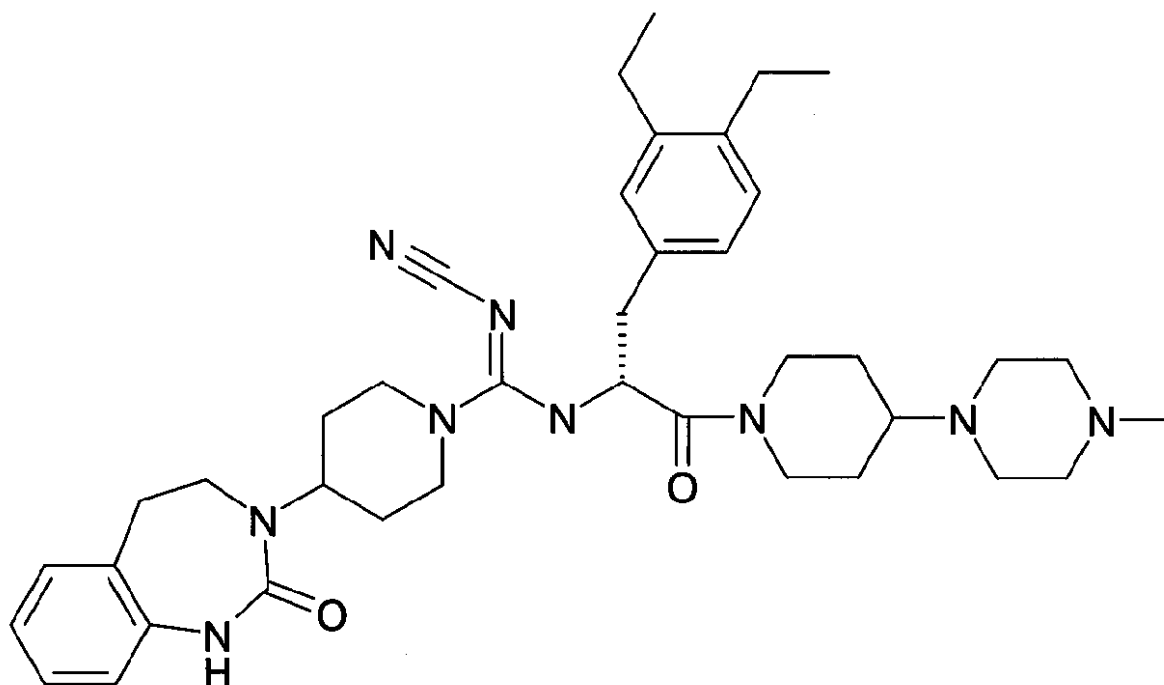
R_f：0.33 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0204】

実施例74

N-[1-{(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチルアミノ}-1-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタ-(Z)-イリデン]-シアナミド

【化222】



3-ピペリジン-4-イル-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-2-オンと(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロパン-1-オンから実施例73と同様に調製した。

収率：理論の26%

ESI-MS：(M+H)⁺ 682

R_f：0.47 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0205】

実施例75

N-[1-[(R)-2-[1,4']-ビピペリジニル-1'-イル-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチルアミノ]-1-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタ-(Z)-イリデン]-シアナミド

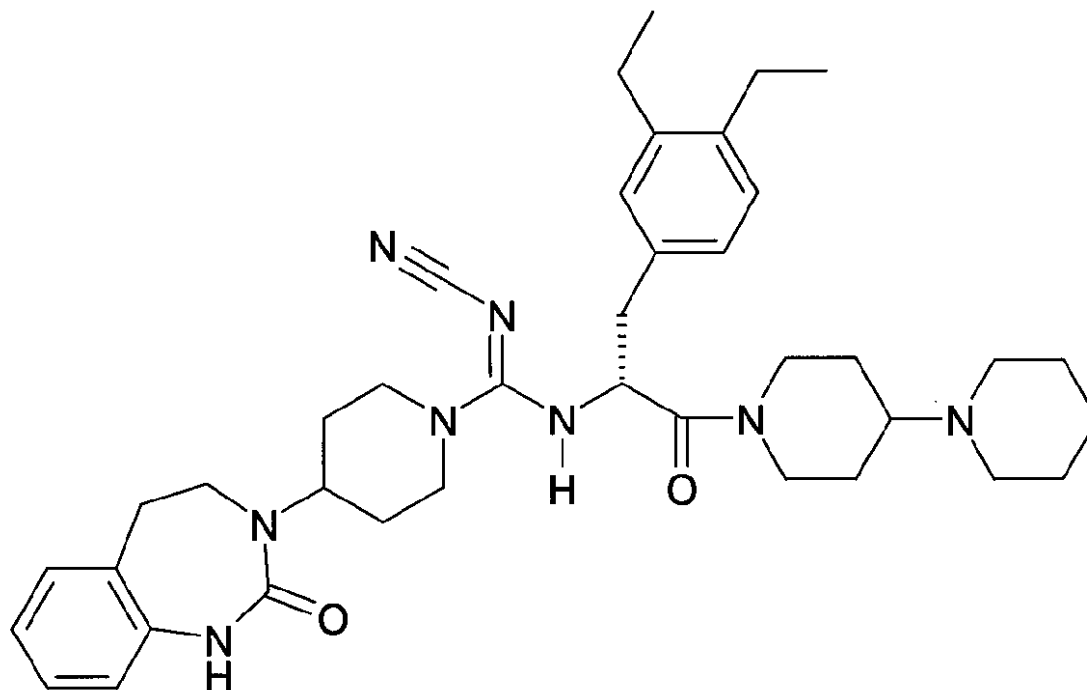
10

20

30

40

【化 2 2 3】



10

20

3-ピペリジン-4-イル-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-2-オンと(R)-2-アミノ-1-[1,4']ピペリジニル-1'-イル-3-(3,4-ジエチル-フェニル)-プロパン-1-オンから実施例73と同様に調製した。

収率：理論の15%

ESI-MS：(M+H)⁺ 667

R_f：0.49 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

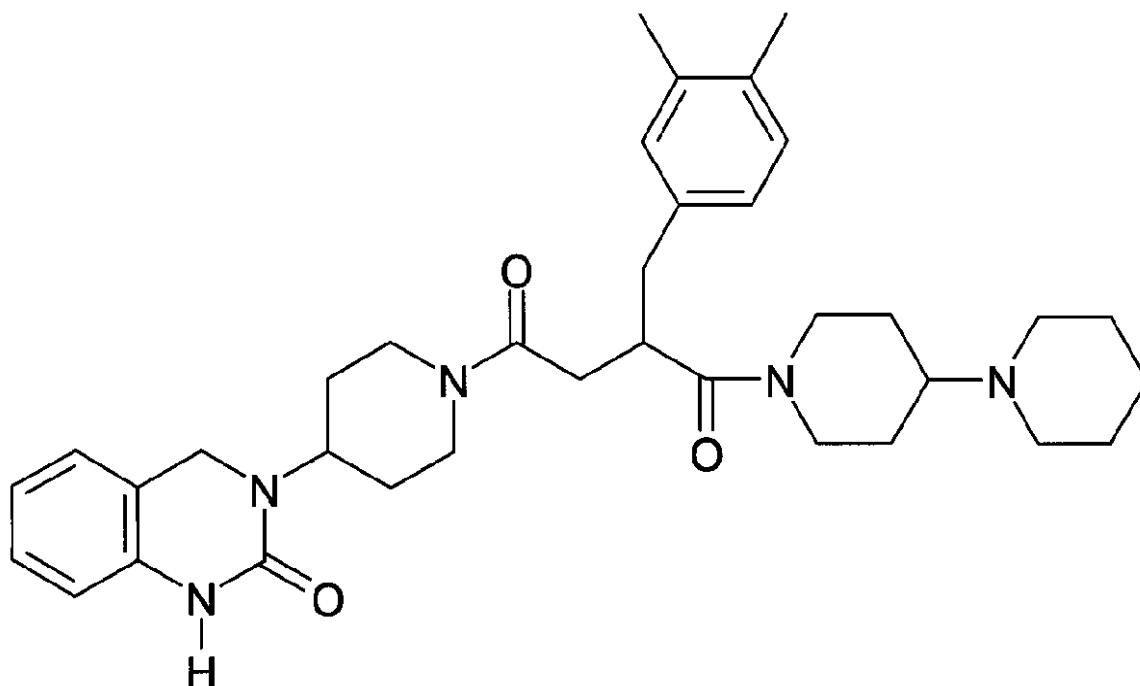
【0206】

実施例76

1-[1,4']ピペリジニル-1'-イル-2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

30

【化 2 2 4】



40

50

【 0 2 0 7 】

76a) 4-(3,4-ジメチル-フェニル)-3,3-ビス-エトキシカルボニル-ブタン酸tert-ブチル氷冷しながら140mLのTHF中の8.80mL(34.0mmol)の2-エトキシカルボニル-コハク酸4-tert-ブチルの溶液に1.56g(35.7mmol)の水素化ナトリウム(鉱油中55%)をバッチ式に加え、混合物を1時間攪拌した。次いで70mLのTHFに溶かした6.5g(32.6mmol)の4-ブロモメチル-1,2-ジメチル-ベンゼンをゆっくり一滴ずつ氷冷混合物に添加し、室温で1時間攪拌した。減圧下反応混合物をエバポレートし、残留物を20%のクエン酸溶液と混ぜ、EtOAcで3回抽出した。混ぜ合わせた有機相を乾燥させ、減圧下エバポレートした。

収量：11.6g(理論の91%)

R_f : 0.6 (シリカゲル, PE/EtOAc/氷酢酸 8:2:0.5)

10

76b) 4-(3,4-ジメチル-フェニル)-3,3-ビス-エトキシカルボニル-ブタン酸

11.6g(29.5mmol)の4-(3,4-ジメチル-フェニル)-3,3-ビス-エトキシカルボニル-ブタン酸tert-ブチルと100mLのDCMを20mLのTFAと混ぜ、反応混合物を室温で3時間攪拌し、減圧下エバポレートした。

収量：10.0g(理論の100%)

R_f : 0.35 (シリカゲル, PE/EtOAc/氷酢酸 8:2:0.5)

76c) 2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-2-{2-オキソ-2-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-マロン酸ジエチル

10.0g(29.7mmol)の4-(3,4-ジメチル-フェニル)-3,3-ビス-エトキシカルボニル-ブタン酸、10.5g(32.7mmol)のTBTU、4.2g(30.5mmol)のHOBt、5.8mL(32.4mmol)のエチルジイソプロピルアミン、270mLのTHF及び30mLの水の混合物を15分間室温で攪拌してから7.6g(32.9mmol)の3-ピペリジン-4-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オンと混ぜた。反応混合物を室温で5時間攪拌し、減圧下エバポレートした。残留物を150mLの飽和NaHCO₃溶液と攪拌し、吸引ろ過し、水洗して循環空気乾燥器内で乾燥させた。

20

収量：15.6g(理論の96%)

R_f : 0.77 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【 0 2 0 8 】

76d) 2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン酸

100mLのEtOH中の15.5g(28.2mmol)の2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-2-{2-オキソ-2-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-マロン酸ジエチルの溶液を150mLの水に溶かした11.2g(169.7mmol)のKOHと混ぜ、混合物を5時間還流させた。さらに150mLの水に溶かした11.2g(169.7mmol)のKOHの添加後、混合物を再び5時間還流させてから150mLの水と混ぜ、沈殿を吸引ろ過した。フィルターケーキを500mLの水に溶かし、100mLのEtOAcで2回洗浄し、濃HClを添加してpH4に調整した。生じた沈殿を吸引ろ過して循環空気乾燥器内で乾燥させた。

30

収量：6.7g(理論の53%)

R_f : 0.18 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

76e) 1-[1,4']ピペリジニル-1'-イル-2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

40

0.9g(2.0mmol)の2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン酸、0.71g(2.2mmol)のTBTU、0.28g(2.1mmol)のHOBt、0.39mL(2.2mmol)のエチルジイソプロピルアミン、45mLのTHF及び5mLの水の混合物を室温で10分間攪拌し、0.37g(2.1mmol)の[1,4']ピペリジニルと混ぜてさらに4時間攪拌した。減圧下反応混合物をエバポレートし、残留物を飽和NaHCO₃溶液と混ぜ、DCM/MeOH(95:5)で3回抽出した。混ぜ合わせた有機相を乾燥させ、減圧下エバポレートし、シリカゲル上クロマトグラフィーで精製した。生成物フラクションを減圧下エバポレートし、残留物をジイソプロピルエーテルと摩砕して吸引ろ過した。

収量：0.6g(理論の50%)

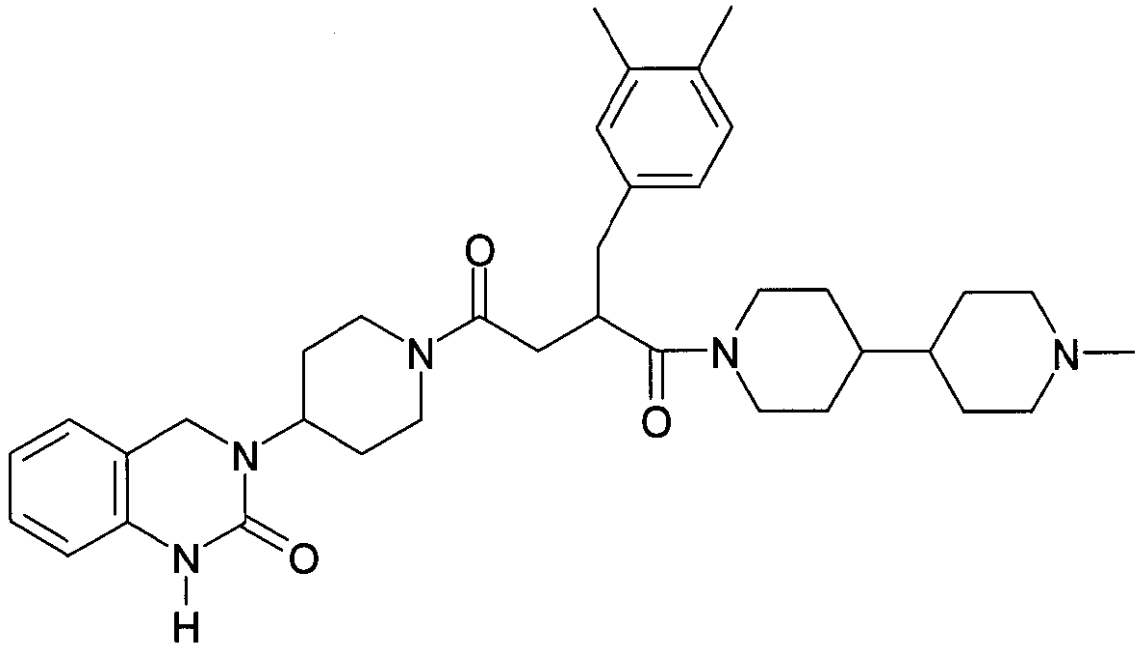
R_f : 0.52 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

50

【 0 2 0 9 】

実施例77

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-(1'-メチル-[4,4']ピピペリジニル-1-イル)-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン
 【化 2 2 5】



10

20

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン酸と1-メチル-[4,4']ピピペリジニルから実施例76e)と同様に調製した。

収率：理論の33%

R_f : 0.36 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

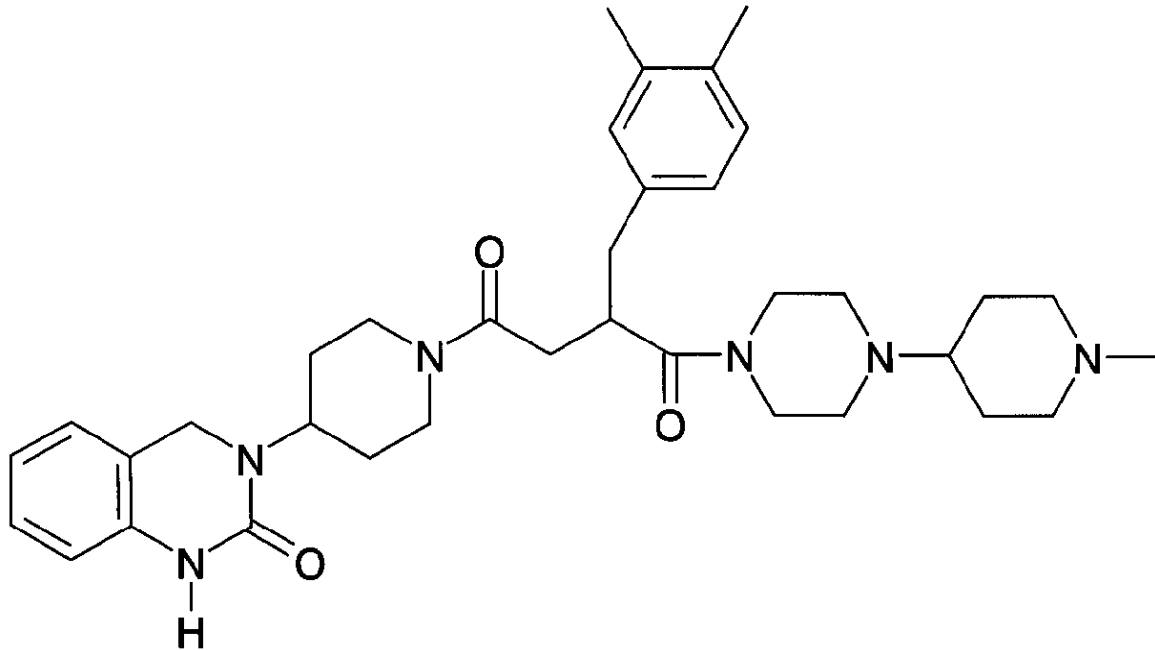
【 0 2 1 0 】

実施例78

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

30

【化 2 2 6】



10

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン酸と1-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジンから実施例76eと同様に調製した。

20

収率：理論の27%

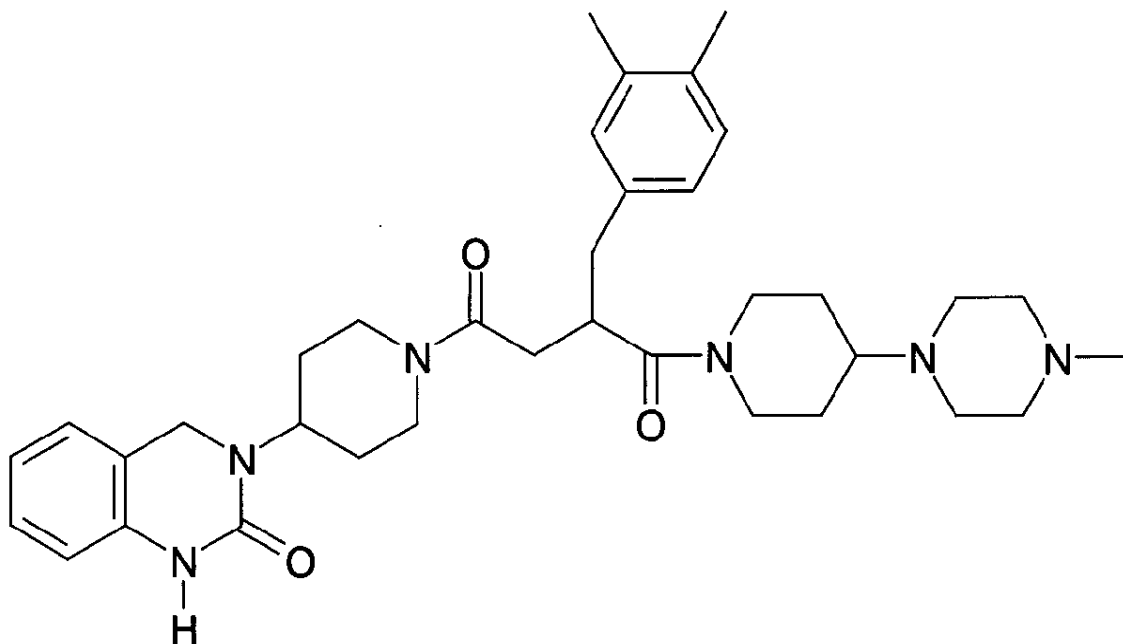
R_f : 0.35 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【 0 2 1 1】

実施例79

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化 2 2 7】



30

40

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン酸と1-メチル-4-ピペリジン-4-イル-ピペラジンから実施例76eと同様に調製した。

収率：理論の33%

50

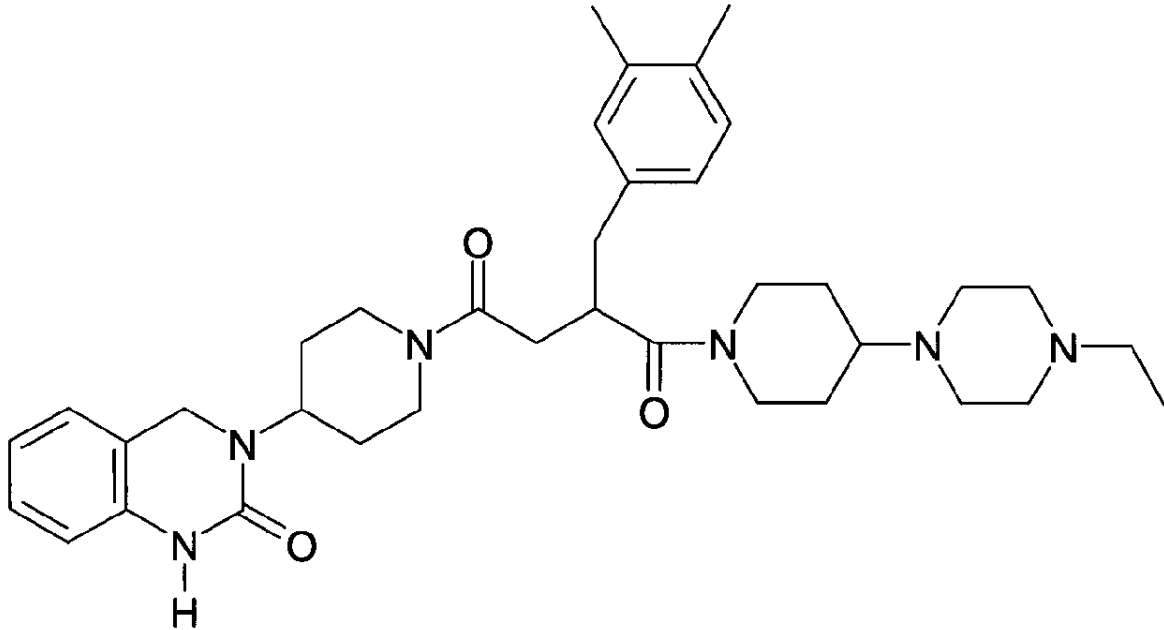
R_f : 0.53 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【 0 2 1 2 】

実施例80

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化 2 2 8】



10

20

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン酸と1-エチル-4-ピペリジン-4-イル-ピペラジンから実施例76e)と同様に調製した。

収率：理論の29%

R_f : 0.61 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

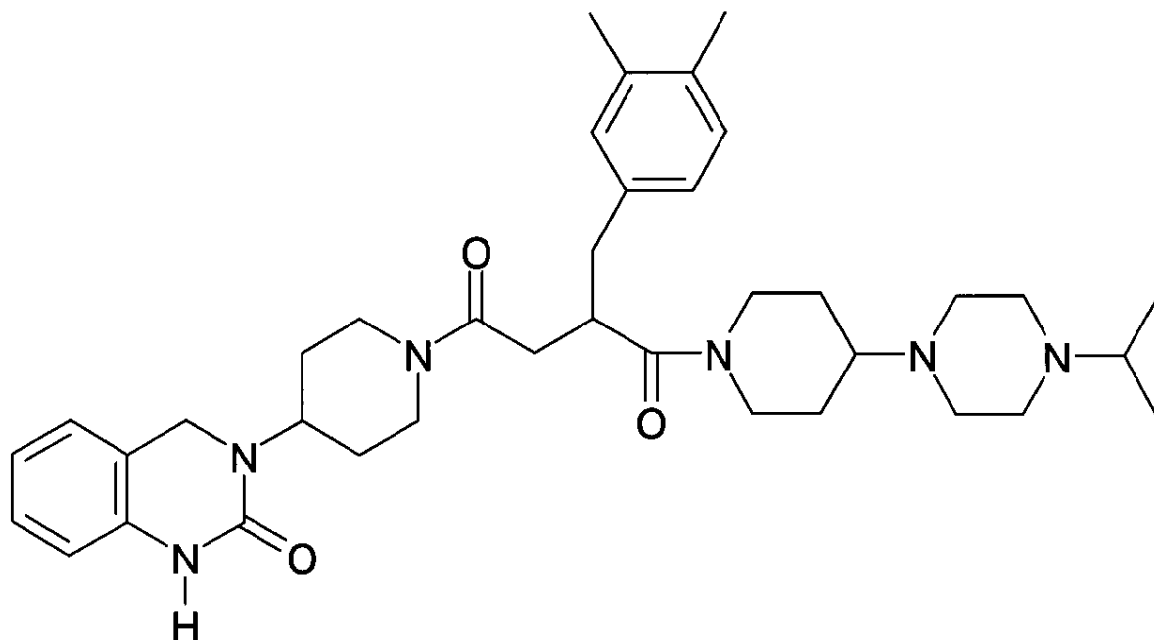
【 0 2 1 3 】

実施例81

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

30

【化 2 2 9】



10

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン酸と1-イソプロピル-4-ピペリジン-4-イル-ピペラジンから実施例76e)と同様に調製した。

20

収率：理論の18%

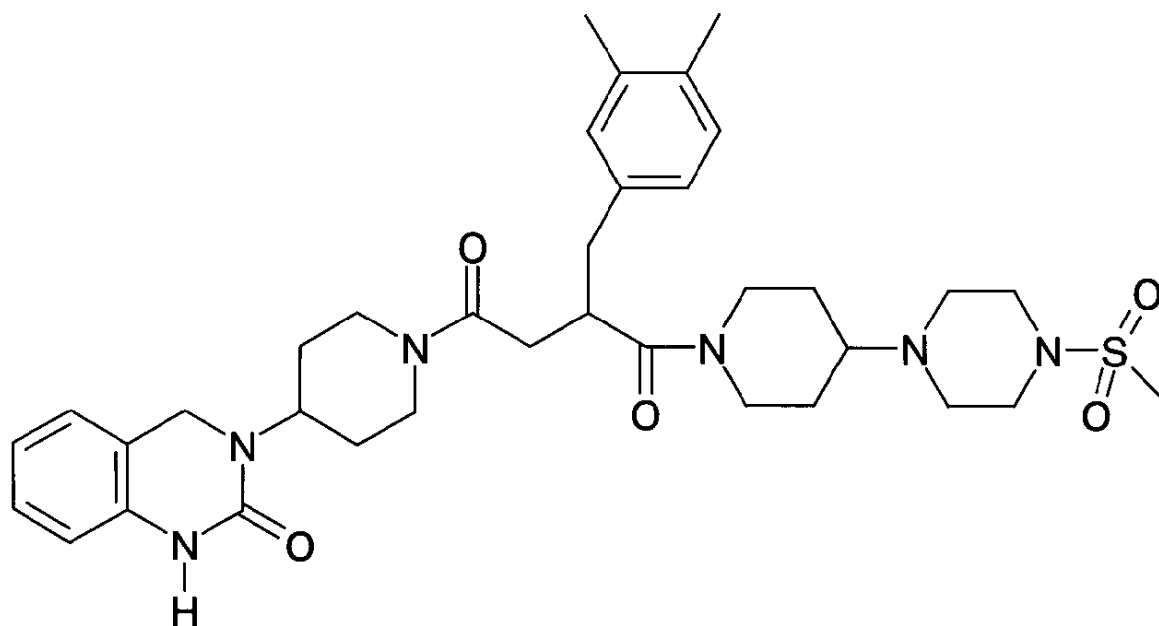
R_f : 0.59 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【 0 2 1 4】

実施例82

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-1-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化 2 3 0】



30

40

2-(3,4-ジメチル-ベンジル)-4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン酸と1-メタンスルホニル-4-ピペリジン-4-イル-ピペラジンから実施例76e)と同様に調製した。

収率：理論の45%

50

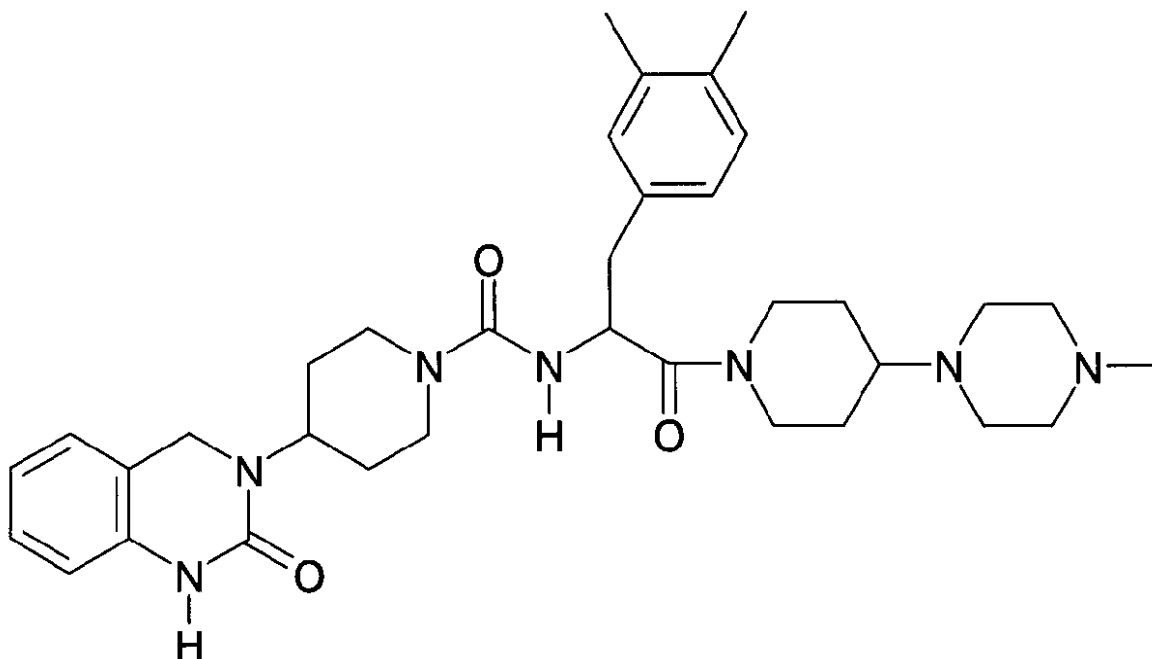
R_f : 0.65 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【 0 2 1 5 】

実施例83

4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 {1-(3,4-ジメチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化231】



10

20

【 0 2 1 6 】

83a) 2-アミノ-3-(3,4-ジメチル-フェニル)-プロピオン酸エチル

18.6g(93.5mmol)の4-プロモメチル-1,2-ジメチル-ベンゼン、25.0g(93.5 mmol)の(ジフェニルメチリデン-アミノ)-酢酸エチル、3.29g(10.0mmol)の臭化テトラブチルアンモニウム、41.3g(250mmol)のK₂CO₃×1.5H₂O及び600mLのアセトニトリルの混合物を一晩中還流させた。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下エバポレートし、残留物を500mLのジエチルエーテルに取り、激しく攪拌しながら250mLの半濃HClと混ぜ合わせた。そして、有機相を分け、水相を2回ジエチルエーテルで抽出し、固体NaHCO₃を添加して中和した。水相を200mLのEtOAcで3回振って抽出し、混ぜ合わせた有機相を1回水洗し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下エバポレートした。

30

収量 : 11.3g(理論の55%)

R_f : 0.62 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

83b) 3-(3,4-ジメチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸エチル

氷浴内で冷却した250mLのTHF中の11.0g(49.7mmol)の2-アミノ-3-(3,4-ジメチル-フェニル)-プロピオン酸エチルの溶液に10.0g(57.9mmol)のCDTを添加し、氷浴で冷却しながら1時間攪拌した。そして、12.7g(54.7mmol)の3-ピペリジン-4-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オンを加え、反応混合物を2.5時間還流させ、減圧下エバポレートした。残留物を飽和NaHCO₃溶液とEtOAcに分配し、水相をEtOAcで2回以上抽出した。混ぜ合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過かつ減圧下エバポレートした。

40

収量 : 17.5g(理論の74%)

R_f : 0.6 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【 0 2 1 7 】

83c) 3-(3,4-ジメチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸

50

100mLのMeOHに溶かした17.5g(36.6mmol)の3-(3,4-ジメチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸エチルを200mLの1M NaOHと混ぜ、室温で一晩中撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液をtert-ブチルメチルエーテルで3回洗浄し、200mLの1M HClと混ぜた。水相をEtOAcで3回抽出し、混ぜ合わせた有機相を乾燥させて減圧下エバポレートした。残留物をジイソプロピルエーテルと摩擦し、吸引ろ過し、ジエチルエーテルと撹拌し、循環空気乾燥器内50

で乾燥させた。

収量：6.0g(理論の36%)

83d) 4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 {1-(3,4-ジメチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

10

0.90g(2.80mmol)のTBTU、0.35g(2.55mmol)のHOBT、0.49mL(2.80mmol)のエチルジイソプロピルアミンを1.15g(2.55mmol)の3-(3,4-ジメチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と100 mLのTHFの混合物に加え、混合物を室温で30分間撹拌した。次いで20mLのDMFを添加し、混合物を15分間撹拌し、0.49g(2.65mmol)の1-メチル-4-ピペリジン-4-イル-ピペラジンと混ぜた。反応混合物を室温で一晩中撹拌し、減圧下エバポレートし、残留物を70mLの飽和NaHCO₃溶液と混ぜた。水相をDCMで3回抽出し、混ぜ合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過かつ減圧下エバポレートした。残留物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーで精製し、生成物フラクションを減圧下エバポレートし、ジエチルエーテルと摩擦し、吸引

20

ろ過した。

収量：0.45g(理論の29%)

EI-MS：(M)⁺ 615

R_f：0.49 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

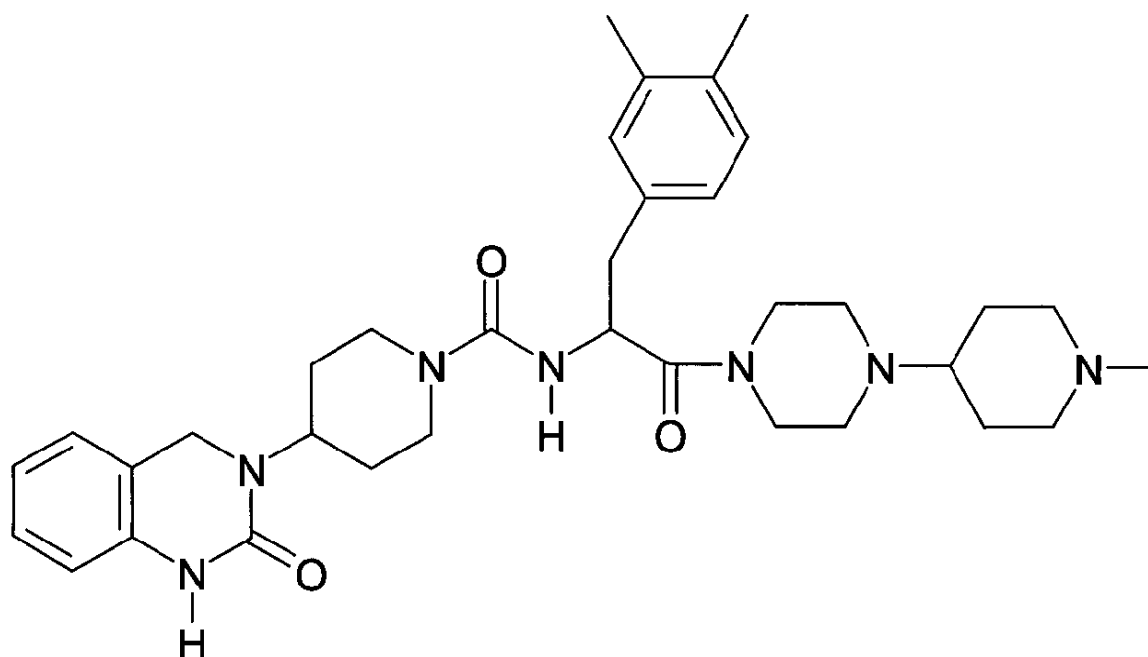
【0218】

実施例84

4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 {1-(3,4-ジメチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化232】

30



40

3-(3,4-ジメチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と1-メチル-4-ピペリジン-4-イル-ピ

50

ペラジンから実施例83d)と同様に調製した。

収率：理論の19%

EI-MS：(M)⁺ 615

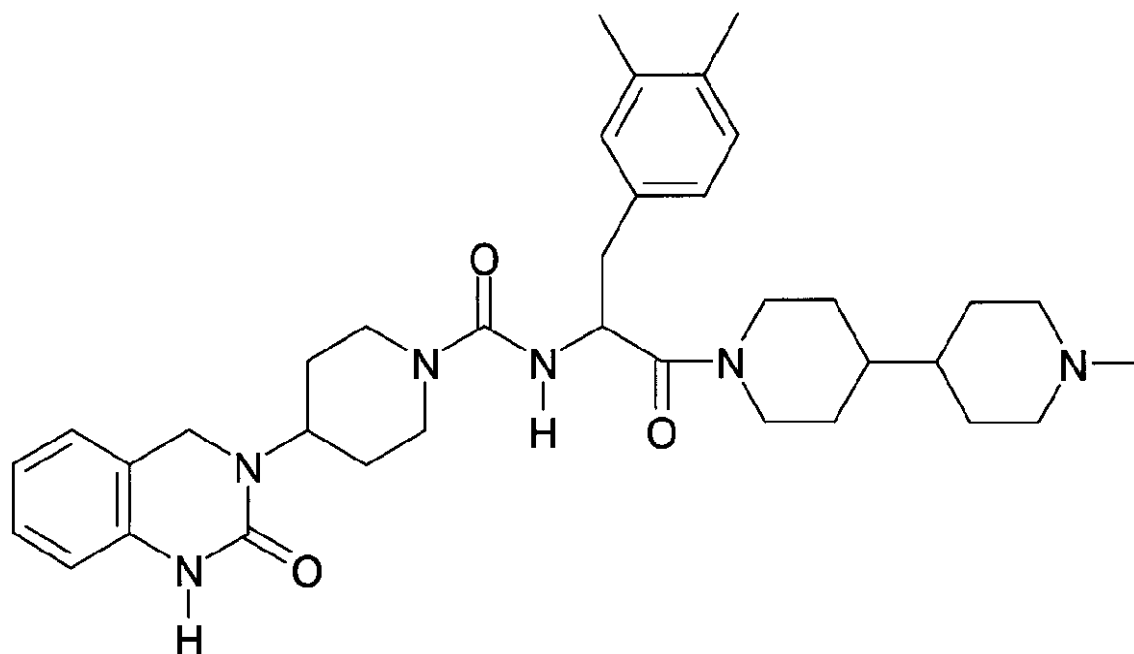
R_f：0.25 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0219】

実施例85

4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [1-(3,4-ジメチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-[4,4']ビピペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化233】



3-(3,4-ジメチル-フェニル)-2- {[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸と1-メチル-[4,4']ビピペリジニルから実施例83d)と同様に調製した。

収率：理論の35%

EI-MS：(M)⁺ 614

R_f：0.42 (シリカゲル, DCM/MeOH/cyc/NH₃ 70:15:15:2)

【0220】

実施例86

2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

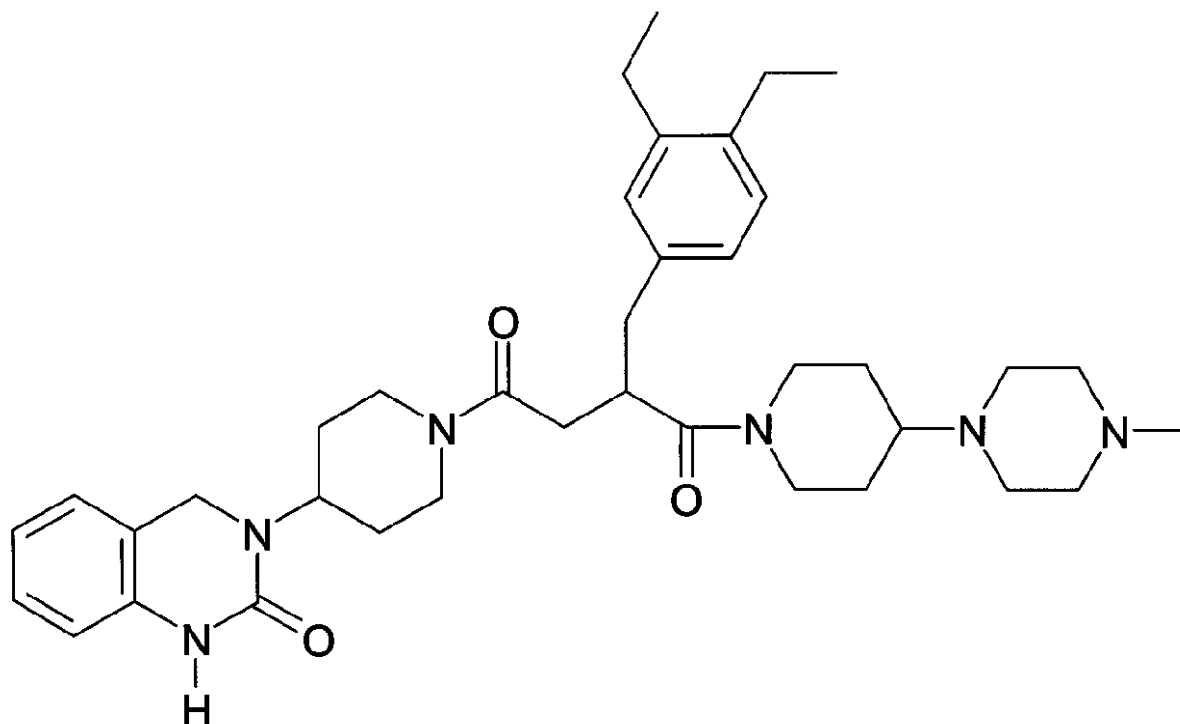
10

20

30

40

【化234】



10

20

【0221】

86a) 4-(3,4-ジエチル-フェニル)-3,3-ビス-エトキシカルボニル-ブタン酸tert-ブチル 2-エトキシカルボニル-コハク酸4-tert-ブチルと4-プロモメチル-1,2-ジエチル-ベンゼンから実施例76a)と同様に調製した。

収率：理論の97%

R_f：0.35 (シリカゲル, PE/EtOAc 4:1)

86b) 4-(3,4-ジエチル-フェニル)-3,3-ビス-エトキシカルボニル-ブタン酸

(3,4-ジエチル-フェニル)-3,3-ビス-エトキシカルボニル-ブタン酸tert-ブチルから実施例76b)と同様に調製した。

30

収率：理論の100%

86c) 2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-{2-オキソ-2-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-マロン酸ジエチル

4-(3,4-ジエチル-フェニル)-3,3-ビス-エトキシカルボニル-ブタン酸と3-ピペリジン-4-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オンから実施例76c)と同様に調製した。

収率：理論の50%

R_f：0.6 (シリカゲル, EtOAc)

86d) 2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン酸

(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-{2-オキソ-2-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-マロン酸ジエチルから実施例76d)と同様に調製した。

40

収率：理論の67%

R_f：0.6 (シリカゲル, PE/EtOAc/氷酢酸 7:3:0.3)

86e) 2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン酸と1-メチル-4-ピペリジン-4-イル-ピペラジンから実施例76e)と同様に調製した。

50

収率：理論の16%

ESI-MS：(M+H)⁺ 643

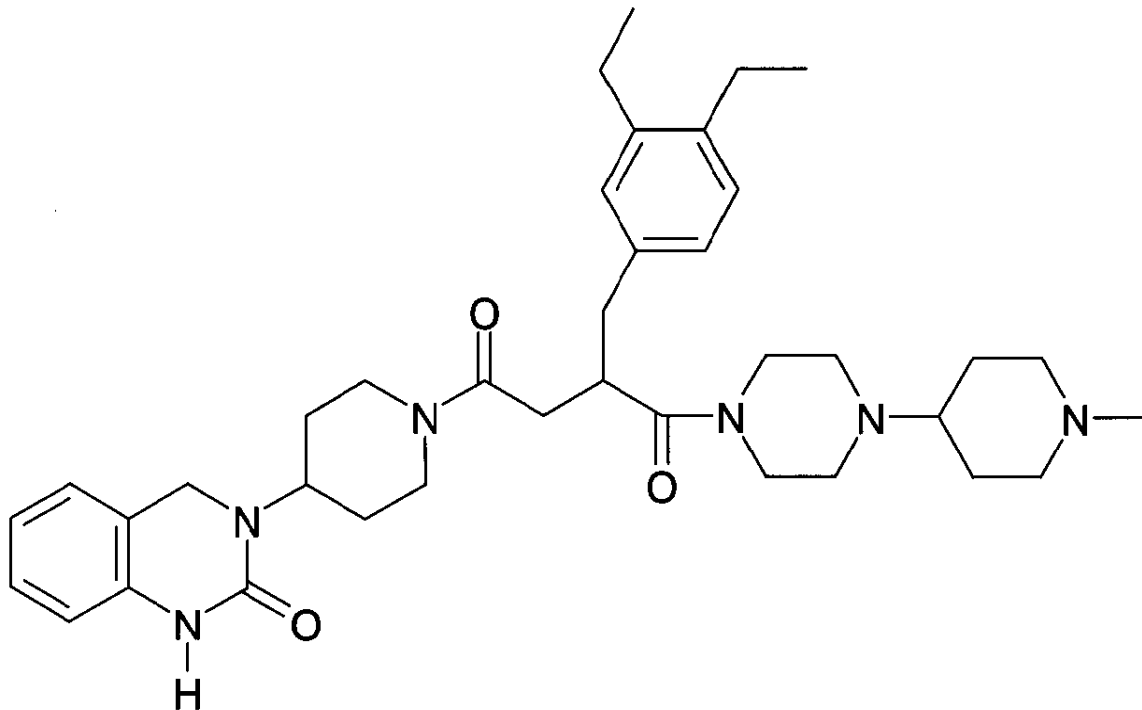
R_f：0.3 (シリカゲル, MeOH)

【0222】

実施例87

2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化235】



10

20

2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン酸と1-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジンから実施例76e)と同様に調製した。

30

収率：理論の18%

ESI-MS：(M+H)⁺ 643

R_f：0.15 (シリカゲル, MeOH/NH₃ 10:0.3)

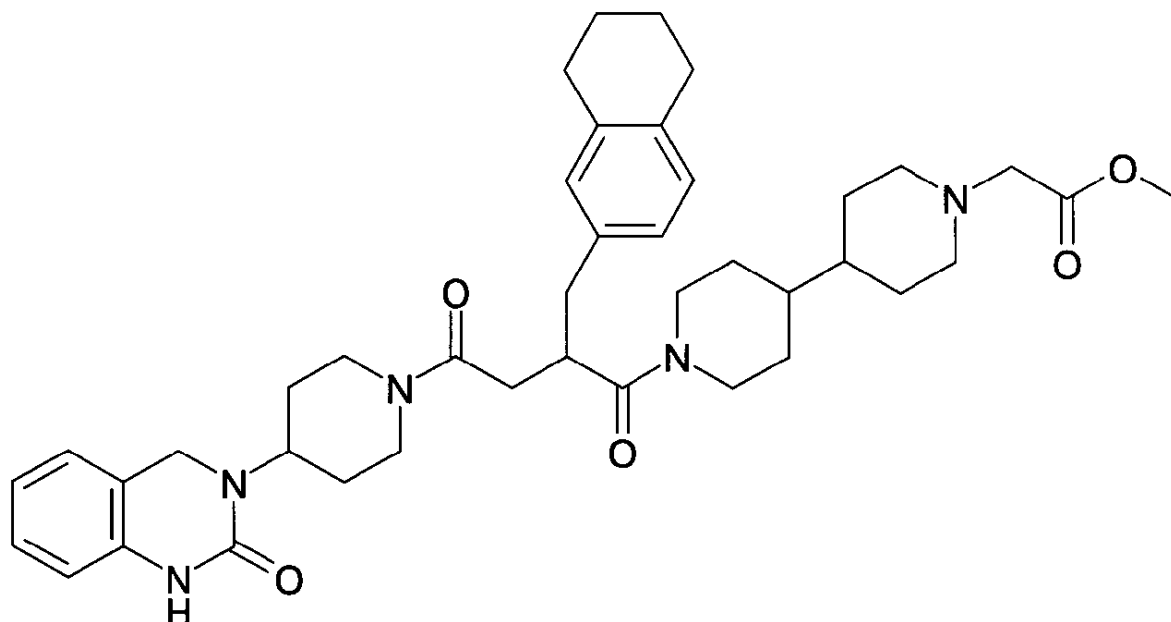
【0223】

実施例88

{1'-[4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブチリル]-[4,4']ピペリジニル-1-イル}-酢酸メチル

40

【化 2 3 6】



10

88a) 3,3-ビス-エトキシカルボニル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-ブタン酸 tert-ブチル

20

2-エトキシカルボニル-コハク酸4-tert-ブチルと6-ブロモメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレンから実施例76a)と同様に調製した。

収率：理論の66%

88b) 3,3-ビス-エトキシカルボニル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-ブタン酸

3,3-ビス-エトキシカルボニル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-ブタン酸 tert-ブチルから実施例76b)と同様に調製した。

収率：理論の100%

88c) 2-{2-オキソ-2-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-マロン酸ジエチル

30

3,3-ビス-エトキシカルボニル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-ブタン酸と3-ピペリジン-4-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オンから実施例76c)と同様に調製した。

収率：理論の71%

88d) 4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブタン酸

2-{2-オキソ-2-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-マロン酸ジエチルから実施例76d)と同様に調製した。

40

収率：理論の95%

88e) {1'-[4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブチリル]-[4,4']ピペリジニル-1-イル}-酢酸メチル

4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブタン酸と[4,4']ピペリジニル-1-イル-酢酸メチルから実施例76e)と同様に調製した。

収率：理論の6%

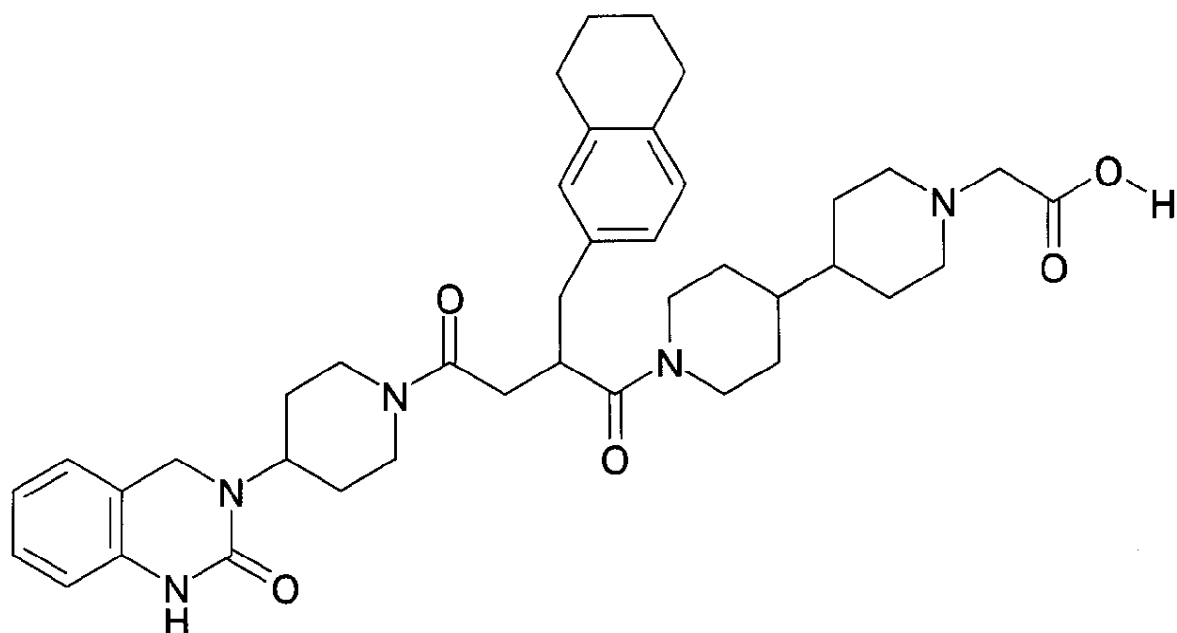
EI-MS : (M)⁺ 697

【 0 2 2 4】

50

実施例89

{ 1'-[4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブチリル]-[4,4']ビピペリジニル-1-イル }-酢酸
【化 2 3 7】



10

20

{ 1'-[4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブチリル]-[4,4']ビピペリジニル-1-イル }-酢酸メチルから実施例66)と同様に調製した。

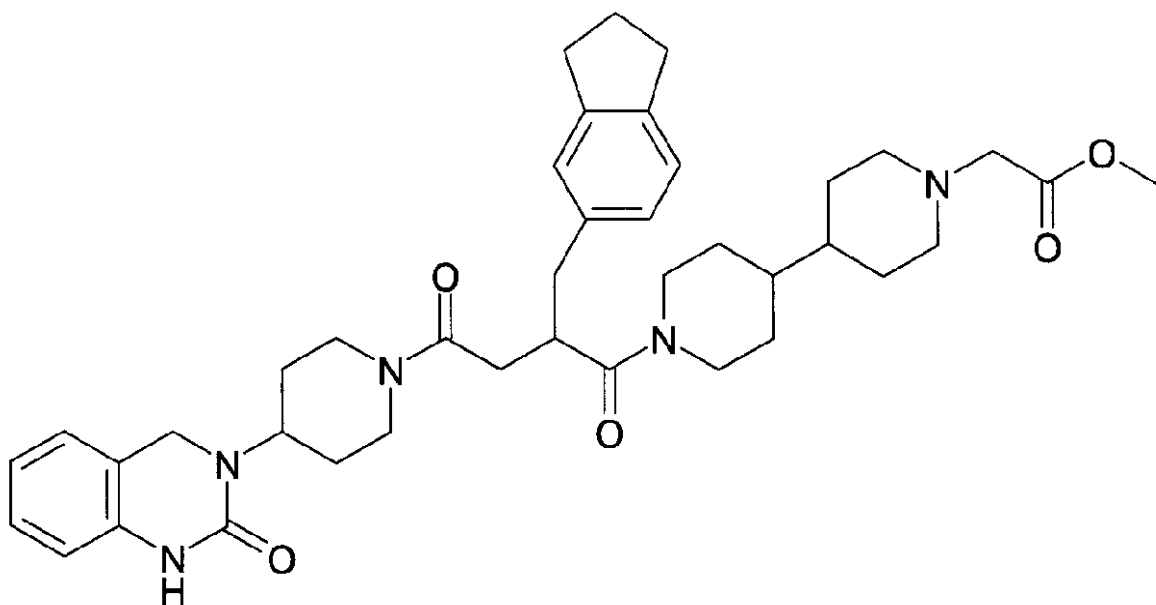
収率：理論の17%

ESI-MS : (M+H)⁺ 684

【 0 2 2 5】

実施例90

(1'-{ 2-インダン-5-イルメチル-4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチリル }-[4,4']ビピペリジニル-1-イル)-酢酸メチル
【化 2 3 8】



30

40

【 0 2 2 6】

90a) 3,3-ビス-エトキシカルボニル-4-インダン-5-イル-ブタン酸tert-ブチル

50

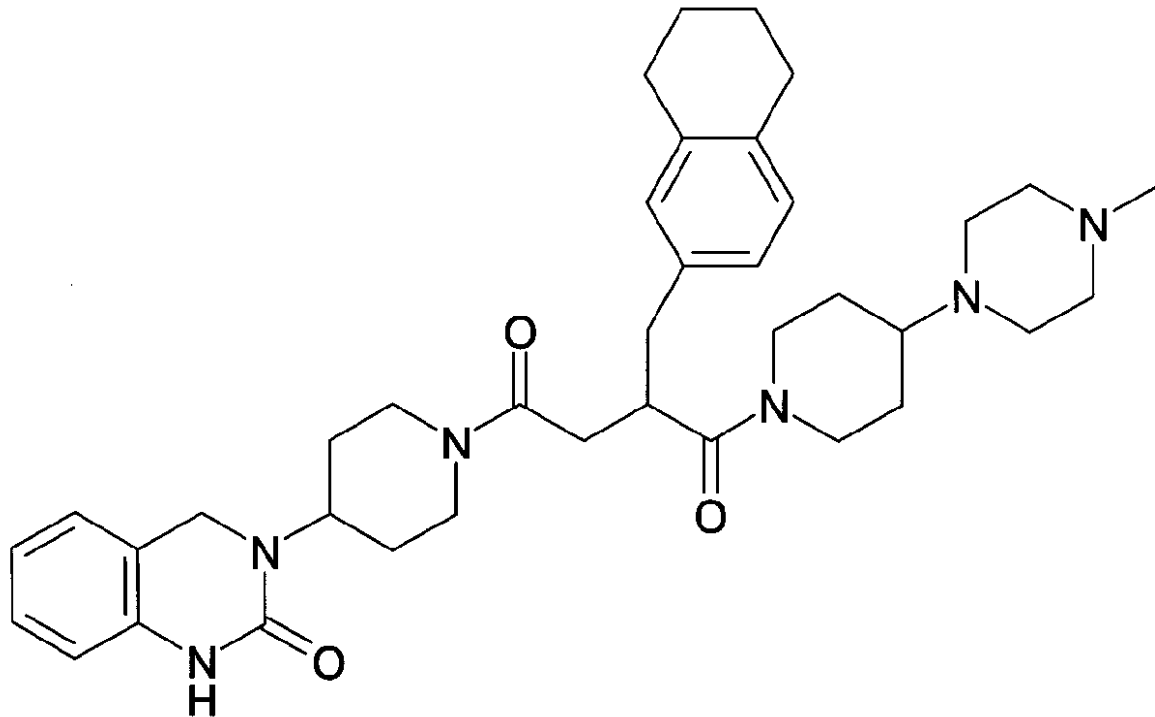
ESI-MS : (M+H)⁺ 670

【 0 2 2 8 】

実施例92

1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブタン-1,4-ジオン

【化 2 4 0】



10

20

4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブタン酸と1-メチル-4-ピペリジン-4-イル-ピペラジンから実施例76e)と同様に調製した。

30

収率：理論の46%

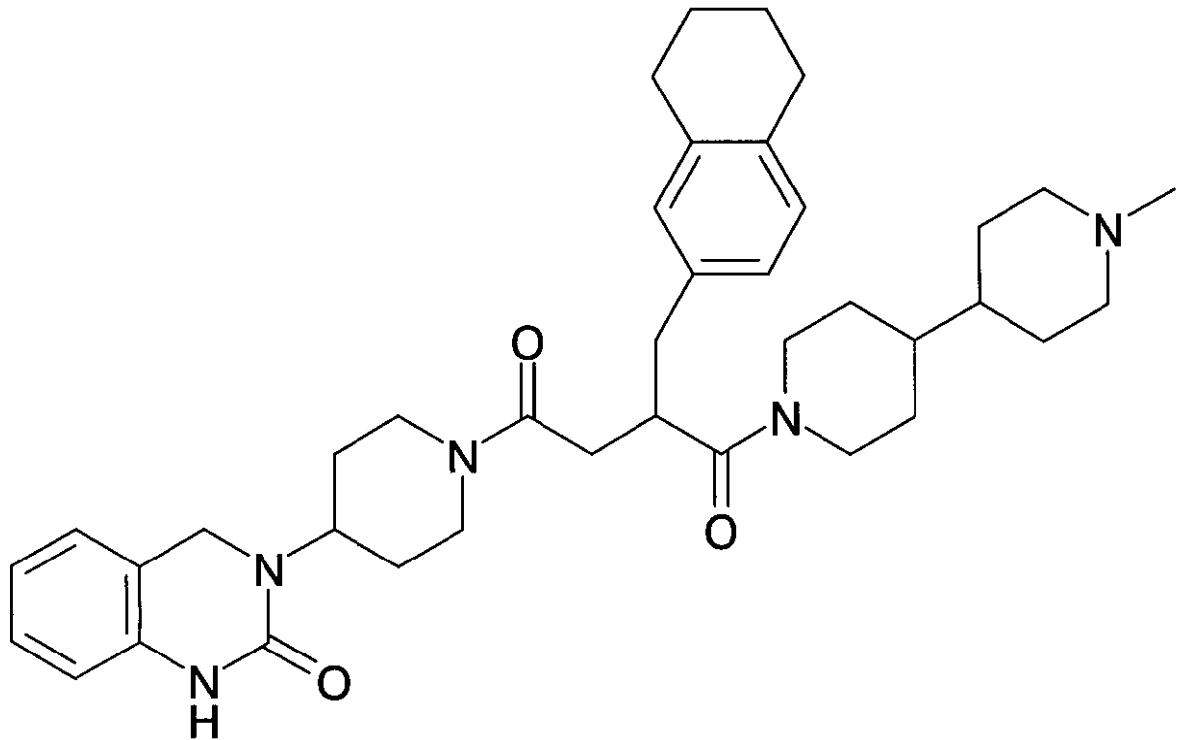
保持時間(HPLC)：6.0分(方法A)

【 0 2 2 9 】

実施例93

1-(1'-メチル-[4,4']ピピペリジニル-1-イル)-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブタン-1,4-ジオン

【化 2 4 1】



10

20

4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブタン酸と1-メチル-[4,4']ピペリジニルから実施例76e)と同様に調製した。

収率：理論の44%

保持時間(HPLC)：6.5分(方法A)

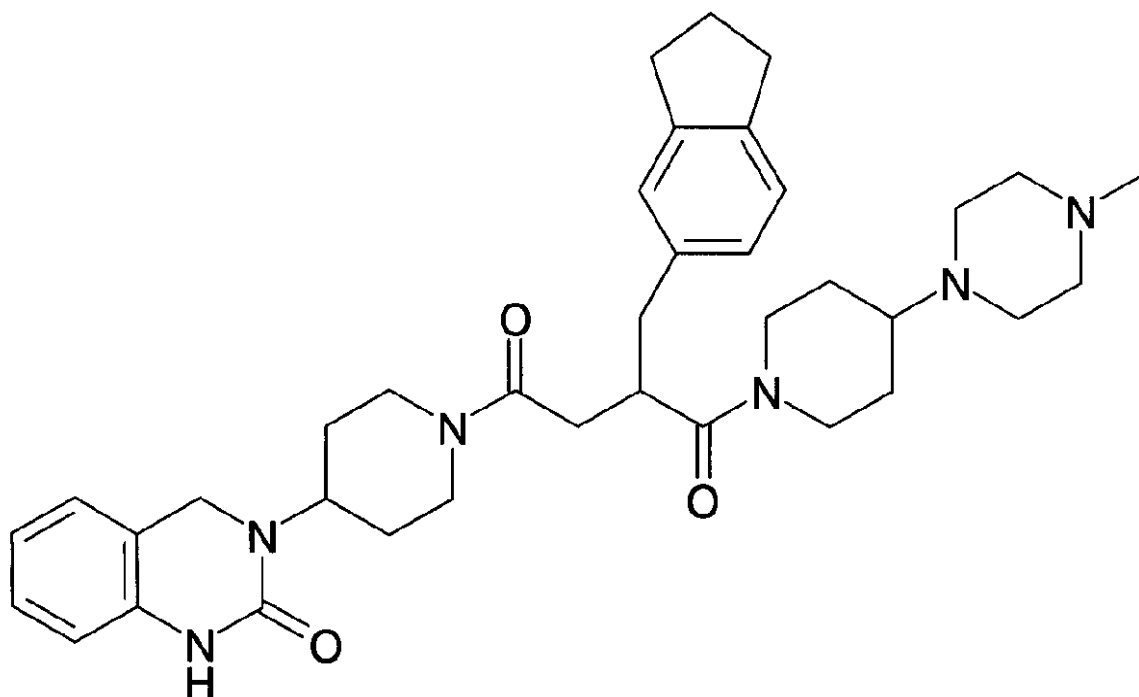
【 0 2 3 0 】

実施例94

2-インダン-5-イルメチル-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

30

【化 2 4 2】



10

20

2-インダン-5-イルメチル-4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン酸と1-メチル-4-ピペリジン-4-イル-ピペラジンから実施例76e)と同様に調製した。

収率：理論の51%

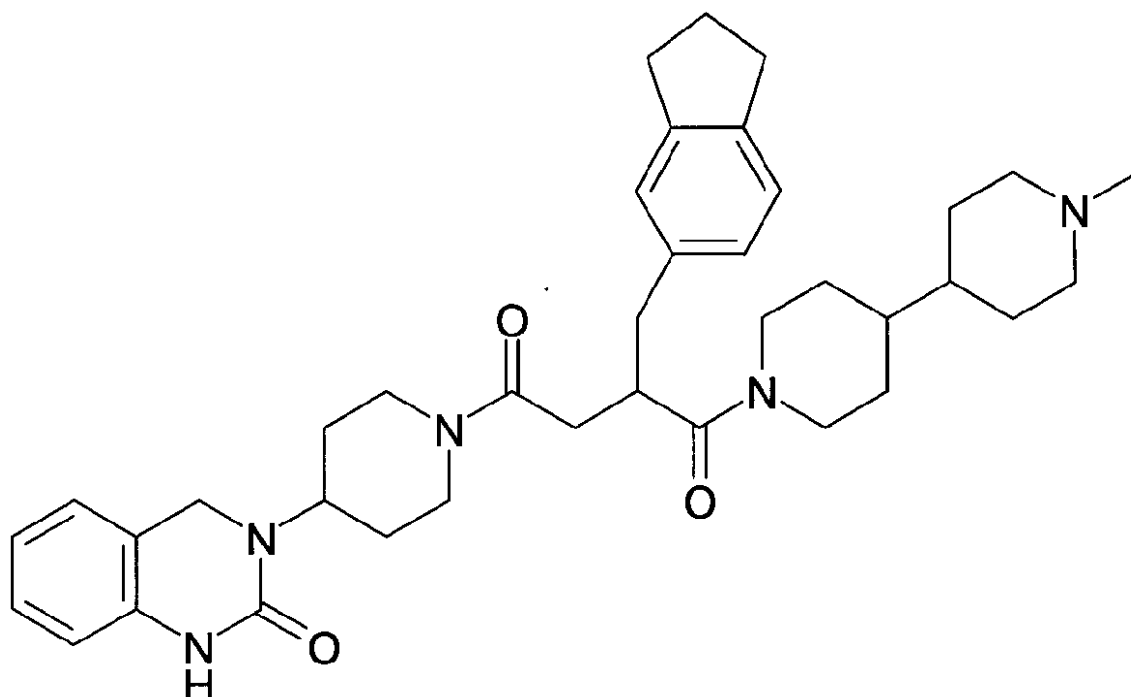
保持時間(HPLC)：5.7分(方法A)

【0231】

実施例95

2-インダン-5-イルメチル-1-(1'-メチル-[4,4']ピペリジニル-1-イル)-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化 2 4 3】



40

2-インダン-5-イルメチル-4-オキソ-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-

50

イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン酸と1-メチル-[4,4']ビピペリジニルから実施例76e)と同様に調製した。

収率：理論の51%

保持時間(HPLC)：6.2分(方法A)

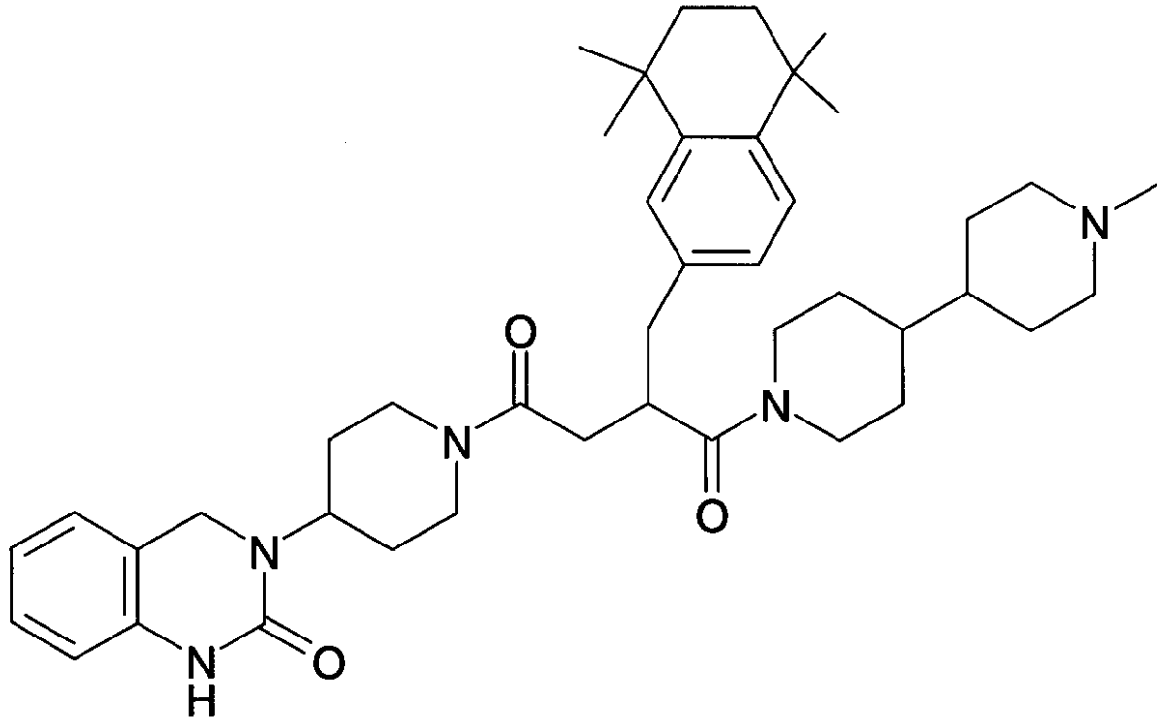
【0232】

以下の化合物は、上述した方法で調製することができる：

実施例96

1-(1'-メチル-[4,4']ビピペリジニル-1-イル)-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブタン-1,4-ジオン

【化244】

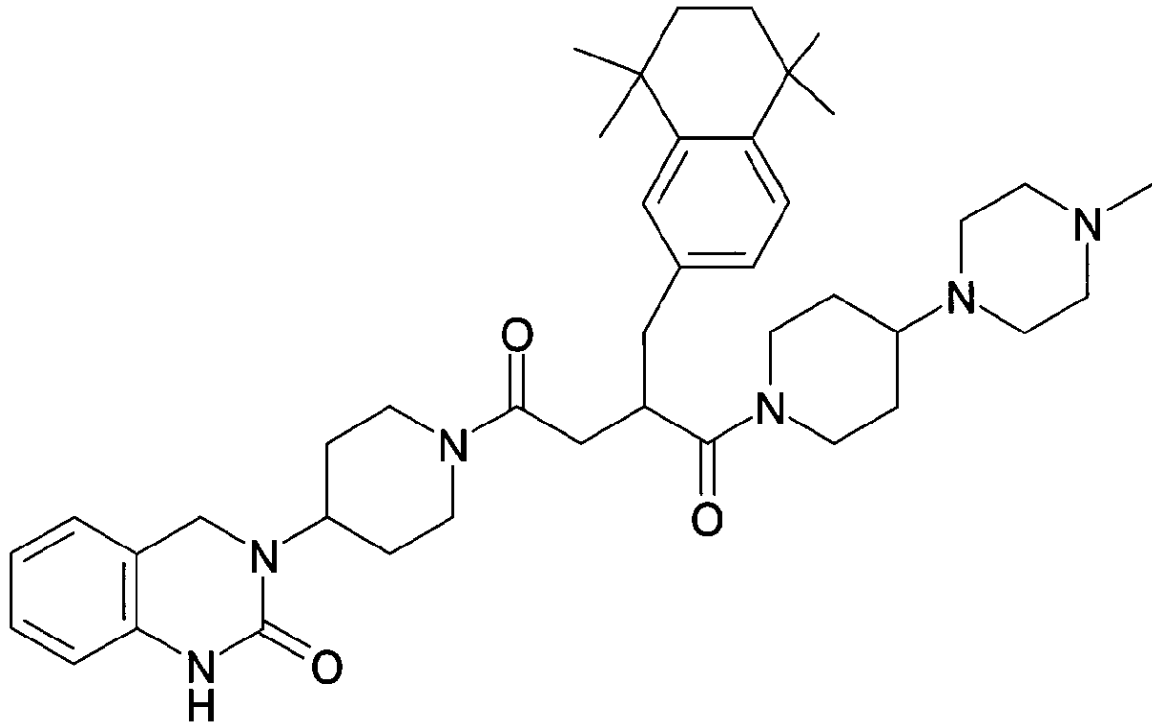


【0233】

実施例97

1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブタン-1,4-ジオン

【化245】



10

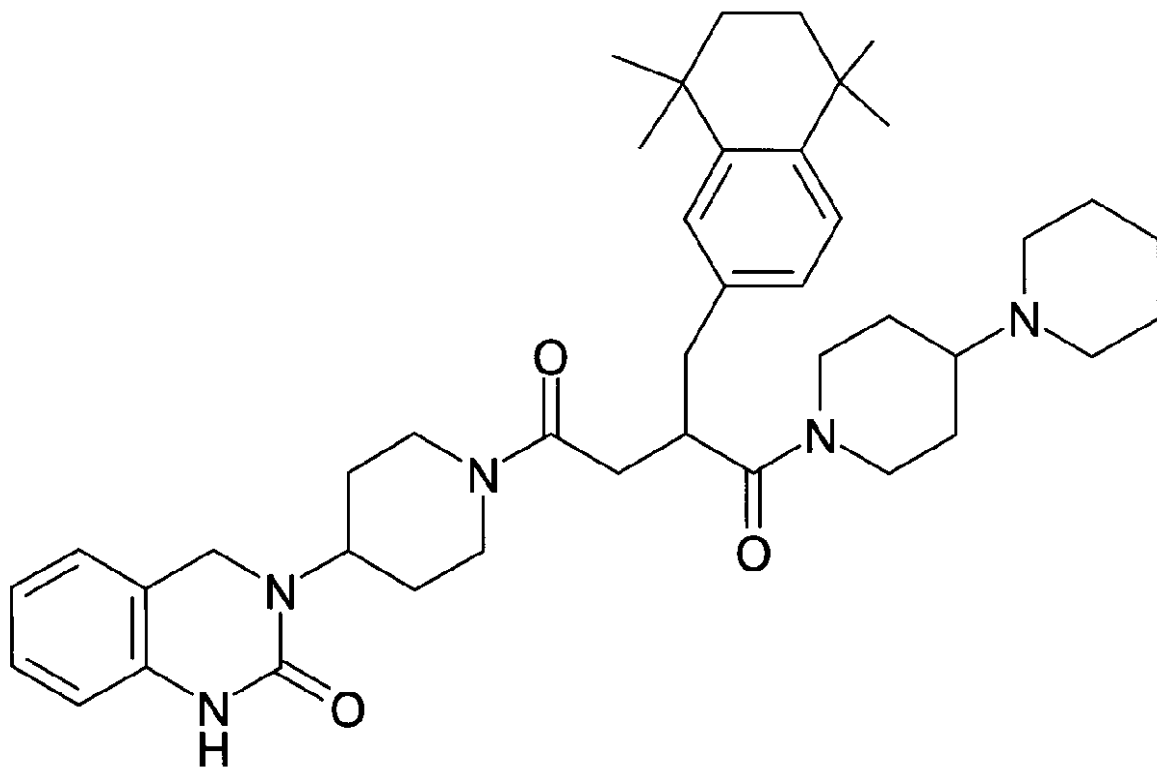
20

【0234】

実施例98

1-[1,4']ピペリジニル-1'-イル-4-[4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルメチル)-ブタン-1,4-ジオン

【化246】



30

40

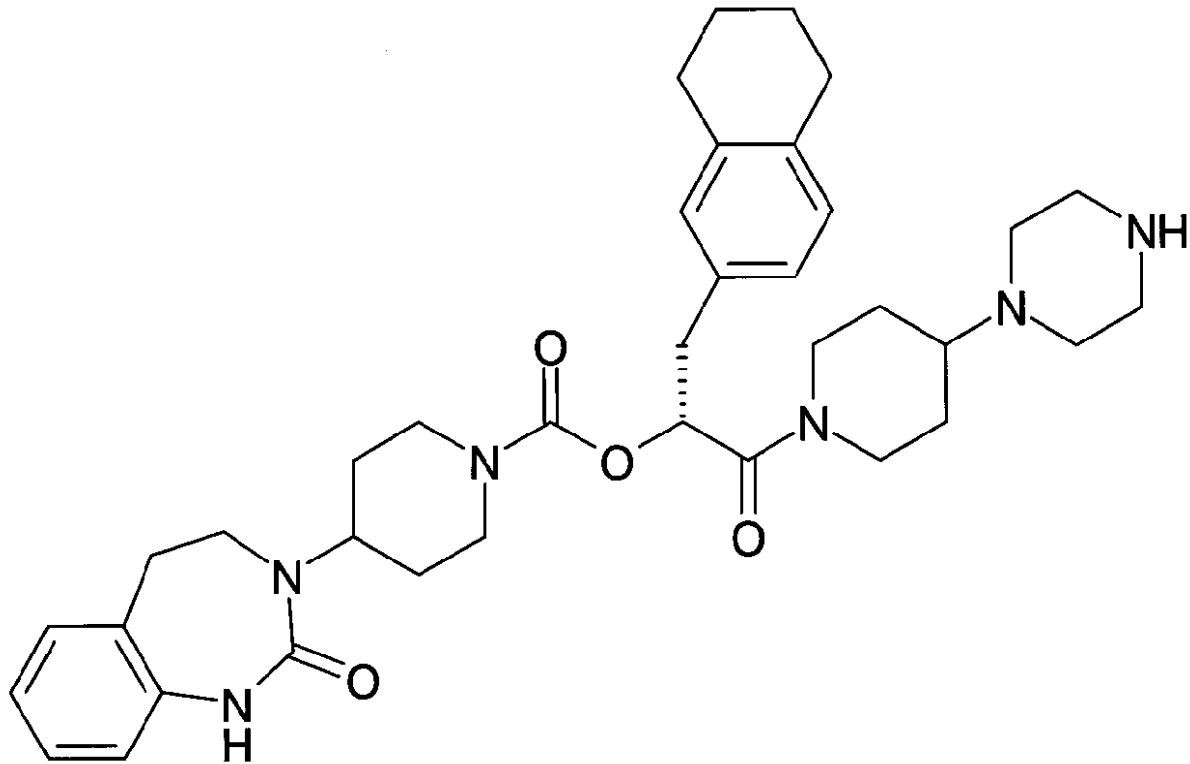
【0235】

実施例99

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カル

50

ゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレート
【化251】



10

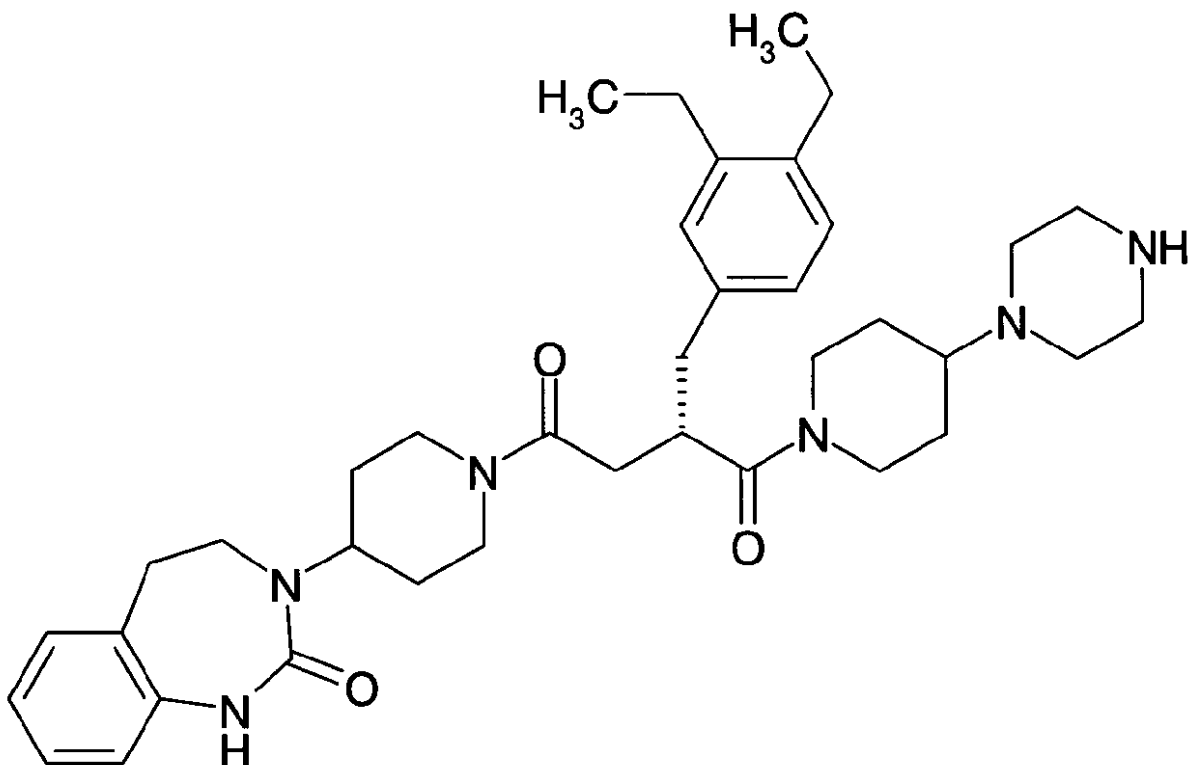
20

【0240】

実施例104

(S)-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-4-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(4-ピペラジン-1-イル)-ブタン-1,4-ジオン

【化252】



30

40

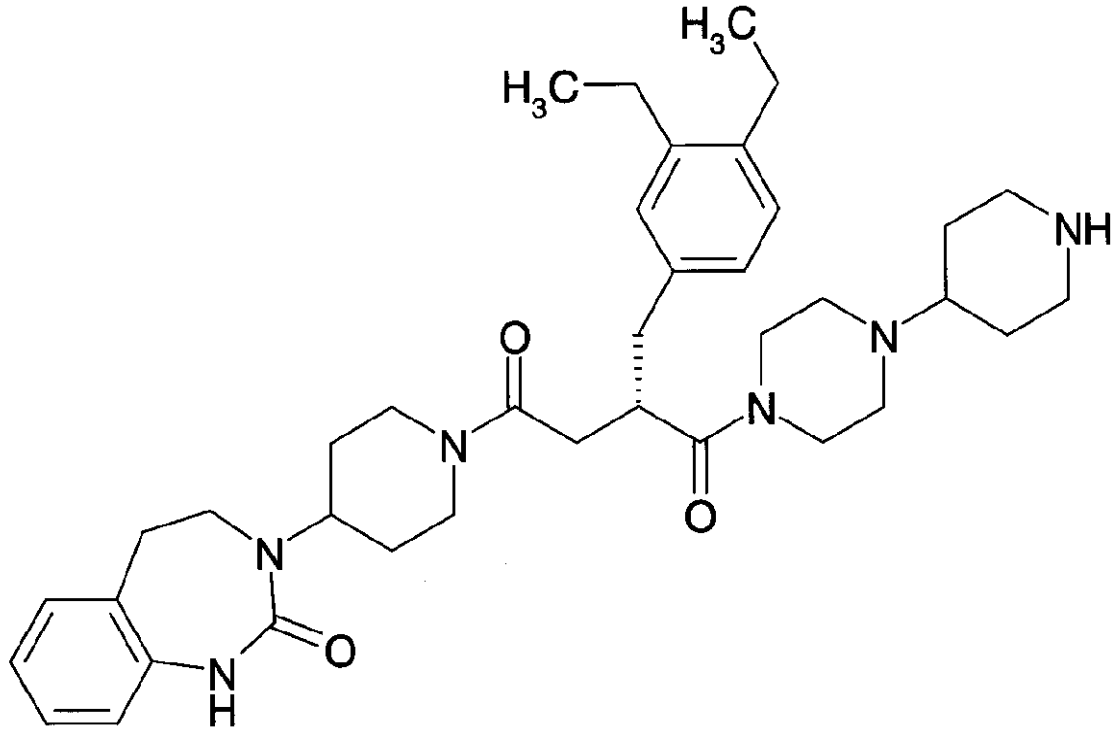
50

【 0 2 4 1 】

実施例105

(S)-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-4-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(4-ピペリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブタン-1,4-ジオン

【 化 2 5 3 】



10

20

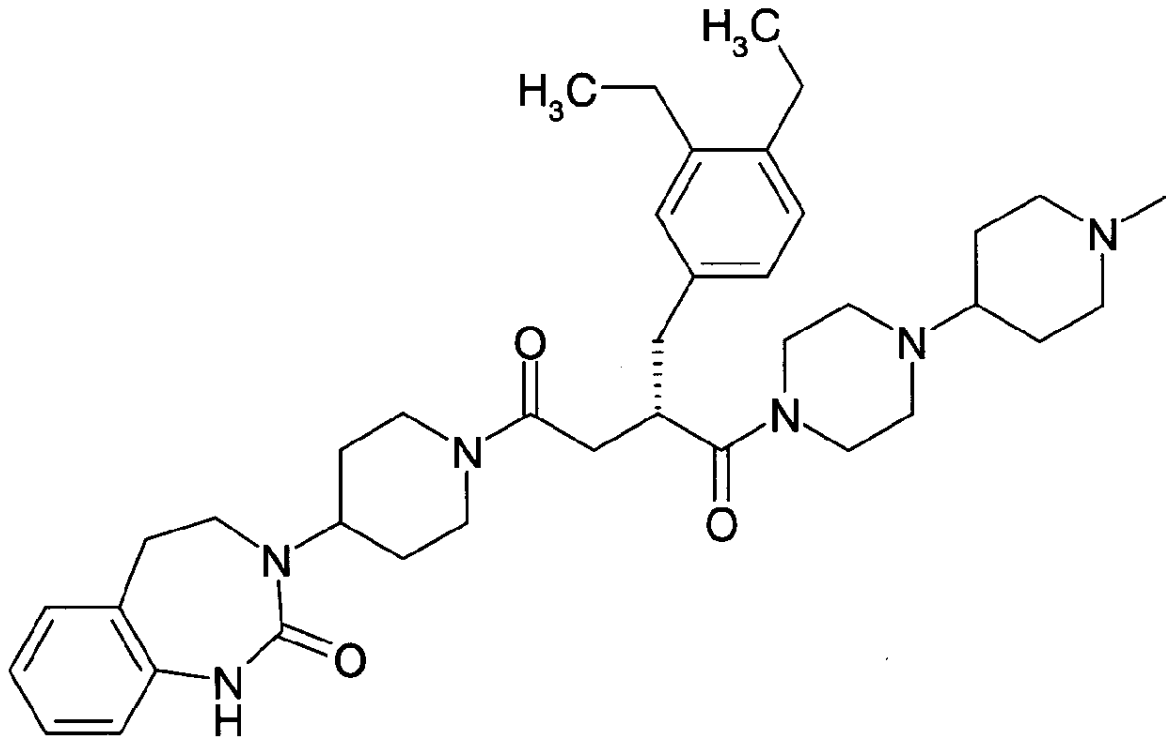
【 0 2 4 2 】

実施例106

(S)-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

30

【化 2 5 4】



10

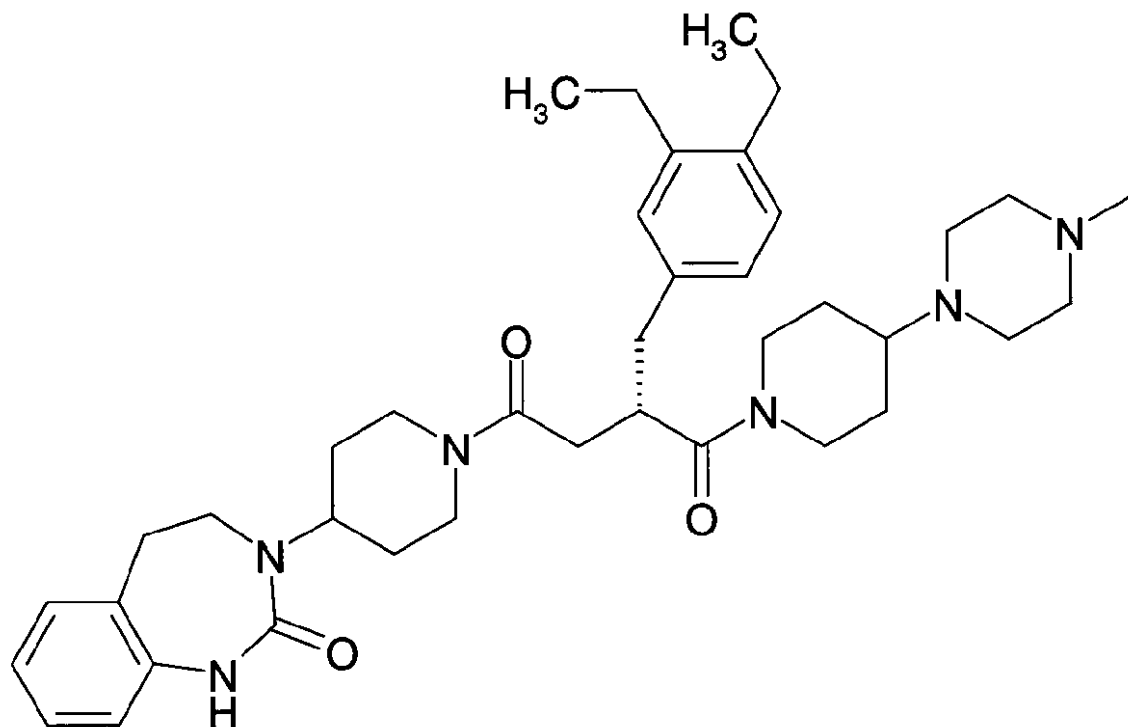
20

【 0 2 4 3】

実施例107

(S)-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化 2 5 5】



30

40

【 0 2 4 4】

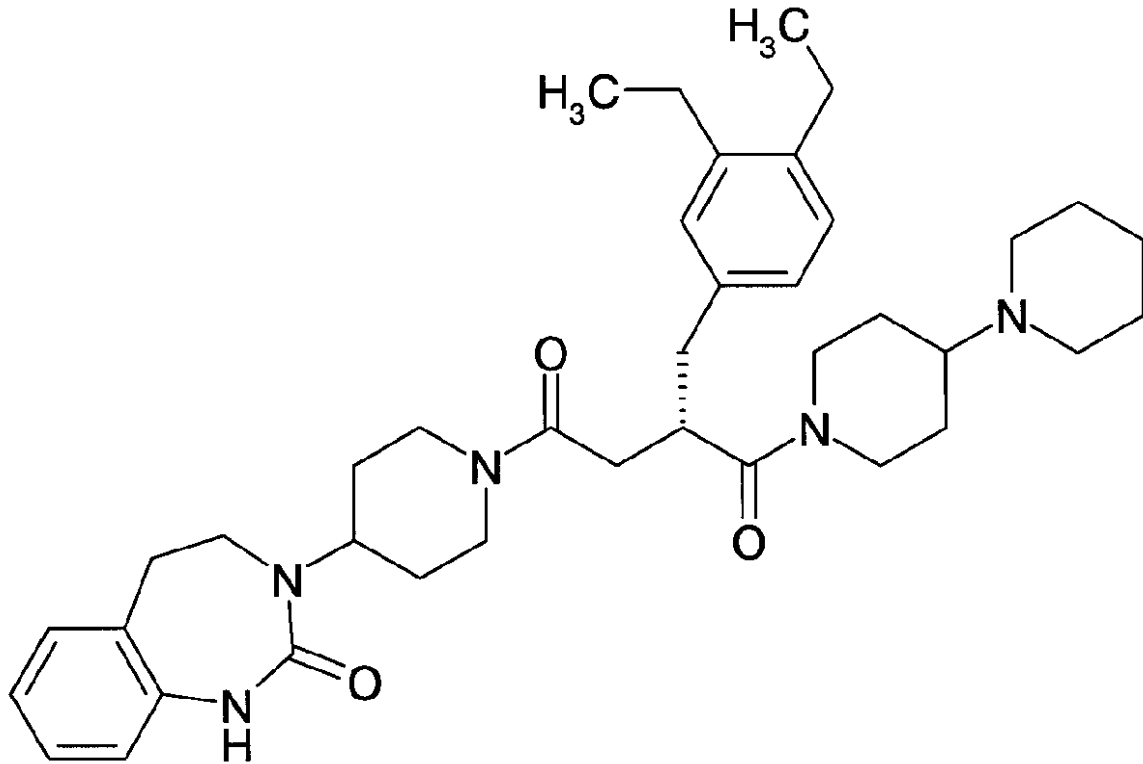
実施例108

(S)-1-[1,4'-bipiperidinyl]-1'-yl-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-4-[4-(2-オキソ-1,2,

50

4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化256】



10

20

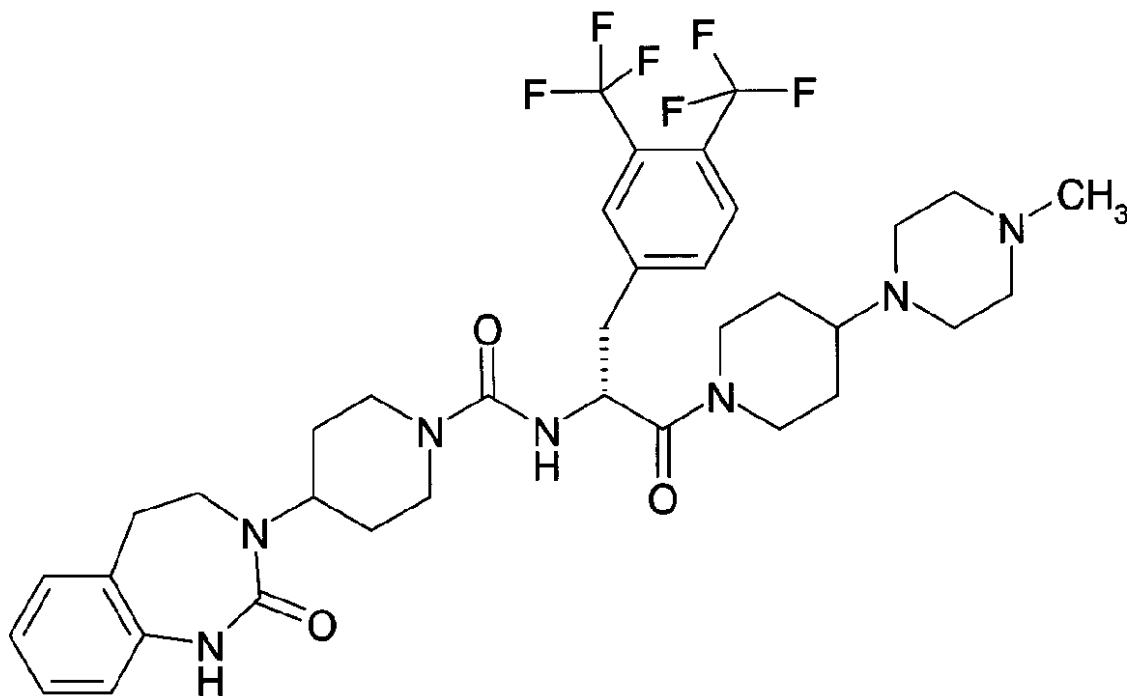
【0245】

実施例109

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 { (R)-1-(3,4-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル } -アミド

【化257】

30



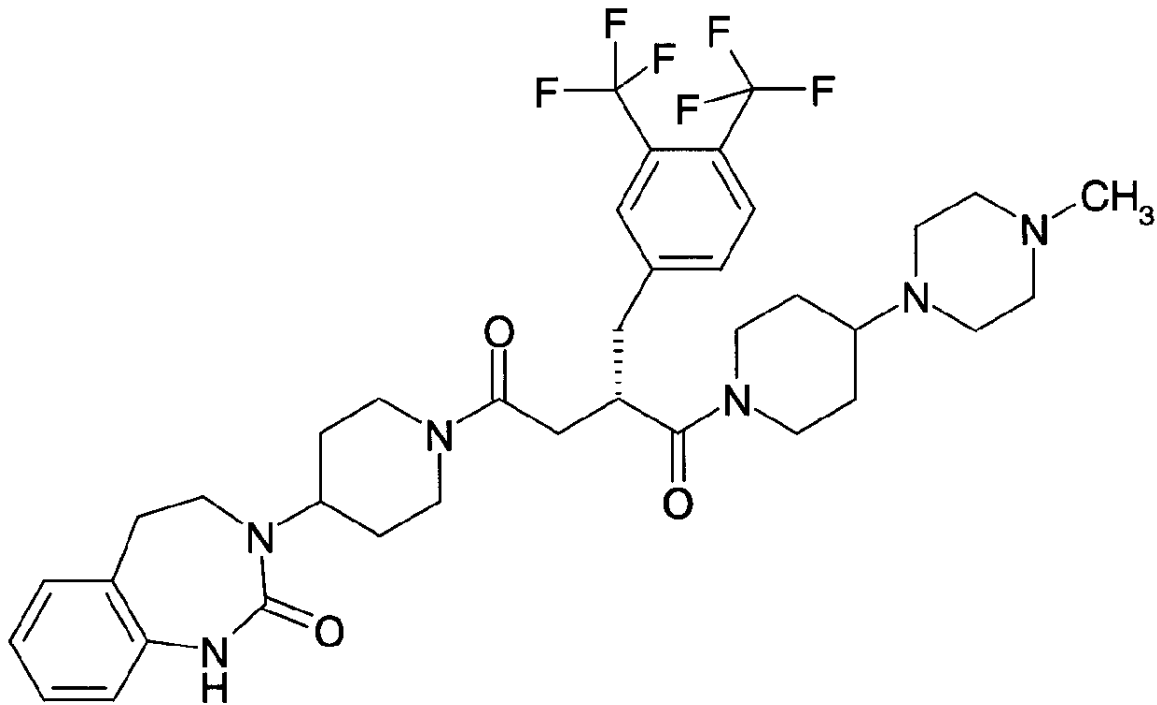
40

【0246】

50

実施例110

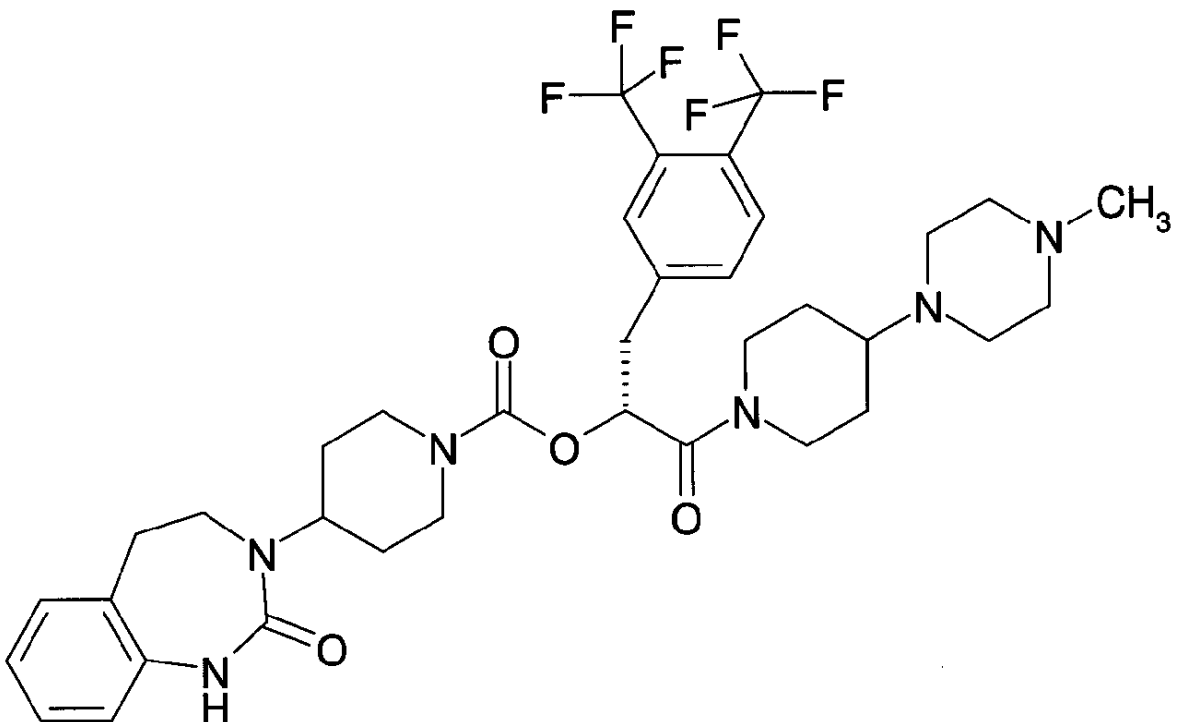
(S)-2-(3,4-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-
 ピペリジン-1-イル]-4-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-
 ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン
 【化258】



【0247】

実施例111

(R)-1-(3,4-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-
 ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジ
 アゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレート
 【化259】



10

20

30

40

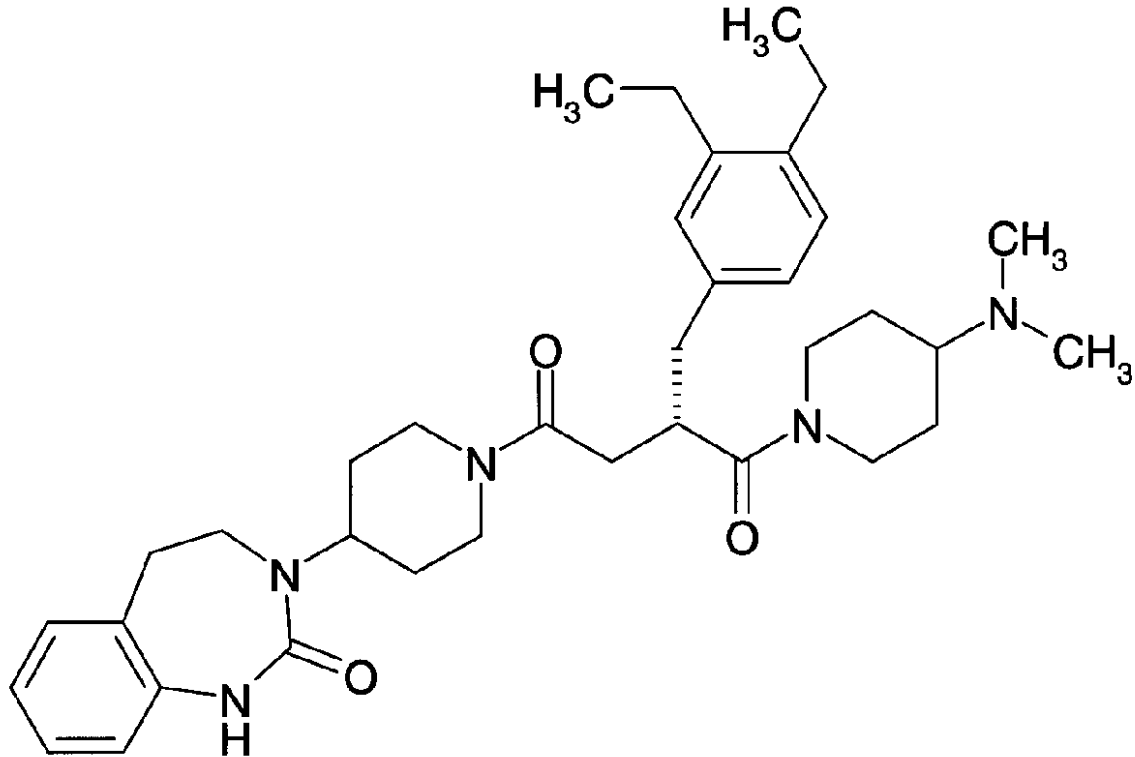
50

【 0 2 4 8 】

実施例112

(S)-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-4-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン

【化 2 6 0】



10

20

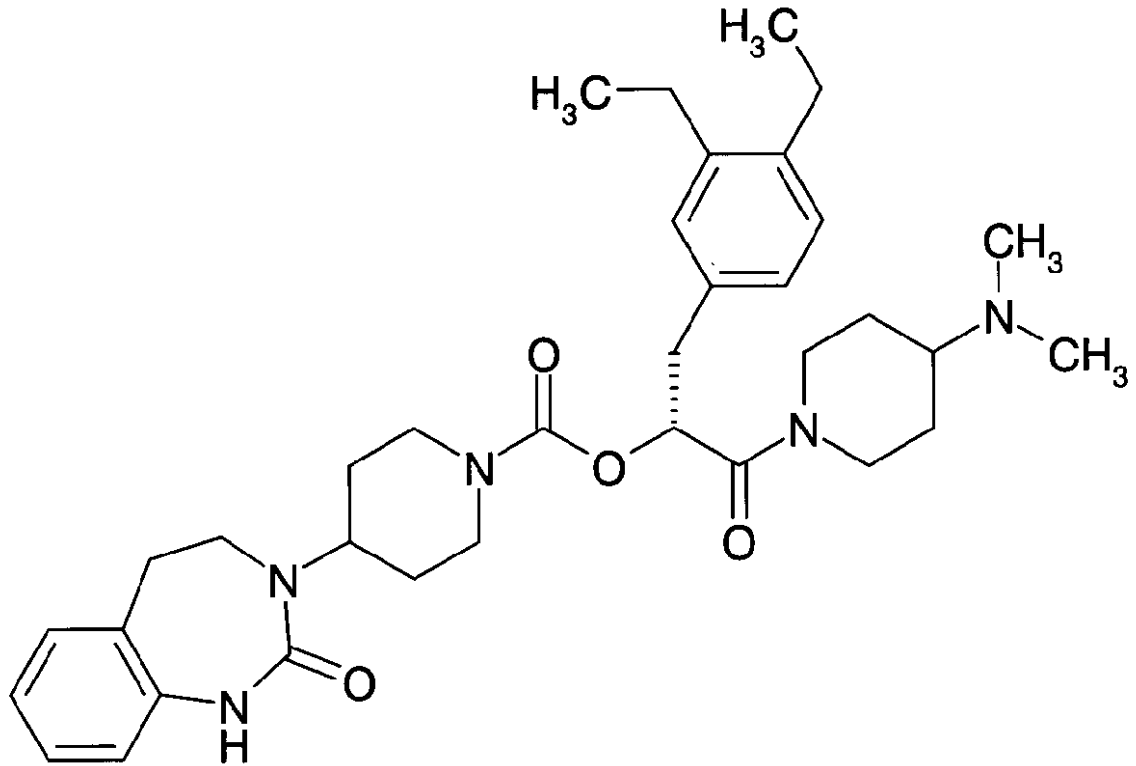
【 0 2 4 9 】

実施例113

(R)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化261】



10

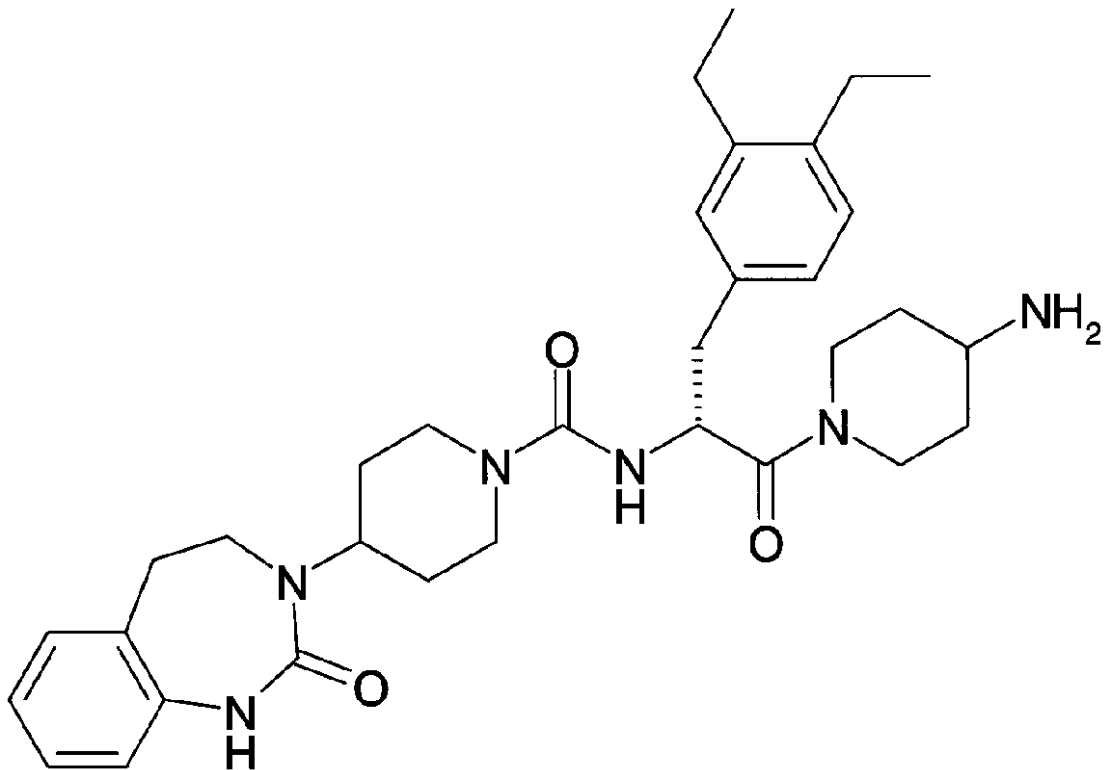
20

【0250】

実施例114

[(R)-2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-1-(3,4-ジエチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-
 アミド 4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-
 1-カルボキシレート

【化262】



30

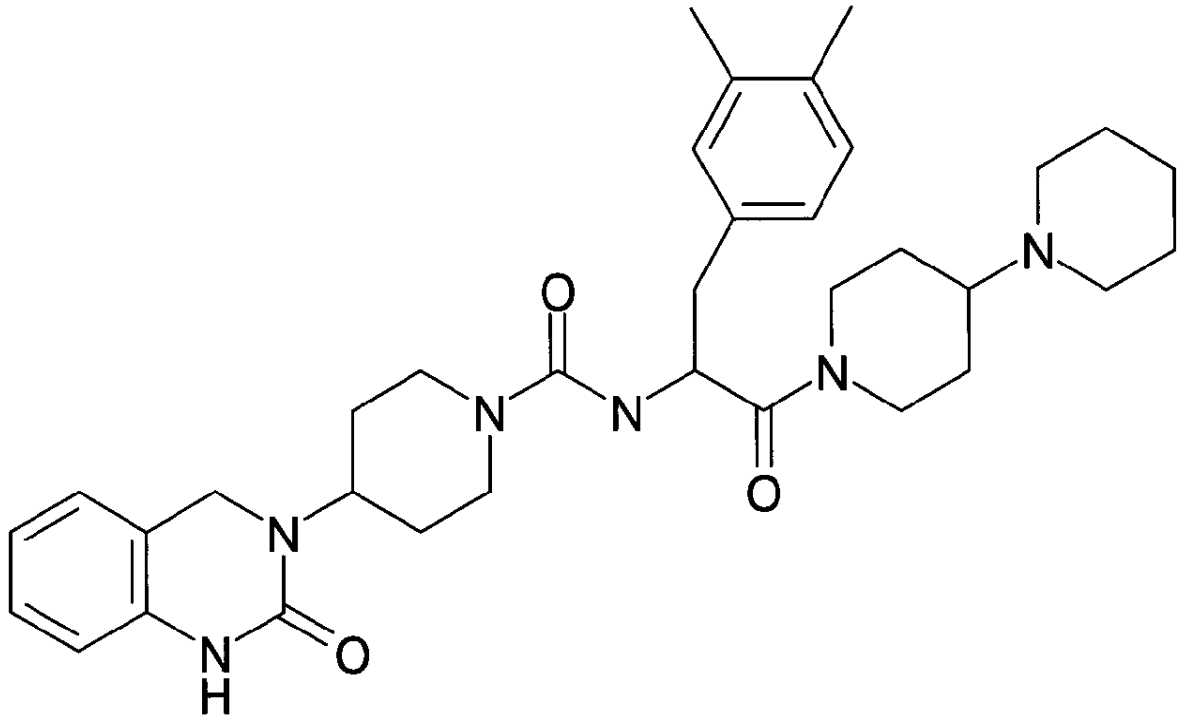
40

【0251】

50

実施例115

4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 [2-[1,4']
 ピピペリジニル-1'-イル-1-(3,4-ジメチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド
 【化263】



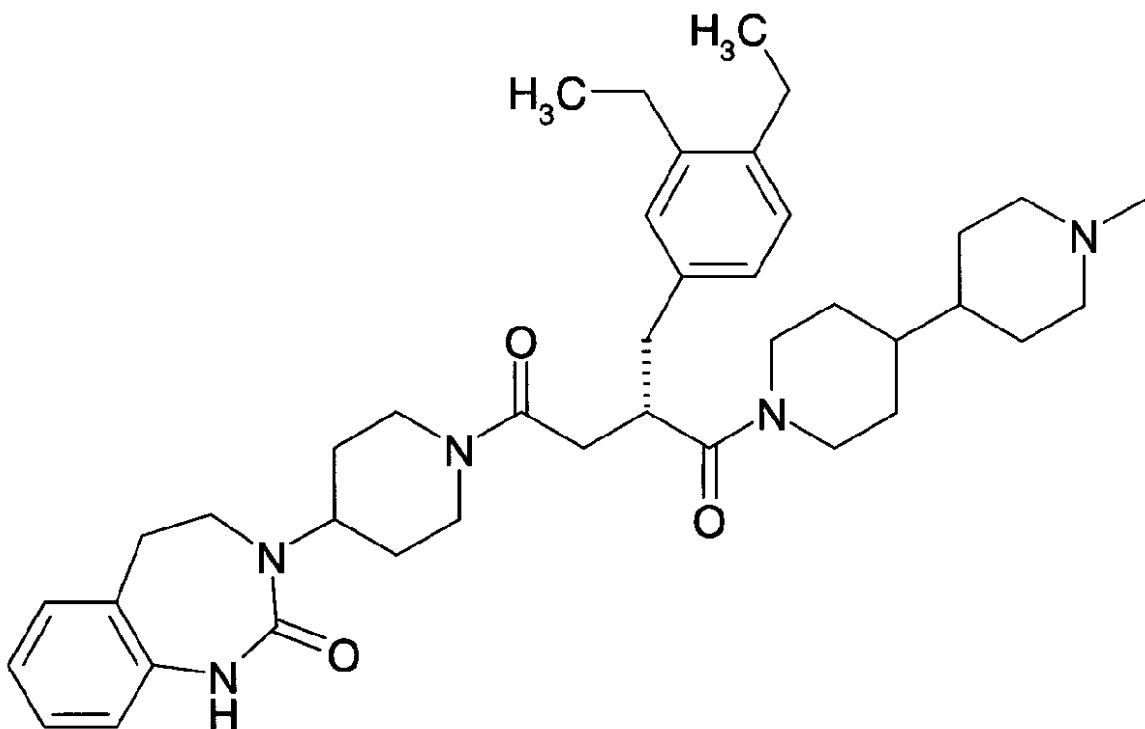
10

20

【0252】

実施例116

(S)-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-1-(1'-メチル-4,4'-ピペリジニル-1-イル)-4-[4-(2-
 オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタ
 ン-1,4-ジオン
 【化264】



30

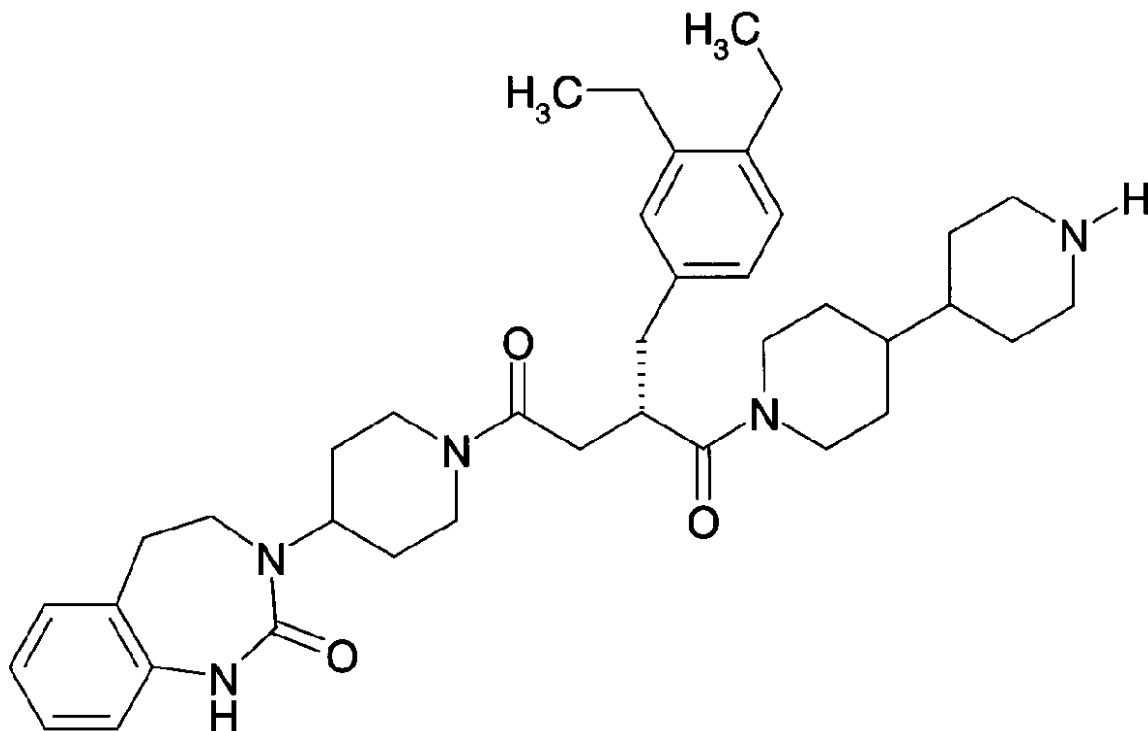
40

【0253】

50

実施例117

(S)-1-4,4'-ピペリジニル-1-イル-2-(3,4-ジエチル-ベンジル)-4-[4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブタン-1,4-ジオン
【化265】



10

20

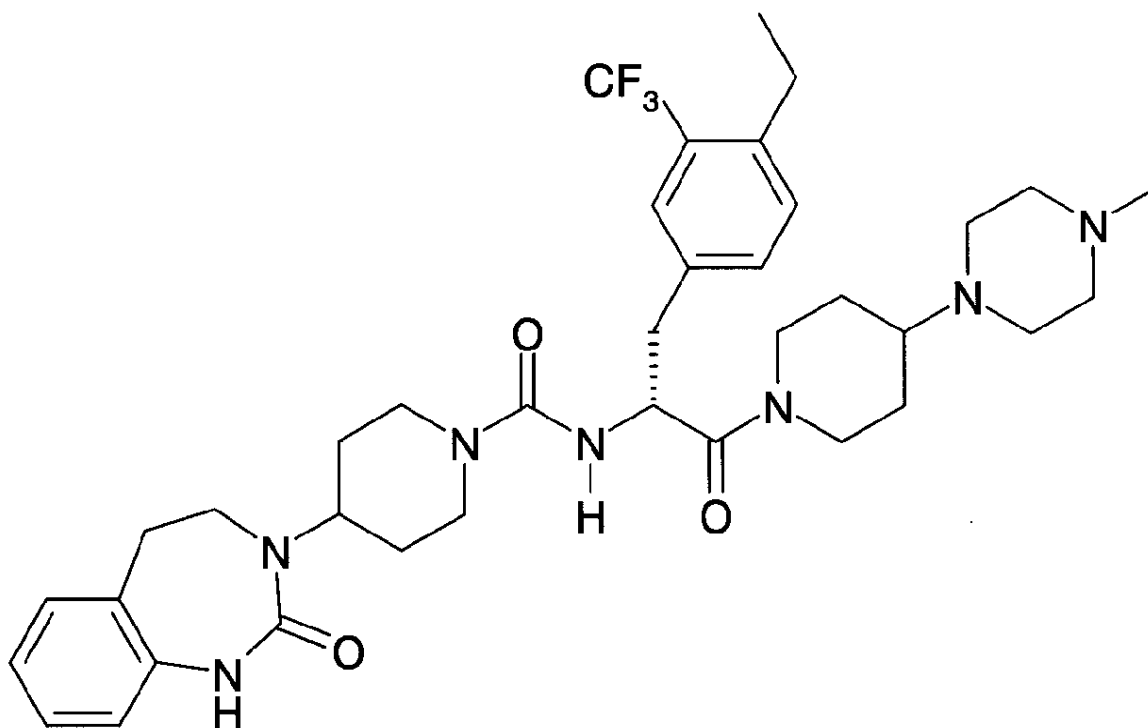
【0254】

実施例118

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(4-エチル-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化266】

30



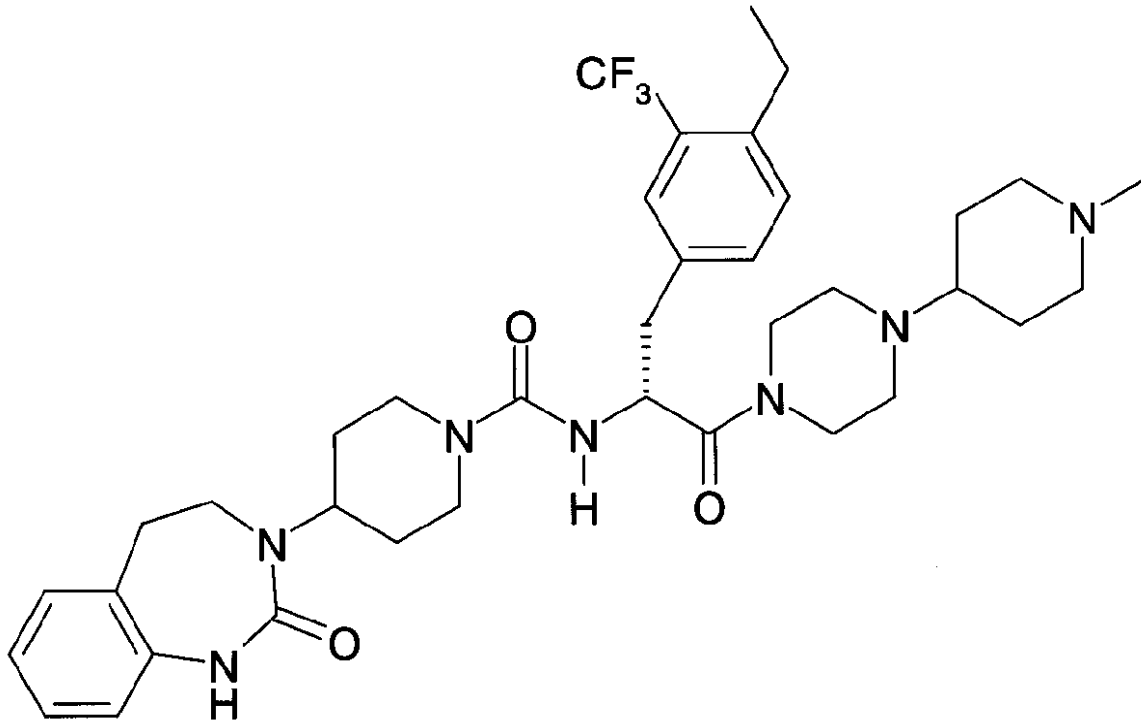
40

【0255】

50

実施例119

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(4-エチル-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
 【化267】



10

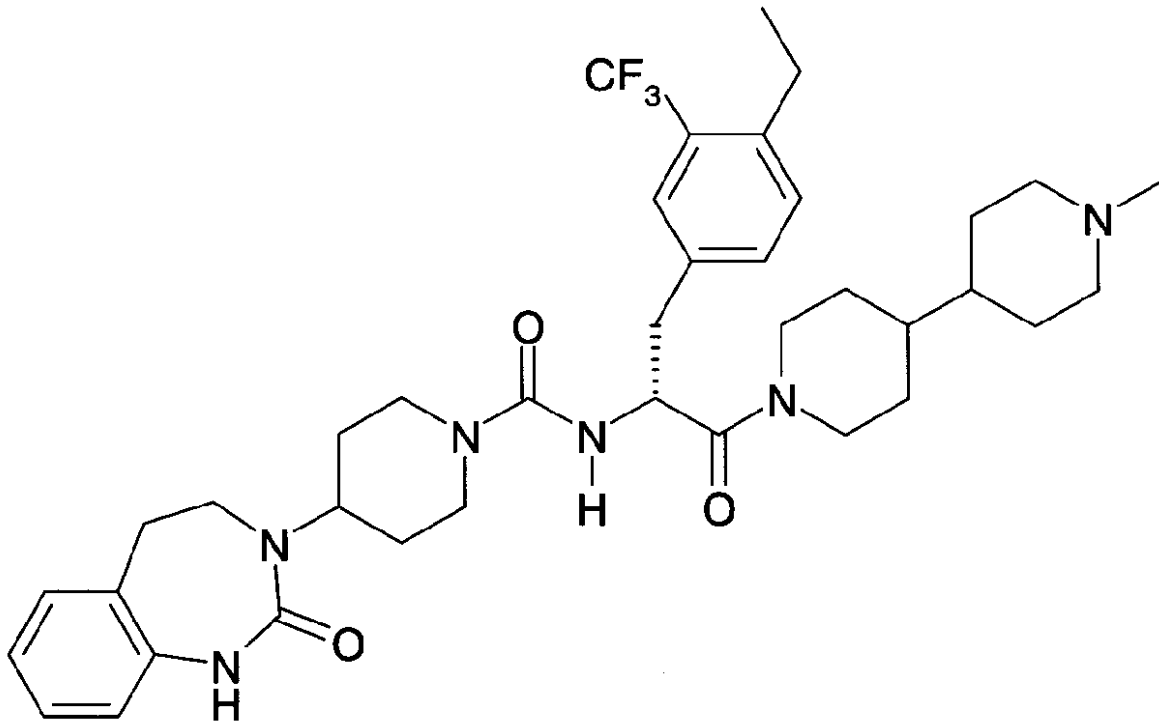
20

【0256】実施例120

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(4-エチル-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-4,4'-ピピペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

30

【化268】



10

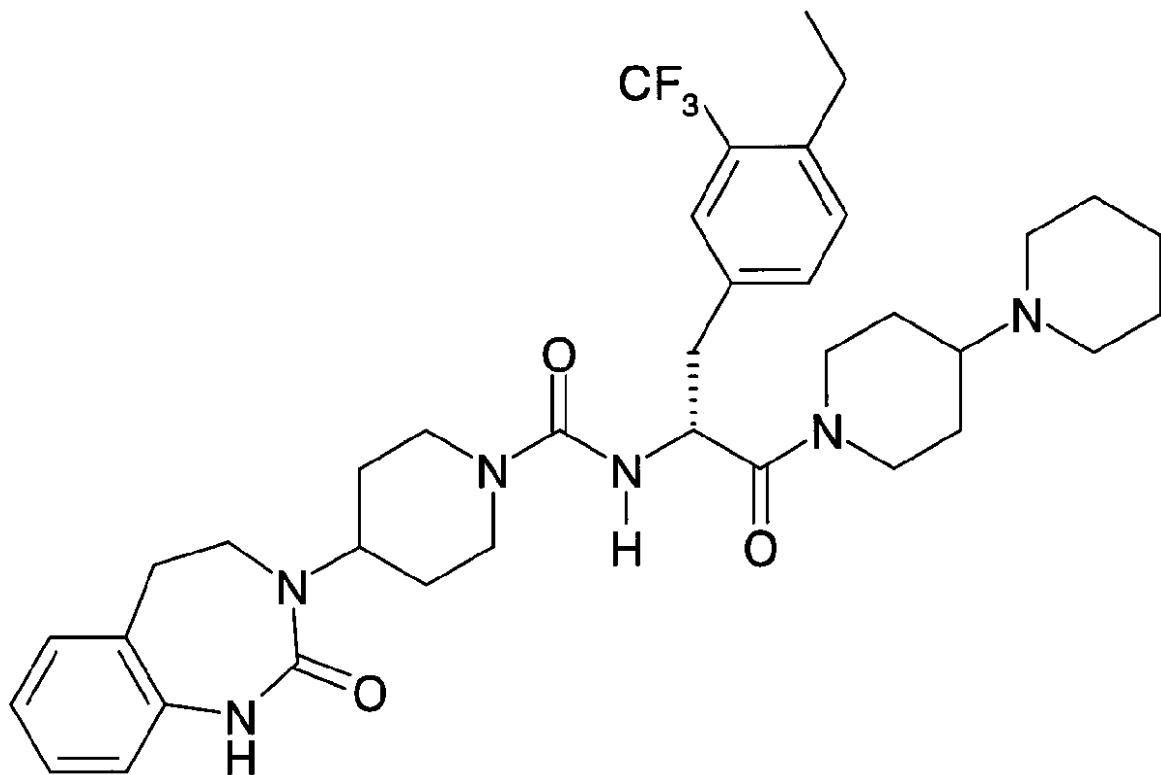
20

【0257】

実施例121

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-1,4'-ビピペリジニル-1'-イル-1-(4-エチル-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化269】



30

40

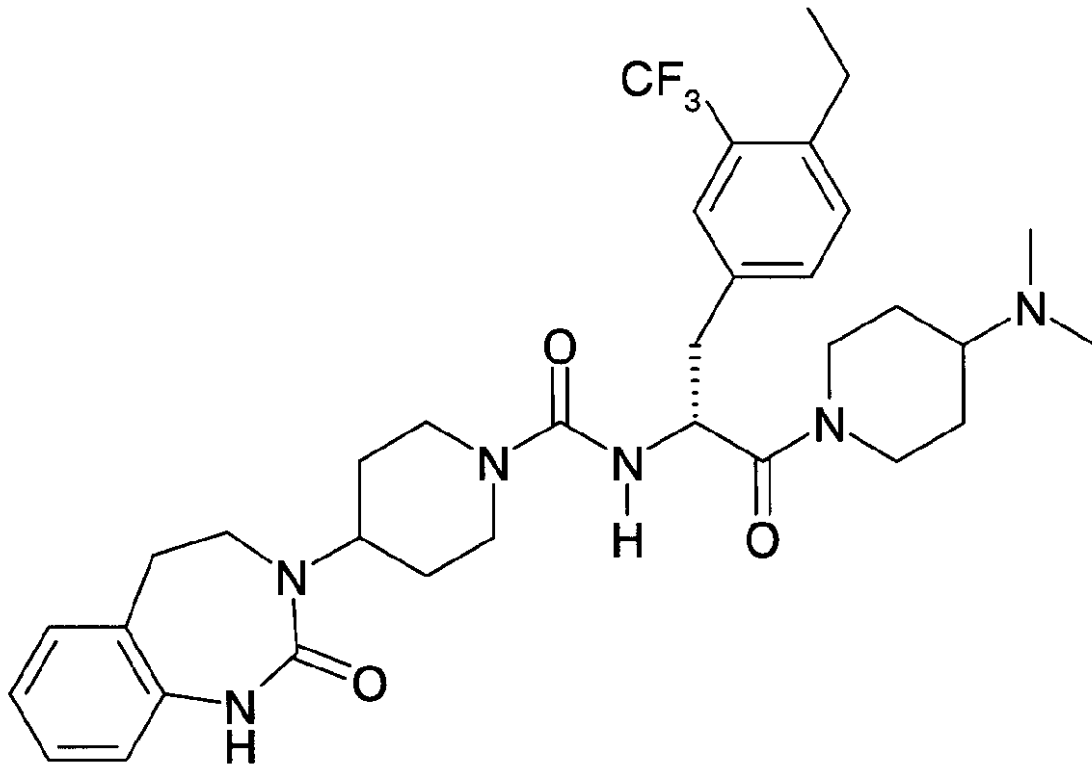
【0258】

実施例122

50

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-1-(4-エチル-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化270】



10

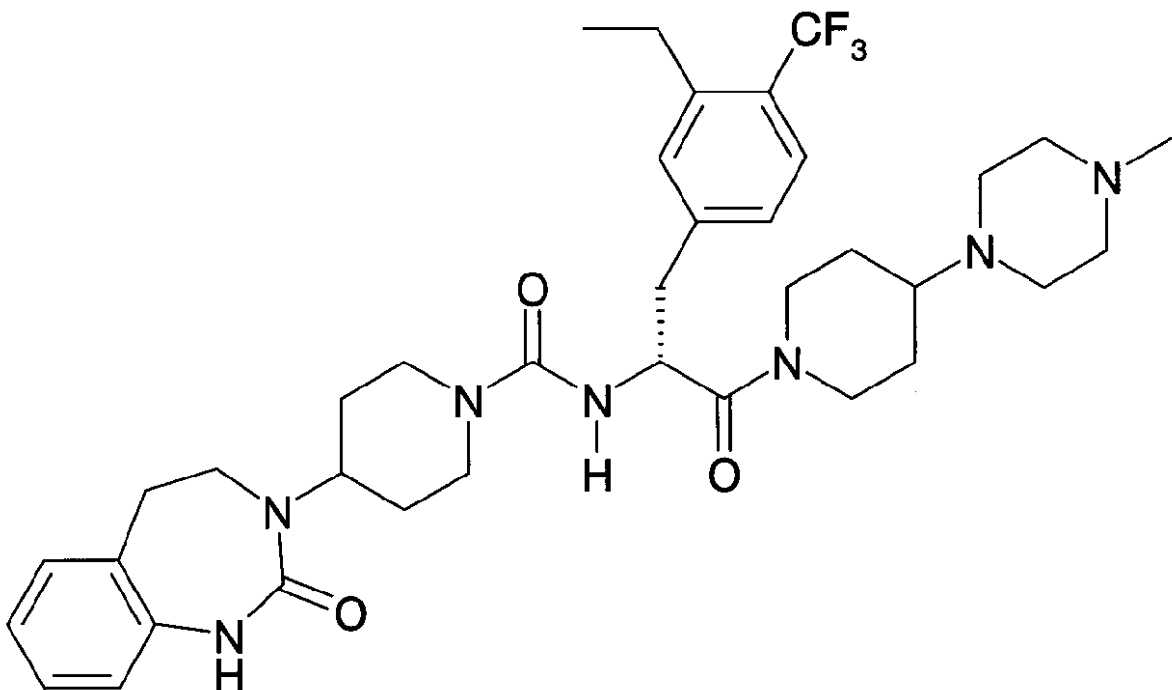
20

【0259】

実施例123

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3-エチル-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-アミド

【化271】



30

40

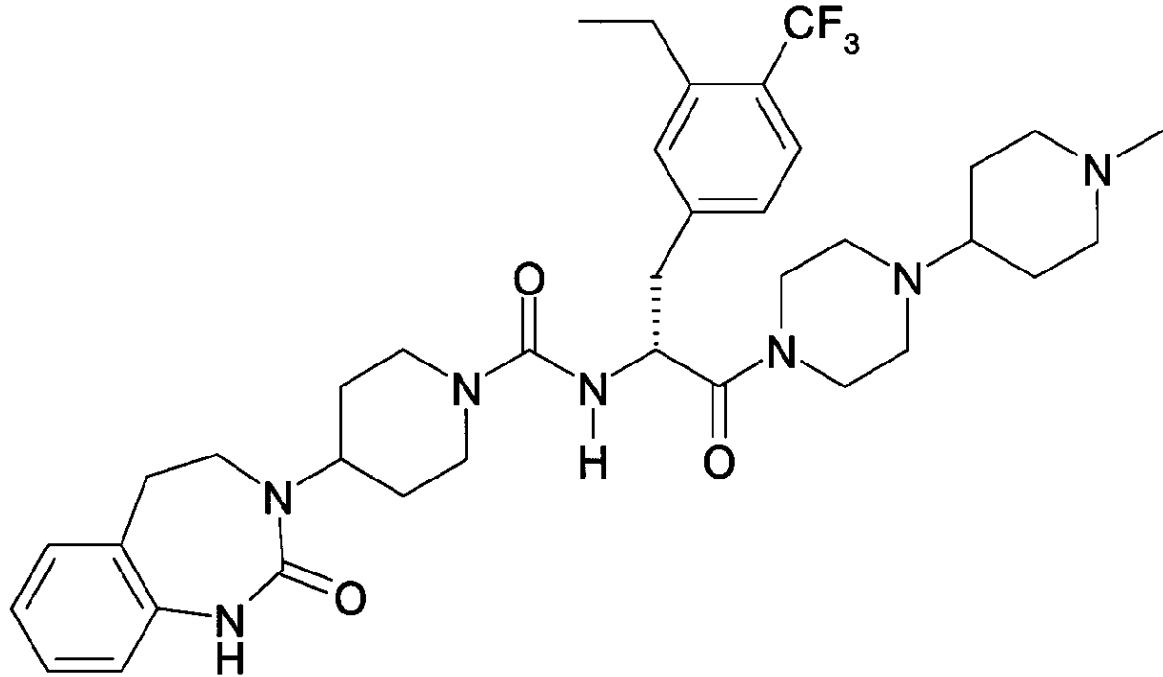
50

【 0 2 6 0 】

実施例124

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-{(R)-1-(3-エチル-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

【化272】



10

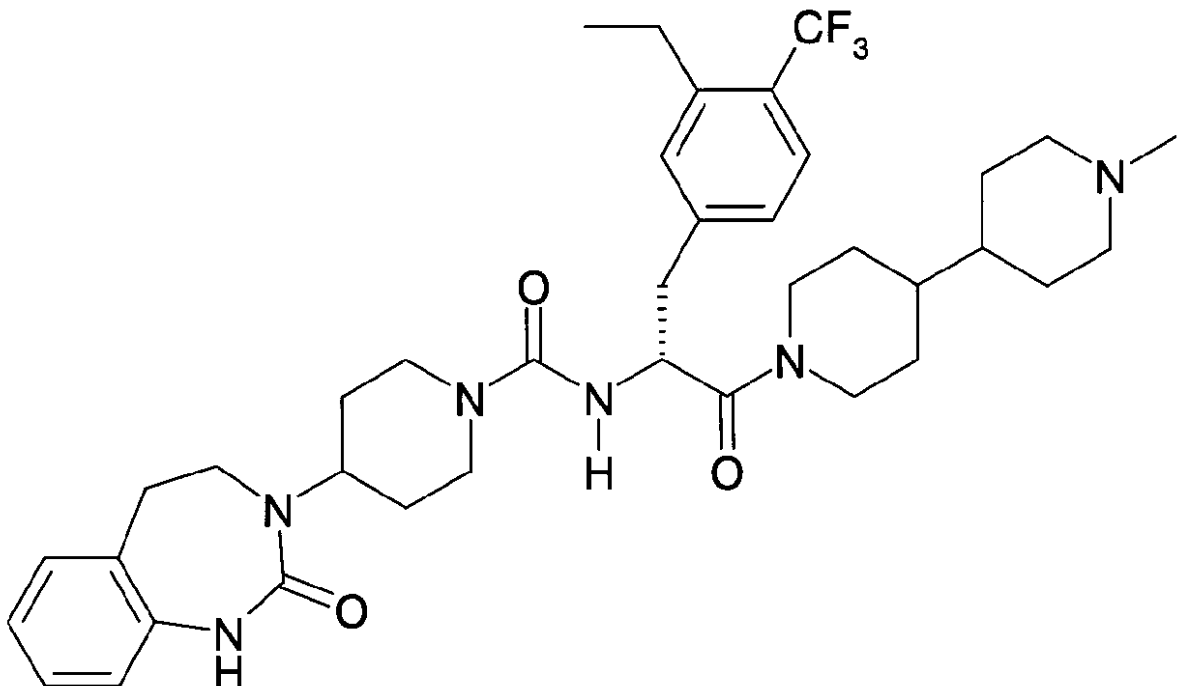
20

【 0 2 6 1 】

実施例125

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-1-(3-エチル-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-(1'-メチル-4,4'-ビピペリジニル-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化273】



30

40

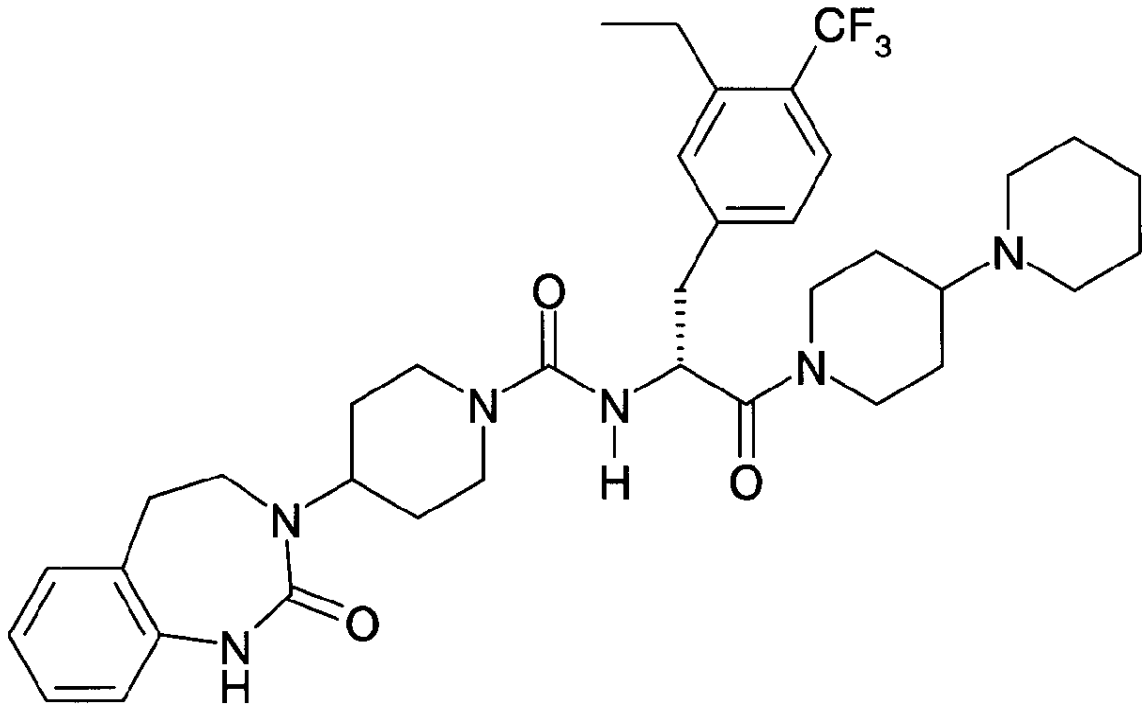
【 0 2 6 2 】

50

実施例126

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-1,4'-ビピペリジニル-1'-イル-1-(3-エチル-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化274】



10

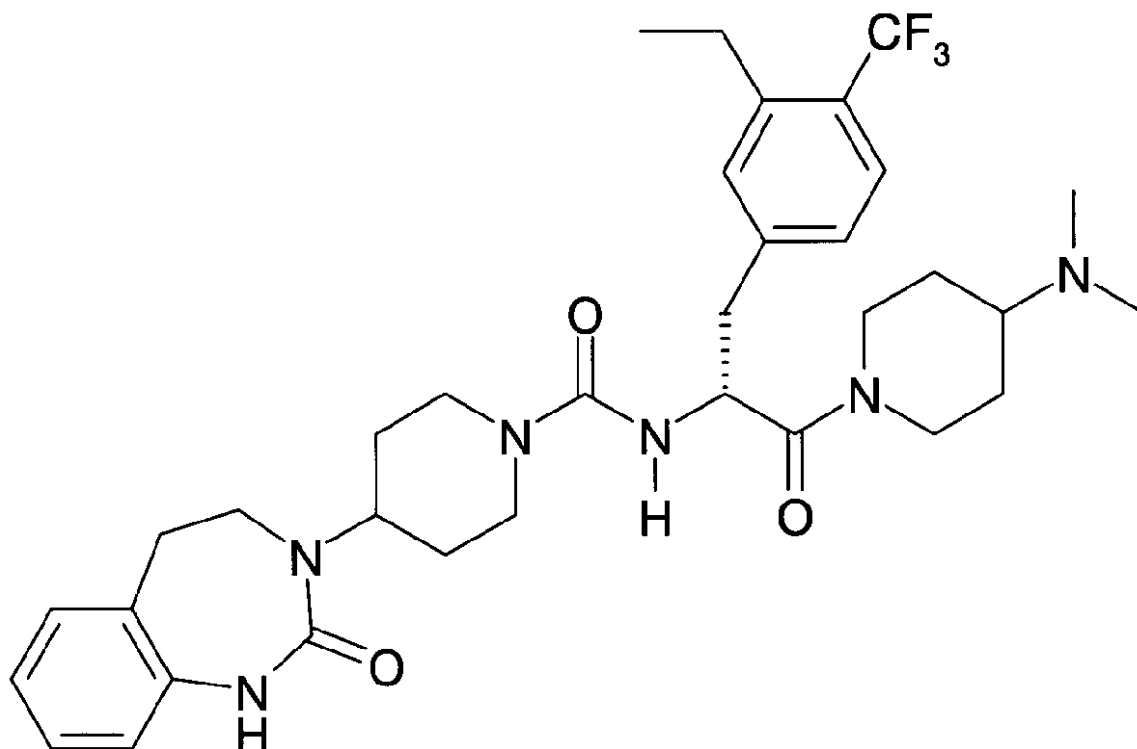
20

【0263】

実施例127

4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-[(R)-2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-1-(3-エチル-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド

【化 2 7 5】



10

20

【 0 2 6 4】

以下の実施例は、一般式(I)のいずれかの所望化合物を活性物質として含む医薬製剤の調製について述べる。

実施例 I

1 mgの活性成分を含有する粉末吸入用カプセル剤

組成：

粉末吸入用 1 カプセルは以下の成分を含む：

活性成分	1.0mg	30
ラクトース	20.0mg	
硬ゼラチンカプセル	<u>50.0mg</u>	
	71.0mg	

調製方法：

活性成分を吸入物質に要求される粒径に粉砕する。粉砕した活性成分をラクトースと均質に混合する。混合物を硬ゼラチンカプセル中に移す。

【 0 2 6 5】

実施例 II

1 mgの活性成分を含有するRespimat(登録商標)用吸入溶液

組成：

1 パフは以下の成分を含む：

活性成分	1.0mg	40
塩化ベンザルコニウム	0.002mg	
エデト酸二ナトリウム	0.0075mg	
純水を加えて	15.0 μl	

調製方法：

活性成分と塩化ベンザルコニウムを水に溶かし、Respimat(登録商標)カートリッジ中に移す。

【 0 2 6 6】

実施例 III

50

1 mgの活性成分を含有する噴霧器用吸入溶液

組成：

1 バイアルは以下の成分を含む：

活性成分	0.1g
塩化ナトリウム	0.18g
塩化ベンザルコニウム	0.002g
純水を加えて	20.0ml

調製方法：

活性成分、塩化ナトリウム及び塩化ベンザルコニウムを水に溶かす。

【0267】

10

実施例IV1 mgの活性成分を含有する噴霧ガス作用型計量エアゾール

組成：

1 パフは以下の成分を含む：

活性成分	1.0mg
レシチン	0.1%
噴霧ガスを加えて	50.0 µl

調製方法：

微粉化活性成分をレシチンと噴霧ガスの混合物中で均質に懸濁させる。この懸濁液を計量弁を備えた加圧容器中に移す。

【0268】

20

実施例V1 mgの活性成分を含有する経鼻スプレー

組成：

活性成分	1.0mg
塩化ナトリウム	0.9mg
塩化ベンザルコニウム	0.025mg
エデト酸二ナトリウム	0.05mg
純水を加えて	0.1ml

調製方法：

活性成分と賦形剤を水に溶かし、適切な容器に移す。

【0269】

30

実施例VI5 ml当たり 5 mgの活性物質を含有する注射用溶液

組成：

活性物質	5mg
グルコース	250mg
ヒト血清アルブミン	10mg
グリコフロール	250mg
注射用水を加えて	5ml

調製法：

グリコフロールとグルコースを注射用水(WfI)に溶かし；ヒト血清アルブミンを加え；加熱して活性成分を溶かし；WfIで指定量に仕上げ；窒素ガス下でアンプル中に移す。

【0270】

40

実施例VII20ml当たり100mgの活性物質を含有する注射用溶液

組成：

活性物質	100mg
リン酸二水素一カリウム = KH_2PO_4	12mg

50

リン酸水素二ナトリウム	
= Na ₂ H P O ₄ · 2 H ₂ O	2mg
塩化ナトリウム	180mg
ヒト血清アルブミン	50mg
ポリソルベート80	20mg
注射用水を加えて	10ml

調製法：

ポリソルベート80、塩化ナトリウム、リン酸二水素一カリウム及びリン酸水素二ナトリウムを注射用水(WfI)に溶かし；ヒト血清アルブミンを加え；加熱して活性成分を溶かし；WfIで指定量に仕上げ；アンプル中に移す。

10

【 0 2 7 1 】

実施例VIII10mgの活性物質を含有する凍結乾燥剤

組成：

活性物質	10mg
マンニトール	300mg
ヒト血清アルブミン	20mg
注射用水を加えて	2ml

調製法：

マンニトールを注射用水(WfI)に溶かし；ヒト血清アルブミンを加え；加熱して活性成分を溶かし；WfIで指定量に仕上げ；バイアル中に移し；凍結乾燥する。

20

凍結乾燥剤用溶媒：

ポリソルベート80 = Tween 80	20mg
マンニトール	200mg
注射用水を加えて	10ml

調製法：

ポリソルベート80とマンニトールを注射用水(WfI)に溶かし；アンプル中に移す。

【 0 2 7 2 】

実施例IX20mgの活性物質を含有する錠剤

30

組成：

活性物質	20mg
ラクトース	120mg
トウモロコシデンブ	40mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
ポビドン K 25	18mg

調製法：

活性物質、ラクトース及びトウモロコシデンブを均質に混合し；ポビドンの水溶液と顆粒化し；ステアリン酸マグネシウムと混合し；錠剤成形機内で圧縮し；錠剤200mgの質量にする。

40

【 0 2 7 3 】

実施例X20mgの活性物質を含有するカプセル剤

組成：

活性物質	20mg
トウモロコシデンブ	80mg
高分散シリカ	5mg
ステアリン酸マグネシウム	2.5mg

調製法：

活性物質、トウモロコシデンブ及びシリカを均質に混合し；ステアリン酸マグネシウ

50

ムと混合し；カプセル充填機内で3号サイズの硬ゼラチンカプセルに混合物を詰める。

【0274】

実施例XI

50mgの活性物質を含有する座剤

組成：

活性物質 50mg

硬質脂肪(Adeps固相線)適量加えて 1700mg

調製法：

硬質脂肪を約38℃で融かし；粉碎した活性物質をこの溶融硬質脂肪中に均質に分散させ；約35℃に冷却後、チルド型に注ぐ。

10

【0275】

実施例XII

1ml当たり10mgの活性物質を含有する注射用溶液

組成：

活性物質 10mg

マンニトール 50mg

ヒト血清アルブミン 10mg

注射用水を加えて 1ml

調製法：

マンニトールを注射用水(WfI)に溶かし；ヒト血清アルブミンを加え；加熱して活性成分を溶かし；WfIで指定量に仕上げ；窒素ガス下でアンプル中に移す。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K	31/5513 (2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/5513
A 6 1 P	1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	17/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/16
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/36
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/16
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
		A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 ルドルフ クラウス
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン エーシュヴェーク 1 1
- (72)発明者 ミューラー シュテファン ゲオルグ
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン メールツェルシュトラッセ 1 3
- (72)発明者 シュテンカンブ ディルク
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ボニファッツ ローハー ヴェーク 8
- (72)発明者 ルシュテンベルガー フィリップ
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン メールツェルシュトラッセ 8
- (72)発明者 ドライエル アレクサンデル
ドイツ連邦共和国 8 8 4 1 6 オッホゼンハウゼン アプタイシュトラッセ 2 4
- (72)発明者 パウエル エックハルト
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ニッケルスハルデ 1 1
- (72)発明者 シンドラー マルクス
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ボニファッツ ローハー ヴェーク 6
- (72)発明者 アールント キルシュテン
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ローパッハヴェーク 2 2
- (72)発明者 ドーツ ヘンリー
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン フライヘル フォン ケーニツヒ シュトラ
ーセ 6

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特表2000-505100(JP,A)
国際公開第01/010425(WO,A1)
国際公開第00/055154(WO,A1)
THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 2002年 4月19日, 277,16, 14294-14298

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 401/14

C07D 451/04

C07D 471/04

C07D 495/04

A61K 31/33-33/44

CA/REGISTRY(STN)