

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-502690

(P2004-502690A)

(43) 公表日 平成16年1月29日(2004.1.29)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

C O 7 D 473/04

C O 7 D 473/04

4 C O 7 2

A 6 1 K 31/522

A 6 1 K 31/522

4 C O 8 6

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 31/551

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/10

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 305 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-507812 (P2002-507812)

(86) (22) 出願日 平成13年7月4日 (2001.7.4)

(85) 翻訳文提出日 平成14年12月27日 (2002.12.27)

(86) 国際出願番号 PCT/DK2001/000467

(87) 国際公開番号 W02002/002560

(87) 国際公開日 平成14年1月10日 (2002.1.10)

(31) 優先権主張番号 PA 2000 01040

(32) 優先日 平成12年7月4日 (2000.7.4)

(33) 優先権主張国 デンマーク (DK)

(31) 優先権主張番号 60/223, 240

(32) 優先日 平成12年7月4日 (2000.7.4)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391032071

ノボ ノルディスク アクティーゼルスカ  
ブNOVO NORDISK AKTIE  
SELSXABデンマーク国, デーコー-2880 バグ  
スバエルト ノボ アレ (番地なし)

(74) 代理人 100077517

弁理士 石田 敬

(74) 代理人 100092624

弁理士 鶴田 準一

(74) 代理人 100087871

弁理士 福本 積

(74) 代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酵素DPP-IVのインヒビターである複素環式化合物

## (57) 【要約】

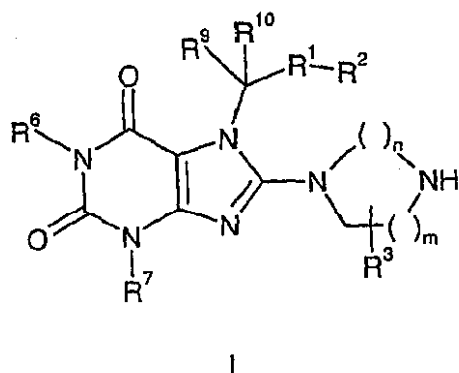
本発明は、酵素DPP-IVの治療的活性及び選択的インヒビター、前記化合物を含んで成る医薬組成物、及びDPP-IVによる不活性化を受けるタンパク質に関連する疾病、例えばII型糖尿病及び肥満を処理するための医薬の製造のためへのそのような化合物の使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式 I :

## 【化 1】



10

[ 式中、n 及び m は独立して、1 又は 2 であり；

20

R<sup>1</sup> は、C = O；C = S；C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル；C<sub>2</sub> アルケニル；C<sub>2</sub> アルキニル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル；アリール；アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；ヘテロアリール；ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルは独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換されていてもよく；

R<sup>2</sup> は、H；C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキル；C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> アルケニル；C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> アルキニル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル；アリール；アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；ヘテロアリール；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；- SH；- SR<sup>5</sup>；- SOR<sup>5</sup>；- SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>；カルボキシ；- CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>；- CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキルオキシ；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニルオキシ；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニルオキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、又はヘテロアリールオキシは独立して、1 又は複数の R<sup>11</sup> により任意に置換されていてもよく；

30

R<sup>3</sup> は、H；C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル；アリール；アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；ヘテロアリール；C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> - アルキル - O - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル；カルボキシ；シアノ；ニトロ；ハロゲン；ヒドロキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ヘテロアリール C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ヘテロアリール又はアルキル - O - アルキルは独立して、1 又は複数の R<sup>12</sup> により任意に置換されていてもよく；同じ炭素原子に結合される 2 つの R<sup>3</sup> はスピロ系を形成することができ；

40

R<sup>4</sup>，R<sup>11</sup>，R<sup>12</sup> 及び R<sup>17</sup> は独立して、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリール；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；トリフルオロメチル；N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>；= O；= S；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキルオキシ；C<sub>2</sub> - C

50

$R^1$  は、アルケニルオキシ； $C_2 - C_{10}$  アルキニルオキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、又はヘテロアリールオキシは独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換されていてもよく；同じ炭素原子に結合される2つの $R^4$ はスピロ複素環式系、好ましくはヒダントイン、チオヒダントイン、オキサゾリジン - 2, 5 - ジオンを形成することができ；

$R^5$  は、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；アリール -  $C_1 - C_5$  アルキル；ヘテロアリール；ヘテロアリール -  $C_1 - C_5$  アルキルであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルは独立して、1又は複数の $R^{14}$ により任意に置換されていてもよく；

$R^6$  は、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール又はヘテロアリールは独立して、1又は複数の $R^{15}$ により任意に置換されていてもよく；

$R^7$  は、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール又はヘテロアリールは独立して、1又は複数の $R^{16}$ により任意に置換されていてもよく；

$R^8$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  及び  $R^{16}$  は独立して、H；ニトロ； $-OCH_3$ ；シアノ；ハロゲン； $-OH$ ； $-SH$ ； $-SCH_3$  であり；

$R^9$  は、H；ハロゲン； $C_1 - C_{10}$  アルキル又はアリールであり、ここでアルキル又はアリールは独立して、1又は複数の $R^{17}$ により任意に置換されていてもよく；

$R^{10}$  は、H；ハロゲンであり；又は

$R^9$  及び  $R^{10}$  は、シクロプロピル環を形成するために連結されていてもよく；

$R^{13}$  は、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル又はアリールである ]

で表される化合物（但し、次の化合物：

1, 3 - ジメチル - 7 - (2 - オキシ - プロピル) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

1, 3, 1', 3', 7' - ペンタメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7, 3', 7' - テトラヒドロ - 7, 8' - メタンジイル - ビス - プリン - 2, 6 - ジオン；

3, 4, 5 - トリメトキシ - 安息香酸 2 - (1, 3 - ジメチル - 2, 6 - ジオキシ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イル) - エチルエステル；

7 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - プロピル] - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

7 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - エチル] - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

7 - ベンジル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

7 - (4 - クロロ - ベンジル) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

7 - (2 - クロロ - ベンジル) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

7 - エチル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

10

20

30

40

50

3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 7 - ジプロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 3 - メチル - 7 - ( 3 - メチル - ブチル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ブチル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 3 - メチル - 7 - ( 3 - フェニル - プロピル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ブト - 2 - エニル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ( 3 - クロロ - ブト - 2 - エニル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 5 - ジオン ;  
 7 - ヘブチル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 3 - メチル - 7 - ( 1 - フェニル - エチル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 3 - メチル - 7 - ( 3 - メチル - ベンジル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 3 - メチル - 7 - プロピル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 及び  
 3 - メチル - 7 - ペンチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオンが除外される )、又は医薬的に許容できる酸又は塩基とのその塩。

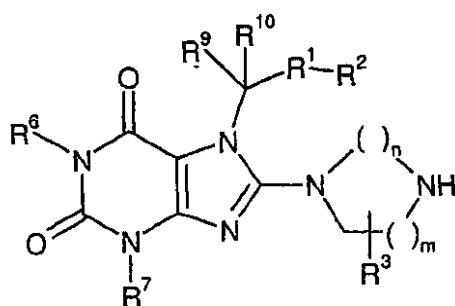
10

20

## 【請求項 2】

下記式 I :

## 【化 2】



I

30

40

[ 式中、n 及び m は独立して、1 又は 2 であり、但し、n が 2 である場合、m もまた、2 であり；

$R^1$  は、C = O ; C = S ;  $C_1 - C_2$  アルキル ;  $C_2$  アルケニル ;  $C_2$  アルキニル ;  $C_3 - C_7$  シクロアルキル ;  $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル ; アリール ; アリール -  $C_1 - C_3$  アルキル ; ヘテロアリール ; ヘテロアリール -  $C_1 - C_3$  アルキルであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール -  $C_1 - C_3$  アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール -  $C_1 - C_3$  アルキルは独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換されていてもよく；

$R^2$  は、H ;  $C_1 - C_7$  アルキル ;  $C_2 - C_7$  アルケニル ;  $C_2 - C_7$  アルキニル ;  $C_3 - C_7$  シクロアルキル ;  $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル ; アリール ; アリール -  $C_1 -$

50

C<sub>3</sub> アルキル；ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；ヘテロアリール；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；-SH；-SR<sup>5</sup>；-SOR<sup>5</sup>；-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>；カルボキシ；-CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>；-CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキルオキシ；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニルオキシ；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニルオキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、又はヘテロアリールオキシは独立して、1又は複数のR<sup>1 1</sup>により任意に置換されていてもよく；

R<sup>3</sup> は、H；C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル；アリール；アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；ヘテロアリール；C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> - アルキル - O - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル；カルボキシ；シアノ；ニトロ；ハロゲン；ヒドロキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ヘテロアリールC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ヘテロアリール又はアルキル - O - アルキルは独立して、1又は複数のR<sup>1 2</sup>により任意に置換されていてもよく；同じ炭素原子に結合される2つのR<sup>3</sup>はスピロ系を形成することができ；

R<sup>4</sup> , R<sup>1 1</sup> , R<sup>1 2</sup> 及びR<sup>1 7</sup> は独立して、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリール；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；トリフルオロメチル；N(R<sup>1 3</sup>)<sub>2</sub>；=O；=S；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキルオキシ；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニルオキシ；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニルオキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、又はヘテロアリールオキシは独立して、1又は複数のR<sup>8</sup>により任意に置換されていてもよく；同じ炭素原子に結合される2つのR<sup>4</sup>はスピロ複素環式系、好ましくはヒダントイン、チオビダントイン、オキサゾリジン - 2, 5 - ジオンを形成することができ；

R<sup>5</sup> は、H；C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル；アリール；アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキル；ヘテロアリール；ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキルであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルは独立して、1又は複数のR<sup>1 4</sup>により任意に置換されていてもよく；

R<sup>6</sup> は、H；C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール又はヘテロアリールは独立して、1又は複数のR<sup>1 5</sup>により任意に置換されていてもよく；

R<sup>7</sup> は、H；C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール又はヘテロアリールは独立して、1又は複数のR<sup>1 6</sup>により任意に置換されていてもよく；

R<sup>8</sup> , R<sup>1 4</sup> , R<sup>1 5</sup> 及びR<sup>1 6</sup> は独立して、H；ニトロ；-OCH<sub>3</sub>；シアノ；ハロゲン；-OH；-SH；-SCH<sub>3</sub>であり；

R<sup>9</sup> は、H；ハロゲン；独立して、1又は複数のR<sup>1 7</sup>により任意に置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキルであり；

R<sup>1 0</sup> は、H；ハロゲンであり；又は

10

20

30

40

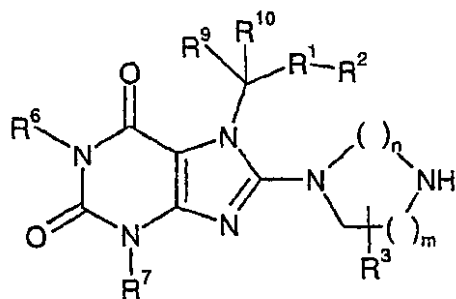
50

$R^9$  及び  $R^{10}$  は、シクロプロピル環を形成するために連結されていてもよく；  
 $R^{13}$  は、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル又はアリールである]  
 で表される化合物、又は医薬的に許容できる酸又は塩基とのその塩。

【請求項 3】

下記式 I：

【化 3】



I

10

20

[ 式中、n 及び m は独立して、1 又は 2 であり；

$R^1$  は、 $C=O$ ； $C=S$ ； $C_1 - C_2$  アルキル； $C_2$  アルケニル； $C_2$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；アリール -  $C_1 - C_3$  アルキル；ヘテロアリール；ヘテロアリール -  $C_1 - C_3$  アルキルであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール -  $C_1 - C_3$  アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール -  $C_1 - C_3$  アルキルは独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換されていてもよく；

$R^2$  は、H； $C_1 - C_7$  アルキル； $C_2 - C_7$  アルケニル； $C_2 - C_7$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；アリール -  $C_1 - C_3$  アルキル；ヘテロアリール -  $C_1 - C_3$  アルキル；ヘテロアリール；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ； $-SH$ ； $-SR^5$ ； $-SOR^5$ ； $-SO_2R^5$ ；カルボキシ； $-CO_2R^4$ ； $-CON(R^5)_2$ ； $C_1 - C_{10}$  アルキルオキシ； $C_2 - C_{10}$  アルケニルオキシ； $C_2 - C_{10}$  アルキニルオキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール -  $C_1 - C_3$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール -  $C_1 - C_3$  アルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、又はヘテロアリールオキシは独立して、1 又は複数の  $R^{11}$  により任意に置換されていてもよく；

$R^3$  は、 $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；アリール -  $C_1 - C_3$  アルキル；ヘテロアリール -  $C_1 - C_3$  アルキル；ヘテロアリール； $C_1 - C_{10}$  - アルキル -  $O - C_1 - C_6$  アルキル；カルボキシ；シアノ；ニトロ；ハロゲン；ヒドロキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール -  $C_1 - C_3$  アルキル、ヘテロアリール  $C_1 - C_3$  アルキル、ヘテロアリール又はアルキル -  $O -$  アルキルは独立して、1 又は複数の  $R^{12}$  により任意に置換されていてもよく；同じ炭素原子に結合される 2 つの  $R^3$  はスピロ系を形成することができ；

$R^4$ ， $R^{11}$ ， $R^{12}$  及び  $R^{17}$  は独立して、 $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテ

30

40

50

ロアルキル；アリール；ヘテロアリール；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；トリフルオロメチル； $N(R^{1-3})_2$ ； $=O$ ； $=S$ ； $C_2 - C_{10}$  アルキルオキシ； $C_2 - C_{10}$  アルケニルオキシ； $C_2 - C_{10}$  アルキニルオキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、又はヘテロアリールオキシは独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換されていてもよく；同じ炭素原子に結合される2つの $R^4$ はスピロ複素環式系、好ましくはヒダントイン、チオビダントイン、オキサゾリジン - 2, 5 - ジオンを形成することができ；

$R^5$  は、 $H$ ； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；アリール -  $C_1 - C_5$  アルキル；ヘテロアリール；ヘテロアリール -  $C_1 - C_5$  アルキルであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルは独立して、1又は複数の $R^{1-4}$ により任意に置換されていてもよく；

$R^6$  は、 $H$ ； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール又はヘテロアリールは独立して、1又は複数の $R^{1-5}$ により任意に置換されていてもよく；

$R^7$  は、 $H$ ； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール又はヘテロアリールは独立して、1又は複数の $R^{1-6}$ により任意に置換されていてもよく；

$R^8$ 、 $R^{1-4}$ 、 $R^{1-5}$  及び  $R^{1-6}$  は独立して、 $H$ ；ニトロ； $-OCH_3$ ；シアノ；ハロゲン； $-OH$ ； $-SH$ ； $-SCH_3$  であり；

$R^9$  は、 $H$ ；ハロゲン；独立して、1又は複数の $R^{1-7}$ により任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$  アルキルであり；

$R^{1-0}$  は、 $H$ ；ハロゲンであり；又は

$R^9$  及び  $R^{1-0}$  は、シクロプロピル環を形成するために連結され得；

$R^{1-3}$  は、 $H$ ； $C_1 - C_{10}$  アルキル又はアリールである]

で表される化合物、又は医薬的に許容できる酸又は塩基とのその塩。

#### 【請求項4】

前記  $R^1$  が、 $C=O$ ； $C_1 - C_2$  アルキル； $C_2$  アルケニル； $C_2$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；又はヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、又はヘテロアリールが独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されていてもよい請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

#### 【請求項5】

前記  $R^1$  が、 $C=O$ ； $C_1 - C_2$  アルキル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル；アリール；又はヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールが独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されていてもよい請求項4記載の化合物。

#### 【請求項6】

前記  $R^1$  が、 $C=O$ ；又は独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたアリールである請求項5記載の化合物。

#### 【請求項7】

前記  $R^1$  が、独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたアリールである請求項6記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 8】

前記  $R^1$  が、アリールである請求項 7 記載の化合物。

## 【請求項 9】

前記  $R^1$  が、フェニルである請求項 7 記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R^2$  が、H； $C_1 - C_7$  アルキル； $C_2 - C_7$  アルケニル； $C_2 - C_7$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリール；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ； $-SH$ ； $-SR^5$ ； $-SOR^5$ ； $-SO_2R^5$ ； $-CO_2R^4$ ； $C_1 - C_{10}$  アルキルオキシ； $C_2 - C_{10}$  アルケニルオキシ； $C_2 - C_{10}$  アルキニルオキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、又はアルキニルオキシは独立して、1又は複数の  $R^{11}$  により任意に置換されていてもよい請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 11】

$R^2$  が、H； $C_1 - C_7$  アルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；シアノ；ハロゲン；ニトロ； $-SR^5$ ； $-SO_2R^5$ ； $-CO_2R^4$ ；又は  $C_1 - C_{10}$  アルキルオキシであり、ここで個々のアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、又はアルキルオキシは独立して、1又は複数の  $R^{11}$  により任意に置換される請求項 10 項記載の化合物。

## 【請求項 12】

$R^2$  が、H； $C_1 - C_7$  アルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；シアノ；ハロゲン； $-CO_2R^4$ ；又は  $C_1 - C_{10}$  アルキルオキシであり、ここで個々のアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、又はアルキルオキシは独立して、1又は複数の  $R^{11}$  により任意に置換されていてもよい請求項 11 項記載の化合物。

## 【請求項 13】

$R^2$  が、H； $C_1 - C_7$  アルキル；シアノ；ハロゲン又は  $C_1 - C_{10}$  アルキルオキシであり、ここで個々のアルキル、又はアルキルオキシは独立して、1又は複数の  $R^{11}$  により任意に置換されていてもよい請求項 12 項記載の化合物。

## 【請求項 14】

$R^2$  が、H；シアノ；又はハロゲンである請求項 13 項記載の化合物。

## 【請求項 15】

$R^2$  が、H である請求項 14 項記載の化合物。

## 【請求項 16】

$R^3$  が、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル；アリール； $C_1 - C_{10}$  - アルキル - O -  $C_1 - C_6$  アルキル；シアノ；ニトロ；ハロゲン；ヒドロキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、又はアルキル - O - アルキルは独立して、1又は複数の  $R^{12}$  により任意に置換されていてもよく；同じ炭素原子に結合される 2 つの  $R^3$  はスピロ系を形成することができる請求項 1，2 及び 4～15 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 17】

$R^3$  が、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_1 - C_{10}$  - アルキル - O -  $C_1 - C_6$  アルキル；ヒドロキシであり、ここで個々のアルキル、又はアルキル - O - アルキルは独立して、1又は複数の  $R^{12}$  により任意に置換され；同じ炭素原子に結合される 2 つの  $R^3$  はスピロ系を形成することができる請求項 16 項記載の化合物。

## 【請求項 18】

$R^3$  が、H；又は独立して、1又は複数の  $R^{12}$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキルであり；同じ炭素原子に結合される 2 つの  $R^3$  はスピロ系を形成することができる請求項 17 項記載の化合物。

## 【請求項 19】

10

20

30

40

50



$R^3$  が、H；又は  $C_1 - C_{10}$  アルキルである請求項 18 項記載の化合物。

【請求項 20】

$R^3$  が、メチル、エチル又はイソプロピルである請求項 19 項記載の化合物。

【請求項 21】

$R^3$  が、H である請求項 19 項記載の化合物。

【請求項 22】

$R^3$  が、 $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル；アリール； $C_1 - C_{10}$  - アルキル - O -  $C_1 - C_6$  アルキル；シアノ；ニトロ；ハロゲン；ヒドロキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、又はアルキル - O - アルキルは独立して、1 又は複数の  $R^{1,2}$  により任意に置換されていてもよく；同じ炭素原子に結合される 2 つの  $R^3$  はスピロ系を形成することができる請求項 16 項記載の化合物。 10

【請求項 23】

$R^3$  が、 $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_1 - C_{10}$  - アルキル - O -  $C_1 - C_6$  アルキル；ヒドロキシであり、ここで個々のアルキル、又はアルキル - O - アルキルは独立して、1 又は複数の  $R^{1,2}$  により任意に置換され；同じ炭素原子に結合される 2 つの  $R^3$  はスピロ系を形成することができる請求項 22 項記載の化合物。

【請求項 24】

$R^3$  が、独立して、1 又は複数の  $R^{1,2}$  により任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{10}$  アルキルであり；同じ炭素原子に結合される 2 つの  $R^3$  はスピロ系を形成することができる請求項 23 項記載の化合物。 20

【請求項 25】

$R^3$  が、 $C_1 - C_{10}$  アルキルである請求項 24 項記載の化合物。

【請求項 26】

$R^3$  が、メチル、エチル又はイソプロピルである請求項 30 項記載の化合物。

【請求項 27】

$R^4$  が、 $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル；アリール；ヘテロアリール；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールは独立して、1 又は複数の  $R^8$  により任意に置換される請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 項記載の化合物。 30

【請求項 28】

$R^4$  が、 $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル；又は  $C_2 - C_{10}$  アルキニルであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、又はアルキニルは独立して、1 又は複数の  $R^8$  により任意に置換される請求項 27 項記載の化合物。

【請求項 29】

$R^4$  が、1 又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキルである請求項 28 項記載の化合物。

【請求項 30】

$R^4$  が、 $C_1 - C_{10}$  アルキルである請求項 29 項記載の化合物。 40

【請求項 31】

$R^4$  が、メチルである請求項 30 項記載の化合物。

【請求項 32】

$R^5$  が、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル；アリール；ヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールは独立して、1 又は複数の  $R^{1,4}$  により任意に置換される請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 33】

$R^5$  が、 $C_1 - C_{10}$  アルキル又はアリールであり、ここで個々のアルキル又はアリール 50

は独立して、1又は複数の $R^{14}$ により任意に置換される請求項32項記載の化合物。

【請求項34】

$R^6$ が、H； $C_1 - C_{10}$ アルキル； $C_2 - C_{10}$ アルケニル； $C_2 - C_{10}$ アルキニル； $C_3 - C_7$ シクロアルキル又はアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はアリールは独立して、1又は複数の $R^{15}$ により任意に置換される請求項1～33のいずれか1項記載の化合物。

【請求項35】

$R^6$ が、H； $C_1 - C_{10}$ アルキル；又は $C_2 - C_{10}$ アルケニルであり、ここで個々のアルキル、又はアルケニルは独立して、1又は複数の $R^{15}$ により任意に置換される請求項34項記載の化合物。

10

【請求項36】

$R^6$ が、H；又は独立して、1又は複数の $R^{15}$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルである請求項35項記載の化合物。

【請求項37】

$R^6$ が、Hである請求項36項記載の化合物。

【請求項38】

$R^6$ が、独立して、1又は複数の $R^{15}$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルである請求項36項記載の化合物。

【請求項39】

$R^6$ が、 $C_1 - C_{10}$ アルキルである請求項38項記載の化合物。

20

【請求項40】

$R^6$ が、メチルである請求項39項記載の化合物。

【請求項41】

$R^7$ が、H； $C_1 - C_{10}$ アルキル； $C_2 - C_{10}$ アルケニル； $C_2 - C_{10}$ アルキニルであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、又はアルキニルは独立して、1又は複数の $R^{16}$ により任意に置換される請求項1～40のいずれか1項記載の化合物。

【請求項42】

$R^7$ が、独立して、1又は複数の $R^{16}$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルである請求項41項記載の化合物。

【請求項43】

$R^7$ が、 $C_1 - C_{10}$ アルキルである請求項42項記載の化合物。

30

【請求項44】

$R^8$ が、 $-OCH_3$ である請求項1～43のいずれか1項記載の化合物。

【請求項45】

$R^9$ が、アリールである請求項1～44のいずれか1項記載の化合物。

【請求項46】

$R^{11}$ が、 $C_1 - C_{10}$ アルキル；アリール；シアノ；ハロゲンであり、ここで個々のアルキル又はアリールは独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換される請求項1～45のいずれか1項記載の化合物。

【請求項47】

$R^{11}$ が、ハロゲンである請求項46項記載の化合物。

40

【請求項48】

$R^{12}$ が、 $C_1 - C_{10}$ アルキル； $C_2 - C_{10}$ アルケニル； $C_2 - C_{10}$ アルキニル；アリール；ヘテロアリール；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールは独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換される請求項1～47のいずれか1項記載の化合物。

【請求項49】

$R^{12}$ が、アリール；ヘテロアリール；又はヒドロキシであり、ここで個々のアリール及びヘテロアリールは独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換される請求項48項記載の化合物。

50

## 【請求項 50】

R<sup>1 2</sup> が、フェニル、ピリジル又はピロリジニルである請求項 49 項記載の化合物。

## 【請求項 51】

R<sup>1 2</sup> が、ヒドロキシである請求項 49 項記載の化合物。

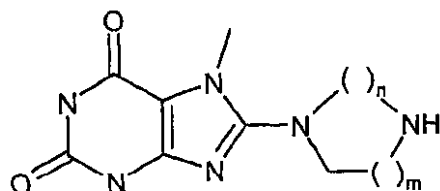
## 【請求項 52】

R<sup>1 2</sup> が、ハロゲンである請求項 1 ~ 51 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 53】

1. 下記式 I I I :

## 【化 4】



III

10

20

[ 式中、n 及び m は独立して、1 又は 2 である ] で表される構造要素を含み；

2. 500 ドルトン又はそれ以下の分子量を有し；

3. 500 n M 又はそれ以下の D D P - I V 阻害定数 K I を有する 3 種の基準のすべてを満たす化合物。

## 【請求項 54】

7 - ベンジル - 8 - ( 6 - ヒドロキシメチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；

7 - ベンジル - 8 - ( 6 - ヒドロキシ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；

7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ヒドロキシメチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；

7 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；

1 , 3 - ジメチル - 7 - ( 4 - メチルベンジル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；

3 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロプリン - 7 - イルメチル ) ベンゾニトリル；

2 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロプリン - 7 - イルメチル ) ベンゾニトリル；

1 , 3 - ジメチル - 7 - ( 1 - フェニルエチル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；

7 - ( 2 - ヨードベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；

1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - ( 2 - トリフルオロメチルベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；

1 , 3 - ジメチル - 7 - ナフタレン - 1 - イルメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；

1 , 3 - ジメチル - 7 - ナフタレン - 2 - イルメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 ,

50

- 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ( 3 - プロモベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 1 , 3 - ジメチル - 7 - ( 2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 2 - ( 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 10 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ) - ベンゾニトリル ;
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ( 2 - ジフルオロメトキシ - ベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - ベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - ( 2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - ( 2 - トリフルオロメチルスルファ 20 ニル - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 4 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イル ) - ブチロニトリル ;
- ( R ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;
- ( S ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ベンジル - 8 - ( 6 , 9 - ジアザスピロ [ 4 , 5 ] デク - 9 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ベンジル - 8 - ( ピペラジン - 3 - スピロ - 3 ' - ビシクロ [ 2 , 2 , 1 ] ヘプタン 30 - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - メトキシ - ベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 7 - ナフタレン - 1 - イルメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - フルオロ - ベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 7 - ( 2 - メチル - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ( 2 - クロロ - ベンジル ) - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチ 40 ル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ( 2 - プロモ - ベンジル ) - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 7 - ( 2 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 7 - ( 2 - ニトロ - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 - ベンジル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - ( 2 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 , 7 - ジベンジル - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 50

- , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 - ベンジル - 7 - フェネチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 , 7 - ジベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼペン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼペン - 1 - イル - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 , 7 - ジベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - プロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 , 7 - ジベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 10
- 2 - ( 3 , 7 - ジベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - プリン - 1 - イル ) - N , N - ジエチル - アセトアミド ;
- 1 , 3 , 7 - トリベンジル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 1 , 3 , 7 - トリベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- ( S ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ベンジルオキシメチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ; 20
- 3 , 7 - ジベンジル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - プロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 , 7 - ジベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - プロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 , 7 - ジベンジル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 , 7 - ジベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 2 - ( 3 - ベンジル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ) - ベンゾニトリル ; 30
- 2 - ( 3 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ) - ベンゾニトリル ;
- 2 - ( 3 - ベンジル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ) - ベンゾニトリル ;
- 2 - ( 3 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ) - ベンゾニトリル ;
- 3 - ベンジル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 1 - プロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 40
- 3 - ベンジル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ベンジル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - プロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - プロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ベンジル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 50

- 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ -  
 プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - プロピル - 1 ,  
 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ) - ベンゾニトリル ;
- 2 - ( 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 - プロ  
 ピル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ) - ベンゾニトリル ;
- 2 - ( 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - イル - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ  
 - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ) - ベンゾニトリル ;
- 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - プロピル  
 - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 10
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 1  
 - プロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒ  
 ドロ - プリン - 2 , 8 - ジオン ;
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 3  
 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 3 - ヒドロキシ - プロピル  
 ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 - エトキシ - エチル ) -  
 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 20
- 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - ( 3 - フェニル  
 - アリル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - ( 2 - オキソ -  
 2 - フェニル - エチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 2 - ( 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオ  
 キソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラ - プリン - 1 - イルメチル ) - ベンゾニトリル ;
- ( 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ  
 - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - プリン - 1 - イル ) - アセトニトリル ;
- 3 - メチル - 7 - ( 2 - メチル - チアゾール - 4 - イルメチル ) - 8 - ピペラジン - 1 -  
 イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 30
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 7 - ( 2 - メチル - チアゾール - 4  
 - イルメチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 - メチル - 7 - ( 2 - オキソ - 2 - フェニル - エチル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル -  
 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 7 - ( 2 - オキソ - 2 - フェニル -  
 エチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 7 - フェネチル - 3 , 7 - ジヒドロ  
 - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 3 - ヒドロキシ - プロピル ) - 7 - ( 2 -  
 ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 40
- 1 - ( 3 - ヒドロキシ - プロピル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 -  
 ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 - エトキシ - エチル ) - 7 - ( 2 - ヨー  
 ド - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 1 - ( 2 - エトキシ - エチル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペ  
 ラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 1  
 - ( 2 - フェノキシ - エチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 1 - [ 2 - ( 2  
 - メトキシ - エトキシ ) - エチル ] - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - 50

ジオン；

- 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 1 - [ 2 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - エチル ] - 3  
 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン；
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - ベンジル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン；
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン；
- 7 - ビフェニル - 2 - イルメチル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン；
- 7 - ( 2 - プロモ - ベンジル ) - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 3 10  
 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン；
- 7 - ( 2 - クロロ - ベンジル ) - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 3  
 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン；
- 7 - ベンジル - 8 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル -  
 ヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン；
- 7 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7  
 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；
- ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 -  
 テトラヒドロプリン - 7 - イル ) - フェニル酢酸メチルエステル；
- 7 - ( 5 - クロロ - 2 - ニトロベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イ 20  
 ル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；
- 4 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオン - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 6  
 - テトラヒドロプリン - 7 - イルメチル ) ベンゾニトリル；
- 7 - ( 4 - メタンスルホニルベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル  
 - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；
- 7 - ( 2 - フルオロ - 6 - ニトロベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 -  
 イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；
- 7 - ( 4 - ベンジルオキシベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル -  
 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；
- 7 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 30  
 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；
- 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - ( 4 - トリフルオロメチルベンジル )  
 ) - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；
- 7 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 ,  
 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；
- 3 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 ,  
 6 - テトラヒドロプリン - 7 - イルメチル ) 安息香酸メチルエステル；
- 4 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 ,  
 6 - テトラヒドロプリン - 7 - イルメチル ) 安息香酸メチルエステル；
- 7 - ビフェニル - 2 - イルメチル - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 40  
 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；
- 7 - ( 4 - t e r t - プチルベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル  
 - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；
- 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - ( 4 - トリフルオロメトキシベンジ  
 ル ) - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；
- 7 - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3  
 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；
- 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - ( 4 - [ 1 , 2 , 3 ] チアジアゾー  
 ル - 4 - イルベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン；
- 4 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 50

- 6 - テトラヒドロプリン - 7 - イルメチル) - 3 - メトキシ安息香酸メチルエステル ;  
 7 - シクロヘキシルメチル - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジ  
 ヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ベンジル - 8 - ( 2 , 5 - ジアザ - ピシクロ [ 2 , 2 , 1 ] ヘプト - 2 - イル ) - 1  
 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 8 - ( 6 - ベンジル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル  
 ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( S ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ヒドロキシメチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 -  
 ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 7 - ( 2 - オキソ 2 - ピロリ 10  
 ジン - 1 - イル - エチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ( 6 - ピリジン - 2 - イルメチ  
 ル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ( 2 - プロモ - ベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ( 6 - ピリジン - 2 - イルメチ  
 ル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( S ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチ  
 ル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ( 3 - フェネチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 3  
 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( R ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル 20  
 - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ( 2 - ヒドロキシ - ベンジル ) - ピペラジン - 1 - イル ) - 1  
 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ( 2 - メトキシ - ベンジル ) - ピペラジン - 1 - イル ) - 1 ,  
 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( R ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ( 4 - メトキシ - ベンジル ) - ピペラジン - 1 - イル  
 ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( R ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ( 4 - ヒドロキシ - ベンジル ) - ピペラジン - 1 - イ  
 ル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( R ) - 7 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ( 3 - ( 4 - ニトロ - ベンジル ) - ピペ 30  
 ラジン - 1 - イル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( R ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - ピペラジン - 1 - イル  
 ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( R ) - 4 - ( 4 - ( 7 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6  
 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - 1 - イル ) - ピペラジン - 2 - イルメチル ) -  
 ベンゾニトリル ;  
 ( R ) - 6 - ( 8 - ( 3 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 2 ,  
 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ) - ニコチノニ  
 トリル ;  
 ( R ) - 7 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ( 3 - チアゾール - 4 - イルメチル - ピ 40  
 ペラジン - 1 - イル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( R ) - 2 - [ 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ( 3 - チオフェン - 2 - イル  
 メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラジヒドロ - プリン - 7 - イル  
 メチル ] - ベンゾニトリル ;  
 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - ( テトラヒドロ  
 - フラン - 2 - イルメチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ベンジル - 1 - ( 2 - シクロヘキシル - エチル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イ  
 ル - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - ( 5 - メチル -  
 ヘキシル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;



50

1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 2 - イル - エチル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル )  
 - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン  
 ;  
 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル ) - 7 -  
 ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 1 - ( 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル  
 - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル )  
 - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジ  
 オン ;  
 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 -  
 メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 1  
 - [ 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ ) プロピル ] - 3 , 7 - ジヒドロ - プ  
 リン - 2 , 6 - ジオン ;  
 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 - フルオロ - エチル ) - 7 - ( 2 - ヨー  
 ド - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 3 - ヒドロキシ - プロピル )  
 ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 及び  
 7 - ビフェニル - 2 - イルメチル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル -  
 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオンから選択される請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1  
 項記載の化合物。

10

20

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

発明の分野：

本発明は、酵素 DPP - IV の治療的活性及び選択的インヒビター、前記化合物を含んで成る医薬組成物、及び DPP - IV による不活性化を受けるタンパク質に関連する疾病、例えば II 型糖尿病及び肥満を処理するための医薬の製造のためへのそのような化合物の使用に関する。

##### 【0002】

発明の背景：

ジペプチジルペプチダーゼ ( DPP - IV )、すなわち後 - プロリン / アラニン分解性アミノ - ジペプチダーゼのグループに属するセリンプロテアーゼは、位置 2 にプロリン又はアラニンを有するタンパク質から 2 つの N - 末端アミノ酸を特異的に除去する。DPP - IV の生理学的役割は完全には確立されていないが、神経ペプチド代謝、T - 細胞活性化、胃潰瘍、機能性消化不良、肥満、食欲調節、損傷を受けた空腹時グルコース ( IFG ) 及び糖尿病において重要な役割を演じると思われる。

##### 【0003】

DPP - IV は、その基質がインスリン向性ホルモングルカゴン様ペプチド - 1 ( GLP - 1 ) 胃阻害性ペプチド ( GIP ) を含むので、グルコース代謝の制御に関係している。GLP - 1 及び GIP はそれらの損なわれていない形でのみ活性的であり；それらの 2 つの N - 末端アミノ酸の除去がそれらを不活性化する。

##### 【0004】

DPP - IV の合成インヒビターのインビボ投与は、GLP - 1 及び GIP の N - 末端分解を妨げ、それらのホルモンのより高い血漿濃度、高められたインスリン分泌、及び従って、改良されたグルコース耐性をもたらす。従って、そのようなインヒビターは、II 型糖尿病、すなわち低められたグルコース耐性により特徴づけられる疾病を有する患者の処理のために提供されて来た ( Hollet , J . J . , Deacon , C . F . Diabetes 47 ( 1998 ) 1663 - 70 ) 。

##### 【0005】

30

40

50

糖尿病性異常脂肪血症は、多発生リポタンパク質欠陥、例えば適度に高い血清レベルのコレステロール及びトリグリセリド、小さなLDL粒子、及び高レベルのHDLコレステロールにより特徴づけられる。最近の臨床試験の結果は、糖尿病及び非糖尿病環患者におけるコレステロールを低める治療の有益な効果を示し、従って、糖尿病性異常脂肪血症の処理に対して高められた強調性を支持する。National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel Iは、糖尿病性異常脂肪血症の強い処理のためへのこの必要性を擁護する。

【0006】

肥満は、多くの通常の疾病、例えばアテローム硬化症、高血圧及び糖尿病の進行に関する良く知られた危険因子である。肥満の人々及びそれによるそれらの疾病の発生率は、全先進国じゅうで上昇している。運動を除いて、減量するためへの薬理学的処理を伴わないダイエット及び食物制限が効果的に及び許容的に現在存在する。しかしながら、致死性の及び通常の疾病における危険因子としてのその間接的であるが、しかし重要な効果のために、肥満又は食欲調節のための処置を見出すことが重要であろう。軽い肥満でさえ、早い死亡性、糖尿病、高血圧アテローム硬化症、胆嚢疾患及び一定型の癌についての危険性を高める。先進の西欧の国々においては、肥満が過去数十年、有意に上昇している。肥満の高い流行及びその健康的な結果のために、その予防及び処理は、高い公衆健康優先事項であるべきである。

10

【0007】

現在、種々の技法が初期減量をもたらすために利用できる。不運なことには、初期減量は最適な治療目的でない。さらに、ほとんどの肥満患者が結果的に再び体重の増加を伴う問題が存在する。減量を確立し、そして／又はは維持するための効果的手段は、今日、肥満の処理において主要な挑戦である。いくつかの化合物がDPP-IVを阻害することが示されているが、しかしそれらのすべては、能力、安定性及び薬理学的力学性質に関して限界を有する。

20

【0008】

そのような化合物は、例えばWO98/19998号、WO00/34241号、アメリカ特許6,124,305号(Novartis AG)及びWO99/38501号(Trustees of Tufts University)に開示されている。本発明の化合物は、これまで知られているいずれかのDPP-IVインヒビターに構造的に関連しない、完全に新規種類のDPP-IVインヒビターを構成する。さらに、それらは効果的であり且つ安定しており、そして従って、現在知られているDPP-IVインヒビターに関連する問題に対する解決作を提供する。

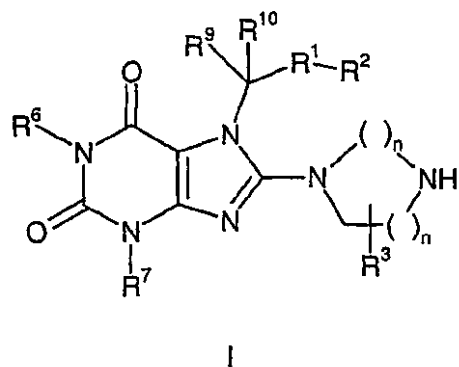
30

発明の要約：

【0009】

本発明は、下記式I：

【化5】



10

## 【 0 0 1 0 】

[ 式中、n 及び m は独立して、1 又は 2 であり；

R<sup>1</sup> は、C = O；C = S；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換された C<sub>2</sub> アルケニル；C<sub>2</sub> アルキニル；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換された C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換された C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換されたアリール；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換されたアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換されたヘテロアリール；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換されたヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；ペルハロ C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル；ペルハロ C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキルオキシであり；

20

## 【 0 0 1 1 】

R<sup>2</sup> は、H；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキル；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換された C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> アルケニル；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換された C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> アルキニル；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換された C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換された C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換されたアリール；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換されたアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換されたヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；

30

## 【 0 0 1 2 】

独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換されたヘテロアリール；- SH；- SR<sup>5</sup>；- SOR<sup>5</sup>；- SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>；- CHO；- CH(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；カルボキシ；- CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>；NHCONNH<sub>2</sub>；- NHCSNH<sub>2</sub>；- NHCONH<sub>2</sub>；- NHCOR<sup>4</sup>；- NHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換された - O - CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル；シアノ；ニトロ；ハロゲン；ヒドロキシ；ペルハロ C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキル；ペルハロ C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキルオキシ；- SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；- SO<sub>2</sub>NH(R<sup>5</sup>)；- SO<sub>2</sub>(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；- CONH<sub>2</sub>；- CSNH<sub>2</sub>；- CON<sub>2</sub>H<sub>3</sub>；- CONH(R<sup>5</sup>)；- CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；独立して、R<sup>4</sup> により任意に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキルオキシ；独立して、R<sup>4</sup> により任意に置換された C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニルオキシ；独立して、R<sup>4</sup> により任意に置換された C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニルオキシ；独立して、R<sup>4</sup> により任意に置換されたアリールオキシ；独立して R<sup>4</sup> により任意に置換されたヘテロアリールオキシであり；

40

## 【 0 0 1 3 】

R<sup>3</sup> は、H；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル；独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換された C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル；独立し

50

て、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_2 - C_{10}$ アルキニル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロヘテロアルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたアリール；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたアリール- $C_1 - C_3$ アルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたヘテロアリール- $C_1 - C_3$ アルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたヘテロアリール；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル-NH( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>NH-アリール；

【0014】

独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル-NH( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>NH-ヘテロアリール；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル-O( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>NH-アリール；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル-O( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>NH-ヘテロアリール；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル-O( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>O-アリール；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル-O( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>O-ヘテロアリール；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル-S( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>NH-アリール；

【0015】

独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル-S( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>NH-ヘテロアリール；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル-S( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>S-アリール；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル-S( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>S-ヘテロアリール；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル-O- $C_1 - C_6$ アルキル；-NHCOR<sup>4</sup>；-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された-O-CO-( $C_1 - C_6$ )アルキル；-SH；-SR<sup>5</sup>；-SOR<sup>5</sup>；-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>；-CHO；-CH(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；カルボキシ；シアノ；ニトロ；ハロゲン；ヒドロキシ；-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-SO<sub>2</sub>NH(R<sup>5</sup>)；-SO<sub>2</sub>(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；-CONH<sub>2</sub>；-CONH(R<sup>5</sup>)；-CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；-CSNH<sub>2</sub>；-CONHNH<sub>2</sub>；CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>；-NHCONNH<sub>2</sub>；-NHCSNH<sub>2</sub>；-NHCONH<sub>2</sub>；であり；

【0016】

$R^4$ は独立して、独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル；独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換された $C_2 - C_{10}$ アルケニル；独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換された $C_2 - C_{10}$ アルキニル；独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル；独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロヘテロアルキル；独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換されたアリール；独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換されたヘテロアリール；アミノ；1もしくは複数の $R^8$ により任意に置換された1もしくは複数の $C_1 - C_{10}$ アルキルにより置換されたアミノ；1又は複数の $R^5$ により任意に置換された1又は複数のアリールにより置換されたアミノ；独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換されたテロアリール；=O；=S；-CO-R<sup>5</sup>；-COOR<sup>5</sup>；独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換された-O-CO-( $C_1 - C_5$ )；

【0017】

N( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>NH-アリール；NH( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>NH-ヘテロアリール；-NHCOR<sup>5</sup>；-SOR<sup>5</sup>；SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>；カルボキシ；シアノ；N-ヒドロキシイミノ；ニトロ；ハロゲン；ヒドロキシ；ペルハロ $C_1 - C_{10}$ アルキル；ペルハロ $C_1 - C_{10}$ アルキルオキシ；-SH；-SR<sup>5</sup>；-SO<sub>2</sub>H；-SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>；-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>；-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-SO<sub>2</sub>NH(R<sup>5</sup>)；-SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；-CONH<sub>2</sub>；-CONH(R<sup>5</sup>)；-CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に

置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキルオキシ；独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_2 - C_{10}$  アルケニルオキシ；独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_2 - C_{10}$  アルキニルオキシ；独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換されたアリールオキシ；独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換されたヘテロアリールオキシであり；そして同じ炭素原子に結合される2つの  $R^4$  はスピロ複素環式系、好ましくはヒダントイン；チオヒダントイン；オキサゾリジン - 2, 5 - ジオンを形成することができる；

【0018】

$R^5$  は、H；独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキル；独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_2 - C_{10}$  アルケニル；独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_2 - C_{10}$  アルキニル；独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_3 - C_7$  シクロアルキル；独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換されたアリール；独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換されたアリール -  $C_1 - C_5$  アルキル；独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換されたヘテロアリール；独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換されたヘテロアリール -  $C_1 - C_5$  アルキルであり；

10

【0019】

$R^6$  は、H；独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキル；独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_2 - C_{10}$  アルケニル；独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_2 - C_{10}$  アルキニル；独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_3 - C_7$  シクロアルキル；独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換されたアリール；独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換されたヘテロアリールであり；

20

【0020】

$R^7$  は、H；独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキル；独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_2 - C_{10}$  アルケニル；独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_2 - C_{10}$  アルキニル；独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_3 - C_7$  シクロアルキル；独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換されたアリール；独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換されたヘテロアリールであり；

30

【0021】

$R^8$  は、H；アミドキシム；ニトロ；テトラゾール；ペンタフルオロフェニル；-  $CH_2OH$ ；-  $CHO$ ；-  $C(OCH_3)_2$ ；-  $COCH_3$ ；-  $CF_3$ ；-  $CCl_3$ ；-  $OCF_3$ ；-  $OCH_3$ ；-  $CN$ ；-  $CO_2H$ ；-  $CO_2CH_3$ ；-  $CONH_2$ ；-  $CSNH_2$ ；-  $CON_2H_3$ ；-  $SO_3H$ ；-  $SO_2NH_2$ ；-  $SO_2NHCH_3$ ；-  $SO_2N(CH_3)_2$ ；-  $SO_2(1 - \text{ピペラジニル})$ ；-  $SO_2(4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル})$ ；-  $SO_2(\text{ピロリジン} - 1 - \text{イル})$ ；-  $SO_2(\text{ピペリジン} - 1 - \text{イル})$ ；-  $SO_2(\text{モルホリン} - 4 - \text{イル})$ ；N - ヒドロキシイミノ；-  $NH_2$ ；-  $NHCH_3$ ；-  $N(CH_3)_2$ ；-  $NHCNHNH_2$ ；-  $NHCNHNHCH_3$ ；-  $NHCSNH_2$ ；-  $NHCSNHCH_3$ ；-  $NHCONH_2$ ；-  $NHCONHCH_3$ ；-  $NHCOCH_3$ ；-  $NHSO_2CH_3$ ；ピペラジニル；モルホリン - 4 - イル；チオモルホリン - 4 - イル；ピロリジン - 1 - イル；ピペリジン - 1 - イル；ハロゲン；-  $OH$ ；-  $SH$ ；-  $SCH_3$ ；- アミノアセチル；-  $OPO_3H$ ；-  $OPO_2OCH_3$ ；-  $PO_3H_2$ ；-  $PO(OCH_3)_2$ ； $PO(OH)(OCH_3)$  であり；

40

【0022】

$R^9$  は、H；ハロゲン；独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキルであり；

50

$R^{10}$  は、H；ハロゲンであり；又は

$R^9$  及び  $R^{10}$  は、シクロプロピル環を形成するために連結され得る ] で表される化合物  
(但し、次の化合物：

1, 3 - ジメチル - 7 - (2 - オキソ - プロピル) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

1, 3, 1', 3', 7' - ペンタメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7, 3', 7' - テトラヒドロ - 7, 8' - メタンジイル - ビス - プリン - 2, 6 - ジオン；

3, 4, 5 - トリメトキシ - 安息香酸 2 - (1, 3 - ジメチル - 2, 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イル) - エチルエステル；

【0023】

7 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - プロピル] - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

7 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - エチル] - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

7 - ベンジル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

7 - (4 - クロロ - ベンジル) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

【0024】

7 - (2 - クロロ - ベンジル) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

7 - エチル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1, 7 - ジプロピル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

3 - メチル - 7 - (3 - メチル - ブチル) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

7 - ブチル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

3 - メチル - 7 - (3 - フェニル - プロピル) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

7 - ブト - 2 - エニル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

【0025】

7 - (3 - クロロ - ブト - 2 - エニル) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 5 - ジオン；

7 - ヘブチル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

3 - メチル - 7 - (1 - フェニル - エチル) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

3 - メチル - 7 - (3 - メチル - ベンジル) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；

3 - メチル - 7 - プロピル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン；及び

3 - メチル - 7 - ペンチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオンが除外される)、又は医薬的に許容できる酸又は塩基とのその塩を提供する。

【0026】

式 I の化合物は、DPP - IV による不活性化を受けるタンパク質に関連する疾病を処理

10

20

30

40

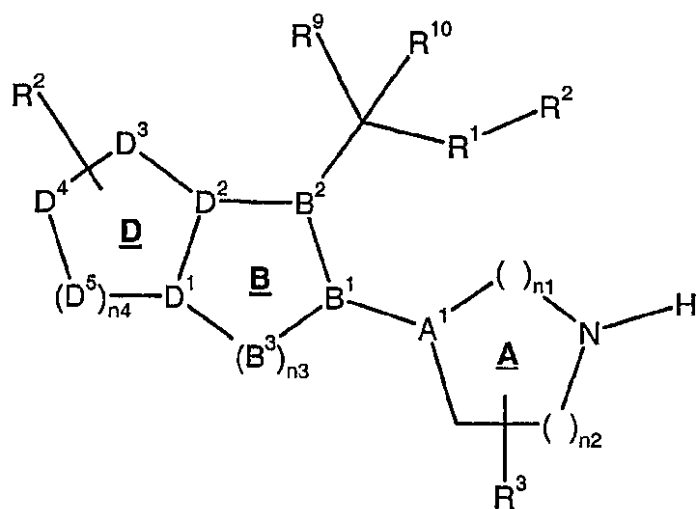
50

するための薬剤の製造のために使用され得る。

もう1つの観点においては、本発明は、DPP-IVによる不活性化を受けるタンパク質に関連する疾病を処理するための薬剤の製造のためへの下記式II：

【0027】

【化6】



II

10

20

【0028】

[式中、A<sup>1</sup>は、炭素又は窒素原子であり；

A-環は、1又は複数のR<sup>3</sup>により置換されていてもよく；

B<sup>1</sup>及びB<sup>2</sup>は独立して、炭素又は窒素原子であり；

個々のB<sup>3</sup>は独立して、炭素、窒素、酸素又は硫黄原子であり、個々のn<sub>1</sub>，n<sub>2</sub>，n<sub>3</sub>，n<sub>4</sub>は独立して1又は2であり；

D<sup>3</sup>，D<sup>4</sup>及びD<sup>5</sup>は不在であり得、この場合、D<sup>1</sup>及びD<sup>2</sup>は独立して、1又は2個のR<sup>2</sup>により任意に置換されていてもよく；

D<sup>1</sup>，D<sup>2</sup>，D<sup>3</sup>，D<sup>4</sup>及び個々のD<sup>5</sup>は独立して、炭素、窒素、酸素又は硫黄原子、又はC=O又はC=Sであってもよく；

【0029】

B-環における結合は飽和又は不飽和であり得、その結果、B-環は、十分に飽和であり得るか、又は部分的に又は十分に不飽和であり得る、5員又は6員の炭素環式又は複素環式環であり得；

D-環における結合は、存在する場合、飽和又は不飽和であってもよく、その結果、D-環は、十分に飽和であり得るか、又は部分的に又は十分に不飽和であり得る、5員又は6員の炭素環式又は複素環式環であることができ；

【0030】

R<sup>1</sup>は、C=O；C=S；独立して、1又は複数のR<sup>4</sup>により任意に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル；独立して、1又は複数のR<sup>4</sup>により任意に置換されたC<sub>2</sub>アルケニル；C<sub>2</sub>アルキニル；独立して、1又は複数のR<sup>4</sup>により任意に置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル；独立して、1又は複数のR<sup>4</sup>により任意に置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロヘテロアルキル；独立して、1又は複数のR<sup>4</sup>により任意に置換されたアリール；独立して、1又は複数のR<sup>4</sup>により任意に置換されたアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル；独立して、1又は複数のR<sup>4</sup>により任意に置換されたヘテロアリール；独立して、1又は複数のR<sup>4</sup>により任

40

50



意に置換されたヘテロアリール -  $C_1 - C_3$  アルキル ; ペルハロ  $C_1 - C_{10}$  アルキル ;  
 ペルハロ  $C_1 - C_{10}$  アルキルオキシであり ;

【 0 0 3 1 】

各  $R^2$  は、独立して、H ; 1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_1 - C_7$  アルキル  
 ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_2 - C_7$  アルケニル ; 独立して  
 、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_2 - C_7$  アルキニル ; 独立して、1 又は複  
 数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_3 - C_7$  シクロアルキル ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$   
 $R^4$  により任意に置換された  $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$   
 $R^4$  により任意に置換されたアリール ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換され  
 たアリール -  $C_1 - C_3$  アルキル ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換された 10  
 ヘテロアリール -  $C_1 - C_3$  アルキル ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換さ  
 れたヘテロアリール ;

【 0 0 3 2 】

- SH ; -  $SR^5$  ; -  $SOR^5$  ; -  $SO_2R^5$  ; - CHO ; -  $CH(OR^5)_2$  ; カル  
 ボキシ ; -  $CO_2R^4$  ;  $NHCONNH_2$  ; -  $NHCSNH_2$  ; -  $NHCONH_2$  ;  
 -  $NHCOR^4$  ; -  $NHSO_2R^5$  ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換さ  
 れた - O - CO - ( $C_1 - C_5$ ) アルキル ; シアノ ; ニトロ ; ハロゲン ; ヒドロキシ ;  
 -  $SO_2NH_2$  ; -  $SO_2NH(R^5)$  ; -  $SO_2(R^5)_2$  ; -  $CONH_2$  ; - C  
 $SNH_2$  ; -  $CON_2H_3$  ; -  $CONH(R^5)$  ; -  $CON(R^5)_2$  ; 独立して、  
 $R^4$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキルオキシ ; 独立して、 $R^4$  により任意 20  
 に置換された  $C_2 - C_{10}$  アルケニルオキシ ; 独立して、 $R^4$  により任意に置換された  
 $C_2 - C_{10}$  アルキニルオキシ ; 独立して、 $R^4$  により任意に置換されたアリールオキシ  
 ; 独立して  $R^4$  により任意に置換されたヘテロアリールオキシであり ;

【 0 0 3 3 】

$R^3$  は、H ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキル  
 ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_2 - C_{10}$  アルケニル ; 独立し  
 て、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_2 - C_{10}$  アルキニル ; 独立して、1 又  
 は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_3 - C_7$  シクロアルキル ; 独立して、1 又は複  
 数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル ; 独立して、1 又は複  
 数の  $R^4$  により任意に置換されたアリール ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換 30  
 されたアリール -  $C_1 - C_3$  アルキル ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換さ  
 れたヘテロアリール -  $C_1 - C_3$  アルキル ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置  
 換されたヘテロアリール ;

【 0 0 3 4 】

独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキル -  $NH(CH_2)$   
 $_1 - 4NH$  - アリール ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_1 -$   
 $C_{10}$  アルキル -  $NH(CH_2)_1 - 4NH$  - ヘテロアリール ; 独立して、1 又は複数の  
 $R^4$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキル -  $O(CH_2)_1 - 4NH$  - アリール  
 ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキル -  $O(CH_2)$   
 $_1 - 4NH$  - ヘテロアリール ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換された 40  
 $C_1 - C_{10}$  アルキル -  $O(CH_2)_1 - 4O$  - アリール ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$   
 により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキル -  $O(CH_2)_1 - 4O$  - ヘテロアリール  
 ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキル -  $S(CH_2)$   
 $_1 - 4NH$  - アリール ;

【 0 0 3 5 】

独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキル -  $S(CH_2)$   
 $_1 - 4NH$  - ヘテロアリール ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C$   
 $_1 - C_{10}$  アルキル -  $S(CH_2)_1 - 4S$  - アリール ; 独立して、1 又は複数の  $R^4$  に  
 より任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキル -  $S(CH_2)_1 - 4S$  - ヘテロアリール ;  
 独立して、1 又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキル - O -  $C_1 -$  50

$C_6$  アルキル;  $-NHCOR^4$ ;  $-NH SO_2 R^5$ ; 独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $-O-CO-(C_1-C_6)$  アルキル;  $-SH$ ;  $-SR^5$ ;  $-SOR^5$ ;  $-SO_2 R^5$ ;  $-CHO$ ;  $-CH(OR^5)_2$ ; カルボキシ; シアノ; ニトロ; ハロゲン; ヒドロキシ;  $-SO_2 NH_2$ ;  $-SO_2 NH(R^5)$ ;  $-SO_2 (R^5)_2$ ;  $-CONH_2$ ;  $-CONH(R^5)$ ;  $-CON(R^5)_2$ ;  $-CSNH_2$ ;  $-CONHNH_2$ ;  $CO_2 R^4$ ;  $-NHCONNH_2$ ;  $-NHCSNH_2$ ;  $-NHCONH_2$ ;  $-NHCOR^4$ ;  $-NH SO_2 R^5$  であり;

## 【0036】

$R^4$  は独立して、独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_1-C_{10}$  アルキル; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_2-C_{10}$  アルケニル; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_2-C_{10}$  アルキニル; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_3-C_7$  シクロアルキル; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_3-C_7$  シクロヘテロアルキル; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換されたアリール; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換されたヘテロアリール; アミノ; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された1又は複数の  $C_1-C_{10}$  アルキルにより置換されたアミノ; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された1又は複数のアリールにより置換されたアミノ; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換されたテロアリール;  $=O$ ;  $=S$ ;  $-CO-R^5$ ;  $-COOR^5$ ; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $-O-CO-(C_1-C_5)$ ;

10

20

## 【0037】

$N(CH_2)_{1-4}NH$ -アリール;  $NH(CH_2)_{1-4}NH$ -ヘテロアリール;  $-NHCOR^5$ ;  $-SOR^5$ ;  $SO_2 R^5$ ; カルボキシ; シアノ;  $N$ -ヒドロキシイミノ; ニトロ; ハロゲン; ヒドロキシ; ペルハロアルキル; ペルハロアルキルオキシ;  $-SH$ ;  $-SR^5$ ;  $-SO_2 H$ ;  $-SO_3 R^5$ ;  $-SO_2 R^5$ ;  $-SO_2 NH_2$ ;  $-SO_2 NH(R^5)$ ;  $-SO_2 N(R^5)_2$ ;  $-CONH_2$ ;  $-CONH(R^5)$ ;  $-CON(R^5)_2$ ; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_1-C_{10}$  アルキルオキシ; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_2-C_{10}$  アルケニルオキシ; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_2-C_{10}$  アルキルオキシ; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換されたアリールオキシ; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換されたヘテロアリールオキシであり; そして同じ炭素原子に結合される2つの  $R^4$  はスピロ複素環式系、好ましくはヒダントイン; チオヒダントイン; オキサゾリジン-2,5-ジオンを形成することができる;

30

40

## 【0038】

$R^5$  は、 $H$ ; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_1-C_{10}$  アルキル; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_2-C_{10}$  アルケニル; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_2-C_{10}$  アルキニル; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_3-C_7$  シクロアルキル; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_3-C_7$  シクロヘテロアルキル; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換されたアリール; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換されたアリール- $C_1-C_5$  アルキル; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換されたヘテロアリール; 独立して、1又は複数の  $R^8$  により任意に置換されたヘテロアリール- $C_1-C_5$  アルキルであり;

## 【0039】

$R^8$  は、 $H$ ; アミドキシム; ニトロ; テトラゾール; ペンタフルオロフェニル;  $-CH_2OH$ ;  $-CHO$ ;  $-C(OCH_3)_2$ ;  $-COCH_3$ ;  $-CF_3$ ;  $-CCl_3$ ;  $-OCF_3$ ;  $-OCH_3$ ;  $-CN$ ;  $-CO_2 H$ ;  $-CO_2 CH_3$ ;  $-CONH_2$ ;  $-CSNH_2$ ;  $-CON_2 H_3$ ;  $-SO_3 H$ ;  $-SO_2 NH_2$ ;  $-SO_2 NHCH_3$ ;  $-SO_2 N(CH_3)_2$ ;  $-SO_2 (1-ピペラジニル)$ ;  $-SO_2 (4-メチルピペラジン-1-イル)$ ;  $-SO_2 (ピロリジン-1-イル)$ ;  $-SO_2 (ピペリジン-1-$

50

イル) ;  $-SO_2$  (モルホリン - 4 - イル) ; N - ヒドロキシイミノ ;  $-NH_2$  ;  $-NHCH_3$  ;  $-N(CH_3)_2$  ;  $-NHCNHNH_2$  ;  $-NHCNHNHCH_3$  ;  $-NHCSNH_2$  ;  $-NHCSNHCH_3$  ;  $-NHCONH_2$  ;  $-NHCONHCH_3$  ;  $-NHCOCH_3$  ;  $-NHOSO_2CH_3$  ; ピペラジニル ; モルホリン - 4 - イル ; チオモルホリン - 4 - イル ; ピロリジン - 1 - イル ; ピペリジン - 1 - イル ; ハロゲン ;  $-OH$  ;  $-SH$  ;  $-SCH_3$  ; - アミノアセチル ;  $-OPO_3H$  ;  $-OPO_2OCH_3$  ;  $-PO_3H_2$  ;  $-PO(OCH_3)_2$  ;  $PO(OH)(OCH_3)$  であり ;

#### 【0040】

$R^9$  は、H ; ハロゲン ; 独立して、1又は複数の  $R^4$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキルであり ;

10

$R^{10}$  は、H ; ハロゲンであり ; 又は

$R^9$  及び  $R^{10}$  は、シクロプロピル環を形成するために連結され得る ] で表される化合物の使用に関する。

発明の特定の記載 :

#### 【0041】

定義 :

用語 “ DPP - IV ” とは、本明細書において使用される場合、CD26としても知られているジペプチジルペプチダーゼIV (EC3.4.14.5 ; DPP - IV) を意味する。DPP - IVは、終りから2番目の位置にプロリン又はアラニン残基を含むポリペプチド鎖のN末端からジペプチドを分解する。

20

用語 “ 処置 ” とは、疾病、病状又は障害を攻撃するための患者の管理及び保護として定義され、そして徴候又は合併症の開始を妨げ、徴候又は合併症を軽減し、又は疾病、病状又は障害を排除するための患者の管理及び保護を包含する。

#### 【0042】

用語 “ 細胞退化 ” とは、細胞機能の損失、細胞不全及び細胞の死、例えば細胞の壊死又はアポトシスを意味する。

用語 “  $C_1 - C_{10}$  アルキル ” とは、本明細書において使用される場合、1 ~ 10個の炭素原子を有する、直鎖、枝分かれ鎖の飽和炭化水素鎖、例えばメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、n - ヘキシル、4 - メチルペンチル、ネオペンチル、2, 2 - ジメチルプロピル及び同様のものを単独で又は組合して言及し、それらだけには限定されない。

30

#### 【0043】

用語 “  $C_2 - C_{10}$  アルケニル ” とは、本明細書において使用される場合、2 ~ 10個の炭素原子、及び少なくとも1つの二重結合を有する、直鎖又は枝分かれ鎖の不飽和炭化水素、例えばビニル、1 - プロペニル、アリル、イソプロペニル、n - ブテニル、n - ペンテニル、n - ヘキセニル及び同様のものを、単独で又は組合して言及するが、但しそれらだけには限定されない。

用語 “  $C_2 - C_{10}$  アルキニル ” とは、本明細書において使用される場合、2 ~ 10個の炭素原子及び少なくとも1つの三重結合を有する不飽和炭化水素、例えば  $-C \equiv CH$  ,  $-C \equiv CH_3$  ,  $-CH_2C \equiv CH$  ,  $-CH_2 - CH_2 - C \equiv CH$  ,  $-CH(CH_3) - C \equiv CH$  及び同様のものを単独で又は結合して言及するが、但しそれらだけには限定されない。

40

#### 【0044】

用語 “  $C_{1-10}$  - アルコキシ ” とは、本明細書において使用される場合、エーテル酸素からのその遊離価結合を有するエーテル酸素を用いて結合される、直鎖、枝分かれ鎖又は環状形状での企画された長さのそれらの  $C_{1-10}$  - アルキル基を、単離で又は組合して包含する。線状アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ及びヘキソイルである。枝分かれアルコキシの例は、イソプロピキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、イソペントキシ及びイソヘキソキシを包含する。環状アルコ

50

キシの例は、シクロプロピルキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ及びシクロヘキシルオキシである。

【0045】

用語“ $C_3 - C_{10}$  シクロアルキル”とは、本明細書において使用される場合、3～10個の炭素原子を有する1又は複数の飽和環状炭化水素、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチル及び同様のものの基を言及する。用語“ $C_5 - C_{10}$  シクロアルケニル”とは、本明細書に使用される場合、5～10個の炭素原子を有する、少なくとも1つの二重結合を有する1又は複数の環状炭化水素、例えばシクロペンテニル、シクロヘキセル及び同様のものであるが、但しそれらだけには限定されない。

10

【0046】

用語“ $C_2 - C_6$  シクロヘテロアルキル”とは、本明細書において使用される場合、環に独立して窒素、酸素及び硫黄から選択された1又は複数のヘテロ原子を含む環状炭化水素のような全体として飽和の複素環式化合物の次のような基を言及する：ピロリジン（1 - ピロリジン；2 - ピロリジン；3 - ピロリジン；4 - ピロリジン；5 - ピロリジン）；ピラゾリジン（1 - ピラゾリジン；2 - ピラゾリジン；3 - ピラゾリジン；4 - ピラゾリジン；5 - ピラゾリジン）；イミダゾリジン（1 - イミダゾリジン；2 - イミダゾリジン；3 - イミダゾリジン；4 - イミダゾリジン；

【0047】

5 - イミダゾリジン）；チアゾリジン（2 - チアゾリジン；3 - チアゾリジン；4 - チアゾリジン；5 - チアゾリジン）；ピペリジン（1 - ピペリジン；2 - ピペリジン；3 - ピペリジン；4 - ピペリジン；5 - ピペリジン；6 - ピペリジン）；ピペラジン（1 - ピペラジン；2 - ピペラジン；3 - ピペラジン；4 - ピペラジン；5 - ピペラジン；6 - ピペラジン）；モルホリン（2 - モルホリン；3 - モルホリン；4 - モルホリン；5 - モルホリン；6 - モルホリン）；チオモルホリン（2 - チオモルホリン；3 - チオモルホリン；4 - チオモルホリン；5 - チオモルホリン；6 - チオモルホリン）；

20

【0048】

1, 2 - オキサチオラン（3 - （1, 2 - オキサチオラン）；4 - （1, 2 - オキサチオラン）；5 - （1, 2 - オキサチオラン））；1, 3 - ジオキソラン（2 - （1, 3 - ジオキソラン）；4 - （1, 3 - ジオキソラン）；5 - （1, 3 - ジオキソラン））；テトラヒドロピラン（2 - テトラヒドロピラン；3 - テトラヒドロピラン；4 - テトラヒドロピラン；5 - テトラヒドロピラン；6 - テトラヒドロピラン）；ヘキサヒドロピリダジン（1 - ヘキサヒドロピリダジン；2 - ヘキサヒドロピリダジン；3 - ヘキサヒドロピリダジン；4 - ヘキサヒドロピリダジン；5 - ヘキサヒドロピリダジン；6 - ヘキサヒドロピリダジン）。

30

【0049】

用語“アリール”とは、本明細書において使用される場合、炭素環芳香族環系を包含する。アリールはまた、炭素環系の部分的に水素化された誘導体も包含する。用語“ヘテロアリール”とは、本明細書において使用される場合、窒素、酸素及び硫黄から選択された1又は複数のヘテロ原子を含む複素環式不飽和環系、例えばフリール、チエニル、ピロリルを包含する。ヘテロアリールはまた、下記に列挙される複素環式系の部分的に水素化された誘導体を包含することが意図される。

40

【0050】

用語“アリール”及び“ヘテロアリール”とは、本明細書において使用される場合、任意に置換され得るアリール及び任意に置換され得るヘテロアリールを言及し、そして下記のものを含む：ピフェニル、インデニル、ナフチル（1 - ナフチル、2 - ナフチル）、N - ヒドロキシテトラゾリル、N - ヒドロキシトリアゾリル、N - ヒドロキシイミダゾリル、アントラセニル（1 - アントラセニル、2 - アントラセニル、3 - アントラセニル）、チオフェニル（2 - チオフェニル、3 - チオフェニル）、フリル（2 - フリル、3 - フリル）、インドリル、オキサジアゾリル、イソキサゾリル、キナゾリニル、フルオレニル

50

、キサントリル、イソインダニル、ベンズヒドリル、アクリジニル、チアゾリル、ピロリル ( 2 - ピロリル )、ピラゾリル ( 3 - ピラゾリル )、

【 0 0 5 1 】

イミダゾリル ( 1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル )、トリアゾリル ( 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル、1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル、1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル )、オキサゾリル ( 2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル )、チアゾリル ( 2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル )、ピリジル ( 2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル )、ピリミジニル ( 2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、6 - ピリミジニル )、ピラジニル、ピリダジニル ( 3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル、5 - ピリダジニル )、キノリル ( 2 - キノリル、3 - キノリル、4 - キノリル、5 - キノリル、6 - キノリル、7 - キノリル、8 - キノリル )、イソキノリル ( 1 - イソキノリル、3 - イソキノリル、4 - イソキノリル、5 - イソキノリル、6 - イソキノリル、7 - イソキノリル、

10

【 0 0 5 2 】

8 - イソキノリル )、ベンゾ [ b ] フラニル ( 2 - ベンゾ [ b ] フラニル、3 - ベンゾ [ b ] フラニル、4 - ベンゾ [ b ] フラニル、5 - ベンゾ [ b ] フラニル、8 - ベンゾ [ b ] フラニル、7 - ベンゾ [ b ] フラニル )、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ b ] フラニル ( 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ b ] フラニル )、3 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ b ] フラニル )、4 ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ b ] フラニル )、5 ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ b ] フラニル )、6 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ b ] フラニル )、7 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ b ] フラニル ) )、ベンゾ [ b ] チオフェニル ( 2 - ( ベンゾ [ b ] チオフェニル )、3 - ( ベンゾ [ b ] チオフェニル )、4 - ( ベンゾ [ b ] チオフェニル )、5 - ( ベンゾ [ b ] チオフェニル )、6 - ( ベンゾ [ b ] チオフェニル )、7 - ( ベンゾ [ b ] チオフェニル ) )、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ b ] チオフェニル ( 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ b ] チオフェニル )、

20

【 0 0 5 3 】

3 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ b ] チオフェニル )、4 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ b ] チオフェニル )、5 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ b ] チオフェニル )、6 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ b ] チオフェニル )、7 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ b ] チオフェニル ) )、インドリル ( 1 - インドリル、2 - インドリル、3 - インドリル、4 - インドリル、5 - インドリル、6 - インドリル、7 - インドリル )、インダゾリル ( 1 - インダゾリル、3 - インダゾリル、4 - インダゾリル、5 - インダゾリル、6 - インダゾリル、7 - インダゾリル )、ベンズイミダゾリル ( 1 - ベンズイミダゾリル、2 - ベンズイミダゾリル、4 - ベンズイミダゾリル、5 - ベンズイミダゾリル、6 - ベンズイミダゾリル、7 - ベンズイミダゾリル、8 - ベンズイミダゾリル )、ベンゾキサゾリル ( 1 - ベンゾキサゾリル、

30

【 0 0 5 4 】

2 - ベンゾキサゾリル )、ベンゾチアゾリル ( 1 - ベンゾチアゾリル、2 - ベンゾチアゾリル、4 - ベンゾチアゾリル、5 - ベンゾチアゾリル、6 - ベンゾチアゾリル、7 - ベンゾチアゾリル )、カルバゾリル ( 1 - カルバゾリル、2 - カルバゾリル、3 - カルバゾリル、4 - カルバゾリル )、5 H - ジベンズ [ b , f ] アゼピン ( 5 H - ジベンズ [ b , f ] アゼピン - 1 - イル、5 H - ジベンズ [ b , f ] アゼピン - 2 - イル、5 H - ジベンズ [ b , f ] アゼピン - 3 - イル、5 H - ジベンズ [ b , f ] アゼピン - 4 - イル、5 H - ジベンズ [ b , f ] アゼピン - 5 - イル )、1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンズ [ b , f ] アゼピン ( 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンズ [ b , f ] アゼピン - 1 - イル、1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンズ [ b , f ] アゼピン - 2 - イル、1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンズ [ b , f ] アゼピン - 3 - イル、1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンズ [ b , f ] アゼピン - 4 - イル、1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンズ [ b , f ] アゼピン - 5 - イル )。

40

50

## 【0055】

用語、ハロゲン、本明細書において使用される場合、弗素、塩素、臭素又はヨウ素を言及する。

## 【0056】

式 I の化合物においては、 $R^2$  は好ましくは、H；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_2 - C_7$ アルケニル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_2 - C_7$ アルキニル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロヘテロアルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたアリール；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたアリール- $C_1 - C_3$ アルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたヘテロアリール- $C_1 - C_3$ アルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたヘテロアリール；-SH；-SR<sup>5</sup>；-SOR<sup>5</sup>；-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>；-CHO；-CH(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；カルボキシ；-CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>；NHCONNH<sub>2</sub>；-NHCSNH<sub>2</sub>；-NHCONH<sub>2</sub>；-NHCOR<sup>4</sup>；-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>；-NHCOR<sup>4</sup>；-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>；

## 【0057】

独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された-O-CO-( $C_1 - C_5$ )アルキル；シアノ；ニトロ；ハロゲン；ヒドロキシ；ペルハロ $C_1 - C_7$ アルキル；ペルハロ $C_1 - C_7$ アルキルオキシ；-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-SO<sub>2</sub>NH(R<sup>5</sup>)；-SO<sub>2</sub>(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；-CONH<sub>2</sub>；-CSNH<sub>2</sub>；-CON<sub>2</sub>H<sub>3</sub>；-CONH(R<sup>5</sup>)；-CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；独立して、 $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルオキシ；独立して、 $R^4$ により任意に置換された $C_2 - C_{10}$ アルケニルオキシ；独立して、 $R^4$ により任意に置換された $C_2 - C_{10}$ アルキニルオキシ；独立して、 $R^4$ により任意に置換されたアリールオキシ；独立して $R^4$ により任意に置換されたヘテロアリールオキシである。

## 【0058】

より特異的には、式 I の化合物においては、 $R^2$  は、H；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロヘテロアルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたアリール；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたアリール- $C_1 - C_3$ アルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたヘテロアリール- $C_1 - C_3$ アルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたヘテロアリール；-SH；-SR<sup>5</sup>；-SOR<sup>5</sup>；-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>；-CHO；-CH(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；カルボキシ；

## 【0059】

-CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>；NHCONNH<sub>2</sub>；-NHCSNH<sub>2</sub>；-NHCONH<sub>2</sub>；-NHCOR<sup>4</sup>；-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された-O-CO-( $C_1 - C_5$ )アルキル；シアノ；ニトロ；ハロゲン；ヒドロキシ；ペルハロ $C_1 - C_7$ アルキル；ペルハロ $C_1 - C_7$ アルキルオキシ；-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-SO<sub>2</sub>NH(R<sup>5</sup>)；-SO<sub>2</sub>(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；-CONH<sub>2</sub>；-CSNH<sub>2</sub>；-CON<sub>2</sub>H<sub>3</sub>；-CONH(R<sup>5</sup>)；-CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；独立して、 $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルオキシ；独立して、 $R^4$ により任意に置換された $C_2 - C_{10}$ アルケニルオキシ；独立して、 $R^4$ により任意に置換された $C_2 - C_{10}$ アルキニルオキシ；独立して、 $R^4$ により任意に置換されたアリールオキシ；独立して $R^4$ により任意に置換されたヘテロアリールオキシである。

## 【0060】

他方では、式 I の化合物においては、 $R^2$  はHであり得る。この態様においては、 $R^1$  は好ましくは、C=O；C=S；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_2$ アルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_2$ アルケニル； $C_2$ アルキニル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロ

アルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロヘテロアルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたアリール；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたアリール- $C_1 - C_3$ アルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたヘテロアリール；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたヘテロアリール- $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0061】

式Iの化合物においては、 $R^9$ は好ましくはHであり、そして $R^{10}$ は好ましくはHである。

式Iの化合物においては、 $R^6$ 及び $R^7$ は独立して、 $R^6$ は、H；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_2 - C_{10}$ アルケニル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロヘテロアルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたヘテロアリールである。特に、 $R^6$ 及び $R^7$ は独立して、H；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルである。より好ましくは、 $R^6$ 及び $R^7$ は独立して、H； $C_1 - C_{10}$ アルキルである。

10

【0062】

$R^{10}$ がHである場合、 $R^8$ 及び $R^8$ は独立して、 $R^7$ は、H；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_2 - C_{10}$ アルケニル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキルである。

20

【0063】

式Iの化合物においては、 $R^4$ は、独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換されたピペリジノ；、独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換されたピペラジノ；、独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換されたモノホリノ；、独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換されたチオモルホリノ；、独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換されたピロリジノであり得る。この態様においては、 $R^8$ 及び $R^7$ は独立して、H；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_2 - C_{10}$ アルケニル；独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換された $C_2 - C_{10}$ アルキニルであり得る。

30

好ましい化合物：

【0064】

7 - ベンジル - 8 - (6 - ヒドロキシメチル - [1, 4]ジアゼパン - 1 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン；  
7 - ベンジル - 8 - (6 - ヒドロキシ - [1, 4]ジアゼパン - 1 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン；  
7 - ベンジル - 8 - (3 - ヒドロキシメチル - [1, 4]ジアゼパン - 1 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン；  
7 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン；  
1, 3 - ジメチル - 7 - (4 - メチルベンジル) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン；

40

【0065】

3 - (1, 3 - ジメチル - 2, 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロプリン - 7 - イルメチル)ベンゾニトリル；  
2 - (1, 3 - ジメチル - 2, 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロプリン - 7 - イルメチル)ベンゾニトリル；  
1, 3 - ジメチル - 7 - (1 - フェニルエチル) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 -

50

ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ( 2 - ヨードベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 -  
 ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - ( 2 - トリフルオロメチルベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;

## 【 0 0 6 6 】

1 , 3 - ジメチル - 7 - ナフタレン - 1 - イルメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 ,  
 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 1 , 3 - ジメチル - 7 - ナフタレン - 2 - イルメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 ,  
 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ( 3 - プロモベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 -  
 ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3  
 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒ  
 ドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

10

## 【 0 0 6 7 】

1 , 3 - ジメチル - 7 - ( 2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 8 - ピペ  
 ラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 2 - ( 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1  
 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ) - ベンゾニトリル ;  
 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 1 , 3 - ジメチ  
 ル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ( 2 - ジフルオロメトキシ - ベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 -  
 イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - ベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル  
 - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

20

## 【 0 0 6 8 】

1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - ( 2 - トリフルオロメトキシ - ベン  
 ジル ) - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - ( 2 - トリフルオロメチルスルファ  
 ニル - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 4 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 ,  
 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イル ) - ブチロニトリル ;  
 ( R ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメ  
 チル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( S ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメ  
 チル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;

30

## 【 0 0 6 9 】

7 - ベンジル - 8 - ( 6 , 9 - ジアザスピロ [ 4 , 5 ] デク - 9 - イル ) - 1 , 3 - ジメ  
 チル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ベンジル - 8 - ( ピペラジン - 3 - スピロ - 3 ' - ピシクロ [ 2 , 2 , 1 ] ヘプタン  
 - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - メトキシ - ベンジル ) - 1 , 3 - ジメ  
 チル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 7 - ナフタレン - 1 - イルメ  
 チル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - フルオロ - ベンジル ) - 1 , 3 - ジメ  
 チル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

40

## 【 0 0 7 0 】

50



8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 7 - ( 2 - メチル - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ( 2 - クロロ - ベンジル ) - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ( 2 - ブロモ - ベンジル ) - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 7 - ( 2 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 7 - ( 2 - ニトロ - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

10

## 【 0 0 7 1 】

3 - ベンジル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - ( 2 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 3 , 7 - ジベンジル - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 3 - ベンジル - 7 - フェネチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 3 , 7 - ジベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

20

## 【 0 0 7 2 】

3 , 7 - ジベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - プロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 3 , 7 - ジベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 2 - ( 3 , 7 - ジベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - プリン - 1 - イル ) - N , N - ジエチル - アセトアミド ;

30

1 , 3 , 7 - トリベンジル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

1 , 3 , 7 - トリベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

## 【 0 0 7 3 】

( S ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ベンジルオキシメチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 3 , 7 - ジベンジル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - プロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 3 , 7 - ジベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - プロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 3 , 7 - ジベンジル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 3 , 7 - ジベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

40

## 【 0 0 7 4 】

2 - ( 3 - ベンジル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ) - ベンゾニトリル ;  
 2 - ( 3 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ) - ベンゾニトリル ;  
 2 - ( 3 - ベンジル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 -

50

- テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル) - ベンゾニトリル ;
- 2 - ( 3 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル) - ベンゾニトリル ;
- 3 - ベンジル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 【 0 0 7 5 】
- 3 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル) - 1 - プロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 - ベンジル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ベンジル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - プロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - プロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 【 0 0 7 6 】
- 7 - ベンジル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル) - ベンゾニトリル ;
- 2 - ( 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル) - ベンゾニトリル ;
- 2 - ( 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル) - ベンゾニトリル ;
- 【 0 0 7 7 】
- 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - プロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル) - 3 - メチル - 1 - プロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 8 - ジオン ;
- 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 3 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 3 - ヒドロキシ - プロピル) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 【 0 0 7 8 】
- 3 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 - エトキシ - エチル) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - ( 3 - フェニル - アリル) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - ( 2 - オキソ - 2 - フェニル - エチル) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;
- 2 - ( 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラ - プリン - 1 - イルメチル) - ベンゾニトリル ;
- ( 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - プリン - 1 - イル) - アセトニトリル ;
- 【 0 0 7 9 】

3 - メチル - 7 - ( 2 - メチル - チアゾール - 4 - イルメチル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 7 - ( 2 - メチル - チアゾール - 4 - イルメチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

3 - メチル - 7 - ( 2 - オキソ - 2 - フェニル - エチル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 7 - ( 2 - オキソ - 2 - フェニル - エチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 7 - フェネチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

10

【 0 0 8 0 】

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - イル - 1 - ( 3 - ヒドロキシ - プロピル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

1 - ( 3 - ヒドロキシ - プロピル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 - エトキシ - エチル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

1 - ( 2 - エトキシ - エチル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

20

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 1 - ( 2 - フェノキシ - エチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

【 0 0 8 1 】

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 1 - [ 2 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - エチル ] - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 1 - [ 2 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - エチル ] - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - ベンジル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

30

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ピフェニル - 2 - イルメチル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

【 0 0 8 2 】

7 - ( 2 - プロモ - ベンジル ) - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ( 2 - クロロ - ベンジル ) - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ベンジル - 8 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - ヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

40

7 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;

( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロプリン - 7 - イル ) - フェニル酢酸メチルエステル ;

【 0 0 8 3 】

7 - ( 5 - クロロ - 2 - ニトロベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;

4 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオン - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロプリン - 7 - イルメチル ) ベンゾニトリル ;

50

7 - ( 4 - メタンスルホニルベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ( 2 - フルオロ - 6 - ニトロベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ( 4 - ベンジルオキシベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;

【 0 0 8 4 】

7 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;

1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - ( 4 - トリフルオロメチルベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ; 10

7 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;

3 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロプリン - 7 - イルメチル ) 安息香酸メチルエステル ;

4 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロプリン - 7 - イルメチル ) 安息香酸メチルエステル ;

【 0 0 8 5 】

7 - ビフェニル - 2 - イルメチル - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ; 20

7 - ( 4 - t e r t - ブチルベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;

1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - ( 4 - トリフルオロメトキシベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;

1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - ( 4 - [ 1 , 2 , 3 ] チアジアゾール - 4 - イルベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;

【 0 0 8 6 】

4 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロプリン - 7 - イルメチル ) - 3 - メトキシ安息香酸メチルエステル ; 30

7 - シクロヘキシルメチル - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ベンジル - 8 - ( 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [ 2 , 2 , 1 ] ヘプト - 2 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

8 - ( 6 - ベンジル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

( S ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ヒドロキシメチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;

【 0 0 8 7 】 40

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 , 3 - ジメチル - 7 - ( 2 - オキソ 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ( 6 - ピリジン - 2 - イルメチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ( 2 - プロモ - ベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ( 6 - ピリジン - 2 - イルメチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

( S ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ( 3 - フェネチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 50

## 【 0 0 8 8 】

( R ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ( 2 - ヒドロキシ - ベンジル ) - ピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ( 2 - メトキシ - ベンジル ) - ピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

( R ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ( 4 - メトキシ - ベンジル ) - ピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン ;

( R ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ( 4 - ヒドロキシ - ベンジル ) - ピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 10

## 【 0 0 8 9 】

( R ) - 7 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ( 3 - ( 4 - ニトロ - ベンジル ) - ピペラジン - 1 - イル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

( R ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - ピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

( R ) - 4 - ( 4 - ( 7 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - 1 - イル ) - ピペラジン - 2 - イルメチル ) - ベンゾニトリル ;

( R ) - 6 - ( 8 - ( 3 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ) - ニコチノニトリル ; 20

( R ) - 7 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ( 3 - チアゾール - 4 - イルメチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

## 【 0 0 9 0 】

( R ) - 2 - [ 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ( 3 - チオフェン - 2 - イルメチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラジヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ] - ベンゾニトリル ;

7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - ( テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 30

7 - ベンジル - 1 - ( 2 - シクロヘキシル - エチル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - ( 5 - メチル - ヘキシル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - ( 3 - メチル - ブチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

## 【 0 0 9 1 】

7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 - エトキシ - エチル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 1 - ( テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 40

7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

## 【 0 0 9 2 】

7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 1 - ( 2 - フェノキシ - エチル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 1 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 1 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

1 - ( 2 - ベンジル - エチル ) - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

1 - ( 2 - ベンジルオキシ - エチル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

10

【 0 0 9 3 】

1 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - ベンジル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 1 - ( 3 - トリフルオロメトキシ - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - フルオロメトキシ - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

20

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - プロピル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

【 0 0 9 4 】

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 , 2 - ジエトキシ - エチル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 , 2 - ジメトキシ - エチル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

30

1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

1 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イルメチル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

【 0 0 9 5 】

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 2 - イル - エチル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 2 - イル - エチル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

40

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

1 - ( 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

【 0 0 9 6 】

50

1 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 -  
 メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - ヨード - ベンジル ) - 3 - メチル - 1  
 - [ 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ ) プロピル ] - 3 , 7 - ジヒドロ - プ  
 リン - 2 , 6 - ジオン ;  
 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 - フルオロ - エチル ) - 7 - ( 2 - ヨー  
 ド - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;  
 7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 3 - ヒドロキシ - プロピル )  
 - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 及び  
 7 - ピフェニル - 2 - イルメチル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 10  
 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン。

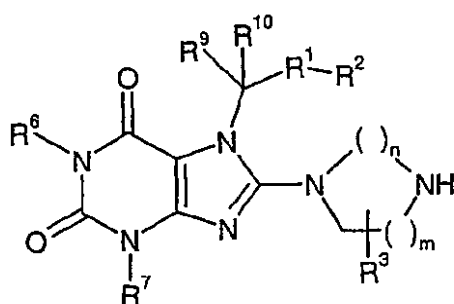
もう 1 つの観点においては、本発明は、3 種のグループ A , B 及び C の 1 つ 1 つにおけ  
 る化合物を提供する。

【 0 0 9 7 】

グループ A :

グループ A の化合物においては、本発明は、下記一般式 I :

【 化 7 】



I

20

30

【 0 0 9 8 】

[ 式中、n 及び m は独立して、1 又は 2 であり ;

R<sup>1</sup> は、C = O ; C = S ; C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル ; C<sub>2</sub> アルケニル ; C<sub>2</sub> アルキニル ; C<sub>3</sub>  
 - C<sub>7</sub> シクロアルキル ; C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル ; アリール ; アリール - C<sub>1</sub> -  
 C<sub>3</sub> アルキル ; ヘテロアリール ; ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルであり、ここで個  
 々のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリー  
 ル - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルは独  
 立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換されていてもよく ;

40

【 0 0 9 9 】

R<sup>2</sup> は、H ; C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキル ; C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> アルケニル ; C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> アルキニル ; C<sub>3</sub>  
 - C<sub>7</sub> シクロアルキル ; C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル ; アリール ; アリール - C<sub>1</sub> -  
 C<sub>3</sub> アルキル ; ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル ; ヘテロアリール ; シアノ ; ハロゲ  
 ン ; ヒドロキシ ; ニトロ ; - SH ; - SR<sup>5</sup> ; - SOR<sup>5</sup> ; - SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> ; カルボキシ ;  
 - CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> ; - CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> ; C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキルオキシ ; C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケ  
 ニルオキシ ; C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニルオキシ ; アリールオキシ ; ヘテロアリールオキシで  
 あり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロ  
 アルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール  
 - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリー

50

ルオキシ、又はヘテロアリールオキシは独立して、1又は複数の $R^{11}$ により任意に置換されていてもよく；

【0100】

$R^3$  は、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；アリール- $C_1 - C_3$  アルキル；ヘテロアリール- $C_1 - C_3$  アルキル；ヘテロアリール； $C_1 - C_{10}$  - アルキル - O -  $C_1 - C_6$  アルキル；カルボキシ；シアノ；ニトロ；ハロゲン；ヒドロキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール- $C_1 - C_3$  アルキル、ヘテロアリール $C_1 - C_3$  アルキル、ヘテロアリール又はアルキル - O - アルキルは独立して、1又は複数の $R^{12}$ により任意に置換されていてもよく；同じ炭素原子に結合される2つの $R^3$ はスピロ系を形成することができ；

10

【0101】

$R^4$  ,  $R^{11}$  ,  $R^{12}$  及び $R^{17}$  は独立して、 $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリール；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；トリフルオロメチル； $N(R^{13})_2$ ；=O；=S； $C_2 - C_{10}$  アルキルオキシ； $C_2 - C_{10}$  アルケニルオキシ； $C_2 - C_{10}$  アルキニルオキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、又はヘテロアリールオキシは独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換されていてもよく；同じ炭素原子に結合される2つの $R^4$ はスピロ複素環式系、好ましくはヒダントイン、チオビダントイン、オキサゾリジン-2,5-ジオンを形成することができ；

20

【0102】

$R^5$  は、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；アリール- $C_1 - C_5$  アルキル；ヘテロアリール；ヘテロアリール- $C_1 - C_5$  アルキルであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルは独立して、1又は複数の $R^{14}$ により任意に置換されていてもよく；

30

【0103】

$R^6$  は、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール又はヘテロアリールは独立して、1又は複数の $R^{15}$ により任意に置換されていてもよく；

【0104】

$R^7$  は、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール又はヘテロアリールは独立して、1又は複数の $R^{16}$ により任意に置換されていてもよく；

40

【0105】

$R^8$  ,  $R^{14}$  ,  $R^{15}$  及び $R^{16}$  は独立して、H；ニトロ；-OCH<sub>3</sub>；シアノ；ハロゲン；-OH；-SH；-SH<sub>3</sub>であり；

$R^9$  は、H；ハロゲン； $C_1 - C_{10}$  アルキル又はアリールであり、ここでアルキル又はアリールは独立して、1又は複数の $R^{17}$ により任意に置換され；

$R^{10}$  は、H；ハロゲンであり；又は

$R^9$  及び $R^{10}$  は、シクロプロピル環を形成するために連結されていてもよく；

50



$R^{13}$  は、H ;  $C_1 - C_{10}$  アルキル又はアリールである ] で表される化合物 ( 但し、次の化合物 :

【 0 1 0 6 】

1 , 3 - ジメチル - 7 - ( 2 - オキソ - プロピル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

1 , 3 , 1' , 3' , 7' - ペンタメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 , 3' , 7' - テトラヒドロ - 7 , 8' - メタンジイル - ビス - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

3 , 4 , 5 - トリメトキシ - 安息香酸 2 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イル ) - エチルエステル ;

7 - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メトキシ - フェノキシ ) - プロピル ] - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - [ 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ニトロ - フェニル ) - エチル ] - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

【 0 1 0 7 】

7 - ベンジル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ( 2 - クロロ - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - エチル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 7 - ジプロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

3 - メチル - 7 - ( 3 - メチル - ブチル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

【 0 1 0 8 】

7 - ブチル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

3 - メチル - 7 - ( 3 - フェニル - プロピル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ブト - 2 - エニル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

7 - ( 3 - クロロ - ブト - 2 - エニル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 5 - ジオン ;

7 - ヘブチル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

【 0 1 0 9 】

3 - メチル - 7 - ( 1 - フェニル - エチル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

3 - メチル - 7 - ( 3 - メチル - ベンジル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ;

3 - メチル - 7 - プロピル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 及び

3 - メチル - 7 - ペンチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオンが除外される )、又は医薬的に許容できる酸又は塩基とのその塩を提供する。

【 0 1 1 0 】

グループ B :

10

20

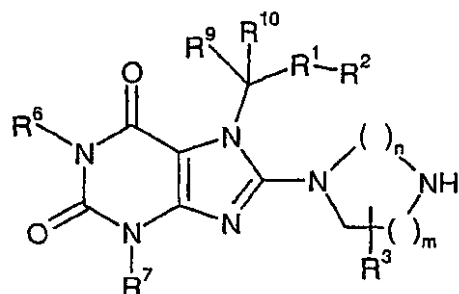
30

40

50

グループ B の化合物においては、本発明は、下記一般式 I :

【化 8】



I

10

【0111】

[ 式中、n 及び m は独立して、1 又は 2 であり、但し、n が 2 である場合、m もまた、2 であり；

20

R<sup>1</sup> は、C = O；C = S；C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル；C<sub>2</sub> アルケニル；C<sub>2</sub> アルキニル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル；アリール；アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；ヘテロアリール；ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルは独立して、1 又は複数の R<sup>4</sup> により任意に置換されていてもよく；

【0112】

R<sup>2</sup> は、H；C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキル；C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> アルケニル；C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> アルキニル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル；アリール；アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；ヘテロアリール；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；- SH；- SR<sup>5</sup>；- SOR<sup>5</sup>；- SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>；カルボキシ；- CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>；- CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキルオキシ；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニルオキシ；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニルオキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、又はヘテロアリールオキシは独立して、1 又は複数の R<sup>11</sup> により任意に置換されていてもよく；

30

【0113】

R<sup>3</sup> は、H；C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル；アリール；アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；ヘテロアリール；C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> - アルキル - O - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル；カルボキシ；シアノ；ニトロ；ハロゲン；ヒドロキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ヘテロアリール C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ヘテロアリール又はアルキル - O - アルキルは独立して、1 又は複数の R<sup>12</sup> により任意に置換されていてもよく；同じ炭素原子に結合される 2 つの R<sup>3</sup> はスピロ系を形成することができ；

40

【0114】

R<sup>4</sup>，R<sup>11</sup>，R<sup>12</sup> 及び R<sup>17</sup> は独立して、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル；C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> ア

50

ルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリール；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；トリフルオロメチル； $N(R^{13})_2$ ； $=O$ ； $=S$ ； $C_2 - C_{10}$  アルキルオキシ； $C_2 - C_{10}$  アルケニルオキシ； $C_2 - C_{10}$  アルキニルオキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、又はヘテロアリールオキシは独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換されていてもよく；同じ炭素原子に結合される2つの $R^4$ はスピロ複素環式系、好ましくはヒダントイン、チオピダントイン、オキサゾリジン-2,5-ジオンを形成することができ；

10

## 【0115】

$R^5$  は、 $H$ ； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；アリール- $C_1 - C_5$  アルキル；ヘテロアリール；ヘテロアリール- $C_1 - C_5$  アルキルであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルは独立して、1又は複数の $R^{14}$ により任意に置換されていてもよく；

## 【0116】

$R^6$  は、 $H$ ； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール又はヘテロアリールは独立して、1又は複数の $R^{15}$ により任意に置換されていてもよく；

20

## 【0117】

$R^7$  は、 $H$ ； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール又はヘテロアリールは独立して、1又は複数の $R^{16}$ により任意に置換されていてもよく；

$R^8$ ， $R^{14}$ ， $R^{15}$  及び  $R^{16}$  は独立して、 $H$ ；ニトロ； $-OCH_3$ ；シアノ；ハロゲン； $-OH$ ； $-SH$ ； $-SH_3$  であり；

30

## 【0118】

$R^9$  は、 $H$ ；ハロゲン；独立して、1又は複数の $R^{17}$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$  アルキルであり；

$R^{10}$  は、 $H$ ；ハロゲンであり；又は

$R^9$  及び  $R^{10}$  は、シクロプロピル環を形成するために連結され得；

$R^{13}$  は、 $H$ ； $C_1 - C_{10}$  アルキル又はアリールである]で表される化合物、又は医薬的に許容できる酸又は塩基とのその塩を提供する。

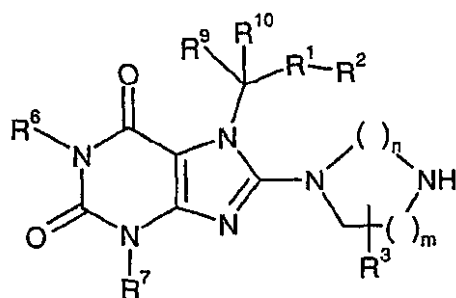
## 【0119】

グループC：

グループCの化合物においては、本発明は、下記一般式I：

40

【化9】



I

10

## 【0120】

[式中、n及びmは独立して、1又は2であり；

R<sup>1</sup>は、C=O；C=S；C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル；C<sub>2</sub>アルケニル；C<sub>2</sub>アルキニル；C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル；C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロヘテロアルキル；アリール；アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル；ヘテロアリール；ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルは独立して、1又は複数のR<sup>4</sup>により任意に置換されていてもよく；

20

## 【0121】

R<sup>2</sup>は、H；C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>アルキル；C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルケニル；C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキニル；C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル；C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロヘテロアルキル；アリール；アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル；ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル；ヘテロアリール；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；-SH；-SR<sup>5</sup>；-SOR<sup>5</sup>；-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>；カルボキシ；-CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>；-CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>；C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルオキシ；C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニルオキシ；C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニルオキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、又はヘテロアリールオキシは独立して、1又は複数のR<sup>11</sup>により任意に置換されていてもよく；

30

## 【0122】

R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル；C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル；C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニル；C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル；C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロヘテロアルキル；アリール；アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル；ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル；ヘテロアリール；C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル；カルボキシ；シアノ；ニトロ；ハロゲン；ヒドロキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ヘテロアリールC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ヘテロアリール又はアルキル-O-アルキルは独立して、1又は複数のR<sup>12</sup>により任意に置換されていてもよく；同じ炭素原子に結合される2つのR<sup>3</sup>はスピロ系を形成することができ；

40

## 【0123】

R<sup>4</sup>，R<sup>11</sup>，R<sup>12</sup>及びR<sup>17</sup>は独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル；C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル；C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニル；C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル；C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリール；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；トリフルオロメチル；N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>；=O；=S；C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキルオキシ；C<sub>2</sub>-C

50

$R^1$  は、アルケニルオキシ； $C_2 - C_{10}$  アルキニルオキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、又はヘテロアリールオキシは独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換されていてもよく；同じ炭素原子に結合される2つの $R^4$ はスピロ複素環式系、好ましくはヒダントイン、チオヒダントイン、オキサゾリジン-2,5-ジオンを形成することができ；

【0124】

$R^5$  は、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；アリール- $C_1 - C_5$  アルキル；ヘテロアリール；ヘテロアリール- $C_1 - C_5$  アルキルであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルは独立して、1又は複数の $R^{14}$ により任意に置換されていてもよく；

10

【0125】

$R^6$  は、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール又はヘテロアリールは独立して、1又は複数の $R^{15}$ により任意に置換されていてもよく；

20

【0126】

$R^7$  は、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；ヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール又はヘテロアリールは独立して、1又は複数の $R^{16}$ により任意に置換されていてもよく；

$R^8$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 及び $R^{16}$ は独立して、H；ニトロ；-OCH<sub>3</sub>；シアノ；ハロゲン；-OH；-SH；-SH<sub>3</sub>であり；

【0127】

$R^9$  は、H；ハロゲン；独立して、1又は複数の $R^{17}$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$  アルキルであり；

30

$R^{10}$  は、H；ハロゲンであり；又は

$R^9$  及び $R^{10}$  は、シクロプロピル環を形成するために連結され得；

$R^{13}$  は、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル又はアリールである]で表される化合物、又は医薬的に許容できる酸又は塩基とのその塩を提供する。

【0128】

グループA、B及びCの化合物のさらなる態様においては、前記 $R^1$ は、C=O； $C_1 - C_2$  アルキル； $C_2$  アルケニル； $C_2$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル； $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル；アリール；又はヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、又はヘテロアリールが独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換される。

40

【0129】

グループA、B及びCの化合物のさらなる態様においては、前記 $R^1$ は、C=O； $C_1 - C_2$  アルキル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル；アリール；又はヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールが独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換される。

グループA、B及びCの化合物のさらなる態様においては、前記 $R^1$ は、C=O；又は独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたアリールである。

グループA、B及びCの化合物のさらなる態様においては、前記 $R^1$ は、独立して、1又は複数の $R^4$ により任意に置換されたアリールである。

50

グループ A , B 及び C の化合物のさらなる態様においては、前記  $R^1$  は、アリールである。

グループ A , B 及び C の化合物のさらなる態様においては、前記  $R^1$  は、フェニルである。

【 0 1 3 0 】

グループ A , B 及び C の化合物のさらなる態様においては、 $R^2$  は、H ;  $C_1 - C_7$  アルキル ;  $C_2 - C_7$  アルケニル ;  $C_2 - C_7$  アルキニル ;  $C_3 - C_7$  シクロアルキル ;  $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル ; アリール ; ヘテロアリール ; シアノ ; ハロゲン ; ヒドロキシ ; ニトロ ; -SH ; -SR<sup>5</sup> ; -SOR<sup>5</sup> ; -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> ; -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> ;  $C_1 - C_{10}$  アルキルオキシ ;  $C_2 - C_{10}$  アルケニルオキシ ;  $C_2 - C_{10}$  アルキニルオキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、又はアルキニルオキシは独立して、1 又は複数の  $R^{11}$  により任意に置換される。

10

【 0 1 3 1 】

グループ A , B 及び C の化合物のさらなる態様においては、 $R^2$  は、H ;  $C_1 - C_7$  アルキル ;  $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル ; アリール ; シアノ ; ハロゲン ; ニトロ ; -SR<sup>5</sup> ; -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> ; -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> ; 又は  $C_1 - C_{10}$  アルキルオキシであり、ここで個々のアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、又はアルキルオキシは独立して、1 又は複数の  $R^{11}$  により任意に置換される。

【 0 1 3 2 】

グループ A , B 及び C の化合物のさらなる態様においては、 $R^2$  は、H ;  $C_1 - C_7$  アルキル ;  $C_3 - C_7$  シクロヘテロアルキル ; アリール ; シアノ ; ハロゲン ; -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> ; 又は  $C_1 - C_{10}$  アルキルオキシであり、ここで個々のアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、又はアルキルオキシは独立して、1 又は複数の  $R^{11}$  により任意に置換される。

20

【 0 1 3 3 】

グループ A , B 及び C の化合物のさらなる態様においては、 $R^2$  は、H ;  $C_1 - C_7$  アルキル ; シアノ ; ハロゲン又は  $C_1 - C_{10}$  アルキルオキシであり、ここで個々のアルキル、又はアルキルオキシは独立して、1 又は複数の  $R^{11}$  により任意に置換される。

グループ A , B 及び C の化合物のさらなる態様においては、 $R^2$  は、H ; シアノ ; 又はハロゲンである。

30

グループ A , B 及び C の化合物のさらなる態様においては、 $R^2$  は、H である。

【 0 1 3 4 】

グループ A 及び B の化合物のさらなる態様においては、 $R^3$  は、H ;  $C_1 - C_{10}$  アルキル ;  $C_2 - C_{10}$  アルケニル ;  $C_2 - C_{10}$  アルキニル ;  $C_3 - C_7$  シクロアルキル ; アリール ;  $C_1 - C_{10}$  - アルキル - O -  $C_1 - C_6$  アルキル ; シアノ ; ニトロ ; ハロゲン ; ヒドロキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、又はアルキル - O - アルキルは独立して、1 又は複数の  $R^{12}$  により任意に置換され ; 同じ炭素原子に結合される 2 つの  $R^3$  はスピロ系を形成することができる。

40

【 0 1 3 5 】

グループ A 及び B の化合物のさらなる態様においては、 $R^3$  は、H ;  $C_1 - C_{10}$  アルキル ;  $C_1 - C_{10}$  - アルキル - O -  $C_1 - C_6$  アルキル ; ヒドロキシであり、ここで個々のアルキル、又はアルキル - O - アルキルは独立して、1 又は複数の  $R^{12}$  により任意に置換され ; 同じ炭素原子に結合される 2 つの  $R^3$  はスピロ系を形成することができる。

グループ A 及び B の化合物のさらなる態様においては、 $R^3$  は、H ; 又は独立して、1 又は複数の  $R^{12}$  により任意に置換した  $C_1 - C_{10}$  アルキルであり ; 同じ炭素原子に結合される 2 つの  $R^3$  はスピロ系を形成することができる。

【 0 1 3 6 】

50

グループ A 及び B の化合物のさらなる態様においては、 $R^3$  は、H ; 又は  $C_1 - C_{10}$  アルキルである。

グループ A 及び B の化合物のさらなる態様においては、 $R^3$  は、メチル、エチル又はイソプロピルである。

グループ A 及び B の化合物のさらなる態様においては、 $R^3$  は、H である。

【0137】

グループ C の化合物のさらなる態様においては、 $R^3$  は、 $C_1 - C_{10}$  アルキル ;  $C_2 - C_{10}$  アルケニル ;  $C_2 - C_{10}$  アルキニル ;  $C_3 - C_7$  シクロアルキル ; アリール ;  $C_1 - C_{10}$  - アルキル - O -  $C_1 - C_6$  アルキル ; シアノ ; ニトロ ; ハロゲン ; ヒドロキシであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、又はアルキル - O - アルキルは独立して、1 又は複数の  $R^{12}$  により任意に置換され ; 同じ炭素原子に結合される 2 つの  $R^3$  はスピロ系を形成することができる。

【0138】

グループ C の化合物のさらなる態様においては、 $R^3$  は、 $C_1 - C_{10}$  アルキル ;  $C_1 - C_{10}$  - アルキル - O -  $C_1 - C_6$  アルキル ; ヒドロキシであり、ここで個々のアルキル、又はアルキル - O - アルキルは独立して、1 又は複数の  $R^{12}$  により任意に置換され ; 同じ炭素原子に結合される 2 つの  $R^3$  はスピロ系を形成することができる。

グループ C の化合物のさらなる態様においては、 $R^3$  は、独立して、1 又は複数の  $R^{12}$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキルであり ; 同じ炭素原子に結合される 2 つの  $R^3$  はスピロ系を形成することができる。

【0139】

グループ C の化合物のさらなる態様においては、 $R^3$  は、 $C_1 - C_{10}$  アルキルである。

グループ C の化合物のさらなる態様においては、 $R^3$  は、メチル、エチル又はイソプロピルである。

グループ A , B 及び C の化合物のさらなる態様においては、 $R^4$  は、 $C_1 - C_{10}$  アルキル ;  $C_2 - C_{10}$  アルケニル ;  $C_2 - C_{10}$  アルキニル ;  $C_3 - C_7$  シクロアルキル ; アリール ; ヘテロアリール ; シアノ ; ハロゲン ; ヒドロキシ ; ニトロであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールは独立して、1 又は複数の  $R^8$  により任意に置換される。

【0140】

グループ A , B 及び C の化合物のさらなる態様においては、 $R^4$  は、 $C_1 - C_{10}$  アルキル ;  $C_2 - C_{10}$  アルケニル ; 又は  $C_2 - C_{10}$  アルキニルであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、又はアルキニルは独立して、1 又は複数の  $R^8$  により任意に置換される。

グループ A , B 及び C の化合物のさらなる態様においては、 $R^4$  は、1 又は複数の  $R^8$  により任意に置換された  $C_1 - C_{10}$  アルキルである。

グループ A , B 及び C の化合物のさらなる態様においては、 $R^4$  は、 $C_1 - C_{10}$  アルキルである。

【0141】

グループ A , B 及び C の化合物のさらなる態様においては、 $R^4$  は、メチルである。

グループ A , B 及び C の化合物のさらなる態様においては、 $R^5$  は、H ;  $C_1 - C_{10}$  アルキル ;  $C_2 - C_{10}$  アルケニル ;  $C_2 - C_{10}$  アルキニル ;  $C_3 - C_7$  シクロアルキル ; アリール ; ヘテロアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールは独立して、1 又は複数の  $R^{14}$  により任意に置換される。

【0142】

グループ A , B 及び C の化合物のさらなる態様においては、 $R^5$  は、 $C_1 - C_{10}$  アルキル又はアリールであり、ここで個々のアルキル又はアリールは独立して、1 又は複数の  $R^{14}$  により任意に置換される。

グループ A , B 及び C の化合物のさらなる態様においては、 $R^6$  は、H ;  $C_1 - C_{10}$

アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル； $C_3 - C_7$  シクロアルキル又はアリールであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はアリールは独立して、1又は複数の $R^{15}$ により任意に置換される。

【0143】

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^6$ は、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル；又は $C_2 - C_{10}$  アルケニルであり、ここで個々のアルキル、又はアルケニルは独立して、1又は複数の $R^{15}$ により任意に置換される。

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^6$ は、H；又は独立して、1又は複数の $R^{15}$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$  アルキルである。

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^6$ は、Hである。

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^6$ は、独立して、1又は複数の $R^{15}$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$  アルキルである。

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^6$ は、 $C_1 - C_{10}$  アルキルである。

【0144】

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^6$ は、メチルである。

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^7$ は、H； $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニルであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、又はアルキニルは独立して、1又は複数の $R^{16}$ により任意に置換される。

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^7$ は、独立して、1又は複数の $R^{16}$ により任意に置換された $C_1 - C_{10}$  アルキルである。

【0145】

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^7$ は、 $C_1 - C_{10}$  アルキルである。

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^8$ は、 $-OCH_3$ である。

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^9$ は、アリールである。

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^{11}$ は、 $C_1 - C_{10}$  アルキル；アリール；シアノ；ハロゲンであり、ここで個々のアルキル又はアリールは独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換される。

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^{11}$ は、ハロゲンである。

【0146】

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^{12}$ は、 $C_1 - C_{10}$  アルキル； $C_2 - C_{10}$  アルケニル； $C_2 - C_{10}$  アルキニル；アリール；ヘテロアリール；シアノ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロであり、ここで個々のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールは独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換される。

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^{12}$ は、アリール；ヘテロアリール；又はヒドロキシであり、ここで個々のアリール及びヘテロアリールは独立して、1又は複数の $R^8$ により任意に置換される。

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^{12}$ は、フェニル、ピリジル又はピロリジニルである。

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^{12}$ は、ヒドロキシである。

グループA，B及びCの化合物のさらなる態様においては、 $R^{12}$ は、ハロゲンである。

【0147】

本発明のさらなる観点は、医薬的許容できるキャリアー又は希釈剤と共に、活性成分とし

10

20

30

40

50



て、少なくとも1つの本発明の化合物又は医薬的に許容できるその塩、又はプロドラッグ又は水和物を含んで成る医薬組成物である。

本発明のさらなる観点は、DPP-IVによる不活性化を受けるタンパク質に関連する疾病を処理するための薬剤の製造のためへの本発明の化合物の使用である。

本発明のさらなる観点は、代謝障害の処理のための薬剤の製造のためへの本発明の化合物の使用である。

本発明のさらなる観点は、血液グルコースを低めるための薬剤の製造のためへの本発明の化合物の使用である。

【0148】

本発明のさらなる観点は、II型糖尿病の処理のための薬剤の製造のためへの本発明の化合物の使用である。 10

本発明のさらなる観点は、損なわれたグルコース耐性(IGT)の処理のための薬剤の製造のためへの本発明の化合物の使用である。

本発明のさらなる観点は、損なわれた空腹時グルコース(IFG)の処理のための薬剤の製造のためへの本発明の化合物の使用である。

本発明のさらなる観点は、高血糖症の予防のための薬剤の製造のためへの本発明の化合物の使用である。

【0149】

本発明のさらなる観点は、非インスリン必要性II型糖尿病のインスリン必要性II型糖尿病への進行を遅延するための薬剤の製造のためへの本発明の化合物の使用である。 20

本発明のさらなる観点は、哺乳類対象における細胞の数及び/又はサイズを高めるための薬剤の製造のためへの本発明の化合物の使用である。

本発明のさらなる観点は、細胞退化、特に細胞のアポプトシスの処理のための薬剤の製造のためへの本発明の化合物の使用である。

本発明のさらなる観点は、食物摂取の障害の処理のための薬剤の製造のためへの本発明の化合物の使用である。

【0150】

本発明のさらなる観点は、肥満の処理のための薬剤の製造のためへの本発明の化合物の使用である。

本発明のさらなる観点は、食欲調節又は満腹性の誘発のための薬剤の製造のためへの本発明の化合物の使用である。 30

本発明のさらなる観点は、異常脂肪血症の処理のための薬剤の製造のためへの本発明の化合物の使用である。

【0151】

本発明のさらなる観点は、機能的消化不良、特に刺激性腸症候群の処理のための薬剤の製造のためへの本発明の化合物の使用である。

本発明のさらなる観点は、有効量の本発明の化合物をその必要な対象に投与することを含んで成る、DPP-IVによる不活性化を受けるタンパク質に関連する疾病又は障害の処理のための方法である。

本発明のさらなる観点は、有効量の本発明の化合物をその必要な対象に投与することを含んで成る、上記疾病の処理方法である。 40

【0152】

本発明の化合物は、医薬的に許容できる塩、特に酸付加塩、例えば有機酸及び無機酸の塩の形で調製され得る。そのような塩の例は、有機酸、例えば蟻酸、フマル酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、酪酸、ピルビン酸、蔞酸、琥珀酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、サリチル酸及び同様のものの塩を包含する。適切な無機酸-付加塩は、塩酸、臭酸、硫酸及びリン酸及び同様のものの塩を包含する。医薬的に許容できる無機又は有機酸付加塩のさらなる例は、当業者に知られている、*Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2(1977)に列挙される医薬的許容できる塩を包含する。

## 【0153】

本発明の化合物が形成できる水和物はまた、医薬的に許容できる酸付加塩として意図される。

酸付加塩は、化合物合成の直接的な生成物として得られる。他の方法においては、遊離塩基が、適切な酸を含む適切な溶媒に溶解され、そして塩が、溶媒を蒸発するか、又は他方では、塩及び溶媒を分離することによって単離され得る。

本発明の化合物は、当業者に知られている方法を用いて、標準の低分子量溶媒と共に溶媒化合物を形成することができる。

## 【0154】

本発明は、本発明の化合物のすべての立体異性体形及びラセミ体に拡張することが理解されるべきである。 10

式IIの化合物においては、B-環における結合は不飽和であり、その結果、そのB-環は、十分に不飽和である、5員又は6員の炭素環式又は複素環式環である。

式IIの化合物の好ましい態様においては、 $D^3$ 、 $D^4$ 及び少なくとも1つの $D^5$ が存在し、そして $D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 、 $D^4$ 及び個々の $D^5$ は独立して、炭素、窒素、酸素又は硫黄、又は $C=O$ 又は $C=S$ であり、そしてB-環における結合は不飽和であり、その結果、B-環は、十分に不飽和である、5員又は6員の炭素環式又は複素環式環である。

## 【0155】

D-環が式IIの化合物に存在する場合、D-環における結合は好ましくは、不飽和であり、その結果、D-環は、十分に不飽和である、5員又は6員の炭素環式又は複素環式環であり得る。 20

式IIの化合物においては、個々の $n_1$ 、 $n_2$ は独立して、1又は2であり得、 $n_3$ は1であり、そして $n_4$ は2であり、 $D^1$ 及び $D^2$ は炭素原子であり得、 $D^4$ 及び1つの $D^5$ は窒素原子であり得、そして $D^3$ 及び他の $D^5$ は $C=O$ 又は $C=S$ であり得、B-環における結合は不飽和であり、その結果、B-環は、十分に不飽和である、5員の炭素環式又は複素環式環である。

## 【0156】

特に、式IIの化合物においては、 $n_1$ は2であり、そして個々の $n_2$ 、 $n_3$ 、 $n_4$ は1又は2である。 30

式IIの化合物の特定の態様においては、B-環はベンゼン環であり、個々の $n_1$ 、 $n_2$ は独立して、1又は2であり、 $D^3$ 、 $D^4$ 及び $D^5$ は不在であり、その結果、 $D^1$ 及び $D^2$ はそれぞれ、独立して1つの $R^4$ により任意に置換され得る。

## 【0157】

医薬組成物：

もう1つの観点においては、本発明は、医薬的に許容できるキャリアー又は希釈剤と共に、DPP-IVの酵素活性を阻害する少なくとも1つの本発明の化合物、又は医薬的に許容できるその塩、又はプロドラッグ又は水和物を活性成分として含んで成る医薬組成物を、その範囲内に包含する。本発明の化合物を含む医薬組成物は、例えばReminaton: The Science and Practise of Rhararmacy, 19<sup>th</sup> Ed., 1995に記載のようにして、従来技法により調製され得る。組成物は、従来の形、例えばカプセル、錠剤、エアロゾル、溶液、懸濁液又は局部適用の形で存在することができる。 40

## 【0158】

典型的な組成物は、DPP-IVの酵素活性を阻害する本発明の化合物、又は医薬的に許容できるその塩付加塩、又はプロドラッグ又は水和物、キャリアー又は希釈剤であり得るか、又はキャリアーにより希釈され得るか、又はカプセル、サケット、紙又は他の容器の形で存在することができるキャリアーに封入される医薬的に許容できる賦形剤を包含する。組成物の製造においては、医薬組成物の調製のための従来技法が使用され得る。例えば、活性化合物は通常、キャリアーと共に混合され、又はキャリアーにより希釈され、 50

又はアンプル、カプセル、サケット、紙、又は他の容器の形で存在することができるキャリアー内に封入され得る。キャリアーが希釈剤として作用する場合、それは、活性化合物のためのピークル、賦形剤又は媒体として作用する、固体、半固体又は液体材料であり得る。

【0159】

活性化合物は、例えばサケットにおける顆粒状固体容器上に吸着され得る。適切なキャリアーのいくつかの例は、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエトキシ化されたヒマシ油、ピーナッツ油、オリーブ油、ゼラチン、ラクトース、白土、スクロース、デキストリン、炭酸マグネシウム、糖、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、又はセルロースの低級アルキルエーテル、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリド及びジグリセリド、ペンタエリトリール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロース及びポリビニルピロリドンである。

10

【0160】

同様に、キャリアー又は希釈剤は、当業界において知られているいずれかの持効性材料、例えばグリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアートを、単独で又はワックスと混合して含むことができる。その製剤はまた、保湿剤、乳化及び懸濁剤、保存剤、甘味剤又は風味剤を含むことができる。本発明の製剤は、当業界において良く知られている方法を用いることによって、患者に投与した後、活性成分のすばやい開放性、持効性開放性、又は遅延された開放性を付与するために配合され得る。

20

【0161】

医薬組成物は、滅菌され得、そして所望により、助剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝液及び/又は着色物質、及び活性化合物に悪影響を及ぼさない同様のものと共に混合され得る。投与の経路は、作用の適切な又は所望の部位に、DPP-IVの酵素活性を阻害する本発明の活性化合物を効果的に輸送するいずれかの経路、例えば経口、鼻、肺、頬、舌下、経皮内、経皮又は非経口、例えば直腸、皮下、静脈内、尿道内、筋肉内、鼻腔内、眼であり得、経口経路が好ましい。

【0162】

固体キャリアーが経口投与のために使用される場合、製剤は、錠剤化され得、粉末又はペレット形で硬質ゼラチンカプセルに配置され得、又はトローチ又はロゼンジの形で存在することができる。液体キャリアーが使用される場合、製剤は、シロップエマルジョン、軟質ゼラチンカプセル又は無菌注射用液体、例えば水性又は非水性液体懸濁液又は溶液の形で存在することができる。

30

【0163】

鼻への投与に関しては、製剤は、エアロゾル適用のために、液体キャリアー、特に水性キャリアーに溶解されるか又は懸濁された、DPP-IVの酵素活性を阻害する本発明の化合物を含むことができる。キャリアーは、添加剤、例えば溶解剤、例えばプロピレングリコール、界面活性剤、吸収性エンハンサー、例えばレシチン（ホスファチジルコリン）又はシクロデキストリン、又は保存剤、例えばパラベンを含むことができる。

【0164】

非経口適用のためには、注射用溶液又は懸濁液、好ましくはポリヒドロキシ化されたヒマシ油に溶解された活性化合物を有する水溶液が特に適切である。

40

タルク及び/又は炭水化物キャリアー又は結合剤、又は同様のものを有する錠剤、糖剤又はカプセルは、経口に適用のために特に適切である。錠剤、糖剤又はカプセルのための好ましいキャリアーは、ラクトース、トウモロコシ澱粉及び/又はジャガイモ澱粉を包含する。シロップ又はエリキシルは、甘味ピークルが使用される場合に用いられ得る。従来の錠剤化技法により調製され得る典型的な錠剤は、下記の成分を含む：

【0165】

コアー：

活性化合物（遊離化合物又はその塩として）	250mg
コロイド状二酸化珪素（Aerosil <sup>®</sup> ）	1.5mg
微結晶性セルロース（Avicel <sup>®</sup> ）	70mg
変性されたセルロースガム（Ac-Di-Sol <sup>®</sup> ）	7.5mg
ステアリン酸マグネシウム	Ad.

被膜：

HPMC	約9mg
★Mywacett9-40 T	約0.9mg

★：フィルム被膜のための可塑剤として使用されるアシル化されたモノグリセ

10

リド。

#### 【0166】

式Ⅰ及び式ⅠⅠの化合物は、上記のような種々の疾病、例えば代謝障害、ⅠⅠ型糖尿病、高血糖症、損なわれたグルコース耐性（ⅠＧＴ）、損なわれた空腹時グルコース（ⅠＦＧ）、細胞劣化、細胞のアポプトシス、食物摂取の障害、肥満、異常脂肪血症、及び機能的消化不良、特に刺激性腸症候群の処理、予防、排除、軽減又は改善の必要な哺乳類、特にヒトに投与され得る。特に、式Ⅰ又は式ⅠⅠの化合物は、ⅠⅠ型糖尿病の予防又は処理のために有用であることが企画される。さらに、式Ⅰ又は式ⅠⅠの化合物は、血液グルコース低下、高血糖症の予防、損なわれたグルコース耐性のⅠⅠ型糖尿病への進行の遅延、非インスリン必要性ⅠⅠ型糖尿病のインスリン必要ⅠⅠ型糖尿病への進行の遅延、哺乳類対象における細胞の数及び／又はサイズの上昇、又は食欲調節又は満腹性の誘発のために有用である。式Ⅰ又は式ⅠⅠの化合物により処理される哺乳類は好ましくは、ヒトであるが、しかしまた、例えば家畜、ペット、及び非家畜動物、例えば野生動物でもあり得る。

20

#### 【0167】

本発明の化合物は、広い用量範囲にわたって効果的である。例えば、成人の処理においては、１日当たり約０．０５～約１０００mg、好ましくは約０．１～約５００mgの用量が使用され得る。最も好ましい用量は、１日当たり約０．５mg～約２５０mgである。患者のためのレジメを選択する場合、高い用量で開始することが時折必要であり、そして病状が制御下にある場合、その用量を減じる必要がある。正確な用量は、投与の態様、所望する治療、投与される形、処理される対象及び処理される対象の体重、及び担当する、医者又は獣医の選択及び経験に依存するであろう。

30

一般的に、本発明の化合物は、単位用量当たり、医薬的に許容できるキャリアーと共に、約０．０５～約１０００mgの活性成分を含んで成る単位用量形で分散される。

#### 【0168】

通常、経口、鼻、肺又は経皮投与のために適切な用量形は、医薬的に許容できるキャリアー又は希釈剤と共に混合される、約０．０５mg～約１０００mg、好ましくは約０．５mg～約２５０mgの化合物を含んで成る。本発明はまた、投与に基づいて、薬理学的に活性的な物質になる前、代謝工程による化学的転換を受ける本発明の化合物のプロドラッグを包含する。一般的に、そのようなプロドラッグは、本発明の化合物にインビボで容易に転換できる本発明の化合物の機能的誘導体であり得る。適切なプロドラッグ誘導体の選択及び調製のための従来の方法は、例えば“Design of Prodrugs”，ed．H．Bundgaard，Elsevier，1985に記載されている。

40

#### 【0169】

本発明はまた、本発明の化合物の活性代謝物も包含する。式Ⅰの化合物の調製は多くの手段により行われ得る。出発材料は、既知の化合物か、又は類似する既知の化合物の調製に類似して調製され得る化合物のいずれかである。特に有用な合成は下記に概略される。

#### 【0170】

組合せ処理：

50

さらに、本発明は、もう1つの抗糖尿病剤による処理をさらに包含するレジメでの糖尿病の処理への使用のための薬剤の調製のためへの本発明の化合物の使用に関する。本発明においては、“抗糖尿病剤”とは、インスリン耐性、及びインスリン耐性が病理生理学的機構である疾病の処理及び/又は予防のための化合物を包含する。

本発明の1つの態様においては、抗糖尿病剤は、インスリン、又はGLP-1又はそのいずれかの類似体又は誘導体である。もう1つの態様においては、抗糖尿病剤は、低血糖剤、好ましくは経口低血糖剤である。

【0171】

経口低血糖は好ましくは、スルホニルウレア、非スルホニルウレアインスリン分泌促進薬、ビグアニド(biguani des)、チアゾリジンジオン、 $\alpha$ -グルコシダーゼイン 10  
ヒビター、グルカゴンアンタゴニスト、GLP-1アゴニスト、カリウムチャンネルオープナー、インスリン感作物質、肝酵素インヒビター、グルコース摂取モジュレーター、脂質代謝を調節する化合物、食物摂取を低める化合物、及び細胞のATP-依存性カリウムチャンネルに対して作用する剤から成る群から選択される。スルホニルウレアの中で、トルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド及びグリクラジドが好ましい。非スルホニルウレアの中で、インスリン分泌促進薬、レパグリニド及びナテグリニド(nateglinide)が好ましい。ビグアニドの中で、メトホルミンが好ましい。

【0172】

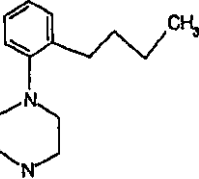
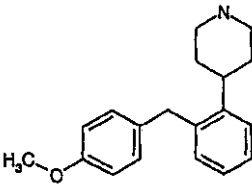
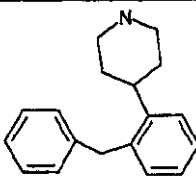
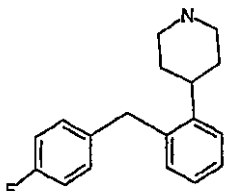
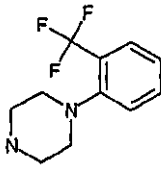
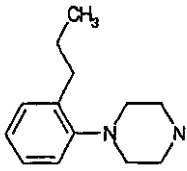
チアゾリジンジオンの中で、トログリタゾン、ロシクリタゾン及びシグリタゾンが好ましい。グリコシダーゼインヒビターの中で、アカルボースが好ましい。細胞のATP-依 20  
存性カリウムチャンネルに対して作用する剤の中で、次のものが好ましい：グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、レパグリニド。

式IIに包含される既知化合物の文献からの例が、パイルジュタイン及びCAS登録番号と共に、第I表(表1~5)に列挙される。一般式IIの化合物を生成するためにそれらの文献に開示される合成方法は、引用により本明細書に組み込まれる。

【0173】

【表1】

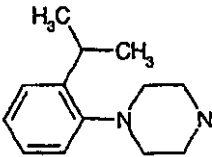

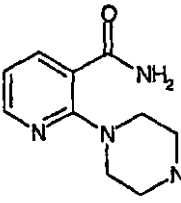

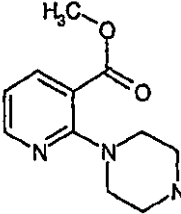
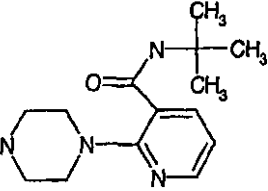
第 1 表

構造	ハイルスタイン 登録番号	CAS登録番号
	521102	100861-48-1
	1543395	77597-74-1
	1685814	77597-48-9
	1687023	77597-75-2
	4189427	63854-31-9
	4865281	119695-81-7

40

【表 2】

(表 2)

	4865461	119695-82-8
 Cl—H	5667444	87394-50-1
	5745673	87394-64-7
	5749933	87394-63-6
	6510974	104813-92-5
	6811251	

10

20

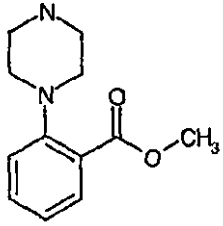
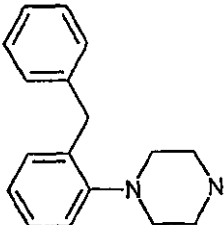
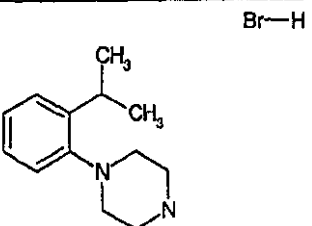
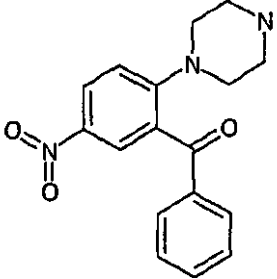
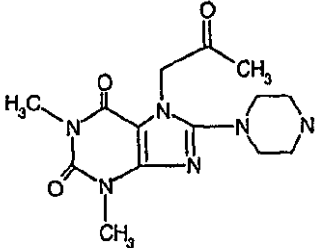
30

40

【 0 1 7 5 】

【 表 3 】

(表 3)

	6924778	
	7815919	
 Br-H	7835655	
	7884424	
	1174841	24961-80-6

10

20

30

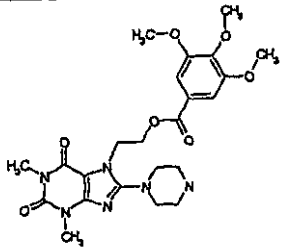
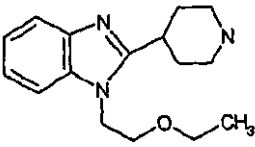
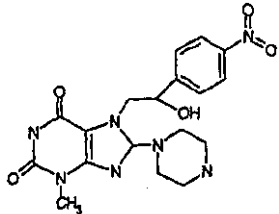
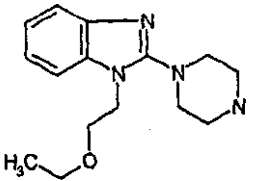
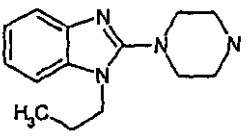
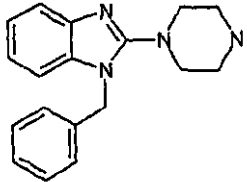
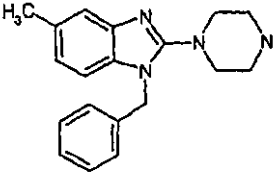
40

【 0 1 7 6 】

【 表 4 】



(表 4)

	1235399	20367-10-6
	4698427	110963-63-8
	5784284	
	6066512	87233-69-0
	7644451	
	7651816	
	7653876	

10

20

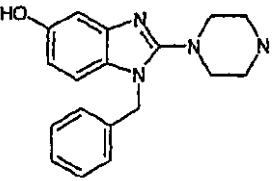
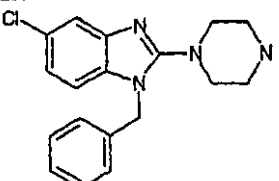
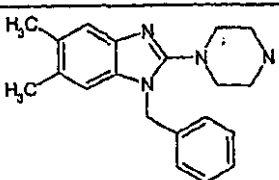
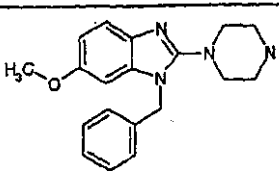
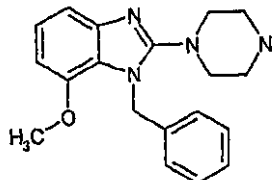
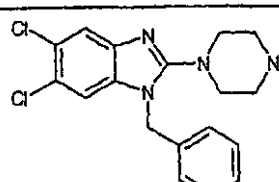
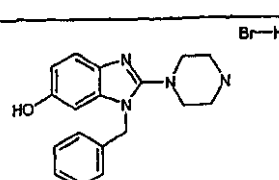
30

40

【 0 1 7 7 】

【 表 5 】

(表 5)

	7655222	
	7655225	
	7656178	
	7657431	
	7658569	
	7659390	
	7675354	

10

20

30

40

## 【 0 1 7 8 】

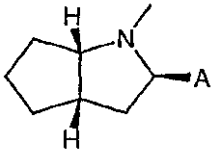
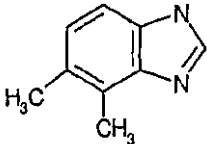
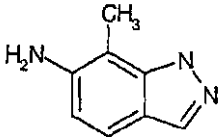
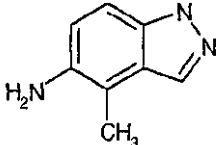
単純性のためにメチル又はアミノ置換基のみを有する、本明細書に示される式 I I の化合物の B - D 環系の文献からの例は、第 I I 表 (表 6 ~ 表 1 2 ) に示される化合物を包含する。それらの及び構造的に類似する化合物を得るためのその対応する文献に開示される合成方法は、引用により本明細書に組み込まれる。それらの化合物は、通常の一般的な知識及び / 又は上記に開示される合成方法を用いてることによって、当業者による式 I I の範囲内の誘導された化合物の生成を可能にするであろう。

## 【 0 1 7 9 】

50

【表 6】

(表 6)  
第II表

構造	パブリック番号	CAS番号
	1238	74195-76-9
	4194	69557-55-7
	5023	
	5155	101257-89-0

10

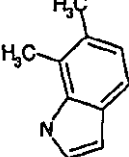
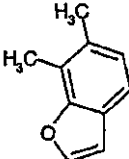
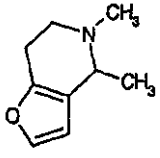
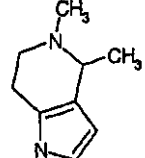
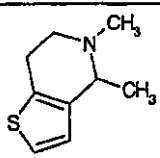
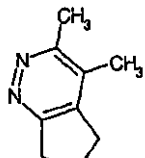
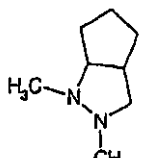
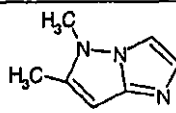
20

【0180】

30

【表 7】

(表 7)

	116537	55199-24-1
	116538	35355-36-3
	122537	
	122538	
	122542	
	127514	109510-86-3
	506507	24659-45-8
	509993	70786-21-9

10

20

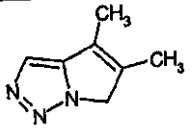
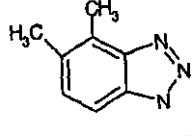
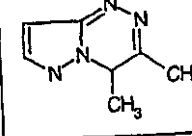
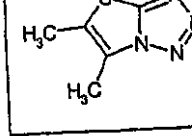
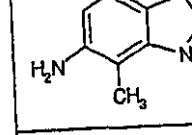
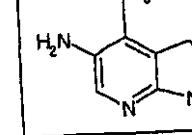
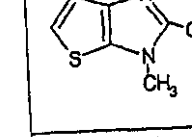
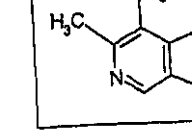
30

40

【 0 1 8 1 】

【 表 8 】

(表 8)

	510908	64804-01-9
	511008	35899-34-4
	513137	6726-50-7
	880387	19949-03-2
	908493	
	909190	59558-44-0
	972126	71309-37-0
	972323	56857-06-8

10

20

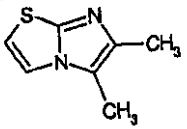
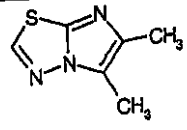
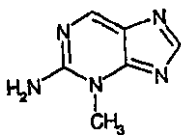
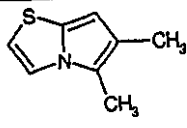
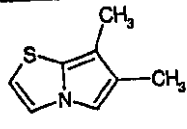
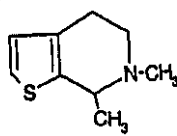
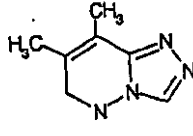
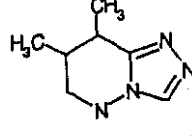
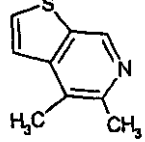
30

40

【 0 1 8 2 】

【 表 9 】

(表 9)

	972466	23576-87-6
	973539	57772-01-7
	975944	
	1072661	1194-70-3
	1072837	1123-57-5
	1101453	45859-46-9
	1105223	61262-26-8
	1105319	61262-27-9
	1210589	56857-07-9

10

20

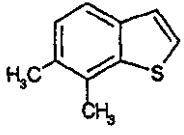
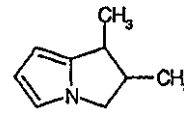
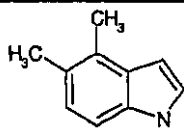
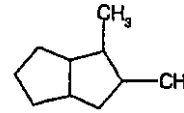
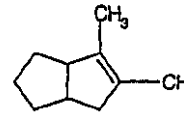
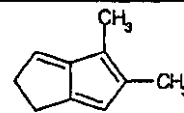
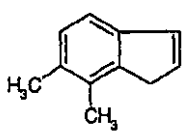
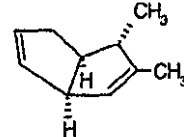
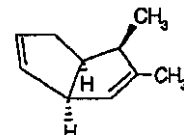
30

40

【 0 1 8 3 】

【 表 1 0 】

(表10)

	1281990	37610-98-3
	1635988	38828-73-8
	1636056	27866-47-3
	1919015	33430-55-6; 33430-56-7; 33430-87-4; 33507-44-7; 56579-34-1; 56579-40-9; 56579-41-0
	2038630	35408-32-3
	2235602	53356-67-5
	2239113	23288-07-5
	2498411	
	2498412	

10

20

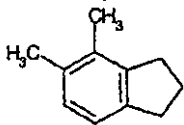
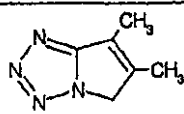
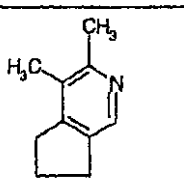
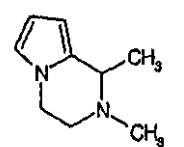
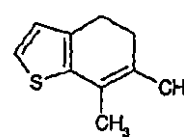
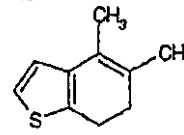
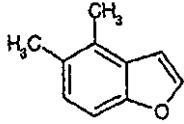
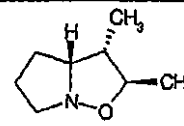
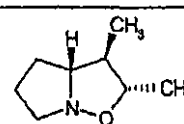
30

40

【 0 1 8 4 】

【 表 1 1 】

(表11)

	2553303	1685-83-2
	3541426	123810-45-7
	4384604	83458-55-3
	4668109	73627-19-7
	4966975	81795-09-7
	4967113	81795-08-6
	4967423	97457-29-9
	5239811	126441-87-0; 126575-73-3
	5239812	126441-87-0; 126575-73-3

10

20

30

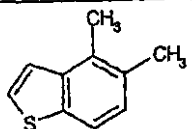
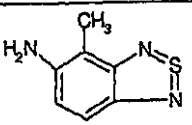
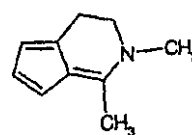
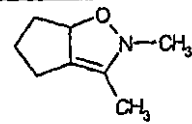
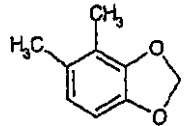
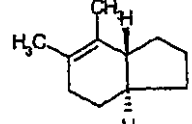
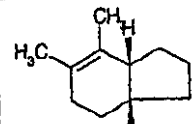
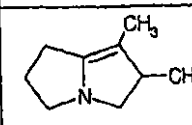
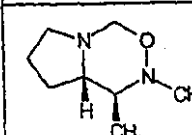
40

【 0 1 8 5 】

【 表 1 2 】



(表12)

	5248212	81795-10-0
	5253837	
	5499944	107970-21-8
	6134939	
	6193509	
	6474743	
	6474744	
	7421534	
	7914160	

10

20

30

40

50

## 【 0 1 8 6 】

CD 2 6 / DPP - I V の酵素活性を阻害する化合物の活性を測定するための方法 :

## 要約 :

化合物は、精製された CD 2 6 / DPP - I V の酵素活性を阻害するそれらの能力について試験される。手短には、CD 2 6 / DPP - I V の活性が、合成基質 Gly - Pro - p - ニトロアニリド (Gly - Pro - pNA) を分解するその能力によりインビトロで測定される。DPP - I V による Gly - Pro - pNA の分解は、生成物 p - ニトロアニリド (pNA) を生成し、この出現の速度は、酵素活性に直接的に比例する。特定の酵

素インヒビターによる酵素活性の阻害は、p N A の生成を遅める。インヒビターと酵素との間の強い相互作用は、p N A のより遅い生成速度をもたらす。従って、p N A の蓄積速度の阻害程度は、酵素阻害の強さの直接的な測定である。個々の化合物についての阻害定数  $K_i$  は、いくつかの異なった濃度のインヒビター及び基質と共に固定された量の酵素をインキュベートすることによって決定される。

【0187】

材料：

次の試薬及び細胞は市販されている：

ブタ C D 2 6 / D D P - I V ( S i g m a D - 7 0 5 2 ) 。 G l y - P r o - p N A ( S i g m a G 0 5 1 3 ) 。 アッセイ緩衝液：50 mM のトリス、p H 7 . 4 、 1 5 0 m M の N a C l 、 0 . 1 % の T r i t o n X - 1 0 0 。 10

【0188】

C D 2 6 についての G l y - P r o - p N A 分解アッセイ：

精製された C D 2 6 / D D P - I V の活性は、下記成分を含む反応においてアッセイされる：

70  $\mu$  l のアッセイ緩衝液：10  $\mu$  l のインヒビター又は緩衝液；10  $\mu$  l の基質（0 . 1 M の原液水溶液からの G l y - P r o - p N A ）又は緩衝液：10  $\mu$  l の酵素又は緩衝液。

同一量の酵素であるが、しかし種々の濃度のインヒビター及び基質、又は対照としての緩衝液を含む反応が 9 6 - ウェル E L I S A プレートの個々のウェルに同時に設定される。プレートが 2 5 0 でインキュベートされ、そして吸光度が、60 分のインキュベーションの後、405 nm で読み取られる。インヒビター定数は、非線状回帰双曲線適合により計算され、そしてその結果は、n M での阻害定数（ $K_i$ ）として表される。 20

【0189】

糖尿病モデル：

Z u c k e r D i a b e t i c F a t t y ( Z D F ) ラットモデルは、この垂株のラットは、6 週間にわたって高められた H b A 1 c レベルにより特徴づけられる重度の I I 型糖尿病を進行するが、最初に前糖尿病性であるので、糖尿病の処理及び予防の両者に対する本発明の化合物の効果を調べるために使用され得る。同じ株が、他の抗 - 糖尿病薬剤型の臨床学的効能を予測するために使用され得る。例えば、前記モデルは、チアゾリジン ジオンインスリン感作剤化合物の能力及び制限された臨床学的効能を測定する。 30

【0190】

実施例

本発明のさらなる詳細な記載が次の例により与えられる。

分離陽 H P L C ( 方法 A 1 ) :

カラム：W a t e r P r e p L C 2 5 x 1 0 0 圧縮モデルハウジングにおける W a t e r R a d i a l 圧縮カラム P r e p N o v a P a k o 1 8 2 5 x 1 0 0 及び W a t e r s P r e p N o v a P a k H R c 1 8 2 5 x 1 0 0 プレカラム。緩衝液：15 分での線状グラジエント 5 - 9 5 % 、 M e C N 、 0 . 1 % T F A 、 1 5 m l / 分の流速、プールされた画分を、真空下で蒸発乾燥するか、又は M e C N が除去されるまで、真空下で蒸発し、そして次に、凍結し、そして凍結乾燥する。 40

【0191】

分離用 H P L C ( 方法 A 2 ) :

カラム：1 . 9 x 1 5 c m の W a t e r X T e r r a R P - 1 8 。緩衝液：15 分での線状グラジエント 5 - 9 5 % 、 M e C N 、 0 . 1 % T F A 、 1 5 m l / 分の流速。プールされた画分を、真空下で蒸発乾燥するか、又は M e C N が除去されるまで真空下で蒸発し、そして次に凍結し、そして凍結乾燥する。

【0192】

分離用 H P L C ( 方法 A 3 ) :

カラム：S u p e l c o s i l A B Z + P l u s , 2 5 c m x 1 0 m m 、 5  $\mu$  m 。溶媒 50

A : 0 . 1 % T F A / 水、溶媒 B : M e C N。溶離剤組成 : 5 分、1 0 0 % A、7 分での線状グラジエント 0 - 1 0 0 % B、2 分での 1 0 0 B。5 m l / 分の流速。カラムは、次の実施の前、1 0 0 % A において 4 分間平衡化される。

【 0 1 9 3 】

H P L C - M S ( 方法 B ) :

カラム : W a t e r s X t e r r a M S C - 1 8 x 3 m m i d . 緩衝液 : 7 . 5 分での線状グラジエント 1 0 % - 1 0 0 %、M e C N、0 . 0 1 % T F A、1 . 0 m l / 分の流速。検出 : 2 1 0 n m ( ダイオードアレイ検出器からのアナログ出力 )、M S - 検出イオン化モデル A P I - E S、s c a n 1 0 0 - 1 0 0 0 a m u s t e p 0 . 1 a m u。

10

【 0 1 9 4 】

H P L C - M S ( 方法 C ) :

次の計装が使用された :

- ・ S c i e x A P I 1 0 0 S i n g l e q u a d r o p o l e 質量分光計 ;
- ・ P e r k i n E l m e r S e r i e s 2 0 0 Q u a r d ポンプ ;
- ・ P e r k i n E l m e r S e r i e s 2 0 0 自動サンプラー ;
- ・ A p p l i e d B i o s y s t e m s 7 8 5 A U V 検出器 ;
- ・ S r d e x 5 5 蒸発光分散検出器 ;
- ・ ポンプからの一定時間後に発生する現象により制御される V a l c o 作動器を備える V a l c o カラムスイッチ。

20

【 0 1 9 5 】

M a c i n t o s h P o w e r P C 7 2 0 0 コンピューター上で作動する S c i e x S a m p l e コントロールソフトウェアが、装置調節及びデータ獲得のために使用された。

H P L C ポンプは、下記成分を含む 4 種の溶離剤溜めに連結された :

A : アセトニトリル ;

B : 水 ;

C : 水中、0 . 5 % T F A ;

D : 0 . 0 2 M の酢酸アンモニウム。

【 0 1 9 6 】

サンプルのための必要条件は、それらが許容できる溶媒、例えばメタノール、エタノール、アセトニトリル、T H F、水及びそれらの混合物において分析されるべき約 5 0 0  $\mu$  g / m l の化合物を含むことである。( 高濃度の強く溶出する溶媒は、低いアセトニトリル濃度でのクロマトグラフィー処理を防げるであろう。 )

分析は、0 . 0 5 % T F A 又は 0 . 0 0 2 M の酢酸アンモニウムのいずれか中、アセトニトリルのグラジエントにより溶出された、カラム上への 2 0  $\mu$  l のサンプル溶液を注入することによって、室温で行われた。分析方法に依存して、種々の溶出条件が使用された。

【 0 1 9 7 】

カラムの溶出液は、約 1 m の 7 5  $\mu$  m の融合されたシリカ細管を通して、A P I 1 0 0 分光計の A P I 界面に、約 2 0  $\mu$  l / 分 ( 1 / 5 0 ) で通過する、流れ分割 T - コネクターを通して通された。

40

残る 1 . 4 8 m l / 分 ( 4 9 / 5 0 ) が、U V 検出器を通して及び E L S 検出器に通された。

L C 分析の間、検出データは、質量分光計、U V 検出器及び E L S 検出器から同時に獲得された。

異なった方法に関して使用される、L C 条件、検出器設定及び質量分光計設定は、次の表に与えられる。

【 0 1 9 8 】

【 表 1 3 】

(表13)

カラム	Waters Symmetry C <sub>18</sub> 3 mm×150 mm	
グラジエント	0.5% TFA中5%～90%アセトニトリル、1ml/分にて15分間直線	
検出	UV : 214nm	ELS : 40°C
MS	実験 :      開始 : 100 amu      終了 : 800 amu    Step : 0.2 amu Dwell :      0.571 msec 方法 :      スキャン 284時間=9.5分	

10

## 【0199】

分析用HPLC（方法D）：

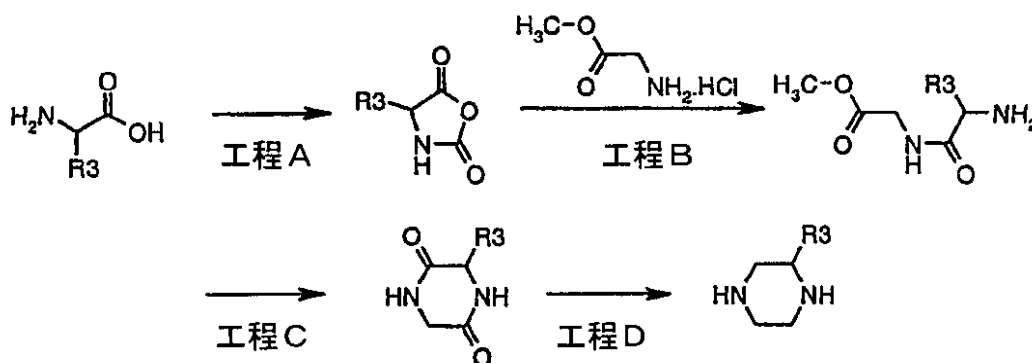
カラム2.4×20cm RP18。緩衝液pH=3.0（H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>）、アセトニトリル、1.0ml/分の流速、UV検出、Merck Hitachi System。

一般的なピペラジン合成方法I：

この方法は、Synthesis, 3: 1984, 271-274; Synthesis, 12: 1981, 969-971; Synthesis, 10: 1982, 861-864; Synthesis, 4: 1991, 318-319に記載されている。 20

## 【0200】

## 【化10】



30

## 【0201】

段階A：オキサゾリジン-2,5-ジオン誘導体の調製：

アミノ酸（25.6モル）を、THF（100ml）においてスラリーし、ホスゲン（トリエン中、20%）（3.05g；30.8mmol）を添加した。その反応混合物を室温で15時間、攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発した。標記化合物は、白色結晶として沈殿した。生成物は、さらに精製しないで使用された。

## 【0202】

段階B：（2-アミノ-プロピオニルアミノ）酢酸メチルエステル誘導体の調整：

THF（50ml）に溶解された上記オキサゾリジン-2,5-ジオン誘導体（27.1mmol）を、DCM（50ml）中、グリシンメチルエステル塩酸塩（3.75g；29.9mmol）及びTEA（7.4g；73.3mmol）の0でのスラリーに添加した。 30

40

50

反応混合物を室温まで暖め、そして15時間、撹拌した。その混合物を濾過し（TEA、HCl）、そして残留物を真空下で蒸発し、油状物を得た。その生成物は、さらに精製しないで使用された。

【0203】

段階C：ピペラジン-2,5-ジオン誘導体の調製：

上記（2-アミノ-プロピオニルアミノ）酢酸メチルエステル誘導体（28.6 mモル）を、キシレン（200 ml）においてスラリーし、そして96時間、環流した（140）。黒みがかった粗結晶材料を濾過した。結晶をメタノール及び木炭から再結晶化し、白色結晶の標記化合物を得た。

【0204】

段階D：ピペラジン誘導体の調製：

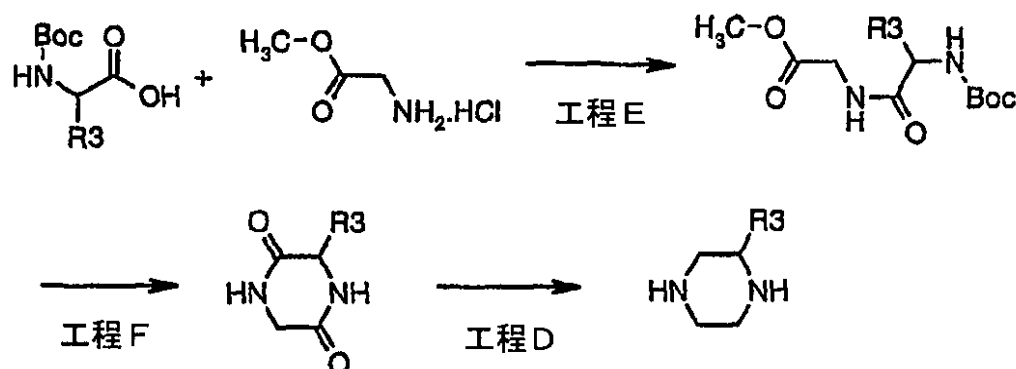
上記ピペラジン-2,5-ジオン誘導体（1.1 mモル）を、THF（100 ml）に溶解した。LiAlH<sub>4</sub>を、H<sub>2</sub>下で少しずつ添加した。反応混合物を70で15時間、撹拌した。混合物が白色になるまで、水を滴下した。混合物が濾過できるコンシステンスを有するまで、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を添加した。混合物を真空下で濾過蒸発し、標記化合物を油状物として得た。

一般的なピペラジン合成方法II：

段階E及びFは、J. Org. Chem. 50（24）； 1985： 4796 - 4799に記載されており、そして段階Dは上記の通りである。

【0205】

【化11】



30

【0206】

段階E：t-Boc-ジベブチドエステルの調製：

t-Boc-アミノ酸（9.4 mモル）を、無水DCM（25 ml）に溶解し、そして1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（9.6 mモル）及び1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（9.9 mモル）を0～5で添加した。撹拌を1.5時間続け、この後、アミノ酸メチルエステル塩酸塩（10.3 mモル）及びTEA（10.7 mモル）を0～5で添加した。反応混合物を室温で一晩、撹拌した。その混合物を、0.5 Mの硫酸水素カリウム（50 ml）中に注ぎ、そして濾過した。有機相を単離し、そして10%水性炭酸水素ナトリウム（2×20 ml）及びブライン（1×20 ml）により洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして真空下で蒸発した。生成物は、さらに精製しないで使用された。

40

【0207】

段階F：2,5-ジケトピペラジンの調製：

t-Boc-ジベブチドメチルエステル（11.6 mモル）を、蟻酸（60 ml）に溶解

50

し、そして室温で2.5時間、撹拌した。溶媒を、高い真空下で35で除去し、そして粗ジペプチドエステルホルメートを、無水sec-ブチルアルコール(24ml)及び無水トルエン(12ml)の混合液に溶解した。その溶液を2時間、環流した。約1時間後、ジケトピペラジンが熱い反応物から結晶化し始める。反応混合物を0~5に冷却し、そしてジケトピペラジンの白色結晶を濾過により単離した。

略語：

【0208】

【表14】

(表14)

DCM	ジクロロメタン
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
HOAc	酢酸
MeCN	アセトニトリル
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMG	テトラメチルグアニジン

10

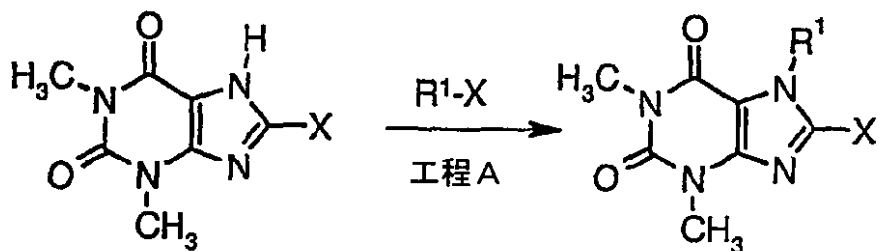
20

【0209】

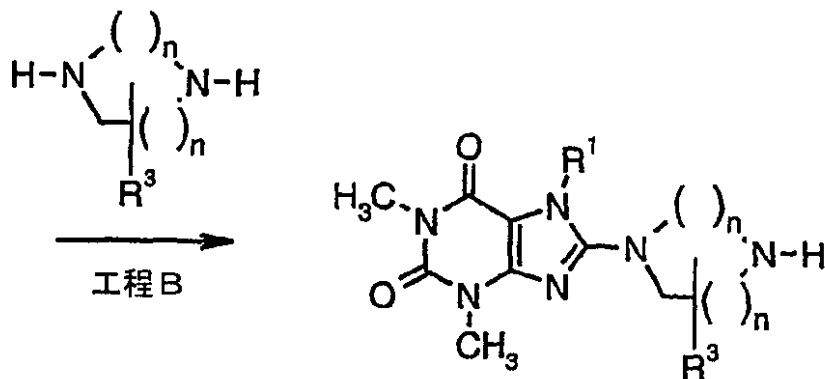
一般方法(A)：

【化12】

一般的方法(A)



30



40

50

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $X$  及び  $n$  は、式 I に定義される通りである。

【0210】

段階 A :

8 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン (Avocado, UK) (0.2 g ; 0.93 mモル) 及びアリールメチルハロゲンイド (0.93 mモル)、 $K_2KO_3$  (0.257 g ; 18.6 mモル) 及び DMF (5 ml) を、シンチレーション容器 (20 ml) において混合する。容器を注意して密封し、そしてその反応混合物を 100 で 121 時間、振盪する。冷却の後、ブライン (5 ml) 及び酢酸エチル (5 ml) を添加する。反応混合物を 10 時間、振盪する。酢酸エチル相を、新しいシンチレーション容器にデカントする。次に、水 / DMF - 相を、DCM (5 ml) に

10

【0211】

段階 B :

8 - クロロ - 7 - (アリールメチル) - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン誘導体 (50 mg ; 0.15 mモル) を、4 ml のシンチレーション容器においてメトキシエタノール (1 ml) に溶解する。ピペラジン誘導体 (0.235 mモル) 及び TEA (32 mg ; 43  $\mu$ l ; 0.31 mモル) を添加する。容器を注意して密封し、そして 100 で 7 日間、振盪する。反応混合物をスピードバックにおいて蒸発する。個々の容器に、メタノール (1 ml) 及び 1 N の HCl (0.5 ml) を添加し、10 時間振盪し、そしてスピードバックにおいて蒸発する。サンプルを、分離用 HPLC (方法 A1) により精製する。精製された化合物を、LC - MS により分析する。

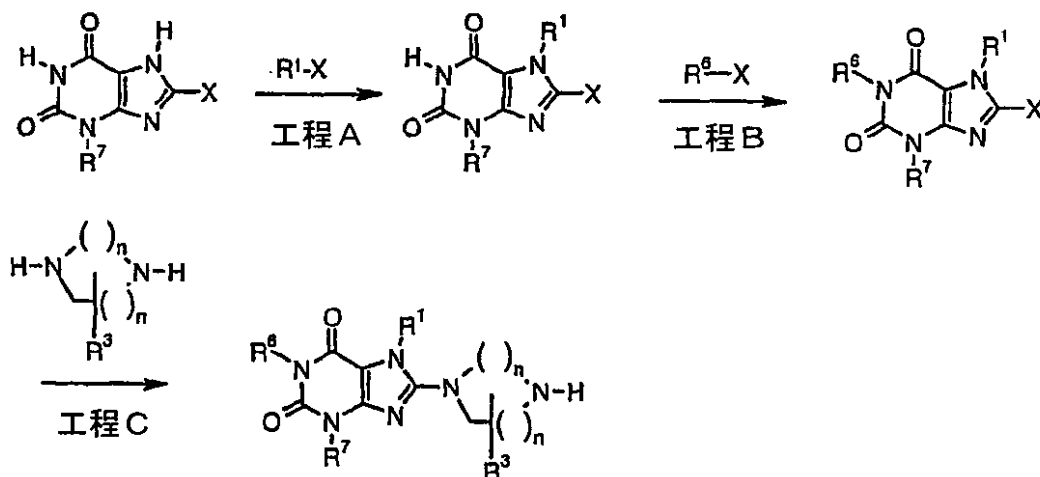
20

【0212】

一般方法 (B) :

【化13】

一般的方法 (B)



30

40

$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $X$  及び  $n$  は、式 I において定義された通りである。

【0213】

段階 A :

出発材料 3 - ベンジル - 8 - ブロモ - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン又は 3 - メチル - 8 - ブロモ - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン (16  $\mu$ モル) を、DMF 及び DIEA の混合物 (3% DIEA ; 250  $\mu$ l) に溶解する。置換されたベンジルブロミド又は他のアルキル化剤 (16.8  $\mu$ モル ; 1.06 当量) を DMF (100

50

μ l) に溶解し、そして添加する。その混合物を 2 時間、65 に加熱する。

【0214】

段階 B:

アルキル化試薬 R<sup>8</sup> - X (32 μmol) を DMF (100 μl) に溶解し、そして上記反応混合物に添加し、続いて DMF 中、TMG の溶液 (5.8 ml に希釈された 1.16 ml の TMG; 48 μl) に添加する。その混合物を 65 で 4 時間、維持する。

段階 C:

ジアミン (200 μmol) を、DMF 及び DIEA の混合物 (3% DIEA; 200 μl) に溶解し、そして上記反応混合物に添加する。反応を 65 で 1~4 時間、維持する。サンプルを HOAc (20 μl) を用いて中和する。溶媒を蒸発し、そして残留物を DMSO/水 (4:1; 500 μl) に溶解し、そして HPLC (方法 A3) により精製する。

【0215】

一般方法 (C):

段階 A:

第 1 の反応段階は、一般方法 (A) における段階 A と同一である。

段階 B:

8 - クロロ - 7 - (アリールメチル) - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン誘導体 (1 当量)、ピペラジン (3 当量) 及び TEA (5 当量) を、電子レンジ (CEM MARSHX マイクロ波装置、Magnetron 周波数: 2455 MHz, Power Output: 1200 ワット) における密封された容器における適切な溶媒において 150 で 4 時間、加熱する。

【0216】

反応混合物を冷却し、そして真空下で蒸発する。残る油状物を、溶離液として DCM/MeOH (3:1) を用いて、シリカゲルカラム上で精製し、標記化合物を油状物として得る。その油状物を DCM に溶解し、エーテル中、塩酸の添加に基づいて、塩酸塩を得る。他方では、サンプルを、分離用 HPLC (方法 A2) により精製することができる。精製された化合物を LC-MS により分析する。すべての反応は、密封された容器、すなわち適切な溶媒において一定の温度で設定された XPI500 Plus Vessel において行われる。通常、溶媒、例えば MeOH; EtOH; iPrOH; 水; DMF 及び DMSO が使用される。

【0217】

一般方法 (D):

段階 A:

第 1 の反応段階は、一般方法 (A) における段階 A と同一である。

段階 B:

8 - クロロ - 7 - (アリールメチル) - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン誘導体 (1.64 mmol)、アミン (2.39 mmol) 及び炭酸カリウム (2.4 mmol) を、DMF (30 ml) において 100 で 5 時間、加熱する。反応混合物を室温に冷却し、そして濾過する。濾液を真空下で蒸発乾燥し、そして残留物を、シリカゲルカラム (溶出液: 酢酸エチル/メタノール/エリチルアミン (90:10:2)) 上で精製し、純粋な塩基を得る。その塩酸塩を、イソプロパノールに前記塩基を溶解し、そしてジエチルエーテル中、塩化水素を前記溶液に添加することによって調製することができる。

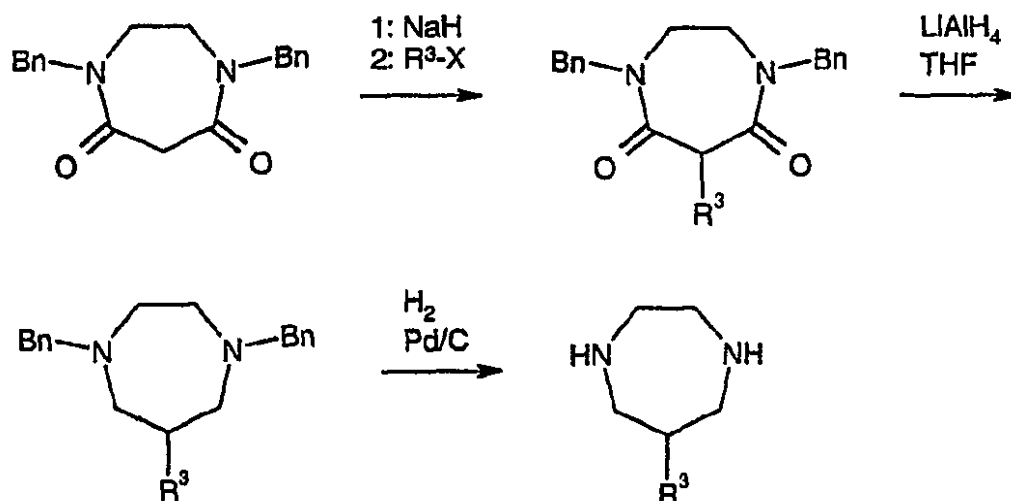
【0218】

一般方法 (E): 6 - 置換された [1, 4] - ジアセパンの調製:

【化 14】



一般的方法(E)：6-置換-[1,4]-ジアゼパンの調製



10

【0219】

20

1,4-ジベンジル-[1,4]ジアゼパン-5,7-ジオンを、塩基としてNaHを用いて、THFにおいてNa塩に添加し、そして $R^3-X$ アルキル化試薬、例えば臭化ベンジルと室温で反応せしめる。生成物、例えば1,4,6-トリベンジル-[1,4]ジアゼパン-5,7-ジオンを、THF中、 $LiAlH_4$ による温度での処理により、1,4,6-トリベンジル-[1,4]ジアゼパンに還元する。

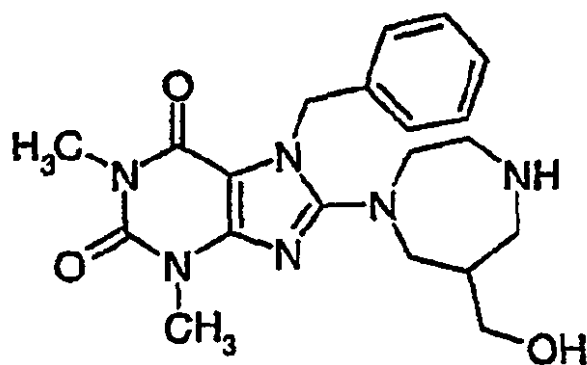
N-ベンジル基を、触媒としてPd/Cを用いて、EtOH:AcOH(1:1)における触媒水素化により除去する。

【0220】

実施例1：

7-ベンジル-8-(6-ヒドロキシメチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン。TFA： 30

【化15】



40

【0221】

段階A；1,4-ジベンジル-[1,4]ジアゼパン-6-カルボン酸の調製。Na-塩 (1A)：

N,N-ジベンジリエチレンジアミン(4.9ml；20.8mmol)を、トルエン( 50

200 ml)、トリエチルアミン(8.94 ml; 64.5 mmol)及びメタノール(200 ml)に溶解し、そして3-ブロモ-2-ブロモメチルプロピオン酸(5.12 g; 20.8 mmol)を添加した。反応混合物を24時間、加熱環流した。溶媒を蒸発し、そして残留物を水(150 ml)及び酢酸エチル(150 ml)に再溶解した。水性層を、 $pH = 2$ になるまで、6 Nの塩酸により酸性化し、そしてその層を分離した。

#### 【0222】

水性層を酢酸エチルにより洗浄し、そして次に、10%水性水酸化ナトリウムを、 $pH = 12$ になるまで添加した。水性層を、 $4 \times 150$  mlの酢酸エチルにより洗浄し、そして次に蒸発乾燥した。残留物を酢酸エチル(200 ml)及び無水メタノール(200 ml)に懸濁し、そして塩を濾過した。母液を蒸発し、そして溶離剤としてジクロロメタン中、10%メタノールを用いて、シリカ上でのクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を蒸発し、5.09 g(70%の収率)の1Aを黄色の発泡体として得た。

$^1H$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.31(10H, m); 3.78(4H, m); 3.13(4H, m); 2.81(3H, m); 2.58(2H, m). HPLC-MS(方法B):  $m/z = 325$  (M+1);  $R_t = 1.55$ 分。

#### 【0223】

段階B: (1,4-ジベンジル-[1,4]ジアゼパン-6-イル)メタノール(1B)の調製:

1,4-ジベンジル-[1,4]ジアゼパン-6-カルボン酸のナトリウム塩(1A)(2.36 g; 6.81 mmol)を、窒素雰囲気下で無水テトラヒドロフラン(500 ml)に溶解し、そして水素化リチウムアルミニウム(0.50 g; 13.6 mmol)を添加する。反応混合物を室温で2時間、撹拌し、そして次に、沸騰が停止するまで急冷した。酢酸エチル及び固形炭酸カリウムを、白色の懸濁液が出現するまで、添加し、そしてその混合物を30分間、撹拌した。

#### 【0224】

その懸濁液をセライトを通して濾過し、これを $3 \times 500$  mlの酢酸エチルにより洗浄した。水(200 ml)を添加し、そして水性層を、 $3 \times 200$  mlの酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層をブラインにより洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を蒸発し、2.06 g(97%)の1Bを黄色の油状物として得た。

$^1H$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.28(10H, m); 3.61(4H, s); 3.55(2H, d); 2.99(2H, dd); 2.73(2H, dd); 2.57(4H, m); 1.99(1H, m). HPLC-MS(方法B):  $m/z = 311$  (M+2);  $R_t = 1.24$ 分。

#### 【0225】

段階C: ([1,4]ジアゼパン-6-イル)の調製; 方法(1C):

(1,4-ジベンジル-[1,4]ジアゼパン-6-イル)メタノール(1B)1.02 g; 3.28 mmol)を、エタノール(500 ml)及び酢酸(8 ml)に溶解し、そして活性化された炭素上、10重量%のパラジウム(0.2 g)を添加した。混合物を、45 psiで6日間、Parr装置上で水素化し、そして2度、濾過した。溶媒を蒸発し、そして粗生成物を水(2 ml)に溶解し、そして飽和炭酸カリウムを、 $pH = 13$ になるまで添加した。水性層を $4 \times 100$  mlの酢酸エチルにより洗浄し、そして水を蒸発した。粗生成物を、分離用HPLCにより精製し(方法A1:  $R_t = 2.27$ 分)、炭酸カリウム塩を包含する1C(5.3 g)を得た。HPLC-MS(方法B);  $m/z = 131$  (M+1);  $R_t = 0.33$ 分。

#### 【0226】

段階D: 7-ベンジル-8-(6-ヒドロキシメチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオンの調製; TFA(1):

炭酸カリウム塩を包含する([1,4]ジアゼパン-6-イル)メタノール(1C)(約1 mmol)を、無水DMF(200 ml)に懸濁し、そして7-ベンジル-8-クロロ-

10

20

30

40

50

1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン (199.9 mg; 0.656 mmol) 及び炭酸カリウム (453 mg; 3.28 mmol) を添加した。反応混合物を室温で24時間、攪拌し、60 に3時間、加熱し、95 に5時間、加熱し、そして120 に2時間、加熱した。懸濁液を室温に冷却し、そして白色の塩を濾過した。

【0227】

濾液を蒸発し、そして溶離剤としてジクロロメタン中、5%メタノールを用いて、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を蒸発し、そして分離用HPLCにより精製し(方法A2;  $R_t = 2.52$ 分)、黄色の油状物として標記化合物8 mg (1%の収率)を得た。

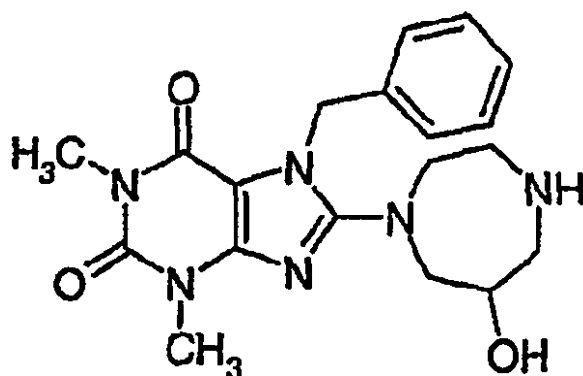
$^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $d_4$ ): 7.30 (3H, m); 7.14 (2H, d); 5.53 (2H, s); 3.80 - 3.05 (16H, m); 2.09 (1H, m); HPLC-MS (方法B):  $m/z = 399$  ( $M+1$ )  $R_t = 1.75$ 分。

【0228】

実施例2:

7 - ベンジル - 8 - (6 - ヒドロキシ - [1, 4]ジアゼパン - 1 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン。TFA:

【化16】



【0229】

段階A: 1, 4 - ジベンジル - [1, 4]ジアゼパン - 6 - オール (2A) の調製:

N, N - ジベンジリエチレンジアミン (4.9 ml; 20.8 mmol) を、トルエン (200 ml) 及びトリエチルアミン (8.94 ml; 64.5 mmol) に溶解し、そして1, 3 - ジブromo - 2 - プロパノール (4.53 g; 20.8 mmol) を添加した。反応混合物を4日間、加熱環流した。溶媒を蒸発し、そして残留物を水 (150 ml) 及び酢酸エチル (150 ml) に再溶解した。

【0230】

水性層を、 $\text{pH} = 2$ になるまで、6Nの塩酸により酸性化し、そしてその層を分離した。水性層を3 x 100 mlの酢酸エチルにより洗浄し、そして組合された有機材料を硫酸ナトリウムにより乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発した。粗生成物を、溶離剤としてジクロロメタン中、5%メタノールを用いて、シリカ上でのクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を蒸発し、3.59 g (59%の収率)の2Aを黄色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $d_4$ ): 7.30 (10H, m); 3.81 (1H, m); 3.67 (4H, s); 2.90 (2H, dd); 2.74 - 2.60 (6H, m). HPLC-MS (方法B):  $m/z = 117$  ( $M+1$ );  $R_t = 1.49$ 分。

## 【0231】

段階B：[1, 4]ジアゼパン-6-オール<sub>2</sub>の調製。HOAc(2B)：

1, 4-ジベンジル-[1, 4]ジアゼパン-6-オール(2A)(873mg; 2.95mmol)を、例1、段階Cに記載のようにして、21日間、水素化した。反応混合物を2度、濾過し、そして溶媒を蒸発し、黄色の結晶として420mg(60%の収率)の2Bを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(MeOH-d<sub>4</sub>)：4.07(1H, m); 3.61(1H, m); 3.27-2.98(8H, m); 1.92(6H, s)。HPLC-MS(方法B)：m/z=117(M+1); R<sub>t</sub>=0.36分。

## 【0232】

段階C：7-ベンジル-8-(6-ヒドロキシ-[1, 4]ジアゼパン-1-イル)-1, 3-ジメチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオンの調製。TFA(2)：

[1, 4]ジアゼパン-8-オールアセテート(2B)(116mg; 0.49mmol)及び7-ベンジル-8-クロロ-1, 3-ジメチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン(100mg; 0.33mmol)を、2-プロパノール(20ml)及びトリエチルアミン(0.68ml; 4.9mmol)に溶解し、そしてその混合物をマイクロ波にゆだねた(150℃、6bar、300W、8時間)。

## 【0233】

溶媒を蒸発し、そして残留物を、ジクロロメタン(20ml)及び水(20ml)に再溶解した。水性層を、pH=2になるまで、硫酸水素カリウムにより酸性化した。水性層を分離し、そして水性水酸化ナトリウムを、pH=12になるまで添加した。水性層を3×50mlのジクロロメタンにより抽出し、そして組合された有機材料を過剰のトリフルオロ酢酸に添加し、そして蒸発し、褐色の油状物として123mg(75%の収率)の標記化合物を得た。

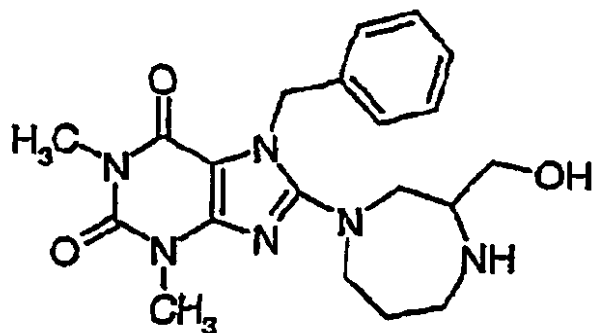
<sup>1</sup>H-NMR(MeOH-d<sub>4</sub>)：7.31(3H, m); 7.14(2H, m); 5.59(2H, s); 4.23(1H, m); 3.27-4.02(14H, m)。HPLC-MS(方法B)：m/z=385(M+1); R<sub>t</sub>=1.52分。

## 【0234】

実施例3：

7-ベンジル-8-(3-ヒドロキシメチル-[1, 4]ジアゼパン-1-イル)-1, 3-ジメチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン。TFA：

## 【化17】



## 【0235】

段階A：1, 4-ジベンジル-[1, 4]ジアゼパン-2-カルボン酸メチルエステル(3A)の調製：

10

20

30

40

50

N, N - ジベンジルプロパン - 1, 3 - ジアミン (Sandstroem, J. など, Tetrahedron; EN; 34; 1978; 371 - 378) (2.0 g; 7.85 mモル)、メチル - 2, 3 - ジブプロモプロピオネート (1.28 ml; 7.86 mモル)、及び炭酸カリウム (2.17 g; 15.72 mモル) を、無水ジメチルホルムアミド (125 ml) 及びメタノール (20 ml) に溶解し、そしてその混合物を6日間、加熱環流した。

【0236】

反応混合物を室温に冷却し、そして水 (200 ml) 及び酢酸エチル (200 ml) を添加した。水性層を 2 × 200 ml の酢酸エチルにより抽出し、そして組合された有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発した。粗生成物を、溶離剤として酢酸エチル及びヘプタンの混合物 (1:6) を用いて、シリカ上でのクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を蒸発し、透明な油状物として 180 mg (7% の収率) の 3A を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.29 (10H, m); 3.71 (3H, s); 3.62 (4H, s); 3.33 - 2.51 (7H, m); 1.74 (2H, m)。HPLC-MS (方法B):  $m/z = 339$  ( $M+1$ )  $R_t = 2.76$  分。

【0237】

段階B: (1, 4 - ジベンジル - [1, 4] ジアゼパン - 2 - イル) - メタノール (3B) の調製:

1, 4 - ジベンジル - [1, 4] ジアゼパン - 2 - カルボン酸メチルエステル (3A) (180 mg; 0.53 mモル) を、例1の段階Bに記載される方法により、還元し、そして精製し、黄色の油状物として 169 mg (100% の収率) の 3B を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.31 (10H, m); 3.87 (2H, dd); 3.62 (2H, s); 3.43 (2H, d); 3.03 - 2.43 (7H, m); 1.74 (2H, m)。HPLC-MS (方法B):  $m/z = (M+1)$ ;  $R_t = 1.54$  分。

【0238】

段階C: ([1, 4] ジアゼパン - 2 - イル) メタノールの調製。HOAc (3C):

(1, 4 - ジベンジル - [1, 4] ジアゼパン - 2 - イル) メタノールを、例1の段階Cに記載のようにして、20日間、水素化した。反応混合物を2度、濾過し、そして溶媒を蒸発した。粗生成物を、無水ジクロロメタン及びジエチルエーテルから結晶化し、白色結晶として 62 mg (46% の収率) の 3C を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ ): 3.65 - 2.80 (9H, m); 1.93 (9H, s); 1.27 (2H, m)。HPLC-MC (方法B):  $m/z = 131$  ( $M+1$ );  $R_t = 0.29$  分。

【0239】

段階D: 7 - ベンジル - 8 - (3 - ヒドロキシルメチル - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオンの調製。TFA (3):

([1, 4] ジアゼパン - 2 - イル) メタノールアセテート (3C) (62 mg; 0.25 mモル) 及び 7 - ベンジル - 8 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン (50.3 mg; 0.17 mモル) を、例2の段階Cに記載のようにして、マイクロ波にゆだねた (150、11バール、300W、12時間)。溶媒を蒸発し、そして粗成生物を、分離用HPLCにより精製し (方法A2;  $R_t = 6.90$  分)、黄色の油状物として、8 mg (12% の収率) の標記化合物を得た。HPLC-MS (方法B):  $m/z = 399$  ( $M+1$ );  $R_t = 1.78$  分

【0240】

例4 (一般方法(A)):

7 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン。TFA:

10

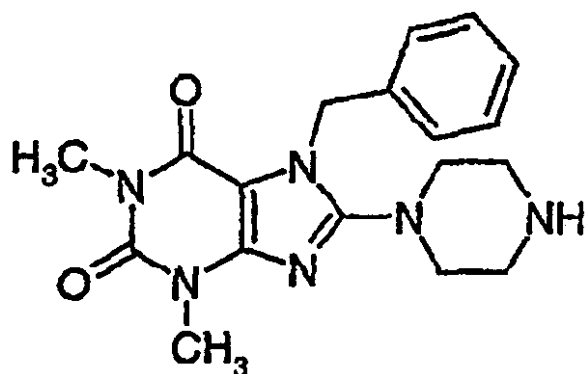
20

30

40

50

## 【化 18】



10

## 【0241】

段階A：7 - ベンジル - 8 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ( 4 A ) の調製：

8 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ( 2 . 0 g ; 9 . 3 m モル ) を、DMF ( 50 ml ) に溶解し、 $K_2CO_3$  ( 2 . 57 g , 18 . 6 m モル ) 及び臭化ベンジル ( 1 . 75 g ; 10 . 3 m モル ) を添加し、そして反応混合物を室温で15時間、撹拌した。

20

## 【0242】

反応混合物を真空下で蒸発し、残留物をDCM：水 ( 1 : 1 ) ( 100 ml ) に溶解し、水性相をDCM ( 50 ml ) により抽出し、組合された有機相を $MgSO_4$ により乾燥し、濾過し、そして蒸発し、白色結晶化合物として4Aを得た。収量：2 . 92 g。MP：145 . 7 - 147 . 1 。

$^1H$ -NMR (  $CDCl_3$  ) : 7 . 2 - 7 . 4 ( m , 5 H ) ; 5 . 15 ( s , 2 H ) ; 3 . 55 ( s , 3 H ) ; 3 . 4 ( s , 3 H ) 。

$^{13}C$ -NMR (  $CDCl_3$  ) : 154 . 8 ; 151 . 6 ; 147 . 7 ; 139 . 1 ; 135 . 3 ; 129 . 3 ; 128 . 9 ; 128 . 4 ; 108 . 1 ; 49 . 6 ; 30 . 2 ; 28 . 5。HPLC-MS ( 方法B ) :  $M+1 = 305$  ;  $R_t = 1 . 9$  分。HPLC ( 方法D ; MeCN : 緩衝液 1 : 1 )  $R_t = 7 . 19$  分 ; 純度 > 99 % 。

30

## 【0243】

段階B：4 - ( 7 - ベンジル - 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチレート ( 4 B ) の調製：

7 - ベンジル - 8 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ( 4 A ) ( 1 . 0 g ; 3 . 3 m モル ) を、エタノール ( 30 ml ) に溶解し、ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチレート ( 0 . 73 g ; 3 . 9 m モル ) 及びTEA ( 0 . 66 g ; 0 . 1 ml ; 6 . 6 m モル ) を添加し、そして反応混合物を、密封された容器において120 で72時間、加熱した。反応混合物を蒸発し、そして残留油状物を、溶離剤として ( DCM : MeOH ) ( 39 : 1 ) を用いて、シリカゲルカラム上で精製し、黄色の油状物として0 . 93 g の4Bを得た。

40

## 【0244】

収率：62 %。HPLC ( 方法D ; MeCN ; 緩衝液 1 : 1 )  $R_t = 13 . 15$  分 ; 純度 > 96 %。  $R_t = 13 . 15$  分 ; 純度 > 96 % ( 方法D ; MeCN ; 緩衝液 ( 1 : 1 ) pH = 3、 $H_3PO_4$  ) 。

$^1H$ -NMR (  $CDCl_3$  ) : 7 . 2 - 7 . 3 ( m , 5 H ) ; 5 . 4 ( s , 2 H ) ; 3 . 5 ( s , 3 H ) ; 3 . 45 ( m , 4 H ) ; 3 . 35 ( s , 3 H ) ; 3

50

. 1 (m, 4H); 1.5 (s, 9H)。

$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>): 155.0; 156.4; 151.9; 154.8; 147.8; 136.9; 129.1; 128.8; 128.2; 127.1; 105.3; 80.4; 50.6; 48.9; 43.3 (広い); 30.0; 28.7; 28.1。

【0245】

段階C: 4-(7-ベンジル-1,3-ジメチル-8-ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオンの調製。TFA(4):

4-(7-ベンジル-1,3-ジメチル-2,6-ジオン-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチレート(4B)(188mg; 0.41mmol)を、TFA(10ml)に溶解した。反応混合物を室温で2時間、撹拌した。その混合物を真空下で蒸発した。残存する油状物を、アセトン/エーテルから結晶化した。標記化合物を、白色TFA塩(170mg)として単離した。収率: 89%; Mp = 217-19 (分解)。HPLC(方法D; MeCN; 緩衝液1:1)  $R_t$  = 2.98分; 純度 > 99%。

10

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.15-7.4 (m, 5H); 5.4 (s, 2H); 3.45 (s, 3H); 3.4 (広いd, 2H); 3.15 (広いd, 2H); 3.05 (s, 3H)。HPLC-MS(方法B): m/z = 355 (M+1);  $R_t$  = 1.699分; TIC領域 = 100%。

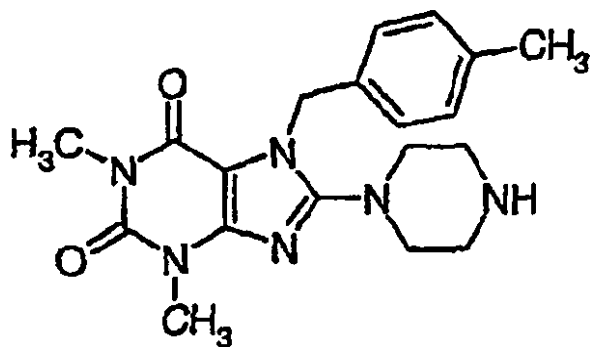
20

【0246】

実施例5(一般的方法(A))

1,3-ジメチル-7-(4-メチルベンジル)-8-ピペラジン-1-イル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン・HCl

【化19】



30

HPLC-MS(Method C) m/z = 369 (M+1);  $R_t$  = 1.319 min.

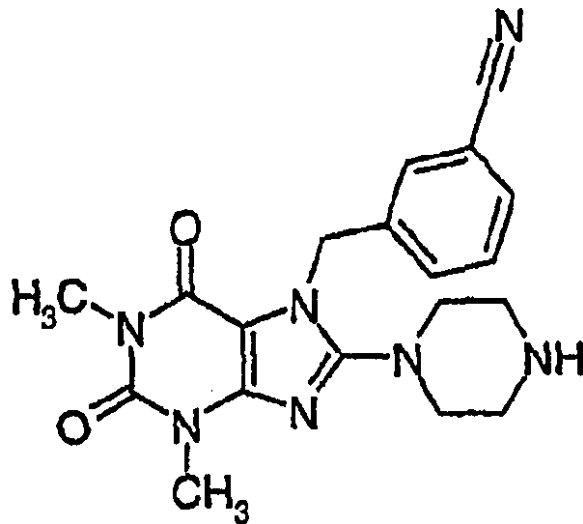
40

【0247】

実施例6(一般的方法(A))

3-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-8-ピペラジン-1-イル-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-7-イルメチル)ベンゾニトリル・TFA

【化20】



10

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 380 (M+1)$ ;  $R_t = 1.22 \text{ min}$ .

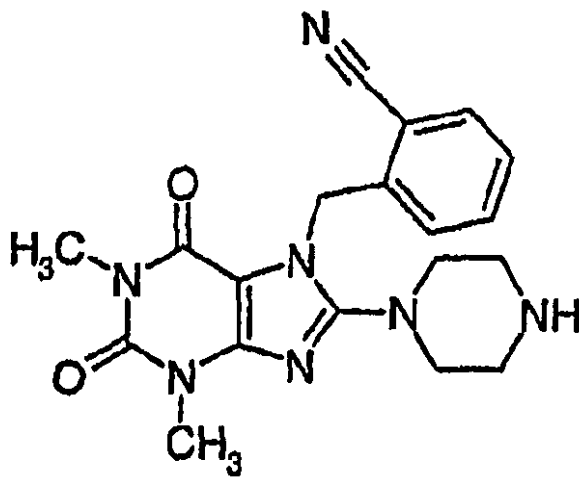
20

【0248】

実施例 7 (一般的方法 (A))

2-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-8-ピペラジン-1-イル-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-7-イルメチル)ベンゾニトリル・TFA

【化21】



30

40

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 380 (M+1)$ ;  $R_t = 1.18 \text{ min}$ .

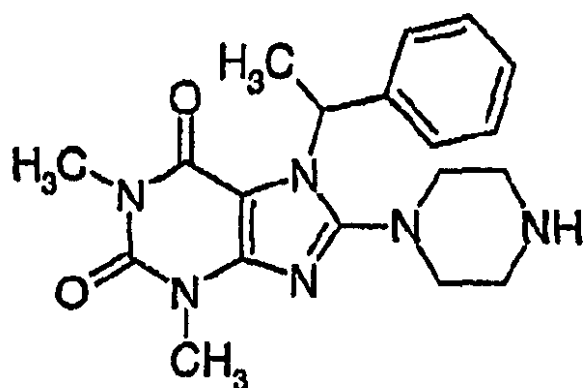
【0249】

実施例 8 (一般的方法 (A))

1,3-ジメチル-7-(1-フェニルエチル)-8-ピペラジン-1-イル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン・TFA

【化22】





10

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 369 (M+1)$ ;  $R_t = 2.47 \text{ min}$

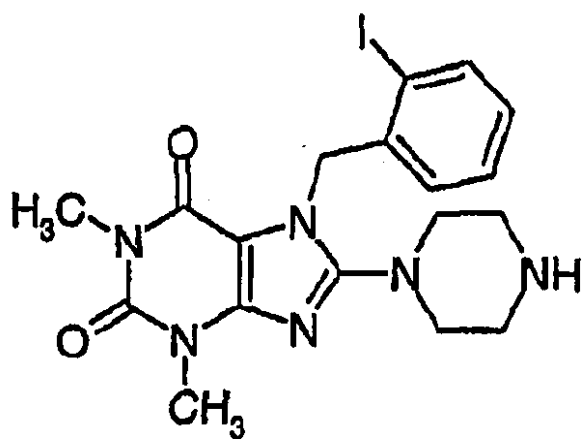
【0250】

実施例 9 (一般的方法 (A))

7 - (2 - イオドベンジル) - 1, 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン . TFA

20

【化23】



30

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 481 (M+1)$ ;  $R_t = 1.43 \text{ min}$

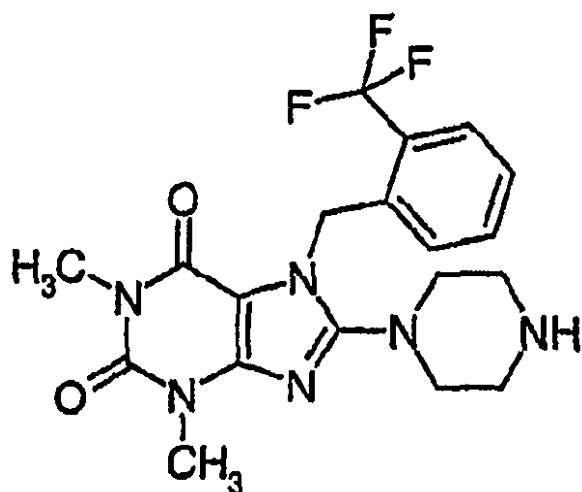
40

【0251】

実施例 10 (一般的方法 (A))

1, 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化24】



10

HPLC-MS (Method C)  $m/z = 423 (M+1)$ ;  $R_t = 1.44 \text{ min}$ .

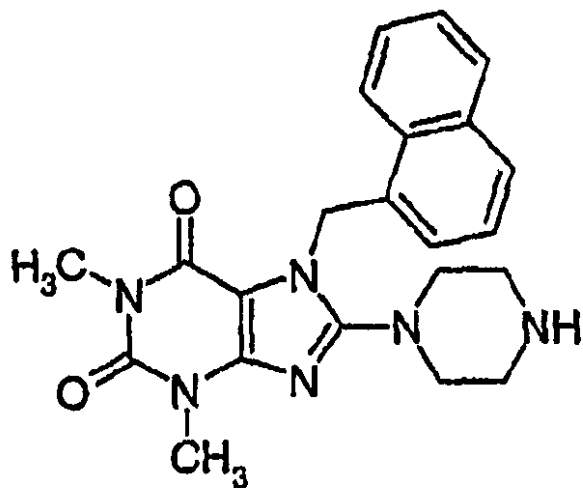
【0252】

20

実施例 11 (一般的方法 (A))

1,3-ジメチル-7-ナフタレン-1-イルメチル-8-ピペラジン-1-イル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン・TFA

【化25】



30

40

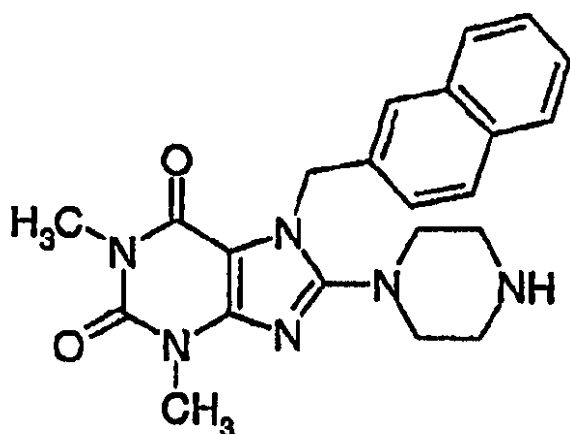
HPLC-MS (Method C)  $m/z = 405 (M+1)$ ;  $R_t = 1.55 \text{ min}$ .

【0253】

実施例 12 (一般的方法 (A))

1,3-ジメチル-7-ナフタレン-2-イルメチル-8-ピペラジン-1-イル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン・TFA

【化26】



10

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 405 (M+1)$ ;  $R_t = 1.51 \text{ min}$ .

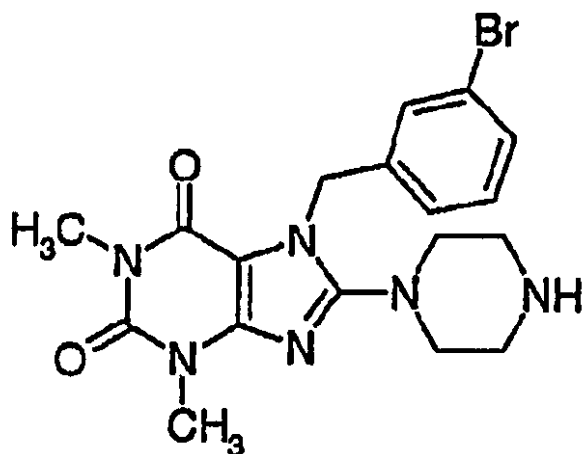
【0254】

実施例 13 (一般的方法 (A))

20

7 - (3 - ブロモベンジル) - 1, 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化 27】



30

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 434 (M+1)$ ;  $R_t = 1.33 \text{ min}$ .

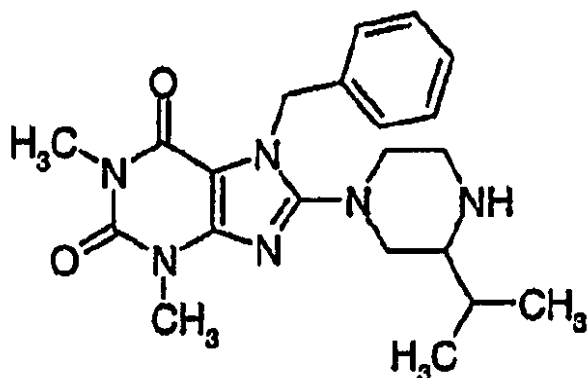
40

【0255】

実施例 14 (一般的方法 (A))

7 - ベンジル - 8 - (3 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン . HCl

【化 28】



10

ピペラジン成分はピペラジン誘導体の調製の一般的方法に従って調製した。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.1 - 7.4 (m; 5H); 5.4 (s; 2H); 3.55 (s; 3H); 3.35 (s; 3H); 3.3 (s br; 1H); 2.9 - 3.05 (m; 3H); 2.65 (t; 1H); 2.45 (dt, 1H); 2.1 (s br; 1H); 1.5 (p; 1H); 0.9 (d; 3H); 0.75 (d; 3H).  
 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 157.17; 154.98; 152.12; 148.16; 137.12; 129.15; 128.07; 126.94; 105.33; 60.88; 54.64; 51.04; 49.06; 45.90; 31.42; 30.12; 28.17; 19.21; 19.03.

20

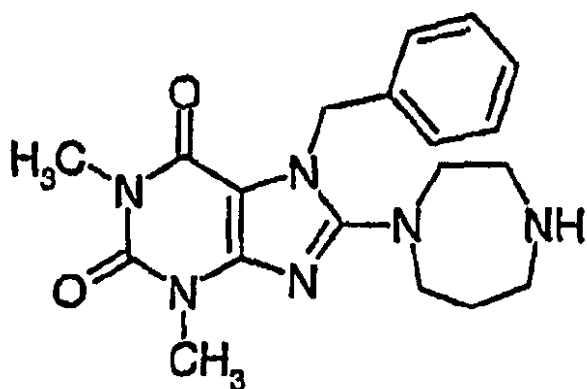
【0256】

実施例 15 (一般的方法 (C))

7 - ベンジル - 8 - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化 29】

30



40

HPLC - MS (Method B):  $m/z$  = 369;  $R_t$  = 1.75 min. TIC area = 100%

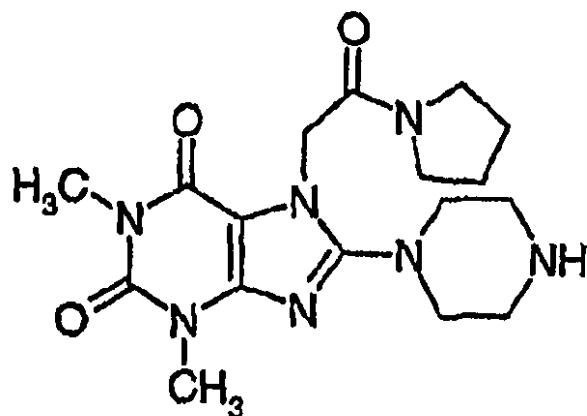
【0257】

実施例 16 (一般的方法 (C))

1, 3 - ジメチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン . HCl

50

【化 30】



10

HPLC-MS (Method B):  $m/z = 376$ ;  $R_t = 2.86 \text{ min.} + 0.47 \text{ min.}$ ; Area: 47 + 53 %

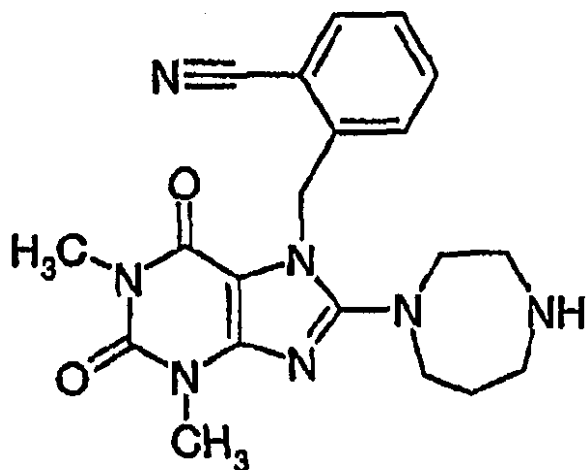
【0258】

実施例 17 (一般的方法 (C))

20

2 - (8 - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル - 1, 3 - ジメチル - 2, 6 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル) - ベンゾニトリル・HCl

【化 31】



30

40

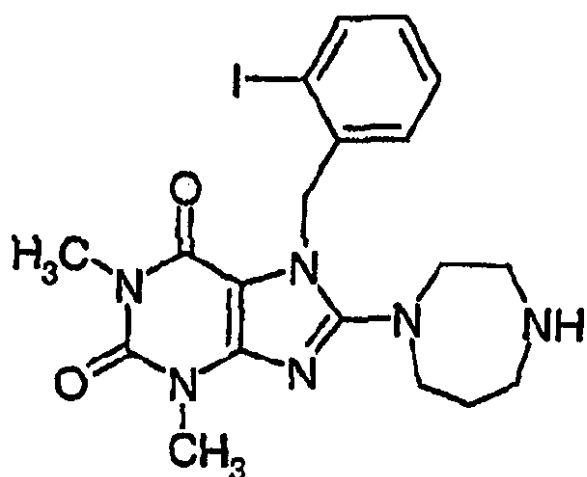
$^1\text{H-NMR (MeOH-}d_4\text{)}$ : 7.75 (dd; 1H); 7.65 (dt; 1H); 7.4 (t; 1H); 7.1 (d; 1H); 5.65 (s; 2H); 3.55 - 3.65 (s; 2H); 3.5 (s; 3H); 3.2 (s; 3H); 3.1 (t; 2H); 2.9 (t; 2H); 1.9 (t, t; 2H).

【0259】

実施例 18 (一般的方法 (C))

8 - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - (2 - イオド - ベンジル) - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン・HCl

【化 32】



10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.85 (d; 1H); 7.25 (t; 1H); 6.95 (t; 1H); 5.45 (s; 2H); 3.55 (s; 3H); 3.35 - 3.5 (m; 2H); 3.35 (s; 3H); 2.7 - 3.1 (m; 6H); 1.75 (m; 2H).

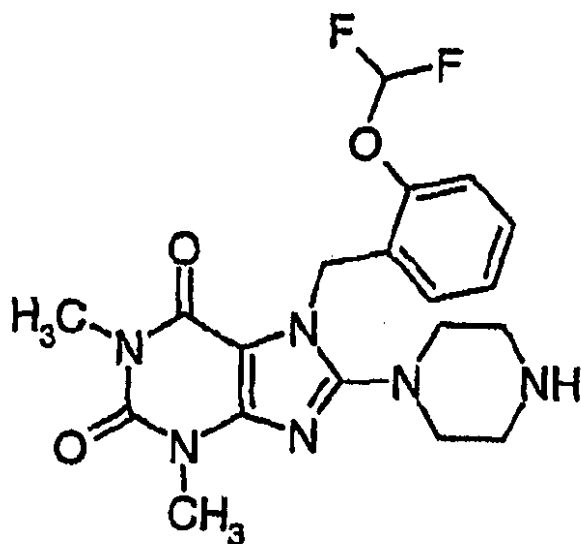
20

【0260】

実施例 19 (一般的方法 (A))

7-(2-(ジフルオロメトキシ-ベンジル)-1,3-ジメチル-8-ピペラジン-1-イル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化33】



30

40

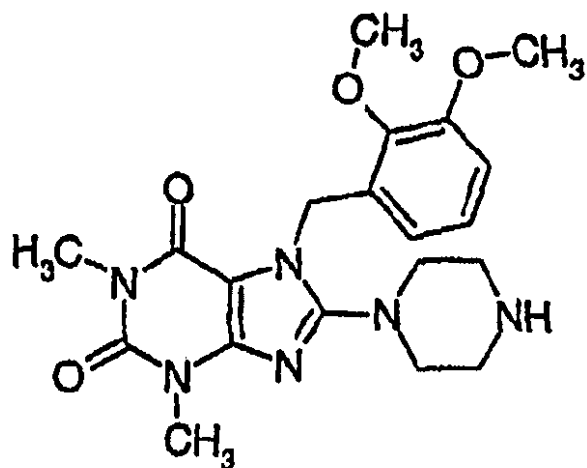
HPLC-MS (Method B):  $m/z = 421$ ;  $R_t = 3.72 \text{ min}$ . area: 100%

【0261】

実施例 20 (一般的方法 (A))

7-(2,3-ジメトキシ-ベンジル)-1,3-ジメチル-8-ピペラジン-1-イル 50

- 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン . T F A  
【化 3 4】



10

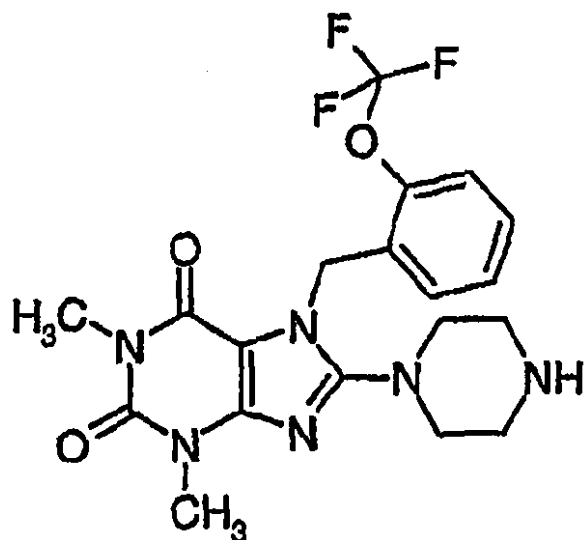
H P L C - M S ( M e t h o d B ) :  $m/z = 415$  ;  $R_t = 3.65 \text{ min}$  . a r e a : 100 % .

【 0 2 6 2 】

実施例 2 1 ( 一般的方法 ( A ) )

1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - ( 2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン . T F A

【化 3 5】



30

40

H P L C - M S ( M e t h o d B ) :  $m/z = 439$  ;  $R_t = 2.75 \text{ min}$  . a r e a 99 %

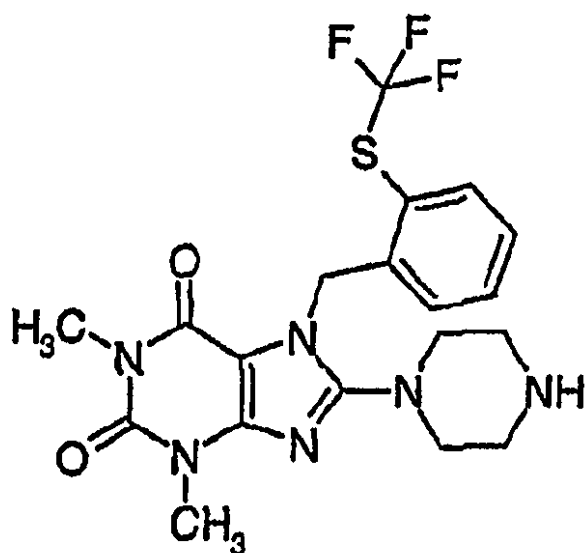
【 0 2 6 3 】

実施例 2 2 ( 一般的方法 ( A ) )

1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - ( 2 - トリフルオロメチルスルファ 50

ニル - ベンジル) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン . T F A

【化 3 6】



10

20

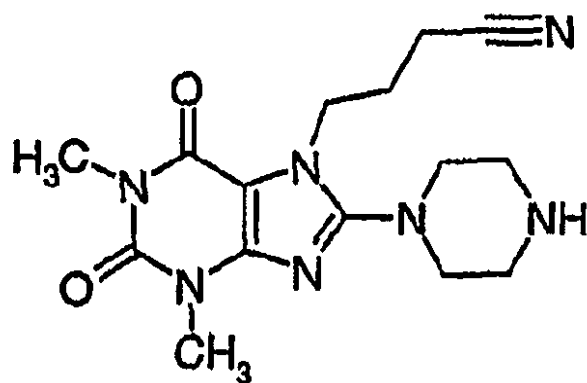
H P L C - M S ( M e t h o d B ) :  $m/z = 455$  ;  $R_t = 4.17 \text{ min}$  . a r e a 99 %

【 0 2 6 4】

実施例 2 3 ( 一般的方法 ( A ) )

4 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イル ) - ブチロニトリル . T F A

【化 3 7】



30

40

H P L C - M S ( M e t h o d B ) :  $m/z = 332$  ;  $R_t = 2.45 \text{ min}$  . a r e a 99.7 %

【 0 2 6 5】

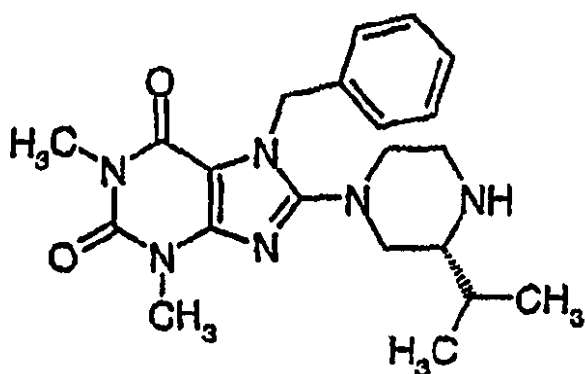
実施例 2 4 ( 一般的方法 ( A ) )

( R ) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン . T F A

【化 3 8】

50





10

ピペラジン成分はピペラジン誘導体の調製の一般的方法に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.2 - 7.35 (m; 3H) 7.15 (dd; 2H) ; 5.4 (s; 2H) ; 3.6 (s; 3H) ; 3.35 (s; 3H) ; 3.3 (m; 5H) ; 3.1 (m; 2H) ; 1.8 (p; 1H) ; 0.9 (d; 3H) ; 0.75 (d; 3H) . HPLC-MS (Method B) :  $m/z = 397$  ( $M+1$ ) ;  $R_t = 2.06$  min .

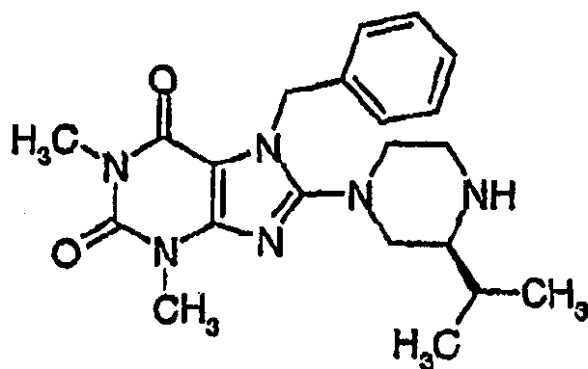
20

【0266】

実施例25 (一般的方法(A))

(S)-7-ベンジル-8-(3-イソプロピルピペラジン-1-イル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン.TFA

【化39】



30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 11.4 (broad s; 2.5H) ; 7.25 - 7.4 (m; 3H) ; 7.15 (dd; 2H) ; 5.4 (s; 2H) ; 3.6 (s; 3H) ; 3.25 - 3.5 (m; 7H) ; 3.0 - 3.2 (m; 2H) ; 1.8 (p; 1H) ; 0.85 (d; 3H) ; 0.7 (d; 3H) . HPLC-MS (Method B) :  $m/z = 397$  ( $M+1$ ) ;  $R_t = 2.09$  min .

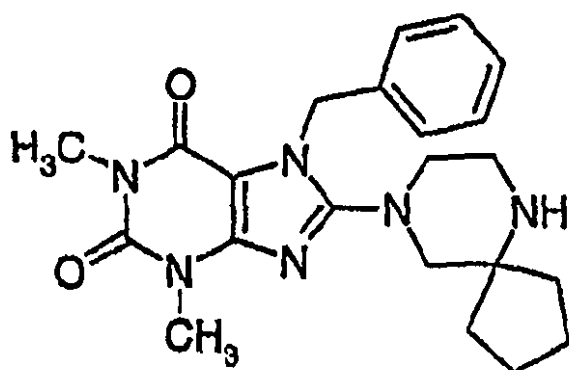
40

【0267】

実施例26 (一般的方法(A))

7-ベンジル-8-(6,9-ジアザスピロ[4.5]デク-9-イル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン.TFA

【化40】



10

ピペラジン成分はピペラジン誘導体の調製の一般的方法に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 10.0 (broad s; 2H); 8.9 (broad s, 2H); 7.25 - 7.4 (m, 3H); 7.1 (d, 2H); 5.4 (s; 2H); 3.55 (s; 3H); 3.35 - 3.4 (m; 5H); 3.1 - 3.3 (m; 4H); 1.6 - 1.85 (m; 6H); 1.3 (m; 2H). HPLC-MS (Method B):  $m/z = 409$  ( $M+1$ );  $R_t = 2.11$  min.

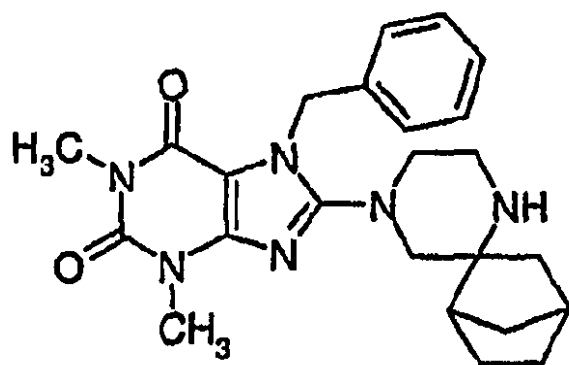
20

【0268】

実施例 27 (一般的方法 (A))

7-ベンジル-8-(ピペラジン-3-スピロ-3'-ピシクロ[2,2,1]ヘプタン-1-イル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン.TFA

【化41】



30

ピペラジン成分はピペラジン誘導体の調製の一般的方法に従って調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 11.1 (broad s; 1H); 8.9 (broad s; 1H); 7.25 - 7.4 (m; 3H); 7.1 (dd; 2H); 5.45 (s; 2H); 3.5 (s; 3H); 3.15 - 3.4 (m; 9H); 2.2 - 2.3 (d; 2H); 1.1 - 1.6 (m; 7H); 0.9 (d; 1H). HPLC-MS (Method B):  $m/z = 435$  ( $M+1$ );  $R_t = 2.34$  min.

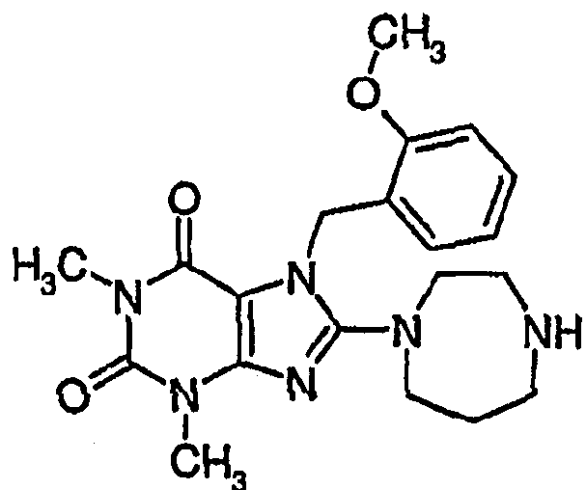
【0269】

実施例 28 (一般的方法 (A))

8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-7-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン.TFA

【化42】

50



10

HPLC-MS (Method B):  $m/z = 399$ ;  $R_t = 1.93 \text{ min}$ . UV  
area = 98.63%

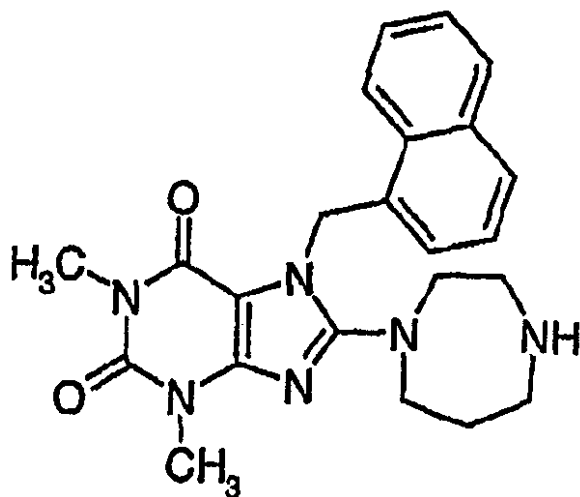
【0270】

20

実施例 29 (一般的方法 (A))

8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-1,3-ジメチル-7-ナフタレン-1-イルメ  
チル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化43】



30

40

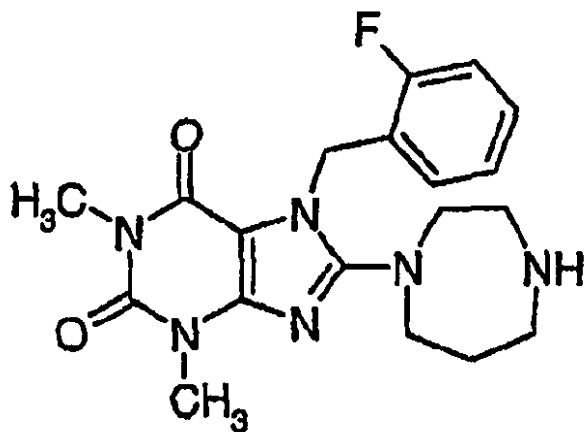
HPLC-MS (Method B):  $m/z = 419$ ;  $R_t = 2.26 \text{ min}$ . UV  
area = 99.7%.

【0271】

実施例 30 (一般的方法 (A))

8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-7-(2-フルオロ-ベンジル)-1,3-ジメ  
チル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化44】



10

HPLC-MS (Method B):  $m/z = 387$ ;  $R_t = 1.86 \text{ min}$ . UV area = 94.4%.

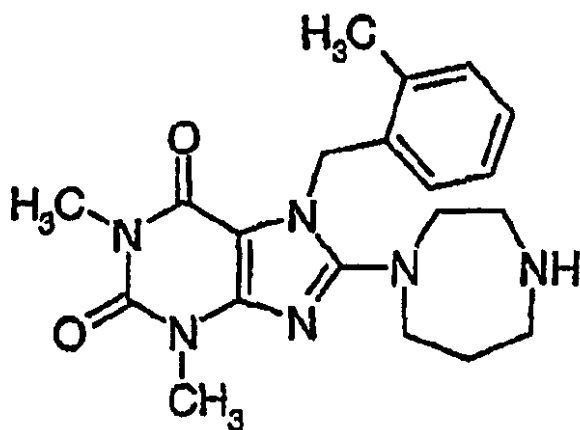
【0272】

実施例 31 (一般的方法 (A))

20

8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-1,3-ジメチル-7-(2-メチル-ベンジル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化45】



30

HPLC-MS (Method B):  $m/z = 383 (M+1)$ ;  $R_t = 1.99 \text{ min}$ . UV area = 97.68%.

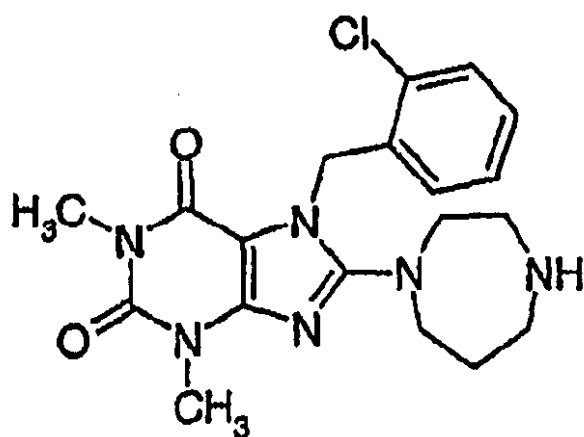
40

【0273】

実施例 32 (一般的方法 (A))

7-(2-クロロ-ベンジル)-8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化46】



10

HPLC - MS (Method B) :  $m/z = 403 ; 405 ; 406 ; (M + 1)$  ;  $R_t = 1.97 \text{ min}$  . UV area = 98.93 .

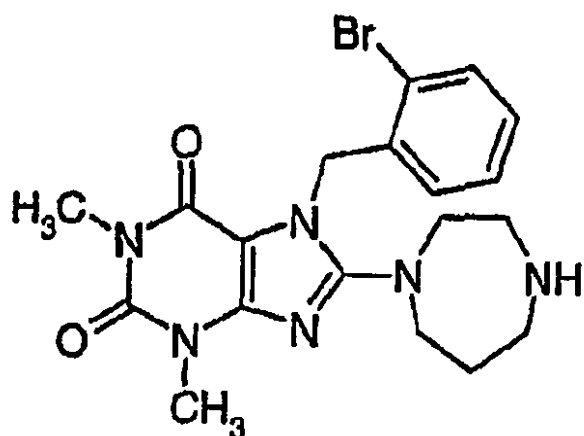
【0274】

実施例 33 (一般的方法 (A))

20

7 - (2 - ブロモ - ベンジル) - 8 - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化 47】



30

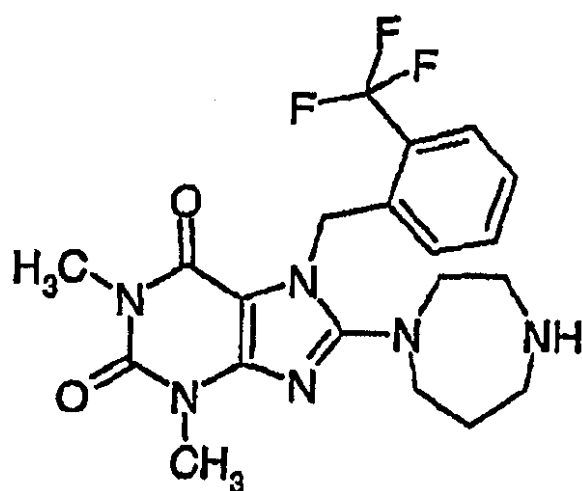
HPLC - MS (Method B) :  $m/z = 447 ; 450 ; (M + 1)$  ;  $R_t = 2.09 \text{ min}$  . UV area = 98.51 .

【0275】

実施例 34 (一般的方法 (A))

8 - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル - 1, 3 - ジメチル - 7 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化 48】



10

HPLC-MS (Method B):  $m/z = 437 (M+1)$ ;  $R_t = 2.20 \text{ min}$ . UVarea = 99.50%.

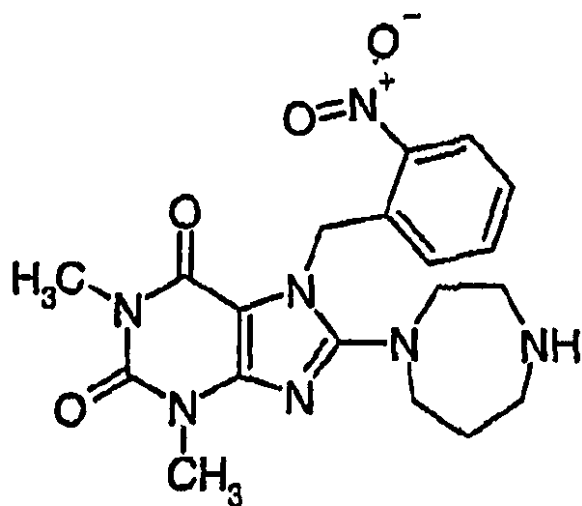
【0276】

20

実施例 35 (一般的方法 (A))

8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-1,3-ジメチル-7-(2-ニトロ-ベンジル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・HCl

【化49】



30

40

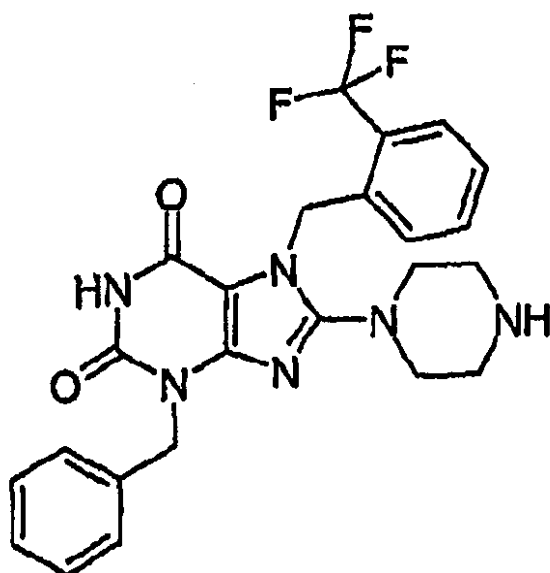
HPLC-MS (Method B):  $m/z = 437 (M+23)$ ;  $R_t = 2.23 \text{ min}$ . UVarea = 100%.

【0277】

実施例 36 (一般的方法 (B))

3-ベンジル-8-ピペラジン-1-イル-7-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化50】



10

20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 11.12 (s, 1H) ; 8.83 (s, 1H) ; 7.86 - 7.71 (d, 2H) ; 7.71 - 7.45 (m, 2H) ; 7.45 - 7.23 (m, 5H) ; 7.08 - 6.98 (d, 1H) ; 5.48 (s, 1H) ; 5.10 (s, 1H) ; 3.34 - 3.01 (m, 4H)

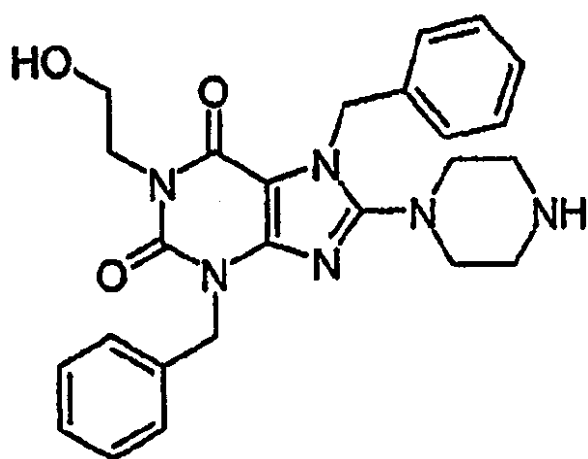
【0278】

実施例 37 (一般的方法 (B))

3,7-ジベンジル-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-8-ピペラジン-1-イル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化51】

30



40

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.86 (s br, 2H) ; 7.40 - 7.18 (m, 10H) ; 5.41 (s, 2H) ; 5.13 (s, 2H) ; 3.93 (t, 2H) ; 3.45 (t, 2H) ; 3.31 (s br, 4H) ; 3.19 (s br, 4H) .

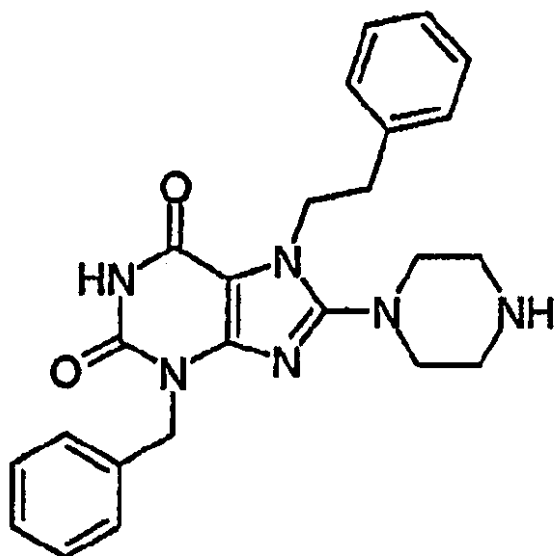
50

【 0 2 7 9 】

実施例 38 ( 一般的方法 ( B ) )

3 - ベンジル - 7 - フェネチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン  
- 2 , 6 - ジオン . T F A

【 化 5 2 】



10

20

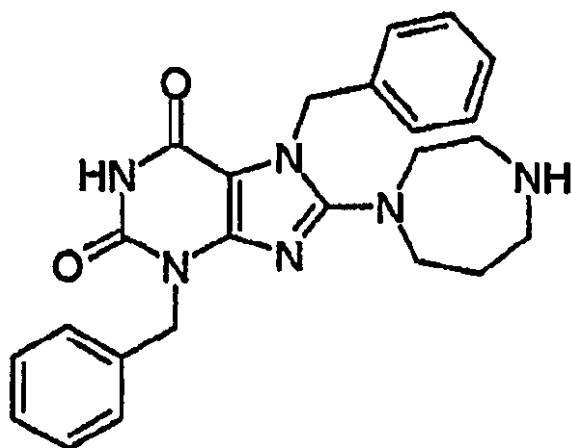
$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  ) : 11.11 ( s , 1 H ) ; 8.79 ( s br , 2 H ) ; 7.40 - 7.05 ( m , 10 H ) ; 5.02 ( s , 2 H ) ; 4.30 ( t , 2 H ) ; 3.09 ( s br , 8 H ) ; 3.03 ( t , 2 H ) .

【 0 2 8 0 】

実施例 39 ( 一般的方法 ( B ) )

3 , 7 - ジベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン  
- 2 , 6 - ジオン . T F A

【 化 5 3 】



40

50



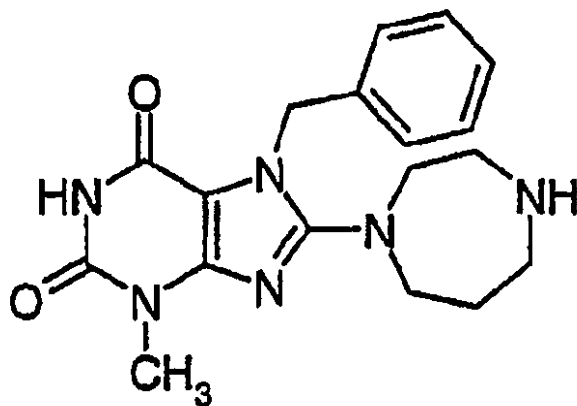
$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) : 7.67 - 6.92 (m, 10H) ; 5.42 (s, 2H) ; 5.04 (s, 2H) ; 3.89 - 3.35 (m, 5H) ; 2.96 - 2.35 (m, 5H) ; 1.68 (s, 2H) . HPLC-MS  $m/z$  = 431

【0281】

実施例 40 (一般的方法 (B))

7-ベンジル-8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-3-メチル-3,7-ジヒドロ-  
プリン-2,6-ジオン・TFA

【化54】



10

20

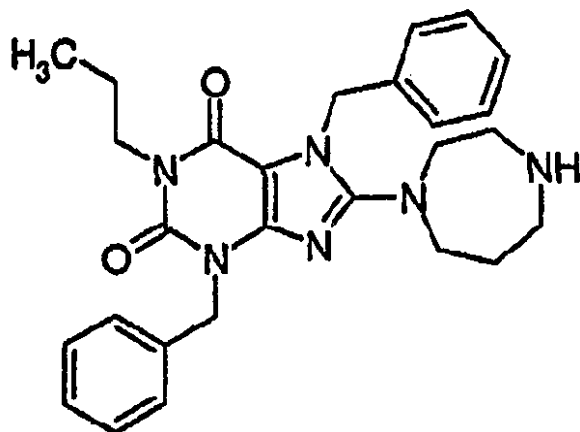
$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) : 10.89 (s, 1H) ; 9.19 (s, 2H) ; 7.46 - 7.00 (m, 5H) 5.42 (s, 2H) 3.67 (s br, 2H) ; 3.53 - 3.40 (m, 2H) ; 3.32 (s, 3H) ; 3.23 (s br, 2H) ; 3.14 (s, 2H) ; 2.00 (m, 2H) HPLC-MS  $m/z$  = 355

【0282】

実施例 41 (一般的方法 (B))

3,7-ジベンジル-8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-1-プロピル-3,7-ジ  
ヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化55】



40

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) : 8.67 (s br, 2H) ; 7.45 - 7.06 (m, 10H) ; 5.46 (s, 2H) 5.12 (s, 2H) 3.79 (t, 2H)

50

; 3.67 (m, 2H); 3.50 (m, 2H); 3.27 (s br, 2H) 3.16 (s br, 2H); 1.98 (m, 2H); 1.52 (m, 2H); 0.81 (t, 3H).

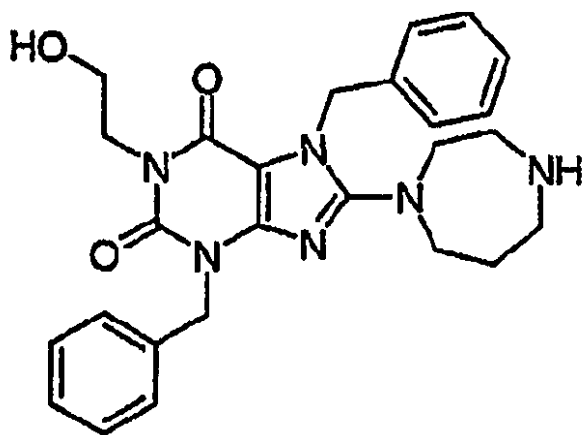
【0283】

実施例 42 (一般的方法 (B))

3, 7-ジベンジル-8-[1, 4]ジアゼパン-1-イル-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-3, 7-ジヒドロ-プリン-2, 6-ジオン・TFA

【化56】

10



20

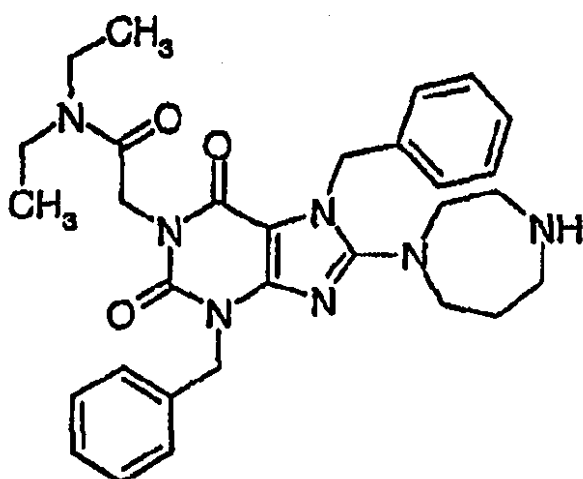
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8.79 (s, 2H); 7.41-7.22 (m, 8H); 7.20-7.07 (m, 2H); 5.47 (s, 2H); 5.12 (s, 2H); 4.00-3.86 (t, 2H); 3.73-3.61 (m, 2H); 3.54-3.40 (m, 4H) 3.27 (s, 2H); 3.15 (s, 2H) 1.98 (s, 2H)

【0284】

30

実施例 43 (一般的方法 (B))

2-(3, 7-ジベンジル-8-[1, 4]ジアゼパン-1-イル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-プリン-1-イル)-N, N-ジエチル-アセトアミド  
【化57】



10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 8.67 (s br, 2H); 7.41 - 7.20 (m, 8H); 7.16 - 7.03 (m, 2H); 5.47 (s, 2H); 5.13 (s, 2H); 4.64 (s, 2H); 3.69 (s br, 2H); 3.51 (t, 2H); 3.44 - 3.10 (m, 7H); 2.67 (s, 1H); 1.98 (s br, 2H); 1.16 (t, 3H); 0.99 (t, 3H)

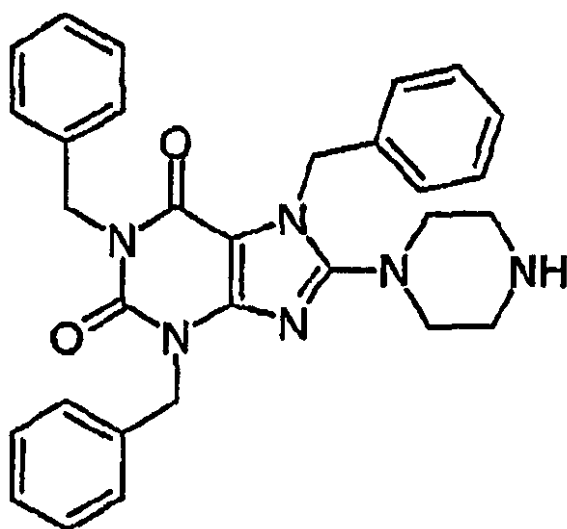
20

【0285】

実施例 44 (一般的方法 (B))

1, 3, 7 - トリベンジル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化58】



30

40

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 8.83 (s br, 2H); 7.48 - 7.16 (m, 15H); 5.40 (s, 2H); 5.14 (s, 2H); 5.02 (s, 2H); 3.20 (s br, 4H).

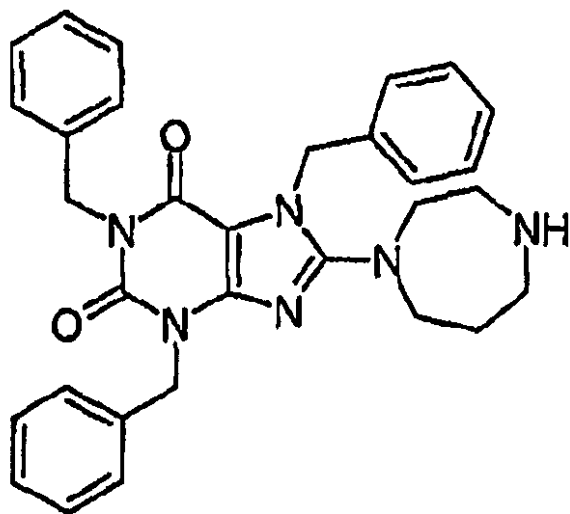
【0286】

50

## 実施例 45 (一般的方法 (B))

1, 3, 7 - トリベンジル - 8 - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ -  
プリン - 2, 6 - ジオン . T F A

【化 59】



10

20

$^1\text{H}$  - NMR (DMSO -  $d_6$ ) : 8.76 (s br, 2H) ; 7.58 - 7.04 (m, 15H) ; 5.48 (s, 2H) 5.13 (s, 2H) ; 5.03 (s, 2H) ; 3.70 (s br, 2H) ; 3.52 (t, 2H) ; 3.29 (s br, 2H) ; 3.17 (s br, 2H) ; 1.99 (s br, 2H)

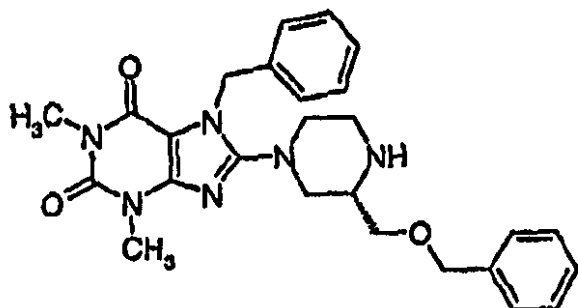
【0287】

## 実施例 46 (一般的方法 (A))

(S) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ベンジルオキシメチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 ,  
3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン

30

【化 60】



40

ピペラジン成分はピペラジン誘導体の調製の一般的方法に従って調製した。

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.1 - 7.45 (m; 5H) ; 5.35 (s br, 2H) ; 4.5 (s; 2H) ; 3.5 (s; 3H) ; 3.35 (s; 3H) ; 3.2 - 3.0 (m; 3H) ; 2.7 - 3.1 (m; 5H) ; 2.25 (s br, 1H) .

$^{13}\text{C}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 156.92 ; 155.07 ; 152.11 ; 148.12 ; 138.22 ; 137.08 ; 129.16 ; 128.85 ; 128

50

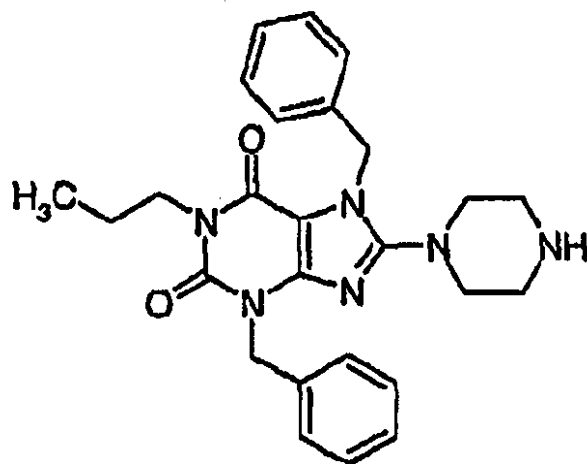
. 2 2 ; 1 2 8 . 1 9 ; 1 2 8 . 1 5 ; 1 2 7 . 2 1 ; 1 0 5 . 3 5 ; 7 3 . 8 9  
 ; 7 2 . 0 7 ; 5 4 . 6 5 ; 5 3 . 8 9 ; 5 3 . 3 0 ; 5 1 . 4 1 ; 4 9 . 1 1 ;  
 4 5 . 1 4 ; 3 0 . 1 4 ; 2 8 . 2 2 .

【 0 2 8 8 】

実施例 4 7 ( 一般的方法 ( B ) )

3 , 7 - ジベンジル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - プロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン . T F A

【 化 6 1 】



10

20

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) : 8 . 9 5 ( s b r , 2 H ) ; 7 . 4 0 - 7 . 2 0  
 ( m , 1 0 H ) ; 5 . 4 0 ( s , 2 H ) ; 5 . 1 3 ( s , 2 H ) ; 3 . 7 9 ( t , 2  
 H ) ; 3 . 3 2 ( m , 4 H ) ; 3 . 2 0 ( m , 4 H ) ; 1 . 5 0 ( s e x t e t , 2  
 H ) ; 0 . 8 1 ( t , 3 H ) . H P L C - M S ( M e t h o d C ) :  $m/z$  = 4 5 9  
 (  $M + 1$  ) ;  $R_t$  = 4 . 6 2 m i n

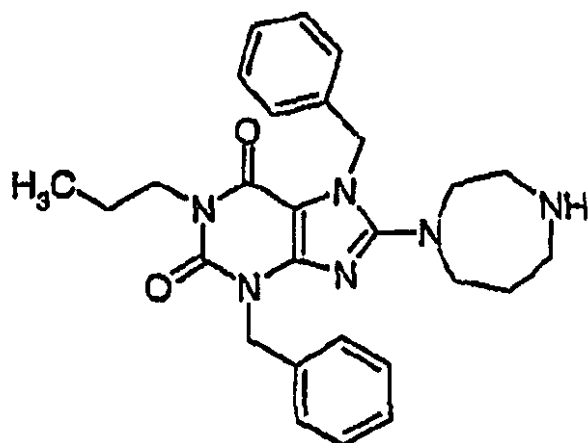
30

【 0 2 8 9 】

実施例 4 8 ( 一般的方法 ( B ) )

3 , 7 - ジベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - プロピル - 3 , 7 - ジ  
 ヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン . T F A

【 化 6 2 】



10

HPLC - MS (Method C) :  $m/z = 473 (M+1)$  ;  $R_t = 4.72 \text{ min}$

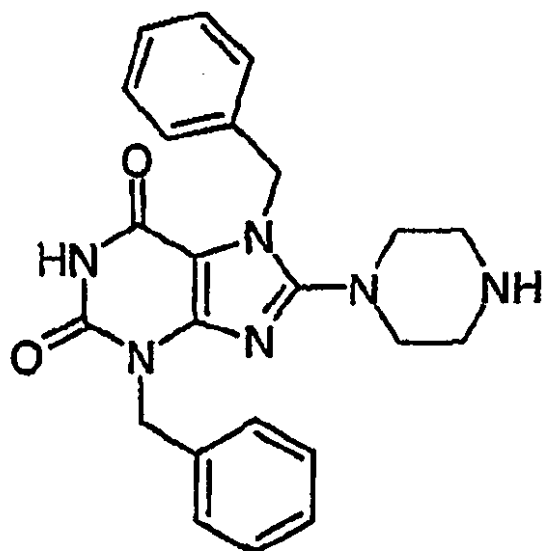
【0290】

実施例 49 (一般的方法 (B))

20

3,7-ジベンジル-8-ピペラジン-1-イル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化63】



30

40

$^1\text{H-NMR} (\text{DMSO}-d_6)$  :  $11.05 (s, 1H)$  ;  $8.72 (s, br 2H)$  ;  $7.40 - 7.20 (m, 10H)$  ;  $5.37 (s, 2H)$  ;  $5.07 (s, 2H)$  . HPLC - MS (Method C) :  $m/z = 417 (M+1)$  ;  $R_t = 3.69 \text{ min}$

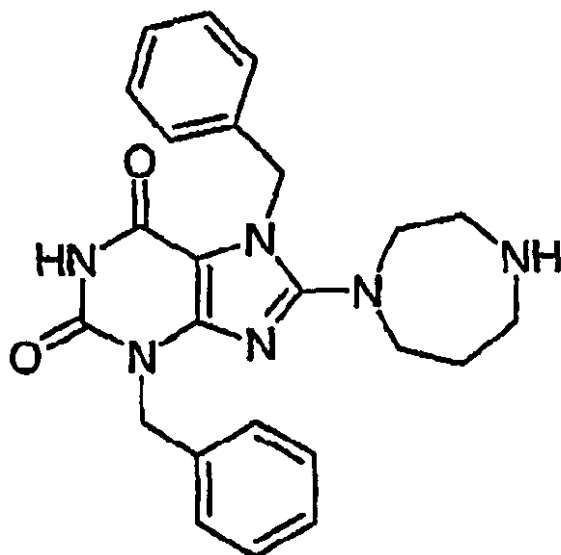
【0291】

実施例 50 (一般的方法 (B))

3,7-ジベンジル-8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

50

## 【化 6 4】



10

20

DMSO  $d_6$   $\delta$  = 10.90 (s, 1H); 8.65 (s br, 2H); 7.40 - 7.20 (m, 8H); 7.14 (d, 2H); 5.43 (s, 2H); 5.06 (s, 2H); 3.65 (m, 2H); 3.48 (m, 2H); 3.26 (m, 2H); 3.16 (s br, 2H); 1.97 (m, 2H) HPLC-MS (Method C):  $m/z$  = 431 ( $M+1$ );  $R_t$  = 3.83 min

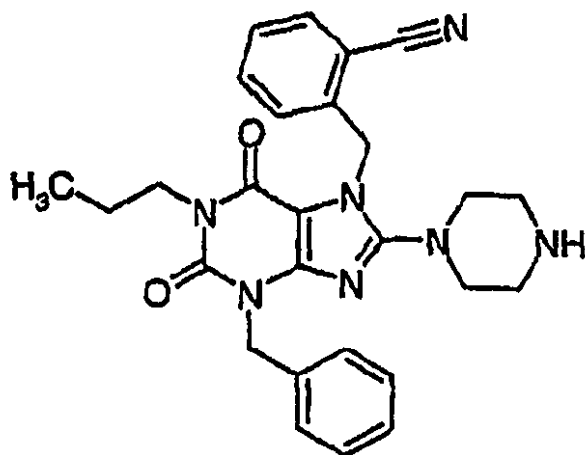
## 【0292】

実施例 51 (一般的方法 (B))

2-(3-ベンジル-2,6-ジオキソ-8-ピペラジン-1-イル-1-プロピル-1,2,3,6-テトラヒドロ-プリン-7-イルメチル)-ベンゾニトリル

30

## 【化 6 5】



40

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 8.73 (s br, 2H); 7.88 (d, 1H); 7.64 (t, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.42 - 7.25 (m, 5H)

50

) ; 7 . 1 5 ( d , 1 H ) ; 5 . 5 6 ( s , 2 H ) ; 3 . 7 3 ( t , 2 H ) ; 1 . 4 6 ( q , 2 H ) ; 0 . 7 7 ( t , 3 H ) . H P L C - M S ( M e t h o d C ) : m / z = 4 8 4 ( M + 1 ) ; R<sub>t</sub> = 4 . 5 6 m i n

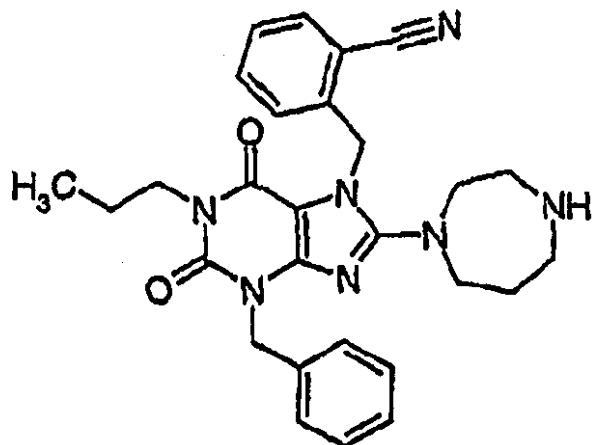
【 0 2 9 3 】

実施例 5 2 ( 一般的方法 ( B ) )

2 - ( 3 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ) - ベンゾニトリル

【 化 6 6 】

10



20

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8 . 6 6 ( s b r , 2 H ) ; 7 . 8 9 ( d , 1 H ) ; 7 . 6 5 ( t , 1 H ) ; 7 . 5 2 ( t , 1 H ) ; 7 . 4 2 - 7 . 1 0 ( m , 5 H ) ; 7 . 1 2 ( d , 1 H ) ; 5 . 5 9 ( s , 2 H ) ; 5 . 1 4 ( s , 2 H ) ; 3 . 7 8 - 3 . 6 5 ( m , 4 H ) ; 3 . 4 8 ( t , 2 H ) ; 3 . 3 1 ( s b r , 2 H ) ; 3 . 1 9 ( s b r , 2 H ) ; 2 . 0 0 ( m , 2 H ) ; 1 . 4 5 ( q , 2 H ) ; 0 . 7 7 ( t , 3 H ) .

30

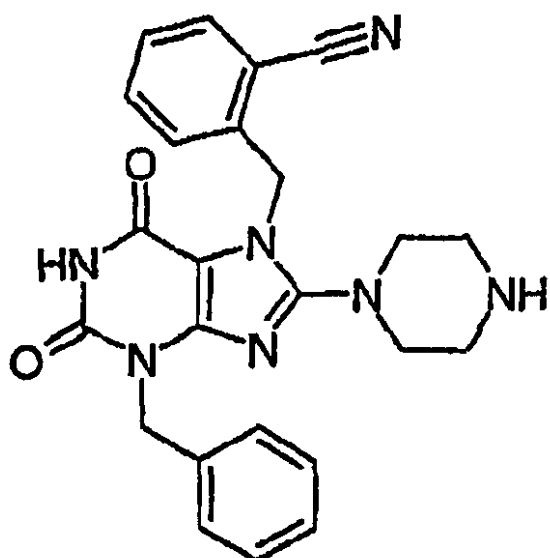
【 0 2 9 4 】

実施例 5 3 ( 一般的方法 ( B ) )

2 - ( 3 - ベンジル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ) - ベンゾニトリル

【 化 6 7 】





10

20

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 11.02 (s, 1H); 8.73 (s br 2H); 7.88 (d, 1H); 7.66 (t, 1H); 7.50 (t, 1H); 7.40 - 7.25 (m, 5H); 7.16 (d, 1H); 5.53 (s, 2H); 5.08 (s, 2H); 3.38 (s br, 4H); 3.20 (s br, 4H)

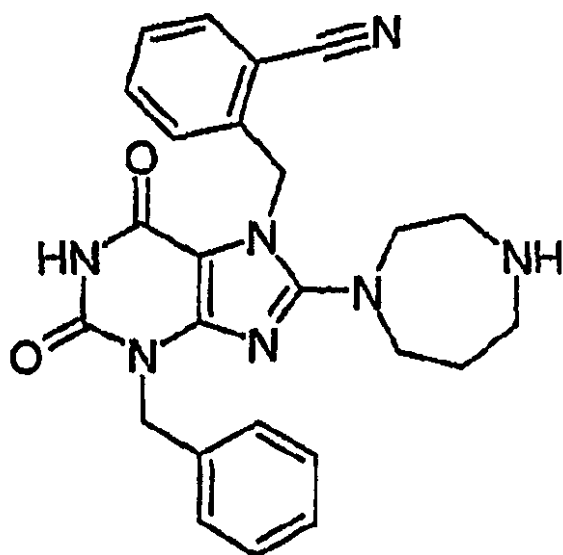
【0295】

実施例 54 (一般的方法 (B))

2 - (3 - ベンジル - 8 - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル - 2, 6 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル) - ベンゾニトリル

【化68】

30



40

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 10.90 (s, 1H); 8.67 (s br, 1 50

H) ; 7.89 (d, 1H) ; 7.67 (t, 1H) ; 7.51 (t, 1H) ; 7.44 - 7.25 (m, 5H) ; 7.12 (d, 1H) ; 5.56 (s, 2H) ; 5.07 (s, 2H) ; 3.68 (m, 2H) ; 3.46 (m, 2H) ; 3.36 (s br, 2H) ; 3.19 (s br, 2H) ; 1.89 (m, 2H) .

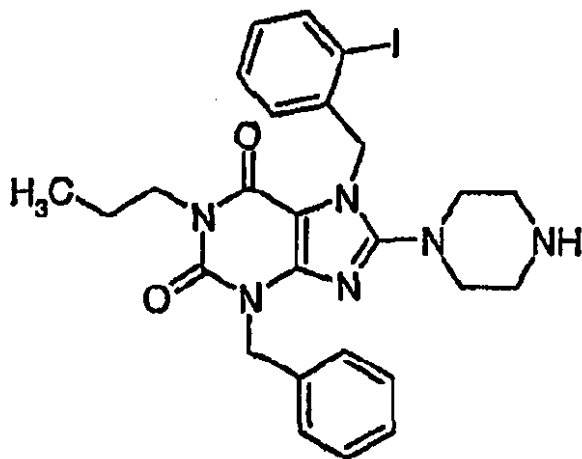
【0296】

実施例 55 (一般的方法 (B))

3 - ベンジル - 7 - (2 - イオド - ベンジル) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - プロピル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化69】

10



20

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.71 (s br, 2H) ; 7.93 (d 1H) ; 7.42 - 7.25 (m, 6H) ; 7.09 (d, 1H) ; 6.8 (d, 1H) ; 5.28 (s, 2H) ; 5.17 (s, 2H) ; 3.75 (t, 2H) ; 3.16 (s br 4H) ; 1.48 (q, 2H) ; 0.79 (t, 3H) .

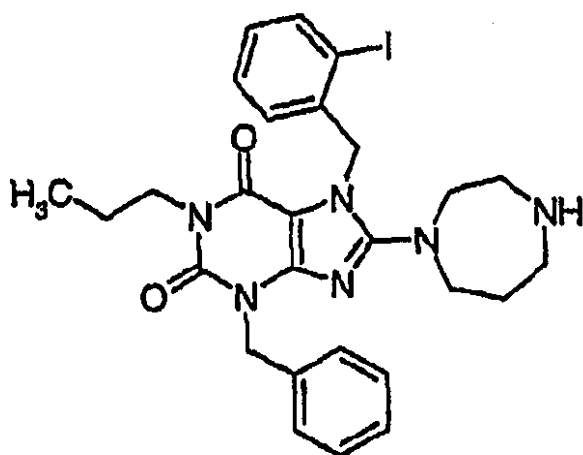
30

【0297】

実施例 56 (一般的方法 (B))

3 - ベンジル - 8 - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - (2 - イオド - ベンジル) - 1 - プロピル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化70】



10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.64 (s br, 2H) ; 7.93 (d, 1H) ; 7.44 - 7.25 (m, 6H) ; 7.09 (t, 1H) ; 6.76 (d, 1H) ; 5.29 (s, 2H) ; 5.16 (s, 2H) ; 3.75 (t, 2H) ; 3.67 (m, 2H) ; 3.41 (m, 2H) ; 3.16 (m, 2H) ; 1.95 (m, 2H) ; 1.49 (q, 2H) ; 0.80 (t, 3H) . HPLC-MS (Method C) :  $m/z$  = 599 (M+1) ;  $R_t$  = 4.96 min

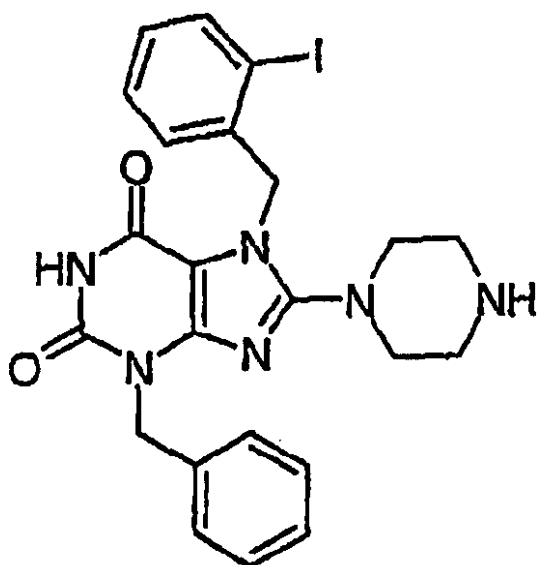
20

【0298】

実施例 57 (一般的方法 (B))

3-ベンジル-7-(2-イオド-ベンジル)-8-ピペラジン-1-イル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン.TFA

【化71】



30

40

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 11.03 (s, 1H) ; 8.71 (s br, 1H) ; 7.92 (d, 1H) ; 7.42 - 7.28 (m, 6H) ; 7.08 (d, 1H) ; 6.81 (d, 1H) ; 5.26 (s, 2H) ; 5.10 (s, 2H) ; 3.

50

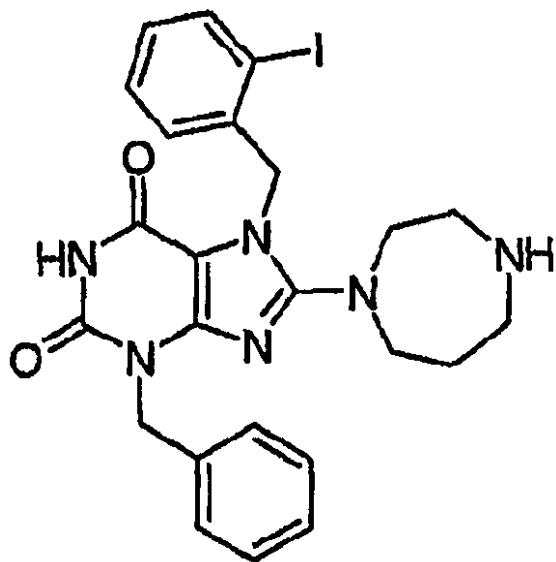
1.5 (s br 4H).

【0299】

実施例 58 (一般的方法 (B))

3-ベンジル-8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-7-(2-イオド-ベンジル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化72】



10

20

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 10.91 (s, 1H); 8.64 (s br, 2H); 7.93 (d, 1H); 7.44-2.25 (m, 6H); 7.09 (d, 1H); 6.75 (d, 1H); 5.27 (s, 2H); 5.09 (s, 2H); 3.65 (m, 2H); 3.39 (m, 1H); 3.30-3.22 (m, 3H); 3.15 (s br 2H); 1.94 (m, 2H).

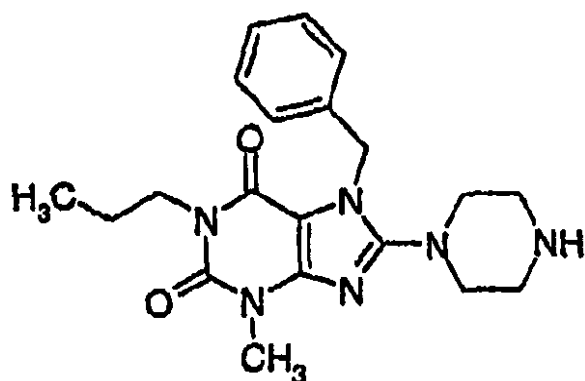
30

【0300】

実施例 59

7-ベンジル-3-メチル-8-ピペラジン-1-イル-1-プロピル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化73】



10

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8 . 7 7 ( s b r 2 H ) ; 7 . 3 7 - 7 . 2 5 ( m , 3 H ) ; 7 . 2 1 ( d , 2 H ) ; 5 . 4 0 ( s , 2 H ) ; 3 . 8 0 ( t , 2 H ) ; 3 . 2 1 ( s b r 4 H ) ; 1 . 5 3 ( q , 2 H ) ; 0 . 8 3 ( t , 3 H ) .

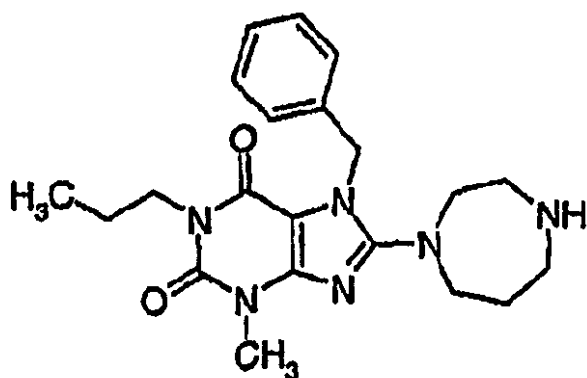
【 0 3 0 1 】

### 实施例 60 (一般的方法 (B))

20

7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - プロピル - 3 ,  
7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン , T F A

【化 7 4】



30

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.66 (s br, 2H); 7.40 - 7.25 (m, 3H); 7.12 (d, 2H); 5.46 (s, 2H); 3.80 (t, 2H); 3.66 (m, 2H); 3.50 (m, 2H); 3.28 (m, 2H); 3.17 (s br, 2H); 1.99 (m, 2H); 1.53 (q, 2H); 0.83 (t, 3H).

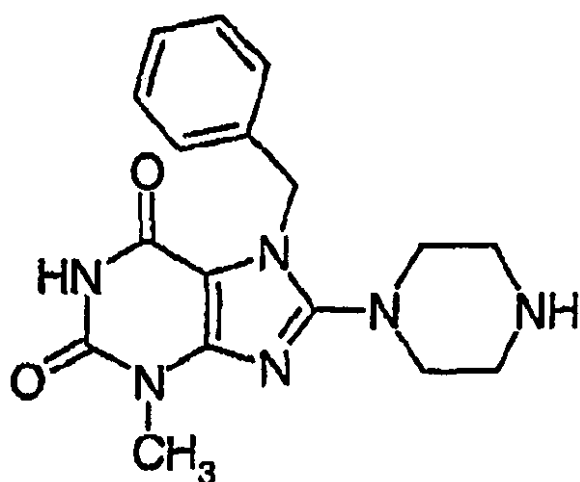
40

【 0 3 0 2 】

### 实施例 6 1 (一般的方法 (B))

7 - ベンジル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2  
 , 6 - ジオン . T F A

【化 7 5】



10

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 10.97 (s, 1H); 8.66 (s br) 7.40 - 7.25 (m, 3H); 7.21 (d, 2H); 5.37 (s, 2H).

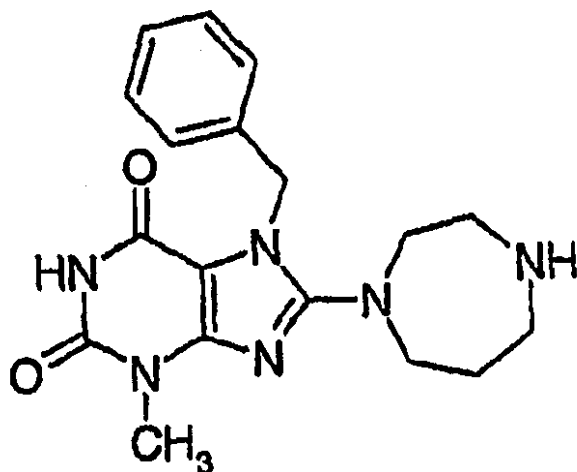
20

【0303】

実施例 62 (一般的方法 (B))

7-ベンジル-8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化76】



30

40

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 10.84 (s, 1H); 8.61 (s br 2H); 7.40 - 7.25 (m, 3H); 7.13 (d, 2H); 5.43 (s, 2H); 3.65 (m, 2H); 3.47 (m, 2H); 3.17 (m, 2H); 1.98 (m, 2H).

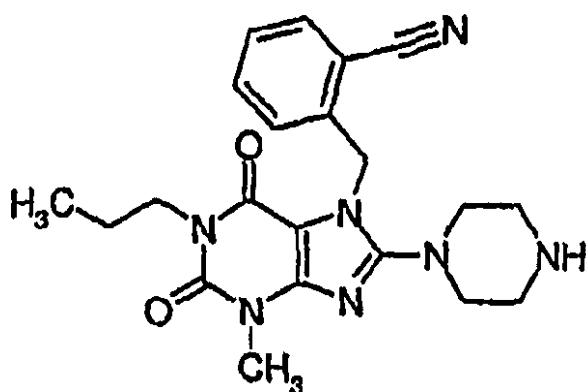
【0304】

実施例 63 (一般的方法 (B))

2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-8-ピペラジン-1-イル-1-プロピル-1,2,3,6-テトラヒドロ-プリン-7-イルメチル)-ベンゾニトリル

【化77】

50



10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 8.78 (s br, 2H); 7.88 (d, 1H); 7.63 (t, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.08 (d, 1H); 5.55 (s, 2H); 3.73 (t, 2H); 3.22 (s br, 4H); 1.47 (q, 2H); 0.78 (t, 3H).

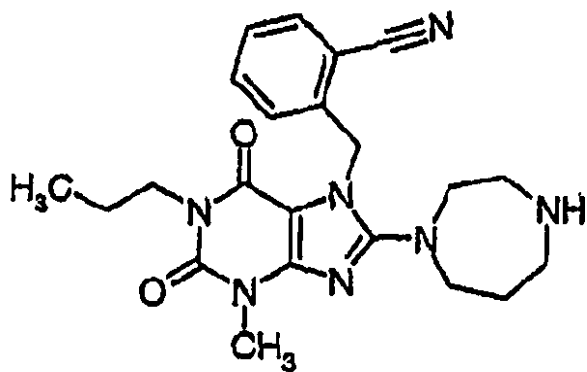
20

【0305】

実施例 64 (一般的方法 (B))

2-(8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-3-メチル-2,6-ジオキソ-1-プロピル-1,2,3,6-テトラヒドロ-プリン-7-イルメチル)-ベンゾニトリル

【化78】



30

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 8.66 (s br, 2H); 7.89 (d, 1H); 7.65 (t, 1H); 7.50 (t, 1H); 7.06 (d, 1H); 5.58 (s, 2H); 3.73 (t, 2H); 3.69 (m, 2H); 3.47 (m, 2H); 3.42 (s, 3H); 3.21 (m, 2H); 2.00 (m, 2H); 1.48 (sex tet, 2H); 0.78 (t, 3H).

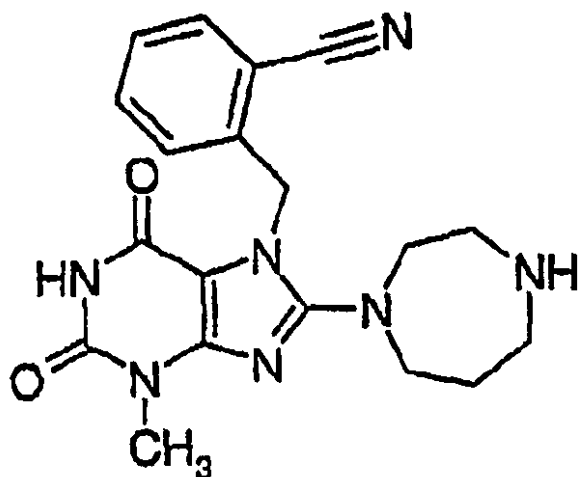
40

【0306】

実施例 65 (一般的方法 (B))

2-(8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-3-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロ-プリン-7-イルメチル)-ベンゾニトリル

【化79】



10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 10.84 (s, 1H); 8.94 (s br, 1H); 8.69 (s br, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.66 (t, 1H); 7.50 (t, 1H); 7.06 (d, 1H); 5.56 (s, 2H); 3.68 (m, 2H); 3.46 (m, 2H); 3.42 (s, 3H).

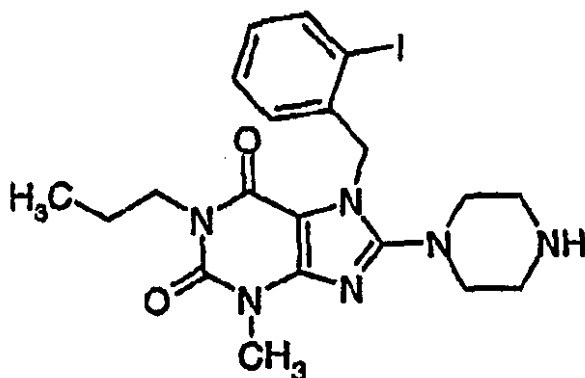
20

【0307】

実施例 66 (一般的方法 (B))

7-(2-イオド-ベンジル)-3-メチル-8-ピペラジン-1-イル-1-プロピル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化80】



30

40

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 8.73 (s br, 2H); 7.92 (d, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.07 (t, 1H); 6.70 (d, 1H); 5.28 (s, 2H); 3.75 (t, 2H); 3.44 (s, 3H); 3.17 (s br, 4H); 1.49 (sextet, 2H); 0.80 (t, 3H).

【0308】

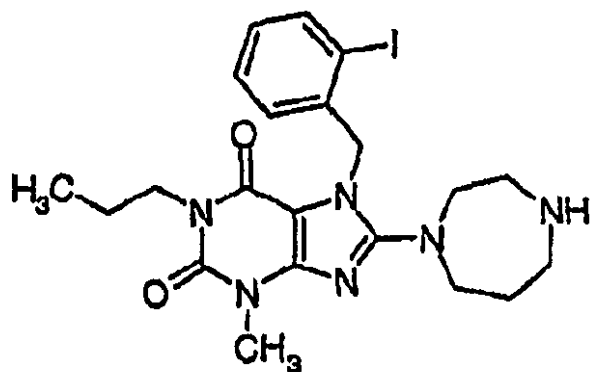
実施例 67 (一般的方法 (B))

8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-7-(2-イオド-ベンジル)-3-メチル-1-プロピル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化81】

50





10

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.66 (s br, 2H); 7.93 (d, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.08 (t, 1H); 6.69 (d, 1H); 5.30 (s, 2H); 3.75 (t, 2H); 3.43 (s, 3H); 3.28 (m, 2H); 3.17 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 1.50 (sextet, 2H); 0.81 (t, 3H).

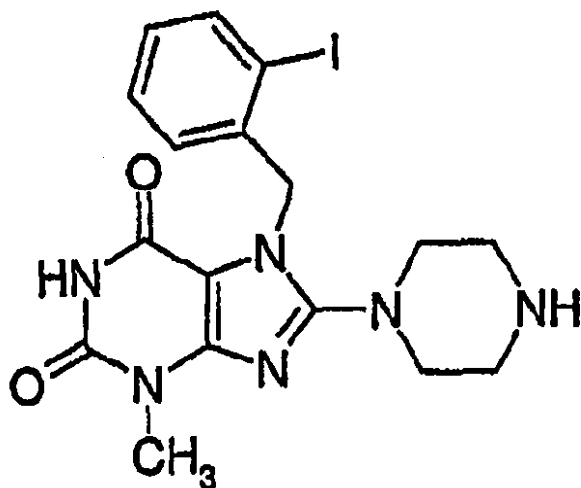
20

【0309】

実施例 68 (一般的方法 (B))

7-(2-イオド-ベンジル)-3-メチル-8-ピペラジン-1-イル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化 82】



30

40

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 10.96 (s, 1H); 8.72 (s br); 7.72 (d, 1H); 7.34 (t, 1H); 7.07 (t, 1H); 6.73 (d, 1H); 5.26 (s, 2H); 3.15 (m, 4H).

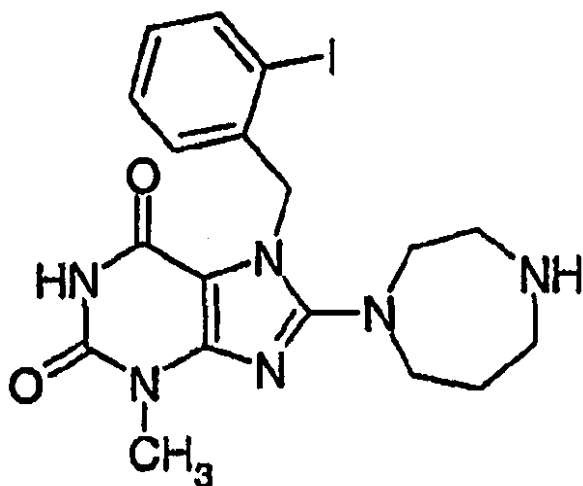
【0310】

実施例 69 (一般的方法 (B))

8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-7-(2-イオド-ベンジル)-3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化 83】

50



10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 10.84 (s, 1H); 8.62 (s br, 2H); 7.93 (d, 1H); 7.36 (t, 1H); 7.08 (t, 1H); 6.69 (d, 1H); 5.28 (s, 2H); 3.65 (dm, 2H); 3.39 (m, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.16 (m, 2H); 1.94 (m, 2H).

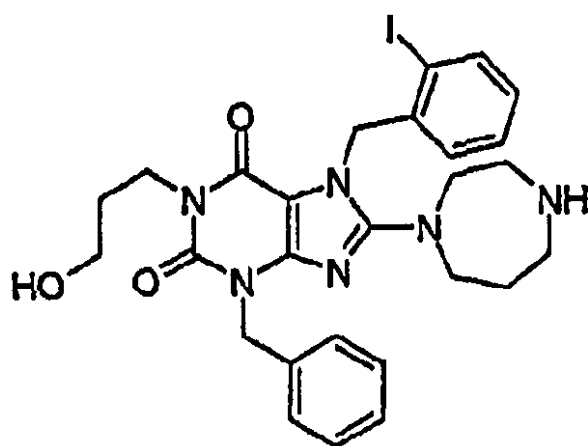
20

【0311】

実施例 70 (一般的方法 (B))

3-ベンジル-8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-7-(2-イオド-ベンジル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TF A

【化 8 4】



30

40

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): (Selected peaks) 8.62 (s br, 2H); 7.88 (d, 1H); 7.40-7.20 (m, 7H); 7.04 (t, 1H); 6.71 (d, 1H); 5.23 (s, 2H); 5.10 (s, 2H);

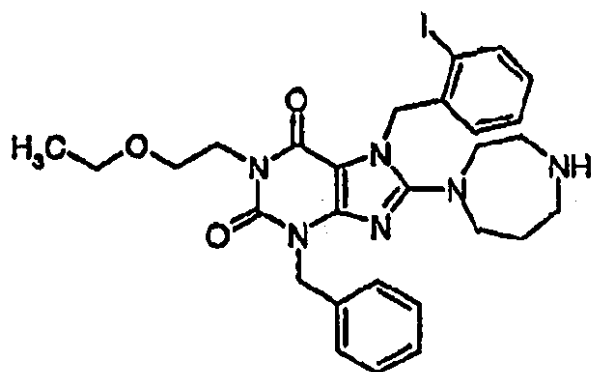
【0312】

実施例 71 (一般的方法 (B))

3-ベンジル-8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-1-(2-エトキシ-エチル)-7-(2-イオド-ベンジル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TF A

50

7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン . T F A  
【化 8 5】



10

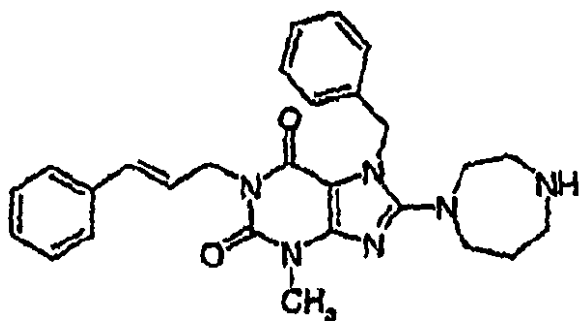
$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) : ( S e l e c t e d p e a k s ) 8 . 6 2 ( s b r , 2 H ) ; 7 . 8 8 ( d , 1 H ) ; 7 . 4 0 - 7 . 2 0 ( m , 7 H ) ; 7 . 0 4 ( t , 1 H ) ; 6 . 7 1 ( d , 1 H ) ; 5 . 2 4 ( s , 2 H ) ; 5 . 1 0 1 ( s , 2 H ) ; 0 . 9 3 ( t , 3 H ) . 20

【 0 3 1 3 】

実施例 7 2 ( 一般的方法 ( B ) )

7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - ( 3 - フェニル - アルリル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン . T F A

【化 8 6】



30

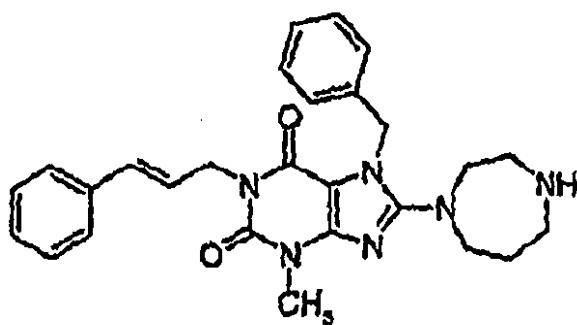
$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  ) : 8 . 6 6 ( s b r , 2 H ) ; 7 . 5 0 - 7 . 2 0 ( m ) 7 . 1 4 ( d , 2 H ) ; 6 . 4 6 ( d , 1 H ) ; 6 . 2 7 ( d t , 1 H ) ; 5 . 4 7 ( s , 2 H ) ; 4 . 6 1 ( d , 2 H ) ; 3 . 6 7 ( m , 2 H ) ; 3 . 5 0 ( m , 2 H ) ; 3 . 4 3 ( s , 3 H ) ; 3 . 1 7 ( m , 2 H ) ; 2 . 0 0 ( m , 2 H ) . 40

【 0 3 1 4 】

実施例 7 3 ( 一般的方法 ( B ) )

7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - ( 3 - フェニル - アルリル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン . T F A

【化 8 7】



10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.66 (s br, 2H) ; 7.50 - 7.20 (m) 7.14 (d, 2H) ; 6.46 (d, 1H) ; 6.27 (dt, 1H) ; 5.47 (s, 2H) ; 4.61 (d, 2H) ; 3.67 (m, 2H) ; 3.50 (m, 2H) ; 3.43 (s, 3H) ; 3.17 (m, 2H) ; 2.00 (m, 2H) .

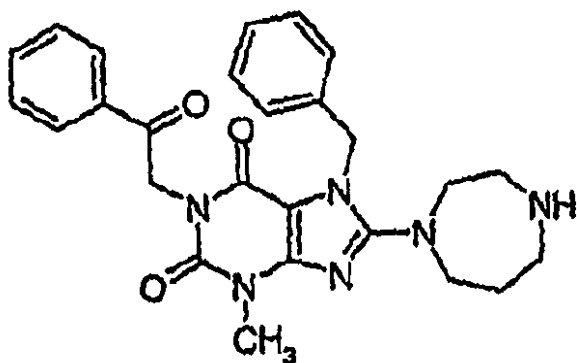
【0315】

実施例 74 (一般的方法 (B))

7 - ベンジル - 8 - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2 - フェニル - エチル) - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン . TFA

20

【化 88】



30

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.62 (s br, 2H) ; 8.05 (d, 2H) ; 7.71 (t, 1H) ; 7.58 (t, 2H) ; 7.40 - 7.25 (m, 3H) ; 7.13 (d, 3H) 5.46 (s, 2H) ; 5.35 (s, 2H) ; 3.71 (m, 2H) ; 3.53 (m, 2H) ; 3.44 (s, 3H) ; 3.20 (m, 2H) ; 2.01 (m, 2H) .

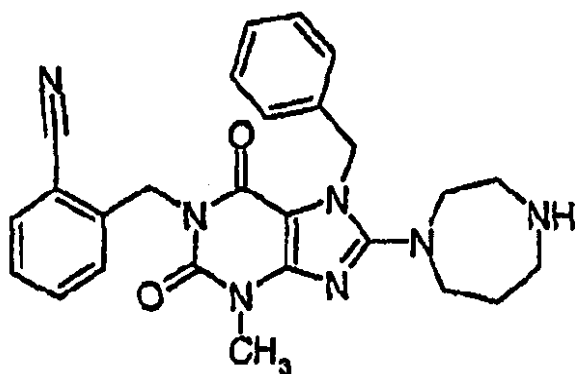
40

【0316】

実施例 75 (一般的方法 (B))

2 - (7 - ベンジル - 8 - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 2, 6 - ジオキソ - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - プリン - 1 - イルメチル) - ベンゾニトリル

【化 89】



10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.66 (s br, 2H) ; 7.81 (d, 1H) ; 7.61 (t, 1H) ; 7.44 (t, 1H) ; 7.40 - 7.25 (m, 3H) ; 7.18 (d, 1H) ; 7.14 (d, 2H) ; 5.46 (s, 2H) ; 5.21 (s, 2H) ; 3.69 (m, 2H) ; 3.52 (m, 2H) ; 3.42 (s, 3H) ; 3.20 (m, 2H) ; 2.00 (m, 2H) .

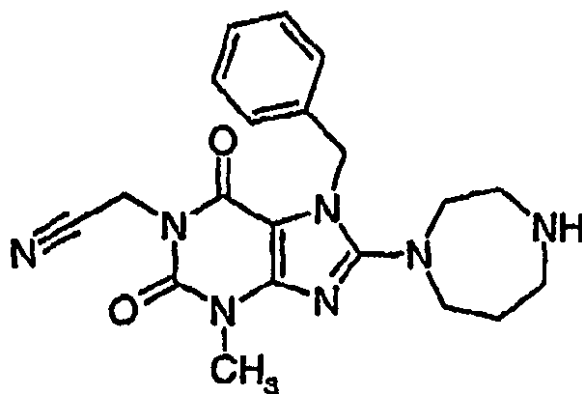
20

【0317】

実施例76 (一般的方法(B))

(7-ベンジル-8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-プリン-1-イル)-アセトニトリル

【化90】



30

40

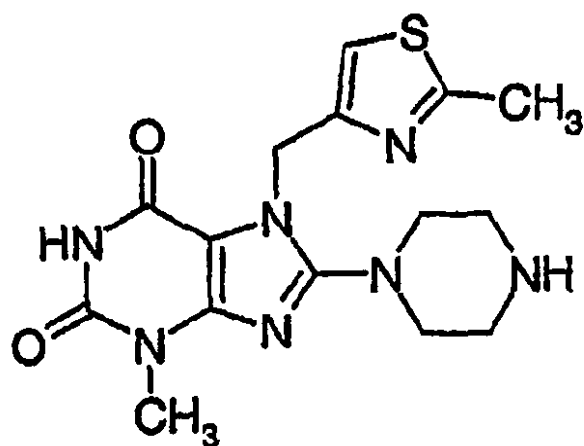
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.66 (s br, 2H) ; 7.40 - 7.25 (m, 3H) ; 5.46 (s, 2H) ; 4.84 (s, 2H) ; 3.69 (m, 2H) ; 3.52 (m, 2H) ; 3.44 (s, 3H) ; 3.17 (m, 2H) ; 1.99 (m, 2H) .

【0318】

実施例77 (一般的方法(B))

3-メチル-7-(2-メチル-チアゾル-4-イルメチル)-8-ピペラジン-1-イル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化91】



10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 10.99 (s, 1H); 8.88 (s br, 2H); 7.31 (s, 1H); 5.36 (s, 2H); 3.42 (m, 4H); 3.32 (s, 3H); 3.22 (s br, 4H); 2.60 (s, 3H)

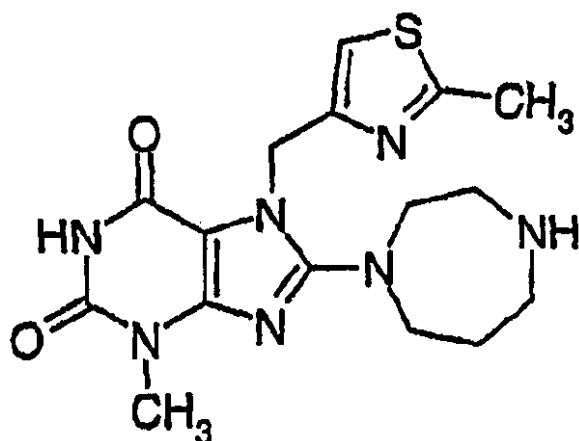
20

【0319】

実施例 78 (一般的方法 (B))

8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-3-メチル-7-(2-メチル-チアゾル-4-イルメチル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化92】



30

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 10.87 (s, 1H); 8.88 (s br, 2H); 7.21 (s, 1H); 5.41 (s, 2H); 3.73 (m, 2H); 3.57 (t, 2H); 3.31 (s br, 4H); 3.23 (s br, 2H); 2.61 (s, 3H); 2.51 (m, 1H); 2.04 (m, 2H); HPLC-MS  $m/z = 376$

40

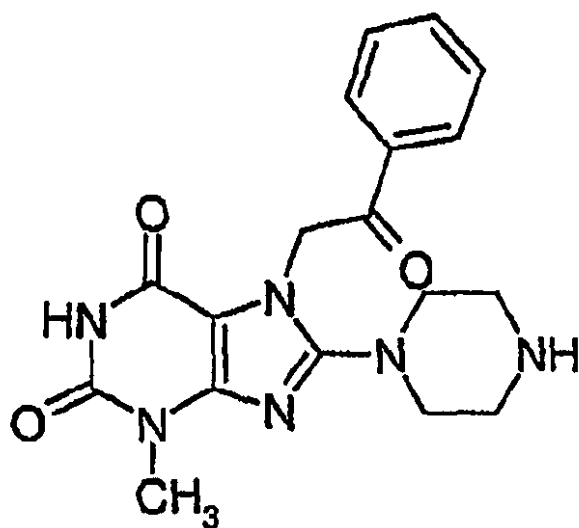
【0320】

実施例 79 (一般的方法 (B))

3-メチル-7-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-8-ピペラジン-1-イル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化93】

50



10

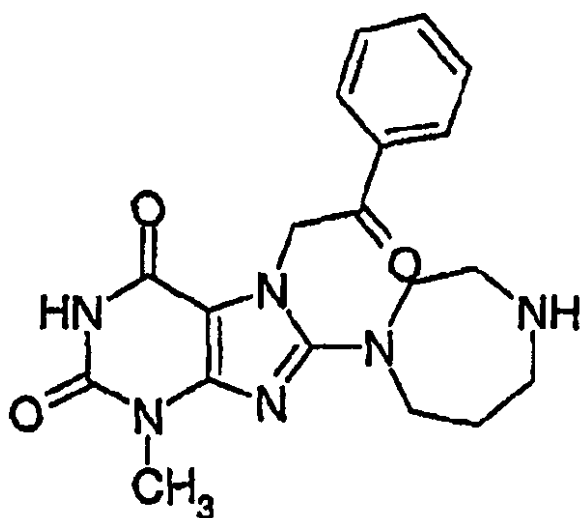
<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 11.00 (s, 1H); 9.89 (s br, 2H); 8.07 (d, 2H); 7.74 (t, 1H); 7.64 (t, 2H); 5.75 (s, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.29 (m, 4H); 3.24 (m, 4H). HPLC - MS m/z = 369

【 0 3 2 1 】

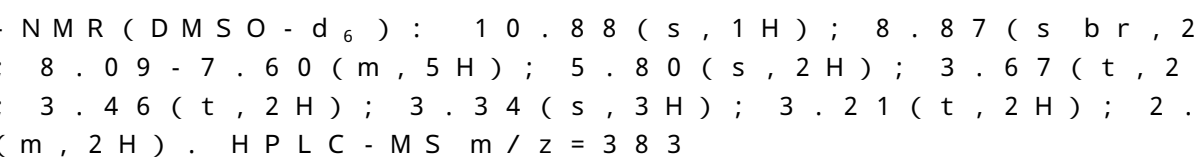
### 实施例 80 (一般的方法 (B))

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 7 - ( 2 - オキソ - 2 - フェニル - エチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン , T F A

【化 9 4】



30



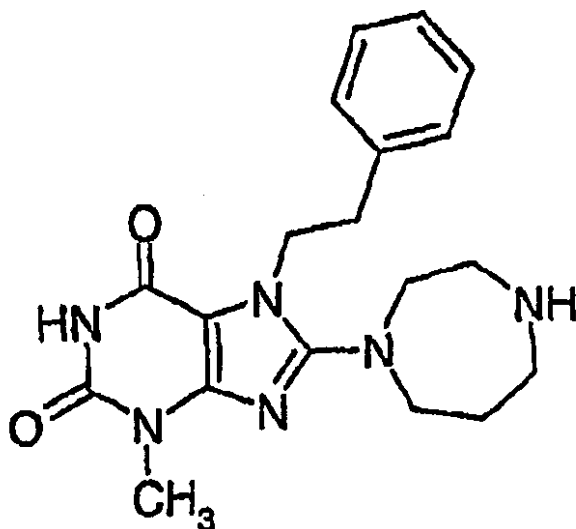
40

【 0 3 2 2 】

50

## 実施例 8 1 (一般的方法 (B))

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 7 - フェネチル - 3 , 7 - ジヒドロ  
- プリン - 2 , 6 - ジオン . T F A  
【化 9 5】



10

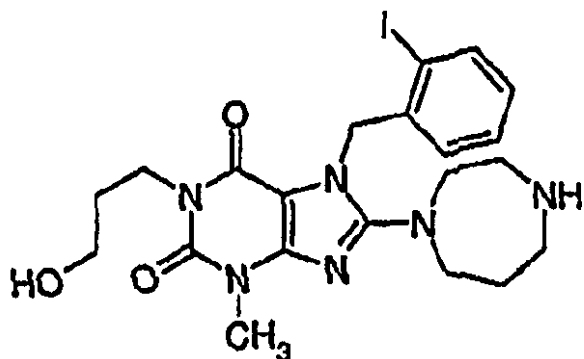
20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.89 (s, 1H) ; 8.87 (s br, 2H) ; 7.29 - 7.12 (m, 5H) ; 4.29 (t, 2H) ; 3.54 (m, 2H) ; 3.42 (t, 2H) ; 3.28 (s, 3H) ; 3.21 (s br, 2H) ; 3.00 (t, 2H) 2.03 (m, 2H) . HPLC-MS  $m/z$  = 369

【0323】

## 実施例 8 2 (一般的方法 (B))

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 3 - ヒドロキシ - プロピル ) - 7 - ( 2 -  
イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン . T F A 30  
【化 9 6】



40

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.72 (s br, 2H) ; 7.93 (d, 1H) ; 7.35 (t, 1H) ; 7.08 (t, 1H) ; 6.70 (d, 1H) ; 5.29 (s, 2H) ; 3.84 (t, 2H) ; 3.66 (m, 2H) ; 3.43 (s, 3H) ; 3.42 - 3.33 (m, 4H) 3.27 (m, 2H) ; 3.15 (m, 2H) ; 1.94 (m, 2H) ; 1.62 (q, 2H) ; HPLC-MS (Method 50



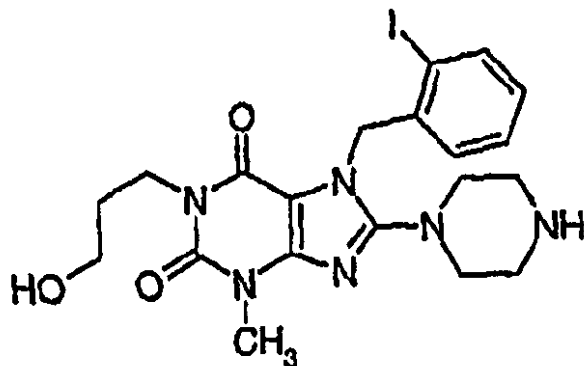
C) :  $m/z = 539 (M+1)$  ;  $R_t = 3.69 \text{ min}$

【0324】

実施例 83 (一般的方法 (B))

1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 7 - (2 - イオド - ベンジル) - 3 - メチル - 8 -  
ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化 97】



10

20

$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)}$  : 8.80 (s br 2H) ; 7.92 (d, 1H) ; 7.33 (t, 1H) ; 7.07 (t, 1H) ; 6.71 (d, 1H) ; 5.27 (s, 2H) ; 3.83 (t, 2H) ; 3.44 (s, 3H) ; 3.37 (t, 2H) ; 3.29 (m, 2H) ; 3.16 (m, 2H) ; 1.62 (q, 2H) ; HPLC-MS (Method C) :  $m/z = 525 (M+1)$  ;  $R_t = 3.53 \text{ min}$

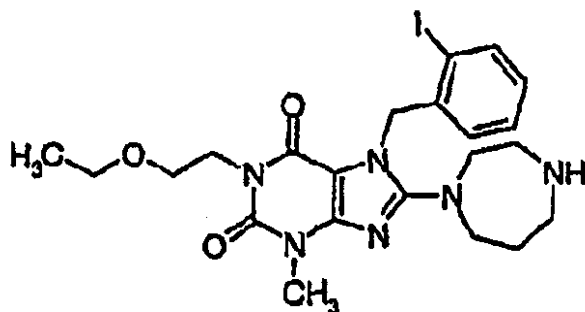
【0325】

実施例 84 (一般的方法 (B))

8 - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - (2 - エトキシ - エチル) - 7 - (2 - イオド - ベンジル) - 3 - メチル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン . TFA

30

【化 98】



40

$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)}$  : 8.64 (s br 2H) ; 7.93 (d, 1H) ; 7.35 (t, 1H) ; 7.08 (t, 1H) ; 6.69 (d, 1H) ; 5.28 (s, 2H) ; 3.96 (t, 2H) ; 3.66 (m, 2H) ; 3.16 (m, 2H) ; 3.43 (s, 3H) ; 1.01 (t, 3H) . HPLC-MS (Method C) :  $m/z = 553 (M+1)$  ;  $R_t = 4.09 \text{ min}$

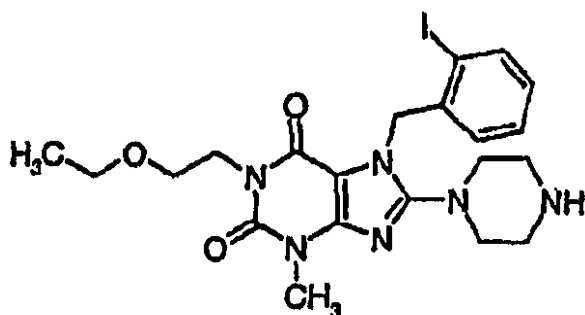
【0326】

50

## 実施例 85 (一般的方法 (B))

1 - (2 - エトキシ - エチル) - 7 - (2 - イオド - ベンジル) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化 99】



10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 8.80 (s br, 2H); 7.92 (d, 1H); 7.32 (t, 1H); 7.07 (t, 1H); 6.70 (d, 1H); 5.27 (s, 2H); 3.96 (t, 1H); 3.48 - 3.40 (m, 5H); 3.38 (q, 2H); 3.30 (m, 4H); 3.16 (m, 4H); 1.00 (t, 3H). HPLC-MS (Method C):  $m/z$  = 539 ( $M+1$ );  $R_t$  = 4.03 min

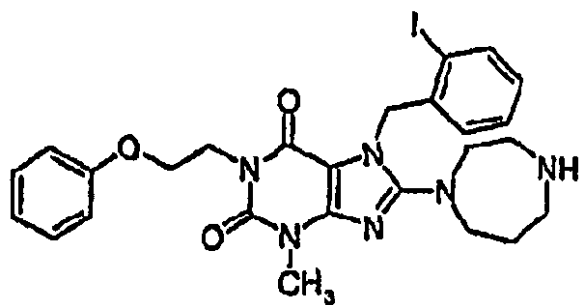
20

【0327】

## 実施例 86 (一般的方法 (B))

8 - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - (2 - イオド - ベンジル) - 3 - メチル - 1 - (2 - フェノキシ - エチル) - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化 100】



30

HPLC-MS (Method C):  $m/z$  = 601 ( $M+1$ );  $R_t$  = 4.73 min

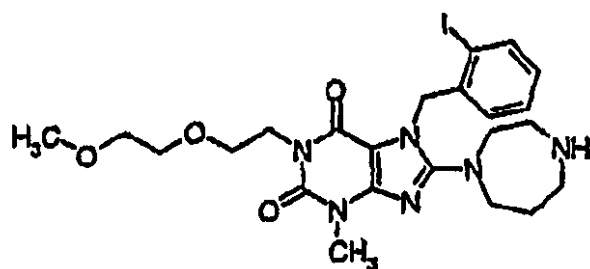
40

【0328】

## 実施例 87 (一般的方法 (B))

8 - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - (2 - イオド - ベンジル) - 1 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エチル] - 3 - メチル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化 101】



10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 8.70 (s br, 2H); 7.93 (d, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.08 (t, 1H); 6.70 (d, 1H); 5.29 (s, 2H); 3.96 (t, 2H); 3.66 (m, 2H); 3.52 - 3.44 (m, 4H); 3.43 (s, 3H); 3.42 - 3.37 (m, 2H); 3.36 - 3.31 (m, 2H); 3.26 (m, 2H); 3.20 (m, 5H); 1.94 (m, 2H). HPLC-MS (Method C):  $m/z$  = 583 ( $M+1$ );  $R_t$  = 3.96 min

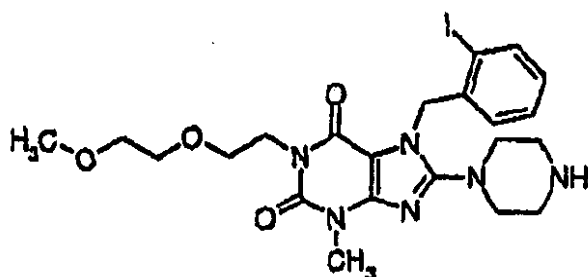
20

【0329】

実施例 88 (一般的方法 (B))

7-(2-イオド-ベンジル)-1-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エチル]-3-メチル-8-ピペラジン-1-イル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン.TFA

【化102】



30

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 8.78 (s br, 2H); 7.93 (d, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.07 (t, 1H); 6.70 (t, 1H); 5.27 (s, 2H); 3.96 (t, 2H); 3.52 - 3.42 (m, 4H); 3.44 (s, 3H); 3.38 - 3.27 (m, 6H); 3.20 - 3.12 (m, 4H); 3.18 (s, 3H). HPLC-MS (Method C):  $m/z$  = 569 ( $M+1$ );  $R_t$  = 3.86 min

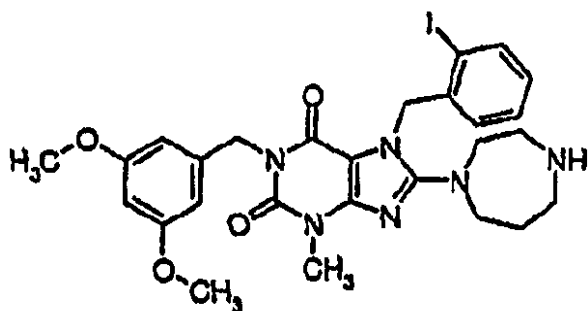
40

【0330】

実施例 89 (一般的方法 (B))

8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-7-(2-イオド-ベンジル)-3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン.TFA

【化103】



10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.70 (s br, 2H) ; 7.91 (d, 1H) ; 7.34 (t, 1H) ; 7.07 (t, 1H) ; 6.74 (d, 1H) ; 6.34 (m, 1H) ; 6.32 (m, 2H) ; 5.30 (s, 2H) ; 4.91 (s, 2H) ; 3.69 (m, 2H) ; 3.66 (s, 6H) ; 3.44 (s, 3H) ; 3.42 (m, 2H) ; 3.28 (m, 2H) ; 3.17 (m, 2H) ; 1.95 (m, 2H) . HPLC-MS (Method C) :  $m/z$  = 631 ( $M+1$ ) ;  $R_t$  = 4.72 min

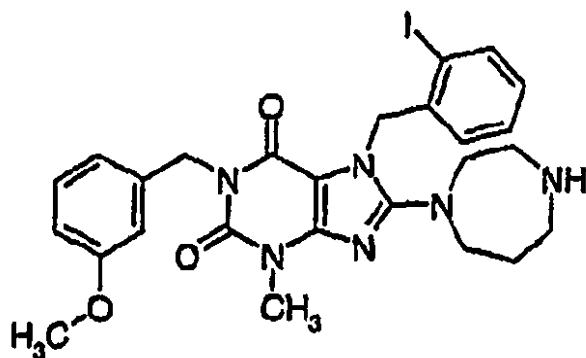
20

【0331】

実施例90 (一般的方法(B))

8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-7-(2-イオド-ベンジル)-1-(3-メトキシ-ベンジル)-3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン.TFA

【化104】



30

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 8.70 (s br, 2H) ; 7.93 (d, 1H) ; 7.35 (t, 1H) ; 7.18 (t, 1H) ; 7.08 (t, 1H) ; 6.80-6.70 (m, 4H) ; 5.30 (s, 2H) ; 4.95 (s, 2H) ; 3.68 (s, 3H) ; 3.44 (s, 3H) ; 3.42 (m, 2H) ; 3.28 (m, 2H) ; 3.16 (m, 2H) ; 1.95 (m, 2H) . HPLC-MS (Method C) :  $m/z$  = 601 ( $M+1$ ) ;  $R_t$  = 4.62 min

40

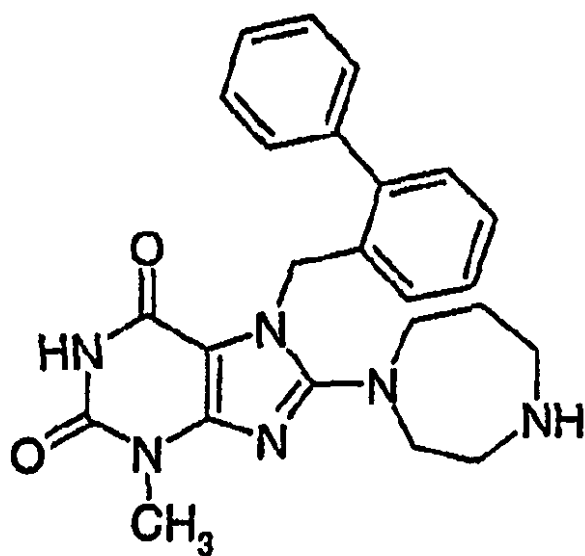
【0332】

実施例91 (一般的方法(B))

7-ビフェニル-2-イルメチル-8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン.TFA

【化105】

50



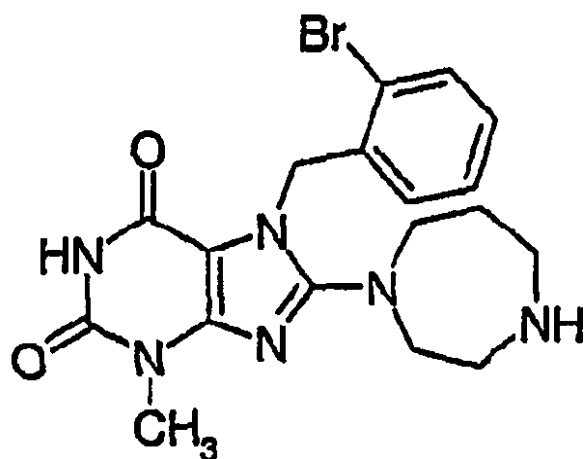
10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 10.81 (s, 1H); 8.74 (s br, 2H); 7.5 - 7.22 (m, 9H); 5.35 (s, 2H); 5.53 (t, 2H); 3.29 (s, 3H); 3.26 (m, 2H); 3.15 (s br, 2H); 3.06 (s br, 2H); 1.82 (m, 2H) HPLC-MS  $m/z$  = 431  
【0333】

実施例 92 (一般的方法 (B))

7-(2-ブロモ-ベンジル)-8-[1,4]ジアゼパン-1-イル-3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA  
【化106】

30



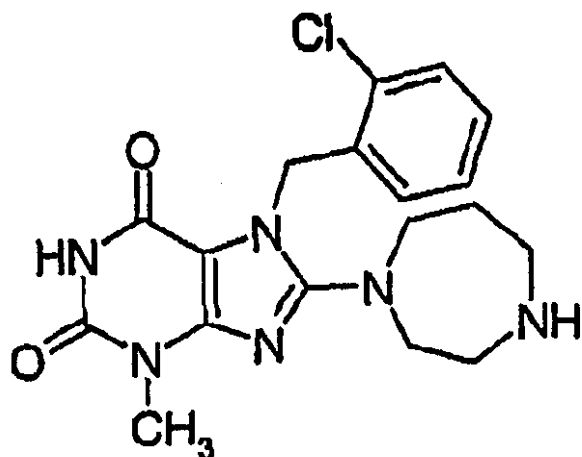
40

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 10.89 (s, 1H); 8.8 (s br, 2H); 7.74 - 6.74 (m, 4H); 5.37 (s, 2H); 3.66 (m, 2H); 3.40 (t, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.26 (s br, 2H); 3.16 (s br, 2H); HPLC-MS  $m/z$  = 435  
【0334】

実施例 93 (一般的方法 (B))

50

7 - ( 2 - クロロ - ベンジル ) - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン . T F A  
【化 1 0 7】



10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.88 (s, 1H) ; 8.83 (s br, 2H) ; 7.55 - 7.47 (m, 1H) 7.42 - 7.25 (m, 2H) 6.87 - 6.78 (m 1H) ; 5.43 (s, 2H) ; 3.66 (t, 2H) ; 3.41 (t, 2H) ; 3.35 (s, 3H) ; 3.27 (s br, 2H) ; 3.16 (s br, 2H) ; 1.95 (m, 2H) . HPLC-MS  $m/z$  = 389

20

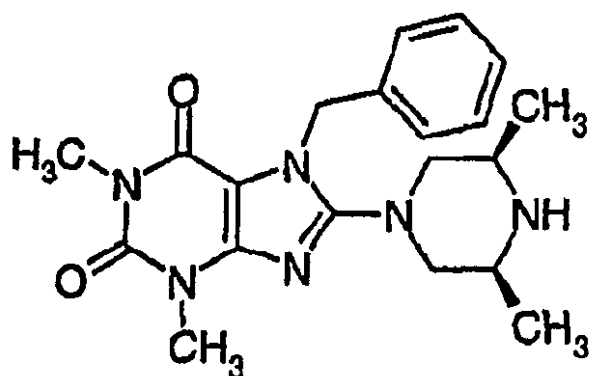
【0335】

実施例 94 (一般的方法 (C))

7 - ベンジル - 8 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 1 , 3 - ジメチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン . 2 HCl

【化 1 0 8】

30



40

HPLC-MS (Method B) :  $m/z$  = 383 ( $m+1$ ) ;  $R_t$  = 1.91 min .

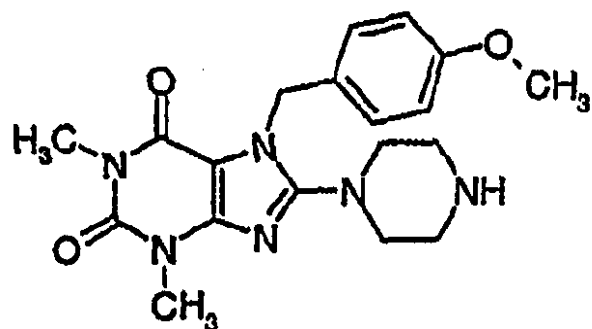
【0336】

実施例 95 (一般的方法 (A))

7 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン . T F A

50

【化 1 0 9】



10

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 384 (M + 1)$ ;  $R_t = 1.24 \text{ min}$ .

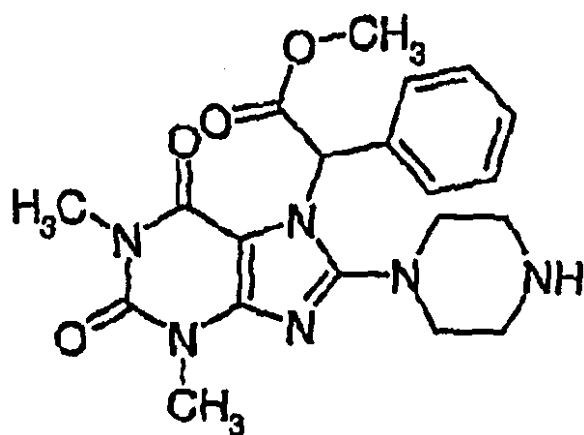
【0337】

実施例 96 (一般的方法 (A))

(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-8-ピペラジン-1-イル-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-7-イル)-フェニル酢酸メチルエステル. TFA

20

【化 1 1 0】



30

HPLC - MS (Method C):  $m/z = 413 (M + 1)$ ;  $R_t = 1.31 \text{ min}$ .

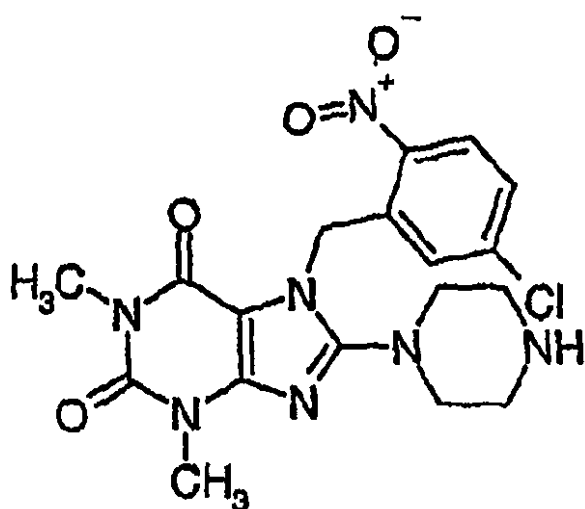
40

【0338】

実施例 97 (一般的方法 (A))

7-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)-1,3-ジメチル-8-ピペラジン-1-イル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン. TFA

【化 1 1 1】



10

HPLC - MS (Method C) :  $m/z = 434 (M+1)$  ;  $R_t = 2.53 \text{ min}$  . Purity = 100% (ELS)

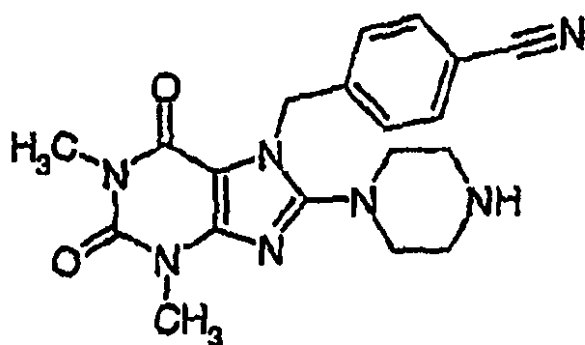
20

【0339】

実施例 98 (一般的方法 (A))

4 - (1,3 - ジメチル - 2,6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1,2,3,6 - テトラヒドロプリン - 7 - イルメチル) ベンゾニトリル . TFA

【化112】



30

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 380 (M+1)$  ;  $R_t = 1.21 \text{ min}$  .

40

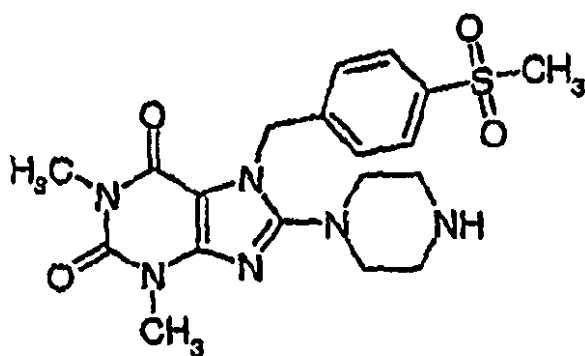
【0340】

実施例 99 (一般的方法 (A))

7 - (4 - メタンスルホニルベンジル) - 1,3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3,7 - ジヒドロプリン - 2,6 - ジオン . TFA

【化113】





10

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 433 (M+1)$ ;  $R_t = 1.05 \text{ min}$ .

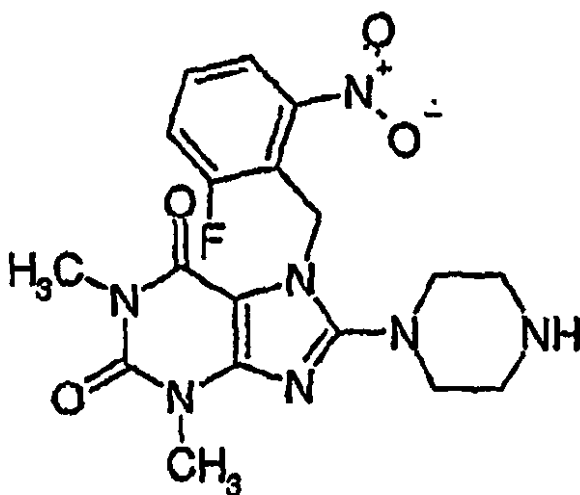
【0341】

実施例 100 (一般的方法 (A))

7 - (2 - フルオロ - 6 - ニトロベンジル) - 1, 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン . TFA

20

【化 114】



30

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 418 (M+1)$ ;  $1.22 \text{ min}$ .

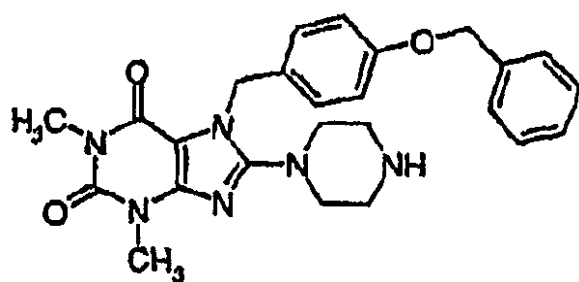
40

【0342】

実施例 101 (一般的方法 (A))

7 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 1, 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化 115】



10

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 461 (M+1)$ ;  $R_t = 1.82 \text{ min}$ .

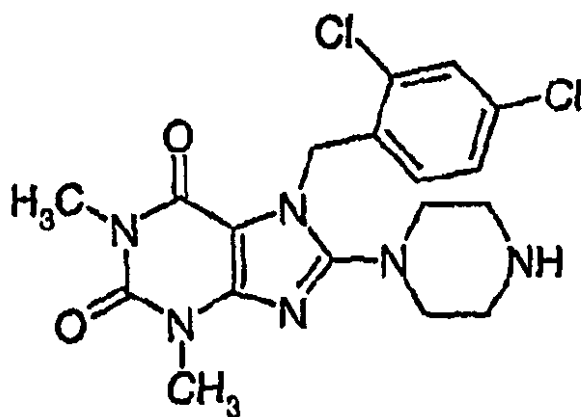
【0343】

実施例 102 (一般的方法 (A))

7 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 1, 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化 116】

20



30

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 425 (M+2)$ ;  $R_t = 1.57 \text{ min}$ . (Chlorine isotope signal)

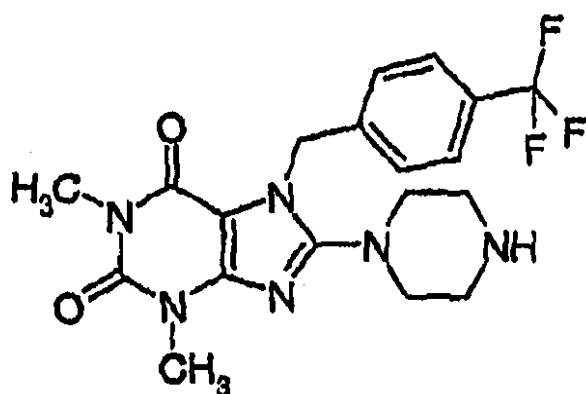
【0344】

実施例 103 (一般的方法 (A))

1, 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化 117】

40



10

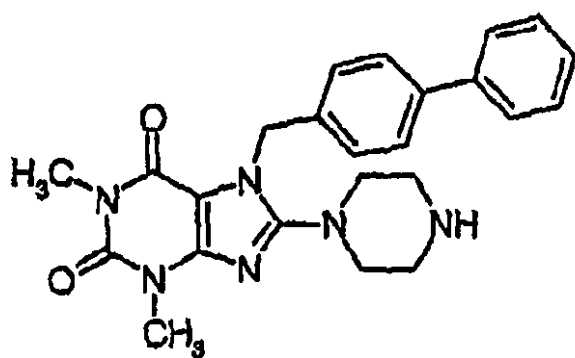
HPLC - MS (Method C)  $m/z = 423 (M+1)$ ;  $R_t = 1.58 \text{ min}$ .

【0345】

実施例 104 (一般的方法 (A))

7 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 1, 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 20  
7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化 118】



30

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 431 (M+1)$ ;  $R_t = 1.76 \text{ min}$ .

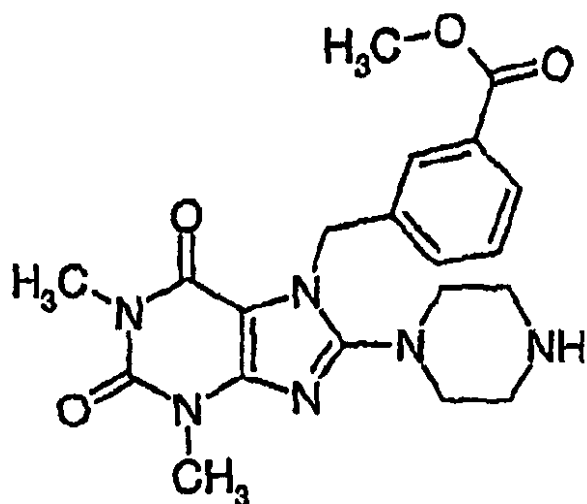
【0346】

実施例 105 (一般的方法 (A))

3 - (1, 3 - ジメチル - 2, 6 - ジオキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1, 2, 3, 40  
6 - テトラヒドロプリン - 7 - イルメチル) 安息香酸メチルエステル . TFA

【化 119】

40



10

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 413 (M+1)$ ;  $R_t = 1.33 \text{ min}$ .

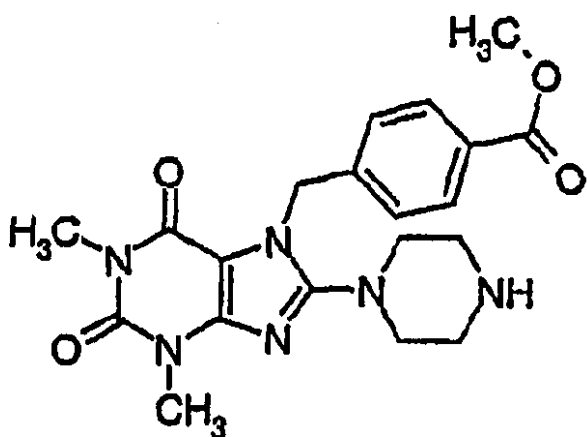
20

【0347】

実施例106 (一般的方法(A))

4-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-8-ピペラジン-1-イル-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-7-イルメチル)安息香酸メチルエステル・TFA

【化120】



30

40

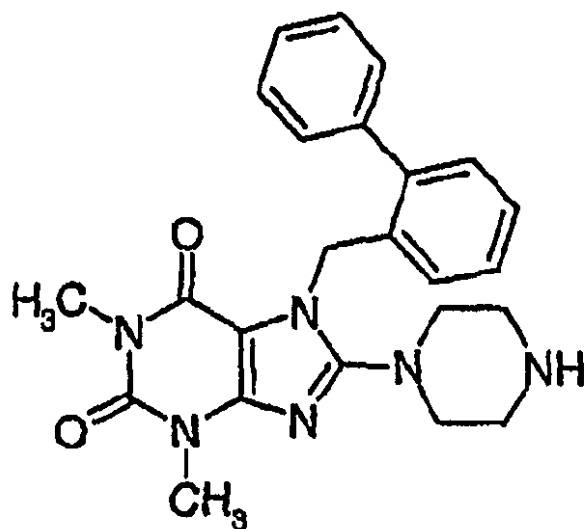
HPLC - MS (Method C)  $m/z = 413 (M+1)$ ;  $R_t = 1.31 \text{ min}$ .

【0348】

実施例107 (一般的方法(A))

7-ビフェニル-2-イルメチル-1,3-ジメチル-8-ピペラジン-1-イル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン・TFA

【化121】



10

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 431 (M+1)$ ;  $R_t = 1.55 \text{ min}$ .

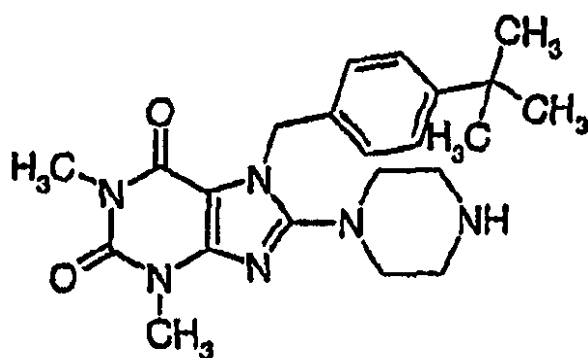
20

【0349】

実施例 108 (一般的方法 (A))

7-(4-tert-ブチルベンジル)-1,3-ジメチル-8-ピペラジン-1-イル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン・TFA

【化122】



30

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 411 (M+1)$ ;  $R_t = 1.78 \text{ min}$ .

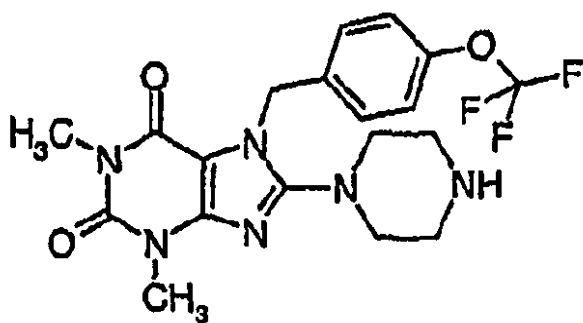
40

【0350】

実施例 109 (一般的方法 (A))

1,3-ジメチル-8-ピペラジン-1-イル-7-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン・TFA

【化123】



10

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 439 (M+1)$ ;  $R_t = 1.65 \text{ min}$ .

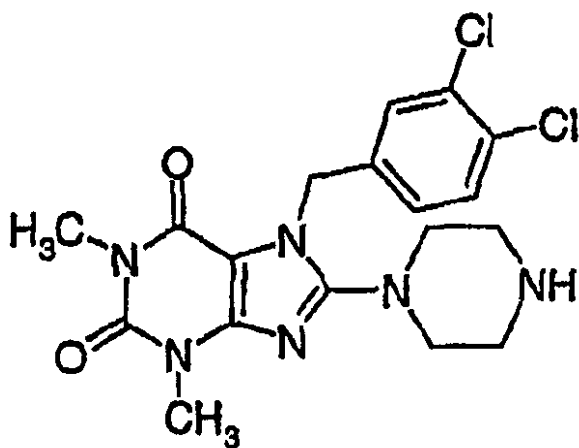
【0351】

実施例 110 (一般的方法 (A))

7 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 1, 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン . TFA

20

【化124】



30

HPLC - MS (Method C)  $m/z = 424 (M+1)$ ;  $R_t = 2.87 \text{ min}$ . Purity 98% (ELS)

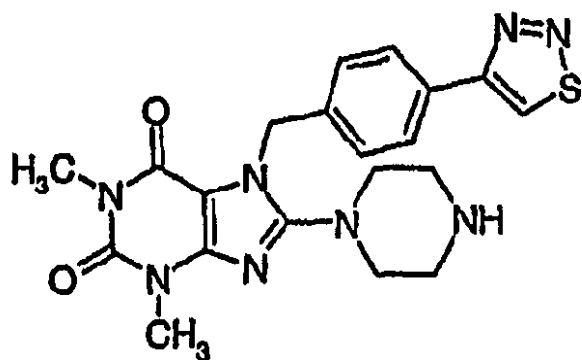
【0352】

40

実施例 111 (一般的方法 (A))

1, 3 - ジメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - (4 - [1, 2, 3] チアジアゾル - 4 - イルベンジル) - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン . TFA

【化125】



10

HPLC-MS (Method C)  $m/z = 439 (M+1)$ ;  $R_t = 2.47 \text{ min}$ . Purity 80% (ELS)

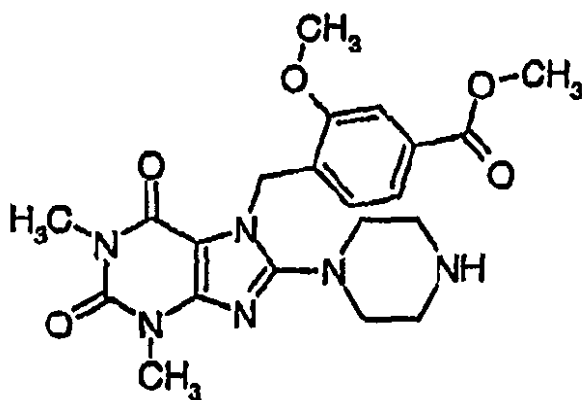
【0353】

実施例 112 (一般的方法 (A))

4-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-8-ピペラジン-1-イル-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-7-イルメチル)-3-メトキシ安息香酸メチルエステル. TFA

20

【化126】



30

HPLC-MS (Method C)  $m/z = 443 (M+1)$ ;  $R_t = 2.50 \text{ min}$ . Purity >99% (ELS).

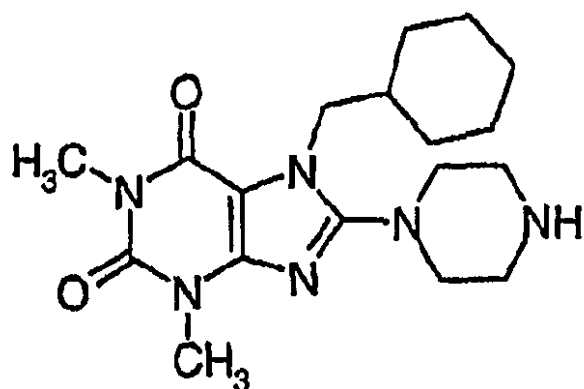
40

【0354】

実施例 113 (一般的方法 (A))

7-シクロヘキシルメチル-1,3-ジメチル-8-ピペラジン-1-イル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン. TFA

【化127】



10

HPLC-MS (Method B):  $m/z = 361 (M+1)$ ;  $R_t = 2.15 \text{ min}$ .

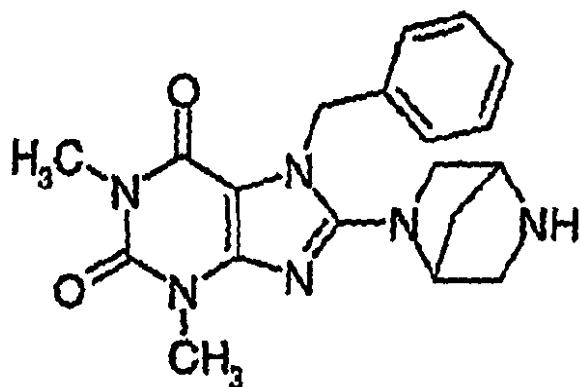
【0355】

実施例 114 (一般的方法 (C))

7-ベンジル-8-(2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

20

【化128】



30

HPLC-MS (Method B):  $m/z = 367$ ;  $R_t = 1.76 \text{ min}$ . TIC area 100%

【0356】

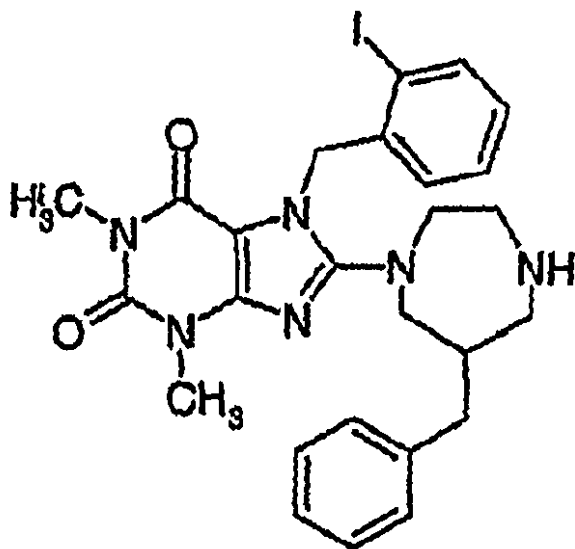
40

実施例 115 (一般的方法 (A))

8-(6-ベンジル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-7-(2-イオド-ベンジル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化129】





10

20

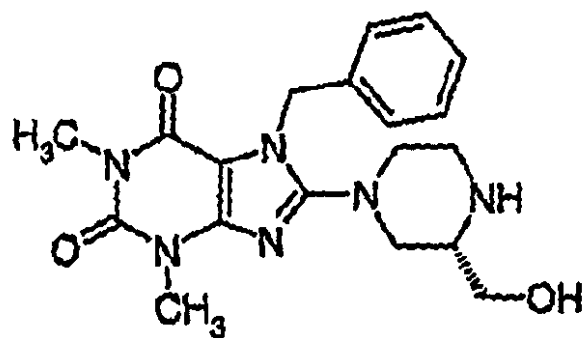
HPLC - MS (Method B) :  $m/z = 585 (M+1)$  ;  $R_t = 2.87 \text{ min}$  ; purity ~ 50 %

【0357】

実施例 116 (一般的方法 (A))

(S) - 7 - ベンジル - 8 - (3 - ヒドロキシメチルピペラジン - 1 - イル) - 1,3 - ジメチル - 3,7 - ジヒドロプリン - 2,6 - ジオン

【化130】



30

40

ピペラジン成分はピペラジン誘導体の調製の一般的方法に従って調製した。

MeOH - d4 ;  $d = 7.1 - 7.4 (m; 5H)$  ;  $5.4 (d; 2H)$  ;  $3.5 (s; 3H)$  ;  $3.45 (m; 2H)$  ;  $3.25 (s; 3H)$  ;  $2.9 - 3.2 (m; 3H)$  ;  $2.0 (m; 1H)$  ;  $1.2 (s; 3H)$  . HPLC - MS (Method B) :  $m/z = 385 (M+1)$  ;  $R_t = 1.65 \text{ min}$  .

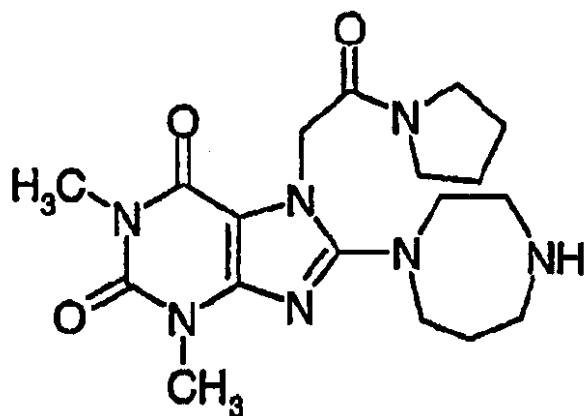
【0358】

実施例 117 (一般的方法 (C))

8 - [1,4]ジアゼパン - 1 - イル - 1,3 - ジメチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 3,7 - ジヒドロ - プリン - 2,6 - ジオン

50

【化 1 3 1】



10

HPLC-MS (Method B):  $m/z = 390$ ;  $R_t = 2.93 \text{ min} + 0.43 \text{ min}$ ; 43 + 56 %

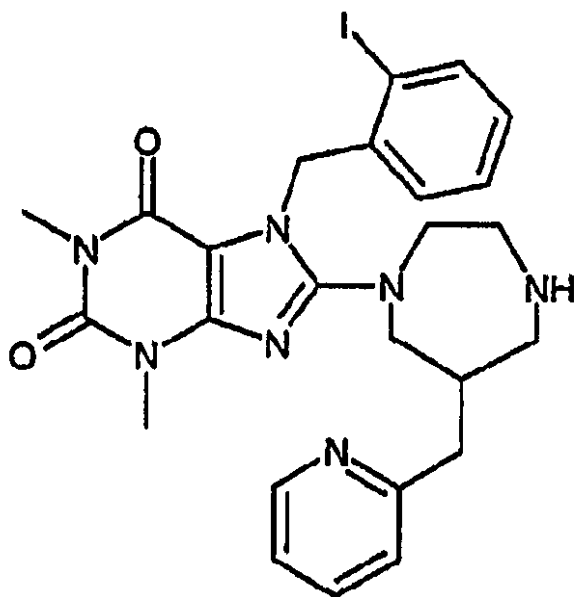
【0359】

20

実施例 118 (一般的方法 (C))

7-(2-イオド-ベンジル)-1,3-ジメチル-8-(6-ピリジン-2-イルメチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン・TFA

【化 1 3 2】



30

40

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ : 8.9 (s br, 2H); 8.65 (d, 1H); 8.2 (t, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.15 (t, 1H); 7.5 (d, 1H); 7.3 (t, 1H); 7.0 (t, 1H); 6.75 (d, 1H); 5.45 (s, 2H); 3.05 - 3.8 (m, 3H); 3.5 (s, 3H); 3.3 (s,

50

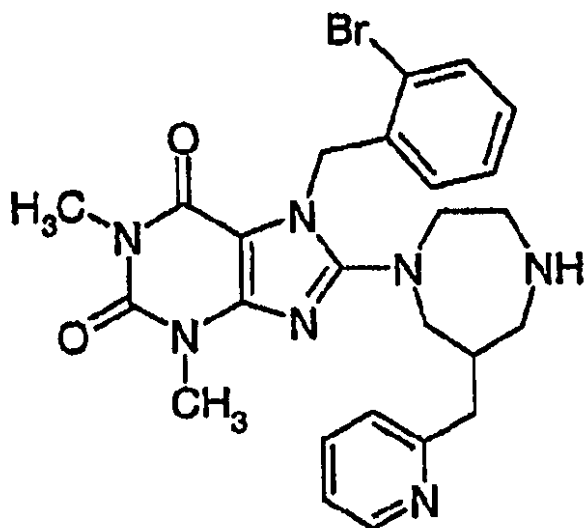
4 H) ; 2.8 - 3.25 (m, 7 H) . HPLC - MS (Method B) :  $m/z = 586 (M+1)$  ;  $R_t = 2.25 \text{ min}$  ; Purity (UV) = 97 % .

【0360】

実施例 119 (一般的方法 (A))

7 - (2 - ブロモ - ベンジル) - 1, 3 - ジメチル - 8 - (6 - ピリジン - 2 - イルメチル - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル) - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン

【化133】



10

20

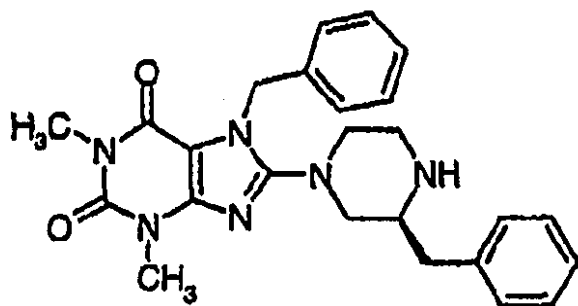
HPLC - MS (Method B) :  $m/z = 538 \text{ \& } 541 (M+1 ; M+2)$  ;  $R_t = 1.94 \text{ min}$

【0361】

実施例 120 (一般的方法 (D))

(S) 7 - ベンジル - 8 - (3 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン

【化134】



40

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$  : 7.24 (m, 10 H) ; 5.32 (m, 2 H) ; 3.52 (s, 3 H) ; 3.11 (m, 11 H) ; 2.68 (m, 2 H) . HPLC - MS (Method B) :  $m/z = 445 (M+1)$  , 354 , 263 ;  $R_t = 4.13$

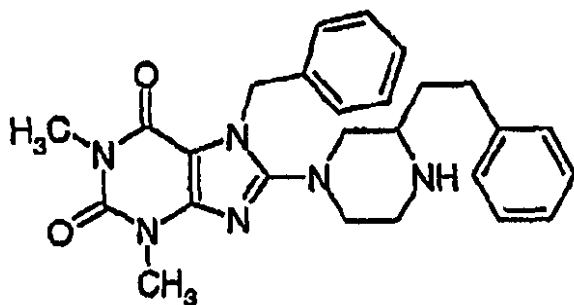
50

## 【0362】

実施例121（一般的方法（D））

7 - ベンジル - 1, 3 - ジメチル - 8 - ( 3 - フェネチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン

## 【化135】



10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 7.25 (m, 10H) ; 5.41 (s, 2H) ; 3.30 (m, 15H) ; 1.88 (m, 2H) . HPLC-MS (Method B) :  $m/z$  = 481 (M+Na) , 459 / 460 (M+1) ;  $R_t$  = 2.52 min .

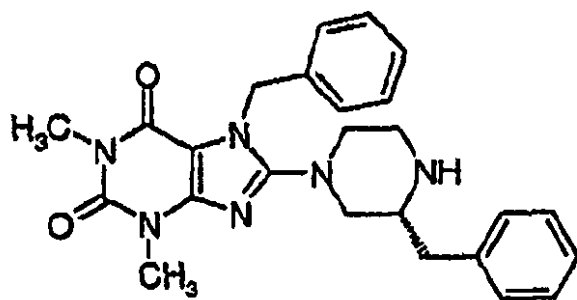
20

## 【0363】

実施例122（一般的方法（D））

(R) - 7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン

## 【化136】



30

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) : 7.24 (m, 10H) ; 5.34 (m, 2H) ; 3.55 (s, 3H) ; 3.34 (m, 5H) ; 2.78 (m, 7H) ; 1.70 (s, 1H) . HPLC-MS (Method B) :  $m/z$  = 445 / 446 (M+1) , 468 (M+Na) ;  $R_t$  = 2.56 min .

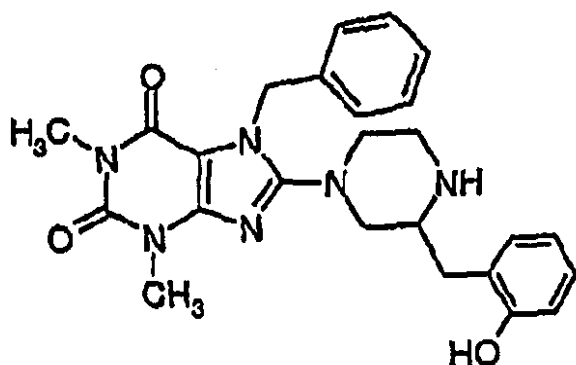
40

## 【0364】

実施例123（一般的方法（D））

7 - ベンジル - 8 - ( 3 - ( 2 - ヒドロキシ - ベンジル ) - ピペラジン - 1 - イル ) - 1, 3 - ジメチル - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン

## 【化137】



10

$^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $d_4$ ): 7.28 (m, 3H); 7.11 (m, 4H); 6.81 (m, 2H); 5.43 (m, 2H); 3.70 (m, 1H); 3.31 (m, 1.4H); 2.88 (s, 2H). HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 461 / 462 ( $m+1$ ); 483 ( $M+Na$ );  $R_t$  = 2.409

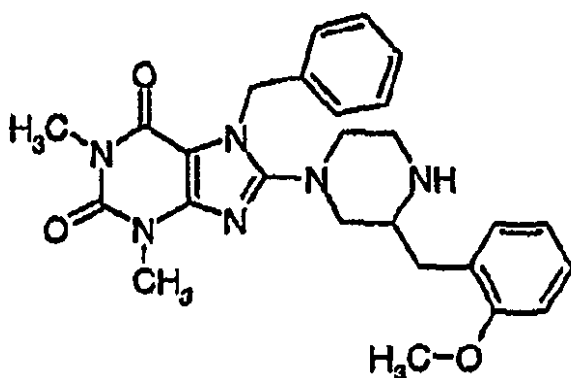
20

【0365】

実施例124 (一般的方法(D))

7-ベンジル-8-(3-(2-メトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル)1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン

【化138】



30

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ): 7.22 (m, 7H); 6.87 (m, 2H); 5.32 (m, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.54 (s, 3H); 3.33 (m, 5H); 2.79 (m, 7H); 1.87 (s, 1H). HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 475, 476, 477 ( $M+1$ );  $R_t$  = 2.57

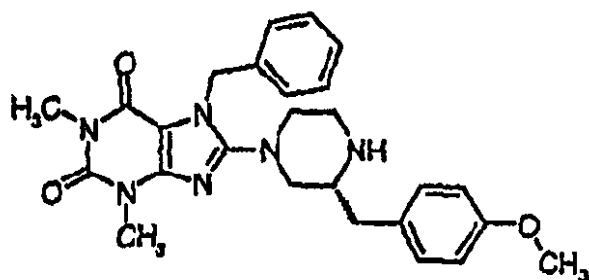
40

【0366】

実施例125 (一般的方法(D))

(R) 7-ベンジル-8-(3-(4-メトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル)1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン

【化139】



10

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7.25 (m, 5H); 7.08 (m, 2H); 6.84 (m, 2H); 5.34 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 3.38 (s, 3H); 3.29 (m, 2H); 2.88 (m, 5H); 2.52 (m, 2H); 1.64 (s, 1H) HPLC-MS (Method B):  $m/z = 497 (M+1)$ , 475 / 476 / 477 ( $M+1$ );  $R_t = 2.368 \text{ min}$

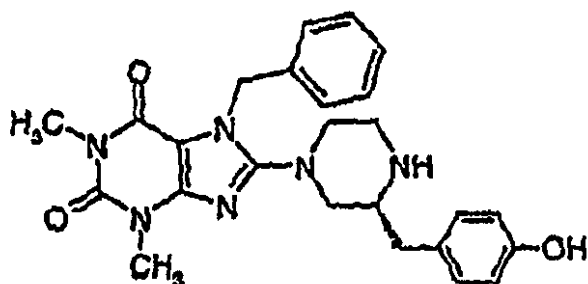
【0367】

実施例 126 (一般的方法 (D))

20

(R)-7-ベンジル-8-(3-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン

【化140】



30

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 9.38 (s, 1H); 8.86 (s, 2H); 7.29 (m, 3H); 7.13 (m, 2H); 6.98 (m, 2H); 6.72 (m, 2H); 5.36 (m, 2H); 3.09 (m, 15H) HPLC-MS (Method B):  $m/z = 943 (2M+Na)$ , 461 / 462 ( $M+1$ );  $R_t = 2.017$

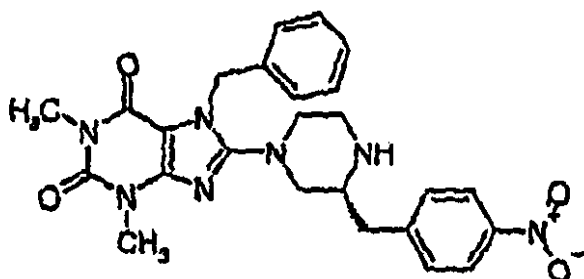
40

【0368】

実施例 127 (一般的方法 (D))

(R)-7-ベンジル-1,3-ジメチル-8-(3-(4-ニトロ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン

【化141】



10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.17 (m, 2H); 7.30 (m, 7H); 5.34 (s, 2H); 3.55 (s, 3H); 3.00 (m, 12H) HPLC-MS (Method B):  $m/z = 490/491$  ( $M+1$ );  $R_t = 2.522$

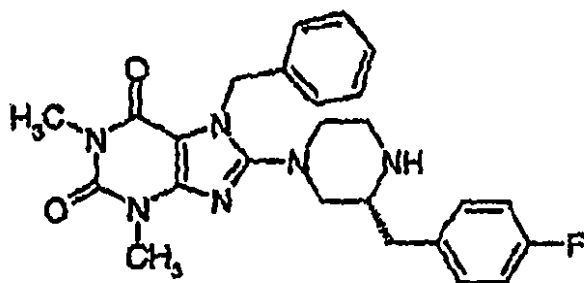
【0369】

実施例 128 (一般的方法 (D))

(R)-7-ベンジル-8-(3-(4-フルオロ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン

20

【化142】



30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.32 (m, 2H); 7.08 (m, 7H); 5.34 (m, 2H); 3.55 (m, 3H); 2.93 (m, 12H) HPLC-MS (Method B):  $m/z = 947$  ( $2M+Na$ ), 485 ( $M+Na$ ), 463/464 ( $M+1$ )  $R_t = 2.35 \text{ min}$

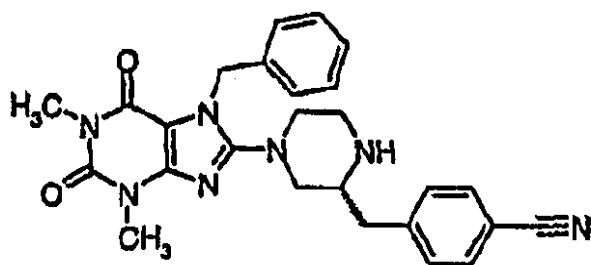
【0370】

実施例 129 (一般的方法 (D))

(R)-4-(4-(7-ベンジル-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-2-イルメチル)-ベンゾニトリル

40

【化143】



10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.61 (m, 2H); 7.26 (m, 7H); 5.34 (s, 2H); 3.53 (s, 3H); 3.28 (m, 5H); 2.83 (m, 7H)

HPLC-MS (Method B):  $m/z = 492$  ( $M + \text{Na}$ ), 470 / 471 ( $M + 1$ );  $R_t = 2.334$

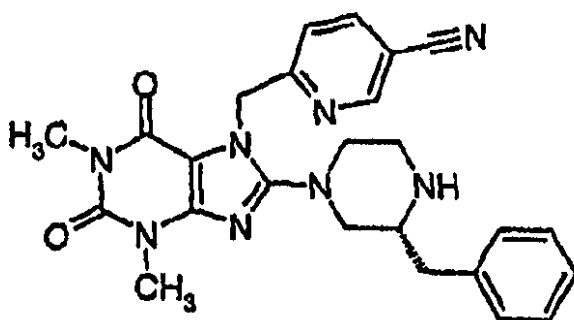
【0371】

実施例 130 (一般的方法 (D))

(R)-6-((8-((3-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロ-プリン-7-イルメチル)-ニコチノニトリル

20

【化144】



30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.67 (m, 1H); 7.88 (m, 1H); 7.22 (m, 6H); 5.40 (s, 2H); 3.55 (m, 3H); 3.33 (m, 5H); 2.85 (m, 7H) HPLC-MS (Method B):  $m/z = 963$  ( $2M + \text{Na}$ ), 471 / 472 ( $M + 1$ );  $R_t = 1.791 \text{ min.}$

40

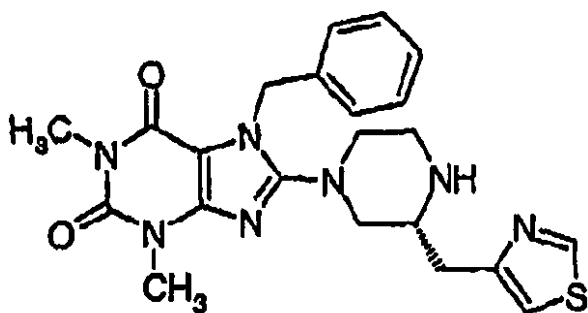
【0372】

実施例 131 (一般的方法 (D))

(R)-7-ベンジル-1,3-ジメチル-8-((3-チアゾル-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン

【化145】





10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.77 (m, 1H) ; 7.26 (m, 5H) ; 7.02 (m, 1H) ; 5.35 (m, 2H) ; 3.54 (s, 3H) ; 2.74 (m, 12H)  $\text{HPLC-MS}$  (Method B) :  $m/z = 452 / 453$  ( $M+1$ )  
 $R_t = 2.220 \text{ min.}$

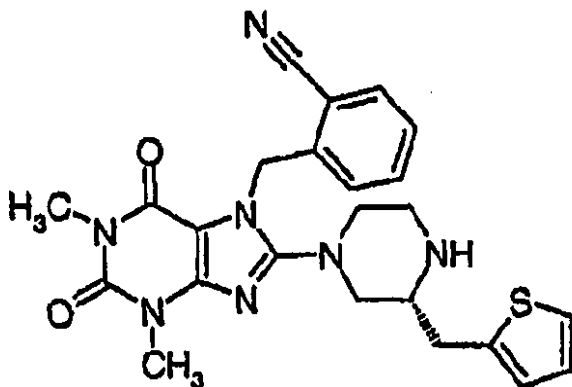
【0373】

実施例 132 (一般的方法 (D))

20

(R) - 2 - [ 1, 3 - ジメチル - 2, 6 - ジオキソ - 8 - ( 3 - チオフェン - 2 - イルメチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イルメチル ] - ベンゾニトリル

【化146】



30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (s, 1H) ; 7.55 (s, 1H) ; 7.40 (s, 1H) ; 7.13 (s, 2H) ; 6.88 (s, 3H) ; 5.56 (s, 2H) ; 3.58 (s, 3H) ; 2.96 (m, 12H)  $\text{HPLC-MS}$  (Method B) :  $R_{et.} = 2.40 \text{ min.}$   $m/z = 489$  ( $M+Na$ ) , 476 / 477 ( $M+1$ )

40

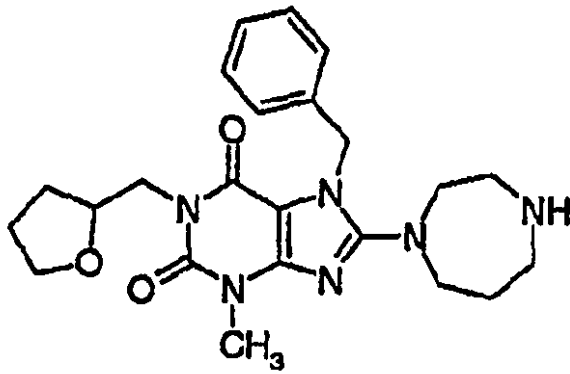
前記の一般的方法を用いることにより、さらに下記の化合物を調製することができる。

【0374】

実施例 133

7 - ベンジル - 8 - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - ( テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル ) - 3, 7 - ジヒドロ - プリン - 2, 6 - ジオン

【化147】



10

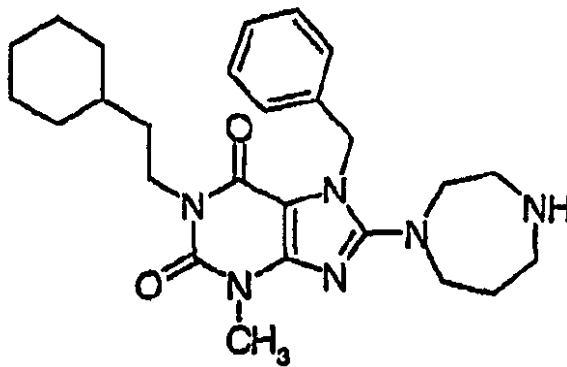
【 0 3 7 5 】

実施例 1 3 4

7 - ベンジル - 1 - ( 2 - シクロヘキシル - エチル ) - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 4 8 】

20



30

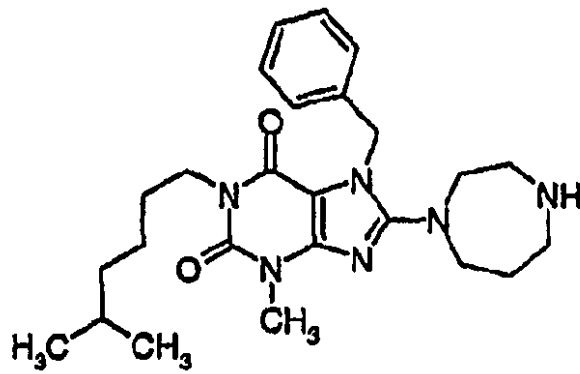
【 0 3 7 6 】

実施例 1 3 5

7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - ( 5 - メチル - ヘキシル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 4 9 】

40



10

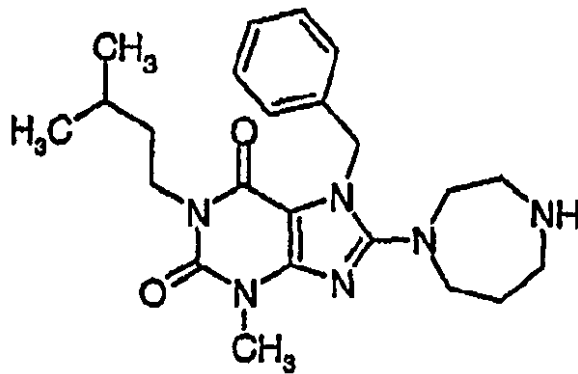
【 0 3 7 7 】

実施例 1 3 6

7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 1 - ( 3 - メチル -  
ブチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 5 0 】

20



30

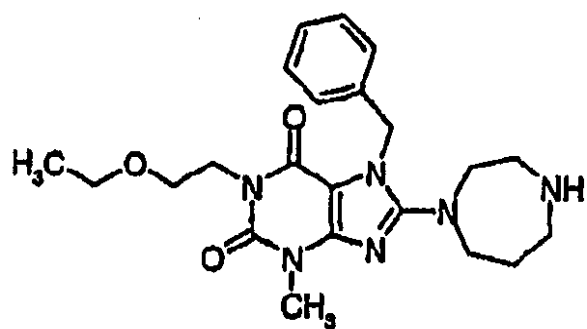
【 0 3 7 8 】

実施例 1 3 7

7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 - エトキシ - エチル ) -  
3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 5 1 】

40



10

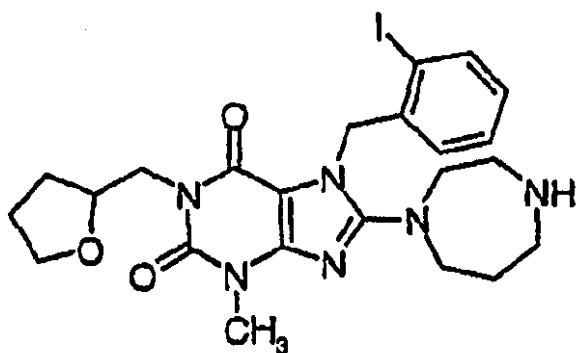
【 0 3 7 9 】

実施例 1 3 8

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 1 - ( テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 5 2 】

20



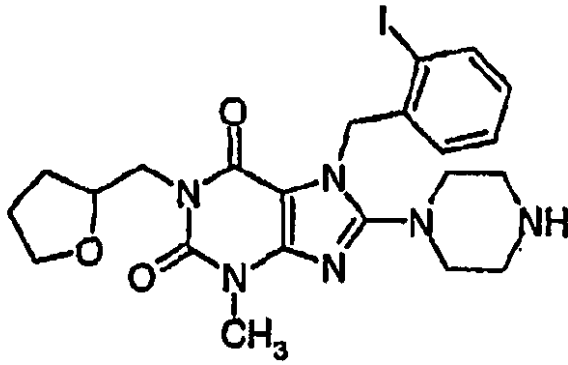
30

【 0 3 8 0 】

実施例 1 3 9

7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 5 3 】



10

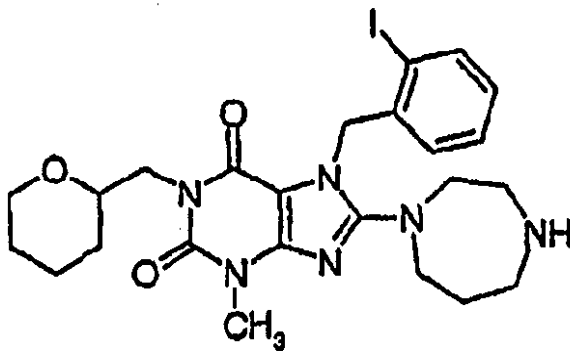
【 0 3 8 1 】

実施例 1 4 0

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 5 4 】

20



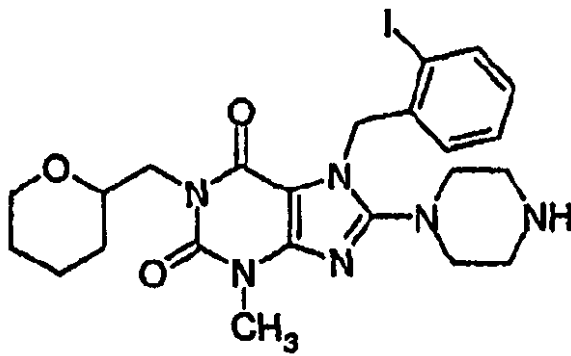
30

【 0 3 8 2 】

実施例 1 4 1

7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 5 5 】



10

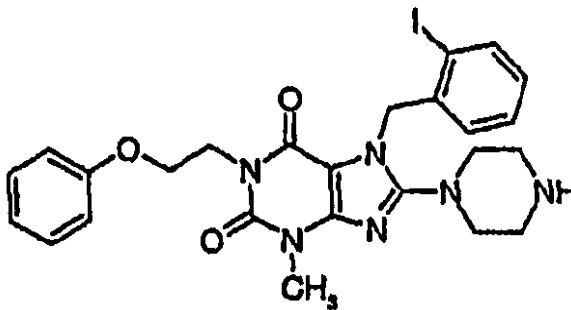
【 0 3 8 3 】

実施例 1 4 2

7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 1 - ( 2 - フェノキシ - エチル ) - 8 - ピ  
ペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 5 6 】

20



30

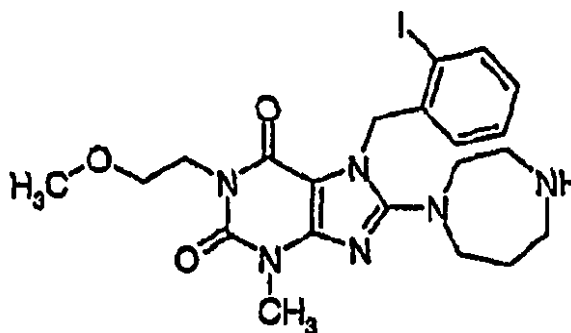
【 0 3 8 4 】

実施例 1 4 3

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 1 - ( 2 - メト  
キシ - エチル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 5 7 】

40



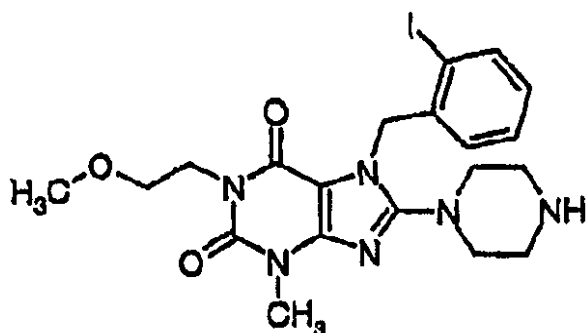
50

【 0 3 8 5 】

実施例 1 4 4

7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 1 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 5 8 】



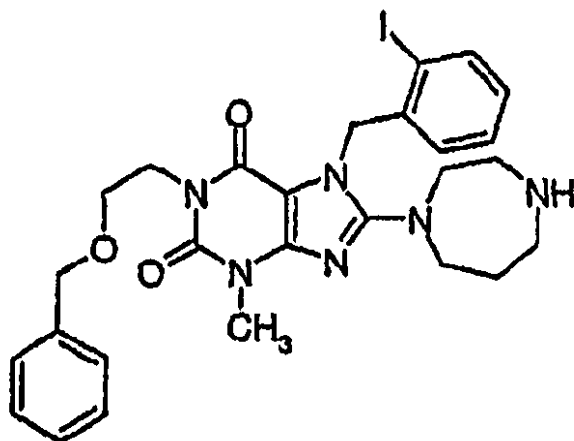
10

【 0 3 8 6 】

実施例 1 4 5

1 - ( 2 - ベンジルオキシ - エチル ) - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 5 9 】



30

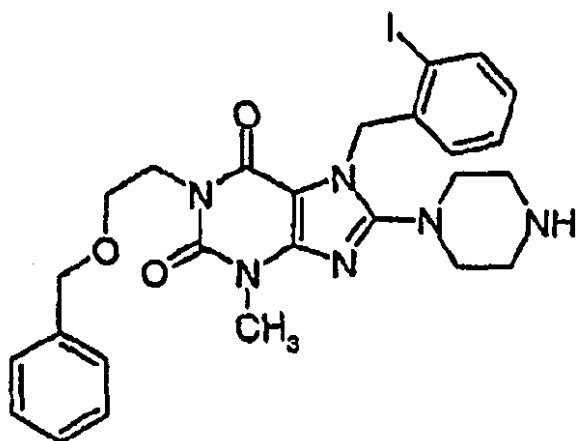
【 0 3 8 7 】

実施例 1 4 6

1 - ( 2 - ベンジルオキシ - エチル ) - 7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 6 0 】

40



10

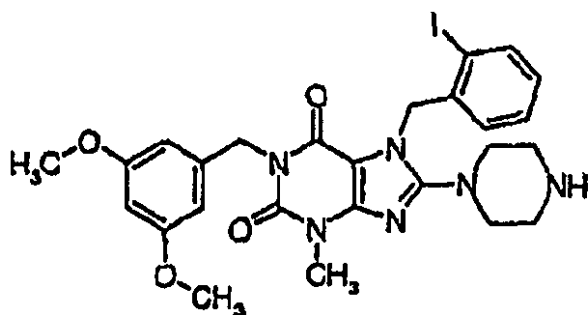
【 0 3 8 8 】

実施例 1 4 7

1 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - ベンジル ) - 7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル -  
 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

20

【 化 1 6 1 】



30

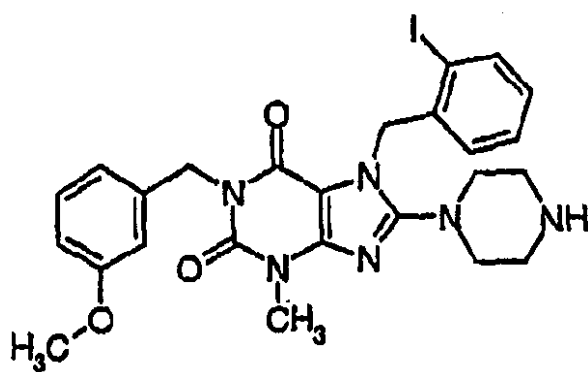
【 0 3 8 9 】

実施例 1 4 8

7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 1 - ( 3 - メトキシ - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピ  
 ペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 6 2 】





10

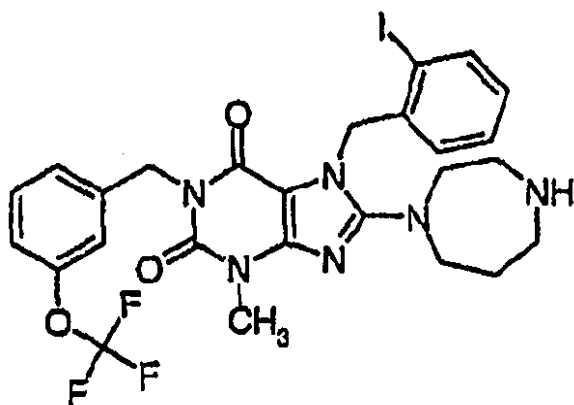
【 0 3 9 0 】

実施例 1 4 9

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 1 - ( 3 - トリフルオロメトキシ - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

20

【 化 1 6 3 】



30

【 0 3 9 1 】

実施例 1 5 0

7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ( 3 - トリフルオロメトキシ - ベンジル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

40

【 化 1 6 4 】



### 实施例 151

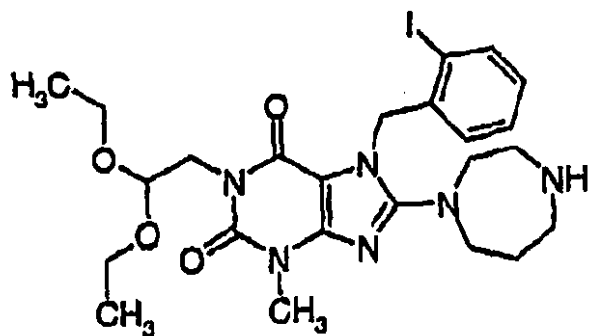
20

30

### 实施例 1 5 2

40

【化 1 6 6】



10

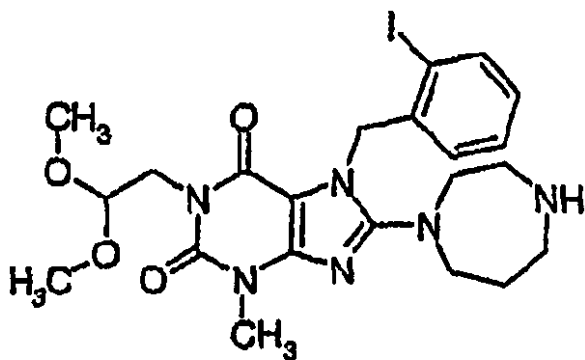
【 0 3 9 4 】

実施例 1 5 3

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 , 2 - ジメトキシ - エチル ) - 7 - ( 2 -  
- イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 6 7 】

20



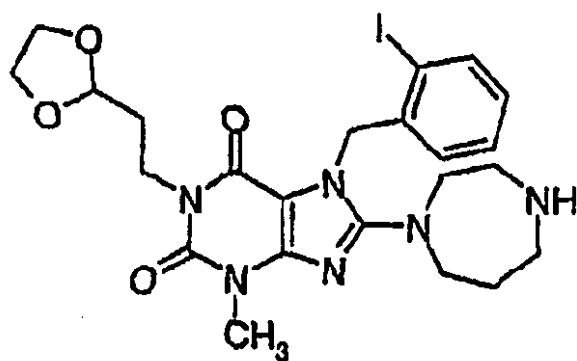
30

【 0 3 9 5 】

実施例 1 5 4

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル -  
エチル ) - 7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2  
, 6 - ジオン

【 化 1 6 8 】



10

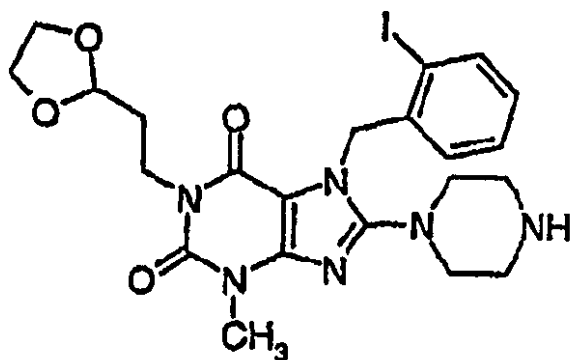
【 0 3 9 6 】

実施例 1 5 5

1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 6 9 】

20



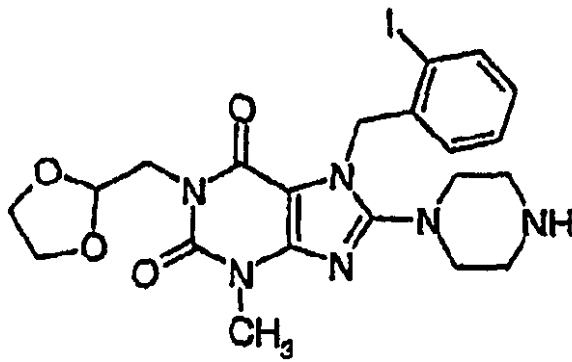
30

【 0 3 9 7 】

実施例 1 5 6

1 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イルメチル - 7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 7 0 】



10

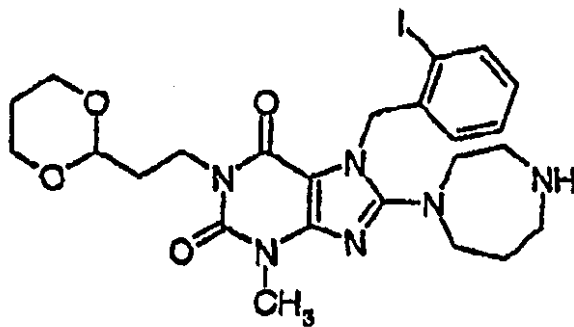
【 0 3 9 8 】

実施例 1 5 7

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 2 - イル - エチル ) - 7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

20

【 化 1 7 1 】



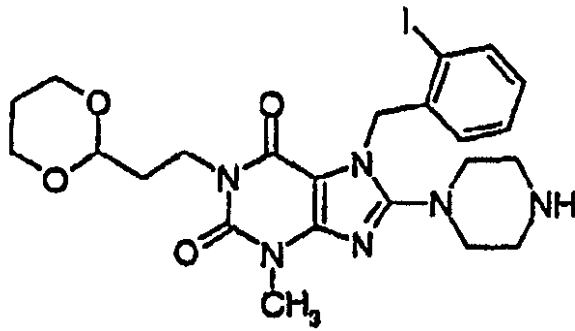
30

【 0 3 9 9 】

実施例 1 5 8

1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 2 - イル - エチル ) - 7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 7 2 】



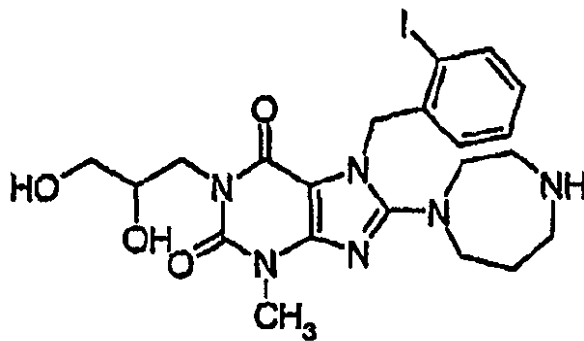
10

【 0 4 0 0 】

実施例 1 5 9

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル ) - 7 -  
 ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン  
 【 化 1 7 3 】

20

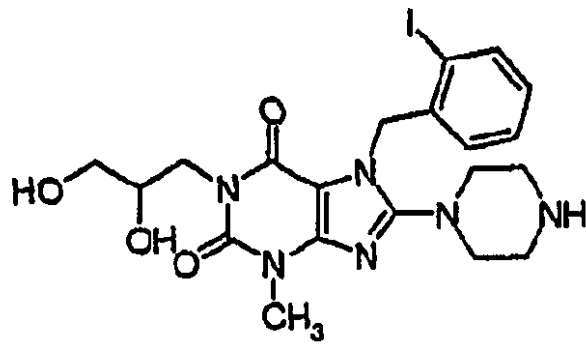


30

【 0 4 0 1 】

実施例 1 6 0

1 - ( 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル ) - 7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル  
 - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン  
 【 化 1 7 4 】



10

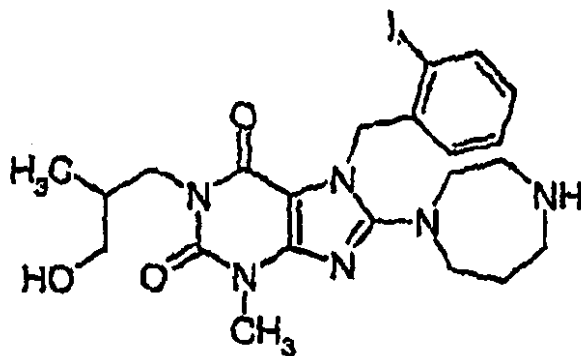
【 0 4 0 2 】

実施例 1 6 1

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル )  
 - 7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジ  
 オン

【 化 1 7 5 】

20



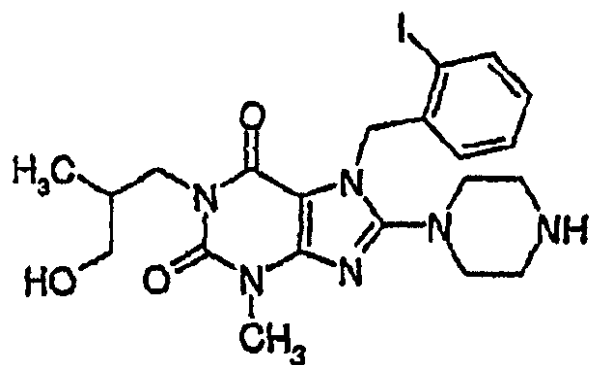
30

【 0 4 0 3 】

実施例 1 6 2

1 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - 7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 -  
 メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 7 6 】



10

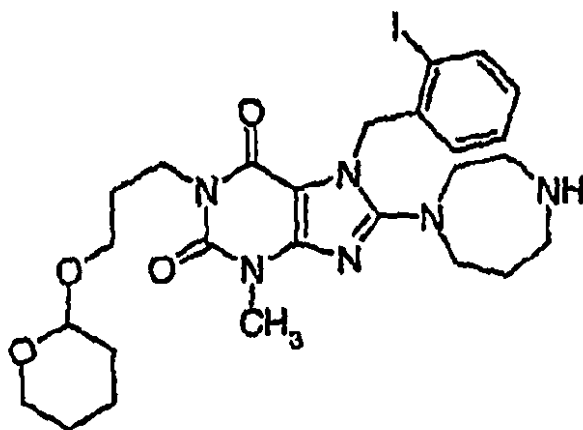
【 0 4 0 4 】

### 实施例 163

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 7 - ( 2 - イオド - ベンジル ) - 3 - メチル - 1  
- [ 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ ) - プロピル ] - 3 , 7 - ジヒドロ -  
プリン - 2 , 6 - ジオン

【化 1 7 7】

20



30

【 0 4 0 5 】

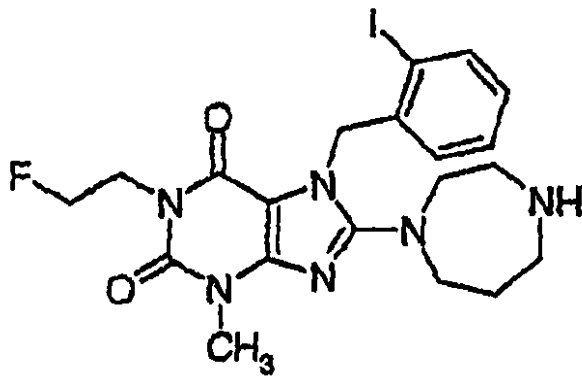
### 实施例 164

8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 2 - フルオロ - エチル ) - 7 - ( 2 - イオ  
ド - ベンジル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【化 1 7 8】

40





10

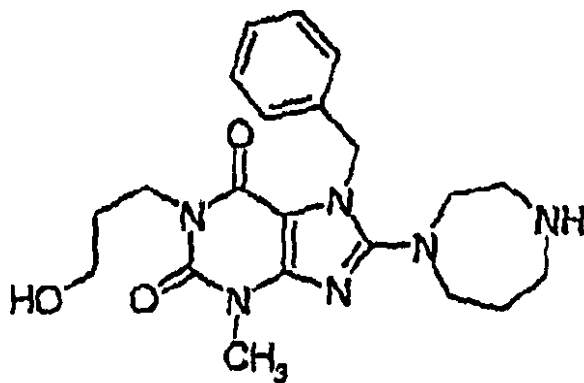
【 0 4 0 6 】

実施例 1 6 5

7 - ベンジル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 1 - ( 3 - ヒドロキシ - プロピル ) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 7 9 】

20



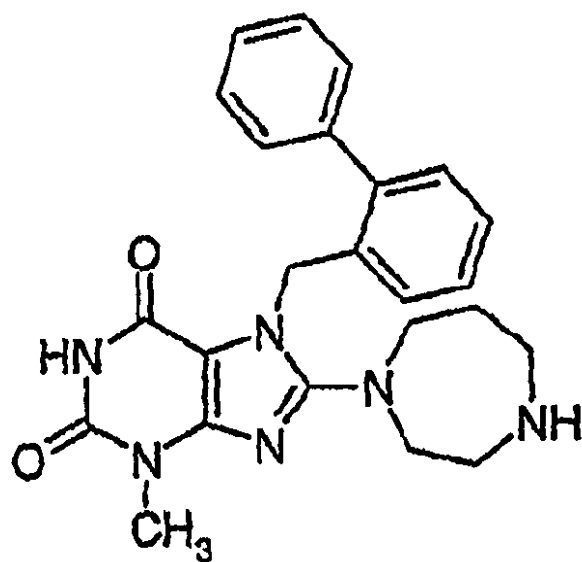
30

【 0 4 0 7 】

実施例 1 6 6

7 - ビフェニル - 2 - イルメチル - 8 - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 8 0 】



## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
10 January 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/02560 A2**(51) International Patent Classification: **C07D 473/00**

[DK/DK]: Jakob Damshøjshøj 4A, 1, DK-1973 Frøderiksborg C (DK); KRISTIANSEN, Marie [DK/DK]; Gustav Esmann's Allé 2, DK-2860 Søborg (DK).

(21) International Application Number: PCT/DK91/00467

(22) International Filing Date: 4 July 2001 (04.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
PA 2000 01040 4 July 2000 (04.07.2000) DK  
60/223,240 4 July 2000 (04.07.2000) US(71) Applicant for all designated States except US: NOVO  
NORDISK A/S [DK/DK]; Novo A/k. DK-2880  
Bagsvaerd (DK).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GR, GU, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TL, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO (patent) (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KANSTRUP, Anders, Bendtz [DK/DK]; Fredskovvej 7C, DK-3000 Esbjerg C (DK); KRISTIANSEN, Lise, Brown [DK/DK]; Sophus Seendrup's Vej 4, DK-2800 Lyngby (DK); LUNDBECK, Jane, Marie [DK/DK]; Esso Allé 19, DK-2600 Olestrup (DK); SAMS, Christian, K.

Published:

without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/02560 A2

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS, WHICH ARE INHIBITORS OF THE ENZYME DPP-IV

(57) Abstract: The present invention relates to therapeutically active and selective inhibitors of the enzyme DPP-IV, pharmaceutical compositions comprising the compounds and the use of such compounds for and the manufacture of medicaments for treating diseases that are associated with proteins which are subject to inactivation by DPP-IV, such as type 2 diabetes and obesity, as well as methods for treating diseases that are associated with proteins which are subject to inactivation by DPP-IV, such as type 2 diabetes and obesity.

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

Heterocyclic compounds, which are inhibitors of the enzyme DPP-IV

#### FIELD OF INVENTION

- 5 The present invention relates to therapeutically active and selective inhibitors of the enzyme DPP-IV, pharmaceutical compositions comprising the compounds and the use of such compounds for and the manufacture of medicaments for treating diseases that are associated with proteins which are subject to inactivation by DPP-IV, such as type II diabetes and obesity, as well as methods for treating diseases that are associated with
- 10 proteins which are subject to inactivation by DPP-IV, such as type II diabetes and obesity.

#### BACKGROUND OF THE INVENTION

- Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), a serine protease belonging to the group of post-proline/alanine cleaving amino-dipeptidases, specifically removes the two N-terminal
- 15 amino acids from proteins having proline or alanine in position 2.
- Although the physiological role of DPP-IV has not been completely established, it is believed to play an important role in neuropeptide metabolism, T-cell activation, gastric ulceration, functional dyspepsia, obesity, appetite regulation, impaired fasting glucose (IFG) and diabetes.
- 20 DPP-IV has been implicated in the control of glucose metabolism because its substrates include the insulinotropic hormones Glucagon like peptide-1 (GLP-1) and Gastric inhibitory peptide (GIP). GLP-1 and GIP are active only in their intact forms; removal of their two N-terminal amino acids inactivates them.
- In vivo administration of synthetic inhibitors of DPP-IV prevents N-terminal degradation of
- 25 GLP-1 and GIP, resulting in higher plasma concentrations of these hormones, increased insulin secretion and, therefore, improved glucose tolerance. Therefore, such inhibitors have been proposed for the treatment of patients with Type II diabetes, a disease characterised by decreased glucose tolerance. (Holst, J. J.; Deacon, C. F. Diabetes 47 (1998) 1683-70)
- 30 Diabetic dyslipidemia is characterized by multiple lipoprotein defects, including moderately high serum levels of cholesterol and triglycerides, small LDL particles, and low levels of HDL cholesterol. The results of recent clinical trials reveal beneficial effects of cholesterol-lowering therapy in diabetic and non-diabetic patients, thus supporting increased emphasis on treatment of diabetic dyslipidemia. The National Cholesterol Education

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

2

Program's Adult Treatment Panel II advocated this need for intensive treatment of diabetic dyslipidemia.

Obesity is a well-known risk factor for the development of many very common diseases such as atherosclerosis, hypertension and diabetes. The incidence of obese people and thereby also these diseases is increasing throughout the entire industrialised world.

5 Except for exercise, diet and food restriction no convincing pharmacological treatment for reducing body weight effectively and acceptably currently exist. However, due to its indirect but important effect as a risk factor in mortal and common diseases it will be important to find treatment for obesity or appetite regulation. Even mild obesity increases  
10 the risk for premature death, diabetes, hypertension, atherosclerosis, gallbladder disease and certain types of cancer. In the industrialised western world the prevalence of obesity has increased significantly in the past few decades. Because of the high prevalence of obesity and its health consequences, its prevention and treatment should be a high public health priority.

15 At present a variety of techniques are available to effect initial weight loss. Unfortunately, initial weight loss is not an optimal therapeutic goal. Rather, the problem is that most obese patients eventually regain their weight. An effective means to establish and/or sustain weight loss is the major challenge in the treatment of obesity today.

Several compounds have been shown to inhibit DPP-IV, but all of these have limitations in  
20 relation to the potency, stability, and pharmacodynamic properties.

Such compounds have e.g. been disclosed in WO 98/19998, WO 00/34241, US 6124305 (Novartis AG) and WO 99/38501 (Trustees of Tufts University). The compounds of the present invention constitutes a completely novel class of DPP-IV inhibitors, structurally  
25 unrelated to any DPP-IV inhibitors known so far. They are furthermore potent and stable and thus offers a solution to the problems associated with the presently known DPP-IV inhibitors.

30

WO 02/02560

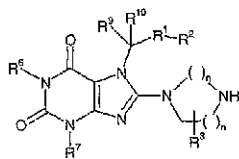
PCT/DK01/00467

3

## SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compounds of formula I

5



I

wherein

each n is one or two independently

- 10 R<sup>1</sup> is C=O; C=S; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>2</sub> alkenyl substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>3</sub> alkynyl; C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; aryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; aryl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup>

- 15 independently; heteroaryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; heteroaryl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; perhalo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; perhalo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyloxy;

R<sup>2</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>

- 20 alkenyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkynyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; aryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; aryl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; heteroaryl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>

- 25 alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; heteroaryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently. -SH; -SR<sup>5</sup>; -SOR<sup>5</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; -CHO; -CH(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; carboxy; -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; -NHCONH<sub>2</sub>; -NHCSNH<sub>2</sub>; -NHCONH<sub>2</sub>; -NHCOR<sup>5</sup>; -NHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; -O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; cyano;

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

4

nitro; halogen; hydroxy; perhalo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkyl; perhalo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkyloxy; -SO<sub>2</sub>NH(R<sup>5</sup>); -SO<sub>2</sub>NH(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; -CONH<sub>2</sub>; -CSNH<sub>2</sub>; -CONH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>; -CONH(R<sup>5</sup>); -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyloxy optionally substituted with R<sup>4</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyloxy optionally substituted with R<sup>4</sup>; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyloxy optionally substituted with R<sup>4</sup> independently, aryloxy optionally substituted with R<sup>4</sup> independently; heteroaryloxy optionally substituted with R<sup>4</sup> independently;

R<sup>8</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; aryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; aryl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; heteroaryl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; heteroaryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH-aryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH-heteroaryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH-aryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH-heteroaryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>O-heteroaryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl-S(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH-aryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl-S(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH-heteroaryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl-S(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>S-aryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl-S(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>S-heteroaryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl-O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup>; -NHGOR<sup>4</sup>; -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; -O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; -SH; -SR<sup>4</sup>; -SOR<sup>4</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; -CHO; -CH(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>; carboxy; cyano; nitro; halogen; hydroxy; -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>NH(R<sup>5</sup>); -SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; -CONH<sub>2</sub>; -CONH(R<sup>5</sup>); -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; -CSNH<sub>2</sub>; -CONHNH<sub>2</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; -NHCNHNH<sub>2</sub>; -NHCSNH<sub>2</sub>; -NHCONH<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>8</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl optionally substituted with one or more R<sup>8</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl optionally substituted with one or more R<sup>8</sup> independently; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl optionally substituted with one or more R<sup>8</sup> independently; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl optionally substituted with one or

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

5

more  $R^8$  independently; aryl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently;  
 heteroaryl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently; amino; amino  
 substituted with one or more  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^8$ ;  
 amino substituted with one or two aryl optionally substituted with one or more  $R^8$   
 5 independently; heteroaryl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently; =O;  
 =S; -CO-R<sup>5</sup>; -COOR<sup>5</sup>; -O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyl optionally substituted with one or more  $R^8$   
 independently; NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH-aryl; NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH-heteroaryl; -NHCOR<sup>5</sup>; -SOR<sup>5</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>;  
 carboxy; cyano; N-hydroxyimino; nitro; halogen; hydroxy; perhalo  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl; perhalo  $C_1$ -  
 $C_{10}$  alkyloxy; -SH; -SR<sup>2</sup>; -SO<sub>3</sub>H; -SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>NH(R<sup>5</sup>); -SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; -  
 10 CONH<sub>2</sub>; -CONH(R<sup>5</sup>); -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyloxy optionally substituted with one or more  
 $R^8$  independently;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyloxy optionally substituted with one or more  $R^8$   
 independently;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyloxy optionally substituted with one or more  $R^8$   
 independently; aryloxy optionally substituted with one or more  $R^8$  independently;  
 heteroaryloxy optionally substituted with one or more  $R^8$  independently;  
 15 and two  $R^4$  attached to the same carbon atom may form a spiroheterocyclic system,  
 preferably hydantoin; thiohydantoin; oxazolidine-2,5-dione;

$R^5$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently;  $C_2$ - $C_{10}$  alkanyl  
 optionally substituted with one or more  $R^8$  independently;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl optionally  
 20 substituted with one or more  $R^8$  independently;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl optionally substituted with  
 one or more  $R^8$  independently;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl optionally substituted with one or  
 more  $R^8$  independently; aryl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently; aryl  
 $C_1$ - $C_5$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently; heteroaryl optionally  
 substituted with one or more  $R^8$  independently; heteroaryl  $C_1$ - $C_5$  alkyl optionally  
 25 substituted with one or more  $R^8$  independently;

$R^6$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_2$ - $C_{10}$   
 alkenyl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl optionally  
 substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl optionally substituted with  
 30 one or more  $R^4$  independently;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl optionally substituted with one or  
 more  $R^4$  independently; aryl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  
 heteroaryl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;

$R^7$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_2$ - $C_{10}$   
 35 alkenyl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl optionally



WO 02/02560

PCT/DK01/00467

6

substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently; aryl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently; heteroaryl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;

5

$R^6$  is H, amidoxime; nitro, tetrazole; pentafluorophenyl;  $-CH_2OH$ ;  $-CHO$ ;  $-C(OCH_3)_2$ ;  $-COCH_3$ ;  $-CF_3$ ;  $-CCl_3$ ;  $-OCF_3$ ;  $-OCH_3$ ;  $-CN$ ;  $-CO_2H$ ;  $-CO_2CH_3$ ;  $-CONH_2$ ;  $-CSNH_2$ ;  $-CON_2H_3$ ;  $-SO_3H$ ;  $-SO_3NH_2$ ;  $-SO_2NHCH_3$ ;  $-SO_2N(CH_3)_2$ ;  $-SO_2$  (1-piperazinyl);  $-SO_2$  (4-methylpiperazin-1-yl);  $-SO_2$  (pyrrolidin-1-yl);  $-SO_2$  (piperidin-1-yl);  $-SO_2$  (morpholin-4-yl); N-hydroxyimino;  $-NH_2$ ;  $-NHCH_3$ ;  $-N(CH_3)_2$ ;  $-NHCNHNH_2$ ;  $-NHCNHNHCH_3$ ;  $-NHCSNH_2$ ;  $-NHCSNHCH_3$ ;  $-NHCONH_2$ ;  $-NHCONHCH_3$ ;  $-NHCOCH_3$ ;  $-NHCO_2CH_3$ ; piperazinyl; morpholin-4-yl; thiomorpholin-4-yl; pyrrolidin-1-yl; piperidin-1-yl; halogen;  $-OH$ ;  $-SH$ ;  $-SCH_3$ ;  $-aminoacetyl$ ;  $-OPO_3H$ ;  $-OPO_3OCH_3$ ;  $-PO_3H_2$ ;  $-PO(OCH_3)_2$ ;  $PO(OH)(OCH_3)$ ;

15  $R^9$  is H; halogen;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently

$R^{10}$  is H; halogen;

or,  $R^9$  and  $R^{10}$  may be connected to form a cyclopropyl ring;

20

or a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base;

with the exception of the following compounds:

1,3-dimethyl-7-(2-oxo-propyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

25 1,3,1',3',7'-pentamethyl-8-piperazin-1-yl-3,7,3',7'-tetrahydro-7,8-methanediyl-bis-purine-2,6-dione,

3,4,5-trimethoxy-benzoic acid 2-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-yl)-ethyl ester,

7-[2-Hydroxy-3-(4-methoxy-phenoxy)-propyl]-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

30 7-[2-hydroxy-2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7,8,9-tetrahydro-purine-2,6-dione,

7-Benzyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

7-(4-Chloro-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

35 7-(2-Chloro-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

WO 02/02560

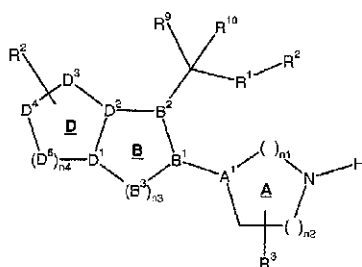
PCT/DK01/00467

7

- 7-Ethyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
 3-Methyl-8-piperazin-1-yl-1,7-dipropyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
 3-Methyl-7-(3-methyl-butyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
 7-Butyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
 5 3-Methyl-7-(3-phenyl-propyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
 7-But-2-enyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
 7-(3-Chloro-but-2-enyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
 7-Heptyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
 3-Methyl-7-(1-phenyl-ethyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
 10 3-Methyl-7-(3-methyl-benzyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
 3-Methyl-7-propyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione, and  
 3-Methyl-7-pentyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione.

Compounds of formula I may be used for the manufacture of a medicament for treating  
 15 diseases that are associated with proteins which are subject to inactivation by DPP-IV.

In another aspect, the invention relates to the use of compounds of formula II



20

II

wherein

A<sup>1</sup> is a carbon or nitrogen atom

The A<sup>1</sup>-ring may be substituted with one or more R<sup>3</sup>

B<sup>1</sup> and B<sup>2</sup> are carbon or nitrogen atoms, independently,

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

8

each B<sup>3</sup> is a carbon, nitrogen, oxygen, or sulfur atom, independently, each n<sub>1</sub>, n<sub>2</sub>, n<sub>3</sub>, n<sub>4</sub> is one or two, independently,

D<sup>3</sup>, D<sup>4</sup>, and D<sup>5</sup> may be absent, in which case D<sup>1</sup> and D<sup>2</sup> may each be optionally substituted with one or two R<sup>2</sup>, independently,

5 D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, D<sup>3</sup>, D<sup>4</sup>, and each D<sup>5</sup> may independently be a carbon, nitrogen, oxygen, or a sulfur atom, or C=O, or C=S;

the bonds in the E-ring may be saturated or unsaturated, such that the E-ring may be a five-membered or a six-membered carbocyclic or heterocyclic ring, which may be fully saturated, or partially or fully unsaturated;

10 the bonds in the G-ring, when present, may be saturated or unsaturated, such that the G-ring may be a five-membered or a six-membered carbocyclic or heterocyclic ring, which may be fully saturated, or partially or fully unsaturated;

R<sup>1</sup> is C=O; C=S; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>2</sub> alkenyl substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>2</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl

15 optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; aryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; aryl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; heteroaryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; heteroaryl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; perhalo

20 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; perhalo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkoxy;

Each R<sup>2</sup> is independently H; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkenyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkynyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl

25 optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; aryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; aryl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; heteroaryl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; heteroaryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently, -SH; -

30 SR<sup>2</sup>; SOR<sup>2</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>; -CHO; -CH(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub>; carboxy; -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>; NHCONNH<sub>2</sub>; -NHCSNH<sub>2</sub>; -NHCONH<sub>2</sub>; -NHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>; -NHSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>; -O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; cyano; nitro; halogen; hydroxy; -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>NH(R<sup>5</sup>); -SO<sub>2</sub>(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; -CONH<sub>2</sub>; -CSNH<sub>2</sub>; -CON<sub>2</sub>H<sub>2</sub>; -CONH(R<sup>3</sup>); -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkoxy optionally substituted with R<sup>4</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyloxy optionally substituted with R<sup>4</sup>; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

9

alkynyloxy optionally substituted with  $R^4$  independently, aryloxy optionally substituted with  $R^4$  independently; heteroaryloxy optionally substituted with  $R^4$  independently;

- $R^3$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_2$ - $C_6$  cycloheteroalkyl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently; aryl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently; aryl  $C_1$ - $C_3$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently; heteroaryl  $C_1$ - $C_3$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently; heteroaryl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH-aryl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH-heteroaryl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH-aryl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH-heteroaryl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>O-aryl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>O-heteroaryl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl-S(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH-aryl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl-S(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH-heteroaryl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl-S(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>S-aryl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl-S(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>S-heteroaryl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl-O- $C_1$ - $C_8$ alkyl optionally substituted with one or more  $R^4$ ; -NHCOR<sup>4</sup>; -NH<sub>2</sub>SR<sup>4</sup>; -O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alkyl optionally substituted with one or more  $R^4$  independently; -SiH<sub>3</sub>; -SR<sup>4</sup>; -SOR<sup>4</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; -CHO; -CH(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>; carboxy; cyano; nitro; halogen; hydroxy; -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>NH(R<sup>4</sup>); -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>; -CONH<sub>2</sub>; -CONH(R<sup>4</sup>); -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>; -CSNH<sub>2</sub>; -CONHNH<sub>2</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; -NHCNHNH<sub>2</sub>; -NHCSNH<sub>2</sub>; -NHCONH<sub>2</sub>; -NHCOR<sup>4</sup>; -NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;

- $R^4$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^5$  independently;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl optionally substituted with one or more  $R^5$  independently;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl optionally substituted with one or more  $R^5$  independently;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl optionally substituted with one or more  $R^5$  independently;  $C_2$ - $C_6$  cycloheteroalkyl optionally substituted with one or more  $R^5$  independently; aryl optionally substituted with one or more  $R^5$  independently; heteroaryl optionally substituted with one or more  $R^5$  independently; amino; amino substituted with one or more  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^5$ ;
- 35 amino substituted with one or two aryl optionally substituted with one or more  $R^5$

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

10

independently; heteroaryl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently;  $=O$ ,  $=S$ ;  $-CO-R^5$ ;  $-COOR^5$ ;  $-O-CO-(C_1-C_6)$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently;  $NH(CH_2)_{1-4}NH$ -aryl;  $NH(CH_2)_{1-4}NH$ -heteroaryl;  $-NHCOR^5$ ;  $-SOR^5$ ;  $SO_2R^5$ ; carboxy; cyano; N-hydroxyimino; nitro; halogen; hydroxy; perhaloalkyl; perhaloalkoxy; -

5  $SH$ ;  $-SR^5$ ;  $-SO_2H$ ;  $-SO_2R^5$ ;  $-SO_2R^5$ ;  $-SO_2NH_2$ ;  $-SO_2NH(R^5)$ ;  $-SO_2N(R^5)_2$ ;  $-CONH_2$ ;  $-CONH(R^5)$ ;  $-CON(R^5)_2$ ;  $C_1-C_{10}$  alkyloxy optionally substituted with one or more  $R^8$  independently;  $C_2-C_{10}$  alkenyloxy optionally substituted with one or more  $R^8$  independently;  $C_2-C_{10}$  alkynyloxy optionally substituted with one or more  $R^8$  independently; aryloxy optionally substituted with one or more  $R^8$  independently;

10 heteroaryloxy optionally substituted with one or more  $R^8$  independently;

two  $R^4$  attached to the same carbon may form a spiroheterocyclic system such as hydantoin; thiohydantoin; oxazolidine-2,5-dione;

$R^5$  is  $C_1-C_{10}$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently;  $C_2-C_{10}$  alkenyl

15 optionally substituted with one or more  $R^8$  independently;  $C_2-C_{10}$  alkynyl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently;  $C_3-C_7$  cycloalkyl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently;  $C_3-C_7$  cycloheteroalkyl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently; aryl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently; aryl

20  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently; heteroaryl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently; heteroaryl  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently;

$R^6$  is H, amidoxime; nitro; tetrazole; pentafluorophenyl;  $-CH_2OH$ ;  $-CHO$ ;  $-C(OCH_3)_2$ ;  $-COCH_3$ ;  $-CF_3$ ;  $-CCl_3$ ;  $-OCF_3$ ;  $-OCH_3$ ;  $-CN$ ;  $-CO_2H$ ;  $-CO_2CH_3$ ;  $-CONH_2$ ;  $-CSNH_2$ ;  $-CON_2H_2$ ;  $-SO_2H$ ;  $-SO_2NH_2$ ;  $-SO_2NHCH_3$ ;  $-SO_2N(CH_3)_2$ ;  $-SO_2$  (1-piperazinyl);  $-SO_2$  (4-

25 methypiperazin-1-yl);  $-SO_2$  (pyrrolidin-1-yl);  $-SO_2$  (piperidin-1-yl);  $-SO_2$  (morpholin-4-yl); N-hydroxyimino;  $-NH_2$ ;  $-NHCH_3$ ;  $-N(CH_3)_2$ ;  $-NHCNHNH_2$ ;  $-NHCNHNHCH_3$ ;  $-NHCSNH_2$ ;  $-NHCSNHCH_3$ ;  $-NHCONH_2$ ;  $-NHCONHCH_3$ ;  $-NHCOCH_3$ ;  $-NHCO_2CH_3$ ; piperazinyl; morpholin-4-yl; thiomorpholin-4-yl; pyrrolidin-1-yl; piperidin-1-yl; halogen;  $-OH$ ;  $-SH$ ;  $-$

30  $SO_2H$ ;  $-aminoacetyl$ ;  $-OP(O)_2H$ ;  $-OPO_2OCH_3$ ;  $-PO_2H_2$ ;  $-PO(OCH_3)_2$ ;  $PO(OH)(OCH_3)$ ;

$R^7$  is H; halogen;  $C_1-C_{10}$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^8$  independently

$R^{10}$  is H; halogen;

$R^9$  and  $R^{10}$  may be connected to form a cyclopropyl ring

35 or a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base;

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

11

for the manufacture of a medicament for treating diseases that are associated with proteins which are subject to inactivation by DPP-IV.

## 5 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

### Definitions

- The term "DPP-IV" as used herein is intended to mean Dipeptidyl peptidase IV (EC 3.4.14.5; DPP-IV), also known as CD26. DPP-IV cleaves a dipeptide from the N terminus of a
- 10 polypeptide chain containing a proline or alanine residue in the penultimate position.
- The term "treatment" is defined as the management and care of a patient for the purpose of combating the disease, condition, or disorder and includes the administration of a compound of the present invention to prevent the onset of the symptoms or complications, or alleviating the symptoms or complications, or eliminating the disease, condition, or disorder.
- 15 The term "beta cell degeneration" is intended to mean loss of beta cell function, beta cell dysfunction, and death of beta cells, such as necrosis or apoptosis of beta cells.
- The term "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl" as used herein, alone or in combination, refers to a straight or branched, saturated hydrocarbon chain having from 1-10 carbon atoms such as but not limited to e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec. Butyl, isobutyl, tert. Butyl, n-
- 20 pentyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, n-hexyl, 4-methylpentyl, neopentyl, 2,2-dimethylpropyl and the like.
- The term "C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl" used herein, alone or in combination, refers to a straight or branched, unsaturated hydrocarbon chain having from 2-10 carbon atoms and at least one double bond such as but not limited to vinyl, 1-propenyl, allyl, isopropenyl, n-butenyl,
- 25 n-pentenyl and n-hexenyl and the like.
- The term "C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl" as used herein, alone or in combination, refers to an unsaturated hydrocarbon chain having from 2-10 carbon atoms and at least one triple bond such as but not limited to -C≡CH, -C≡CCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)C≡CH and the like.
- 30 The term "C<sub>1-10</sub> alkoxy" as used herein, alone or in combination is intended to include those C<sub>1-10</sub>-alkyl groups of the designated length in either a linear or branched or cyclic configuration linked through an ether oxygen having its free valence bond from the ether oxygen. Examples of linear alkoxy groups are methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy and hexoxy. Examples of branched alkoxy are isopropoxy, sec-butoxy, tert-butoxy,

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

12

isopentoxy and isohexoxy. Example of cyclic alkoxy are cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy and cyclohexyloxy.

The term "C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl" as used herein refers to a radical of one or more saturated cyclic hydrocarbon having from 3-10 carbon atoms such as but not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantyl and the like.

The term "C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkenyl" as used herein refers to a radical of one or more cyclic hydrocarbon having at least one double bond having from 5-10 carbon atoms such as but not limited to cyclopentenyl, cyclohexenyl and the like

The term "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloheteroalkyl" as used herein refers to a radical of totally saturated heterocycle like a cyclic hydrocarbon containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur independently in the cycle such as pyrrolidine (1-pyrrolidine; 2-pyrrolidine; 3-pyrrolidine; 4-pyrrolidine; 5-pyrrolidine); pyrazolidine (1-pyrazolidine; 2-pyrazolidine; 3-pyrazolidine; 4-pyrazolidine; 5-pyrazolidine); imidazolidine (1-imidazolidine; 2-imidazolidine; 3-imidazolidine; 4-imidazolidine; 5-imidazolidine); thiazolidine (2-thiazolidine; 3-thiazolidine; 4-thiazolidine; 5-thiazolidine); piperidine (1-piperidine; 2-piperidine; 3-piperidine; 4-piperidine; 5-piperidine; 6-piperidine); piperazine (1-piperazine; 2-piperazine; 3-piperazine; 4-piperazine; 5-piperazine; 6-piperazine); morpholine (2-morpholine; 3-morpholine; 4-morpholine; 5-morpholine; 6-morpholine); thiomorpholine (2-thiomorpholine; 3-thiomorpholine; 4-thiomorpholine; 5-thiomorpholine; 6-thiomorpholine); 1,2-oxathiolane (3-(1,2-oxathiolane); 4-(1,2-oxathiolane); 5-(1,2-oxathiolane); 1,3-dioxolane (2-(1,3-dioxolane); 4-(1,3-dioxolane); 5-(1,3-dioxolane); tetrahydropyran; (2-tetrahydropyran; 3-tetrahydropyran; 4-tetrahydropyran; 5-tetrahydropyran; 6-tetrahydropyran); hexahydropyridazine (1-(hexahydropyridazine); 2-(hexahydropyridazine); 3-(hexahydropyridazine); 4-(hexahydropyridazine); 5-(hexahydropyridazine); 6-(hexahydropyridazine)).

The term "aryl" as used herein includes carbocyclic aromatic ring systems. Aryl is also intended to include the partially hydrogenated derivatives of the carbocyclic systems.

The term "heteroaryl" as used herein includes heterocyclic unsaturated ring systems containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur such as

furyl, thienyl, pyrrolyl, heteroaryl is also intended to include the partially hydrogenated derivatives of the heterocyclic systems enumerated below.

The terms "aryl" and "heteroaryl" as used herein refers to an aryl which can be optionally substituted or a heteroaryl which can be optionally substituted and includes phenyl, biphenyl, indenyl, naphthyl (1-naphthyl, 2-naphthyl), N-hydroxytetrazolyl, N-

hydroxytriazolyl, N-hydroxyimidazolyl, anthracenyl (1-anthracenyl, 2-anthracenyl, 3-

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

13

anthracenyl), thiophenyl (2-thienyl, 3-thienyl), furyl (2-furyl, 3-furyl), indolyl, oxadiazolyl, isoxazolyl, quinazolyl, fluorenyl, xanthenyl, isoindanyl, benzhydryl, acridinyl, thiazolyl, pyrrolyl (2-pyrrolyl), pyrazolyl (3-pyrazolyl), imidazolyl (1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl), triazolyl (1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,4-triazol-3-yl), oxazolyl (2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl), thiazolyl (2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl), pyridyl (2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl), pyrimidinyl (2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl), pyrazinyl, pyridazinyl (3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 5-pyridazinyl), quinolyl (2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 5-quinolyl, 6-quinolyl, 7-quinolyl, 8-quinolyl), isoquinolyl (1-isoquinolyl, 3-isoquinolyl, 4-isoquinolyl, 5-isoquinolyl, 6-isoquinolyl, 7-isoquinolyl, 8-isoquinolyl), benzo[b]furanyl (2-benzo[b]furanyl, 3-benzo[b]furanyl, 4-benzo[b]furanyl, 5-benzo[b]furanyl, 6-benzo[b]furanyl, 7-benzo[b]furanyl), 2,3-dihydro-benzo[b]furanyl (2-(2,3-dihydro-benzo[b]furanyl), 3-(2,3-dihydro-benzo[b]furanyl), 4-(2,3-dihydro-benzo[b]furanyl), 5-(2,3-dihydro-benzo[b]furanyl), 6-(2,3-dihydro-benzo[b]furanyl), 7-(2,3-dihydro-benzo[b]furanyl), benzo[b]thiophenyl (2-benzo[b]thiophenyl, 3-benzo[b]thiophenyl, 4-benzo[b]thiophenyl, 5-benzo[b]thiophenyl, 6-benzo[b]thiophenyl, 7-benzo[b]thiophenyl), 2,3-dihydro-benzo[b]thiophenyl (2-(2,3-dihydro-benzo[b]thiophenyl), 3-(2,3-dihydro-benzo[b]thiophenyl), 4-(2,3-dihydro-benzo[b]thiophenyl), 5-(2,3-dihydro-benzo[b]thiophenyl), 6-(2,3-dihydro-benzo[b]thiophenyl), 7-(2,3-dihydro-benzo[b]thiophenyl), indolyl (1-indolyl, 2-indolyl, 3-indolyl, 4-indolyl, 5-indolyl, 6-indolyl, 7-indolyl), indazole (1-indazolyl, 3-indazolyl, 4-indazolyl, 5-indazolyl, 6-indazolyl, 7-indazolyl), benzimidazolyl (1-benzimidazolyl, 2-benzimidazolyl, 4-benzimidazolyl, 5-benzimidazolyl, 6-benzimidazolyl, 7-benzimidazolyl, 8-benzimidazolyl), benzoxazolyl (1-benzoxazolyl, 2-benzoxazolyl), benzothiazolyl (1-benzothiazolyl, 2-benzothiazolyl, 4-benzothiazolyl, 5-benzothiazolyl, 6-benzothiazolyl, 7-benzothiazolyl), carbazolyl (1-carbazolyl, 2-carbazolyl, 3-carbazolyl, 4-carbazolyl), 5H-dibenz[b,f]azepine (5H-dibenz[b,f]azepin-1-yl, 5H-dibenz[b,f]azepine-2-yl, 5H-dibenz[b,f]azepine-3-yl, 5H-dibenz[b,f]azepine-4-yl, 5H-dibenz[b,f]azepine-5-yl), 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine (10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-1-yl, 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-2-yl, 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-3-yl, 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-4-yl, 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-yl).

The term halogen as used herein refers to fluorine, chlorine, bromine or iodine.

In the compounds of formula I, R<sup>2</sup> is preferably H; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkenyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkynyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup>



WO 02/02560

PCT/DK01/00467

14

- independently; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; aryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; aryl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; heteroaryl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; heteroaryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; -SH; -SR<sup>6</sup>; -SOR<sup>6</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; -CHO; -CH(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; carboxy; -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; NHCONNH<sub>2</sub>; -NHCSNH<sub>2</sub>; -NHCONH<sub>2</sub>; -NHCOOR<sup>4</sup>; -NHCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; -NHCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; -O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; cyano; nitro; halogen; hydroxy; perhalo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkyl; perhalo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkyloxy; -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>NH(R<sup>5</sup>); -SO<sub>2</sub>(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; -CONH<sub>2</sub>; -CSNH<sub>2</sub>; -CON<sub>2</sub>H<sub>3</sub>; -CONH(R<sup>5</sup>); -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyloxy optionally substituted with R<sup>4</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyloxy optionally substituted with R<sup>4</sup>; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyloxy optionally substituted with R<sup>4</sup> independently; aryloxy optionally substituted with R<sup>4</sup> independently; heteroaryloxy optionally substituted with R<sup>4</sup> independently.
- 15 More specifically, in the compounds of formula I, R<sup>2</sup> may be H; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; aryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; aryl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; heteroaryl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; heteroaryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; -SH; -SR<sup>6</sup>; -SOR<sup>6</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; -CHO; -CH(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; carboxy; -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; NHCONNH<sub>2</sub>; -NHCSNH<sub>2</sub>; -NHCONH<sub>2</sub>; -NHCOOR<sup>4</sup>; -NHCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; -O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; cyano; nitro; halogen; hydroxy; perhalo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkyl; perhalo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkyloxy; -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>NH(R<sup>5</sup>); -SO<sub>2</sub>(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; -CONH<sub>2</sub>; -CSNH<sub>2</sub>; -CON<sub>2</sub>H<sub>3</sub>; -CONH(R<sup>5</sup>); -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyloxy optionally substituted with R<sup>4</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyloxy optionally substituted with R<sup>4</sup>; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyloxy optionally substituted with R<sup>4</sup> independently; aryloxy optionally substituted with R<sup>4</sup> independently; heteroaryloxy optionally substituted with R<sup>4</sup> independently.
- 30 Alternatively, in the compounds of formula I, R<sup>2</sup> may be H. In this embodiment, R<sup>1</sup> may preferably be C=O; C=S; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>2</sub> alkenyl substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>2</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; aryl substituted with one or more R<sup>4</sup>

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

15

independently; aryl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; heteroaryl substituted with one or more R<sup>4</sup> independently; heteroaryl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl substituted with one or more R<sup>4</sup> independently.

5 In the compounds of formula I, R<sup>8</sup> is preferably H, and R<sup>10</sup> is preferably H.

In the compounds of formula I, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> may independently be H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>c</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl optionally substituted with one or more R<sup>d</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl optionally substituted with one or more R<sup>d</sup> independently; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl optionally substituted with one or more R<sup>d</sup> independently; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl optionally substituted with one or more R<sup>d</sup> independently; heteroaryl optionally substituted with one or more R<sup>d</sup> independently. In particular, R<sup>8</sup> and R<sup>7</sup> may independently be H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>d</sup> independently. More particularly, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> may independently be H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl.

15

When R<sup>10</sup> is H, R<sup>8</sup> and R<sup>7</sup> may independently be H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>d</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl optionally substituted with one or more R<sup>d</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl optionally substituted with one or more R<sup>d</sup> independently; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl optionally substituted with one or more R<sup>d</sup> independently.

20

In the compounds of formula I, R<sup>4</sup> may be piperidino optionally substituted with one or more R<sup>8</sup> independently; piperazino optionally substituted with one or more R<sup>8</sup> independently; morpholino optionally substituted with one or more R<sup>8</sup> independently; thiomorpholino optionally substituted with one or more R<sup>8</sup> independently; pyrrolidino optionally substituted with one or more R<sup>8</sup> independently. In this embodiment, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> may independently be H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>d</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl optionally substituted with one or more R<sup>c</sup> independently; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl optionally substituted with one or more R<sup>d</sup> independently.

### 30 Preferred Compounds

7-Benzyl-8-(6-hydroxymethyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione.

7-Benzyl-8-(6-hydroxy-[1,4]diazepan-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

7-Benzyl-8-(3-hydroxymethyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

7-Benzyl-1,8-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

35 1,3-Dimethyl-7-(4-methylbenzyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

3-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl benzonitrile

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

16

- 2-{1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl} benzonitrile  
 1,3-Dimethyl-7-(1-phenylethyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 7-(2-iodobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(2-trifluoromethylbenzyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 5 1,3-Dimethyl-7-naphthalen-1-ylmethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 1,3-Dimethyl-7-naphthalen-2-ylmethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 7-(3-Bromobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 7-Benzyl-8-(3-isopropylpiperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 10 1,3-Dimethyl-7-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 2-{8-[1,4]Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl} -benzonitrile  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(2-Difluoromethoxy-benzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 15 1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(2-trifluoromethoxy-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(2-trifluoromethylsulfonyl-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 4-{1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-yl} -butyronitrile  
 R)-7-Benzyl-8-(3-isopropylpiperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 S)-7-Benzyl-8-(3-isopropylpiperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 20 7-Benzyl-8-(6,9-diazaspiro[4.5]deco-8-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 7-Benzyl-8-(piperazin-3-spiro-3'-bicyclo[2.2.1]heptane-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-methoxy-benzyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-7-naphthalen-1-ylmethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 25 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-fluoro-benzyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-7-(2-methyl-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(2-Chloro-benzyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(2-Bromo-benzyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-7-(2-trifluoromethyl-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 30 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-7-(2-nitro-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3-Benzyl-8-piperazin-1-yl-7-(2-trifluoromethyl-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3,7-Dibenzyl-1-(2-hydroxy-ethyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3-Benzyl-7-phenethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 35 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-(2-hydroxy-ethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 2-(3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-purin-1-yl)-N,N-diethyl-acetamide

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

17

- 1,3,7-Tribenzyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 1,3,7-Tribenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 (5) -7-Benzyl-8-(3-benzoyloxymethylpiperazin-1-yl) -1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 3,7-Dibenzyl-8-piperazin-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 5 3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3,7-Dibenzyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 2-(3-Benzyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl) -benzonitrile  
 2-(3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-2,6-dioxo-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl) -  
 10 benzonitrile  
 2-(3-Benzyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl) -benzonitrile  
 2-(3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl) -benzonitrile  
 3-Benzyl-7-(2-iodo-benzyl) -8-piperazin-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl) -1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 15 3-Benzyl-7-(2-iodo-benzyl) -8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl) -3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-Benzyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-Benzyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 20 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 2-(3-Methyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl) -benzonitrile  
 2-(8-[1,4]Diazepan-1-yl-3-methyl-2,6-dioxo-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl) -  
 benzonitrile  
 2-(8-[1,4]Diazepan-1-yl-3-methyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl) -benzonitrile  
 25 7-(2-iodo-benzyl) -3-methyl-8-piperazin-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl) -3-methyl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(2-iodo-benzyl) -3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl) -3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-(3-hydroxy-propyl) -7-(2-iodo-benzyl) -3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 30 3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-(2-ethoxy-ethyl) -7-(2-iodo-benzyl) -3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-(3-phenyl-allyl) -3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-(2-oxo-2-phenyl-ethyl) -3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 2-(7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-purin-1-ylmethyl) -  
 benzonitrile  
 35 (7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-purin-1-yl) -acetonitrile  
 3-Methyl-7-(2-methyl-thiazol-4-ylmethyl) -8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-3-methyl-7-(2-methyl-thiazol-4-ylmethyl) -3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3-Methyl-7-(2-oxo-2-phenyl-ethyl) -8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-3-methyl-7-(2-oxo-2-phenyl-ethyl) -3,7-dihydro-purine-2,6-dione

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

18

- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-3-methyl-7-phenethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(3-hydroxy-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 1-(3-Hydroxy-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 5 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2-ethoxy-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 1-(2-Ethoxy-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-(2-phenoxy-ethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-1-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethyl]-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 10 7-(2-iodo-benzyl)-1-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethyl]-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(3,5-dimethoxy-benzyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 15 dione  
 7-Biphenyl-2-ylmethyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(2-Bromo-benzyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(2-Chloro-benzyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-Benzyl-8-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 20 7-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 (1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-yl)-phenylacetic acid methyl ester  
 7-(5-Chloro-2-nitrobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 4-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl) benzonitrile  
 25 7-(4-Methanesulfonylbenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(2-Fluoro-5-nitrobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(4-Benzoyloxybenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(2,4-Dichlorobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(4-trifluoromethylbenzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 30 7-Biphenyl-4-ylmethyl-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl) benzoic acid methyl ester  
 4-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl) benzoic acid methyl ester  
 35 7-Biphenyl-2-ylmethyl-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(4-tert-Butylbenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(4-trifluoromethoxybenzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(3,4-Dichlorobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-ylbenzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

19

- 4-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl)-3-methoxybenzoic acid methyl ester
- 7-Cyclohexylmethyl-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-(2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 8-(6-Benzyl-[1,4]diazepan-1-yl)-7-(2-iodo-benzyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- (S)-7-Benzyl-8-(3-hydroxymethylpiperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-7-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-(2-Iodo-benzyl)-1,3-dimethyl-8-(6-pyridin-2-ylmethyl-[1,4]diazepan-1-yl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 10 7-(2-Bromo-benzyl)-1,3-dimethyl-8-(6-pyridin-2-ylmethyl-[1,4]diazepan-1-yl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- (S)-7-Benzyl-8-(3-benzyl-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Benzyl-1,3-dimethyl-8-(3-phenethyl-piperazin-1-yl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- (R)-7-Benzyl-8-(3-benzylpiperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 15 7-Benzyl-8-(3-(2-hydroxy-benzyl)-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-(3-(2-methoxy-benzyl)-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- (R)-7-Benzyl-8-(3-(4-methoxy-benzyl)-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- (R)-7-Benzyl-8-(3-(4-hydroxy-benzyl)-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- (R)-7-Benzyl-1,3-dimethyl-8-(3-(4-nitro-benzyl)-piperazin-1-yl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 20 (R)-7-Benzyl-8-(3-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- (R)-4-(4-(7-Benzyl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,5,8,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-piperazin-2-ylmethyl)-benzonitrile
- (R)-6-(6-(3-Benzyl-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-nicotinonitrile
- 25 (R)-7-Benzyl-1,3-dimethyl-8-(3-thiazol-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- (R)-2-[1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-(3-thiophen-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl]-benzonitrile
- 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 30 7-Benzyl-1-(2-cyclohexyl-ethyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-(5-methyl-hexyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-(3-methyl-butyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-(2-ethoxy-ethyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 35 7-(2-Iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-1-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

20

- 7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-1-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-(2-phenoxy-ethyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-1-(2-methoxy-ethyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 5 7-(2-iodo-benzyl)-1-(2-methoxy-ethyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 1-(2-Benzoyloxy-ethyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 1-(2-Benzoyloxy-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 1-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-(2-iodo-benzyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 10 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-1-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2-hydroxy-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 15 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2,2-diethoxy-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2,2-dimethoxy-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 20 1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 1-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2-[1,3]dioxan-2-yl-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 25 1-(2-[1,3]Dioxan-2-yl-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 1-(2,3-Dihydroxy-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 30 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(3-hydroxy-2-methyl-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 1-(3-Hydroxy-2-methyl-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-[8-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propyl]-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 35 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2-fluoro-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-(3-hydroxy-propyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Biphenyl-2-ylmethyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

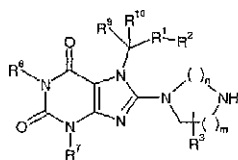
21

In another aspect, the invention provides compounds in one of the three groups A, B and C.

5

Group A:

In the compounds of group A, the invention provides compounds of formula I



10

wherein

n and m is one or two independently;

- 15  $R^1$  is C=O; C=S; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl; C<sub>2</sub> alkenyl; C<sub>2</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl; heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, wherein each alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, heteroaryl, or heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl is optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently;
- 20  $R^2$  is H; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy; nitro; -SH; -SR<sup>5</sup>; -SOR<sup>5</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; carboxy; -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyloxy; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyloxy; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyloxy, aryloxy; heteroaryloxy, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl,
- 25 alkyloxy; alkenyloxy; alkynyloxy, aryloxy, or heteroaryloxy is optionally substituted with one or more R<sup>11</sup> independently;



WO 02/02560

PCT/DK01/00467

22

R<sup>9</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl; carboxy; cyano; nitro; halogen; hydroxy; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, heteroaryl, or alkyl-O-alkyl is optionally substituted with one or more R<sup>12</sup> independently; two R<sup>9</sup> attached to the same carbon atom may form a spiro system;

R<sup>4</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, and R<sup>17</sup> are independently C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy; nitro; trifluoromethyl; N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>; =O; =S; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyloxy; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyloxy; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyloxy; aryloxy; heteroaryloxy, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, alkyloxy; alkenyloxy; alkynyloxy, aryloxy, or heteroaryloxy is optionally substituted with one or more R<sup>6</sup> independently; two R<sup>4</sup> attached to the same carbon atom may form a spiroheterocyclic system, preferably hydantoin; thiohydantoin; oxazolidine-15 2,5-dione;

R<sup>5</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl; heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl alkyl, heteroaryl, or heteroaryl 20 alkyl is optionally substituted with one or more R<sup>14</sup> independently;

R<sup>5</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl, wherein each each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted with one or more R<sup>15</sup> 25 independently;

R<sup>7</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl, wherein each each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted with one or more R<sup>16</sup> 30 independently;

R<sup>8</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, and R<sup>16</sup> are independently H; nitro; -OCH<sub>3</sub>; cyano; halogen; -OH; -SH; -SCH<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup> is H; halogen; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl or aryl, wherein alkyl or aryl is optionally substituted with 35 one or more R<sup>17</sup> independently

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

23

R<sup>10</sup> is H; halogen;

or, R<sup>9</sup> and R<sup>10</sup> may be connected to form a cyclopropyl ring;

5

R<sup>13</sup> is H; C<sub>1-10</sub> alkyl or aryl;

or a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base;

10 with the exception of the following compounds:

1,3-dimethyl-7-(2-oxo-propyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
1,3,1',3',7'-pentamethyl-8-piperazin-1-yl-3,7,3',7'-tetrahydro-7,8'-methanediyl-bis-purine-2,6-dione,

3,4,5-trimethoxy-benzoic acid 2-[(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-yl)-ethyl] ester,

7-[2-Hydroxy-3-(4-methoxy-phenoxy)-propyl]-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

7-[2-hydroxy-2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7,8,9-tetrahydro-purine-2,6-dione,

20 7-Benzyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

7-(4-Chloro-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

7-(2-Chloro-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

7-Ethyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

3-Methyl-8-piperazin-1-yl-1,7-dipropyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

25 3-Methyl-7-(3-methyl-butyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

7-Butyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

3-Methyl-7-(3-phenyl-propyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

7-But-2-enyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

7-(3-Chloro-but-2-enyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

30 7-Heptyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

3-Methyl-7-(1-phenyl-ethyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

3-Methyl-7-(3-methyl-benzyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,

3-Methyl-7-propyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione, and

3-Methyl-7-pentyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione.

35

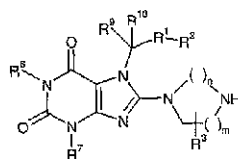
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

24

Group B:

In the compounds of group B, the invention provides compounds of formula I



5

wherein

n and m is one or two independently;  
with the proviso that if n is 2 then m is also 2;

10

R<sup>1</sup> is C=O; C=S; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl; C<sub>2</sub> alkenyl; C<sub>2</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl; heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, wherein each alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, heteroaryl, or heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl is optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently;

15

R<sup>2</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkynyl; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy; nitro; -SH; -SR<sup>5</sup>; -SOR<sup>5</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; carboxy; -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkoxy; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyloxy; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyloxy, aryloxy; heteroaryloxy, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, alkyloxy; alkenyloxy; alkynyloxy, aryloxy, or heteroaryloxy is optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently;

20

R<sup>3</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl; carboxy; cyano; nitro; halogen; hydroxy; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, heteroaryl, or

25

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

25

alkyl-O-alkyl is optionally substituted with one or more  $R^{12}$  independently; two  $R^8$  attached to the same carbon atom may form a spiro system;

5  $R^4$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{18}$ , and  $R^{17}$  are independently  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy; nitro; trifluoromethyl;  $N(R^{13})_2$ ;  $=O$ ;  $=S$ ;  $C_1$ - $C_{10}$  alkoxy;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyloxy;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyloxy; aryoxy; heteroaryloxy, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, aryoxy, or heteroaryloxy is optionally substituted with one or more  $R^9$  independently; two  $R^9$  attached to the same carbon atom may form a spiroheterocyclic system, preferably hydantoin; thiohydantoin; oxazolidine-2,5-dione;

15  $R^5$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl; heteroaryl- $C_1$ - $C_6$  alkyl, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl alkyl, heteroaryl, or heteroaryl alkyl is optionally substituted with one or more  $R^{14}$  independently;

20  $R^6$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl, wherein each each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted with one or more  $R^{15}$  independently;

25  $R^7$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl, wherein each each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted with one or more  $R^{16}$  independently;

$R^8$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ , and  $R^{16}$  are independently H; nitro;  $-OCH_3$ ; cyano; halogen;  $-OH$ ;  $-SH$ ;  $-SCH_3$ ;

30  $R^9$  is H; halogen;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^{17}$  independently

$R^{10}$  is H; halogen;

or,  $R^9$  and  $R^{10}$  may be connected to form a cyclopropyl ring;

35

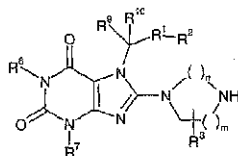
25

R<sup>13</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl or aryl;

or a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

5 Group C:

In the compounds of group C, the invention provides compounds of formula I



10 wherein

$n$  and  $m$  is one or two independently:

15  $R^1$  is  $C=O$ ;  $C=S$ ;  $C_1-C_2$  alkyl;  $C_2$  alkenyl;  $C_2$  alkynyl;  $C_3-C_7$  cycloalkyl;  $C_3-C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; aryl- $C_1-C_3$  alkyl; heteroaryl; heteroaryl- $C_1-C_3$  alkyl, wherein each alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl- $C_1-C_3$  alkyl, heteroaryl, or heteroaryl- $C_1-C_3$  alkyl is optionally substituted with one or more  $R^d$  independently;

R<sup>2</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; 20 aryl; aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy; nitro; -SH; -SR<sup>3</sup>; -SOR<sup>3</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; carboxy; -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; -CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkoxy; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyloxy; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynoxy, aryloxy; heteroaryloxy, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, 25 alkyloxy; alkenyloxy; alkynoxy, aryloxy, or heteroaryloxy is optionally substituted with one or more R<sup>11</sup> independently;

R<sup>3</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alkyl-O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>alkyl; carboxy;

$R^A$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{13}$ , and  $R^{17}$  are independently  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy; nitro; trifluoromethyl;  $N(R^{13})_2$ ,  $=O$ ;  $=S$ ;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyloxy;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyloxy;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyloxy;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkoxy;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkoxy, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, alkyloxy, heteroalkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, aryloxy, or heteroaryloxy is optionally substituted with one or more  $R^B$  independently; two  $R^A$  attached to the same carbon atom may form a spiroheterocyclic system, preferably hydantoin; thiohydantoin; oxazolidine-2,5-dione;

$R^B$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; aryl- $C_1$ - $C_5$  alkyl; heteroaryl; heteroaryl- $C_1$ - $C_5$  alkyl, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl alkyl, heteroaryl, or heteroaryl alkyl is optionally substituted with one or more  $R^{14}$  independently;

$R^B$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl, wherein each each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted with one or more  $R^{15}$  independently;

$R^B$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl, wherein each each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted with one or more  $R^{16}$  independently;

$R^B$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ , and  $R^{16}$  are independently H; nitro;  $-OCH_3$ ; cyano; halogen;  $-OH$ ;  $-SH$ ;  $-SCH_3$ ;

R<sup>10</sup> is H; halogen;

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

28

or, R<sup>9</sup> and R<sup>10</sup> may be connected to form a cyclopropyl ring;

R<sup>10</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl or aryl;

5 or a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>1</sup> is C=O; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl; C<sub>2</sub> alkenyl; C<sub>2</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; or heteroaryl, wherein  
10 each alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>1</sup> is C=O; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; aryl; or heteroaryl, wherein each alkyl, cycloalkyl, aryl, or heteroaryl is  
15 optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>1</sup> is C=O or aryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently.

20 In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>1</sup> is aryl optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>1</sup> is aryl.

25 In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>1</sup> is phenyl.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>2</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy; nitro; -SH; -SR<sup>5</sup>; -SOR<sup>5</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyloxy; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyloxy; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyloxy, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, alkyloxy, alkenyloxy, or alkynyloxy is optionally  
30 substituted with one or more R<sup>11</sup> independently.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>2</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; cyano; halogen; nitro; -SR<sup>5</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; or C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyloxy;  
35

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

29

wherein each alkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or alkyloxy is optionally substituted with one or more  $R^{11}$  independently.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C,  $R^2$  is H;  $C_1$ - $C_7$  alkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; cyano; halogen;  $-CO_2R^4$ ; or  $C_1$ - $C_{10}$  alkyloxy; wherein each alkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or alkyloxy is optionally substituted with one or more  $R^{11}$  independently.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C,  $R^2$  is H;  $C_1$ - $C_7$  alkyl; cyano; halogen; or  $C_1$ - $C_{10}$  alkyloxy; wherein each alkyl or alkyloxy is optionally substituted with one or more  $R^{11}$  independently.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C,  $R^2$  is H; cyano or halogen.

15

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C  $R^2$  is H.

In a further embodiment of the compounds of group A and B,  $R^3$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_3$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl; aryl;  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl- $O$ - $C_1$ - $C_8$ alkyl; cyano; nitro; halogen; hydroxy; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, or alkyl- $O$ -alkyl is optionally substituted with one or more  $R^{12}$  independently; two  $R^3$  attached to the same carbon atom may form a spiro system.

In a further embodiment of the compounds of group A and B,  $R^3$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl- $O$ - $C_1$ - $C_8$ alkyl; hydroxy; wherein alkyl, or alkyl- $O$ -alkyl is optionally substituted with one or more  $R^{12}$  independently; two  $R^3$  attached to the same carbon atom may form a spiro system.

In a further embodiment of the compounds of group A and B,  $R^3$  is H or  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^{12}$  independently; two  $R^3$  attached to the same carbon atom may form a spiro system.

In a further embodiment of the compounds of group A and B,  $R^3$  is H or  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl.

30



WO 02/02560

PCT/DK01/00467

30

In a further embodiment of the compounds of group A and B, R<sup>5</sup> is methyl, ethyl, or isopropyl.

In a further embodiment of the compounds of group A and B, R<sup>2</sup> is H.

5

In a further embodiment of the compounds of group C, R<sup>2</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; aryl; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; cyano; nitro; halogen; hydroxy; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, or alkyl-O-alkyl is optionally substituted with one or more R<sup>12</sup> independently; two R<sup>2</sup> attached to the same carbon atom may form a spiro system.

10

In a further embodiment of the compounds of group C, R<sup>2</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; hydroxy; wherein alkyl, or alkyl-O-alkyl is optionally substituted with one or more R<sup>12</sup> independently; two R<sup>2</sup> attached to the same carbon atom may form a spiro system.

15

In a further embodiment of the compounds of group C, R<sup>2</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>12</sup> independently; two R<sup>2</sup> attached to the same carbon atom may form a spiro system.

20 In a further embodiment of the compounds of group C, R<sup>2</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl.

In a further embodiment of the compounds of group C, R<sup>2</sup> is methyl, ethyl, or isopropyl

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>6</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; aryl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy; nitro; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted with one or more R<sup>8</sup> independently.

25

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>4</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; or C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; wherein each alkyl, alkenyl, or alkynyl is optionally substituted with one or more R<sup>8</sup> independently.

30

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>4</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>8</sup> independently.

35

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

31

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>6</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>6</sup> is methyl.

5 In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>6</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; aryl; heteroaryl; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted with one or more R<sup>14</sup> independently.

10 In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>6</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl or aryl; wherein each alkyl or aryl is optionally substituted with one or more R<sup>14</sup> independently.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>6</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; or aryl; wherein each each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, or aryl is optionally substituted with one or more R<sup>14</sup> independently.

15 In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>6</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; or C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; wherein each each alkyl or alkenyl is optionally substituted with one or more R<sup>14</sup> independently.

20

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>6</sup> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>14</sup> independently.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>6</sup> is H.

25

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>6</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>14</sup> independently.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>6</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl.

30

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>6</sup> is methyl.

35 In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>7</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; or C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl, wherein each each alkyl, alkenyl, or alkynyl is optionally substituted with one or more R<sup>14</sup> independently.

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

32

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>7</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>16</sup> independently.

5 In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>7</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>8</sup> is -OCH<sub>3</sub>.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>9</sup> is aryl.

10

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>11</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; aryl; cyano; halogen; wherein each alkyl or aryl is optionally substituted with one or more R<sup>9</sup> independently.

15 In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>11</sup> is halogen.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>12</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; aryl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy; nitro; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl is optionally substituted with one or more R<sup>8</sup>

20 independently.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>12</sup> is aryl; heteroaryl; or hydroxy; wherein each aryl and heteroaryl is optionally substituted with one or more R<sup>8</sup> independently.

25

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>12</sup> is phenyl, pyridyl, or pyrrolidinyl.

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>12</sup> is hydroxy.

30

In a further embodiment of the compounds of group A, B and C, R<sup>14</sup> is halogen.

A further aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising, as an active  
35 ingredient, at least one compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

33

or prodnug or hydrate thereof together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

5 A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for treating diseases that are associated with proteins which are subject to inactivation by DPP-IV.

A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for treatment of metabolic disorders.

10

A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for blood glucose lowering.

15 A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for treatment of Type II diabetes.

A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment of Impaired glucose tolerance (IGT).

20 A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment of impaired fasting glucose (IFG).

A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for prevention of hyperglycemia.

25

A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for delaying the progression of impaired glucose tolerance (IGT) to Type II diabetes.

30 A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for delaying the progression of non-insulin requiring Type II diabetes to insulin requiring Type II diabetes

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

34

A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for increasing the number and/or the size of beta cells in a mammalian subject.

- 5 A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for treatment of beta cell degeneration, in particular apoptosis of beta cells.

- 10 A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment of disorders of food intake.

A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment of obesity.

- 15 A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for appetite regulation or induction of satiety.

A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment of dyslipidemia.

20

A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for treatment of functional dyspepsia, in particular irritable bowel syndrome.

- 25 A further aspect of the invention is a method for the treatment of diseases or disorders associated with proteins that are subject to inactivation by DPP-IV, the method comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of the invention.

- 30 A further aspect of the invention is methods of treating the above mentioned diseases, the method comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of the invention.

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

35

The compounds of the present invention may be prepared in the form of pharmaceutically acceptable salts, especially acid-addition salts, including salts of organic acids and mineral acids. Examples of such salts include salts of organic acids such as formic acid, fumaric acid, acetic acid, propionic acid, glycolic acid, lactic acid, pyruvic acid, oxalic acid, succinic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, salicylic acid and the like. Suitable inorganic acid-addition salts include salts of hydrochloric, hydrobromic, sulphuric and phosphoric acids and the like. Further examples of pharmaceutically acceptable inorganic or organic acid addition salts include the pharmaceutically acceptable salts listed in *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977) which are known to the skilled artisan.

Also intended as pharmaceutically acceptable acid addition salts are the hydrates which the present compounds are able to form.

The acid addition salts may be obtained as the direct products of compound synthesis. In the alternative, the free base may be dissolved in a suitable solvent containing the appropriate acid, and the salt isolated by evaporating the solvent or otherwise separating the salt and solvent.

The compounds of this invention may form solvates with standard low molecular weight solvents using methods known to the skilled artisan.

It is to be understood that the invention extends to all of the stereo isomeric forms of the claimed compounds, as well as the racemates.

In the compounds of formula II, the bonds in the B-ring may be unsaturated, such that the B-ring is a five-membered or a six-membered carbocyclic or heterocyclic ring, which is fully unsaturated.

25

In a preferred embodiment of the compounds of formula II, D<sup>3</sup>, D<sup>4</sup> and at least one D<sup>5</sup> are present, and D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, D<sup>3</sup>, D<sup>4</sup>, and each D<sup>5</sup> may independently be a carbon, nitrogen, oxygen, or a sulfur atom, or C=O, or C=S, and

the bonds in the B-ring are unsaturated, such that the B-ring is a five-membered or a six-membered carbocyclic or heterocyclic ring, which is fully unsaturated.

30

When a D-ring is present in the compounds of formula II, the bonds in the D-ring are preferably unsaturated, such that the D-ring may be a five-membered or a six-membered carbocyclic or heterocyclic ring, which is fully unsaturated.

35

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

36

In the compounds of formula II, each  $n_1$ ,  $n_2$ , may be one or two, independently  $n_3$  is one, and  $n_4$  is two,

$D^1$  and  $D^2$  may be carbon atoms,  $D^3$  and one of the  $D^5$  may be nitrogen atoms, and  $D^3$  and the other  $D^5$  may be C=O, or C=S,

- 5 the bonds in the B-ring may be unsaturated, such that the B-ring is a five-membered carbocyclic or heterocyclic ring, which is fully unsaturated.

In particular, in the compounds of formula II,  $n_1$  is two and each of  $n_3$ ,  $n_4$  is one or two, independently.

- 10 In a specific embodiment of the compound of formula II,

the B-ring is a benzene ring

each  $n_1$ ,  $n_2$ , is one or two, independently,

$D^3$ ,  $D^4$ , and  $D^5$  are absent, such that  $D^1$  and  $D^2$  may each be optionally substituted with one  $R^2$ , independently.

15

#### Pharmaceutical compositions

In another aspect, the present invention includes within its scope pharmaceutical compositions comprising, as an active ingredient, at least one compound of the invention

- 20 which inhibits the enzymatic activity of DPP-IV or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug or hydrate thereof together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. Pharmaceutical compositions containing a compound of the invention of the present invention may be prepared by conventional techniques, e.g. as described in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> Ed., 1995. The compositions may appear in
- 25 conventional forms, for example capsules, tablets, aerosols, solutions, suspensions or topical applications.

Typical compositions include a compound of the invention which inhibits the enzymatic activity of DPP-IV or a pharmaceutically acceptable basic addition salt or prodrug or hydrate thereof, associated with a pharmaceutically acceptable excipient which may be a

- 30 carrier or a diluent or be diluted by a carrier, or enclosed within a carrier which can be in the form of a capsule, sachet, paper or other container. In making the compositions, conventional techniques for the preparation of pharmaceutical compositions may be used. For example, the active compound will usually be mixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier which may be in the form of a ampoule, capsule,
- 35 sachet, paper, or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be solid,

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

37

- semi-solid, or liquid material which acts as a vehicle, excipient, or medium for the active compound. The active compound can be adsorbed on a granular solid container for example in a sachet. Some examples of suitable carriers are water, salt solutions, alcohols, polyethylene glycols, polyhydroxyethoxylated castor oil, peanut oil, olive oil, gelatine, lactose, terra alba, sucrose, dextrin, magnesium carbonate, sugar, cyclodextrin, amylose, magnesium stearate, talc, gelatine, agar, pectin, acacia, stearic acid or lower alkyl ethers of cellulose, silicic acid, fatty acids, fatty acid amines, fatty acid monoglycerides and diglycerides, pentaerythritol fatty acid esters, polyoxyethylene, hydroxymethylcellulose and polyvinylpyrrolidone. Similarly, the carrier or diluent may include any sustained release material known in the art, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or mixed with a wax. The formulations may also include wetting agents, emulsifying and suspending agents, preserving agents, sweetening agents or flavouring agents. The formulations of the invention may be formulated so as to provide quick, sustained, or delayed release of the active ingredient after administration to the patient by employing procedures well known in the art.
- The pharmaceutical compositions can be sterilized and mixed, if desired, with auxiliary agents, emulsifiers, salt for influencing osmotic pressure, buffers and/or colouring substances and the like, which do not deleteriously react with the active compounds. The route of administration may be any route, which effectively transports the active compound of the invention which inhibits the enzymatic activity of DPP-IV to the appropriate or desired site of action, such as oral, nasal, pulmonary, buccal, subdermal, intradermal, transdermal or parenteral e.g. rectal, depot, subcutaneous, intravenous, intraurethral, intramuscular, intranasal, ophthalmic solution or an ointment, the oral route being preferred.
- If a solid carrier is used for oral administration, the preparation may be tableted, placed in a hard gelatin capsule in powder or pellet form or it can be in the form of a troche or lozenge. If a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of a syrup, emulsion, soft gelatin capsule or sterile injectable liquid such as an aqueous or non-aqueous liquid suspension or solution.
- For nasal administration, the preparation may contain a compound of the invention which inhibits the enzymatic activity of DPP-IV, dissolved or suspended in a liquid carrier, in particular an aqueous carrier, for aerosol application. The carrier may contain additives such as solubilizing agents, e.g. propylene glycol, surfactants, absorption enhancers such as lecithin (phosphatidylcholine) or cyclodextrin, or preservatives such as parabenes.



WO 02/02560

PCT/DK01/00467

38

For parenteral application, particularly suitable are injectable solutions or suspensions, preferably aqueous solutions with the active compound dissolved in polyhydroxylated castor oil.

Tablets, dragees, or capsules having talc and/or a carbohydrate carrier or binder or the like are particularly suitable for oral application. Preferable carriers for tablets, dragees, or capsules include lactose, corn starch, and/or potato starch. A syrup or elixir can be used in cases where a sweetened vehicle can be employed.

A typical tablet which may be prepared by conventional tableting techniques may contain:

Core:

10	Active compound (as free compound or salt thereof)	250 mg
	Colloidal silicon dioxide (Aerosil) ®	1.5 mg
	Cellulose, microcryst. (Avicel) ®	70 mg
	Modified cellulose gum (Ac-Di-Sol) ®	7.5 mg
	Magnesium stearate	Ad.

15

Coating:

	HPMC approx.	9 mg
	*Mywacell 9-40 T approx.	0.9 mg

20 \*Acylated monoglyceride used as plasticizer for film coating.

The compounds of formula I and formula II may be administered to a mammal, especially a human in need of such treatment, prevention, elimination, alleviation or amelioration of the various diseases as mentioned above, e.g. metabolic disorders, Type II diabetes,

25 hyperglycemia, impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting glucose (IFG), beta cell degeneration, apoptosis of beta cells, disorders of food intake, obesity, dyslipidemia, and functional dyspepsia, in particular irritable bowel syndrome. In particular, the compounds of formula I or formula II are contemplated to be useful for the prevention or treatment of Type II diabetes. Furthermore, the compounds of formula I or formula II may be useful for

30 blood glucose lowering, prevention of hyperglycemia, delaying the progression of impaired glucose tolerance to Type II diabetes, delaying the progression of non-insulin requiring Type II diabetes to insulin requiring Type II diabetes, increasing the number and/or size of beta cells in a mammalian subject, or appetite regulation or induction of satiety. The mammal to be treated with a compound of formula I or formula II is preferably

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

39

a human, but may also be an animal, both a domesticated animal, e.g. household pet, and non-domesticated animal such as wildlife.

The compounds of the invention are effective over a wide dosage range. For example, in the treatment of adult humans, dosages from about 0.05 to about 1000 mg, preferably from about 0.1 to about 500 mg, per day may be used. A most preferable dosage is about 0.5 mg to about 250 mg per day. In choosing a regimen for patients it may frequently be necessary to begin with a higher dosage and when the condition is under control to reduce the dosage. The exact dosage will depend upon the mode of administration, on the therapy desired, form in which administered, the subject to be treated and the body weight of the subject to be treated, and the preference and experience of the physician or veterinarian in charge.

Generally, the compounds of the present invention are dispensed in unit dosage form comprising from about 0.05 to about 1000 mg of active ingredient together with a pharmaceutically acceptable carrier per unit dosage.

Usually, dosage forms suitable for oral, nasal, pulmonary or transdermal administration comprise from about 0.05 mg to about 1000 mg, preferably from about 0.5 mg to about 250 mg of the compounds admixed with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The invention also encompasses prodrugs of a compound of the invention which on administration undergo chemical conversion by metabolic processes before becoming active pharmacological substances. In general, such prodrugs will be functional derivatives of a compound of the invention which are readily convertible in vivo into a compound of the invention. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

The invention also encompasses active metabolites of a compound of the invention.

The preparation of the compounds of formula I can be done in many ways. The starting materials are either known compounds or compounds which may be prepared in analogy with the preparation of similar known compounds. A particularly useful synthesis is outlined below.

#### Combination treatments

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

40

The invention furthermore relates to the use of a compound according to the present invention for the preparation of a medicament for use in the treatment of diabetes in a regimen which additionally comprises treatment with another antidiabetic agent.

In the present context the expression "antidiabetic agent" includes compounds for the treatment and/or prophylaxis of insulin resistance and diseases wherein insulin resistance is the pathophysiological mechanism.

In one embodiment of this invention, the antidiabetic agent is insulin or GLP-1 or any analogue or derivative thereof.

In another embodiment the antidiabetic agent is a hypoglycaemic agent, preferably an oral hypoglycaemic agent.

Oral hypoglycaemic agents are preferably selected from the group consisting of sulfonylureas, non-sulphonylurea insulin secretagogues, biguanides, thiazolidinediones, alpha glucosidase inhibitors, glucagon antagonists, GLP-1 agonists, potassium channel openers, insulin sensitizers, hepatic enzyme inhibitors, glucose uptake modulators, compounds modifying the lipid metabolism, compounds lowering food intake, and agents acting on the ATP-dependent potassium channel of the  $\beta$ -cells.

Among the sulfonylureas, tolbutamide, glibenclamide, glipizide and gliclazide are preferred.

Among the non-sulphonylurea insulin secretagogues, repaglinide and nateglinide are preferred.

Among the biguanides, metformin is preferred.

Among the thiazolidinediones, troglitazone, rosiglitazone and ciglitazone are preferred.

Among the glucosidase inhibitors, acarbose is preferred.

Among the agents acting on the ATP-dependent potassium channel of the  $\beta$ -cells the following are preferred: glibenclamide, glipizide, gliclazide, repaglinide.

25

Examples from the literature of known compounds which are included in formula II are listed in Table 1 along with their Beilstein and CAS registry numbers. The synthesis methods disclosed in these references for producing compounds of general formula II are

incorporated herein by reference.

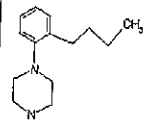
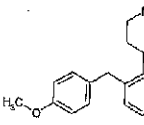
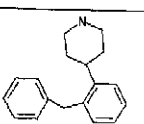
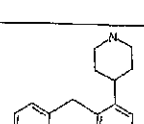
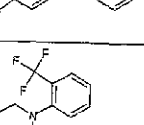
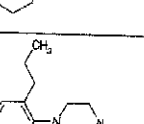
Table 1

Structure	Beilstein registry number	CAS registry number
-----------	---------------------------	---------------------

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

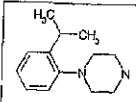
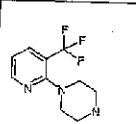
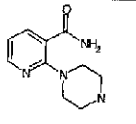
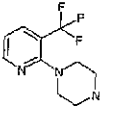
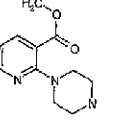
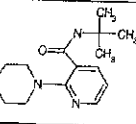
41

	521102	100361-48-1
	1543395	77597-74-1
	1685814	77597-48-9
	1687023	77597-75-2
	4189427	53854-31-9
	4865281	119685-61-7

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

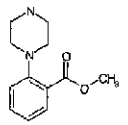
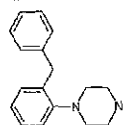
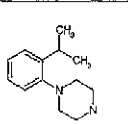
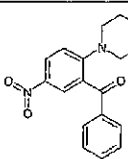
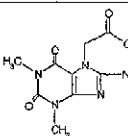
42

	4865461	119665-92-8
	5687444	87394-50-1
	5745673	87394-64-7
	5749933	87394-63-6
	6510974	104813-92-5
	6811251	

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

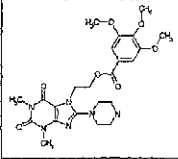
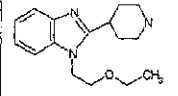
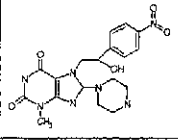
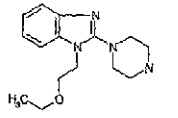
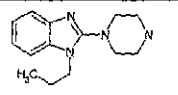
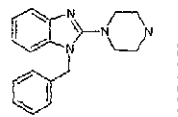
43

	6924778	
	7815319	
 Br-H	7835655	
	7884424	
	1174841	24981-80-8

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

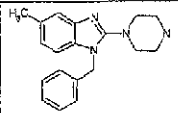
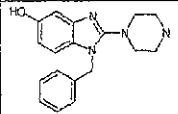
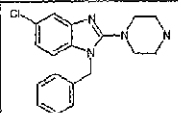
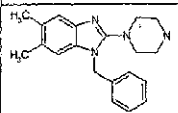
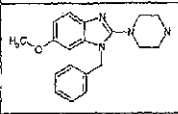
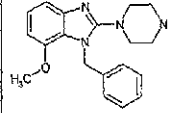
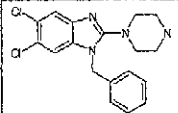
44

	1235399	20067-10-6
	4698427	110963-63-6
	5784284	
	6066512	87233-69-0
	7644451	
	7651816	

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

46

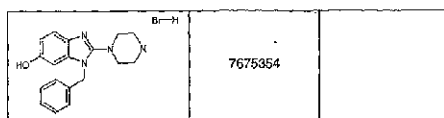
	7653878	
	7655222	
	7653225	
	7656178	
	7657431	
	7658569	
	7659380	



WO 02/02560

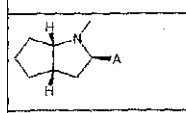
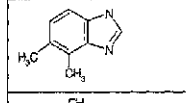
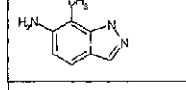
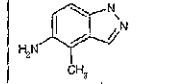
PCT/DK01/00467

46



Examples from the literature of the B-D ring systems of compounds of formula II shown here with only methyl or amino substituents for simplicity, includes the compounds shown in Table 2. The synthesis methods disclosed in the corresponding references for obtaining these and structurally similar compounds are incorporated herein by reference. These compounds will enable the skilled person to produce derived compounds within the scope of formula II by utilizing common general knowledge and/or the synthesis methods disclosed above.

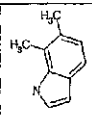
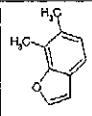
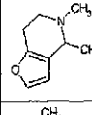
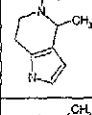
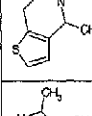
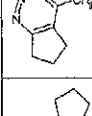
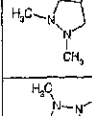
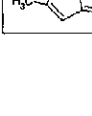
10 Table 2

Structure	Beilstein Number	CAS number
	1238	74195-78-9
	4194	69557-55-7
	5023	
	5155	101257-88-0

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

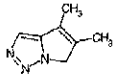
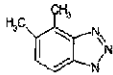
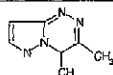
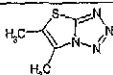
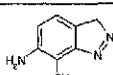
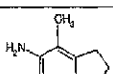
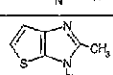
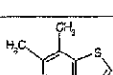
47

	116537	55199-24-1
	116538	35355-36-3
	122537	
	122538	
	122542	
	127514	109510-86-3
	506507	24659-45-8
	509993	70786-21-9

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

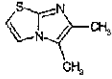
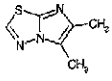
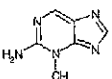
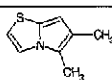
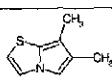
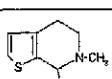
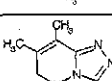
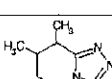
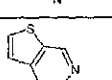
48

	510908	64804-01-9
	511008	35899-34-4
	513137	6728-50-7
	880387	19949-03-2
	908493	
	908190	59558-44-0
	972126	71909-37-0
	972323	56857-06-5

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

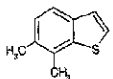
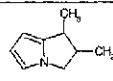
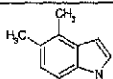
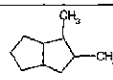
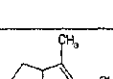
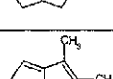
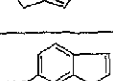
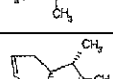
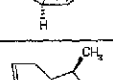
49

	972466	23576-87-6
	973539	57772-01-7
	975944	
	1072661	1194-70-3
	1072637	1123-67-5
	1101453	46859-46-9
	1105223	61262-26-8
	1105319	61262-27-9
	1210989	56857-07-9

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

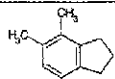
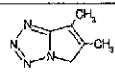
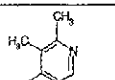
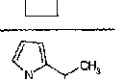
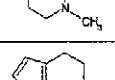
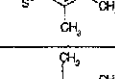
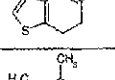
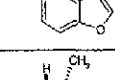
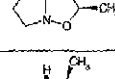
50

	1281990	37610-98-3
	1635988	38828-73-8
	1636058	27868-47-3
	1818015	33430-55-6; 33430-56-7; 33430-37-4; 33507-44-7; 56579-34-1; 56579-40-9; 56579-41-0
	2038530	35408-32-3
	2235602	53356-67-5
	2238113	23288-07-5
	2498411	
	2498412	

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

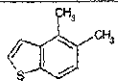
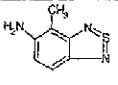
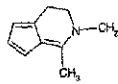
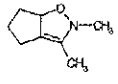
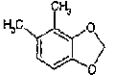
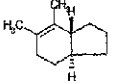
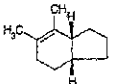
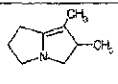
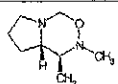
51

	2553303	1685-83-2
	3541426	123810-45-7
	4384504	83458-55-3
	4658106	73627-19-7
	4966975	81795-09-7
	4967113	81795-08-6
	4967423	97457-29-9
	5239811	126441-87-0; 126575-73-3
	5239812	126441-87-0; 126575-73-3

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

52

	5248212	21795-10-0
	5253637	
	5499944	107970-21-8
	6134638	
	6193509	
	6474743	
	6474744	
	7421534	
	7914160	

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

53

**Methods for measuring the activity of compounds which inhibit the enzymatic activity of CD26/DPP-IV**

**5 Summary**

Chemical compounds are tested for their ability to inhibit the enzyme activity of purified CD26/DPP-IV. Briefly, the activity of CD26/DPP-IV is measured *in vitro* by its ability to cleave the synthetic substrate Gly-Pro-p-nitroanilide (Gly-Pro-pNA). Cleavage of Gly-Pro-pNA by DPP-IV liberates the product p-nitroanilide (pNA), whose rate of appearance is directly proportional to the enzyme activity. Inhibition of the enzyme activity by specific enzyme inhibitors slows down the generation of pNA. Stronger interaction between an inhibitor and the enzyme results in a slower rate of generation of pNA. Thus, the degree of inhibition of the rate of accumulation of pNA is a direct measure of the strength of enzyme inhibition. The accumulation of pNA is measured spectrophotometrically. The inhibition constant,  $K_i$ , for each compound is determined by incubating fixed amounts of enzyme with several different concentrations of inhibitor and substrate.

**Materials**

The following reagents and cells are commercially available:

Porcine CD26/DPP-IV (Sigma D-7052), Gly-Pro-pNA (Sigma G0513).

20 Assay buffer: 50 mM Tris pH7.4, 150 mM NaCl, 0.1% Triton X-100.

**Gly-Pro-pNA cleavage-assay for CD26**

The activity of purified CD26/DPP-IV is assayed in reactions containing:

70  $\mu$ l assay buffer

10  $\mu$ l inhibitor or buffer

25 10  $\mu$ l substrate (Gly-Pro-pNA from a 0.1M stock solution in water) or buffer

10  $\mu$ l enzyme or buffer

Reactions containing identical amounts of enzyme, but varying concentrations of inhibitor and substrate, or buffer as control, are set up in parallel in individual wells of a 96-well ELISA plate. The plate is incubated at 25°C and absorbance is read at 405 nm after 60 min incubation. The inhibitor constants are calculated by nonlinear regression hyperbolic fit and the result is expressed as inhibition constant ( $K_i$ ) in nM.

**Diabetes model**

35 The Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rat model can be used to investigate the effects of the compounds of the invention on both the treatment and prevention of diabetes as rats of



WO 02/02560

PCT/DK01/00467

54

this sub-strain are initially pre-diabetic although develop severe type 2 diabetes characterised by increased HbA1c levels over a period of 6 weeks. The same strain can be used to predict the clinical efficacy of other anti-diabetic drug types. For example, the model predicts the potency and limited clinical efficacy of thiazolidinedione insulin sensitiser compounds.

#### EXAMPLES

A further detailed description of the invention is given with reference to the following examples.

##### Preparative HPLC (Method A1)

Column: Waters Radial compression column Prep NovaPak c18 25x100, plus a Waters Prep NovaPak HR c18 25x10 precolumn, in a Waters PrepLC 25x100 compression module housing. Buffer: linear gradient 5 – 95 % in 15 min, MeCN, 0.1 % TFA, flow rate of 15 ml/min. The pooled fractions are either evaporated to dryness *in vacuo*, or evaporated *in vacuo* until the MeCN is removed, and then frozen and freeze dried.

##### Preparative HPLC (Method A2)

Column: 1.9 x 15 cm Waters XTerra RP-18. Buffer: linear gradient 5 – 95 % in 15 min, MeCN, 0.1 % TFA, flow rate of 15 ml/min. The pooled fractions are either evaporated to dryness *in vacuo*, or evaporated *in vacuo* until the MeCN is removed, and then frozen and freeze dried.

##### Preparative HPLC (Method A3)

Column: Supelcosil ABZ+Plus, 25 cm x 10 mm, 5  $\mu$ m. Solvent A: 0.1 % TFA/Water, solvent B: MeCN. Eluent composition: 5 min. 100% A, linear gradient 0 – 100 % B in 7 min, 100% B in 2 min. Flow rate 5 ml/min. The column is allowed to equilibrate for 4 min in 100% A before the next run.

##### HPLC-MS (Method B)

Column: Waters Xterra MS C-18 X 3 mm id. Buffer: Linear gradient 10% - 100% in 7.5 min, MeCN, 0.01 % TFA, flow rate 1.0 ml/min. Detection: 210 nm (analog output from diode array detector), MS-detection ionisation mode API-ES, scan 100-1000 amu step 0.1 amu.

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

55

**HPLC-MS (Method C)**

The following instrumentation was used:

- Sciex API 100 Single quadrupole mass spectrometer
- 5 • Perkin Elmer Series 200 Quard pump
- Perkin Elmer Series 200 autosampler
- Applied Biosystems 785A UV detector
- Sedex 55 evaporative light scattering detector
- A Valco column switch with a Valco actuator controlled by timed events from the pump.

10

The Sciex Sample control software running on a Macintosh PowerPC 7200 computer was used for the instrument control and data acquisition.

The HPLC pump was connected to four eluent reservoirs containing:

15

- A: Acetonitrile
- B: Water
- C: 0.5 % TFA in water
- D: 0.02 M ammonium acetate

The requirements for samples are that they contain approximately 500 µg/ml of the compound to be analysed in an acceptable solvent such as methanol, ethanol, acetonitrile, THF, water and mixtures thereof. (High concentrations of strongly eluting  
20 solvents will interfere with the chromatography at low acetonitrile concentrations.)

The analysis was performed at room temperature by injecting 20 µL of the sample solution on the column, which was eluted with a gradient of acetonitrile in either 0.05% TFA or 0.002 M ammonium acetate. Depending on the analysis method varying elution  
25 conditions were used.

The eluate from the column was passed through a flow splitting T-connector, which passed approximately 20 µL/min (1/50) through approx. 1 m. 75 µ fused silica capillary to the API interface of API 100 spectrometer.

30

The remaining 1.48 mL/min (49/50) was passed through the UV detector and to the ELS

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

58

detector.

During the LC-analysis the detection data were acquired concurrently from the mass spectrometer, the UV detector and the ELS detector.

5

The LC conditions, detector settings and mass spectrometer settings used for the different methods are given in the following tables.

Column	Waters Symmetry C <sub>18</sub> 3 mm x 150 mm	
Gradient	5% - 90% acetonitrile in 0.05% TFA linearly during 15 min at 1 ml/min	
Detection	UV: 214 nm	ELS: 40°C
MS	Experiment: Start: 100 amu Stop: 800 amu Step: 0.2 amu Dwell: 0.571 msec Method: Scan 284 times = 9.5 min	

**10 Analytical HPLC (Method D)**

Column 2.4 x 20 cm RP18. Buffer pH = 3.0 (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), Acetonitrile. Flow rate 1.0 ml/min. UV detection. Merck Hitachi system.

WO 02/02560

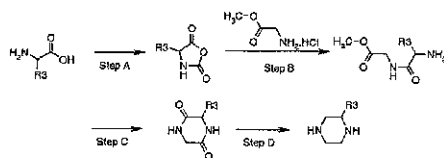
PCT/DK01/00467

57

**General piperazine synthesis procedure I:**

The procedure is described in *Synthesis*; 3; 1984; 271-274; *Synthesis*; 12; 1981; 969-971. *Synthesis*; 10; 1982; 861-864, *Synthesis*; 4; 1991; 318-319

5

**Step A: Preparation of oxazolidine-2,5-dione derivatives;**

The amino acid (25.6 mmol) was slurried in THF (100 ml) phosgene (20% in toluene)

- 10 (3.05g; 30.8 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The title compound precipitated as white crystals. The product was used without any further purification.

**Step B: Preparation of (2-Amino-propionylamino) acetic acid methyl ester derivatives**

- 15 The above oxazolidine-2,5-dione derivative (27.1mmol) dissolved in THF (50ml) was added a slurry of glycine methyl ester hydrochloride (3.75g; 29.9 mmol) and TEA (7.4g; 73.3mmol) in DCM (50ml) at 0°C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and was stirred for 15 hours. The mixture was filtered (TEA,HCl) and the residue was evaporated *in vacuo* giving an oil. The product was used without any
- 20 further purification.

**Step C: Preparation of piperazine-2,5-dione derivatives**

- The above (2-Amino-propionylamino) acetic acid methyl ester derivative (28.6 mmol) was slurried in xylene (200 ml) and refluxed (140°C) for 96 hours. A crude blackish crystalline
- 25 material was filtered off. The crystals was recrystallised from methanol and charcoal giving the title compound as white crystals.

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

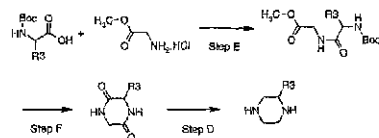
58

**Step D: Preparation of piperazine derivatives**

The above piperazine-2,5-dione derivative (1.1 mmol) was dissolved in THF (100 ml).  $\text{LiAlH}_4$  was added in small portions under  $\text{N}_2$ . The reaction mixture was stirred for 15 hours at 70 °C. Water was added dropwise until the mixture was white.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  was added until the mixture had a filterable consistence. The mixture was filtered evaporated *in vacuo* giving the title compound as an oil.

**General piperazine synthesis procedure II:**

Step E and F are described in *J.Org.Chem.* 50 (24); 1985; 4796-4799 while step D is as described above.

**Step E: Preparation of t-Boc-dipeptide esters:**

15 The t-Boc-amino acid (9.4 mmol) was dissolved in dry DCM (25 ml) and 1-hydroxybenzotriazol (9.6 mmol) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (9.9 mmol) were added at 0-5 °C. Stirring was continued for ½ hour after which the amino acid methyl ester hydrochloride (10.3 mmol) and TEA (10.7 mmol) were added at 0-5 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was poured into 0.5 M potassium hydrogensulphate (50 ml) and filtered. The organic phase was isolated and washed with 10 % aqueous sodium hydrogencarbonate (2 x 20 ml) and brine (1 x 20 ml), dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The product was used without further purification.

**25 Step F: Preparation of 2,5-diketopiperazines:**

The t-Boc-dipeptide methyl ester (11.6 mmol) was dissolved in formic acid (60 ml) and stirred at room temperature for 2½ hours. The solvent was removed at 35 °C under high vacuum and the crude dipeptide ester formate was dissolved in a mixture of dry *sec*-butyl alcohol (24 ml) and dry toluene (12 ml). The solution was refluxed for 2 hours. After

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

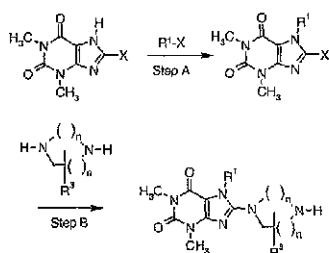
59

approx. one hour the diketopiperazine start to crystallize out of the hot reaction. The reaction mixture was cooled to 0-5 °C and the white crystals of diketopiperazine was isolated by filtration.

## 5 Abbreviations

DCM	Dichloromethane
DIEA	Diisopropylethylamine
DMF	Dimethylformamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
HOAc	Acetic acid
MeCN	Acetonitrile
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran
TMG	Tetramethylguanidine

## General procedure (A)



20

$R^1$ ,  $R^2$ , X and n are defined as in formula 1.

### Step A:

8-Chloro-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (Avocado, UK) (0.2g; 0.93mmol) and the arylmethylhalogenide (0.93mmol)  $K_2CO_3$  (0.257g; 1.86mmol) and DMF (5ml) is mixed in a scintillations vessel (20ml). The vessels are carefully sealed and the reaction mixtures

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

60

are shaken for 121 hours at 100 °C. After cooling, brine (5ml) and ethyl acetate (5ml) is added. The reaction mixtures are shaken for 10 hours. The ethyl acetate phase is decanted to a new scintillation vessel. The water/DMF-phase is then extracted with DCM (5ml). The DCM and ethyl acetate phase are combined and evaporated in a speedvac.

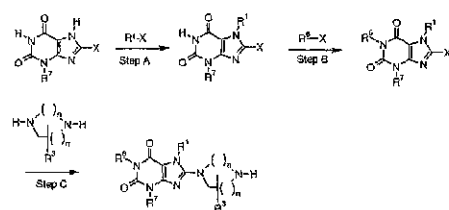
5 The residue is used without any purification in the next step.

#### Step B:

8-Chloro-7-(arylmethyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione derivative (50 mg, ~0.15 mmol) is dissolved in methoxyethanol (1ml) in a 4 ml scintillation vessel. The piperazine derivative (0.235mmol), and TEA (32mg; 43μL; 0.31mmol) are added. The vessels are sealed carefully and shaken for 7 days at 100 °C. The reaction mixtures are evaporated in a speedvac. Each vessel is added methanol (1ml), and 1N HCl (0.5 ml), shaken for 10 hours and evaporated in a speedvac. The samples are purified by prep. HPLC (Method A1).

15 The purified compounds are analysed by LC-MS.

#### General procedure (B)



20 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X and n are defined as in formula I.

#### Step A

The starting material 3-benzyl-8-bromo-3,7-dihydro-purine-2,6-dione or 3-methyl-8-bromo-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (16 μmol) is dissolved in a mixture of DMF and DIEA (3% DIEA, 250 μL). Substituted benzyl bromide or other alkylating agents (16.8 μmol, 1.05 equiv) are dissolved in DMF (100 μL) and added. The mixture is heated to 65 °C for 2h.

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

81

Step B

Alkylation reagent R<sup>2</sup>-X (32  $\mu$ mol) is dissolved in DMF (100  $\mu$ l) and added to the above reaction mixture, followed by a solution of TMG in DMF (1.16 ml TMG diluted to 5.8 ml, 48  $\mu$ l). The mixture is kept at 65 °C for 4h.

5

Step C

Diamine (200  $\mu$ mol) is dissolved in a mixture of DMF and DIEA (3% DIEA, 200  $\mu$ L) and added to the above reaction mixture. The reaction is kept at 65 °C for 1-4d.

Samples are neutralized using HOAc (20  $\mu$ l). The solvent is evaporated and the residue is dissolved in DMSO/H<sub>2</sub>O (4:1, 500  $\mu$ l) and purified by HPLC (Method A3).

10

General procedure (C)Step A:

The first reaction step is identical to Step A in general procedure (A)

15

Step B:

8-Chloro-7-(arylmethyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione derivative (1 eq.), piperazine (3 eq.) and TEA (5 eq) is heated in an appropriate solvent in a closed vessel in a micro wave oven (CEM MARSX microwave instrument. Magnetron frequency: 2455 MHz. Power Output: 1200 Watt.) at 150°C for 4 hours. The reaction mixture is cooled and evaporated *in vacuo*. The remaining oil is purified on a silica gel column with DCM/MeOH (3:1) as eluent, giving the title compound as an oil. The oil may be dissolved in DCM to afford the hydrochloride salt upon addition of hydrochloride in ether. Alternatively, the samples may be purified by prep. HPLC (Method A2). The purified compounds are analysed by LC-MS.

20

All reactions are performed in closed vessels: XP 1500 Plus Vessel set; at a given temperature in an appropriate solvent. Normally solvents like MeOH; EtOH, iPrOH; H<sub>2</sub>O; DMF and DMSO are used.

25

General procedure (D)Step A:

The first reaction step is identical to Step A in general procedure (A)

Step B:

8-Chloro-7-(arylmethyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione derivative (1.64

35



WO 02/02560

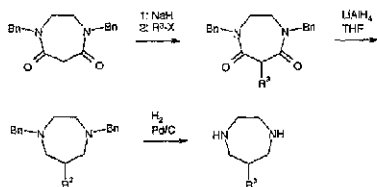
PCT/DK01/00467

62

mmol), amine (2.39 mmol) and potassium carbonate (2.4 mmol) was heated in DMF (30 ml) at 100 °C for 5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered. The filtrate was evaporated to dryness *in vacuo* and the residue was purified on a silica gel column (Eluent: Ethyl acetate/Methanol/Triethylamine (90:10:2)) giving the pure base. The hydrochloride salt may be prepared by dissolving the base in isopropanol and adding hydrogen chloride in diethyl ether to the solution.

#### General procedure (E): Preparation of 6-substituted-[1,4]-diazepanes

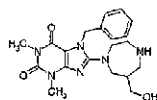
10



1,4-Dibenzyl-[1,4]diazepane-5,7-dione is converted to the Na-salt in THF with NaH as base, and reacted with the  $R^3$ -X alkylating reagent e.g. benzyl bromide, at room temperature. The product e.g. 1,4,6-Tribenzyl-[1,4]diazepane-5,7-dione is reduced to the 1,4,6-Tribenzyl-[1,4]diazepane by treatment with LiAlH<sub>4</sub> in THF at elevated temperature. The N-benzyl groups are removed by catalytic hydrogenation in EtOH:AcOH (1:1), using Pd/C as catalyst.

#### Example 1

7-Benzyl-8-(6-hydroxymethyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione, TFA



WO 02/02560

PCT/DK01/00467

63

Step A: Preparation of 1,4-dibenzyl-[1,4]diazepan-6-carboxylic acid, Na-salt (1A)

*N,N*-dibenzylethylenediamine (4.9 ml, 20.8 mmol) was dissolved in toluene (200 ml), triethylamine (8.94 ml, 64.5 mmol), and methanol (20 ml) and 3-bromo-2-bromomethylpropionic acid (5.12 g, 20.8 mmol) was added. The reaction mixture was heated to reflux for 24 hours. The solvents were evaporated and the remaining was redissolved in water (150 ml) and ethyl acetate (150 ml). The aqueous layer was acidified with 6N hydrochloric acid until pH=2, and the layers were separated. The aqueous layer was washed with ethyl acetate and then 10% aqueous sodium hydroxide was added until pH=12. The aqueous layer was washed with 4 x 150 ml of ethyl acetate, and then evaporated to dryness. The remaining was suspended in ethyl acetate (200 ml) and dry methanol (20 ml) and salts was filtered off. The mother liquor was evaporated and purified by chromatography on silica, using 10% methanol in dichloromethane as the eluent. Fractions containing the product were evaporated, to afford 5.09 g of 1A as an yellow foam in 70% yield.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31 (10H, m); 3.73 (4H, m); 3.13 (4H, m); 2.81 (3H, m); 2.58 (2H, m). HPLC-MS (Method B): *m/z* = 325 (M+1); R<sub>t</sub> = 1.55 min.

Step B: Preparation of (1,4-dibenzyl-[1,4]diazepan-6-yl)methanol (1B)

The sodium salt of 1,4-dibenzyl-[1,4]diazepan-6-carboxylic acid (1A) (2.36 g, 6.81 mmol) was dissolved in dry tetrahydrofuran (50 ml) under a nitrogen atmosphere and lithium aluminium hydride (0.50 g, 19.6 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours and then quenched with water until effervescence ceases. Ethyl acetate (200 ml) and solid potassium carbonate was added until a white suspension appeared, and the mixture was allowed to stir for half an hour. The suspension was filtered through celite, which was washed with 3 x 50 ml of ethyl acetate. Water (200 ml) was added and the aqueous layer was extracted with 3 x 200 ml of ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated to afford 2.06 g of 1B as an yellow oil in 97% yield.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.28 (10H, m); 3.81 (4H, s); 3.55 (2H, d); 2.99 (2H, dd); 2.73 (2H, dd); 2.57 (4H, m); 1.93 (1H, m). HPLC-MS (Method B): *m/z* = 311 (M+1); R<sub>t</sub> = 1.24 min.

Step C: Preparation of (1,4-diazepan-6-yl)methanol (1C)

(1,4-Dibenzyl-[1,4]diazepan-6-yl)methanol (1B) (1.02 g, 3.28 mmol) was dissolved in ethanol (50 ml) and acetic acid (8 ml) and palladium, 10wt.% on activated carbon (0.2 g)

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

64

was added. The mixture was hydrogenated on a Parr apparatus at 45 psi, for 6 days, and filtered twice. The solvents were evaporated and the crude product was dissolved in water (2 ml) and saturated potassium carbonate was added until pH=13. The aqueous layer was washed with 4 x 10 ml of ethyl acetate, and water was evaporated. The crude

5 product was purified by preparative HPLC (method A1;  $R_t$  = 2.27 min.) to afford 5.3 g of 1C including potassium carbonate salt.

HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 131 ( $M+1$ );  $R_t$  = 0.33 min.

Step D: Preparation of 7-benzyl-8-(6-hydroxymethyl-1,4-diazepan-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione, TFA (1f)

10 ([1,4]Diazepan-6-yl)methanol (1C) including potassium carbonate salts (ca 1 mmol) was suspended in dry DMF (200 ml) and 7-benzyl-8-chloro-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (199.9 mg, 0.656 mmol) and potassium carbonate (453 mg, 3.26 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours, heated to 60°C

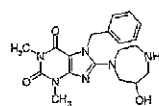
15 for 3 hours, heated to 95°C for 5 hours and heated to 120°C for 2 hours. The suspension was allowed to cool to room temperature and white salts were filtered off. The filtrate was evaporated and purified by chromatography on silica, using 5% methanol in dichloromethane as the eluent. Fractions containing the product were evaporated and purified by preparative HPLC (method A2;  $R_t$  = 2.52 min.) to afford 8 mg of the title

20 compound as a yellow oil in 1% yield.

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  7.30 (3H, m); 7.14 (2H, d); 5.53 (2H, s); 3.80-3.05 (16H, m); 2.09 (1H, m). HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 399 ( $M+1$ );  $R_t$  = 1.75 min.

#### Example 2

7-Benzyl-8-(6-hydroxy-1,4-diazepan-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione, TFA



25

Step A: Preparation of 1,4-dibenzyl-1,4-diazepan-6-ol (2A)

*N,N*-dibenzylethylenediamine (4.9 ml, 20.8 mmol) was dissolved in toluene (200 ml), triethylamine (8.94 ml, 64.5 mmol), and 1,3-dibromo-2-propanol (4.53 g, 20.8 mmol) was added. The reaction mixture was heated to reflux for 4 days. The solvents were

30 evaporated and the remaining was redissolved in water (150 ml) and ethyl acetate (150

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

65

ml). The aqueous layer was acidified with 6N hydrochloric acid until pH=2, and the layers were separated. The aqueous layer was washed with 3 x 100 ml of ethyl acetate and the combined organic material was dried with sodium sulphate, filtered and the solvent was evaporated. The crude product was purified by chromatography on silica, using 5%

5 methanol in dichloromethane as the eluent. Fractions containing the product were evaporated, to afford 3.59 g of 2A as an yellow oil in 59% yield.

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ 7.30 (10H, m); 3.81 (1H, m); 3.67 (4H, s); 2.90 (2H, dd); 2.74-2.60 (8H, m). HPLC-MS (Method B): *m/z* = 297 (M+1); *R*<sub>t</sub> = 1.49 min.

10 Step B: Preparation of [1,4]diazepan-6-ol, HOAc (2B)

1,4-Dibenzyl-[1,4]diazepan-6-ol (2A) (873 mg, 2.95 mmol) was hydrogenated for 21 days as described in example 1, step C. The reaction mixture was filtered twice, and the solvents were evaporated to afford 420 mg of 2B, as yellow crystals in 60% yield.

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ 4.07 (1H, m); 3.61 (1H, m); 3.27-2.98 (8H, m); 1.92 (6H, s). HPLC-MS (Method B): *m/z* = 117 (M+1); *R*<sub>t</sub> = 0.36 min.

Step C: Preparation of 7-Benzyl-8-(6-hydroxy-[1,4]diazepan-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione, TFA (2)

[1,4]Diazepan-6-ol acetate (2B) (116 mg, 0.49 mmol) and 7-benzyl-8-chloro-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione (100 mg, 0.33 mmol) were dissolved in 2-propanol (20 ml) and triethylamine (0.68 ml, 4.9 mmol) and the mixture was subjected to micro waves (150°C, 6 bar, 300 W, 8 hours). The solvents were evaporated and the remaining was redissolved in dichloromethane (20 ml) and water (20 ml). The aqueous layer was acidified with potassium hydrogen sulfate until pH=2. The aqueous layer was separated and aqueous sodium hydroxide was added until pH=12. The aqueous layer was extracted with 3 x 50 ml of dichloromethane, and the combined organic material were added excess trifluoroacetic acid, and evaporated, to afford 123 mg of the title compound as a brown oil in 75% yield.

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ 7.31 (3H, m); 7.14 (2H, m); 5.59 (2H, s); 4.23 (1H, m); 3.27-4.02 (14H, m). HPLC-MS (Method B): *m/z* = 385 (M+1); *R*<sub>t</sub> = 1.52 min.

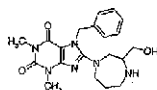
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

66

**Example 3**

7-Benzyl-6-(3-hydroxymethyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione, TFA



- 5 **Step A: Preparation of 1,4-dibenzyl-1,4-diazepan-2-carboxylic acid methyl ester (3A)**  
*N,N*-Dibenzylpropane-1,3-diamine (Sandstroem, J. et al, Tetrahedron; EN; 34; 1978; 371-378) (2.0 g, 7.86 mmol), methyl 2,3-dibromopropionate (1.28 ml, 7.86 mmol), and potassium carbonate (2.17 g, 15.72 mmol) were dissolved in dry dimethylformamide (125 ml) and methanol (20 ml) and the mixture was heated to reflux for 5 days. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and water (200 ml) and ethyl acetate (200 ml) were added. The aqueous layer was extracted with 2 x 200 ml of ethyl acetate, and the combined organic layers were dried with sodium sulfate, filtered and the solvent was evaporated. The crude product was purified by chromatography on silica, using a mixture of ethyl acetate and heptane 1:6 as the eluent. Fractions containing the product were evaporated, to afford 180 mg of 3A as a clear oil in 7% yield.
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29 (10H, m); 3.71 (3H, s); 3.62 (4H, s); 3.33-2.51 (7H, m); 1.74 (2H, m). HPLC-MS (Method B): *m/z* = 339 (M+1); R<sub>t</sub> = 2.76 min.

- 20 **Step B: Preparation of (1,4-dibenzyl-1,4-diazepan-2-yl)-methanol (3B)**  
 1,4-Dibenzyl-1,4-diazepan-2-carboxylic acid methyl ester (3A) (180 mg, 0.53 mmol) was reduced and purified by the method described in example 1, step B, to afford 189 mg of 3B as a yellow oil in 100% yield.
- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31 (10H, m); 3.87 (2H, dd); 3.62 (2H, s); 3.43 (2H, d); 3.03-2.43 (7H, m); 1.74 (2H, m). HPLC-MS (Method B): *m/z* = 311 (M+1); R<sub>t</sub> = 1.54 min.

- 25 **Step C: Preparation of (1,4-diazepan-2-yl)methanol, HOAc (3C)**  
 (1,4-Dibenzyl-1,4-diazepan-2-yl)methanol was hydrogenated for 20 days as described in example 1, step C. The reaction mixture was filtered twice, and the solvents were evaporated. The crude product was crystallized from dry dichloromethane and diethyl ether to afford 62 mg of 3C, as white crystals in 46% yield.
- 30 <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): δ 3.05-2.80 (9H, m); 1.93 (9H, s); 1.27 (2H, m). HPLC-MS (Method B): *m/z* = 131 (M+1); R<sub>t</sub> = 0.29 min.

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

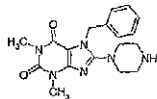
67

Step D: Preparation of 7-benzyl-8-(3-hydroxymethyl-1,4-diazepan-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione, TFA (3)

([1,4]Diazepan-2-yl)methanol acetate (3C) (62 mg, 0.25 mmol) and 7-benzyl-8-chloro-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione (50.3 mg, 0.17 mmol) was subjected to micro waves (150°C, 11 bar, 300 W, 12 hours) as described in example 2, step C. The solvents were evaporated and the crude product was purified by preparative HPLC (method A2;  $R_t$  = 6.90 min.) to afford 8 mg of the title compound as an yellow oil in 12% yield. HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 399 ( $M+1$ );  $R_t$  = 1.78 min.

10 **Example 4** (General procedure (A))

7-Benzyl-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione, TFA



Step A: Preparation of 7-benzyl-8-chloro-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (4A)

8-Chloro-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (2.0g, 9.3mmol) was dissolved in DMF (50 ml)  $K_2CO_3$  (2.57g, 18.6mmol) and benzyl bromide (1.75g, 10.3 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 15 hours at room temperature. The reaction mixture was evaporated *in vacuo* the residue was dissolved in DCM:H<sub>2</sub>O (1:1) (100 ml) the water phase was extracted with DCM (50ml) the combined organic phase was dried with  $MgSO_4$ , filtered and evaporation gave 4A as a white crystalline compound. Yield: 2.92g. Mp:

20 145.7-147.1°C.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.2-7.4 (m, 5H); 5.15 (s, 2H); 9.55 (s, 3H); 3.4 (s, 3H).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  154.8, 151.6, 147.7, 139.1, 135.3, 129.3, 128.9, 128.4, 108.1, 49.8, 30.2, 28.5. HPLC-MS (Method B):  $M+1$  = 305;  $R_t$  = 1.9 min.

HPLC (Method D; MeCN: buffer 1:1)  $R_t$  = 7.19 min; purity > 99%.

25

Step B: Preparation of 4-(7-Benzyl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-purine-8-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butylate (4B)

7-Benzyl-8-chloro-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (4A) (1.0 g, 3.3mmol) was dissolved in ethanol (30ml) piperazine-1-carboxylic acid tert-butylate (0.73g, 3.9mmol) and TEA (0.66g, 0.1ml, 6.6mmol) were added and the reaction mixture was heated for 72

30

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

68

hours at 120 °C in a sealed vessel. The reaction mixture was evaporated and the remaining oil was purified on a silica gel column using (DCM, MeOH) (39:1) as eluent giving 0.93g of 4B as a yellow oil. Yield: 62%.

HPLC (Method D; MeCN: buffer 1:1)  $R_t$  = 13.15 min; purity > 96%.

5  $R_t$  = 13.15 min. > 96 % purity (Method D: MeCN: buffer (1:1) pH = 3  $H_3PO_4$ )

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.2-7.3 (m, 5H); 5.4 (s, 2H); 3.5 (s, 3H); 3.45 (m, 4H); 3.35 (s, 3H); 3.1 (m, 4H); 1.5 (s, 9H).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  155.0; 158.4; 151.9; 154.8; 147.8; 136.9; 129.1; 128.8; 128.2; 127.1; 105.3; 80.4; 50.6; 48.9; 43.3 (broad); 30.0; 28.7; 28.1.

10

Step C: Preparation of 4-(7-Benzyl-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione, TFA (4):

4-(7-Benzyl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-purine-8-yl) -piperazine-1-

15 carboxylic acid tert-butylate (4B) (188mg, 0.41mmol) was dissolved in TFA (10ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was evaporated *in vacuo*. The remaining oil was crystallised from acetone/ether. The title compound was isolated as the white TFA salt 170 mg. Yield: 89%. Mp: 217-19°C decomposes.

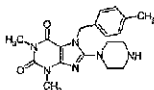
HPLC (Method D; MeCN: buffer 1:1)  $R_t$  = 2.98 min; purity > 99%.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.15-7.4 (m, 5H); 5.4 (s, 2H); 3.45 (s, 3H); 3.4 (broad d, 2H); 3.15

20 (broad d, 2H); 3.05 (s, 3H). HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 355 ( $M+1$ );  $R_t$  = 1.699 min; TIC area = 100%

**Example 5** (General procedure (A))

1,3-Dimethyl-7-(4-methylbenzyl) -8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. HCl

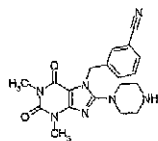
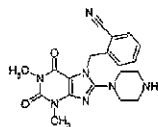


25 HPLC-MS (Method C)  $m/z$  = 369 ( $M+1$ );  $R_t$  = 1.319 min.

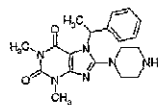
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

69

**Example 6** (General procedure (A))3-{(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl} benzonitrile.  
TFA5 HPLC-MS (Method C)  $m/z = 380$  ( $M+1$ );  $R_t = 1.22$  min.**Example 7** (General procedure (A))2-{(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl)-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl} benzonitrile.  
TFA10 HPLC-MS (Method C)  $m/z = 380$  ( $M+1$ );  $R_t = 1.18$  min.**Example 8** (General procedure (A))

1,3-Dimethyl-7-(1-phenylethyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z = 369$  ( $M+1$ );  $R_t = 2.47$  min



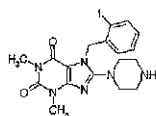
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

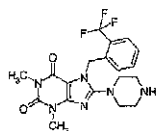
70

**Example 9** (General procedure (A))

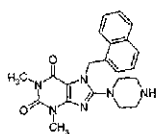
7-(2-Iodobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z$  = 481 (M+1);  $R_t$  = 1.43 min.5 **Example 10** (General procedure (A))

1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(2-trifluoromethylbenzyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z$  = 423 (M+1);  $R_t$  = 1.44 min.10 **Example 11** (General procedure (A))

1,3-Dimethyl-7-naphthalen-1-ylmethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z$  = 405 (M+1);  $R_t$  = 1.55 min.

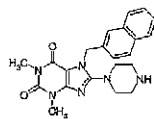
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

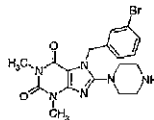
71

**Example 12** (General procedure (A))

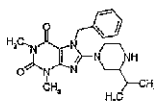
1,3-Dimethyl-7-naphthalen-2-ylmethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z$  = 405 ( $M+1$ );  $R_t$  = 1.51 min.**5 Example 13** (General procedure (A))

7-(3-Bromobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z$  = 434 ( $M+1$ );  $R_t$  = 1.33 min.**Example 14** (General procedure (A))

10 7-Benzyl-8-(3-isopropylpiperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. HCl



The piperazine moiety was prepared according to the general procedure for preparation of piperazine derivatives.

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.1-7.4 (m; 5H); 5.4 (s; 2H); 3.55 (s; 3H); 3.35 (s; 3H); 3.3 (s br; 1H); 2.9-3.05 (m; 3H); 2.65 (t; 1H); 2.45 (dt, 1H); 2.1 (s br; 1H); 1.5 (p; 1H); 0.9 (d; 3H); 0.75 (d; 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.17; 154.98; 152.12; 148.18; 137.12; 129.15; 128.07; 126.94; 105.33; 80.88; 54.64; 51.04; 49.08; 45.90; 31.42; 30.12; 28.17; 19.21; 19.03.

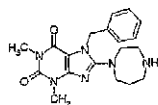
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

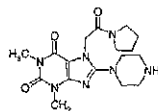
72

**Example 15** (General procedure (C))

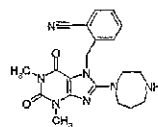
7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method B);  $m/z$  = 363;  $R_t$  = 1.75 min. TIC area= 100%**5 Example 16** (General procedure (C))

1,3-Dimethyl-7-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. HCl

HPLC-MS (Method B);  $m/z$  = 376;  $R_t$  = 2.66 min. + 0.47min; Area: 47+53%**10 Example 17** (General procedure (C))

2-(6-[1,4]Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-benzonitrile. HCl

**Step A**

- 15 2-(6-Chloro-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl) benzonitrile (0.5g, 1.5 mmol) and homopiperazine (0.45g, 4.5mmol) and TEA (0.77ml; 7.5 mmol) was heated in 2-propanol in a closed vessel in a micro wave oven at 150°C for 4 hours. The reaction mixture was *evaporated in vacuo*. The remaining oil was purified on a silica gel column with DCM/MeOH (3:1) as eluent, giving the title compound as an oil. The oil was dissolved
- 20 in DCM (3 ml) and hydrochloride in ether was added. Yield 632 mg white crystals. Mp: 160.8-162.3°C.

WO 02/02560

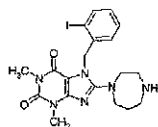
PCT/DK01/00467

73

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): δ 7.75 (dd; 1H); 7.65 (dt; 1H); 7.4 (t; 1H); 7.1 (d; 1H); 5.85 (s; 2H); 3.55-3.65 (s; 2H); 3.5 (s; 3H); 3.2 (s; 3H); 3.1 (t; 2H); 2.9 (t; 2H); 1.9 (t; 2H).

**Example 18** (General procedure (C))

8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione, HCl



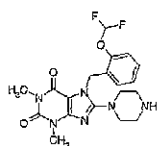
5

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (d; 1H); 7.25 (t; 1H); 6.95 (t; 1H); 5.45 (s; 2H); 3.55 (s; 3H); 3.35-3.5 (m; 2H); 3.35 (s; 3H); 2.7-3.1 (m; 6H); 1.75 (m; 2H).

**Example 19** (General procedure (A))

7-(2-Difluoromethoxy-benzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione.

10 TFA

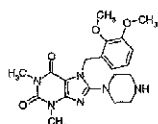


HPLC-MS (Method B): *m/z* = 421; *R<sub>t</sub>* = 3.72 min. area: 100%

**Example 20** (General procedure (A))

7-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione.

15 TFA



HPLC-MS (Method B): *m/z* = 415; *R<sub>t</sub>* = 3.65 min. area: 100%.

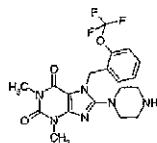
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

74

**Example 21** (General procedure (A))

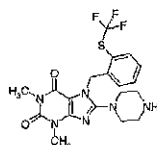
1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(2-trifluoromethoxy-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



5 HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 439;  $R_t$  = 2.75 min. area 99%

**Example 22** (General procedure (A))

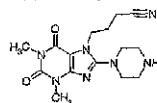
1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(2-trifluoromethylsulfanyl-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



10 HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 455;  $R_t$  = 4.17 min. area 99%

**Example 23** (General procedure (A))

4-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-yl)-butyronitrile. TFA



HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 332;  $R_t$  = 2.45 min. area 99,7%

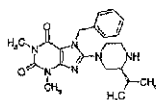
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

75

**Example 24** (General procedure (A))

(R) -7-Benzyl-8-(3-isopropylpiperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

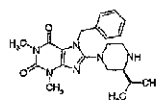


The piperazine moiety was prepared according to the general procedure for preparation of  
 5 piperazine derivatives.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.2-7.35 (m; 3H) 7.15 (dd; 2H); 5.4 (s; 2H); 3.6 (s; 3H); 3.35 (s; 3H);  
 3.3 (m; 5H); 3.1 (m; 2H); 1.8 (p; 1H); 0.9 (d; 3H); 0.75 (d; 3H). HPLC-MS (Method B): *m/z*  
 = 397 (M+1); *R<sub>t</sub>* = 2.06 min.

**Example 25** (General procedure (A))

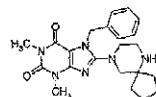
10 (S) -7-Benzyl-8-(3-isopropylpiperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione.  
 TFA



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 11.4 (broad s; 2.5H); 7.25-7.4 (m; 3H); 7.15 (dd; 2H); 5.4 (s; 2H); 3.6  
 (s; 3H); 3.25-3.5 (m; 7H); 3.0-3.2 (m; 2H); 1.8 (p; 1H); 0.85 (d; 3H); 0.7 (d; 3H). HPLC-MS  
 15 (Method B): *m/z* = 397 (M+1); *R<sub>t</sub>* = 2.08 min.

**Example 26** (General procedure (A))

7-Benzyl-8-(6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA



The piperazine moiety was prepared according to the general procedure for preparation of  
 20 piperazine derivatives.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.0 (broad s; 2H); 8.9 (broad s; 2H); 7.25-7.4 (m; 3H); 7.1 (d; 2H);  
 5.4 (s; 2H); 3.55 (s; 3H); 3.35-3.4 (m; 5H); 3.1-3.3 (m; 4H); 1.6-1.85 (m; 6H); 1.3 (m; 2H).  
 HPLC-MS (Method B): *m/z* = 409 (M+1); *R<sub>t</sub>* = 2.11 min.

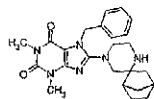
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

76

**Example 27** (General procedure (A))

7-Benzyl-3-(piperazin-3-yl-spiro-3'-bicyclo[2,2,1]heptane-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA



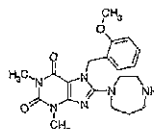
5 The piperazine moiety was prepared according to the general procedure for preparation of piperazine derivatives.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 11.1 (broad s; 1H); 8.9 (broad s; 1H); 7.25-7.4 (m; 3H); 7.1 (dd; 2H); 5.45 (s; 2H); 3.5 (s; 3H); 3.15-3.4 (m; 9H); 2.2-2.3 (d; 2H); 1.1-1.6 (m; 7H); 0.9 (d; 1H).  
HPLC-MS (Method B): *m/z* = 435 (M+1); *R<sub>t</sub>* = 2.34 min.

10

**Example 28** (General procedure (A))

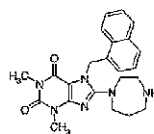
8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-methoxy-benzyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



15 HPLC-MS (Method B): *m/z* = 399; *R<sub>t</sub>* = 1.93 min. UV area=98.63%

**Example 29** (General procedure (A))

8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(1,3-dimethyl-7-naphthalen-1-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



20 HPLC-MS (Method B): *m/z* = 419; *R<sub>t</sub>* = 2.26 min. UVarea= 99.7%.

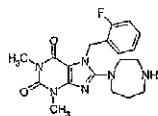
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

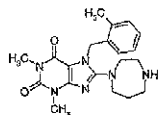
77

**Example 30** (General procedure (A))

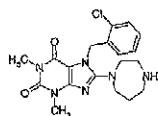
8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-fluoro-benzyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method B):  $m/z = 387$ ;  $R_t = 1.86$  min. UVarea= 94.4%.**5 Example 31** (General procedure (A))

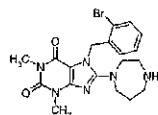
8-[1,4]Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-7-(2-methyl-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method B):  $m/z = 383$  ( $M+1$ );  $R_t = 1.99$  min. UVarea=97.88%.**Example 32** (General procedure (A))

10 7-(2-Chloro-benzyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method B):  $m/z = 403$ ; 405; 406; ( $M+1$ );  $R_t = 1.97$  min. UVarea= 98.93.**Example 33** (General procedure (A))

7-(2-Bromo-benzyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



15

HPLC-MS (Method B):  $m/z = 447$ ; 450; ( $M+1$ );  $R_t = 2.09$  min. UVarea= 98.51.



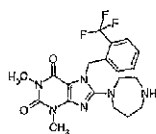
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

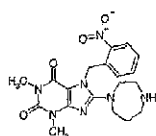
78

**Example 34** (General procedure (A))

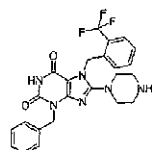
8-[1,4]Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-7-(2-trifluoromethyl-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA

5 HPLC-MS (Method B):  $m/z = 437$  ( $M+1$ );  $R_t = 2.20$  min. UV area=99.50%.**Example 35** (General procedure (A))

8-[1,4]Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-7-(2-nitro-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. HCl

HPLC-MS (Method B):  $m/z = 437$  ( $M+23$ );  $R_t = 2.23$  min. UV area= 100%.10 **Example 36** (General procedure (B))

3-Benzyl-8-piperazin-1-yl-7-(2-trifluoromethyl-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.12 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 7.86-7.71 (d, 2H); 7.71-7.45 (m, 2H); 7.45-7.23 (m, 5 H); 7.08-6.98 (d, 1 H); 5.46 (s, 1H); 5.10 (s, 1H); 3.34-3.01 (m, 4H)

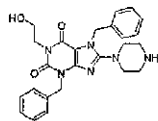
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

79

**Example 37** (General procedure (B))

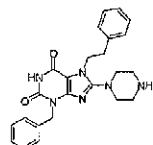
3,7-Dibenzyl-1-(2-hydroxy-ethyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.86 (s br, 2H); 7.40-7.18 (m, 10H); 5.41 (s, 2H); 5.13 (s, 2H); 3.93 (t, 2H); 3.45 (t, 2H); 3.31 (s br, 4H); 3.19 (s br, 4H).

**Example 38** (General procedure (B))

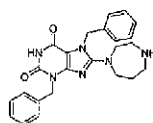
3-Benzyl-7-phenethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.11 (s, 1H); 8.79 (s br, 2H); 7.40-7.05 (m, 10H); 5.02 (s, 2H); 4.30 (t, 2H); 3.09 (s br, 8H); 3.03 (t, 2H).

**Example 39** (General procedure (B))

3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.67-6.92 (m, 10H); 5.42 (s, 2H); 5.04 (s, 2H); 3.89-3.35 (m, 5H); 2.96-2.35 (m, 5H); 1.68 (s, 2H). HPLC-MS *m/z* = 431

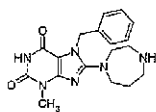
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

80

**Example 40** (General procedure (B))

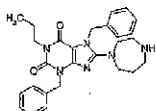
7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.89 (s, 1H); 9.19 (s, 2H); 7.46-7.00 (m, 5H) 5.42 (s, 2H) 3.67 (s, 3H); 3.53-3.40 (m, 2H); 3.32 (s, 3H); 3.23 (s br, 2H); 3.14 (s, 2H); 2.00 (m, 2H) HPLC-MS *m/z* = 355

**Example 41** (General procedure (B))

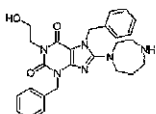
3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.67 (s br, 2H); 7.45-7.06 (m, 10H); 5.46 (s, 2H) 5.12 (s, 2H) 3.79 (t, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.50 (m, 2H); 3.27 (s br, 2H) 3.16 (s br, 2H); 1.98 (m, 2H); 1.52 (m, 2H); 0.81 (t, 3H).

**Example 42** (General procedure (B))

3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-(2-hydroxy-ethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.79 (s, 2H); 7.41- 7.22 (m, 8H); 7.20- 7.07 (m, 2H); 5.47 (s, 2H); 5.12 (s, 2H); 4.00-3.98 (t, 2H); 3.73-3.61 (m, 2 H); 3.54-3.40 (m, 4H) 3.27 (s, 2H); 3.15 (s, 2H) 1.98 (s, 2H)

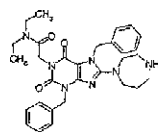
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

81

**Example 43** (General procedure (B))

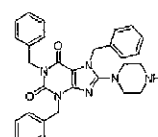
2-(3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-purin-1-yl) -N,N-diethyl-acetamide



5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.67 (s br, 2H); 7.41-7.20 (m, 8H); 7.16-7.03 (m, 2H); 5.47 (s, 2H); 5.13 (s, 2H); 4.64 (s, 2H); 3.69 (s br, 2H); 3.51 (t, 2H) 3.44-3.10 (m, 7H); 2.67 (s, 1H); 1.98 (s br, 2H); 1.16 (t, 3H) 0.99 (t, 3H)

**Example 44** (General procedure (B))

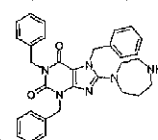
1,3,7-Tribenzyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.83 (s br, 2H); 7.48-7.16 (m, 15H); 5.40 (s, 2H); 5.14 (s, 2H); 5.02 (s, 2H); 3.20 (s br, 4H).

**Example 45** (General procedure (B))

1,3,7-Tribenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.76 (s br, 2H); 7.58-7.04 (m, 15H); 5.48 (s, 2H) 5.13 (s, 2H); 5.03 (s, 2H); 3.70 (s br, 2H); 3.52 (t, 2H); 3.29 (s br, 2H); 3.17 (s br, 2H); 1.99 (s br, 2H)

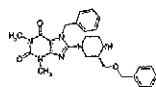
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

82

**Example 46** (General procedure (A))

(S) -7-Benzyl-8-(3-benzoyloxymethylpiperazin-1-yl) -1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione



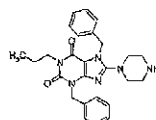
- 5 The piperazine moiety was prepared according to the general procedure for preparation of piperazine derivatives.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.1-7.45 (m; 5H); 5.35 (s br; 2H); 4.5 (s; 2H); 3.5 (s; 3H); 3.35 (s; 3H); 3.2-3.0 (m; 3H); 2.7-3.1 (m; 5H); 2.25 (s br; 1H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 156.92; 155.07;

- 15 152.11; 148.12; 138.22; 137.06; 129.16; 128.85; 128.22; 126.16; 126.15; 127.21; 105.35;  
20 73.89; 72.07; 54.65; 53.68; 53.30; 51.41; 49.11; 45.14; 30.14; 28.22.

**Example 47** (General procedure (B))

3,7-Dibenzyl-8-piperazin-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA

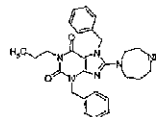


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.95 (s br, 2H); 7.40-7.20 m, 10 H; 5.40 (s, 2H); 5.13 (s, 2H); 3.79

- 15 (t, 2H); 3.32 (m, 4H); 3.20 (m, 4H); 1.50 (sextet, 2H); 0.81 (t, 3H). HPLC-MS (Method C):  
*m/z* = 459 (M+1); R<sub>t</sub> = 4.62 min

**Example 48** (General procedure (B))

3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



- 20 HPLC-MS (Method C): *m/z* = 473 (M+1); R<sub>t</sub> = 4.72 min

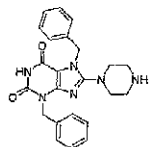
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

83

**Example 49** (General procedure (B))

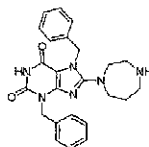
3,7-Dibenzyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.05 (s, 1H); 8.72 (s, br 2H); 7.40-7.20 (m, 10H); 5.37 (s, 2H);  
5 5.07 (s, 2H). HPLC-MS (Method C): *m/z* = 417 (M+1); *R*<sub>t</sub> = 3.69 min

**Example 50** (General procedure (B))

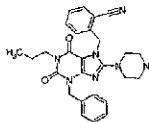
3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



DMSO *d*<sub>6</sub> δ=10.90 (s, 1H); 8.85 (s br, 2H); 7.40-7.20 (m, 8H); 7.14 (d, 2H); 5.43 (s, 2H);  
10 5.06 (s, 2H); 3.65 (m, 2H); 3.48 (m, 2H); 3.26 (m, 2H); 3.16 (s br, 2H); 1.97 (m, 2H)  
HPLC-MS (Method C): *m/z* = 431 (M+1); *R*<sub>t</sub> = 3.83 min

**Example 51** (General procedure (B))

2-(3-Benzyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl) - benzonitrile



15

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.79 (s br, 2H); 7.88 (d, 1H); 7.64 (t, 1H); 7.48 (t, 1H); 7.42-7.25  
(m, 5H); 7.15 (d, 1H); 5.56 (s, 2H); 3.73 (t, 2H); 1.48 (q, 2H); 0.77 (t, 3H). HPLC-MS  
(Method C): *m/z* = 484 (M+1); *R*<sub>t</sub> = 4.56 min

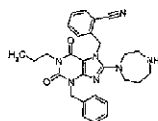
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

84

**Example 52** (General procedure (B))

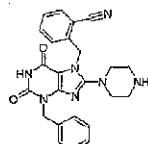
2-(3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-2,6-dioxo-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-benzonitrile



5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.66 (s br, 2H); 7.89 (d, 1H); 7.65 (t, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.42-7.10 (m, 5H); 7.12 (d, 1H); 5.59 (s, 2H); 5.14 (s, 2H); 3.78-3.65 (m, 4H); 3.48 (t, 2H); 3.31 (s br, 2H); 3.19 (s br, 2H); 2.00 (m 2H); 1.45 (q, 2H); 0.77 (t, 3H).

**Example 53** (General procedure (B))

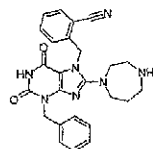
2-(3-Benzyl-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-benzonitrile



10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.02 (s, 1H); 8.73 (s br 2H); 7.88 (d, 1H); 7.66 (t, 1H); 7.50 (t, 1H); 7.40-7.25 (m, 5H); 7.16 (d, 1H); 5.53 (s, 2H); 5.08 (s, 2H); 3.38 (s br, 4H); 3.20 (s br, 4H)

**Example 54** (General procedure (B))

15 2-(3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-benzonitrile



WO 02/02560

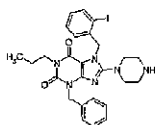
PCT/DK01/00467

85

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.90 (s, 1H); 8.67 (s br, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.67 (t, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.44-7.25 (m, 5H); 7.12 (d, 1H); 5.56 (s, 2H); 5.07 (s, 2H); 3.68 (m, 2H); 3.46 (m, 2H); 3.36 (s br, 2H); 3.19 (s br, 2H); 1.89 (m, 2H).

**Example 55** (General procedure (B))

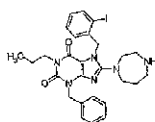
- 5 3-Benzyl-7-(2-iodo-benzyl)-8-piperazin-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.71 (s br, 2H); 7.93 (d, 1H); 7.42-7.25 (m, 6H); 7.09 (d, 1H); 6.8 (d, 1H); 5.28 (s, 2H); 5.17 (s, 2H); 3.75 (t, 2H); 3.16 (s br, 4H); 1.48 (q, 2H); 0.79 (t, 3H).

**Example 56** (General procedure (B))

- 10 3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.64 (s br, 2H); 7.93 (d, 1H); 7.44-7.25 (m, 6H); 7.09 (t, 1H); 6.76 (d, 1H); 5.29 (s, 2H); 5.16 (s, 2H); 3.75 (t, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.41 (m, 2H); 3.16 (m, 2H);

- 15 1.95 (m, 2H); 1.49 (q, 2H); 0.80 (t, 3H). HPLC-MS (Method C): *m/z* = 569 (M+1); *R<sub>t</sub>* = 4.86 min



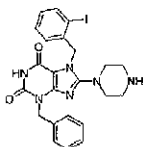
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

86

**Example 57 (General procedure (B))**

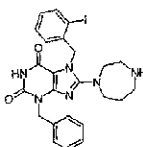
3-Benzyl-7-(2-iodo-benzyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.03 (s, 1H); 8.71 (s br, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.42-7.28 (m, 6H); 7.08 (d, 1H); 6.81 (d, 1H); 5.26 (s, 2H); 5.10 (s, 2H); 3.15 (s br 4H).

**Example 58 (General procedure (B))**

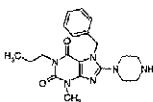
3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.91 (s, 1H); 8.64 (s br, 2H); 7.93 (d, 1H); 7.44-2.25 (m, 6H); 7.09 (d, 1H); 6.75 (d, 1H); 5.27 (s, 2H); 5.09 (s, 2H); 3.65 (m, 2H); 3.39 (m, 1H); 3.30-3.22 (m, 3H); 3.15 (s br 2H); 1.94 (m, 2H).

**Example 59**

7-Benzyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.77 (s br 2H); 7.37-7.25 (m, 3H); 7.21 (d, 2H); 5.40 (s, 2H); 3.80 (t, 2H); 3.21 (s br 4H); 1.53 (q, 2H); 0.83 (t, 3H).

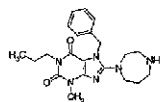
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

87

**Example 80** (General procedure (B))

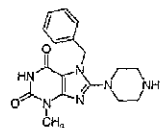
7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.66 (s br, 2H); 7.40-7.25 (m, 3H); 7.12 (d, 2H); 5.46 (s, 2H); 3.80 (t, 2H); 3.66 (m, 2H); 3.50 (m, 2H); 3.28 (m, 2H); 3.17 (s br, 2H); 1.99 (m, 2H); 1.53 (q, 2H); 0.63 (t, 3H).

**Example 61** (General procedure (B))

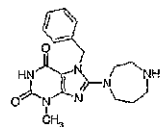
7-Benzyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.97 (s, 1H); 8.66 (s br) 7.40-7.25 (m, 3H); 7.21 (d, 2H); 5.37 (s, 2H).

**Example 62** (General procedure (B))

7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.84 (s, 1H); 8.61 (s br 2H); 7.40-7.25 (m, 3H); 7.13 (d, 2H); 5.43 (s, 2H); 3.65 (m, 2H); 3.47 (m, 2H); 3.17 (m, 2H); 1.98 (m, 2H).

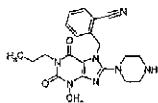
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

88

**Example 63** (General procedure (B))

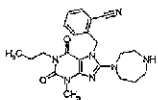
2-(3-Methyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl) - benzonitrile



5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.78 (s br, 2H); 7.88 (d, 1H); 7.63 (t, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.08 (d, 1H); 5.55 (s, 2H); 3.73 (t, 2H); 3.22 (s br, 4H); 1.47 (q, 2H); 0.78 (t, 3H).

**Example 64** (General procedure (B))

2-(8-[1,4]Diazepan-1-yl-3-methyl-2,6-dioxo-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl) - benzonitrile

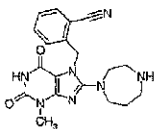


10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.66 (s br, 2H); 7.89 (d, 1H); 7.65 (t, 1H); 7.50 (t, 1H); 7.06 (d, 1H); 5.58 (s, 2H); 3.78 (t, 2H); 3.69 (m, 2H); 3.47 (m, 2H); 3.42 (s, 3H); 3.21 (m, 2H); 2.00 (m, 2H); 1.48 (sextet, 2H); 0.78 (t, 3H).

**Example 65** (General procedure (B))

15 2-(8-[1,4]Diazepan-1-yl-3-methyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl) - benzonitrile



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.84 (s, 1H); 8.94 (s br, 1H); 8.69 (s br, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.66 (t, 1H); 7.50 (t, 1H); 7.06 (d, 1H); 5.56 (s, 2H); 3.68 (m, 2H); 3.46 (m, 2H); 3.42 (s, 3H).

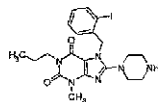
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

89

**Example 66** (General procedure (B))

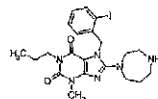
7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.73 (s br, 2H); 7.82 (d, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.07 (t, 1H); 6.70 (d, 1H);  
5.28 (s, 2H); 3.75 (t, 2H); 3.44 (s, 3H); 3.17 (s br, 4H); 1.49 (sextet, 2H); 0.80 (t, 3H).

**Example 67** (General procedure (B))

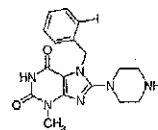
8-{1,4}Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.66 (s br, 2H); 7.93 (d, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.08 (t, 1H); 6.69 (d, 1H);  
5.30 (s, 2H); 3.76 (t, 2H); 3.43 (s, 3H); 3.28 (m, 2H); 3.17 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 1.50  
(sextet, 2H); 0.81 (t, 3H).

**Example 68** (General procedure (B))

7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.96 (s, 1H); 8.72 (s br); 7.72 (d, 1H); 7.34 (t, 1H); 7.07 (t, 1H);  
6.73 (d, 1H); 5.26 (s, 2H); 3.15 (m, 4H).

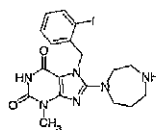
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

90

**Example 69** (General procedure (B))

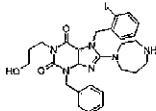
8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.84 (s, 1H); 8.62 (s br, 2H); 7.93 (d, 1H); 7.36 (t, 1H); 7.08 (t, 1H); 6.69 (d, 1H); 5.28 (s, 2H); 3.65 (dm, 2H); 3.39 (m, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.16 (m, 2H); 1.94 (m, 2H).

**Example 70** (General procedure (B))

3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-(3-hydroxy-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA

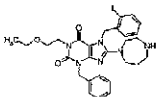


10

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (Selected peaks) 8.62 (s br, 2H); 7.88 (d, 1H); 7.40-7.20 (m, 7H); 7.04 (t, 1H); 6.71 (d, 1H); 5.23 (s, 2H); 5.10 (s, 2H);

**Example 71** (General procedure (B))

3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-(2-ethoxy-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (Selected peaks) 8.62 (s br, 2H); 7.88 (d, 1H); 7.40-7.20 (m, 7H); 7.04 (t, 1H); 6.71 (d, 1H); 5.24 (s, 2H); 5.101 (s, 2H); 0.93 (t, 3H).

WO 02/02560

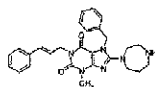
PCT/DK01/00467

91

**Example 72** (General procedure (B))

7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-(3-phenyl-allyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione.

TFA

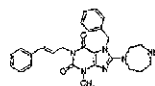


5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.66 (s br, 2H); 7.50-7.20 (m) 7.14 (d, 2H); 6.46 (d, 1H); 6.27 (dt, 1H); 5.47 (s, 2H); 4.61 (d, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.50 (m, 2H); 3.43 (s, 3H); 3.17 (m, 2H); 2.00 (m, 2H).

**Example 73** (General procedure (B))

7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-(3-phenylallyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione.

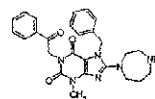
10 TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.66 (s br, 2H); 7.50-7.20 (m) 7.14 (d, 2H); 6.46 (d, 1H); 6.27 (dt, 1H); 5.47 (s, 2H); 4.61 (d, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.50 (m, 2H); 3.43 (s, 3H); 3.17 (m, 2H); 2.00 (m, 2H).

**Example 74** (General procedure (B))

7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.62 (s br, 2H); 8.05 (d, 2H); 7.71 (t, 1H); 7.58 (t, 2H); 7.40-7.25 (m, 3H); 7.13 (d, 3H); 5.46 (s, 2H); 5.35 (s, 2H); 3.71 (m, 2H); 3.53 (m, 2H); 3.44 (s, 3H); 3.20 (m, 2H); 2.01 (m, 2H).

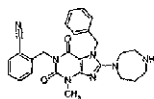
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

92

**Example 75** (General procedure (B))

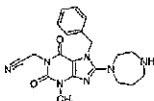
2-(7-Benzyl-6-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-purin-1-ylmethyl) - benzonitrile



5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.66 (s br, 2H); 7.81 (d, 1H); 7.61 (t, 1H); 7.44 (t, 1H); 7.40-7.25 (m, 3H); 7.18 (d, 1H); 7.14 (d, 2H); 5.46 (s, 2H); 5.21 (s, 2H); 3.69 (m, 2H); 3.52 (m, 2H); 3.42 (s, 3H); 3.20 (m, 2H); 2.00 (m, 2H).

**Example 76** (General procedure (B))

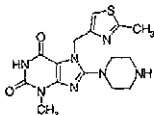
(7-Benzyl-6-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-purin-1-yl) - acetonitrile



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.66 (s br, 2H); 7.40-7.25 (m, 3H); 5.46 (s, 2H); 4.84 (s, 2H); 3.69 (m, 2H); 3.52 (m, 2H); 3.44 (s, 3H); 3.17 (m, 2H); 1.99 (m, 2H).

**Example 77** (General procedure (B))

3-Methyl-7-(2-methyl-thiazol-4-ylmethyl) -8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.99 (s, 1H); 8.88 (s br, 2H); 7.31 (s, 1H); 5.36 (s, 2H); 3.42 (m, 4H); 3.32 (s, 3H); 3.22 (s br, 4H); 2.60 (s, 3H)

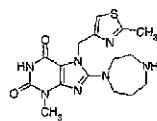
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

93

**Example 78** (General procedure (B))

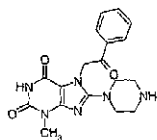
8-[1,4]Diazepan-1-yl-3-methyl-7-(2-methylthiazol-4-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.87 (s, 1H); 8.88 (s br, 2H); 7.21 (s, 1H); 5.41 (s, 2H); 3.73 (m, 2H); 3.57 (t, 2H); 3.31 (s br, 4H); 3.23 (s br, 2H); 2.61 (s, 3H); 2.51 (m, 1H); 2.04 (m, 2H); HPLC-MS *m/z* = 376

**Example 79** (General procedure (B))

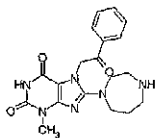
3-Methyl-7-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.00 (s, 1H); 9.69 (s br, 2H); 8.07 (d, 2H); 7.74 (t, 1H); 7.64 (t, 2H); 5.75 (s, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.29 (m, 4H); 3.24 (m, 4H). HPLC-MS *m/z* = 389

**Example 80** (General procedure (B))

8-[1,4]Diazepan-1-yl-3-methyl-7-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.88 (s, 1H); 8.87 (s br, 2H); 8.09-7.60 (m, 5H); 5.80 (s, 2H); 3.57 (t, 2H); 3.45 (t, 2H); 3.34 (s, 3H); 3.21 (t, 2H); 2.01 (m, 2H). HPLC-MS *m/z* = 389



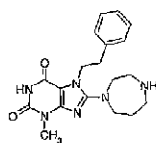
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

94

**Example 81** (General procedure (B))

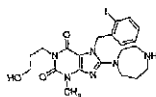
8-[1,4]Diazepan-1-yl-3-methyl-7-phenethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione, TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.89 (s, 1H); 8.87 (s br, 2H); 7.29-7.12 (m, 5H); 4.29 (t, 2H); 3.54 (m, 2H); 3.42 (t, 2H); 3.29 (s, 3H); 3.21 (s br, 2H); 3.00 (t, 2H) 2.03 (m, 2H). HPLC-MS *m/z* = 369

**Example 82** (General procedure (B))

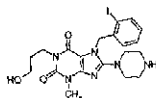
8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(3-hydroxy-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione, TFA



10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.72 (s br, 2H); 7.93 (d, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.08 (t, 1H); 6.70 (d, 1H); 5.29 (s, 2H); 3.84 (t, 2H); 3.66 (m, 2H); 3.43 (s, 3H); 3.42-3.33 (m, 4H) 3.27 (m, 2H); 3.15 (m, 2H); 1.94 (m, 2H); 1.62 (q, 2H); HPLC-MS (Method C); *m/z* = 539 (M+1); *R*<sub>t</sub> = 3.69 min

**Example 83** (General procedure (B))

1-(3-Hydroxy-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-6-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione, TFA



20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.80 (s br 2H); 7.92 (d, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.07 (t, 1H); 6.71 (d, 1H); 5.27 (s, 2H); 3.83 (t, 2H); 3.44 (s, 3H); 3.37 (t, 2H); 3.29 (m, 2H); 3.16 (m, 2H); 1.62 (q, 2H); HPLC-MS (Method C); *m/z* = 525 (M+1); *R*<sub>t</sub> = 3.53 min

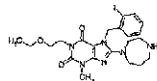
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

95

**Example 84** (General procedure (B))

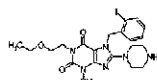
8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2-ethoxy-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione, TFA



5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.64 (s br 2H); 7.93 (d, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.08 (t, 1H); 6.69 (d, 1H); 5.28 (s, 2H); 3.96 (t, 2H); 3.66 (m, 2H); 3.16 (m, 2H); 3.43 (s, 3H); 1.01 (t, 3H). HPLC-MS (Method C): *m/z* = 553 (M+1); *R*<sub>t</sub> = 4.09 min

**Example 85** (General procedure (B))

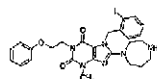
10 1-(2-Ethoxy-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione, TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.80 (s br, 2H); 7.92 (d, 1H); 7.32 (t, 1H); 7.07 (t, 1H); 6.70 (d, 1H); 5.27 (s, 2H); 3.96 (t, 1H); 3.48-3.40 (m, 5H); 3.38 (q, 2H); 3.30 (m, 4H); 3.16 (m, 4H); 1.00 (t, 3H). HPLC-MS (Method C): *m/z* = 539 (M+1); *R*<sub>t</sub> = 4.03 min

**Example 86** (General procedure (B))

15 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-(2-phenoxy-ethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione, TFA



HPLC-MS (Method C): *m/z* = 601 (M+1); *R*<sub>t</sub> = 4.73 min

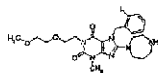
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

96

**Example 87** (General procedure (B))

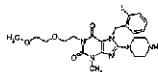
8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-1-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethyl]-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.70 (s br, 2H); 7.93 (d, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.08 (t, 1H); 6.70 (d, 1H); 5.29 (s, 2H); 3.96 (t, 2H); 3.66 (m, 2H); (3.52-3.44 (m, 4H); 3.43 (s, 3H); 3.42-3.37 (m, 2H); 3.36-3.31 (m, 2H); 3.26 (m, 2H); 3.20 (m, 5H); 1.94 (m, 2H). HPLC-MS (Method C):  $m/z$  = 583 ( $M+1$ );  $R_t$  = 3.96 min

**Example 88** (General procedure (B))

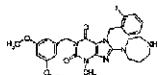
10 7-(2-iodo-benzyl)-1-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethyl]-3-methyl-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.76 (s br, 2H); 7.93 (d, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.07 (t, 1H); 6.70 (t, 1H); 5.27 (s, 2H); 3.98 (t, 2H); 3.52-3.42 (m, 4); 3.44 (s, 3H); 3.38-3.27 (m, 6H); 3.20-3.12 (m, 4H); 3.18 (s, 3H). HPLC-MS (Method C):  $m/z$  = 589 ( $M+1$ );  $R_t$  = 3.86 min

**Example 89** (General procedure (B))

8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(3,5-dimethoxy-benzyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.70 (s br, 2H); 7.91 (d, 1H); 7.34 (t, 1H); 7.07 (t, 1H); 6.74 (d, 1H); 6.34 (m, 1H); 6.32 (m, 2H); 5.30 (s, 2H); 4.91 (s, 2H); 3.69 (m, 2H); 3.66 (s, 6H); 3.44 (s, 3H); 3.42 (m, 2H); 3.28 (m, 2H); 3.17 (m, 2H); 1.95 (m, 2H). HPLC-MS (Method C):  $m/z$  = 631 ( $M+1$ );  $R_t$  = 4.72 min

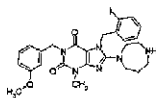
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

97

**Example 90** (General procedure (B))

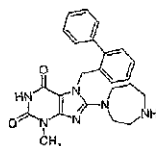
8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.70 (s br, 2H); 7.93 (d, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.18 (t, 1H); 7.08 (t, 1H); 6.80-6.70 (m, 4H); 5.30 (s, 2H); 4.95 (s, 2H); 3.68 (s, 3H); 3.44 (s, 3H); 3.42 (m, 2H); 3.28 (m, 2H); 3.16 (m, 2H); 1.95 (m, 2H). HPLC-MS (Method C): *m/z* = 601 (M+1); R<sub>t</sub> = 4.82 min

**Example 91** (General procedure (B))

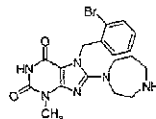
10 7-Biphenyl-2-ylmethyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.81 (s, 1H); 8.74 (s br, 2H); 7.5-7.22 (m, 9H); 5.35 (s, 2H); 5.53 (t, 2H); 8.29 (s, 3H); 3.26 (m, 2H); 3.15 (s br, 2H); 3.06 (s br, 2H); 1.82 (m, 2H). HPLC-MS *m/z* = 431

**Example 92** (General procedure (B))

7-(2-Bromo-benzyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.89 (s, 1H); 8.8 (s br, 2H); 7.74-6.74 (m, 4H); 5.37 (s, 2H); 3.66 (m, 2H); 3.40 (t, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.26 (s br, 2H); 3.16 (s br, 2H). HPLC-MS *m/z* = 435

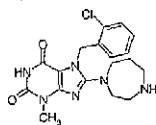
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

98

**Example 93** (General procedure (B))

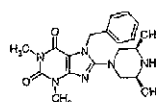
7-(2-Chloro-benzyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.88 (s, 1H); 8.83 (s br, 2H); 7.55-7.47 (m, 1H) 7.42-7.25 (m, 2H)  
 5 6.87-6.78 (m 1H); 5.43 (s, 2H); 3.66 (t, 2H); 3.41 (t, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.27 (s br, 2H); 3.16 (s br, 2H); 1.95 (m, 2H). HPLC-MS *m/z* = 389

**Example 94** (General procedure (C))

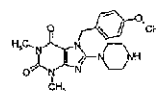
7-Benzyl-8-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione . 2HCl



10

HPLC-MS (Method B): *m/z* = 385 (*m*+1); *R*<sub>t</sub> = 1.91 min.**Example 95** (General procedure (A))

7-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA

15 HPLC-MS (Method C) *m/z* = 384 (*M*+1); *R*<sub>t</sub> = 1.24 min.

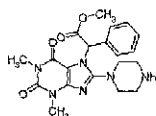
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

99

**Example 96** (General procedure (A))

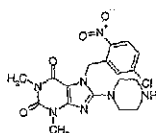
(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-yl) -phenylacetic acid methyl ester. TFA



5 HPLC-MS (Method C):  $m/z = 418$  ( $M+1$ );  $R_t = 1.31$  min.

**Example 97** (General procedure (A))

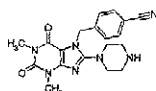
7-(5-Chloro-2-nitrobenzyl) -1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA



HPLC-MS (Method C):  $m/z = 434$  ( $M+1$ );  $R_t = 2.53$  min. Purity = 100 % (EIS)

10 **Example 98** (General procedure (A))

4-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl) benzonitrile. TFA



HPLC-MS (Method C)  $m/z = 380$  ( $M+1$ );  $R_t = 1.21$  min.

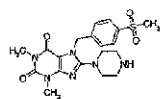
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

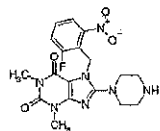
100

**Example 99** (General procedure (A))

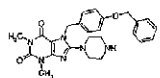
7-(4-Methanesulfonylbenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

5 HPLC-MS (Method C)  $m/z = 433$  ( $M+1$ );  $R_t = 1.05$  min.**Example 100** (General procedure (A))

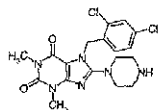
7-(2-Fluoro-6-nitrobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z = 418$  ( $M+1$ ); 1.22 min.10 **Example 101** (General procedure (A))

7-(4-Benzyloxybenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z = 461$  ( $M+1$ );  $R_t = 1.82$  min.**Example 102** (General procedure (A))

15 7-(2,4-Dichlorobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z = 425$  ( $M+2$ );  $R_t = 1.57$  min. (Chlorine isotope signal)

WO 02/02560

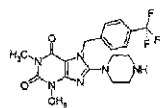
PCT/DK01/00467

101

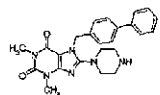
**Example 103** (General procedure (A))

1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(4-trifluoromethylbenzyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione.

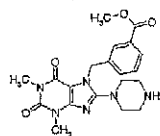
TFA

5 HPLC-MS (Method C)  $m/z = 423$  (M+1);  $R_t = 1.58$  min.**Example 104** (General procedure (A))

7-Biphenyl-4-ylmethyl-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z = 431$  (M+1);  $R_t = 1.76$  min10 **Example 105** (General procedure (A))

3-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl) benzoic acid methyl ester. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z = 413$  (M+1);  $R_t = 1.33$  min.



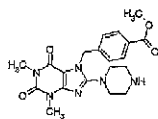
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

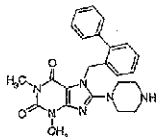
102

**Example 106** (General procedure (A))

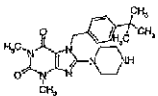
4-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl) benzoic acid methyl ester. TFA

5 HPLC-MS (Method C)  $m/z = 413$  ( $M+1$ );  $R_t = 1.31$  min.**Example 107** (General procedure (A))

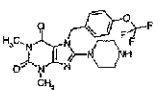
7-Biphenyl-2-ylmethyl-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z = 431$  ( $M+1$ );  $R_t = 1.55$  min.10 **Example 108** (General procedure (A))

7-(4-tert-Butylbenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z = 411$  ( $M+1$ );  $R_t = 1.78$  min.**Example 109** (General procedure (A))

15 1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(4-trifluoromethoxybenzyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z = 439$  ( $M+1$ );  $R_t = 1.65$  min.

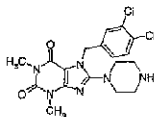
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

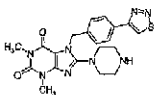
103

**Example 110** (General procedure (A))

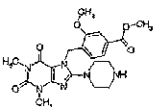
7-(3,4-Dichlorobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z = 424$  (M+1);  $R_t = 2.87$  min. Purity 98% (ELS)**5 Example 111** (General procedure (A))

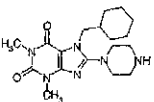
1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-ylbenzyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z = 439$  (M+1);  $R_t = 2.47$  min. Purity 80% (ELS)**10 Example 112** (General procedure (A))

4-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl)-3-methoxybenzoic acid methyl ester. TFA

HPLC-MS (Method C)  $m/z = 443$  (M+1);  $R_t = 2.50$  min. Purity >99 % (ELS).**15 Example 113** (General procedure (A))

7-Cyclohexylmethyl-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA

HPLC-MS (Method B):  $m/z = 361$  (M+1);  $R_t = 2.15$  min.

WO 02/02560

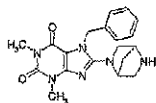
PCT/DK01/00467

104

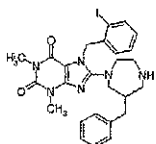
**Example 114** (General procedure (C))

7-Benzyl-8-(2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione.

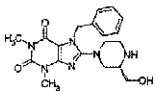
TFA

5 HPLC-MS (Method B):  $m/z = 367$ ;  $R_t = 1.76$  min. TIC area 100%**Example 115** (General procedure (A))

8-(5-Benzyl-[1,4]diazepan-1-yl)-7-(2-iodo-benzyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA

10 HPLC-MS (Method B):  $m/z = 585$  ( $M+1$ );  $R_t = 2.87$  min; purity ~50%**Example 116** (General procedure (A))

(S)-7-Benzyl-8-(3-hydroxymethylpiperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione



15 The piperazine moiety was prepared according to the general procedure for preparation of piperazine derivatives.

MeOH- $d_4$ :  $\delta = 7.1$ -7.4 (m; 5H); 5.4 (d; 2H); 3.5 (s; 3H); 3.45 (m; 2H); 3.25 (s; 3H); 2.9-3.2 (m; 3H); 2.0 (m; 1H); 1.2 (s br; 3H). HPLC-MS (Method B):  $m/z = 385$  ( $M+1$ );  $R_t = 1.85$  min.

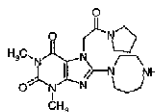
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

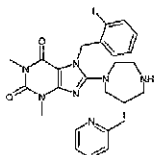
105

**Example 117** (General procedure (C))

6-[1,4]Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-7-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

5 HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 390;  $R_t$  = 2.93 min + 0.43 min; 43 + 56%**Example 118** (General procedure (C))

7-(2-Iodo-benzyl)-1,3-dimethyl-8-(5-pyridin-2-ylmethyl-[1,4]diazepan-1-yl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione. TFA



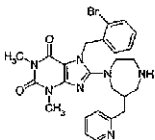
10

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.9 (s br, 2H); 8.65 (d, 1H); 8.2 (t, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.15 (t, 1H); 7.5 (d, 1H); 7.3 (t, 1H); 7.0 (t, 1H); 6.75 (d, 1H); 5.45 (s, 2H); 3.05-3.6 (m, 3H); 3.5 (s, 3H); 3.3 (s, 4H); 2.8-3.25 (m, 7H). HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 588 ( $M+1$ );  $R_t$  = 2.25 min; Purity (UV) = 87%.

15

**Example 119** (General procedure (A))

7-(2-Bromo-benzyl)-1,3-dimethyl-8-(5-pyridin-2-ylmethyl-[1,4]diazepan-1-yl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione



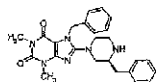
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

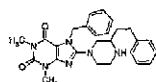
106

HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 538 & 541 ( $M+1$ ;  $M+2$ );  $R_t$  = 1.94 min**5 Example 120** (General procedure (D))

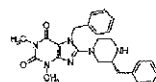
(S)-7-Benzyl-8-(3-benzyl-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.24(m, 10H); 5.32(m, 2H); 3.52(s, 3H); 3.11(m, 11H); 2.68(m, 2H).HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 445 ( $M+1$ ), 354, 263;  $R_t$  = 4.13**10 Example 121** (General procedure (D))

7-Benzyl-1,3-dimethyl-8-(3-phenethyl-piperazin-1-yl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.25(m, 10H); 5.41(s, 2H); 3.30(m, 15H); 1.88(m, 2H). HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 481( $M+Na$ ), 459/460( $M+1$ );  $R_t$  = 2.62 min.**15 Example 122** (General procedure (D))

(R)-7-Benzyl-8-(3-benzylpiperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.24(m, 10H); 5.34(m, 2H); 3.55(s, 3H); 3.34(m, 6H); 2.78(m, 7H); 1.70(s, 1H). HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 445/446( $M+1$ ), 468( $M+Na$ );  $R_t$  = 2.58 min.

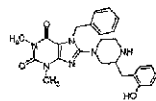
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

107

**Example 123** (General procedure (D))

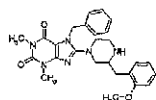
7-Benzyl-8-(3-(2-hydroxy-benzyl)-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione



5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-}d_4$ ):  $\delta$  7.28(m, 3H); 7.11(m, 4H); 6.81(m, 2H); 5.43(m, 2H); 3.70(m, 1H); 3.31(m, 14H); 2.68(s, 2H). HPLC-MS (Method B):  $m/z = 461/462(\text{M}+1)$ ; 483( $\text{M}+\text{Na}$ );  $R_t = 2.409$

**Example 124** (General procedure (D))

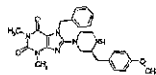
7-Benzyl-8-(3-(2-methoxy-benzyl)-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione



10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.22(m, 7H); 6.87(m, 2H); 5.32(m, 2H); 3.83(s, 3H); 3.54(s, 3H); 3.33(m, 5H); 2.79(m, 7H); 1.87(s, 1H) HPLC-MS (Method B):  $m/z = 475, 476, 477(\text{M}+1)$ ;  $R_t = 2.57$

**Example 125** (General procedure (D))

(R) 7-Benzyl-8-(3-(4-methoxy-benzyl)-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione



15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25(m, 5H); 7.08(m, 2H); 6.84(m, 2H); 5.84(m, 2H); 3.80(s, 3H); 20 3.55(s, 3H); 3.38(s, 3H); 3.29(m, 2H); 2.88(m, 5H); 2.52(m, 2H); 1.64(s, 1H) HPLC-MS (Method B):  $m/z = 497(\text{M}+1)$ , 475/476/477( $\text{M}+1$ );  $R_t = 2.368\text{min}$

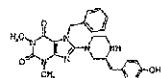
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

108

**Example 126** (General procedure (D))

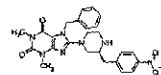
(R)-7-Benzyl-8-(3-(4-hydroxy-benzyl)-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione



5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9.38(s, 1H); 8.86(s, 2H); 7.29(m, 3H); 7.13(m, 2H); 6.98(m, 2H); 5.72(m, 2H); 5.36(m, 2H); 3.09(m, 15H) HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 943(2M+Na), 461/462(M+1);  $R_t$  = 2.017

**Example 127** (General procedure (D))

(R)-7-Benzyl-1,3-dimethyl-8-(3-(4-nitro-benzyl)-piperazin-1-yl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

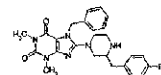


10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.17(m, 2H); 7.30(m, 7H); 5.34(s, 2H); 3.53(s, 3H); 3.00(m, 12H) HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 490/491(M+1);  $R_t$  = 2.522

15

**Example 128** (General procedure (D))

(R)-7-Benzyl-8-(3-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione



20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32(m, 2H); 7.03(m, 7H); 5.34(m, 2H); 3.55(m, 3H); 2.93(m, 12H) HPLC-MS (Method B):  $m/z$  = 947(2M+Na), 465(M+Na), 463/464(M+1)  $R_t$  = 2.88 min

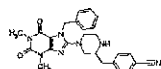
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

109

**Example 129** (General procedure (D))

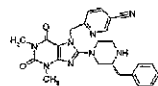
(R)-4-(4-(7-Benzyl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-piperazin-2-ylmethyl)-benzonitrile



- 5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.61(m, 2H); 7.26(m, 7H); 5.34(s, 2H); 3.53(s, 3H); 3.28(m, 5H); 2.83(m, 7H)  
HPLC-MS (Method B): *m/z* = 492(M+Na), 470/471 (M+1); *R<sub>t</sub>* = 2.334

**Example 130** (General procedure (D))

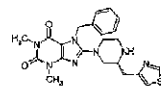
- 10 (R)-6-(8-(3-Benzyl-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-nicotinonitrile



- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.67(m, 1H); 7.68(m, 1H); 7.22(m, 6H); 5.40(s, 2H); 3.55(m, 3H); 3.33(m, 5H); 2.85(m, 7H) HPLC-MS (Method B): *m/z* = 963(2M+Na), 471/472(M+1); *R<sub>t</sub>* = 1.791 min.

**Example 131** (General procedure (D))

(R)-7-Benzyl-1,3-dimethyl-8-(3-thiazol-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione



- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.77(m, 1H); 7.26(m, 5H); 7.02(m, 1H); 5.35(m, 2H); 3.54(s, 3H); 2.74(m, 12H) HPLC-MS (Method B): *m/z* = 452/453(M+1) *R<sub>t</sub>* = 2.220 min.



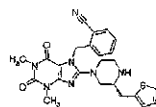
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

110

**Example 132** (General procedure (D))

(R)-2-[1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-(3-thiophen-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl]-benzonitrile



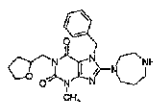
- 5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70(s, 1H); 7.65(s, 1H); 7.40(s, 1H); 7.13(s, 2H); 6.88(s, 3H); 5.55(s, 2H); 3.58(s, 3H); 2.96(m, 12H) HPLC-MS (Method B): Ret. time=2.40 min. *m/z* = 489(M+Na), 476/477(M+1)

By use of the general methods described above, the following compounds can furthermore be made:

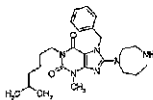
10

**Example 133**

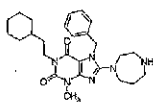
7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 135**

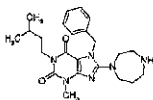
7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-(5-methyl-hexyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 134**

7-Benzyl-1-(2-cyclohexyl-ethyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 136**

7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-(3-methyl-butyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione



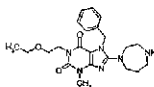
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

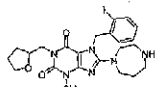
111

**Example 137**

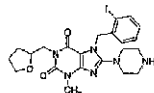
7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-(2-ethoxy-ethyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 138**

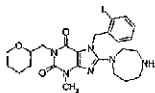
8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 139**

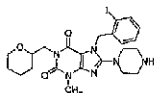
7-(2-Iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-1-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 140**

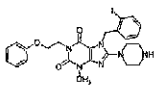
8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 141**

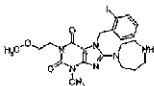
7-(2-Iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-1-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 142**

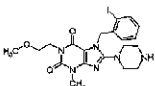
7-(2-Iodo-benzyl)-3-methyl-1-(2-phenoxy-ethyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 143**

8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-1-(2-methoxy-ethyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 144**

7-(2-Iodo-benzyl)-1-(2-methoxy-ethyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione



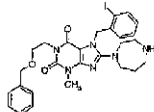
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

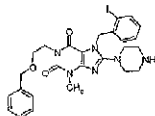
112

**Example 145**

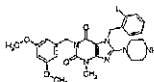
1-(2-Benzoyloxy-ethyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 146**

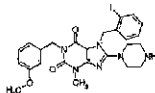
1-(2-Benzoyloxy-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 147**

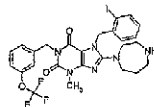
1-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 148**

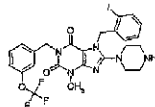
7-(2-Iodo-benzyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 149**

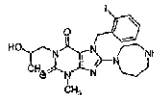
8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 150**

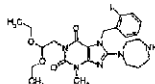
7-(2-Iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-1-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 151**

8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2-hydroxy-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 152**

8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2,2-diethoxy-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione



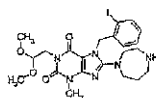
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

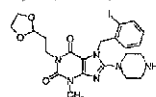
113

**Example 153**

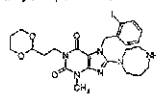
8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2,2-dimethoxy-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 155**

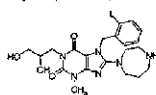
1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 157**

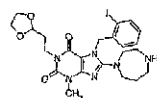
8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2-[1,3]dioxan-2-yl-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 159**

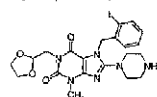
8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 154**

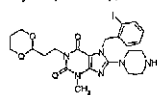
8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 156**

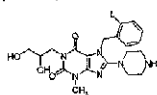
1-(1-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 158**

1-(2-[1,3]Dioxan-2-yl-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 160**

1-(2,3-Dihydroxy-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione



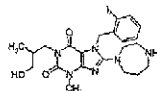
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

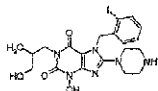
114

**Example 161**

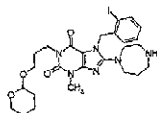
8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(3-hydroxy-2-methyl-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 162**

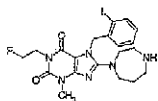
1-(3-Hydroxy-2-methyl-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 163**

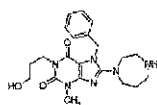
8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propyl]-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 164**

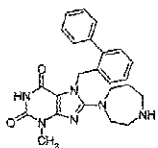
8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2-fluoro-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 165**

7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-(3-hydroxy-propyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

**Example 166**

7-Biphenyl-2-ylmethyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione



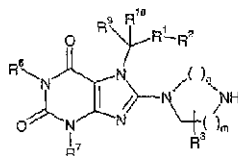
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

115

## CLAIMS

1. A compound of formula I



5

wherein

n and m is one or two independently;

- 10  $R^1$  is C=O; C=S; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl; C<sub>2</sub> alkenyl; C<sub>2</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl; heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, wherein each alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, heteroaryl, or heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl is optionally substituted with one or more  $R^4$  independently;
- 15  $R^2$  is H; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy; nitro; -SH; -SR<sup>5</sup>; -SOR<sup>5</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; carboxy; -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; -CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyloxy; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyloxy; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyloxy, aryloxy; heteroaryloxy, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl,
- 20 alkyloxy; alkenyloxy; alkynyloxy, aryloxy, or heteroaryloxy is optionally substituted with one or more  $R^{11}$  independently;
- $R^3$  is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; carboxy; cyano; nitro; halogen; hydroxy; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, heteroaryl, or alkyl-O-alkyl is optionally substituted with one or more  $R^{12}$  independently; two  $R^3$  attached to the same carbon atom may form a spiro system;
- 25

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

116

- $R^4$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , and  $R^{17}$  are independently  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy; nitro; trifluoromethyl;  $N(R^{18})_2$ ;  $=O$ ;  $=S$ ;  $C_1$ - $C_{10}$  alkoxy;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyloxy;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyloxy;
- 5 aryloxy; heteroaryloxy, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, alkenyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, aryloxy, or heteroaryloxy is optionally substituted with one or more  $R^5$  independently; two  $R^4$  attached to the same carbon atom may form a spiroheterocyclic system, preferably hydantoin; thiohydantoin; oxazolidine-2,5-dione;
- 10  $R^5$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; aryl- $C_1$ - $C_6$  alkyl; heteroaryl; heteroaryl- $C_1$ - $C_6$  alkyl, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl alkyl, heteroaryl, or heteroaryl alkyl is optionally substituted with one or more  $R^{14}$  independently;
- 15  $R^6$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl, wherein each each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted with one or more  $R^{15}$  independently;
- 20  $R^7$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl, wherein each each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted with one or more  $R^{16}$  independently;
- 25  $R^8$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ , and  $R^{16}$  are independently H; nitro;  $-OCH_3$ ; cyano; halogen;  $-OH$ ;  $-SH$ ;  $-SCH_3$ ;
- $R^9$  is H; halogen;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl or aryl, wherein alkyl or aryl is optionally substituted with one or more  $R^{17}$  independently
- 30  $R^{10}$  is H; halogen;
- or,  $R^9$  and  $R^{10}$  may be connected to form a cyclopropyl ring;
- 35  $R^{13}$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl or aryl;

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

117

or a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base;

with the exception of the following compounds:

- 5 1,3-dimethyl-7-(2-oxo-propyl) -8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
1,3,1',3',7'-pentamethyl-8-piperazin-1-yl-3,7,3',7'-tetrahydro-7,8'-methanediyl-bis-purine-  
2,6-dione,  
3,4,5-trimethoxy-benzoic acid 2-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-  
tetrahydro-purin-7-yl) -ethyl ester,
- 10 7-[2-Hydroxy-2-(4-methoxy-phenoxy) -propyl]-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-  
purine-2,6-dione,  
7-[2-Hydroxy-2-(4-nitro-phenyl) -ethyl]-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7,8,9-tetrahydro-purine-  
2,6-dione,  
7-Benzyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,
- 15 7-(4-Chloro-benzyl) -3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
7-(2-Chloro-benzyl) -3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
7-Ethyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
3-Methyl-8-piperazin-1-yl-1,7-dipropyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
3-Methyl-7-(3-methyl-butyl) -8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,
- 20 7-Butyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
3-Methyl-7-(3-phenyl-propyl) -8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
7-But-2-enyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
7-(3-Chloro-but-2-enyl) -3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
7-Heptyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,
- 25 3-Methyl-7-(1-phenyl-ethyl) -8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
3-Methyl-7-(3-methyl-benzyl) -8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione,  
3-Methyl-7-propyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione, and  
3-Methyl-7-pentyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione.

30 2. A compound of formula I



\*R6N1C(=O)C2=C(N1C(=O)N2C3=NC4=CC=CC=C4N3C5CCNCC5)C(R9)C(R10)C(R1)C(R2)C5(\*)CCNCC5

$n$  and  $m$  is one or two independently:

5 with the proviso that if  $n$  is 2 then  $m$  is also 2:

R<sup>1</sup> is C=O; C=S; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl; C<sub>2</sub> alkenyl; C<sub>2</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl; heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl, wherein each alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, heteroaryl, or heteroaryl-

10 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl is optionally substituted with one or more R<sup>4</sup> independently;

$R^2$  is H;  $C_1$ - $C_7$  alkyl;  $C_2$ - $C_7$  alkenyl;  $C_2$ - $C_7$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; aryl- $C_1$ - $C_3$  alkyl; heteroaryl- $C_1$ - $C_3$  alkyl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy; nitro; -SH; -SR<sup>R2</sup>; -SOR<sup>R2</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>R2</sup>; carboxy; -CO<sub>2</sub>R<sup>R2</sup>; -CON(R<sup>R2</sup>)<sub>2</sub>;  $C_1$ - $C_{10}$  alkoxy;  $C_2$ - $C_{10}$

15 alkynyloxy; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyloxy, aryloxy; heteroaryloxy, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, alkyloxy; alkenyloxy; alkynyloxy, aryloxy, or heteroaryloxy is optionally substituted with one or more R<sup>11</sup> independently:

20 R<sup>3</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; heteroaryl; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; carbonyl; cyano; nitro; halogen; hydroxy; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, heteroaryl, or alkyl-O-alkyl is optionally substituted with one or more R<sup>3</sup> independently; two R<sup>3</sup> attached

25 to the same carbon atom may form a spiro system:

R<sup>4</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, and R<sup>17</sup> are independently C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy; nitro;

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

119

trifluoromethyl; N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>; =O; =S; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyloxy; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyloxy; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyloxy; aryloxy; heteroaryloxy, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, aryloxy, or heteroaryloxy is optionally substituted with one or more R<sup>6</sup> independently; two R<sup>6</sup> attached to the same carbon atom may form a spiroheterocyclic system, preferably hydantoin; thiohydantoin; oxazolidine-2,5-dione;

R<sup>5</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkyl; heteroaryl; heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkyl, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl alkyl, heteroaryl, or heteroaryl alkyl is optionally substituted with one or more R<sup>14</sup> independently;

R<sup>6</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted with one or more R<sup>15</sup> independently;

R<sup>7</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkenyl; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted with one or more R<sup>16</sup> independently;

R<sup>8</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, and R<sup>16</sup> are independently H; nitro; -OCH<sub>3</sub>; cyano; halogen; -OH; -SH; -SCH<sub>3</sub>;

R<sup>9</sup> is H; halogen; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one or more R<sup>17</sup> independently;

R<sup>10</sup> is H; halogen;

or, R<sup>8</sup> and R<sup>16</sup> may be connected to form a cyclopropyl ring;

30

R<sup>19</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl or aryl;

or a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base;

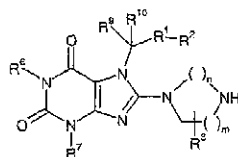
35

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

120

3. A compound of formula I



5

wherein

n and m is one or two independently;

10  $R^1$  is C=O; C=S;  $C_1$ - $C_2$  alkyl;  $C_2$  alkenyl;  $C_2$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; aryl- $C_1$ - $C_3$  alkyl; heteroaryl; heteroaryl- $C_1$ - $C_3$  alkyl, wherein each alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl- $C_1$ - $C_3$  alkyl, heteroaryl, or heteroaryl- $C_1$ - $C_3$  alkyl is optionally substituted with one or more  $R^{11}$  independently;

15  $R^2$  is H;  $C_1$ - $C_7$  alkyl;  $C_2$ - $C_7$  alkenyl;  $C_2$ - $C_7$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; aryl- $C_1$ - $C_3$  alkyl; heteroaryl- $C_1$ - $C_3$  alkyl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy; nitro; -SH; -SR<sup>3</sup>; -SOR<sup>3</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; carboxy; -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; -CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>;  $C_1$ - $C_{10}$  alkoxy;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyloxy;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyloxy, aryloxy; heteroaryloxy, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl- $C_1$ - $C_3$  alkyl, heteroaryl, heteroaryl- $C_1$ - $C_3$  alkyl, 20 alkoxy; alkenyloxy; alkynyloxy, aryloxy, or heteroaryloxy is optionally substituted with one or more  $R^{11}$  independently;

$R^3$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; aryl- $C_1$ - $C_3$  alkyl; heteroaryl- $C_1$ - $C_3$  alkyl; heteroaryl;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl-O- $C_1$ - $C_3$  alkyl; carboxy; 25 cyano; nitro; halogen; hydroxy; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl- $C_1$ - $C_3$  alkyl, heteroaryl- $C_1$ - $C_3$  alkyl, heteroaryl, or alkyl-O-alkyl is optionally substituted with one or more  $R^{12}$  independently; two  $R^3$  attached to the same carbon atom may form a spiro system;

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

121

- $R^4$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , and  $R^{17}$  are independently  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy; nitro; trifluoromethyl;  $N(R^{13})_2$ ;  $=O$ ;  $=S$ ;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyloxy;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyloxy;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyloxy;
- 5 aryloxy; heteroaryloxy, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, alkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, aryloxy, or heteroaryloxy is optionally substituted with one or more  $R^9$  independently; two  $R^4$  attached to the same carbon atom may form a spiroheterocyclic system, preferably hydantoin; thiohydantoin; oxazolidine-2,5-dione;
- 10  $R^5$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; aryl- $C_1$ - $C_5$  alkyl; heteroaryl; heteroaryl- $C_1$ - $C_5$  alkyl, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, aryl alkyl, heteroaryl, or heteroaryl alkyl is optionally substituted with one or more  $R^{14}$  independently;
- 15  $R^6$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl, wherein each each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted with one or more  $R^{15}$  independently;
- 20  $R^7$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl, wherein each each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted with one or more  $R^{16}$  independently;
- 25  $R^8$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ , and  $R^{16}$  are independently H; nitro;  $-OCH_3$ ; cyano; halogen;  $-OH$ ;  $-SH$ ;  $-SCH_3$ ;
- $R^9$  is H; halogen;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^{17}$  independently
- 30  $R^{10}$  is H; halogen;
- or,  $R^8$  and  $R^{10}$  may be connected to form a cyclopropyl ring;
- $R^{13}$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl or aryl;
- 35

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

122

or a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base;

4. A compound according to any one of the claims 1 to 3 wherein  $R^1$  is  $C=O$ ;  $C_1$ - $C_2$  alkyl;  
 $C_2$  alkenyl;  $C_2$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; or heteroaryl, wherein  
 5 each alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted  
 with one or more  $R^4$  independently.
5. A compound according to claim 4 wherein  $R^1$  is  $C=O$ ;  $C_1$ - $C_2$  alkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl; aryl;  
 or heteroaryl, wherein each alkyl, cycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted  
 10 with one or more  $R^4$  independently.
6. A compound according to claim 5 wherein  $R^1$  is  $C=O$  or aryl optionally substituted with  
 one or more  $R^4$  independently.
7. A compound according to claim 6 wherein  $R^1$  is aryl optionally substituted with one or  
 more  $R^4$  independently.
8. A compound according to claim 7 wherein  $R^1$  is aryl.
9. A compound according to claim 8 wherein  $R^1$  is phenyl.
10. A compound according to any one of the claims 1 to 9 wherein  $R^2$  is H;  $C_1$ - $C_7$  alkyl;  
 $C_2$ - $C_7$  alkenyl;  $C_2$ - $C_7$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloheteroalkyl; aryl; heteroaryl;  
 cyano; halogen; hydroxy; nitro;  $-SH$ ;  $-SR^5$ ;  $-SOR^5$ ;  $-SO_2R^5$ ;  $-CO_2R^4$ ;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyloxy;  $C_2$ - $C_{10}$   
 25 alkenyloxy;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyloxy, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl,  
 cycloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, alkyloxy, alkenyloxy, or alkynyloxy is optionally  
 substituted with one or more  $R^{11}$  independently.
11. A compound according to claim 10 wherein  $R^2$  is H;  $C_1$ - $C_7$  alkyl;  $C_2$ - $C_7$   
 30 cycloheteroalkyl; aryl; cyano; halogen; nitro;  $-SR^5$ ;  $-SO_2R^5$ ;  $-CO_2R^4$ ; or  $C_1$ - $C_{10}$  alkyloxy;  
 wherein each alkyl, cycloheteroalkyl, aryl, or alkyloxy is optionally substituted with one or  
 more  $R^{11}$  independently.
12. A compound according to claim 11 wherein  $R^2$  is H;  $C_1$ - $C_7$  alkyl;  $C_3$ - $C_7$   
 35 cycloheteroalkyl; aryl; cyano; halogen;  $-CO_2R^4$ ; or  $C_1$ - $C_{10}$  alkyloxy; wherein each alkyl,

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

123

cycloheteroalkyl, aryl, or alkyloxy is optionally substituted with one or more  $R^{11}$  independently.

13. A compound according to claim 12 wherein  $R^2$  is H;  $C_1$ - $C_7$  alkyl; cyano; halogen; or  
 5  $C_1$ - $C_{10}$  alkyloxy; wherein each alkyl or alkyloxy is optionally substituted with one or more  $R^{11}$  independently.

14. A compound according to claim 13 wherein  $R^2$  is H; cyano or halogen.

10 15. A compound according to claim 14 wherein  $R^2$  is H.

16. a compound according to any one of the claims 1, 2 and 4 to 15 wherein  $R^3$  is H;  $C_1$ -  
 $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl; aryl;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl-O- $C_1$ - $C_6$  alkyl;  
 cyano; nitro; halogen; hydroxy; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, or  
 15 alkyl-O-alkyl is optionally substituted with one or more  $R^{12}$  independently; two  $R^3$  attached  
 to the same carbon atom may form a spiro system.

17. A compound according to claim 16 wherein  $R^3$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl-O- $C_1$ -  
 $C_6$  alkyl; hydroxy; wherein alkyl, or alkyl-O-alkyl is optionally substituted with one or more  
 20  $R^{12}$  independently; two  $R^3$  attached to the same carbon atom may form a spiro system.

18. A compound according to claim 17 wherein  $R^3$  is H or  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally  
 substituted with one or more  $R^{12}$  independently; two  $R^3$  attached to the same carbon atom  
 may form a spiro system.

25 19. A compound according to claim 18 wherein  $R^3$  is H or  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl.

20. A compound according to claim 19 wherein  $R^3$  is methyl, ethyl, or isopropyl.

30 21. A compound according to claim 19 wherein  $R^3$  is H.

22. A compound according to claim 3 wherein  $R^3$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$   
 alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl; aryl;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl-O- $C_1$ - $C_6$  alkyl; cyano; nitro; halogen; hydroxy;  
 wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, or alkyl-O-alkyl is optionally

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

124

substituted with one or more  $R^{12}$  independently; two  $R^3$  attached to the same carbon atom may form a spiro system.

23. A compound according to claim 22 wherein  $R^2$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_1$ - $C_{10}$ alkyl-O- $C_1$ -  
5  $C_2$ alkyl; hydroxy; wherein alkyl, or alkyl-O-alkyl is optionally substituted with one or more  $R^{12}$  independently; two  $R^3$  attached to the same carbon atom may form a spiro system.

24. A compound according to claim 23 wherein  $R^2$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally substituted  
10 with one or more  $R^{12}$  independently; two  $R^3$  attached to the same carbon atom may form a spiro system.

25. A compound according to claim 24 wherein  $R^2$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl.

26. A compound according to claim 30 wherein  $R^2$  is methyl, ethyl, or isopropyl  
15

27. A compound according to any one of the claims 1 to 26 wherein  $R^4$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ -  
 $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl; aryl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy,  
nitro; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally  
substituted with one or more  $R^6$  independently.

20 28. A compound according to claim 27 wherein  $R^2$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl; or  $C_2$ - $C_{10}$   
alkynyl; wherein each alkyl, alkenyl, or alkynyl is optionally substituted with one or more  
 $R^6$  independently.

25 29. A compound according to claim 28 wherein  $R^2$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally substituted  
with one or more  $R^6$  independently.

30. A compound according to claim 29 wherein  $R^2$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl.

30 31. A compound according to claim 30 wherein  $R^2$  is methyl.

32. A compound according to any one of the claims 1 to 31 wherein  $R^5$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  
 $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl; aryl; heteroaryl; wherein each alkyl,  
alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, or heteroaryl is optionally substituted with one or more  
35  $R^{14}$  independently.

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

125

33. A compound according to claim 32 wherein  $R^5$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl or aryl; wherein each alkyl or aryl is optionally substituted with one or more  $R^{14}$  independently.
- 5 34. A compound according to any one of the claims 1 to 33 wherein  $R^5$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl;  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl; or aryl; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, or aryl is optionally substituted with one or more  $R^{15}$  independently.
35. A compound according to claim 34 wherein  $R^5$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl; or  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  
10 wherein each alkyl or alkenyl is optionally substituted with one or more  $R^{15}$  independently.
36. A compound according to claim 35 wherein  $R^5$  is H or  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^{15}$  independently.
- 15 37. A compound according to claim 36 wherein  $R^5$  is H.
38. A compound according to claim 36 wherein  $R^5$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally substituted with one or more  $R^{15}$  independently.
- 20 39. A compound according to claim 38 wherein  $R^5$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl.
40. A compound according to claim 39 wherein  $R^5$  is methyl.
- 25 41. A compound according to any one of the claims 1 to 40 wherein  $R^7$  is H;  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl; or  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl, wherein each alkyl, alkenyl, or alkynyl is optionally substituted with one or more  $R^{16}$  independently.
42. A compound according to claim 41 wherein  $R^7$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl optionally substituted  
30 with one or more  $R^{16}$  independently.
43. A compound according to claim 42 wherein  $R^7$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl.
44. A compound according to any one of the claims 1 to 43 wherein  $R^8$  is  $-OCH_3$ .
- 35



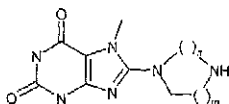
WO 02/02560

PCT/DK01/00467

126

45. A compound according to any one of the claims 1 to 44 wherein  $R^9$  is aryl.
46. A compound according to any one of the claims 1 to 45 wherein  $R^{11}$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl; aryl; cyano; halogen; wherein each alkyl or aryl is optionally substituted with one or more  $R^8$  independently.
47. A compound according to claim 46 wherein  $R^{11}$  is halogen.
48. A compound according to any one of the claims 1 to 47 wherein  $R^{12}$  is  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl;  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl; aryl; heteroaryl; cyano; halogen; hydroxy; nitro; wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl is optionally substituted with one or more  $R^8$  independently.
49. A compound according to claim 48 wherein  $R^{12}$  is aryl; heteroaryl; or hydroxy; wherein each aryl and heteroaryl is optionally substituted with one or more  $R^8$  independently.
50. A compound according to claim 49 wherein  $R^{12}$  is phenyl, pyridyl, or pyrrolidinyl.
51. A compound according to claim 49 wherein  $R^{12}$  is hydroxy.
52. A compound according to any one of the claims 1 to 51 wherein  $R^{14}$  is halogen.
53. A compound that fulfils all of the following three criteria:

1. Contains the structural element of Formula III



III

wherein

n and m is one or two independently;

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

127

2. has a molecular weight of 500 daltons or less;
  3. has a DPP-IV inhibition constant  $K_i$  of 500 nM or less
- 5 54. A compound according to any one of the preceding claims selected from the following:
- 7-Benzyl-8-(6-hydroxymethyl-1,4-diazepan-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione.
- 7-Benzyl-8-(6-hydroxy-1,4-diazepan-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-(3-hydroxymethyl-1,4-diazepan-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-
- 10 dione
- 7-Benzyl-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 1,3-Dimethyl-7-(4-methylbenzyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 3-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl) benzonitrile
- 2-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl) benzonitrile
- 15 1,3-Dimethyl-7-(1-phenylethyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 7-(2-Iodobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(2-trifluoromethylbenzyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 1,3-Dimethyl-7-naphthalen-1-ylmethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 1,3-Dimethyl-7-naphthalen-2-ylmethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 20 7-(3-Bromobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-(3-isopropylpiperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-(1,4-diazepan-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 1,3-Dimethyl-7-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 25 2-(8-(1,4)Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl) - benzonitrile
- 8-(1,4)Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-(2-Difluoromethoxy-benzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 30 1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(2-trifluoromethoxy-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(2-trifluoromethylsulfanyl-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 4-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-yl)-butyronitrile
- R)-7-Benzyl-8-(3-isopropylpiperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 35 S)-7-Benzyl-8-(3-isopropylpiperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

128

- 7-Benzyl-8-(6,8-diazaspiro[4.5]dec-9-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 7-Benzyl-8-(piperazin-3-spiro-3'-bicyclo[2.2.1]heptane-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-methoxy-benzyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 5 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-7-naphthalen-1-ylmethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-fluoro-benzyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-7-(2-methyl-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(2-Chloro-benzyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(2-Bromo-benzyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 10 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-7-(2-trifluoromethyl-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-7-(2-nitro-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3-Benzyl-8-piperazin-1-yl-7-(2-trifluoromethyl-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3,7-Dibenzyl-1-(2-hydroxy-ethyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 15 3-Benzyl-7-phenethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-(2-hydroxy-ethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 20 2-(3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-2,6-dioxo-2,3,5,7-tetrahydro-purin-1-yl)-N,N'-diethyl-acetamide  
 1,3,7-Tribenzyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 1,3,7-Tribenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 (S)-7-Benzyl-8-(3-benzoyloxymethylpiperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 25 3,7-Dibenzyl-8-piperazin-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3,7-Dibenzyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 3,7-Dibenzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 30 2-(3-Benzyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-benzonitrile  
 2-(3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-2,6-dioxo-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-benzonitrile  
 2-(3-Benzyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-benzonitrile

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

129

- 2-(3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl) -  
benzonitrile
- 3-Benzyl-7-(2-iodo-benzyl) -8-piperazin-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl) -1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 5 3-Benzyl-7-(2-iodo-benzyl) -8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl) -3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Benzyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Benzyl-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 10 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 2-(3-Methyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl) -  
benzonitrile
- 2-(8-[1,4]Diazepan-1-yl-3-methyl-2,6-dioxo-1-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl) -  
benzonitrile
- 15 2-(8-[1,4]Diazepan-1-yl-3-methyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl) -  
benzonitrile
- 7-(2-iodo-benzyl) -3-methyl-8-piperazin-1-yl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl) -3-methyl-1-propyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-(2-iodo-benzyl) -3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 20 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl) -3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-(3-hydroxy-propyl) -7-(2-iodo-benzyl) -3,7-dihydro-purine-  
2,6-dione
- 3-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-(2-ethoxy-ethyl) -7-(2-iodo-benzyl) -3,7-dihydro-purine-  
2,6-dione
- 25 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-(3-phenyl-allyl) -3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-(2-oxo-2-phenyl-ethyl) -3,7-dihydro-purine-2,6-  
dione
- 2-(7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-purin-1-ylmethyl) -  
benzonitrile
- 30 (7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-purin-1-yl) -  
acetonitrile
- 3-Methyl-7-(2-methyl-thiazol-4-ylmethyl) -8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-3-methyl-7-(2-methyl-thiazol-4-ylmethyl) -3,7-dihydro-purine-2,6-  
dione
- 35 3-Methyl-7-(2-oxo-2-phenyl-ethyl) -8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

130

- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-3-methyl-7-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-3-methyl-7-phenethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(3-hydroxy-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 5 1-(3-Hydroxy-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2-ethoxy-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 1-(2-Ethoxy-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 10 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-(2-phenoxy-ethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-1-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethyl]-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 15 7-(2-iodo-benzyl)-1-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethyl]-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(3,5-dimethoxy-benzyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 20 7-Biphenyl-2-ylmethyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(2-Bromo-benzyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(2-Chloro-benzyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-Benzyl-8-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 25 7-(4-Methoxybenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 (1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-yl)-phenylacetic acid methyl ester  
 7-(5-Chloro-2-nitrobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 4-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl) benzonitrile  
 30 7-(4-Methanesulfonylbenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 7-(2-Fluoro-6-nitrobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 7-(4-Benzyloxybenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 7-(2,4-Dichlorobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(4-trifluoromethylbenzyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
 35 7-Biphenyl-4-ylmethyl-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

131

- 3-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl) benzoic acid methyl ester
- 4-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl) benzoic acid methyl ester
- 5 7-Biphenyl-2-ylmethyl-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 7-(4-tert-Butylbenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(4-trifluoromethoxybenzyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 7-(3,4-Dichlorobenzyl)-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 1,3-Dimethyl-8-piperazin-1-yl-7-(4-[1,2,5]thiadiazol-4-ylbenzyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 10 4-(1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-piperazin-1-yl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl)-3-methoxybenzoic acid methyl ester
- 7-Cyclohexylmethyl-1,3-dimethyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-(2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 15 8-(6-Benzyl-[1,4]diazepan-1-yl)-7-(2-iodo-benzyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- (S)-7-Benzyl-8-(3-hydroxymethylpiperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1,3-dimethyl-7-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 20 7-(2-Iodo-benzyl)-1,3-dimethyl-8-(6-pyridin-2-ylmethyl-[1,4]diazepan-1-yl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-(2-Bromo-benzyl)-1,3-dimethyl-8-(6-pyridin-2-ylmethyl-[1,4]diazepan-1-yl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- (S)-7-Benzyl-8-(3-benzyl-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 25 7-Benzyl-1,3-dimethyl-8-(3-phenethyl-piperazin-1-yl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- (R)-7-Benzyl-8-(3-benzylpiperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-(3-(2-hydroxy-benzyl)-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-(3-(2-methoxy-benzyl)-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 30 7-Benzyl-8-(3-(4-methoxy-benzyl)-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- (R)-7-Benzyl-8-(3-(4-hydroxy-benzyl)-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

132

- (R)-7-Benzyl-1,3-dimethyl-8-(3-(4-nitro-benzyl)-piperazin-1-yl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- (R)-7-Benzyl-8-(3-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 5 (R)-4-(4-(7-Benzyl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)-piperazin-2-ylmethyl)-benzonitrile
- (R)-6-(8-(3-Benzyl-piperazin-1-yl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-nicotinonitrile
- (R)-7-Benzyl-1,3-dimethyl-8-(3-thiazol-4-ylmethyl-piperazin-1-yl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 10 (R)-2-[1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-8-(3-thiophen-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl]-benzonitrile
- 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 15 7-Benzyl-1-(2-cyclohexyl-ethyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-(5-methyl-hexyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-1-(3-methyl-butyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-(2-ethoxy-ethyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 20 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-1-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 25 7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-1-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-(2-phenoxy-ethyl)-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 30 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-1-(2-methoxy-ethyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-(2-iodo-benzyl)-1-(2-methoxy-ethyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 1-(2-Benzoyloxy-ethyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 35 2,6-dione

WO 02/02560

PCT/DK01/00467

193

- 1-(2-Benzyloxy-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 1-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 5 7-(2-iodo-benzyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-1-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 10 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2-hydroxy-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2,2-diethoxy-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 15 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2,2-dimethoxy-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 20 1-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2-[1,3]dioxan-2-yl-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 25 1-(2-[1,3]Dioxan-2-yl-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 1-(2,3-Dihydroxy-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 30 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(3-hydroxy-2-methyl-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione  
 1-(3-Hydroxy-2-methyl-propyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-8-piperazin-1-yl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione



WO 02/02560

PCT/DK01/00467

134

- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-1-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propyl]-  
3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 8-[1,4]Diazepan-1-yl-1-(2-fluoro-ethyl)-7-(2-iodo-benzyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-  
dione
- 5 7-Benzyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-1-(3-hydroxy-propyl)-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione
- 7-Biphenyl-2-yl(methyl-8-[1,4]diazepan-1-yl-3-methyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
10 January 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/02560 A3**(51) International Patent Classification: A61K 31/522.  
C07D 473/04, 473/06, 473/08

(21) International Application Number: PCT/DK01/00467

(22) International Filing Date: 4 July 2001 (04.07.2001)

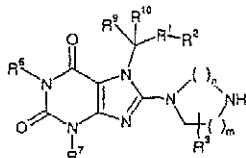
(23) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
PA 2000 01040 4 July 2000 (04.07.2000) DK  
(09223,240) 4 July 2000 (04.07.2000) US(71) Applicant (for all designated States except US): NOVO  
NORDISK A/S [DK/DK]; Novo A/S, DK-2880  
Bogoværd (DK).(72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): KANSTRUP,  
Anders, Rindtz [DK/DK]; Fredskovvej 7C, DK-3060  
Espergærde (DK); CHRISTIANSEN, Lise, Brown  
[DK/DK]; Sophus Seandorps Vej 4, DK-2800 Lyngby  
(DK); LINDBECK, Jane, Marie [DK/DK]; Evas Allé  
19, DK-2600 Glostrup (DK); SAMS, Christian, K.  
[DK/DK]; Jakob Dawidtsvej 4A, 1, DK-1973 Fred-  
eriksberg, C (DK); KRISTIANSEN, Marit [DK/DK];  
Gustav Esmøns Allé 2, DK-2860 Solrød (DK).(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NI, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MY, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).Published:  
— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of amendment(88) Date of publication of the international search report:  
25 April 2002For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PURINE-2,6-DIONES WHICH ARE INHIBITORS OF THE ENZYME DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV (DPP-IV)

WO 02/02560 A3



(57) Abstract: The present invention relates to therapeutically active and selective inhibitors of the enzyme DPP-IV, pharmaceutical compositions comprising the compounds and the use of such compounds for and the manufacture of medicaments for treating diseases that are associated with proteins which are subject to inactivation by DPP-IV, such as type 2 diabetes and obesity, as well as methods for treating diseases that are associated with proteins which are subject to inactivation by DPP-IV, such as type 2 diabetes and obesity.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/DK 01/00467
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/522 C07D473/04 C07D473/06 C07D473/08		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Magnetic database searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indications, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] 04-07-2000 - 04-07-2001, retrieved from FILE REGISTRY XP002902159 see RN 335403-13-9, 333755-39-8, 333755-22-9, 333305-42-3, 333305-36-5, 333305-27-4, 333305-05-0, 332905-08-05, 332904-76-4, 332384-49-4, 332096-96-1, 331671-66-0, 331671-64-8, 329702-29-6, 318271-92-0, 313396-00-8, 313274-01-0, 313274-00-9, 313230-36-3, 304876-71-9, 303972 -96-5, 302777-00-0 abstract --- -/-	1,4-19, 21, 27-44, 46-54
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of this C. <input checked="" type="checkbox"/> Family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the prior art of the invention, but not considered to be of particular relevance; "E" earlier document but published on or after the international filing date; "L" document which may throw doubts on priority claim or which is cited to establish the state of the art; "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means; "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date.		
"I" Interdocument published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention. "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone. "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "R" document members of the same patent family.		
Date of the actual completion of the international search:	Date of mailing of the international search report	
12 November 2001	25. 02. 2002	
Name and address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5816, Patentstr. 2 8001 Zurich, Switzerland Tel. (41) 70 310-2000, Fax (41) 651 651 600 E-mail: isa@epo.ch	Authorized officer Nebil Gecer	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DK 01/00467

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] 04-07- 2000 - 04-07-2001, retrieved from FILE REGISTRY, RN XP002902160 331841-51-1, 313554-09-5, 313530-91-5, 313530-90-4, 313273-71-1, 313255-35-5, 312915-48-3, 303973-85-5, 303973-23-1, 303971-30-4, 302800-67-5, 302777-10-2, 300391-56-4, 299421-57-1, 299419-33-3,	53
P,A	---	1
X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, CAPLUS; accession no. 1987:95577, Document no. 106:95577, ROMANENKO N I ET AL: "Synthesis and biological activity of 3-methyl, 7-or 8-alkyl-, 7,8-dialkyl, heterocyclic, and cyclohexylaminoxanthines " XP002902161 abstract & FARM. ZH., vol. 5, 1986, pages 41-44, Kiev	53
A	---	1
X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, CAPLUS; accession no. 1970:55410, document no. 72:55410, K H KLEINE ET AL: "Synthesis of substituted bisxanthines" XP002902162 abstract & ARZNEIM. -FORSCH., vol. 19, no. 11, 1969, pages 1854-1855, XP002902162	53
A	---	1
X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, CAPLUS; accession no. 1969:459503, KUBOTA, KAZUHIKO ET AL: "Pharmacological studies of basic theophylline derivatives. I Effects on the cardiovascular system" XP002902163 document no. 71:59503 abstract & YAKUGAKU ZASSHI, vol. 89, no. 4, 1969, pages 441-445,	53
A	---	1
	---	
	-/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/DK 01/00467

## C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indications where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, CAPLUS; accession no. 1986:626150, , SANURA B A ET AL: "Synthesis, neurotropic and diuretic activity of 7,8-disubstituted 3-methylxanthines" XP002902164 document no. 105:226150 abstract & KHIM. -FARM. ZH., vol. 20, no. 1, 1986, pages 52-55, ---	53
A	---	1
X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, CAPLUS; accession no. 1975:80351, document no. 82:80351, GORCZYCA M ET AL: "Piperazine derivatives of methylxanthines. I. Chemical and pharmacological properties of 8-piperazinotheophyllines" XP002902165 abstract & FARMACO, ED. SCI., vol. 29, no. 10, 1974, pages 802-810, ---	53
X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, CAPLUS; accession no. 1999:559580, HANS ZIMMER ET AL: "Synthesis of 8-substituted xanthines and their oxidative skeleton rearrangement to 1-oxo-2,4,7,9-tetraazaspiro (4,5)dec-2-ene-6,8,10-triones" XP002902166 document no. 131:351159 abstract & EUR. J. ORG. CHEM., vol. 9, 1999, pages 2419-2428, ---	53
X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, CAPLUS; accession no. 1977:139992, GUTOROV L A ET AL: "1,8-Disubstituted derivatives of theobromine and their pharmacological activity" XP002902167 document no. 86:139992 abstract & KHIM. FARM. ZH., vol. 10, no. 12, 1976, pages 61-64, --- -/--	53

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/DK 01/00467

## C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim no.
X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, CAPLUS; accession no. 1978:509376, CYGANKIEWICS A ET AL: "Piperazine derivatives of dimethylxanthines. V. Preparation and properties of 8-piperazino- and 1- beta.-hydroxypropyl-8-piperazinotheobromin es" XP002902168 document no. 89:109376 abstract & ACTA POL. PHARM., vol. 34, no. 6, 1977, pages 607-612, ---	53
X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, CAPLUS; accession no. 1998:260235, KHALILULLIN F A ET AL: "Synthesis of biologically active derivatives of xanthine and benzimidazole" XP002902169 document no 129:49337 abstract & BASHK. KHIM. ZH., vol. 4, no. 4, 1997, pages 59-62, ---	53
X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, CAPLUS; accession no. 1987:400259, MARTINSON E A ET AL: "Potent adenosine receptor antagonists that are selective for the A1 receptor subtype" XP002902170 document no. 107:259 abstract & MOL. PHARMACOL., vol. 31, no. 3, 1987, pages 248-252, ---	53
A	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, CAPLUS; accession no. 1989:586916, SKUL'SKAYA E A ET AL: "Properties and pharmacological action of derivatives of 7,8-disubstituted 3-methylxanthine and 6H-8-methylimidazo (1,2-f)xanthine" XP002902171 document no. 111:186916 abstract & FARM. ZH., vol. 4, 1989, pages 34-39, Kiev --- -/--	1-54

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC1/DK 01/00467

## C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of documents with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE STN INTERNATIONAL [Online]  File CAPLUS, CAPLUS;  accession no. 1997:297890,  MAZUR I A ET AL: "Synthesis and  antiphlogistic effect of some  7-substituted 8-(3,5-dimethyl-1-  pyrazolyl) theophyllines"  XP002902172  document no. 126:330513  abstract  &amp; FARM. ZH.,  vol. 3, 1996, pages 82-84,  Kiev</p>	1-54
A	<p>DATABASE STN INTERNATIONAL [Online]  File CAPLUS, CAPLUS;  accession no. 1983:539617,  GORCZYCA MARIA ET AL: "Synthesis and  properties of 7- and 8-piperazinyl  derivatives of theophylline"  XP002902173  document no. 99:139617  abstract  &amp; ACTA POL. PHARM.,  vol. 39, no. 5-6, 1982, pages 315-321,  ---</p>	1-54
A	<p>WO 91 07945 A (LVMH RECH)  13 June 1991 (1991-06-13)  the whole document  ---</p>	1-54
A	<p>WO 92 05175 A (BEECHAM GROUP PLC)  2 April 1992 (1992-04-02)  the whole document  -----</p>	1-54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				SA 035268	
Information on patent family members				International application No.	
01/10/01				PCT/DK 01/00467	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 9107945 A1	13/06/91	AT 119027 T	15/03/95		
		AU 650250 B	16/06/94		
		AU 6745990 A	26/06/91		
		DE 502043 T	25/02/93		
		DE 69017467 D,T	19/10/95		
		EP 0502043 A,B	09/09/92		
		ES 2071836 T	01/07/95		
		FR 2654935 A,B	31/05/91		
		JP 5504129 T	01/07/93		
		US 5470579 A	28/11/95		
WO 9205175 A1	02/04/92	AU 653364 B	29/09/94		
		AU 8541391 A	15/04/92		
		CA 2092430 A	27/03/92		
		EP 0550570 A	14/07/93		
		GB 9020959 D	00/00/00		
		IE 913350 A	08/04/92		
		JP 6501251 T	10/02/94		
		MX 9101237 A	04/05/92		
		NZ 239921 A	23/12/93		
		PT 99062 A	31/08/92		
		ZA 9107610 A	30/09/92		



## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 473/06	C 0 7 D 473/06	
C 0 7 D 473/08	C 0 7 D 473/08	
C 0 7 D 519/00	C 0 7 D 519/00	3 1 1

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, S D, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(74) 代理人 100081330

弁理士 樋口 外治

(72) 発明者 カンストルプ, アンデルス ベンツ

デンマーク国, デーコー - 3 0 6 0 エスペルゲルデ, フレスコウバイ 7セー

(72) 発明者 クリスチャンセン, リセ ブロウン

デンマーク国, デーコー - 2 8 0 0 リュングビュー, ソプス スカンドルフス バイ 4

(72) 発明者 ルンドベック, ヤネ マリエ

デンマーク国, デーコー - 2 6 0 0 グロストルプ, エバス アレ 1 9

(72) 発明者 サムス, クリスチャン ケー.

デンマーク国, デーコー - 1 9 7 3 フレデリクスベルイ セー, ヤコブ ダンネフェルスバイ  
4アー, 1

(72) 発明者 クリスチャンセン, マリット

デンマーク国, デーコー - 2 8 6 0 ソーボルイ, グスタウ エスマンズ アレ 2

F ターム(参考) 4C072 MM02 UU01

4C086 AA03 CB07 NA14 ZA70 ZC35