

(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2006-506384

(P2006-506384A)

(43) 公表日 平成18年2月23日(2006.2.23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 241/08 (2006.01)	C O 7 D 241/08 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 486 頁) 最終頁に続く		

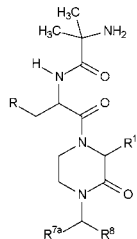
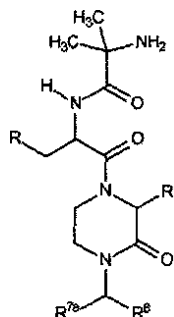
(21) 出願番号	特願2004-546990 (P2004-546990)	(71) 出願人	590005058
(86) (22) 出願日	平成15年10月22日 (2003.10.22)		ザ プロクター アンド ギャンブル カ
(85) 翻訳文提出日	平成17年6月20日 (2005.6.20)		ンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/033402		アメリカ合衆国オハイオ州, シンシナティ
(87) 国際公開番号	W02004/037797		ー, ワン プロクター アンド ギャンブ
(87) 国際公開日	平成16年5月6日 (2004.5.6)		ル プラザ (番地なし)
(31) 優先権主張番号	60/420, 578	(74) 代理人	100077481
(32) 優先日	平成14年10月23日 (2002.10.23)		弁理士 谷 義一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100088915
			弁理士 阿部 和夫
		(72) 発明者	フランク ハロック エベチーノ
			アメリカ合衆国 4 5 2 4 9 オハイオ州
			シンシナティ エイカーウッド ドライ
			ブ 1 1 2 4 9
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 肥満の治療のためのメラノコルチン受容体リガンドとしての2-アルキル- (2-アミノ-3-アリール-プロピオニル) -ピペラジン誘導体及び関連化合物

(57) 【要約】

本発明は、 $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 環状アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖アルケニル又はハロアルキルから成る群から選択される R^1 アルキル単位によって置換される窒素含有環骨格を含む化合物、例えば、次式を有する2-ケト-3-アルキルピペラジンに関する：

【化1】



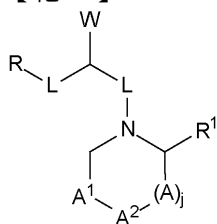
式中、Rは、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、及び4-クロロフェニルから成る群から選択され； R^1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の構造：

【化 1】



10

式中、Lは、連結単位を表し、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択され：

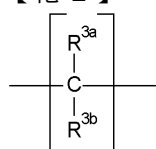
- a) $-(R^2)_p(CH=CH)_q-$ ；
- b) $-(R^2)_y(X)_zC(Y)_w(X)_z(R^2)_y-$ ；
- c) $-(R^2)_y(X)_zS(Y)_k(X)_z(R^2)_y-$ ；
- d) $-(R^2)_y(Z)_mNR^4(Z)_m(R^2)_y-$ ；
- e) $-(R^2)_y(O)_zP(T)_k(O)_z(R^2)_y-$ ；

式中、Tは、 $=O$ 、 $-OR^4$ 、及びこれらの混合物であり；式中、Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ であり；Yは、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^4$ 、 $-R^4$ 、及びこれらの混合物であり；Zは、 $=N-$ 、 $-NR^4-$ 、及びこれらの混合物であり；指数kは0～2であり；指数mは0又は1であり；指数pは0～12であり；指数qは0～3であり；指数wは0～2であり；指数yは0又は1であり；指数zは0又は1であり；

20

各 R^2 は独立して、次式で表される置換又は非置換メチレン単位であり：

【化 2】



式中、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され：

- i) 水素；
- ii) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル：
 - a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；
 - b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；
 - c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；
 - d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；
 - e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；
 - f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；
 - g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；
 - h) 及びこれらの混合物；

30

iii) $-[C(R^{11})_2]_nCOR^4$ ；

iv) $-[C(R^{11})_2]_nCOOR^4$ ；

v) $-[C(R^{11})_2]_nCOCH=CH_2$ ；

vi) $-[C(R^{11})_2]_nC(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

vii) $-[C(R^{11})_2]_nCON(R^4)_2$ ；

viii) $-[C(R^{11})_2]_nCONR^4N(R^4)_2$ ；

ix) $-[C(R^{11})_2]_nCN$ ；

x) $-[C(R^{11})_2]_nCNO$ ；

xi) $-[C(R^{11})_2]_nCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCB r_3$ ；

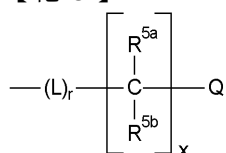
xii) $-[C(R^{11})_2]_nN(R^4)_2$ ；

40

50

- $x i i i) - [C(R^{11})_2]_n N R^4 C O R^4$;
 $x i v) - [C(R^{11})_2]_n N R^4 C N$;
 $x v) - [C(R^{11})_2]_n N R^4 C (=N R^4) N (R^4)_2$;
 $x v i) - [C(R^{11})_2]_n N H N (R^4)_2$;
 $x v i i) - [C(R^{11})_2]_n N H O R^4$;
 $x v i i i) - [C(R^{11})_2]_n N C S$;
 $x i x) - [C(R^{11})_2]_n N O_2$;
 $x x) - [C(R^{11})_2]_n O R^4$;
 $x x i) - [C(R^{11})_2]_n O C N$;
 $x x i i) - [C(R^{11})_2]_n O C F_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n O C C l_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n O C B r_3$;
 $x x i i i) F$ 、 $C l$ 、 $B r$ 、 I 、及びこれらの混合物 ;
 $x x i v) - [C(R^{11})_2]_n S O_3 M$;
 $x x v) - [C(R^{11})_2]_n O S O_3 M$;
 $x x v i) - [C(R^{11})_2]_n S C N$;
 $x x v i i) - [C(R^{11})_2]_n S O_2 N (R^4)_2$;
 $x x v i i i) - [C(R^{11})_2]_n S O_2 R^4$;
 $x x i x) - [C(R^{11})_2]_n P (O) (O R^4) R^4$;
 $x x x) - [C(R^{11})_2]_n P (O) (O R^4)_2$;
 $x x x i) 式 - [C(R^9)_2]_n C (R^9)_3$ を有するハロアルキル (h a l o a l k y l) ;
 $x x x i i)$ 同一炭素原子からの R^{3a} 及び R^{3b} 単位であって、一緒になって、3～8 個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 及び R^{3b} 単位単位 ;
 $x x x i i i)$ 第 1 の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位であって、第 2 の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位と一緒に、3～8 個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 又は R^{3b} 単位 ;
 $x x x i v)$ 及びこれらの混合物 ;
 R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり ; 各 R^{11} は水素又は R^{10} であり ; 指数 n は 0～10 の値を有し、
 R^4 単位は、ヒドロカルビル単位であり、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択され :
i) 水素 ;
i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル :
a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル ;
b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル ;
c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル ;
d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル ;
e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール ;
f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環 ;
g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール ;
h) 及びこれらの混合物 ;
 R は、次から成る群から選択される置換又は非置換ヒドロカルビル単位であり :
a) 非芳香族炭素環 ;
b) 芳香族炭素環 ;
c) 非芳香族複素環 ;
d) 芳香族複素環 ;
 W は次式を有するペンダント単位 (p e n d a n t u n i t) であり :

【化 3】



式中、指数 r は 0 又は 1 であり、指数 x は 0 ～ 10 であり；

Q は次のものであり；

a) 水素；

b) $\text{---N (R}^4)_2$ ；

c) ---OR^4 ；

d) 次から成る群から選択される置換又は非置換単位を含む単位；

i) 非芳香族炭素環；

i i) 芳香族炭素環；

i i i) 非芳香族複素環；

i v) 芳香族複素環；

ここで、前記環の数は 1 ～ 3 である；

R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され

i) 水素；

i i) 次から成る群から選択される $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ ヒドロカルビル；

a) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル (heterocyclyl)；

g) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール (heteroaryl)；

h) 及びこれらの混合物；

i i i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{COR}^4$ ；

i v) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{COOR}^4$ ；

v) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{COCH=CH}_2$ ；

v i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{C (=NR}^4) \text{N (R}^4)_2$ ；

v i i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{CON (R}^4)_2$ ；

v i i i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{CONR}^4 \text{N (R}^4)_2$ ；

i x) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{CN}$ ；

x) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{CNO}$ ；

x i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{CF}_3$ 、 $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{CCl}_3$ 、 $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{C}$

Br_3 ；

x i i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{N (R}^4)_2$ ；

x i i i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{NR}^4 \text{COR}^4$ ；

x i v) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{NR}^4 \text{CN}$ ；

x v) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{NR}^4 \text{C (=NR}^4) \text{N (R}^4)_2$ ；

x v i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{NHN (R}^4)_2$ ；

x v i i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{NHOR}^4$ ；

x v i i i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{NCS}$ ；

x i x) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{NO}_2$ ；

x x) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{OR}^4$ ；

x x i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{OCN}$ ；

x x i i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{OCF}_3$ 、 $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{OCCl}_3$ 、 $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{OCBr}_3$ ；

10

20

30

40

50

x x i i i) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；

x x i v) $- [C(R^{11})_2]_n SO_3 M$ ；

x x v) $- [C(R^{11})_2]_n O SO_3 M$ ；

x x v i) $- [C(R^{11})_2]_n SCN$ ；

x x v i i) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2 N(R^4)_2$ ；

x x v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2 R^4$ ；

x x i x) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$ ；

x x x) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$ ；

x x x i) 式 $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル；

x x x i i) R^{5a} 及び R^{5b} は一緒になって、3～10個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる； 10

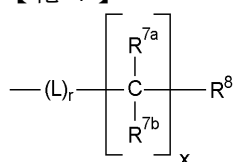
x x x i i i) 及びこれらの混合物；

R^1 は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 環状アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルケニル、又は $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ であり； R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；指数 n は、本明細書において上記で定義されるように0～10の値を有し；

A 、 A^1 、及び A^2 は、それぞれの成分が独立して、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(R^6)_2C(R^6)_2-$ 、 $-CR^6=$ 、 $-N=$ 、 $-NR^6-$ から成る群から選択される環成分であるか、又は2つの A 単位が隣接原子もしくは単位と一緒にあって、式 $-N=N-$ 、 $-N-NR^6-$ 、 $-CR^6=N-$ 、 $-C=N-$ 及びこれらの混合物を有する結合を形成でき；指数 j は0又は1であり； 20

R^6 は水素、 R^4 、又は次式を有するペンダント単位 W^1 であり：

【化4】



式中、指数 r は0又は1に等しく；

R^{7a} 及び R^{7b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され 30

i) 水素；

ii) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル：

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物； 40

i i i) $- [C(R^{11})_2]_n COR^4$ ；

i v) $- [C(R^{11})_2]_n COOR^4$ ；

v) $- [C(R^{11})_2]_n COCH=CH_2$ ；

v i) $- [C(R^{11})_2]_n C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

v i i) $- [C(R^{11})_2]_n CON(R^4)_2$ ；

v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n CONR^4N(R^4)_2$ ；

i x) $- [C(R^{11})_2]_n CN$ ；

x) $- [C(R^{11})_2]_n CNO$ ；

x i) $- [C(R^{11})_2]_n CF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CBr_3$ ； 50

- $x i i) - [C(R^{11})_2]_n N(R^4)_2$;
 $x i i i) - [C(R^{11})_2]_n N R^4 C O R^4$;
 $x i v) - [C(R^{11})_2]_n N R^4 C N$;
 $x v) - [C(R^{11})_2]_n N R^4 C (=N R^4) N(R^4)_2$;
 $x v i) - [C(R^{11})_2]_n N H N(R^4)_2$;
 $x v i i) - [C(R^{11})_2]_n N H O R^4$;
 $x v i i i) - [C(R^{11})_2]_n N C S$;
 $x i x) - [C(R^{11})_2]_n N O_2$;
 $x x) - [C(R^{11})_2]_n O R^4$;
 $x x i) - [C(R^{11})_2]_n O C N$;
 $x x i i) - [C(R^{11})_2]_n O C F_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n O C C l_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n O C B r_3$;
 $x x i i i) F$ 、 $C l$ 、 $B r$ 、 I 、及びこれらの混合物 ;
 $x x i v) - [C(R^{11})_2]_n S O_3 M$;
 $x x v) - [C(R^{11})_2]_n O S O_3 M$;
 $x x v i) - [C(R^{11})_2]_n S C N$;
 $x x v i i) - [C(R^{11})_2]_n S O_2 N(R^4)_2$;
 $x x v i i i) - [C(R^{11})_2]_n S O_2 R^4$;
 $x x i x) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(O R^4) R^4$;
 $x x x) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(O R^4)_2$;
 $x x x i) 式 - [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル ;
 $x x x i i)$ 及びこれらの混合物 ;
 R^8 は次から成る群から選択され ;
 $i)$ 水素 ;
 $i i) C_3 \sim C_8$ 非芳香族炭素環 ;
 $i i i) C_6 \sim C_{14}$ 芳香族炭素環 ;
 $i v) C_1 \sim C_7$ 非芳香族複素環 ;
 $v) C_3 \sim C_{13}$ 芳香族複素環 ;
 $v i) - C(Y) R^4$;
 $v i i) - C(Y)_2 R^4$;
 $v i i i) - C(Y) N(R^4)_2$;
 $i x) - C(Y) N R^4 N(R^4)_2$;
 $x) - C N$;
 $x i) - C N O$;
 $x i i) - [C(R^9)_2] C(R^9)_2$;
 $x i i i) - N(R^4)_2$;
 $x i v) - N R^4 C N$;
 $x v) - N R^4 C(Y) R^4$;
 $x v i) - N R^4 C(Y) N(R^4)_2$;
 $x v i i) - N H N(R^4)_2$;
 $x v i i i) - N H O R^4$;
 $x i x) - N C S$;
 $x x) - N O_2$;
 $x x i) - O R^4$;
 $x x i i) - O C N$;
 $x x i i i) - O C F_3$ 、 $- O C C l_3$ 、 $- O C B r_3$;
 $x x i v) - F$ 、 $- C l$ 、 $- B r$ 、 $- I$ 、及びこれらの混合物 ;
 $x x v) - S C N$;
 $x x v i) - S O_3 M$;
 $x x v i i) - O S O_3 M$;

$x x v i i i) - S O_2 N (R^4)_2$;

$x x i x) - S O_2 R^4$;

$x x x) - [C (R^{11})_2]_n P (O) (O R^4) R^4$;

$x x x i) - [C (R^{11})_2]_n P (O) (O R^4)_2$;

$x x x i i)$ 及びこれらの混合物 ;

各 R^{10} は独立して次から選択され :

$i) - [C (R^4)_2]_p (C H = C H)_q R^4$; 式中、 p は $0 \sim 12$ であり ; q は $0 \sim 12$ である ;

$i i) - C (X) R^4$;

$i i i) - C (X)_2 R^4$;

$i v) - C (X) C H = C H_2$;

$v) - C (X) N (R^4)_2$;

$v i) - C (X) N R^4 N (R^4)_2$;

$v i i) - C N$;

$v i i i) - C N O$;

$i x) - C F_3$ 、 $- C C l_3$ 、 $- C B r_3$;

$x) - N (R^4)_2$;

$x i) - N R^4 C N$;

$x i i) - N R^4 C (X) R^4$;

$x i i i) - N R^4 C (X) N (R^4)_2$;

$x i v) - N H N (R^4)_2$;

$x v) - N H O R^4$;

$x v i) - N C S$;

$x v i i) - N O_2$;

$x v i i i) - O R^4$;

$x i x) - O C N$;

$x x) - O C F_3$ 、 $- O C C l_3$ 、 $- O C B r_3$;

$x x i) - F$ 、 $- C l$ 、 $- B r$ 、 $- I$ 及びこれらの混合物 ;

$x x i i) - S C N$;

$x x i i i) - S O_3 M$;

$x x i v) - O S O_3 M$;

$x x v) - S O_2 N (R^4)_2$;

$x x v i) - S O_2 R^4$;

$x x v i i) - [C (R^{11})_2]_n P (O) (O R^4) R^4$;

$x x v i i i) - [C (R^{11})_2]_n P (O) (O R^4)_2$;

$x x i x)$ 及びこれらの混合物 ;

式中、 M は水素又は塩形成陽イオンである :

を有し、それら全てのエナンチオマー及びジアステレオマー形態並びにそれらの製薬上許容できる塩を含むことを特徴とする化合物。

【請求項 2】

次の構造 :

$i)$

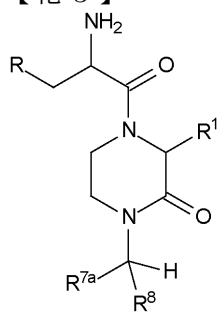
10

20

30

40

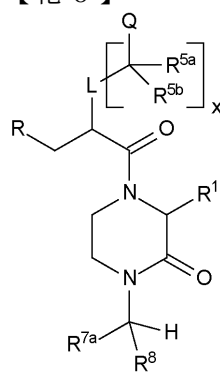
【化 5】



i i)

10

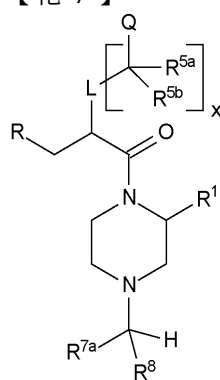
【化 6】



i i i)

20

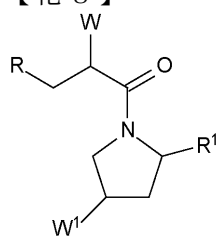
【化 7】



i v)

30

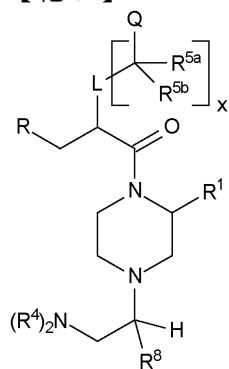
【化 8】



v)

40

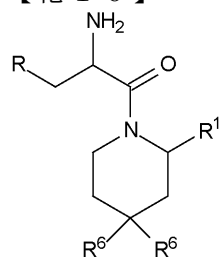
【化 9】



10

v i)

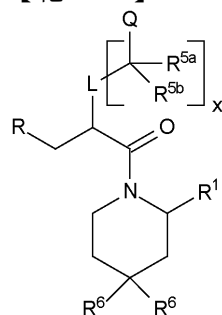
【化 1 0】



20

v i i)

【化 1 1】

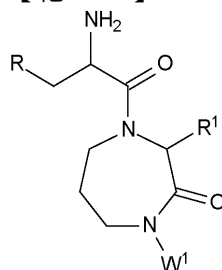


30

及び

v i i i)

【化 1 2】



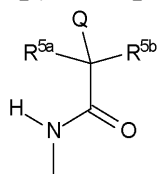
40

から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

W が次式の構造：

【化 1 3】



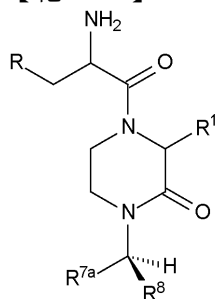
R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して、水素、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、及びこれらの混合物である；を有することを特徴とする請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4】

次式の構造：

10

【化 1 4】



式中、R は、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、及び 4-クロロフェニルから成る群から選択され；

R^1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、2-メチルアリル、ブタ-2-エニル、及びプロパルギルから成る群から選択され；

R^{7a} は次から成る群から選択され

i) 水素；

ii) $-CO_2H$ ；

iii) $-CO_2CH_3$ ；

iv) $-CONH_2$ ；

v) $-CONHCH_3$ ；

vi) $-CON(CH_3)_2$ ；

vii) $-CONH(CH_2CH_2F)$ ；

viii) $-CONCH(CH_3)_2$ ；

ix) $-CONH(C_3H_5)$ ；

x) $-CONHCH_2(C_3H_5)$ ；

R^8 は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3, 4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される；

を有することを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

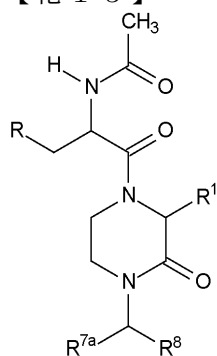
【請求項 5】

次式の構造：

30

40

【化 1 5】



10

式中、Rは、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、及び4-クロロフェニルから成る群から選択され；

R¹は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、2-メチルアリル、ブタ-2-エニル、及びプロパルギルから成る群から選択され；

R⁷ᵃは次から成る群から選択され

i) 水素；

ii) -CO₂H；

iii) -CO₂CH₃；

iv) -CONH₂；

v) -CONHCH₃；

vi) -CON(CH₃)₂；

vii) -CONH(CH₂CH₂F)；

viii) -CONCH(CH₃)₂；

ix) -CONH(C₃H₅)；

x) -CONHCH₂(C₃H₅)；

R⁸は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3, 4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される；

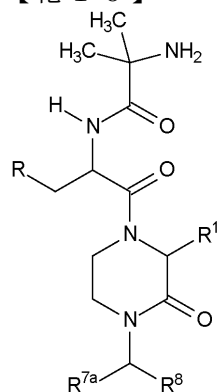
30

を有することを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

次式の構造：

【化 1 6】



40

式中、Rは、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、及び4-クロロフェニルから成る群から選択され；

50

R^1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、2-メチルアリル、ブター-2-エニル、及びプロパルギルから成る群から選択され；

R^{7a} は次から成る群から選択され

- i) 水素；
- ii) $-CO_2H$ ；
- iii) $-CO_2CH_3$ ；
- iv) $-CONH_2$ ；
- v) $-CONHCH_3$ ；
- vi) $-CON(CH_3)_2$ ；
- vii) $-CONH(CH_2CH_2F)$ ；
- viii) $-CONCH(CH_3)_2$ ；
- ix) $-CONH(C_3H_5)$ ；
- x) $-CONHCH_2(C_3H_5)$ ；

10

R^8 は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3,4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される；

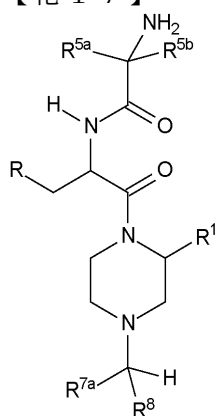
20

を有することを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

次式の構造：

【化17】



30

式中、Rは、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、及び4-クロロフェニルから成る群から選択され；

R^1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、2-メチルアリル、ブター-2-エニル、及びプロパルギルから成る群から選択され；

40

R^{7a} は次から成る群から選択され

- i) 水素；
- ii) $-CO_2H$ ；
- iii) $-CO_2CH_3$ ；
- iv) $-CONH_2$ ；
- v) $-CONHCH_3$ ；
- vi) $-CON(CH_3)_2$ ；
- vii) $-CONH(CH_2CH_2F)$ ；

50

v i i i) -CONCH(CH₃)₂;

i x) -CONH(C₃H₅);

x) -CONHCH₂(C₃H₅);

R⁸は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3,4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される;

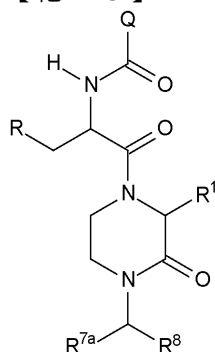
を有することを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

次式の構造:

10

【化18】



20

式中、Qは、ピロリジン-2-イル、1-アミノシクロプロパー-1-イル、アゼチジン-2-イル、ピペリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、チオフェン-2-イル、フラン-2-イル、ピラン-4-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、テトラヒドロイソキノリン-1-イル、テトラヒドロイソキノリン-3-イル、イソキノリン-2-イル、及びイソキノリン-3-イルから成る群から選択され

Rは、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、及び4-クロロフェニルから成る群から選択され;

R¹は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、2-メチルアリル、ブター-2-エニル、及びプロパルギルから成る群から選択され;

30

R^{7a}は次から成る群から選択され

i) 水素;

i i) -CO₂H;

i i i) -CO₂CH₃;

i v) -CONH₂;

v) -CONHCH₃;

40

v i) -CON(CH₃)₂;

v i i) -CONH(CH₂CH₂F);

v i i i) -CONCH(CH₃)₂;

i x) -CONH(C₃H₅);

x) -CONHCH₂(C₃H₅);

R⁸は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3,4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される;

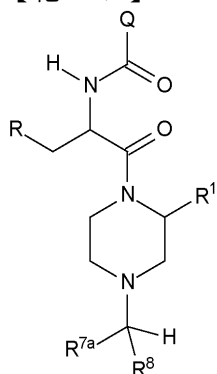
を有することを特徴とする請求項1に記載の化合物。

50

【請求項 9】

次式の構造：

【化 19】



10

式中、Qは、ピロリジン-2-イル、1-アミノシクロプロパー-1-イル、アゼチジン-2-イル、ピペリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、チオフェン-2-イル、フラン-2-イル、ピラン-4-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、テトラヒドロイソキノリン-1-イル、テトラヒドロイソキノリン-3-イル、イソキノリン-2-イル、及びイソキノリン-3-イルから成る群から選択され

Rは、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、及び4-クロロフェニルから成る群から選択され；

R¹は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、

2-メチルアリル、ブター-2-エニル、及びプロパルギルから成る群から選択され；

R⁷ᵃは次から成る群から選択され

i) 水素；

ii) -CO₂H；

iii) -CO₂CH₃；

iv) -CONH₂；

v) -CONHCH₃；

vi) -CON(CH₃)₂；

vii) -CONH(CH₂CH₂F)；

viii) -CONCH(CH₃)₂；

ix) -CONH(C₃H₅)；

x) -CONHCH₂(C₃H₅)；

R⁸は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3, 4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される；

を有することを特徴とする請求項1に記載の化合物。

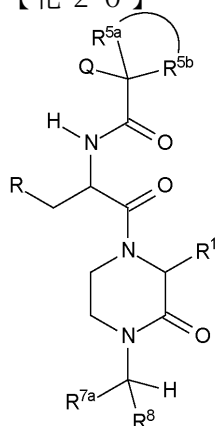
【請求項 10】

次式の構造：

30

40

【化 20】



10

式中、Qは次から成る群から選択され

i) $-\text{CO}_2\text{H}$;

ii) $-\text{CO}_2\text{H}$;

iii) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;

iv) $-\text{CONH}_2$; 及び

v) $-\text{CONHCH}_3$;

R^1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、

20

2-メチルアリル、ブタ-2-エニル、及びプロパルギルから成る群から選択され ;

R^{5a} 及び R^{5b} は一緒になって、3~7個の原子を有する環を形成し ;

R^{7a} は次から成る群から選択され

i) 水素 ;

ii) $-\text{CO}_2\text{H}$;

iii) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;

iv) $-\text{CONH}_2$;

v) $-\text{CONHCH}_3$;

30

vi) $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$;

vii) $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})$;

viii) $-\text{CONCH}(\text{CH}_3)_2$;

ix) $-\text{CONH}(\text{C}_3\text{H}_5)$;

x) $-\text{CONHCH}_2(\text{C}_3\text{H}_5)$;

R^8 は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3,4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される ;

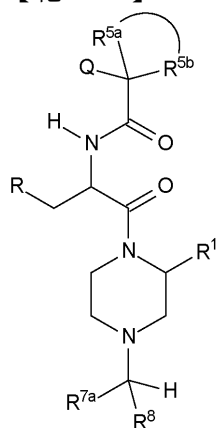
を有することを特徴とする請求項1に記載の化合物。

40

【請求項11】

次式の構造 :

【化 2 1】



10

式中、Qは次から成る群から選択され

- i) $-\text{CO}_2\text{H}$;
- i) $-\text{CO}_2\text{H}$;
- ii) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;
- iii) $-\text{CONH}_2$; 及び
- iv) $-\text{CONHCH}_3$;

R^1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、2-メチルアリル、ブタ-2-エニル、及びプロパルギルから成る群から選択され；

20

R^{5a} 及び R^{5b} は一緒になって、3～7個の原子を有する環を形成し；

R^{7a} は次から成る群から選択され

- i) 水素；
- ii) $-\text{CO}_2\text{H}$ ；
- iii) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ；
- iv) $-\text{CONH}_2$ ；
- v) $-\text{CONHCH}_3$ ；
- vi) $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ；
- vii) $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})$ ；
- viii) $-\text{CONCH}(\text{CH}_3)_2$ ；
- ix) $-\text{CONH}(\text{C}_3\text{H}_5)$ ；
- x) $-\text{CONHCH}_2(\text{C}_3\text{H}_5)$ ；

30

R^8 は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3,4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される；

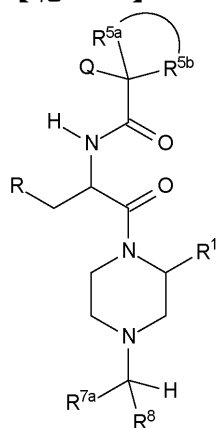
40

を有することを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

次式の構造：

【化 2 2】



10

式中、Qは次から成る群から選択され

- i) $-\text{CO}_2\text{H}$;
- i) $-\text{CO}_2\text{H}$;
- i i) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;
- i i i) $-\text{CONH}_2$; 及び
- i v) $-\text{CONHCH}_3$;

R^1 は、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、プロポキシメチル、プロポキシエチル、及びプロポキシプロピルから成る群から選択され；

20

R^{5a} 及び R^{5b} は一緒になって、3～7個の原子を有する環を形成し；

R^{7a} は次から成る群から選択され

- i) 水素；
- i i) $-\text{CO}_2\text{H}$;
- i i i) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;
- i v) $-\text{CONH}_2$;
- v) $-\text{CONHCH}_3$;
- v i) $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$;
- v i i) $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})$;
- v i i i) $-\text{CONCH}(\text{CH}_3)_2$;
- i x) $-\text{CONH}(\text{C}_3\text{H}_5)$;
- x) $-\text{CONHCH}_2(\text{C}_3\text{H}_5)$;

30

R^8 は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3, 4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される；

を有することを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

40

次から成る群：

2-(S)-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオンイル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチル-プロピオンアミド；

2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-(2-フルオロエチル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

50

- 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;
- 3 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 4 - ナフタレン - 2 - イル - ブチルアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ; 10
- 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - N - (2 - フルオロエチル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 R - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 S - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 S - チアゾール - 4 - イル - プロピオンアミド ; 20
- 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 R - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 S - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - イソプロピル - 3 S - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - (S) - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - N - イソプロピル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - (S) - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (S) - (2 - クロロフェニル) - N - イソプロピル - プロピオンアミド ; 30
- 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - (S) - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (S) - (3 - シアノフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - (S) - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (S) - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - (S) - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - N - イソプロピル - 3 - (S) - p - トリル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - (S) - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (S) - (4 - クロロフェニル) - N - エチル - プロピオンアミド ; 40
- N - アリル - 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - (S) - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (S) - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - フルオロエチル) - プロピオンアミドトリフルオロアセテート ;
- 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - (S) - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (S) - (4 - シア 50

ノフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - ピペラジン
- 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - ピペラジン
- 1 - イル } - N - (2 - フルオロエチル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオン
アミド ;

3 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } 10
- N - メチル - 4 - ナフタレン - 2 - イル - ブチルアミド ;

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル }
- N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル }
- 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - フルオロエチル) - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (R) - (4 - フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - (S) - シクロプロピルメチル - 2 - オ
キソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - イソプロピル - 3 - (S) - ナフタレン - 2 - イル 20
- プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル }
- 3 - (4 - イソプロポキシ - フェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル }
- 3 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル }
- 4 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - ブチルアミド ; 30

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 [2 - [2 - シクロプロ
ピル - メチル - 4 - (1 - メチルカルバモイル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) -
ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミ
ド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 R - (4 - フルオロベンジル) - 2 - { 4 - [1 - メ
チルカルバモイル - 2 S - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - 3 - オキ
ソ - 2 S - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - アミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - { 4 - [1 - アリルカルバモイル - 2 S - (4 - ク
ロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソ - 2 S - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 1
R - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ; 40

ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - { 4 - [2 S - (4 - クロロフェニル) - 1 - フェ
ニルカルバモイル - エチル] - 3 - オキソ - 2 S - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } -
1 R - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - { 4 - [2 S - (4 - クロロフェニル) - 1 - エチ
ルカルバモイル - エチル] - 3 - オキソ - 2 S - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 1
S - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - [4 - (1 - アリルカルバモイル - 2 S - ナフタレ
ン - 2 - イル - エチル) - 3 - オキソ - 2 S - プロピル - ピペラジン - 1 - イル] - 1 R
- (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 { 1 R - (4 - フルオロベンジル) - 2 - [4 S - (2 - 50

- ナフタレン-2-イル-1-フェニルカルバモイル-エチル)-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;
- ピロリジン-2-カルボン酸(1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(4-イソプロポキシ-フェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド;
- ピロリジン-2-カルボン酸[2-{4-[2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;
- [2-{4-[2S-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1R-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸メチルエステル;
- [2-{4-[2S-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1R-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸メチルエステル;
- ピロリジン-2-カルボン酸[2-[4-(1-エチルカルバモイル-2S-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル]-1R-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;
- ピロリジン-2-カルボン酸[2-{4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;
- ピロリジン-2-カルボン酸{1-(4-フルオロベンジル)-2-[2-メチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;
- ピロリジン-2-カルボン酸[2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;
- 2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-シクロプロピル-メチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド;
- 2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;
- 2-{4-[3-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルアミノ-アセチルアミノ)-プロピオニル]-3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;
- 2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-3-(S)-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-シクロプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;
- 2-{3-シクロプロピルメチル-4-[3-(R)-(4-フルオロフェニル)-2-(S)-(2-メチルアミノ-アセチルアミノ)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;
- 2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-3-(S)-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-ブチル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;
- 2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-3-(S)-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-ベンジル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;
- 2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-(S)-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N

- イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;
 2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-クロロフェニル)-プロピオニ
 ル]-3-(S)-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-
 イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;
 2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-クロロフェニル)-プロピオニ
 ル]-3-(S)-イソブチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロピ
 ル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;
 2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-クロロフェニル)-プロピオニ
 ル]-3-(S)-イソプロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロ
 ピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;
 2-アミノ-N-[2-[2-(S)-シクロプロピルメチル-4-(1-イソプロピ
 ルカルバモイル-2-(S)-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-ピペラジ
 ン-1-イル]-1R-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-2-エチル
 -ブチルアミド;
 2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオ
 ニル]-2-オキソ-3-(S)-プロピル-ピペラジン-1-イル}-3-(S)-(1
 H-インドール-2-イル)-N-メチル-プロピオンアミド;
 2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオ
 ニル]-2-オキソ-3-(S)-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロピ
 ル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;
 2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオ
 ニル]-3-(S)-イソブチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロ
 ピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;
 2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオ
 ニル]-3-(S)-イソプロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプ
 ロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;
 シクロプロパンカルボン酸[2-[2-(S)-シクロプロピルメチル-4-(S)-
 (1-イソプロピル-カルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ
 -ピペラジン-1-イル]-1-(R)-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチ
 ル]-アミド;
 2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-クロロフェニル)-プロピオニ
 ル]-3-(S)-シクロヘキシルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-
 イソプロピル-3S-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;
 2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオ
 ニル]-3-(S)-ブチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロピル
 -3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;
 2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオ
 ニル]-2-オキソ-3-(S)-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3
 -(S)-ナフタレン-1-イル-プロピオンアミド;
 2-{3-(S)-シクロプロピルメチル-4-[3-(R)-(4-フルオロフェニ
 ル)-2-(2-メトキシ-アセチルアミノ)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジ
 ン-1-イル}-N-イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンア
 ミド;
 2-{3-(S)-シクロプロピルメチル-4-[2-(2,2-ジフルオロ-アセチ
 ルアミノ)-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-ピ
 ペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピ
 オンアミド;
 2-{4-[2-(2-シアノ-アセチルアミノ)-3-(R)-(4-フルオロフェ
 ニル)-プロピオニル]-3-(S)-シクロプロピル-メチル-2-オキソ-ピペラ
 ジン-1-イル}-N-イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオン

10

20

30

40

50

アミド；及び

2- {3-シクロプロピルメチル-4- [3- (R)- (4-フルオロフェニル)-2-S- (2-メチルアミノ-アセチルアミノ)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3- (S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

から選択されることを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

次から成る群：

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル (mmethyl)-プロピオニルアミノ)-3- (4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル； 10

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル (mmethyl)-プロピオニルアミノ)-3- (4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸；

N- [2- {4- [2- (4-クロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-イソニコチンアミド；

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド； 20

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル)-1-メチル-カルバモイル-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド； 30

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-メチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (4-クロロフェニル)-プロピオニル]-3-メチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド； 40

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (4-クロロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-プロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド

2 - { 4 - [2 - アセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオニル] - 3 - (1 - メチルエチル) - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イルプロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオニル] - 3 - (1 - メチルエチル) - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - シクロプロピル - 3 - ナフタレン - 2 - イルプロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アセチルアミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオニル] - 3 - プロピル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - シクロプロピル - 3 - ナフタレン - 2 - イルプロピオンアミド ;

2 - アミノ - N - { 1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - [4 - (2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - 3 - オキソ - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチル - プロピオンアミド ;

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 { 1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - [4 - (2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - 3 - オキソ - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - アミド ;

N - (2 - フルオロエチル) - 2 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - イソプロピルアミノ - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - エチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - N - (2 - フルオロエチル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - N - (2 - フルオロエチル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

N - (2 - フルオロエチル) - 2 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルアミノ - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - アミノ - 1 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - 1 - ナフタレン - 2 - イル - メチル - エチル) - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロパン - 1 - オン ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (2 - クロロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (3 - クロロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロ

10

20

30

40

50

ピル-ピペラジン-1-イル} - 3 - (2, 4-ジクロロフェニル) - N-メチル-プロ
ピオンアミド;

2 - {4 - [2 - アミノ-3 - (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロ
ピル-ピペラジン-1-イル} - 3 - (4-クロロフェニル) - N - (2-フルオロエチ
ル) - プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - アミノ-3 - (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロ
ピル-ピペラジン-1-イル} - 3 - (2-フルオロフェニル) - N-メチル-プロピオ
ンアミド;

2 - {4 - [2 - アミノ-3 - (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロ
ピル-ピペラジン-1-イル} - 3 - (3-フルオロフェニル) - N-メチル-プロピオ
ンアミド;

2 - {4 - [2 - アミノ-3 - (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロ
ピル-ピペラジン-1-イル} - 3 - (4-フルオロフェニル) - N-メチル-プロピオ
ンアミド;

2 - {4 - [2 - アミノ-3 - (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロ
ピル-ピペラジン-1-イル} - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - N-メチル-プロ
ピオンアミド;

2 - {4 - [2 - アミノ-3 - (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロ
ピル-ピペラジン-1-イル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - N-メチル-プロ
ピオンアミド;

2 - {4 - [2 - アミノ-3 - (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シク
ロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル} - N-イソプロピル-3-ナフタレン-2-
イル-プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - アミノ-3 - (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シク
ロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル} - N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-
プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) - 3 - (4-フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル-ピペラジン-1-イル} - 3 - (3,
4-ジクロロフェニル) - N-メチル-プロピオンアミド;

2 - {4 - アミノ-3 - (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル-ピ
ペラジン-1-イル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - N-メチルプロピオンアミ
ド;

2 - {4 - [2 - (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) - 3 - (4-フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル-ピペラジン-1-イル} - N-メチル-
3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) - 3 - (4-フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル-ピペラジン-1-イル} - 3 - ナフタレ
ン-2-イル-プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) - 3 - (4-フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル-ピペラジン-1-イル} - 3 - (3, 4
-ジクロロフェニル) - N-メチル-プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) - 3 - (4-フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - メチル-ピペラジン-1-イル} - 3 - (4-ク
ロロフェニル) - N-メチル-プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) - 3 - (4-フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - メチル-ピペラジン-1-イル} - 3 - (3, 4
-ジクロロフェニル) - N-メチル-プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) - 3 - (4-フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル-ピペラジン-1-イル} - 3 - (3-
クロロフェニル) - N-メチル-プロピオンアミド;

10

20

30

40

50

- 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (4 -
 クロロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (2 -
 クロロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (2 ,
 4 - ジクロロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 4 - (4 -
 クロロフェニル) - N - メチル - ブチルアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (2 - フル
 オロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (2 -
 フルオロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (3 -
 フルオロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (4 -
 フルオロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (3 ,
 4 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (4 -
 フルオロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (3 ,
 5 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シクロプロピルメチル - ピペラジン - 1 - イル }
 - N - イソプロピル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シクロプロピルメチル - ピペラジン - 1 - イル }
 - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (3 ,
 4 - ジクロロフェニル) - N - (2 - フルオロエチル) - プロピオンアミド ;
- 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (3 ,
 4 - ジクロロフェニル) - N - イソプロピル - プロピオンアミド ; 及び
- 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (4 -
 クロロフェニル) - N - (2 - フルオロエチル) - プロピオンアミド ;

から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

次から成る群：

ピロリジン - 2 - カルボン酸 { 1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - [2 - エチル - 4 -
 (1 - メチル - カルバモイル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) ピペラジン - 1 - イ

ル] - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

2 - [2 - [2 - エチル - 4 - (1 - メチルカルバモイル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチルカルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ;

5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - [2 - エチル - 4 - (1 - メチルカルバモイル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

アゼチジン - 2 - カルボン酸 [2 - [2 - エチル - 4 - (1 - メチルカルバモイル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

アゼチジン - 3 - カルボン酸 [2 - [2 - エチル - 4 - (1 - メチルカルバモイル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

N - [2 - { 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - イソニコチンアミド ;

N - [2 - { 4 - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - エチル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - イソニコチンアミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - エチル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

1 - アミノ - シクロプロパンカルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - エチル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

N - [2 - { 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 - フルオロエチルカルバモイル) - エチル] - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - イソニコチンアミド ;

N - [2 - { 4 - [2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - イソニコチンアミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - { 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - プロピル] - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノスルホニルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオン] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - { 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - アミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - アミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - { 4 - [2 - (3

10

20

30

40

50

, 4-ジフルオロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド;

N-[2-{4-[2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-イソニコチンアミド;

ピロリジン-2-カルボン酸[2-{4-[2-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

4-アミノ-シクロヘキサカルボン酸[2-{4-[2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド; 10

ピロリジン-2-カルボン酸[2-{4-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸[2-{4-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-イソプロピルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸[2-{4-[2-(3-クロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド; 20

ピロリジン-2-カルボン酸[2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸[2-{4-[2-(2-クロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸[2-{4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸[2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド; 30

ピロリジン-2-カルボン酸(1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-カルバモイル-エチル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド;

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸[2-{4-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-エチル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸(cyclopropanecarboxylic acid){2-{4-{2-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチル-カルバモイル-エチル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド; 40

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸(cyclopropanecarboxylic acid){2-{4-{2-(4-クロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸[2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸[2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-エチル]-2-プロピル-ピペラジン 50

－ 1－イル}－ 1－（ 4－フルオロベンジル）－ 2－オキソ－エチル]－アミド；

1－アミノ－シクロプロパンカルボン酸 [2－ { 4－ [2－（ 4－クロロフェニル）－ 1－メチルカルバモイル－エチル]－ 2－プロピル－ピペラジン－ 1－イル}－ 1－（ 4－フルオロベンジル）－ 2－オキソ－エチル]－アミド；

1－メチルアミノ－シクロプロパンカルボン酸 [2－ { 4－ [2－（ 4－クロロフェニル）－ 1－メチルカルバモイル－エチル]－ 2－プロピル－ピペラジン－ 1－イル}－ 1－（ 4－フルオロベンジル）－ 2－オキソ－エチル]－アミド；

1－アミノ－シクロプロパンカルボン酸 [2－ { 4－ [2－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 1－メチルカルバモイル－エチル]－ 2－プロピル－ピペラジン－ 1－イル}－ 1－（ 4－フルオロベンジル）－ 2－オキソ－エチル]－アミド；

10

1－メチルアミノ－シクロプロパンカルボン酸 [2－ { 4－ [2－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 1－メチルカルバモイル－エチル]－ 2－プロピル－ピペラジン－ 1－イル}－ 1－（ 4－フルオロベンジル）－ 2－オキソ－エチル]－アミド；

1－アミノ－シクロプロパンカルボン酸（ 1－（ 4－フルオロベンジル）－ 2－ { 4－ [2－（ 2－フルオロフェニル）－ 1－メチルカルバモイル－エチル]－ 2－メチル－ピペラジン－ 1－イル}－ 2－オキソ－エチル）－アミド；

1－アミノ－シクロプロパンカルボン酸 [2－ { 4－ [2－（ 3， 4－ジフルオロフェニル）－ 1－メチル－カルバモイル－エチル]－ 2－プロピル－ピペラジン－ 1－イル}－ 1－（ 4－フルオロベンジル）－ 2－オキソ－エチル]－アミド；

1－メチルアミノ－シクロプロパンカルボン酸 [2－ { 4－ [2－（ 3， 4－ジフルオロフェニル）－ 1－メチルカルバモイル－エチル]－ 2－プロピル－ピペラジン－ 1－イル}－ 1－（ 4－フルオロベンジル）－ 2－オキソ－エチル]－アミド；

20

2－ { 3－エチル－ 4－ [3－（ 4－フルオロフェニル）－ 2－（ 2－メトキシ－アセチルアミノ）－プロピオニル]－ピペラジン－ 1－イル}－N－メチル－ 3－ナフタレン－ 2－イル－プロピオンアミド；

[2－ [2－エチル－ 4－（ 1－メチルカルバモイル－ 2－ナフタレン－ 2－イル－エチル）－ピペラジン－ 1－イル]－ 1－（ 4－フルオロベンジル）－ 2－オキソ－エチル]－カルバミン酸メチルエステル；

3－（ 3， 4－ジクロロフェニル）－ 2－ { 4－ [3－（ 4－フルオロフェニル）－ 2－（ 2－メチル－ 2－メチルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル]－ 3－メチル－ピペラジン－ 1－イル}－N－メチル－プロピオンアミド；

30

3－（ 3， 4－ジクロロフェニル）－ 2－ { 4－ [3－（ 4－フルオロフェニル）－ 2－（ 2－メチルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル]－ 3－メチル－ピペラジン－ 1－イル}－N－メチル－プロピオンアミド；

3－（ 3， 4－ジクロロフェニル）－ 2－ { 4－ [2－（ 2－ジメチルアミノ－アセチルアミノ）－ 3－（ 4－フルオロフェニル）－プロピオニル]－ 3－メチル－ピペラジン－ 1－イル}－N－メチル－プロピオンアミド；

2－ { 4－ [3－（ 4－フルオロフェニル）－ 2－メチルアミノ－プロピオニル]－ 2－オキソ－ 3－プロピル－ピペラジン－ 1－イル}－ 3－ナフタレン－ 2－イル－N－（ 2， 2， 2－トリフルオロエチル）－プロピオンアミド；

40

[2－ { 4－ [2－（ 3， 4－ジクロロフェニル）－ 1－メチルカルバモイル－エチル]－ 2－プロピル－ピペラジン－ 1－イル}－ 1－（ 4－フルオロベンジル）－ 2－オキソ－エチル]－カルバミン酸メチルエステル；

[2－ { 4－ [2－（ 2－クロロフェニル）－ 1－メチルカルバモイル－エチル]－ 2－プロピル－ピペラジン－ 1－イル}－ 1－（ 4－フルオロベンジル）－ 2－オキソ－エチル]－カルバミン酸メチルエステル；

[2－ { 4－ [2－（ 4－クロロフェニル）－ 1－メチルカルバモイル－エチル]－ 2－プロピル－ピペラジン－ 1－イル}－ 1－（ 4－フルオロベンジル）－ 2－オキソ－エチル]－カルバミン酸メチルエステル；

[2－ { 4－ [2－（ 3－クロロフェニル）－ 1－メチルカルバモイル－エチル]－ 2

50

ープロピルーピペラジンー1-イル} - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2 - オキソーエチル] - カルバミン酸メチルエステル;

3 - (4-クロロフェニル) - 2 - {4 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 2 - (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニルアミノ) - プロピオニル] - 3 - プロピルーピペラジンー1-イル} - N-メチル-プロピオンアミド;

3 - (3-クロロフェニル) - 2 - {4 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 2 - (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニルアミノ) - プロピオニル] - 3 - プロピルーピペラジンー1-イル} - N-メチル-プロピオンアミド;

3 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 2 - {4 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 2 - (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニルアミノ) - プロピオニル] - 3 - プロピルーピペラジンー1-イル} - N-メチル-プロピオンアミド;

{1 - (4-フルオロベンジル) - 2 - [4 - (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル) - 2 - プロピルーピペラジンー1-イル] - 2 - オキソーエチル} - カルバミン酸メチルエステル;

2 - {4 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 2 - (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニルアミノ) - プロピオニル] - 3 - プロピルーピペラジンー1-イル} - N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2 - {4 - [3 - (4-クロロフェニル) - 2 - メチルアミノ-プロピオニル] - 3 - プロピルーピペラジンー1-イル} - N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2 - {4 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 2 - (2-メチルアミノ-アセチルアミノ) - プロピオニル] - 3 - メチル-ピペラジンー1-イル} - N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド; 及び

[2 - {4 - [2 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2 - プロピルーピペラジンー1-イル} - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2 - オキソーエチル] - カルバミン酸メチルエステル;

から選択されることを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

次から成る群:

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1 - (4-クロロベンジル) - 2 - {4 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソー2-プロピル-ピペラジン-1-イル] - 2 - オキソーエチル} - アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1 - (4-クロロベンジル) - 2 - {4 - [2 - (2-クロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソー2-プロピル-ピペラジン-1-イル] - 2 - オキソーエチル} - アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1 - (4-クロロベンジル) - 2 - {4 - [2 - (3-クロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソー2-プロピル-ピペラジン-1-イル] - 2 - オキソーエチル} - アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1 - (4-クロロベンジル) - 2 - {4 - [2 - (4-クロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソー2-プロピル-ピペラジン-1-イル] - 2 - オキソーエチル} - アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1 - (4-クロロベンジル) - 2 - {4 - [2 - (2-クロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソー2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル] - 2 - オキソーエチル} - アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1 - (4-クロロベンジル) - 2 - {4 - [2 - (3-クロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソー2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル] - 2 - オキソーエチル} - アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1 - (4-クロロベンジル) - 2 - {4 - [2 - (4-クロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソー2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル] - 2 - オキソーエチル} - アミド;

10

20

30

40

50

ピロリジン-2-カルボン酸 { 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - { 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソ - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 50

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 { 1-(4-フルオロ

50

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (3-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (2, 4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド; 10

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (3-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド; 20

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (2, 4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド; 30

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (3-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド; 及び

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド; 40

から選択されることを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

次から成る群:

ピロリジン-2-カルボン酸 {1- (4-フルオロ-ベンジル) -2- [2-メトキシメチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル) -ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -アミド;

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} 50

｝－１－（４－フルオロベンジル）－２－オキソ－エチル］－アミド；

ピロリジン－２－カルボン酸〔２－〔４－〔２－（３，４－ジクロロフェニル）－１－メチルカルバモイル－エチル〕－２－メトキシメチル－ピペラジン－１－イル〕－１－（４－フルオロベンジル）－２－オキソ－エチル〕アミド；

２－〔４－〔２－（２－アミノ－２－メチル－プロピオニルアミノ）－３－（４－フルオロフェニル）－プロピオニル〕－３－メトキシ－メチルピペラジン－１－イル〕－Ｎ－メチル－３－ナフタレン－２－イル－プロピオンアミド；

〔１－（４－フルオロベンジル）－２－〔２－メトキシメチル－４－（１－メチルカルバモイル－２－ナフタレン－２－イル－エチル）－ピペラジン－１－イル〕－２－オキソ－エチル〕－カルバミン酸メチルエステル；

２－〔４－〔３－（４－フルオロフェニル）－２－（２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピオニルアミノ）－プロピオニル〕－３－メトキシメチル－ピペラジン－１－イル〕－Ｎ－メチル－３－ナフタレン－２－イル－プロピオンアミド；

〔１－（４－フルオロベンジル）－２－〔２－メトキシメチル－４－（１－メチルカルバモイル－２－ナフタレン（naphthalen）－２－イル－エチル）－ピペラジン－１－イル〕－２－オキソ－エチル〕－カルバミン酸エチルエステル；

２－〔４－〔２－（２－アミノ－２－メチル－プロピオニルアミノ）－３－（４－フルオロフェニル）－プロピオニル〕－３－メトキシメチル－ピペラジン－１－イル〕－３－（４－クロロフェニル）－Ｎ－メチル－プロピオンアミド；

ピロリジン－２－カルボン酸〔２－〔４－〔２－（４－クロロフェニル）－１－メチルカルバモイル－エチル〕－２－メトキシメチル－ピペラジン－１－イル〕－１－（４－フルオロベンジル）－２－オキソ－エチル〕－アミド；

１－アミノ－シクロプロパンカルボン酸〔２－〔４－〔２－（４－クロロフェニル）－１－メチル－カルバモイル－エチル〕－２－メトキシメチル－ピペラジン－１－イル〕－１－（４－フルオロベンジル）－２－オキソ－エチル〕－アミド；

１－メチルアミノ－シクロプロパンカルボン酸〔２－〔４－〔２－（４－クロロフェニル）－１－メチル－カルバモイル－エチル〕－２－メトキシメチル－ピペラジン－１－イル〕－１－（４－フルオロベンジル）－２－オキソ－エチル〕－アミド；

３－（４－クロロフェニル）－２－〔４－〔３－（４－フルオロフェニル）－２－メチルアミノ－プロピオニル〕－３－メトキシメチル－ピペラジン－１－イル〕－Ｎ－メチル－プロピオンアミド；

３－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（２－フルオロ－エチル）－２－〔４－〔３－（４－フルオロフェニル）－２－メチルアミノ－プロピオニル〕－３－メトキシメチル－ピペラジン－１－イル〕－プロピオンアミド；及び

３－（４－クロロフェニル）－２－〔４－〔３－（４－フルオロフェニル）－２－メチルアミノ－プロピオニル〕－３－メトキシ－メチル－ピペラジン－１－イル〕－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－プロピオンアミド；

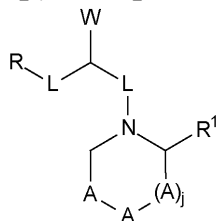
から選択されることを特徴とする請求項１に記載の化合物。

【請求項１８】

次のＡおよびＢ：

Ａ）有効量の１以上の化合物であって、それら全てのエナンチオマー及びジアステロマー形態並びにそれらの製薬上許容できる塩を含み、前記化合物が次式を有する化合物：

【化２３】



（式中、Lは、連結単位を表し、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択

10

20

30

40

50

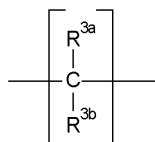
され：

- a) $-(R^2)_p(CH=CH)_q-$ ；
- b) $-(R^2)_y(X)_zC(Y)_w(X)_z(R^2)_y-$ ；
- c) $-(R^2)_y(X)_zS(Y)_k(X)_z(R^2)_y-$ ；
- d) $-(R^2)_y(Z)_mNR^4(Z)_m(R^2)_y-$ ；
- e) $-(R^2)_y(O)_zP(T)_k(O)_z(R^2)_y-$ ；

式中、Tは、 $=O$ 、 $-OR^4$ 及びこれらの混合物であり；式中、Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ であり；Yは、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^4$ 、 $-R^4$ 及びこれらの混合物であり；Zは、 $=N-$ 、 $-NR^4-$ 、及びこれらの混合物であり；指数kは0～2であり；指数mは0又は1であり；指数pは0～12であり；指数qは0～3であり；指数wは0～2であり；指数yは0又は1であり；指数zは0又は1であり；

各 R^2 は独立して、次式で表される置換又は非置換メチレン単位であり：

【化24】



式中、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され：

i) 水素；

ii) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル；

- a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；
- b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；
- c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；
- d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；
- e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；
- f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；
- g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；
- h) 及びこれらの混合物；

iii) $[C(R^{11})_2]_nCOR^4$ ；

iv) $[C(R^{11})_2]_nCOOR^4$ ；

v) $[C(R^{11})_2]_nCOCH=CH_2$ ；

vi) $[C(R^{11})_2]_nC(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

vii) $[C(R^{11})_2]_nCON(R^4)_2$ ；

viii) $[C(R^{11})_2]_nCONR^4N(R^4)_2$ ；

ix) $[C(R^{11})_2]_nCN$ ；

x) $[C(R^{11})_2]_nCNO$ ；

xi) $[C(R^{11})_2]_nCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nC$

Br_3 ；

xii) $[C(R^{11})_2]_nN(R^4)_2$ ；

xiii) $[C(R^{11})_2]_nNR^4COR^4$ ；

xiv) $[C(R^{11})_2]_nNR^4CN$ ；

xv) $[C(R^{11})_2]_nNR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

xvi) $[C(R^{11})_2]_nNHN(R^4)_2$ ；

xvii) $[C(R^{11})_2]_nNHOR^4$ ；

xviii) $[C(R^{11})_2]_nNCS$ ；

xix) $[C(R^{11})_2]_nNO_2$ ；

xx) $[C(R^{11})_2]_nOR^4$ ；

xxi) $[C(R^{11})_2]_nOCN$ ；

xxii) $[C(R^{11})_2]_nOCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nOCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nOCBr_3$ ；

20

30

40

50

x x i i i) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；

x x i v) $- [C(R^{11})_2]_n SO_3 M$ ；

x x v) $- [C(R^{11})_2]_n O SO_3 M$ ；

x x v i) $- [C(R^{11})_2]_n SCN$ ；

x x v i i) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2 N(R^4)_2$ ；

x x v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2 R^4$ ；

x x i x) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$ ；

x x x) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$ ；

x x x i) 式 $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル；

x x x i i) 同一炭素原子からの R^{3a} 及び R^{3b} 単位であって、一緒になって、3～8個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 及び R^{3b} 単位； 10

x x x i i i) 第1の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位であって、第2の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位と一緒に、3～8個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 又は R^{3b} 単位；

x x x i v) 及びこれらの混合物；

R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；各 R^{11} は水素又は R^{10} であり；指数 n は0～10の値を有し、

R^4 単位は、ヒドロカルビル単位であり、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択され；

i) 水素； 20

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル；

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

R は、次から成る群から選択される置換又は非置換ヒドロカルビル単位であり； 30

a) 非芳香族炭素環；

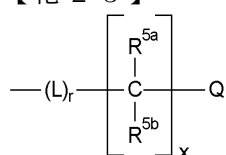
b) 芳香族炭素環；

c) 非芳香族複素環；

d) 芳香族複素環；

W は次式を有するペンダント単位であり；

【化25】



40

式中、指数 r は0又は1であり、指数 x は0～10であり；

Q は次のものであり；

a) 水素；

b) $-N(R^4)_2$ ；

c) $-OR^4$ ；

d) 次から成る群から選択される置換又は非置換単位を含む単位；

i) 非芳香族炭素環；

i i) 芳香族炭素環；

i i i) 非芳香族複素環； 50

i v) 芳香族複素環；

ここで、前記環の数は1～3である；

R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され

i) 水素；

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル：

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル (heterocyclyl)；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール (heteroaryl)；

h) 及びこれらの混合物；

i i i) $- [C(R^{11})_2]_n COR^4$ ；

i v) $- [C(R^{11})_2]_n COOR^4$ ；

v) $- [C(R^{11})_2]_n COCH=CH_2$ ；

v i) $- [C(R^{11})_2]_n C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

v i i) $- [C(R^{11})_2]_n CON(R^4)_2$ ；

v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n CONR^4N(R^4)_2$ ；

i x) $- [C(R^{11})_2]_n CN$ ；

x) $- [C(R^{11})_2]_n CNO$ ；

x i) $- [C(R^{11})_2]_n CF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n C$

10

20

Br_3 ；

x i i) $- [C(R^{11})_2]_n N(R^4)_2$ ；

x i i i) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4COR^4$ ；

x i v) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4CN$ ；

x v) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

x v i) $- [C(R^{11})_2]_n NHN(R^4)_2$ ；

x v i i) $- [C(R^{11})_2]_n NHOR^4$ ；

x v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n NCS$ ；

x i x) $- [C(R^{11})_2]_n NO_2$ ；

x x) $- [C(R^{11})_2]_n OR^4$ ；

x x i) $- [C(R^{11})_2]_n OCN$ ；

x x i i) $- [C(R^{11})_2]_n OCF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCB r_3$ ；

30

) $]_n OCB r_3$ ；

x x i i i) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；

x x i v) $- [C(R^{11})_2]_n SO_3M$ ；

x x v) $- [C(R^{11})_2]_n OSO_3M$ ；

x x v i) $- [C(R^{11})_2]_n SCN$ ；

x x v i i) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2N(R^4)_2$ ；

x x v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2R^4$ ；

x x i x) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$ ；

x x x) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$ ；

x x x i) 式 $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル；

R^{5a} 及び R^{5b} 一緒になって、3～10個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{5a} 及び R^{5b} ；

x x x i i i) 及びこれらの混合物；

R^1 は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 環状アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルケニル、又は $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ であり； R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；指数 n は

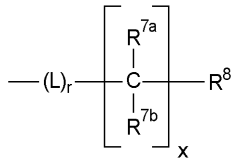
50

、本明細書において上記で定義されるように 0 ～ 10 の値を有し；

A、A¹、及び A² は、それぞれの成分が独立して、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(R^6)_2C(R^6)_2-$ 、 $-CR^6=$ 、 $-N=$ 、 $-NR^6-$ から成る群から選択される環成分であるか、又は 2 つの A 単位が隣接原子もしくは単位と一緒にあって、式 $-N=N-$ 、 $-N-NR^6-$ 、 $-CR^6=N-$ 、 $-C=N-$ 、及びこれらの混合物を有する結合を形成でき；指数 j は 0 又は 1 であり；

R⁶ は水素、R⁴、又は次式を有するペンダント単位 W¹ であり：

【化 26】



10

式中、指数 r は 0 又は 1 に等しく；

R^{7a} 及び R^{7b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され

i) 水素；

ii) 次から成る群から選択される C₁ ～ C₁₂ ヒドロカルビル：

a) C₁ ～ C₁₂ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) C₃ ～ C₁₂ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) C₂ ～ C₁₂ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) C₃ ～ C₁₂ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) C₆ ～ C₁₂ 置換又は非置換アリール；

f) C₁ ～ C₁₂ 置換又は非置換ヘテロシクリル；

g) C₃ ～ C₁₂ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

iii) $-[C(R^{11})_2]_nCOR^4$ ；

iv) $-[C(R^{11})_2]_nCOOR^4$ ；

v) $-[C(R^{11})_2]_nCOCH=CH_2$ ；

vi) $-[C(R^{11})_2]_nC(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

vii) $-[C(R^{11})_2]_nCON(R^4)_2$ ；

viii) $-[C(R^{11})_2]_nCONR^4N(R^4)_2$ ；

ix) $-[C(R^{11})_2]_nCN$ ；

x) $-[C(R^{11})_2]_nCNO$ ；

xi) $-[C(R^{11})_2]_nCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCB$ ；

Br₃；

xii) $-[C(R^{11})_2]_nN(R^4)_2$ ；

xiii) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4COR^4$ ；

xiv) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4CN$ ；

xv) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

xvi) $-[C(R^{11})_2]_nNHN(R^4)_2$ ；

xvii) $-[C(R^{11})_2]_nNHOR^4$ ；

xviii) $-[C(R^{11})_2]_nNCSS$ ；

xix) $-[C(R^{11})_2]_nNO_2$ ；

xx) $-[C(R^{11})_2]_nOR^4$ ；

xxi) $-[C(R^{11})_2]_nOCN$ ；

xxii) $-[C(R^{11})_2]_nOCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nOCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nOCBr$ ；

Br₃；

xxiii) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；

xxiv) $-[C(R^{11})_2]_nSO_3M$ ；

xxv) $-[C(R^{11})_2]_nOSO_3M$ ；

20

30

40

50

$x x v i) - [C(R^{11})_2]_n SCN$;
 $x x v i i) - [C(R^{11})_2]_n SO_2 N(R^4)_2$;
 $x x v i i i) - [C(R^{11})_2]_n SO_2 R^4$;
 $x x i x) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$;
 $x x x) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$;
 $x x x i) 式 - [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル ;
 $x x x i i)$ 及びこれらの混合物 ;
 R^8 は次から成る群から選択され ;

$i)$ 水素 ;

$i i) C_3 \sim C_8$ 非芳香族炭素環 ;

10

$i i i) C_6 \sim C_{14}$ 芳香族炭素環 ;

$i v) C_1 \sim C_7$ 非芳香族複素環 ;

$v) C_3 \sim C_{13}$ 芳香族複素環 ;

$v i) - C(Y)R^4$;

$v i i) - C(Y)_2 R^4$;

$v i i i) - C(Y)N(R^4)_2$;

$i x) - C(Y)NR^4 N(R^4)_2$;

$x) - CN$;

$x i) - CNO$;

$x i i) - [C(R^9)_2] C(R^9)_2$;

20

$x i i i) - N(R^4)_2$;

$x i v) - NR^4 CN$;

$x v) - NR^4 C(Y)R^4$;

$x v i) - NR^4 C(Y)N(R^4)_2$;

$x v i i) - NHN(R^4)_2$;

$x v i i i) - NHOR^4$;

$x i x) - NCS$;

$x x) - NO_2$;

$x x i) - OR^4$;

$x x i i) - OCN$;

30

$x x i i i) - OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$;

$x x i v) - F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、及びこれらの混合物 ;

$x x v) - SCN$;

$x x v i) - SO_3 M$;

$x x v i i) - OSO_3 M$;

$x x v i i i) - SO_2 N(R^4)_2$;

$x x i x) - SO_2 R^4$;

$x x x) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$;

$x x x i) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$;

$x x x i i)$ 及びこれらの混合物 ;

40

各 R^{10} は独立して次から選択され :

$i) - [C(R^4)_2]_p (CH=CH)_q R^4$; 式中、 p は 0 ~ 12 であり ; q は 0 ~ 12 である ;

$i i) - C(X)R^4$;

$i i i) - C(X)_2 R^4$;

$i v) - C(X)CH=CH_2$;

$v) - C(X)N(R^4)_2$;

$v i) - C(X)NR^4 N(R^4)_2$;

$v i i) - CN$;

$v i i i) - CNO$;

50

$i\ x) - CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$;
 $x) - N(R^4)_2$;
 $xi) - NR^4CN$;
 $xii) - NR^4C(X)R^4$;
 $xiii) - NR^4C(X)N(R^4)_2$;
 $xiv) - NHN(R^4)_2$;
 $xv) - NHOR^4$;
 $xvi) - NCS$;
 $xvii) - NO_2$;
 $xviii) - OR^4$;
 $ix) - OCN$;
 $xx) - OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$;
 $xxi) - F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 及びこれらの混合物 ;
 $xxii) - SCN$;
 $xxiii) - SO_3M$;
 $xxiv) - OSO_3M$;
 $xxv) - SO_2N(R^4)_2$;
 $xxvi) - SO_2R^4$;
 $xxvii) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$;
 $xxviii) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$;
 $xxix)$ 及びこれらの混合物 ;
 式中、Mは水素又は塩形成陽イオンである ; 並びに
 B) 1 以上の製薬上許容できる賦形剤 ;
 を含むことを特徴とする組成物。

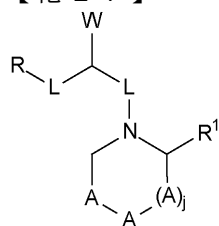
10

20

【請求項 19】

ヒト及び高等哺乳類における肥満を制御する方法であって、前記方法が、1 以上の化合物を含む組成物をヒト又は高等哺乳類に投与する工程を含み、前記化合物は、それら全てのエナンチオマー及びジアステレオマー形態並びにそれらの製薬上許容できる塩を含み、前記化合物が次式の構造 :

【化 27】



30

式中、Lは、連結単位を表し、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択され :

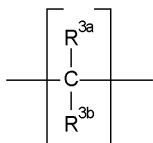
- a) $-(R^2)_p(CH=CH)_q-$;
- b) $-(R^2)_y(X)_zC(Y)_w(X)_z(R^2)_y-$;
- c) $-(R^2)_y(X)_zS(Y)_k(X)_z(R^2)_y-$;
- d) $-(R^2)_y(Z)_mNR^4(Z)_m(R^2)_y-$;
- e) $-(R^2)_y(O)_zP(T)_k(O)_z(R^2)_y-$;

40

式中、Tは、 $=O$ 、 $-OR^4$ 及びこれらの混合物であり ; 式中、Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ であり ; Yは、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^4$ 、 $-R^4$ 及びこれらの混合物であり ; Zは、 $=N-$ 、 $-NR^4-$ 、及びこれらの混合物であり ; 指数 k は 0 ~ 2 であり ; 指数 m は 0 又は 1 であり ; 指数 p は 0 ~ 12 であり ; 指数 q は 0 ~ 3 であり ; 指数 w は 0 ~ 2 であり ; 指数 y は 0 又は 1 であり ; 指数 z は 0 又は 1 であり ;

各 R^2 は独立して、次式で表される置換又は非置換メチレン単位であり :

【化 28】



式中、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され：

i) 水素；

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル：

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

i i i) $- [C(R^{11})_2]_n COR^4$ ；

i v) $- [C(R^{11})_2]_n COOR^4$ ；

v) $- [C(R^{11})_2]_n COCH=CH_2$ ；

v i) $- [C(R^{11})_2]_n C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

v i i) $- [C(R^{11})_2]_n CON(R^4)_2$ ；

v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n CONR^4N(R^4)_2$ ；

i x) $- [C(R^{11})_2]_n CN$ ；

x) $- [C(R^{11})_2]_n CNO$ ；

x i) $- [C(R^{11})_2]_n CF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CBr_3$ ；

x i i) $- [C(R^{11})_2]_n N(R^4)_2$ ；

x i i i) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4COR^4$ ；

x i v) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4CN$ ；

x v) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

x v i) $- [C(R^{11})_2]_n NHN(R^4)_2$ ；

x v i i) $- [C(R^{11})_2]_n NHOR^4$ ；

x v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n NCS$ ；

x i x) $- [C(R^{11})_2]_n NO_2$ ；

x x) $- [C(R^{11})_2]_n OR^4$ ；

x x i) $- [C(R^{11})_2]_n OCN$ ；

x x i i) $- [C(R^{11})_2]_n OCF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCB r_3$ ；

x x i i i) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；

x x i v) $- [C(R^{11})_2]_n SO_3M$ ；

x x v) $- [C(R^{11})_2]_n OSO_3M$ ；

x x v i) $- [C(R^{11})_2]_n SCN$ ；

x x v i i) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2N(R^4)_2$ ；

x x v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2R^4$ ；

x x i x) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$ ；

x x x) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$ ；

x x x i) 式 $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル；

x x x i i) 同一炭素原子からの R^{3a} 及び R^{3b} 単位であって、一緒になって、3～8個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 及び R^{3b} 単位；

x x x i i i) 第1の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位であって、第2の R^2 単位からの

10

20

30

40

50

R^{3a} 又は R^{3b} 単位と一緒に、3～8個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる
 R^{3a} 又は R^{3b} 単位；

x x x i v) 及びこれらの混合物；

R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；各 R^{11} は水素又は R^{10} であり；指数nは0～10の値を有し、

R^4 単位は、ヒドロカルビル単位であり、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択され；

i) 水素；

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル；

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

Rは、次から成る群から選択される置換又は非置換ヒドロカルビル単位であり；

a) 非芳香族炭素環；

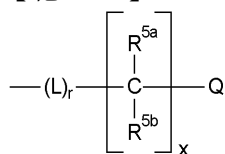
b) 芳香族炭素環；

c) 非芳香族複素環；

d) 芳香族複素環；

Wは次式を有するペンダント単位であり；

【化29】



式中、指数rは0又は1であり、指数xは0～10であり；

Qは次のものであり；

a) 水素；

b) $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ；

c) $-\text{OR}^4$ ；

d) 次から成る群から選択される置換又は非置換単位を含む単位；

i) 非芳香族炭素環；

i i) 芳香族炭素環；

i i i) 非芳香族複素環；

i v) 芳香族複素環；

ここで、前記環の数は1～3である；

R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され

i) 水素；

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル；

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

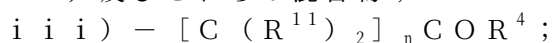
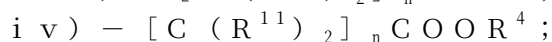
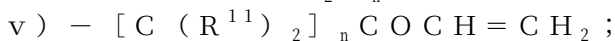
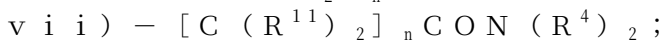
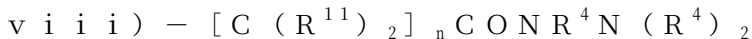
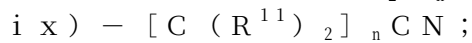
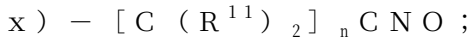
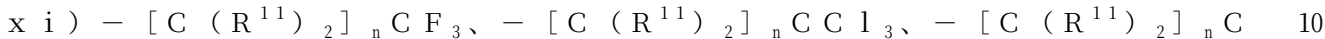
d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

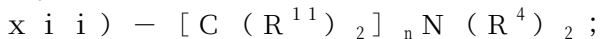
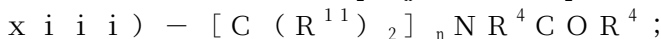
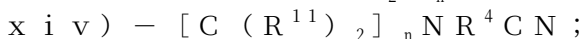
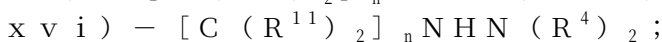
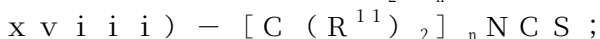
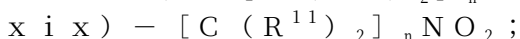
f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；



Br₃；

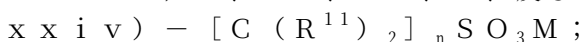
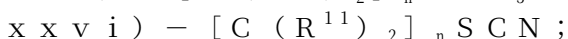
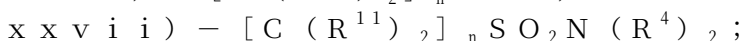
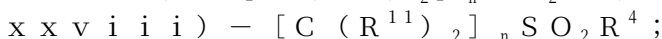
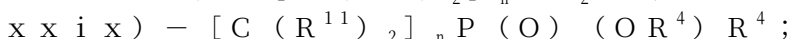


20

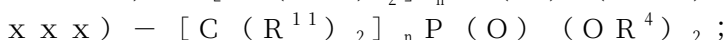
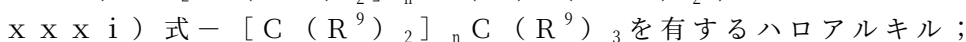


)₂OCBr₃；

xxiii) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；



30



5^a xxxii) 一緒になって、3～10個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できるR^{5a}及びR^{5b}；

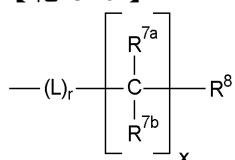
xxxxiii) 及びこれらの混合物；

R¹は、置換もしくは非置換C₁～C₁₂直鎖もしくは分枝鎖アルキル、C₃～C₈環状アルキル、C₂～C₁₂直鎖もしくは分枝鎖アルケニル、又は $-[C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ であり；R⁹は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；指数nは、本明細書において上記で定義されるように0～10の値を有し；

A、A¹、及びA²は、それぞれの成分が独立して、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(R^6)_2C(R^6)_2-$ 、 $-CR^6=$ 、 $-N=$ 、 $-NR^6-$ から成る群から選択される環成分であるか、又は2つのA単位が隣接原子もしくは単位と一緒に、式 $-N=N-$ 、 $-N-NR^6-$ 、 $-CR^6=N-$ 、 $-C=N-$ 、及びこれらの混合物を有する結合を形成でき；指数jは0又は1であり；

R⁶は水素、R⁴、又は次式を有するペンダント単位W¹であり；

【化 3 0】



式中、指数 r は 0 又は 1 に等しく；

R^{7a} 及び R^{7b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され

i) 水素；

ii) 次から成る群から選択される $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ ヒドロカルビル；

a) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル；

g) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

iii) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{COR}^4$ ；

iv) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{COOR}^4$ ；

v) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{COCH=CH}_2$ ；

vi) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{C(=NR}^4)\text{N(R}^4)_2$ ；

vii) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{CON(R}^4)_2$ ；

viii) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{CONR}^4\text{N(R}^4)_2$ ；

ix) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{CN}$ ；

x) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{CNO}$ ；

xi) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{CF}_3$ 、 $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{CCl}_3$ 、 $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{C}$

Br_3 ；

xii) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{N(R}^4)_2$ ；

xiii) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{NR}^4\text{COR}^4$ ；

xiv) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{NR}^4\text{CN}$ ；

xv) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{NR}^4\text{C(=NR}^4)\text{N(R}^4)_2$ ；

xvi) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{NHN(R}^4)_2$ ；

xvii) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{NHOR}^4$ ；

xviii) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{NCS}$ ；

xix) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{NO}_2$ ；

xx) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{OR}^4$ ；

xxi) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{OCN}$ ；

xxii) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{OCF}_3$ 、 $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{OCCl}_3$ 、 $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{OCBr}_3$ ；

xxiii) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{OCBr}_3$ ；

xxiv) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{F}$ 、 $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{Cl}$ 、 $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{Br}$ 、 $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{I}$ 、及びこれらの混合物；

xxv) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{SO}_3\text{M}$ ；

xxvi) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{OSO}_3\text{M}$ ；

xxvii) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{SCN}$ ；

xxviii) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{SO}_2\text{N(R}^4)_2$ ；

xxix) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{SO}_2\text{R}^4$ ；

xxx) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{P(O)(OR}^4)\text{R}^4$ ；

xxxi) $\text{---}[\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{P(O)(OR}^4)_2$ ；

xxxii) 式 $\text{---}[\text{C}(\text{R}^9)_2]_n\text{C(R}^9)_3$ を有するハロアルキル；

xxxiii) 及びこれらの混合物；

10

20

30

40

50

R^8 は次から成る群から選択され；

i) 水素；

i i) $C_3 \sim C_8$ 非芳香族炭素環；

i i i) $C_6 \sim C_{14}$ 芳香族炭素環；

i v) $C_1 \sim C_7$ 非芳香族複素環；

v) $C_3 \sim C_{13}$ 芳香族複素環；

v i) $-C(Y)R^4$ ；

v i i) $-C(Y)_2R^4$ ；

v i i i) $-C(Y)N(R^4)_2$ ；

i x) $-C(Y)NR^4N(R^4)_2$ ；

x) $-CN$ ；

x i) $-CNO$ ；

x i i) $-[C(R^9)_2]C(R^9)_2$ ；

x i i i) $-N(R^4)_2$ ；

x i v) $-NR^4CN$ ；

x v) $-NR^4C(Y)R^4$ ；

x v i) $-NR^4C(Y)N(R^4)_2$ ；

x v i i) $-NHN(R^4)_2$ ；

x v i i i) $-NHOR^4$ ；

x i x) $-NCS$ ；

x x) $-NO_2$ ；

x x i) $-OR^4$ ；

x x i i) $-OCN$ ；

x x i i i) $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ ；

x x i v) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、及びこれらの混合物；

x x v) $-SCN$ ；

x x v i) $-SO_3M$ ；

x x v i i) $-OSO_3M$ ；

x x v i i i) $-SO_2N(R^4)_2$ ；

x x i x) $-SO_2R^4$ ；

x x x) $-[C(R^{11})_2]_nP(O)(OR^4)R^4$ ；

x x x i) $-[C(R^{11})_2]_nP(O)(OR^4)_2$ ；

x x x i i) 及びこれらの混合物；

各 R^{10} は独立して次から選択され；

i) $-[C(R^4)_2]_p(CH=CH)_qR^4$ ；式中、 p は0～12であり； q は0～12である；

i i) $-C(X)R^4$ ；

i i i) $-C(X)_2R^4$ ；

i v) $-C(X)CH=CH_2$ ；

v) $-C(X)N(R^4)_2$ ；

v i) $-C(X)NR^4N(R^4)_2$ ；

v i i) $-CN$ ；

v i i i) $-CNO$ ；

i x) $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ ；

x) $-N(R^4)_2$ ；

x i) $-NR^4CN$ ；

x i i) $-NR^4C(X)R^4$ ；

x i i i) $-NR^4C(X)N(R^4)_2$ ；

x i v) $-NHN(R^4)_2$ ；

x v) $-NHOR^4$ ；

10

20

30

40

50

$xvi) -NCS$;
 $xvii) -NO_2$;
 $xviii) -OR^4$;
 $ix) -OCN$;
 $xx) -OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$;
 $xxi) -F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 及びこれらの混合物 ;
 $xxii) -SCN$;
 $xxiii) -SO_3M$;
 $xxiv) -OSO_3M$;
 $xxv) -SO_2N(R^4)_2$;
 $xxvi) -SO_2R^4$;
 $xxvii) -[C(R^{11})_2]_nP(O)(OR^4)R^4$;
 $xxviii) -[C(R^{11})_2]_nP(O)(OR^4)_2$;
 $xxix)$ 及びこれらの混合物 ;
 式中、Mは水素又は塩形成陽イオンである ;
 を有することを特徴とする方法。

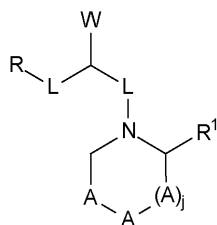
10

【請求項20】

ヒト及び高等哺乳類における食欲を制御する方法であって、前記方法が、1以上の化合物を含む組成物をヒト又は高等哺乳類に投与する工程を含み、前記化合物が、それら全てのエナンチオマー及びジアステレオマー形態並びにそれらの製薬上許容できる塩を含み、
 前記化合物が次式の構造：

20

【化31】



式中、Lは、連結単位を表し、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択され：

30

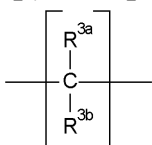
- a) $-(R^2)_p(CH=CH)_q-$;
- b) $-(R^2)_y(X)_zC(Y)_w(X)_z(R^2)_y-$;
- c) $-(R^2)_y(X)_zS(Y)_k(X)_z(R^2)_y-$;
- d) $-(R^2)_y(Z)_mNR^4(Z)_m(R^2)_y-$;
- e) $-(R^2)_y(O)_zP(T)_k(O)_z(R^2)_y-$;

式中、Tは、 $=O$ 、 $-OR^4$ 及びこれらの混合物であり ; 式中、Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ であり ; Yは、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^4$ 、 $-R^4$ 及びこれらの混合物であり ; Zは、 $=N-$ 、 $-NR^4-$ 、及びこれらの混合物であり ; 指数 k は 0 ~ 2 であり ; 指数 m は 0 又は 1 であり ; 指数 p は 0 ~ 12 であり ; 指数 q は 0 ~ 3 であり ; 指数 w は 0 ~ 2 であり ; 指数 y は 0 又は 1 であり ; 指数 z は 0 又は 1 であり ;

40

各 R^2 は独立して、次式で表される置換又は非置換メチレン単位であり：

【化32】

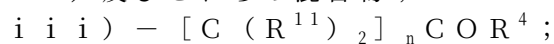
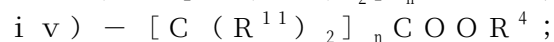
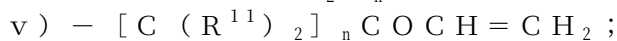
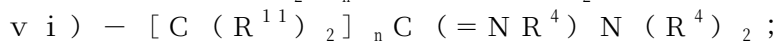
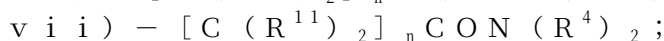
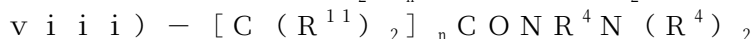
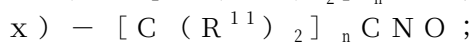
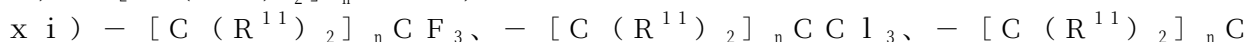


式中、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され：

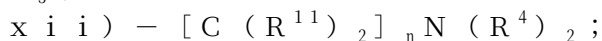
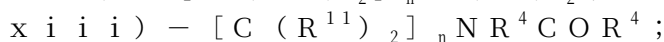
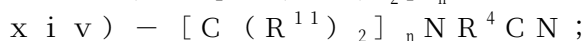
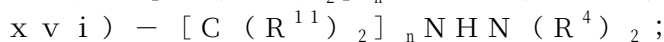
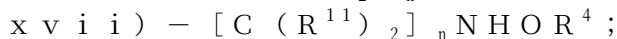
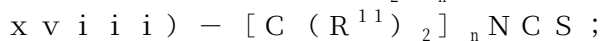
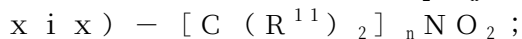
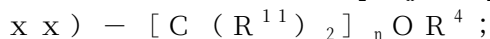
- i) 水素 ;
- ii) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル :

50

- a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；
 b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；
 c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；
 d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；
 e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；
 f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；
 g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；
 h) 及びこれらの混合物；

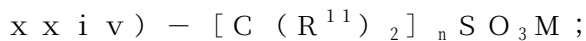
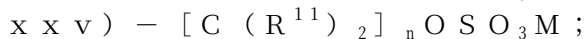
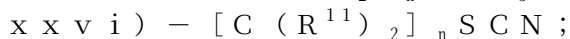
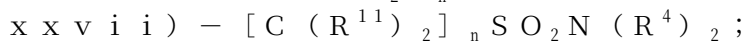
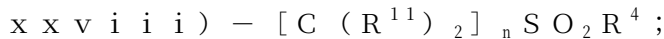
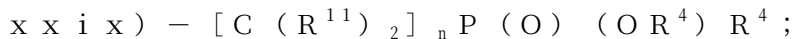
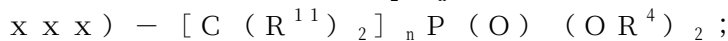


Br₃；



) 2] _n OCB r₃；

x x i i i) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；



x x x i i) 同一炭素原子からの R^{3a} 及び R^{3b} 単位であって、一緒になって、3～8 個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 及び R^{3b} 単位； 40

x x x i i i) 第 1 の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位であって、第 2 の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位と一緒に、3～8 個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 又は R^{3b} 単位；

x x x i v) 及びこれらの混合物；

R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；各 R^{11} は水素又は R^{10} であり；指数 n は 0～10 の値を有し、

R^4 単位は、ヒドロカルビル単位であり、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択され；

i) 水素；

10

20

30

40

50

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル :

- a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル ;
- b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル ;
- c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル ;
- d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル ;
- e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール ;
- f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環 ;
- g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール ;
- h) 及びこれらの混合物 ;

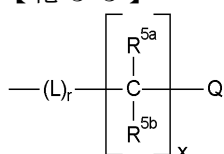
R は、次から成る群から選択される置換又は非置換ヒドロカルビル単位であり :

10

- a) 非芳香族炭素環 ;
- b) 芳香族炭素環 ;
- c) 非芳香族複素環 ;
- d) 芳香族複素環 ;

W は次式を有するペンダント単位であり :

【化 3 3】



20

式中、指数 r は 0 又は 1 であり、指数 x は 0 ~ 10 であり ;

Q は次のものであり :

- a) 水素 ;
- b) $-\text{N}(\text{R}^4)_2$;
- c) $-\text{OR}^4$;
- d) 次から成る群から選択される置換又は非置換単位を含む単位 :

i) 非芳香族炭素環 ;

i i) 芳香族炭素環 ;

i i i) 非芳香族複素環 ;

30

i v) 芳香族複素環 ;

ここで、前記環の数は 1 ~ 3 である ;

R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され

i) 水素 ;

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル :

- a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル ;
- b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル ;
- c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル ;
- d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル ;
- e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール ;
- f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル ;
- g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール ;
- h) 及びこれらの混合物 ;

40

i i i) $-\text{[C(R}^{11})_2]_n\text{COR}^4$;

i v) $-\text{[C(R}^{11})_2]_n\text{COOR}^4$;

v) $-\text{[C(R}^{11})_2]_n\text{COCH=CH}_2$;

v i) $-\text{[C(R}^{11})_2]_n\text{C(=NR}^4)\text{N(R}^4)_2$;

v i i) $-\text{[C(R}^{11})_2]_n\text{CON(R}^4)_2$;

v i i i) $-\text{[C(R}^{11})_2]_n\text{CONR}^4\text{N(R}^4)_2$;

i x) $-\text{[C(R}^{11})_2]_n\text{CN}$;

50

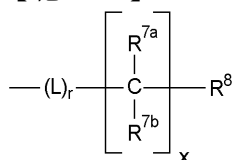
- $x) - [C(R^{11})_2]_n CNO$;
 $xi) - [C(R^{11})_2]_n CF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CBr_3$;
 $xii) - [C(R^{11})_2]_n N(R^4)_2$;
 $xiii) - [C(R^{11})_2]_n NR^4COR^4$;
 $xiv) - [C(R^{11})_2]_n NR^4CN$;
 $xv) - [C(R^{11})_2]_n NR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$;
 $xvi) - [C(R^{11})_2]_n NHN(R^4)_2$;
 $xvii) - [C(R^{11})_2]_n NHOR^4$;
 $xviii) - [C(R^{11})_2]_n NCS$;
 $ix) - [C(R^{11})_2]_n NO_2$;
 $xx) - [C(R^{11})_2]_n OR^4$;
 $xxi) - [C(R^{11})_2]_n OCN$;
 $xxii) - [C(R^{11})_2]_n OCF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCB r_3$;
 $xxiii) F$ 、 Cl 、 Br 、 I 、及びこれらの混合物 ;
 $xxiv) - [C(R^{11})_2]_n SO_3M$;
 $xxv) - [C(R^{11})_2]_n OSO_3M$;
 $xxvi) - [C(R^{11})_2]_n SCN$;
 $xxvii) - [C(R^{11})_2]_n SO_2N(R^4)_2$;
 $xxviii) - [C(R^{11})_2]_n SO_2R^4$;
 $xxix) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$;
 $xxx) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$;
 $xxxix) 式 - [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル ;
 $xxxxii) 一緒になって、3 \sim 10$ 個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{5a} 及び R^{5b} ;

$xxxxiii) 及びこれらの混合物$;
 R^1 は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 環状アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルケニル、又は $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ であり ; R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり ; 指数 n は、本明細書において上記で定義されるように $0 \sim 10$ の値を有し ;

A 、 A^1 、及び A^2 は、それぞれの成分が独立して、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(R^6)_2C(R^6)_2-$ 、 $-CR^6=$ 、 $-N=$ 、 $-NR^6-$ から成る群から選択される環成分であるか、又は 2 つの A 単位が隣接原子もしくは単位と一緒にあって、式 $-N=N-$ 、 $-N-NR^6-$ 、 $-CR^6=N-$ 、 $-C=N-$ 、及びこれらの混合物を有する結合を形成でき ; 指数 j は 0 又は 1 であり ;

R^6 は水素、 R^4 、又は次式を有するペンダント単位 W^1 であり :

【化 3 4】



式中、指数 r は 0 又は 1 に等しく ;

R^{7a} 及び R^{7b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され

$i)$ 水素 ;

$ii)$ 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル :

$a)$ $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル ;

$b)$ $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル ;

$c)$ $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル ;

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

i i i) $- [C(R^{11})_2]_n COR^4$ ；

i v) $- [C(R^{11})_2]_n COOR^4$ ；

v) $- [C(R^{11})_2]_n COCH=CH_2$ ；

v i) $- [C(R^{11})_2]_n C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

v i i) $- [C(R^{11})_2]_n CON(R^4)_2$ ；

v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n CONR^4N(R^4)_2$ ；

i x) $- [C(R^{11})_2]_n CN$ ；

x) $- [C(R^{11})_2]_n CNO$ ；

x i) $- [C(R^{11})_2]_n CF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n C$

10

Br_3 ；

x i i) $- [C(R^{11})_2]_n N(R^4)_2$ ；

x i i i) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4COR^4$ ；

x i v) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4CN$ ；

x v) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

x v i) $- [C(R^{11})_2]_n NHN(R^4)_2$ ；

x v i i) $- [C(R^{11})_2]_n NHOR^4$ ；

x v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n NCS$ ；

x i x) $- [C(R^{11})_2]_n NO_2$ ；

x x) $- [C(R^{11})_2]_n OR^4$ ；

x x i) $- [C(R^{11})_2]_n OCN$ ；

x x i i) $- [C(R^{11})_2]_n OCF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCB r_3$ ；

20

2) $- [C(R^{11})_2]_n OCB r_3$ ；

x x i i i) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；

x x i v) $- [C(R^{11})_2]_n SO_3M$ ；

x x v) $- [C(R^{11})_2]_n OSO_3M$ ；

x x v i) $- [C(R^{11})_2]_n SCN$ ；

x x v i i) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2N(R^4)_2$ ；

x x v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2R^4$ ；

x x i x) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$ ；

x x x) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$ ；

x x x i) 式 $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル；

x x x i i) 及びこれらの混合物；

R^8 は次から成る群から選択され；

i) 水素；

i i) $C_3 \sim C_8$ 非芳香族炭素環；

i i i) $C_6 \sim C_{14}$ 芳香族炭素環；

i v) $C_1 \sim C_7$ 非芳香族複素環；

v) $C_3 \sim C_{13}$ 芳香族複素環；

v i) $- C(Y)R^4$ ；

v i i) $- C(Y)_2R^4$ ；

v i i i) $- C(Y)N(R^4)_2$ ；

i x) $- C(Y)NR^4N(R^4)_2$ ；

x) $- CN$ ；

x i) $- CNO$ ；

x i i) $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_2$ ；

40

30

50

- $x i i i) - N(R^4)_2$;
 $x i v) - NR^4CN$;
 $x v) - NR^4C(Y)R^4$;
 $x v i) - NR^4C(Y)N(R^4)_2$;
 $x v i i) - NHN(R^4)_2$;
 $x v i i i) - NHOR^4$;
 $x i x) - NCS$;
 $x x) - NO_2$;
 $x x i) - OR^4$;
 $x x i i) - OCN$;
 $x x i i i) - OCF_3, -OCCl_3, -OCBr_3$;
 $x x i v) - F, -Cl, -Br, -I$ 、及びこれらの混合物 ;
 $x x v) - SCN$;
 $x x v i) - SO_3M$;
 $x x v i i) - OSO_3M$;
 $x x v i i i) - SO_2N(R^4)_2$;
 $x x i x) - SO_2R^4$;
 $x x x) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$;
 $x x x i) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$;
 $x x x i i)$ 及びこれらの混合物 ;
各 R^{10} は独立して次から選択され :
 $i) - [C(R^4)_2]_p (CH=CH)_q R^4$; 式中、 p は 0 ~ 12 であり ; q は 0 ~ 12 である ;
 $i i) - C(X)R^4$;
 $i i i) - C(X)_2R^4$;
 $i v) - C(X)CH=CH_2$;
 $v) - C(X)N(R^4)_2$;
 $v i) - C(X)NR^4N(R^4)_2$;
 $v i i) - CN$;
 $v i i i) - CNO$;
 $i x) - CF_3, -CCl_3, -CBr_3$;
 $x) - N(R^4)_2$;
 $x i) - NR^4CN$;
 $x i i) - NR^4C(X)R^4$;
 $x i i i) - NR^4C(X)N(R^4)_2$;
 $x i v) - NHN(R^4)_2$;
 $x v) - NHOR^4$;
 $x v i) - NCS$;
 $x v i i) - NO_2$;
 $x v i i i) - OR^4$;
 $x i x) - OCN$;
 $x x) - OCF_3, -OCCl_3, -OCBr_3$;
 $x x i) - F, -Cl, -Br, -I$ 及びこれらの混合物 ;
 $x x i i) - SCN$;
 $x x i i i) - SO_3M$;
 $x x i v) - OSO_3M$;
 $x x v) - SO_2N(R^4)_2$;
 $x x v i) - SO_2R^4$;
 $x x v i i) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$;
 $x x v i i i) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$;

x x i x) 及びこれらの混合物；
式中、Mは水素又は塩形成陽イオンである；
を有することを特徴とする方法。

【請求項 2 1】

ヒトの 1 以上の M C H - 4 媒介疾患を制御する方法であって、前記疾患が、インスリン耐性、グルコース不耐性、2 型糖尿病、冠動脈疾患、血圧上昇、高血圧、異脂肪血症、子宮内膜癌、子宮頸部癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、胆嚢癌、結腸癌、生理不順、多毛症、不妊症、胆嚢疾患、拘束型肺疾患、睡眠時無呼吸症、痛風、変形性関節症、及び血栓塞栓症から成る群から選択され、前記方法が、請求項 1 に記載の 1 以上の化合物を含む組成物をヒトに投与する工程を含むこと特徴とする方法。

10

【請求項 2 2】

ヒトの 1 以上の M C H - 4 媒介疾患を制御する方法であって、前記疾患が、行動疾患、記憶疾患及び学習疾患、心臓血管機能、炎症、敗血症、心臓性及び血液量減少性ショック、性的機能不全、ペニスの勃起、筋萎縮、神経成長及び修復、子宮内胎児成長から成る群から選択され、前記方法が、請求項 1 に記載の 1 以上の化合物を含む組成物をヒトに投与する工程を含む事の特徴とする方法。

【請求項 2 3】

ヒトの 1 以上の疾患を制御する方法であって、前記疾患が、行動疾患、記憶疾患及び学習疾患、心臓血管機能、炎症、敗血症、心臓性及び血液量減少性ショック、性的機能不全、ペニスの勃起、筋萎縮、神経成長及び修復、子宮内胎児成長から成る群から選択され、前記方法が、有効量の M C - 3 及び／又は M C - 4 受容体リガンドをヒトに投与する工程を含み、前記リガンドが受容体拮抗物質として作用し、前記リガンドが請求項 1 に記載の化合物であることを特徴とする方法。

20

【請求項 2 4】

ヒトの 1 以上の疾患を制御する方法であって、前記疾患が、インスリン耐性、グルコース不耐性、2 型糖尿病、冠動脈疾患、血圧上昇、高血圧、異脂肪血症、子宮内膜癌、子宮頸部癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、胆嚢癌、結腸癌、生理不順、多毛症、不妊症、胆嚢疾患、拘束型肺疾患、睡眠時無呼吸症、痛風、変形性関節症、及び血栓塞栓症から成る群から選択され、前記方法が、有効量の M C - 3 及び／又は M C - 4 受容体リガンドをヒトに投与する工程を含み、前記リガンドが受容体拮抗物質として作用し、前記リガンドが請求項 1 に記載の化合物であることを特徴とする方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、向上した活性を提供する、4 置換窒素原子含有環を有するメラノコルチン (M C) 受容体リガンドに関する。これらのリガンドは、好ましくは、他のメラノコルチン受容体 (特に M C - 1 受容体) と比較して M C - 3 及び／又は M C - 4 受容体に選択性を示し、医薬組成物及び治療方法において使用するのに適している。

【背景技術】

【0 0 0 2】

メラノコルチンペプチド (メラノコルチン) は、M C 受容体に結合してそれを刺激する、動物及びヒトにおける天然のペプチドホルモンである。メラノコルチンの例が、 α -M S H (メラノサイト刺激ホルモン)、 β -M S H、 γ -M S H、A C T H (副腎皮質刺激ホルモン)、及びこれらのペプチド断片である。M S H は、主として末梢の色素形成を調節する能力で知られ、A C T H は、ステロイド新生を誘発することで知られている。メラノコルチンペプチドはまた、その他の多数の生理的効果を媒介する。それらは、意欲、学習、記憶、行動、炎症、体温、痛みの感知、血圧、心拍数、血管の調子、ナトリウム利尿、脳の血流、神経成長及び修復、胎盤の発達、アルドステロン合成及び放出、サイロキシン放出、精子形成、卵巣重量、プロラクチン及び F S H 分泌、女性における子宮出血、皮脂及びフェロモンの分泌、性活動、ペニスの勃起、血糖レベル、子宮内胎児成長、食物に

40

50

動機付けられた行動、並びに分娩に関連したその他の事象に影響を及ぼすことが報告されている。

【0003】

MC-4及びMC-3受容体は、摂食行動の調節に関与すると考えられている脳の領域である視床下部に局在している。MC-3/MC-4受容体を選択性を示す化合物は、げっ歯類において脳血管内及び末梢に注入すると食物摂取を変化させることが示された。具体的には、作用物質は摂食を低下させることが示され、拮抗物質は摂食を増加させることが示された。MC-4及びMC-3受容体の役割は、哺乳類の体重調節の制御にあるものと定義された。MC-3受容体は、摂食効率及び脂肪への燃料貯蔵の分配に影響を及ぼし、MC-4受容体は、食物摂取及び考えられるエネルギー消費を調節すると考えられている。ゆえに、これらの受容体のサブタイプは、独特の相補的な経路を通じて体重を減少させるものと思われる。したがって、MC-3及びMC-4受容体の両方を刺激する化合物は、MC-3又はMC-4受容体のいずれかに選択的な化合物よりも体重減少効果が高いことがある。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

肥満、拒食症、及び悪液質のような体重疾患は、重大な国民の健康の問題として広く認識されており、これらの疾患を治療できる化合物及び医薬組成物が必要とされている。

本出願人らは、驚くべきことにMC-4及び／又はMC-3受容体のサブタイプに高い親和性を有し、典型的には、その他のメラノコルチン受容体サブタイプ、特にMC-1サブタイプと比較して、これらのMC受容体を選択的な化合物の部類を発見した。

20

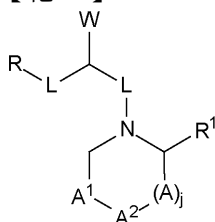
【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、アルキル置換された複素環を含む化合物に関する。化合物は、それらの全てのエナンチオマー及びジアステレオマー形態並びにそれらの製薬上許容できる塩を含み、次式を有する：

【0006】

【化1】



30

式中、Lは、連結単位を表し、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択される：

- a) $-(R^2)_p(CH=CH)_q-$ ；
- b) $-(R^2)_y(X)_zC(Y)_w(X)_z(R^2)_y-$ ；
- c) $-(R^2)_y(X)_zS(Y)_k(X)_z(R^2)_y-$ ；
- d) $-(R^2)_y(Z)_mNR^4(Z)_m(R^2)_y-$ ；
- e) $-(R^2)_y(O)_zP(T)_k(O)_z(R^2)_y-$ ；

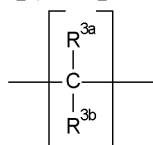
40

式中、Tは、 $=O$ 、 $-OR^4$ 、及びこれらの混合物であり；式中、Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ であり；Yは、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^4$ 、 $-R^4$ 及びこれらの混合物であり；Zは、 $=N-$ 、 $-NR^4-$ 、及びこれらの混合物であり；指数kは0～2であり；指数mは0又は1であり；指数pは0～12であり；指数qは0～3であり；指数wは0～2であり；指数yは0又は1であり；指数zは0又は1であり；

各 R^2 は独立して、次式で表される置換又は非置換メチレン単位である：

【0007】

【化 2】



式中、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され：

i) 水素；

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル：

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

i i i) $- [C(R^{11})_2]_n COR^4$ ；

i v) $- [C(R^{11})_2]_n COOR^4$ ；

v) $- [C(R^{11})_2]_n COCH=CH_2$ ；

v i) $- [C(R^{11})_2]_n C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

v i i) $- [C(R^{11})_2]_n CON(R^4)_2$ ；

v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n CONR^4N(R^4)_2$ ；

i x) $- [C(R^{11})_2]_n CN$ ；

x) $- [C(R^{11})_2]_n CNO$ ；

x i) $- [C(R^{11})_2]_n CF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CBr_3$ ；

x i i) $- [C(R^{11})_2]_n N(R^4)_2$ ；

x i i i) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4COR^4$ ；

x i v) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4CN$ ；

x v) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

x v i) $- [C(R^{11})_2]_n NHN(R^4)_2$ ；

x v i i) $- [C(R^{11})_2]_n NHOR^4$ ；

x v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n NCS$ ；

x i x) $- [C(R^{11})_2]_n NO_2$ ；

x x) $- [C(R^{11})_2]_n OR^4$ ；

x x i) $- [C(R^{11})_2]_n OCN$ ；

x x i i) $- [C(R^{11})_2]_n OCF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCB r_3$ ；

x x i i i) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；

x x i v) $- [C(R^{11})_2]_n SO_3M$ ；

x x v) $- [C(R^{11})_2]_n OSO_3M$ ；

x x v i) $- [C(R^{11})_2]_n SCN$ ；

x x v i i) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2N(R^4)_2$ ；

x x v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2R^4$ ；

x x i x) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$ ；

x x x) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$ ；

x x x i) 式 $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル (haloalkyl)；

x x x i i) 同一炭素原子からの R^{3a} 及び R^{3b} 単位であって、一緒になって、3～8 個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 及び R^{3b} 単位；

10

20

30

40

50

x x x i i i) 第1の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位であって、第2の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位と一緒にあって、3～8個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 及び R^{3b} 単位；

x x x i v) 及びこれらの混合物；

式中、 R^4 単位は、本明細書の以下で定義される通りであり、いずれか2つの R^4 単位は、一緒にあって、3～8個の炭素原子を含む置換又は非置換炭素環を形成でき； R^9 は、 R^4 、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；各 R^{11} は、水素又は R^1 であり；指数nは0～10の値を有する。

【0008】

R^4 単位は、ヒドロカルビル単位であり、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択される；

i) 水素；

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル；

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

i i i) いずれか2つの R^4 単位は、一緒にあって、3～8個の炭素原子を含む置換又は非置換炭素環を形成できる；

Rは、次から成る群から選択される置換又は非置換ヒドロカルビル単位である；

a) 非芳香族炭素環；

b) 芳香族炭素環；

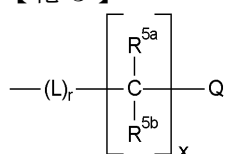
c) 非芳香族複素環；

d) 芳香族複素環；

Wは次式を有するペンダント単位 (pendant unit) であり；

【0009】

【化3】



式中、指数rは0又は1であり、指数xは0～10である；

Qは次のものであり；

a) 水素；

b) $-\text{N}(R^4)_2$ ；

c) $-\text{OR}^4$ ；

d) 次から成る群から選択される置換又は非置換単位を含む単位；

i) 非芳香族炭素環；

i i) 芳香族炭素環；

i i i) 非芳香族複素環；

i v) 芳香族複素環；

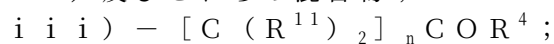
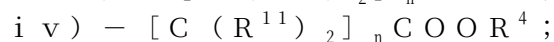
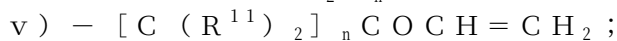
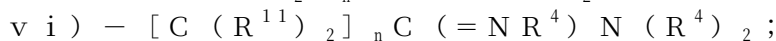
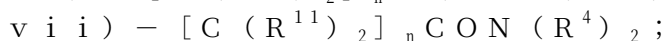
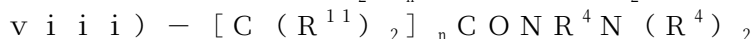
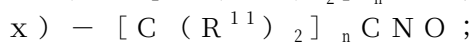
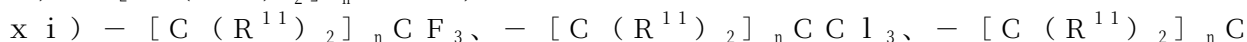
ここで、前記環の数は1～3である；

R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択される

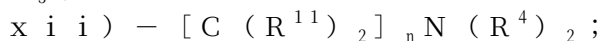
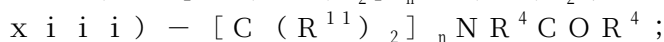
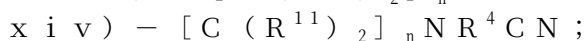
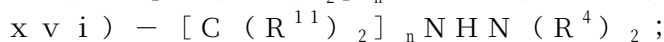
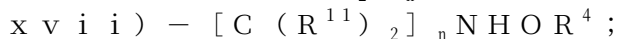
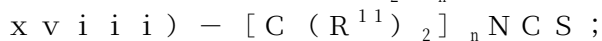
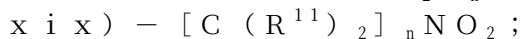
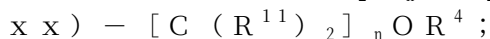
i) 水素；

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル；

- a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；
 b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；
 c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；
 d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；
 e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；
 f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；
 g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；
 h) 及びこれらの混合物；

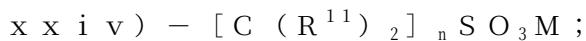
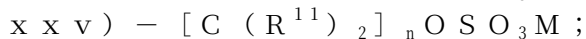
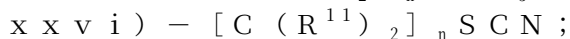
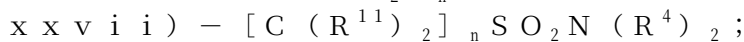
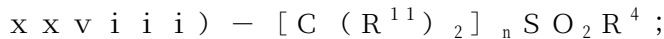
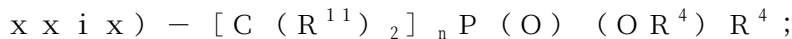
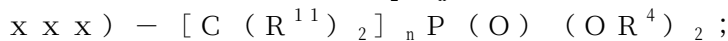


Br₃;



r₃;

$x x i i i) F, Cl, Br, I$ 、及びこれらの混合物；



$x x x i i)$ 一緒になって、3～10個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{5a} 及び R^{5b}；

$x x x i v)$ 及びこれらの混合物；

R⁴ 単位は、本明細書にて上記で定義される通りであり、いずれか2つの R⁴ 単位は、一緒になって、3～8個の炭素原子を含む置換又は非置換炭素環を形成できる；

R¹ は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 環状アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルケニル、又は $-[C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ であり；R⁹ は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；指数 n は、本明細書において上記で定義されるように 0～10 の値を有し；

A、A¹、及び A² は、それぞれの成分が独立して、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(R^6)_2C(R^6)_2-$ 、 $-CR^6=$ 、 $-N=$

10

20

30

40

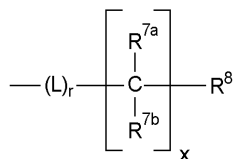
50

、 $-NR^6-$ から成る群から選択される環成分であるか、又は2つのA単位が隣接原子もしくはA単位と一緒にあって、式 $-N=N-$ 、 $-N-NR^6-$ 、 $-CR^6=N-$ 、 $-C=N-$ 、及びこれらの混合物を有する結合を形成でき；指数jは0又は1であり；

R^6 は水素、 R^4 、又は次式を有するペンダント単位 W^1 である：

【0010】

【化4】



10

式中、指数rは0又は1に等しい；

R^{7a} 及び R^{7b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択される

i) 水素；

ii) 次から成る群から選択される $C_1\sim C_{12}$ ヒドロカルビル：

a) $C_1\sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3\sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2\sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3\sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6\sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1\sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；

g) $C_3\sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

iii) $-[C(R^{11})_2]_nCOR^4$ ；

iv) $-[C(R^{11})_2]_nCOOR^4$ ；

v) $-[C(R^{11})_2]_nCOCH=CH_2$ ；

vi) $-[C(R^{11})_2]_nC(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

vii) $-[C(R^{11})_2]_nCON(R^4)_2$ ；

viii) $-[C(R^{11})_2]_nCONR^4N(R^4)_2$ ；

ix) $-[C(R^{11})_2]_nCN$ ；

x) $-[C(R^{11})_2]_nCNO$ ；

xi) $-[C(R^{11})_2]_nCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCB$ ；

20

30

Br_3 ；

xii) $-[C(R^{11})_2]_nN(R^4)_2$ ；

xiii) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4COR^4$ ；

xiv) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4CN$ ；

xv) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

xvi) $-[C(R^{11})_2]_nNHN(R^4)_2$ ；

xvii) $-[C(R^{11})_2]_nNHOR^4$ ；

xviii) $-[C(R^{11})_2]_nNCS$ ；

xix) $-[C(R^{11})_2]_nNO_2$ ；

xx) $-[C(R^{11})_2]_nOR^4$ ；

xxi) $-[C(R^{11})_2]_nOCN$ ；

xxii) $-[C(R^{11})_2]_nOCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nOCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nOCBr_3$ ；

40

xxiii) $-[C(R^{11})_2]_nOCBr_3$ ；

xxiv) $-[C(R^{11})_2]_nSO_3M$ ；

xxv) $-[C(R^{11})_2]_nOSO_3M$ ；

xxvi) $-[C(R^{11})_2]_nSCN$ ；

xxvii) $-[C(R^{11})_2]_nSO_2N(R^4)_2$ ；

50

$\text{x x v i i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{S O}_2 \text{R}^4$;
 $\text{x x i x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{O R}^4) \text{R}^4$;
 $\text{x x x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{O R}^4)_2$;
 $\text{x x x i})$ 式 $- [\text{C}(\text{R}^9)_2]_n \text{C}(\text{R}^9)_3$ を有するハロアルキル ;
 $\text{x x x i i})$ 及びこれらの混合物 ;
 R^8 は次から成る群から選択される ;
 $\text{i})$ 水素 ;
 $\text{i i})$ $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 非芳香族炭素環 ;
 $\text{i i i})$ $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ 芳香族炭素環 ;
 $\text{i v})$ $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ 非芳香族複素環 ; 10
 $\text{v})$ $\text{C}_3 \sim \text{C}_{13}$ 芳香族複素環 ;
 $\text{v i}) - \text{C}(\text{Y}) \text{R}^4$;
 $\text{v i i}) - \text{C}(\text{Y})_2 \text{R}^4$;
 $\text{v i i i}) - \text{C}(\text{Y}) \text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{i x}) - \text{C}(\text{Y}) \text{N R}^4 \text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x}) - \text{C N}$;
 $\text{x i}) - \text{C N O}$;
 $\text{x i i}) - [\text{C}(\text{R}^9)_2] \text{C}(\text{R}^9)_2$;
 $\text{x i i i}) - \text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x i v}) - \text{N R}^4 \text{C N}$; 20
 $\text{x v}) - \text{N R}^4 \text{C}(\text{Y}) \text{R}^4$;
 $\text{x v i}) - \text{N R}^4 \text{C}(\text{Y}) \text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x v i i}) - \text{N H N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x v i i i}) - \text{N H O R}^4$;
 $\text{x i x}) - \text{N C S}$;
 $\text{x x}) - \text{N O}_2$;
 $\text{x x i}) - \text{O R}^4$;
 $\text{x x i i}) - \text{O C N}$;
 $\text{x x i i i}) - \text{O C F}_3$ 、 $-\text{O C C l}_3$ 、 $-\text{O C B r}_3$;
 $\text{x x i v}) - \text{F}$ 、 $-\text{C l}$ 、 $-\text{B r}$ 、 $-\text{I}$ 、及びこれらの混合物 ; 30
 $\text{x x v}) - \text{S C N}$;
 $\text{x x v i}) - \text{S O}_3 \text{M}$;
 $\text{x x v i i}) - \text{O S O}_3 \text{M}$;
 $\text{x x v i i i}) - \text{S O}_2 \text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x x i x}) - \text{S O}_2 \text{R}^4$;
 $\text{x x x}) - \text{P}(\text{O}) \text{M}_2$;
 $\text{x x x i}) - \text{P O}_2$;
 $\text{x x x i i}) - \text{P}(\text{O})(\text{O M})_2$;
 $\text{x x x i i i})$ 及びこれらの混合物
 式中、 R^4 単位は、本明細書にて上記で定義される通りであり、いずれか 2 つの R^4 単位 40
 は、一緒になって、3～8 個の炭素原子を含む置換又は非置換炭素環を形成できる。

【0011】

前述及びその他の目的、特徴、並びに利点は、以下の詳細な説明及び添付の特許請求の範囲を読めば当業者には明らかになる。特に指定のない限り、本明細書のパーセンテージ、比率、及び割合は、全て重量による。温度は、特に指定しない限り、全て摂氏(°C)で示す。引用される文献は、全て関連部分において本明細書に参考として組み込まれる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明はメラノコルチン(MC)受容体リガンドに関する。ペプチドのメラノコルチン(MC)の部類は、広範囲の生理学的効果を媒介する。天然MCリガンドの相互作用を調 50

節する合成ペプチド及びペプチド模倣物質は、様々な程度の選択性及び結合性を有する。本発明は、MC 1、MC 2、及びMC 5受容体における相互作用を最小限に抑える一方で、MC 4受容体に選択的な、あるいはMC 4及びMC 3受容体の両方に選択的なリガンドを対象とする。

【0013】

本発明の目的では、用語「ヒドロカルビル」とは、本明細書では、炭素原子及び水素原子で構成されるあらゆる有機単位又は有機部分として定義される。このヒドロカルビルという用語には、本明細書で後述する複素環が含まれる。様々な非置換の非複素環式ヒドロカルビル単位の例としては、ベンチル、3-エチルオクタニル、1, 3-ジメチルフェニル、シクロヘキシル、シス-3-ヘキシル、7, 7-ジメチルビシクロ[2. 2. 1]-ヘプタン-1-イル、及びナフト-2-イルが挙げられる。

10

【0014】

「ヒドロカルビル」の定義には、芳香族（アリール）及び非芳香族炭素環が含まれており、それらの非限定例としては、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、ビシクロ[0. 1. 1]-ブタニル、ビシクロ[0. 1. 2]-ペンタニル、ビシクロ[0. 1. 3]-ヘキサニル（ツジャンル）、ビシクロ[0. 2. 2]-ヘキサニル、ビシクロ[0. 1. 4]-ヘプタニル（カラニル）、ビシクロ[2. 2. 1]-ヘプタニル（ノルボラニル）、ビシクロ[0. 2. 4]-オクタニル（カリオフィレニル（caryophyllenyl））、スピロペンタニル、ジシクロペンタンスピラニル（dicyclopentanespiranyl）、デカリニル、フェニル、ベンジル、ナフチル、インデニル、2H-インデニル、アズレニル、フェナントリル、アントリル、フルオレニル、アセナフチレニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニルなどが挙げられる。

20

【0015】

用語「複素環」には、芳香族（ヘテロアリール）及び非芳香族複素環の双方が含まれ、それらの非限定的な例としては：ピロリル、2H-ピロリル、3H-ピロリル、ピラゾリル、2H-イミダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾイル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、2H-ピラン-2-オン-イル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、s-トリアジニル、4H-1, 2-オキサジニル、2H-1, 3-オキサジニル、1, 4-オキサジニル、モルホリニル、アゼピニル、オキセピニル、4H-1, 2-ジアゼピニル、インデニル 2H-インデニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インドリル、3H-インドリル、1H-インドリル、ベンゾオキサゾリル、2H-1-ベンゾピラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、2H-1, 4-ベンゾオキサジニル、ピロリジニル、ピロリニル、キノキサリニル、フラニル、チオフェニル、ベンズイミダゾリルなどが挙げられ、これらそれぞれは置換又は無置換であってよい。

30

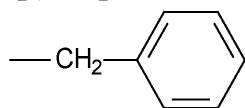
【0016】

「アルキレンアリール」という用語によって定義される単位の例は、次式を有するベンジル単位である：

40

【0017】

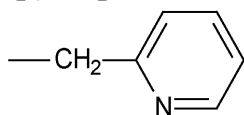
【化5】



一方、「アルキレンヘテロアリール」という用語によって定義される単位の例は、次式を有する2-ピコリル単位である：

【0018】

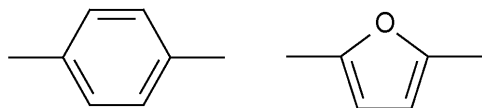
【化 6】



用語「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」は、連結基の一部として作用し得るアリーレン及びヘテロアリーレン単位、例えば次式を有する単位である：

【0019】

【化 7】



これらはそれぞれ、アリーレン及びヘテロアリーレン単位を表す。

【0020】

用語「置換（された）」は、本明細書全体を通して使用される。用語「置換（された）」とは、「ヒドロカルビル部分の 1 個の水素原子、2 個の水素原子、又は 3 個の水素原子と置き換えることのできる部分又は単位を包含する。また置換（された）とは、新しい部分又は単位を形成するために 2 つの隣接する炭素上の水素原子の置き換えを包含することができる。」ものと本明細書で定義される。例えば、単一の水素原子の置き換えを必要とする置換単位には、ハロゲン、ヒドロキシルなどが挙げられる。2 個の水素原子の置き換えとしては、カルボニル、オキシイミノなどが挙げられる。隣接炭素原子からの 2 個の水素原子の置き換えとしては、エポキシなどが挙げられる。3 個の水素原子の置き換えとしては、シアノなどが挙げられる。エポキシド単位は、隣接炭素上の水素原子の置き換えを必要とする置換単位の一例である。置換（された）という用語は、本明細書全体を通して、ヒドロカルビル部分、とりわけ芳香環、アルキル鎖が、置換基によって置き換えられた 1 個又は複数個の水素原子をもつことができることを示すために使用される。ある部分が「置換（された）」と記載されるときには、いずれの数の水素原子が置き換えられていてもよい。例えば、4-ヒドロキシフェニルは、「置換芳香族炭素環」であり、(N, N-ジメチル-5-アミノ)オクタニルは、「置換 C₈アルキル単位」であり、3-グアニジノプロピルは「置換 C₃アルキル単位」であり、2-カルボキシピリジニルは、「置換ヘテロアリーレン単位」である。

【0021】

次は、ヒドロカルビル単位が「置換（された）」と記載される場合に水素原子との置き換えとして作用し得る、以降で R¹⁰としても示される単位の非限定例である。R¹⁰の非限定例としては、次が挙げられる：

i) $-[C(R^4)_2]_p(CH=CH)qR^4$ ；式中、p は 0～12 であり；q は 0～12 である；

i i) $-[C(R^{11})_2]_n C(X)R^4$ ；

i i i) $-[C(R^{11})_2]_n C(X)_2R^4$ ；

i v) $-[C(R^{11})_2]_n C(X)CH=CH_2$ ；

v) $-[C(R^{11})_2]_n C(X)N(R^4)_2$ ；

v i) $-[C(R^{11})_2]_n C(X)NR^4N(R^4)_2$ ；

v i i) $-[C(R^{11})_2]_n CN$ ；

v i i i) $-[C(R^{11})_2]_n CNO$ ；

i x) $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ ；

x) $-[C(R^{11})_2]_n N(R^4)_2$ ；

x i) $-[C(R^{11})_2]_n NR^4CN$ ；

x i i) $-[C(R^{11})_2]_n NR^4C(X)R^4$ ；

x i i i) $-[C(R^{11})_2]_n NR^4C(X)N(R^4)_2$ ；

x i v) $-[C(R^{11})_2]_n NHN(R^4)_2$ ；

10

20

30

40

50

$xv) - [C(R^{11})_2]_n NHOR^4$;
 $xvi) - [C(R^{11})_2]_n NCS$;
 $xvii) - [C(R^{11})_2]_n NO_2$;
 $xviii) - [C(R^{11})_2]_n OR^4$;
 $xi) - [C(R^{11})_2]_n OCN$;
 $xx) - [C(R^{11})_2]_n OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$;
 $xxi) - F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、及びこれらの混合物 ;
 $xxii) - [C(R^{11})_2]_n SCN$;
 $xxiii) - [C(R^{11})_2]_n SO_3M$;
 $xxiv) - [C(R^{11})_2]_n OSO_3M$;
 $xxv) - [C(R^{11})_2]_n SO_2N(R^4)_2$;
 $xxvi) - [C(R^{11})_2]_n SO_2R^4$;
 $xxvii) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$;
 $xxviii) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$;
 $xxix)$ 及びこれらの混合物 ;

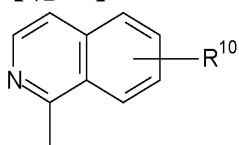
10

式中、 R^4 及び R^{11} は本明細書にて以下で定義され；Mは水素、又は塩形成陽イオンであり；Xは本明細書にて以下で定義される。適した塩生成陽イオンとしては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムなどが挙げられる。アルキレンアリアル単位の非限定例には、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルが挙げられる。本発明の目的では、 R^{10} 部分を有する化学

20

【0022】

【化8】



用語「置換（された）」とは、1以上の水素原子の置換と同様のことを表す。

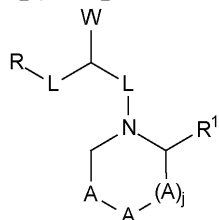
【0023】

本発明の化合物は、次式によって表されるコア骨格を有する化合物の全てのエナチオマー及びジアステレオマー形態並びに製薬上許容できる塩を含む：

30

【0024】

【化9】



式中、Lは、それぞれが独立して、次から成る群から選択される連結単位を表す：

40

- a) $-(R^2)_p(CH=CH)_q-$;
- b) $-(R^2)_y(X)_zC(Y)_w(X)_z(R^2)_y-$;
- c) $-(R^2)_y(X)_zS(Y)_k(X)_z(R^2)_y-$;
- d) $-(R^2)_y(Z)_mNR^4(Z)_m(R^2)_y-$;
- e) $-(R^2)_y(O)_zP(T)_k(O)_z(R^2)_y-$;

式中、Tは、 $=O$ 、 $-OR^4$ 、及びこれらの混合物であり；式中Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ であり；Yは、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^4$ 、 $-R^4$ 、及びこれらの混合物であり；Zは、 $=N-$ 、 $-NR^4-$ 及びこれらの混合物であり；指数kは0～2であり；指数mは0又は1であり；指数pは0～12であり；指数qは0～3であり；指数wは0～2であり；指数yは0又は1であり；指数zは0又は1である。

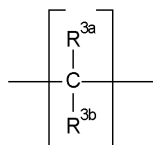
50

【0025】

各 R^2 は独立して、次式で表される置換又は非置換メチレン単位である：

【0026】

【化10】



式中、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択される：

i) 水素；

10

ii) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル；

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

iii) $- [C(R^{11})_2]_n COR^4$ ；

20

iv) $- [C(R^{11})_2]_n COOR^4$ ；

v) $- [C(R^{11})_2]_n COCH=CH_2$ ；

vi) $- [C(R^{11})_2]_n C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

vii) $- [C(R^{11})_2]_n CON(R^4)_2$ ；

viii) $- [C(R^{11})_2]_n CONR^4N(R^4)_2$ ；

ix) $- [C(R^{11})_2]_n CN$ ；

x) $- [C(R^{11})_2]_n CNO$ ；

xi) $- [C(R^{11})_2]_n CF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n C$

Br_3 ；

xii) $- [C(R^{11})_2]_n N(R^4)_2$ ；

30

xiii) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4COR^4$ ；

xiv) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4CN$ ；

xv) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

xvi) $- [C(R^{11})_2]_n NHN(R^4)_2$ ；

xvii) $- [C(R^{11})_2]_n NHOR^4$ ；

xviii) $- [C(R^{11})_2]_n NCS$ ；

xix) $- [C(R^{11})_2]_n NO_2$ ；

xx) $- [C(R^{11})_2]_n OR^4$ ；

xxi) $- [C(R^{11})_2]_n OCN$ ；

xxii) $- [C(R^{11})_2]_n OCF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCB r_3$ ；

40

xxiii) $- [C(R^{11})_2]_n OCB r_3$ ；

xxiv) $- [C(R^{11})_2]_n SO_3M$ ；

xxv) $- [C(R^{11})_2]_n OSO_3M$ ；

xxvi) $- [C(R^{11})_2]_n SCN$ ；

xxvii) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2N(R^4)_2$ ；

xxviii) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2R^4$ ；

xxix) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$ ；

xxx) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$ ；

xxxi) 式 $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル；

50

x x x i i) 同一炭素原子からの R^{3a} 及び R^{3b} 単位であって、一緒になって、3～8 個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 及び R^{3b} 単位；

x x x i i i) 第 1 の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位であって、第 2 の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位と一緒に、3～8 個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 及び R^{3b} 単位；

x x x i v) 及びこれらの混合物；

R^9 は、 R^4 、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；各 R^{11} は水素又は R^{10} であり；指数 n は 0～10 の値を有する。

【0027】

R^4 単位は、ヒドロカルビル単位であり、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択される：

i) 水素；

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル：

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

10

20

【0028】

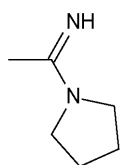
本明細書全体を通じて、2 以上の R^4 単位が本明細書の上記のような部分を含む場合はいつも、いずれか 2 つの前記 R^4 単位は、一緒になって、3～8 個の炭素原子を含む置換又は非置換炭素環を形成できる、例えば次式を有する単位は：

v i) $- [C(R^{11})_2]_n C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

次式を有する単位：

【0029】

【化 1 1】

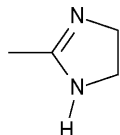


30

又は次式を有する単位を表すことができる：

【0030】

【化 1 2】



40

連結単位の態様の 1 つは、ペプチド及びペプチド模倣物質連結基に関し、それぞれが独立して、次式によって表される単位から選択される：

$-(R^2)_y(X)_zC(Y)_w(X)_z(R^2)_y-$

式中、 X は $-NR^4-$ であり； Y は、 $=O$ 、 $=NR^4$ 、及びこれらの混合物であり、それらの特定実施形態は、 $-CH_2NR^4CH_2-$ ； $-NR^4-$ ； $-NR^4CH_2-$ ； $-NR^4C(O)NR^4-$ ； $-NR^4C(=NR^4)NR^4-$ から成る群から選択される L 単位を含む。

【0031】

この態様の非限定例としては、次式を有する尿素単位：

$-NHC(O)NH-$

50

次式：



又は次式を有するアミド単位：



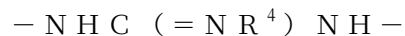
式中、 R^2 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンである；

次式を有するアミン単位：



式中、 R^2 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンである；

及び次式を有するグアニジン単位が挙げられる：

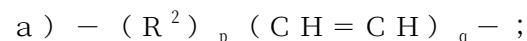


式中、 R^4 は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソペンチル、ベンジル、及びこれらの混合物から成る群から選択される。

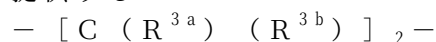
10

【0032】

本発明の連結基の第2の態様は、次式を有する連結単位に関する：



式中、指数 q は0であり、指数 p は2以上であり、それによって次式を有する連結単位を提供する：

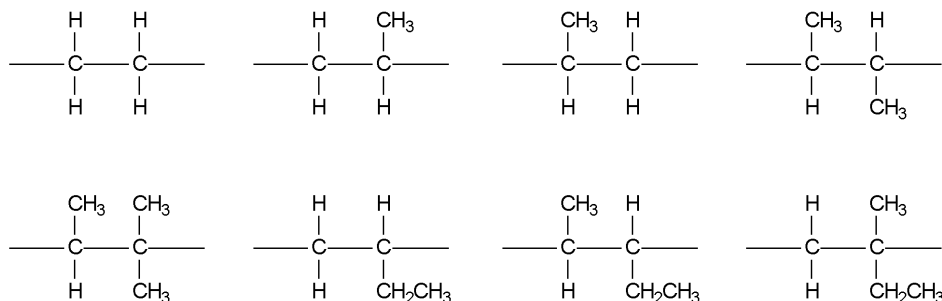


それらの第1の組は、指数 p が2に等しい場合に形成される連結基に関するものであり、その非限定例は次式を有する：

20

【0033】

【化13】

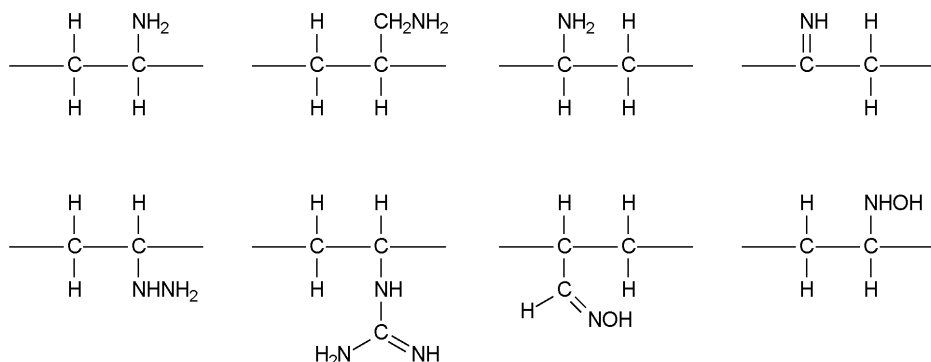


30

連結単位のこの態様の別の組は、1以上の R^{3a} 及び R^{3b} 単位を含み、水素結合を形成できるL単位に関するものであり、その非限定例は、次式を有する窒素原子含有単位を含む：

【0034】

【化14】

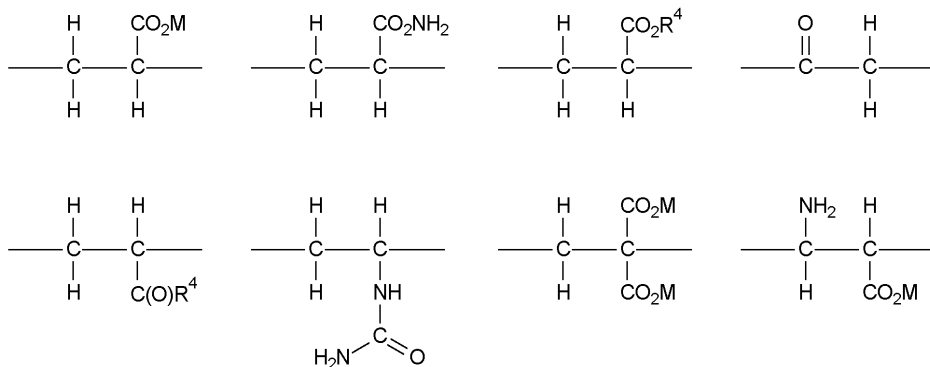


40

連結基のこの態様の別の組は、カルボニル単位を含む R^{3a} 及び R^{3b} 単位に関するものであり、その非限定例は、次式を有する単位を含む：

【0035】

【化 1 5】



10

Lの別の態様は、次式を有するスルホンアミド連結単位に関するものであり：



前記単位は、本明細書にて以下で定義されるようなW単位の1つの態様を提供する。

【0036】

本発明のメラノコルチン受容体リガンドのいくつかのカテゴリーに関する骨格は、次から成る群から選択される連結単位Lを含む：

- i) $-\text{C}(\text{O})-$ ；
- i i) $-\text{CH}_2-$ ；
- i i i) $-\text{NH}-$ ；
- i v) $-\text{HNC}(\text{O})-$ ；
- v) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ；及び
- v i) $-\text{O}-$ 。

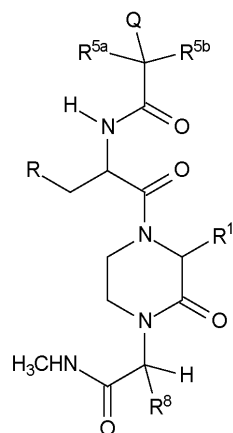
20

【0037】

例えば、本明細書にて以下でさらに記載されるようなカテゴリーI I化合物の第1の態様を含むメラノコルチン受容体リガンドは、次式を有し：

【0038】

【化 1 6】



30

連結単位 $-\text{C}(\text{O})-$ ； $-\text{CH}_2-$ ；及び $-\text{HNC}(\text{O})-$ を利用する。配合者は、本発明の化合物を含む官能性単位を連結する又はつなぐために、本明細書に記載される連結単位のいずれかから選択してもよい。

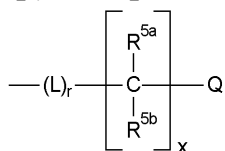
40

【0039】

Wは次式を有するペンダント単位であり：

【0040】

【化 1 7】



式中、指数 r は 0 又は 1 であり、指数 x は 0 ～ 10 である。

【0 0 4 1】

Q は次のものである：

- a) 水素；
- b) $\text{---N (R}^4)_2$ ；
- c) ---O R^4 ；
- d) 次から成る群から選択される置換又は非置換単位を含む単位：

- i) 非芳香族炭素環；
- i i) 芳香族炭素環；
- i i i) 非芳香族複素環；
- i v) 芳香族複素環；

ここで、前記環の数は 1 ～ 3 である；

R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択される

- i) 水素；
- i i) 次から成る群から選択される $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ ヒドロカルビル：
 - a) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；
 - b) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；
 - c) $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；
 - d) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；
 - e) $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換アリール；
 - f) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換複素環；
 - g) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；
 - h) 及びこれらの混合物；

i i i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{C O R}^4$ ；

i v) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{C O O R}^4$ ；

v) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{C O C H = C H}_2$ ；

v i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{C (=N R}^4) \text{N (R}^4)_2$ ；

v i i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{C O N (R}^4)_2$ ；

v i i i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{C O N R}^4 \text{N (R}^4)_2$ ；

i x) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{C N}$ ；

x) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{C N O}$ ；

x i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{C F}_3$ 、 $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{C C l}_3$ 、 $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{C}$

B r_3 ；

x i i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{N (R}^4)_2$ ；

x i i i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{N R}^4 \text{C O R}^4$ ；

x i v) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{N R}^4 \text{C N}$ ；

x v) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{N R}^4 \text{C (=N R}^4) \text{N (R}^4)_2$ ；

x v i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{N H N (R}^4)_2$ ；

x v i i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{N H O R}^4$ ；

x v i i i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{N C S}$ ；

x i x) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{N O}_2$ ；

x x) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{O R}^4$ ；

x x i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{O C N}$ ；

x x i i) $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{O C F}_3$ 、 $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{O C C l}_3$ 、 $\text{---[C (R}^{11})_2]_n \text{C}$

10

20

30

40

50

)₂]_nOCBr₃;

xxiii) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物;

xxv) -[C(R¹¹)₂]_nSO₃M;

xxv) -[C(R¹¹)₂]_nOSO₃M;

xxvi) -[C(R¹¹)₂]_nSCN;

xxvii) -[C(R¹¹)₂]_nSO₂N(R⁴)₂;

xxviii) -[C(R¹¹)₂]_nSO₂R⁴;

xxix) -[C(R¹¹)₂]_nP(O)(OR⁴)R⁴;

xxx) -[C(R¹¹)₂]_nP(O)(OR⁴)₂;

xxxi) 式-[C(R⁹)₂]_nC(R⁹)₃を有するハロアルキル;

xxxi) 一緒になって、3~10個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できるR^{5a}及びR^{5b};

xxxiv) 及びこれらの混合物;

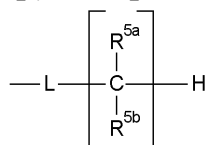
R⁹は、R⁴、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり; 各R¹¹は水素又はR¹⁰であり; 指数nは0~10の値を有する。

【0042】

Wの第1の態様は、次式を有する単位を含む:

【0043】

【化18】



式中、Qは水素である。この態様の第1の組は、Lについてアミド及びアミン連結単位を利用する:

i) -NHC(O)-;

ii) -NHC(O)CH₂-; 及び

iii) -NHCH₂-;

これらは、水素又はC₁~C₄直鎖又は分枝鎖ヒドロカルビルに等しいR^{5a}及びR^{5b}単位と一緒にする場合、アルキル及びアルケニルアミド及びアミンを含むW単位を提供する。

W単位の第1の態様の第1の組を含むこれらアルキル及びアルケニルアミド及びアミンの非限定例は、次を含む:

i) -NHC(O)CH₃;

ii) -NHC(O)CH₂CH₃;

iii) -NHC(O)(CH₂)₂CH₃;

iv) -NHC(O)CH(CH₃)₂;

v) -NHC(O)CH(CH₃)CH₂CH₃;

vi) -NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂;

vii) -NHC(O)(CH₂)₃CH₃;

viii) -NHC(O)CH₂CH=CHCH₃; 及び

ix) -NHC(O)CH₂CH₂CH=CH₂。

【0044】

この態様の第2の組は、R^{5a}及びR^{5b}単位に関するものであり、前記単位はまた上記R^{5a}及びR^{5b}単位の定義から、次の単位を含む:

iii) -COR⁴;

xi) -N(R⁴)₂; 及び

xx) -OR⁴;

式中、R⁴は水素及びC₁~C₄アルキルである。W単位の第1の態様のこの組の非限定例としては、次が挙げられる:

i) -NHC(O)CH(NH₂)CH₃;

10

20

30

40

50

i i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{NHCH}_3)\text{CH}_3$;
 i i i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_3$;
 i v) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$;
 v) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{NHCH}_3)\text{CH}_3$;
 v i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$;
 v i i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$;
 v i i i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$;
 x i x) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$; 及び
 x) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 。

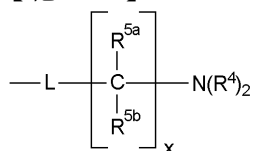
【0045】

10

Wの第2の態様は、次式を有する単位を含む：

【0046】

【化19】



式中、Qは $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ であり、指数xは1又は2である。この態様の第1の組は、Lについてアミド及びアミン連結単位を利用する：

20

i) $-\text{NHC}(\text{O})-$;
 i i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$; 及び
 i i i) $-\text{NHCH}_2-$;

これらは、水素又は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 直鎖又は分枝鎖ヒドロカルビルに等しい R^{5a} 及び R^{5b} 単位と一緒にする場合、アルキル及びアルケニルアミド及びアミンを含むW単位を提供する。W単位の第2の態様の第1の組を含むこれらアルキル及びアルケニルアミド及びアミンの非限定例は、次を含む：

i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$;
 i i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;
 i i i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 i v) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$;
 v) $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$;
 v i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$;
 v i i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 及び
 v i i i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$

30

この態様の第2の組は、 R^{5a} 及び R^{5b} 単位に関するものであり、前記単位はまた上記 R^{5a} 及び R^{5b} 単位の定義から、次の単位を含む：

i i i) $-\text{COR}^4$;
 x i i) $-\text{N}(\text{R}^4)_2$; 及び
 x x) $-\text{OR}^4$;

40

式中、 R^4 は水素及び $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルである。W単位の第2の態様のこの組の非限定例は、次を含む：

i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)_2$; ($x=2$)
 i i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{NH}_2)_2$; ($x=2$)
 i i i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$; ($x=2$)
 i v) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$; ($x=2$)
 v) $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{NH}_2$; ($x=1$) 及び
 v i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$; ($x=1$) 。

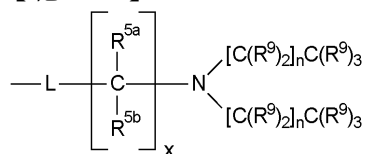
【0047】

本発明に従うW単位の第3の態様は、次式を有する単位に関するものであり：

50

【0048】

【化20】



式中、Qは $-N(R^4)_2$ であり、 R^4 は $-[C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ であり；指数nは0～10であり；指数xは1又は2である。この態様の第1の組は、Lについてアミド及びアミン連結単位を利用する：

10

i) $-NHC(O)-$ ；ii) $-NHC(O)CH_2-$ ；及びiii) $-NHCH_2-$ ；

W単位の第3の態様のこの組の非限定例は次を含む：

i) $-NHC(O)CFH_2$ ；ii) $-NHC(O)CF_2H$ ；iii) $-NHC(O)CF_3$ ；iv) $-NHC(O)CH_2CF_2H$ ；v) $-NHC(O)CH_2CF_3$ ；及びvi) $-NHC(O)CClH_2$ 。

20

【0049】

この態様の第2の組は、Lについてアミン連結単位を利用する：

i) $-NH-$ ；

W単位の第3の態様のこの組の非限定例は次を含む：

i) $-NHC F H_2$ ；ii) $-NHC F_2 H$ ；及びiii) $-NHC F_3$ 。

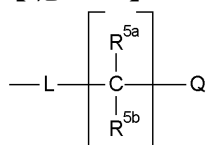
【0050】

本発明に従うW単位の第4の態様は、次式を有する単位に関するものである：

【0051】

30

【化21】



式中、Lは、連結単位 $-(X)_z C(Y)_w (X)_z-$ のいずれかの組を含むことができ、式中、各Xは $-NH-$ であり；Yは、 $=O$ 又は $=NH$ であり；各指数zは独立して0又は1であり；指数wは1又は2であり； R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して次のものであり：

i) 水素；

40

ii) $-COR^4$ ；iii) $-COOR^4$ ；iv) $-N(R^4)_2$ ；v) $-CON(R^4)_2$ ；又はvi) $-NHCOR^4$ ；

Q単位は4～9個の炭素原子を含む複素環である。

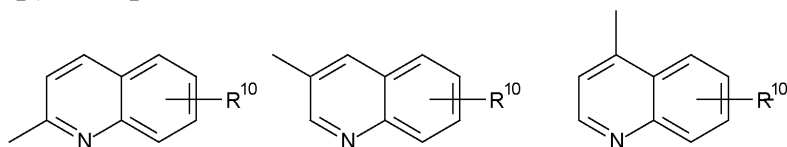
【0052】

W単位の第3の態様に従うQ単位の第1の組は、次式を有する置換及び非置換キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、及びキノリン-4-イル単位に関する：

【0053】

50

【化 2 2】

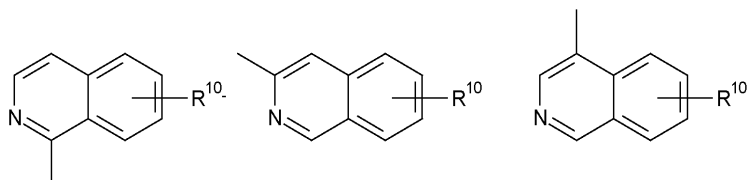


W 単位の第 3 の態様に従う Q 単位の第 2 の組は、次式を有する置換及び非置換イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、及びイソキノリン (isoquinolin) -4-イル単位に関する：

【0054】

10

【化 2 3】

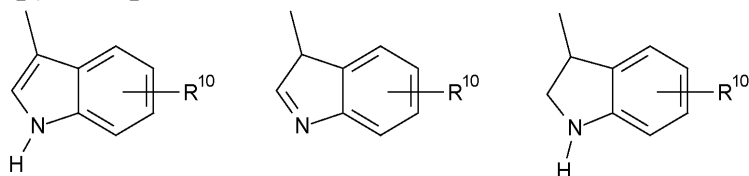


W 単位の第 3 の態様に従う Q 単位の第 3 の組は、次式を有する置換及び非置換 [5, 6] 縮合環系、とりわけ 1H-インドリン-3-イルに関する：

【0055】

20

【化 2 4】



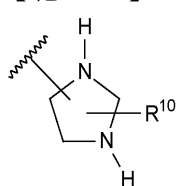
W 単位の第 3 の態様に従う Q 単位の第 4 の組は、次から成る群から選択される環を含有する、置換及び非置換、飽和及び不飽和 5 員窒素含有環に関する：

i) 次式を有するイミダゾリジン：

【0056】

30

【化 2 5】

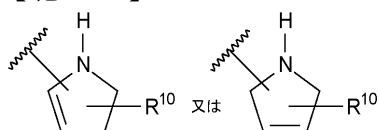


i i) 次式を有するピロリン：

【0057】

40

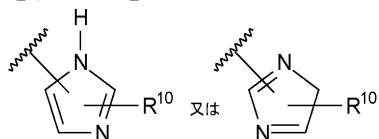
【化 2 6】



i i i) 次式を有するイミダゾール：

【0058】

【化 2 7】

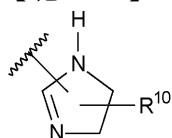


i v) 次式を有するイミダゾリン：

50

【0059】

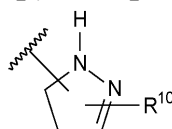
【化28】



v) 次式を有するピラゾリン:

【0060】

【化29】



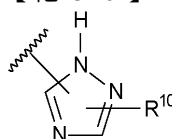
10

及び

vi) 次式を有する1H-[1, 2, 4]トリアゾール:

【0061】

【化30】



20

ここで、上記Q単位のいずれかは、任意に、窒素原子を通して結合されることができ
 か、又は窒素原子にて置換されることができ。

【0062】

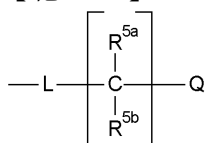
Q単位の第4の態様の第5の組は、1を超える種類のヘテロ原子を含む複素環又は飽和
 複素環に関するものであり、その非限定例としては、モルホリン、ピペラジン、ピロリジ
 ン、ジオキサン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピペリジンなどが挙げられる。

【0063】

本発明に従うW単位の第5の態様は、次式を有する単位に関するものである:

【0064】

【化31】



30

式中、Lは次式を有する連結単位を含む:

a) $-[C(R^3)_2]_p(CH=CH)_q$; 又は

b) $-(X)_zC(Y)_w(X)_z$;

式中、各Xは、 $-NH-$ であり; Yは、 $=O$ 又は $=NH$ であり; 指数pは0~12であ
 り; 指数qは0又は1であり; 各指数zは独立して0又は1であり; 指数wは1又は2で
 あり; R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して次のものであり:

40

i) 水素;

ii) $-COR^4$;

iii) $-COOR^4$;

iv) $-N(R^4)_2$;

v) $-CON(R^4)_2$; 又は

vi) $-NHCOR^4$;

Q単位は、4~12個の炭素原子を含む置換もしくは非置換炭素環式単位、又は置換も
 しくは非置換アリール単位である。

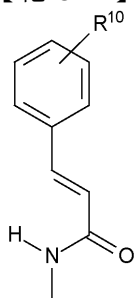
【0065】

50

この態様の第1の組は、次式を有するW単位に関するものである：

【0066】

【化32】



10

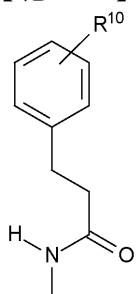
式中、 R^{10} は、水素に関して1以上の置換を含み、その置換は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、及びメトキシから成る群から選択される。W単位の第5の態様の第1の組を含むW単位の非限定例としては、3-(4-ヒドロキシフェニル)-アクリルアミド、3-(4-フルオロフェニル)-アクリルアミド、3-(4-クロロフェニル)-アクリルアミドなどが挙げられる。この態様はまた、非置換の例である3-フェニル-アクリルアミドを含む。

【0067】

この態様の第2の組は、次式を有するW単位に関するものである：

【0068】

【化33】



20

式中、 R^{10} は、水素 (hydrogen) に関して1以上の置換を含み、その置換は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、及びメトキシから成る群から選択される。W単位の第5の態様の第1の組を含むW単位の非限定例としては、3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロピオンアミド、3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンアミド、3-(4-クロロフェニル)-プロピオンアミドなどが挙げられる。この態様はまた、非置換の例である3-フェニル-プロピオンアミドを含む。

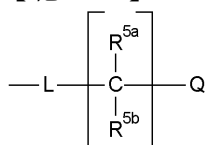
30

【0069】

本発明に従うW単位の第6の態様は、次式を有する単位に関するものである：

【0070】

【化34】



40

式中、Lは、連結単位 $-(X)_z C (Y)_w (X)_z -$ のいずれかの組を含むことができ、式中、各Xは $-NH-$ であり；Yは、 $=O$ 又は $=NH$ であり；各指数zは、独立して0又は1であり；指数wは、1又は2であり； R^{5a} 及び R^{5b} は、それぞれ独立して次のものであり：

i) 水素；又は

ii) $C_1 \sim C_{10}$ 置換もしくは非置換、直鎖、分枝鎖もしくは環状ヒドロカルビル；

Q単位は、Qの第4の態様に関して記載されるような4～9個の炭素原子を含む複素環

50

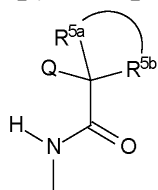
である。

【0071】

W単位の第8の態様は、次式を有する単位を含む：

【0072】

【化35】



10

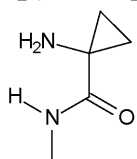
式中、 R^{5a} 及び R^{5b} は、一緒になって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルから成る群から選択される環を形成する。

【0073】

この態様の第1の組は、Qが $-NH_2$ である単位に関し、それらの非限定例は、次式を有するW単位を含む：

【0074】

【化36】



20

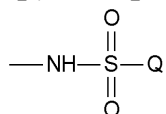
これは、本明細書にて以下でさらに例示される。

【0075】

W単位の第9の態様は、スルホンアミド連結単位を含み、このW単位は次式を有する：

【0076】

【化37】



30

Rは、次から成る群から選択される置換又は非置換ヒドロカルビル単位である：

- a) 非芳香族炭素環；
- b) 芳香族炭素環；
- c) 非芳香族複素環；
- d) 芳香族複素環；

ここで、R単位を含む環の水素を置換する前記単位は、次から成る群から選択される：

- i) $C_1 \sim C_{20}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換ヒドロカルビル；
- ii) ハロゲン；
- iii) $-N(R^4)_2$ ；
- iv) $-COR^4$ ；
- v) $-COOR^4$ ；
- vi) シアノ；
- vii) ニトロ；
- viii) ヒドロキシル；
- ix) $C_1 \sim C_4$ アルコキシ；
- x) 次式 $-[C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル；
- xi) 及びこれらの混合物；

40

式中、 R^4 、 R^9 及び指数 n は本明細書において上記で定義される。

50

【0077】

R 単位の第 1 の態様は、置換及び非置換アリール単位に関するものであり、この単位は、フェニル、ベンジル、ナフチレン-2-イル、及びナフチレン-2-イルメチルを含む。

【0078】

この態様の第 1 の組は、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-メチルフェニル、及び 4-アセトキシフェニルから成る群から選択される R 単位を包含する。

【0079】

この態様の第 2 の組は、ナフチレン-1-イル、2-ナフチレン-2-イル、ナフトレン-1-イルメチル、ナフトレン-2-イルメチル、及び 1-ヒドロキシナフトレン-2-イルメチルから成る群から選択される R 単位を包含する。 10

【0080】

R 単位の第 2 の態様は、置換及び非置換ヘテロアリール単位に関するものであり、ここで R 単位は、置換又は非置換キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、及びテトラヒドロイソキノリニルを含む。

【0081】

この態様の第 1 の組は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル及び 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルである R 単位を包含する。

【0082】

この態様の第 2 の組は、6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、及び 6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルである R 単位を包含する。 20

【0083】

R の別の態様は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル単位を含むフェニル環に関するものであり、これらの非限定例としては、4-メチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、並びに混合アルキル環、とりわけ 2-メチル-4-イソプロピルが挙げられる。

【0084】

R のなおさらなる態様は、チオフェニル、フラニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、及びピリジニルから成る群から選択される置換又は非置換ヘテロアリール環に関する。 30

【0085】

R^1 は、次から成る群から選択される置換又は非置換単位である：

i) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖アルキル；

i i) $C_3 \sim C_8$ 環状アルキル；

i i i) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖アルケニル；及び

i v) $-[C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$

式中、 R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；水素と置換できる単位は、本明細書において上記で定義され；指数 n は 0 ~ 10 の値を有する。 40

【0086】

R^1 の第 1 の態様は、非置換低級アルキル ($C_1 \sim C_4$) R^1 単位、例えばメチル、エチル、イソプロピル、 n -プロピル、 n -ブチル、2-ブチル (1-メチルプロピル)、アリルなどに関する。

【0087】

R^1 の第 2 の態様は、非置換 $C_5 \sim C_8$ 直鎖アルキル単位； n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、及び n -オクチルに関する。

【0088】

R^1 の第 3 の態様は、非置換環状アルキル、例えばシクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、2-メチルシクロブチル、3-メチル 50

ルシクロブチル、シクロブチルメチル、2-シクロブチルエチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチルなどに関する。

【0089】

R^1 の第4の態様は、ハロアルキル単位である置換単位に関し、例えば第1の組は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、及び $-CCl_3$ から成る群から選択される R^1 単位に関する。

【0090】

R^1 の第5の態様は、置換低級アルキル単位に関する。この態様の第1の組は、アルコキシ単位で置換される R^1 単位に関するものであり、例えば R^1 単位は、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、プロポキシメチル、プロポキシエチル、及びプロポキシプロピルから成る群から選択される。

10

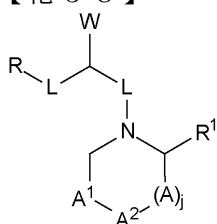
【0091】

(メラノコルチン受容体リガンド環骨格)

本発明の骨格は次式によって表され：

【0092】

【化38】



20

それぞれは、窒素含有環を含み、この環はさらにA、 A^1 及び A^2 環成分を有し、それらのそれぞれは独立して、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(R^6)_2C(R^6)_2-$ 、 $-CR^6=$ 、 $-N=$ 、 $-NR^6-$ から成る群から選択されるか、又は2つのA単位が隣接原子もしくは別のA単位と一緒にあって、式 $-N=N-$ 、 $-N-NR^6-$ 、 $-CR^6=N-$ 、 $-C=N-$ 、及びこれらの混合物を有する結合を形成でき；指数jは0又は1に等しい。

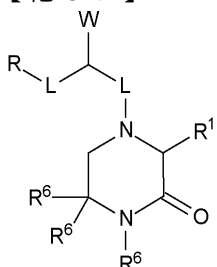
【0093】

30

例えば、Aは、 $-C(=O)-$ を含み、 A^1 単位は、 $-C(R^6)_2-$ を含み、 A^2 単位は、 $-NR^6-$ を含み、それによって次式を有するケトピペラジン骨格を提供する：

【0094】

【化39】



40

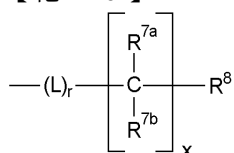
式中、 R^6 は、本明細書において以下で定義される。

【0095】

R^6 は水素、 R^4 、又は次式を有するペンダント単位 W^1 である：

【0096】

【化 40】



式中、指数 r は 0 又は 1 に等しい；

R^{7a} 及び R^{7b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択される

i) 水素；

ii) 次から成る群から選択される $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ ヒドロカルビル；

a) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル；

g) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

iii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{COR}^4$ ；

iv) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{COOR}^4$ ；

v) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{COCH=CH}_2$ ；

vi) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{C(=NR}^4)\text{N(R}^4)_2$ ；

vii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{CON(R}^4)_2$ ；

viii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{CONR}^4\text{N(R}^4)_2$ ；

ix) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{CN}$ ；

x) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{CNO}$ ；

xi) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{CF}_3$ 、 $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{CCl}_3$ 、 $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{C}$

Br_3 ；

xii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{N(R}^4)_2$ ；

xiii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{NR}^4\text{COR}^4$ ；

xiv) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{NR}^4\text{CN}$ ；

xv) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{NR}^4\text{C(=NR}^4)\text{N(R}^4)_2$ ；

xvi) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{NHN(R}^4)_2$ ；

xvii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{NHOR}^4$ ；

xviii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{NCS}$ ；

xix) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{NO}_2$ ；

xx) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{OR}^4$ ；

xxi) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{OCN}$ ；

xxii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{OCF}_3$ 、 $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{OCCl}_3$ 、 $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{OCBr}_3$ ；

xxiii) F 、 Cl 、 Br 、 I 、及びこれらの混合物；

xxiv) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{SO}_3\text{M}$ ；

xxv) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{OSO}_3\text{M}$ ；

xxvi) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{SCN}$ ；

xxvii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{SO}_2\text{N(R}^4)_2$ ；

xxviii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{SO}_2\text{R}^4$ ；

xxix) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{P(O)(OR}^4)\text{R}^4$ ；

xxx) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{P(O)(OR}^4)_2$ ；

xxxi) 式 $\text{---[C(R}^9)_2]_n\text{C(R}^9)_3$ を有するハロアルキル；

xxxii) 及びこれらの混合物；

10

20

30

40

50

R^4 は、本明細書にて上記で定義される通りであり； R^9 は、 R^4 、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；各 R^{11} は、水素又は R^{10} であり；指数 n は0～10の値を有する。

【0097】

R^8 は、次から成る群から選択される：

i) 水素；

ii) $C_3 \sim C_8$ 非芳香族炭素環；

iii) $C_6 \sim C_{14}$ 芳香族炭素環；

iv) $C_1 \sim C_7$ 非芳香族複素環；

v) $C_3 \sim C_{13}$ 芳香族複素環；

vi) $-C(Y)R^4$ ；

vii) $-C(Y)_2R^4$ ；

viii) $-C(Y)N(R^4)_2$ ；

ix) $-C(Y)NR^4N(R^4)_2$ ；

x) $-CN$ ；

xi) $-CNO$ ；

xii) $-[C(R^9)_2]C(R^9)_2$ ；

xiii) $-N(R^4)_2$ ；

xiv) $-NR^4CN$ ；

xv) $-NR^4C(Y)R^4$ ；

xvi) $-NR^4C(Y)N(R^4)_2$ ；

xvii) $-NHN(R^4)_2$ ；

xviii) $-NHOR^4$ ；

xix) $-NCS$ ；

xx) $-NO_2$ ；

xxi) $-OR^4$ ；

xxii) $-OCN$ ；

xxiii) $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ ；

xxiv) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、及びこれらの混合物；

xxv) $-SCN$ ；

xxvi) $-SO_3M$ ；

xxvii) $-OSO_3M$ ；

xxviii) $-SO_2N(R^4)_2$ ；

xxix) $-SO_2R^4$ ；

xxx) $-[C(R^{11})_2]_nP(O)(OR^4)R^4$ ；

xxxi) $-[C(R^{11})_2]_nP(O)(OR^4)_2$ ；

xxxx) 及びこれらの混合物；

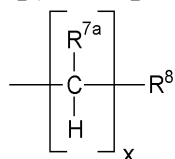
式中、 R^4 、 M 、 Y 、及び指数 x は、本明細書にて上記で定義された通りである。

【0098】

W^1 の第1の態様は、次式を有する単位に関するものである：

【0099】

【化41】



式中、 R^8 は次から成る群から選択される単位である：

a) $C_6 \sim C_{14}$ 芳香族炭素環：（上記の基（iii））；又は

b) $C_3 \sim C_{13}$ 芳香族複素環：（上記の基（v））；

及び R^{7a} は、次から成る群から選択される：

- a) 水素；
- b) $-COR^4$ ；
- c) $-COOR^4$ ；
- d) $-CON(R^4)_2$ ；及び
- e) $-N(R^4)_2$ ；

ここで、 R^8 のこの態様に関して、各 R^4 は独立して、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、メトキシ、及びこれらの混合物である。指数 x は 1 又は 2 に等しい。

【0100】

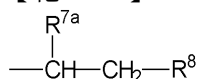
W^1 のこの態様に使用するのに適した R^8 単位としては、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、(2,3-ジフルオロフェニル)メチル、(2,4-ジフルオロフェニル)メチル、(3,4-ジフルオロフェニル)メチル、(3,5-ジフルオロフェニル)メチル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(2,3-ジクロロフェニル)メチル、(2,4-ジクロロフェニル)メチル、(3,4-ジクロロフェニル)メチル、(3,5-ジクロロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される単位が挙げられる。

【0101】

本発明のこの態様の組は、次式を有する単位に関し：

【0102】

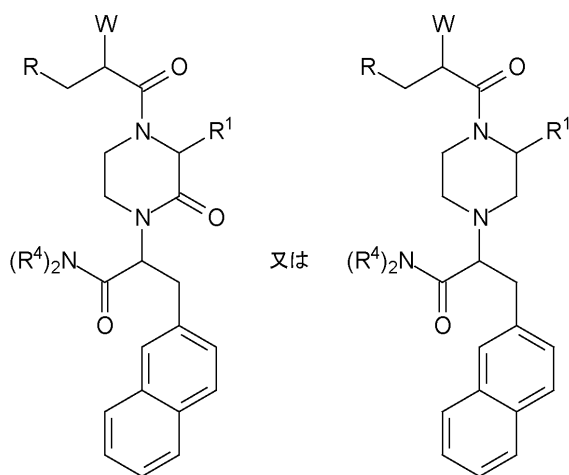
【化42】



R^{7a} がアミドである骨格、例えば次式を有する化合物：

【0103】

【化43】

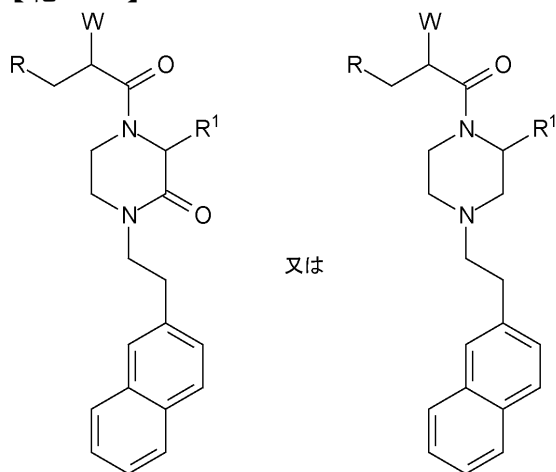


を包含し、

R^{7a} 及び R^{7b} がそれぞれ水素である骨格、例えば：

【0104】

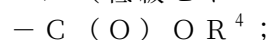
【化 4 4】



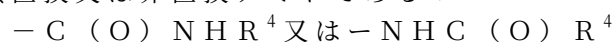
に関する。

【0105】

W^1 単位の第 2 の態様は、 R^{7a} 単位を含み、それは次式を有する短鎖アルキル又はアルケニル（低級ヒドロカルビル）エステル：



これらの非限定例は、 $-C(O)OCH_3$ ； $-C(O)OCH_2CH_3$ ； $-C(O)OCH_2CH_2CH_3$ ； $-C(O)OCH_2CH_2CH_2CH_3$ ； $-C(O)OCH(CH_3)_2$ ； $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$ ； $-C(O)OCH_2CH=CHCH_3$ ； $-C(O)OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ； $-C(O)OCH_2C(CH_3)_3$ など；並びに次式を有する短鎖置換又は非置換アミドである：



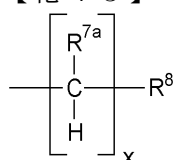
これらの非限定例は、 $-C(O)NHCH_3$ ； $-C(O)NHCH_2CH_3$ ； $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ ； $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ； $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$ ； $-C(O)NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)NHCH_2CH=CHCH_3$ ； $-C(O)NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ； $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_3$ ； $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$ ； $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ ； $-NHC(O)CH_3$ ； $-NHC(O)CH_2CH_3$ ； $-NHC(O)CH_2CH_2CH_3$ ；などである。

【0106】

W^1 単位の第 3 の態様は、次式を有するグアニジン及びグアニジン模倣物質である単位を含む：

【0107】

【化 4 5】



R^{7a} は、次から成る群から選択される単位である：

- a) $-C(Y)N(R^{12})_2$ ；
- b) $-C(Y)NR^{12}N(R^{13})_2$ ；
- c) $-NR^{12}C(Y)N(R^{13})_2$ ；及び
- d) $-NHN(R^{12})_2$ ；

式中、Y は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^{14}$ 、及びこれらの混合物であり、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立して、水素、メチル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、及びこれらの混合物であり；指数 x は 0～5 であり； R^8 は、ベンジル、（2-クロロフェニル）メチル、（

3-クロロフェニル)-メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3,4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)-メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される。

【0108】

この態様の別の組は、 R^{7a} が次から成る群から選択される：

- i) 水素；
- ii) $-CO_2H$ ；
- iii) $-CO_2CH_3$ ；
- iv) $-CONH_2$ ；
- v) $-CONHCH_3$ ；
- vi) $-CON(CH_3)_2$ ；
- vii) $-CONH(CH_2CH_2F)$ ；
- viii) $-CONCH(CH_3)_2$ ；
- ix) $-CONH(C_3H_5)$ ；
- x) $-CONHCH_2(C_3H_5)$ ；

10

R^8 が、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)-メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3,4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)-メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択されるような W^1 単位に関する。

20

【0109】

W^1 の別の態様は、 $-NR^6-$ 単位を含むA、 A^1 、又は A^2 単位に関するものであり、 R^6 は、式 $-CH_2R^8$ を有し、ここで R^8 は、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、及びナフト-2-イルから成る群から選択される。

【0110】

R^{7a} 単位が式：

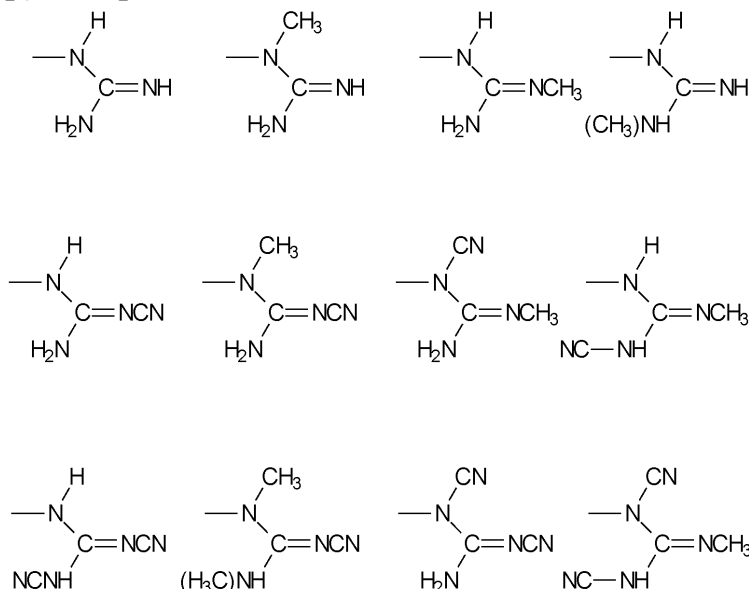
$-NR^{12}C(NR^{14})N(R^{13})_2$ を有する W^1 の非限定例は；

30

次から成る群から選択される：

【0111】

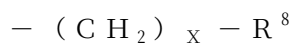
【化46】



40

W^1 単位に関する場合の本発明の第4の態様は、次式を有する5員環 W^1 単位である：

50

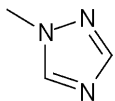


式中、指数 x は、0、1、2、又は3であり、 R^8 は次から成る群から選択される：

i) 次式を有するトリアゾリル：

【0112】

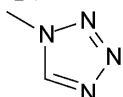
【化47】



ii) 次式を有するテトラゾリル：

【0113】

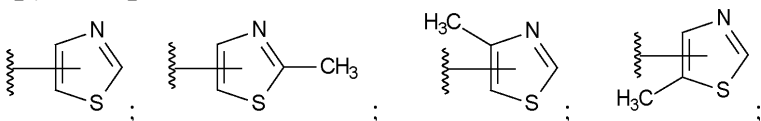
【化48】



iii) 次式を有する、チアゾリル、2-メチルチアゾリル、4-メチルチアゾリル (mentylthiazolyl)、5-メチルチアゾリル：

【0114】

【化49】

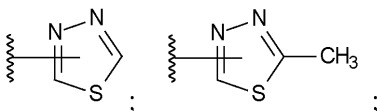


20

iv) 次式を有する、1,3,4-チアジアゾリル、2-メチル-1,3,4-チアジアゾリル：

【0115】

【化50】

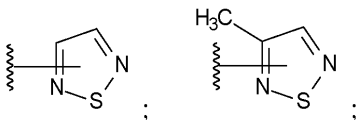


30

v) 次式を有する、1,2,5-チアジアゾリル、3-メチル-1,2,5-チアジアゾリル：

【0116】

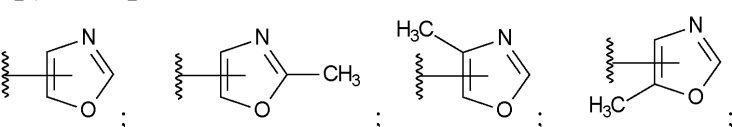
【化51】



vi) 次式を有する、オキサゾリル、2-メチルオキサゾリル、4-メチルオキサゾリル、5-メチルオキサゾリル：

【0117】

【化52】



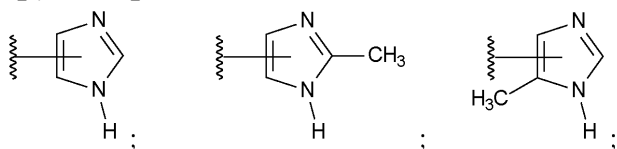
40

vii) 次式を有する、イミダゾリル、2-メチルイミダゾリル、5-メチルイミダゾリル：

【0118】

50

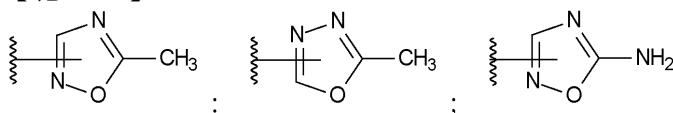
【化 5 3】



v i i i) 次式を有する、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾリル、2-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾリル、5-アミノ-1, 2, 4-オキサジアゾリル:

【0 1 1 9】

【化 5 4】

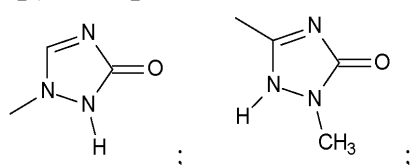


10

i x) 次式を有する、1, 2-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-3-オン-1-イル、2-メチル-1, 2-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-3-オン-5-イル:

【0 1 2 0】

【化 5 5】

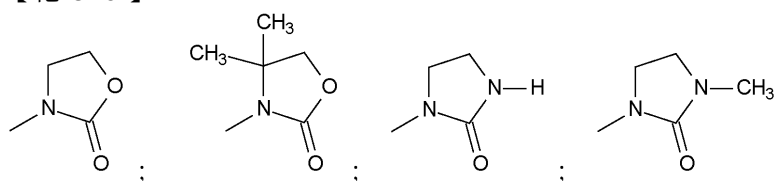


20

x) 次式を有する、オキサゾリジン-2-オン-3-イル; 4, 4-ジメチルオキサゾリジン-2-オン-3-イル; イミダゾリジン-2-オン-1-イル; 1-メチルイミダゾリジン-2-オン-1-イル:

【0 1 2 1】

【化 5 6】

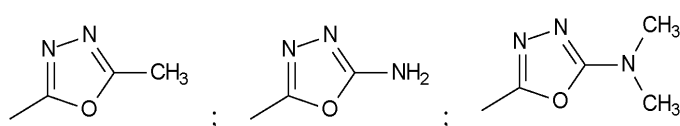


30

x i) 次式を有する、2-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾリル、2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾリル、2-(N, N-ジメチルアミノ)-1, 3, 4-オキサジアゾリル:

【0 1 2 2】

【化 5 7】



40

受容体リガンドのこの第1のカテゴリのW¹の第4の態様は、少なくとも1つの窒素を有する置換及び非置換、飽和及び不飽和6員環を含むR⁵単位に関するものであり、それらの非限定例としては、ピリジニル、ピリダジニル、ピラミジニル、ピラジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ピペリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピペラジニル、モルホリニルなどが挙げられる。

【0 1 2 3】

受容体リガンドのこの第1のカテゴリのW¹の第5の態様は、置換及び非置換縮合複

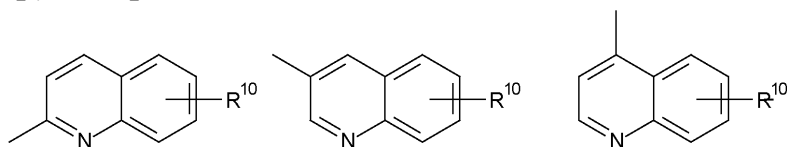
50

素環、

例えば次式を有するキノリン-2-イル、キノリン-3-イル、及びキノリン-4-イル単位：

【0124】

【化58】

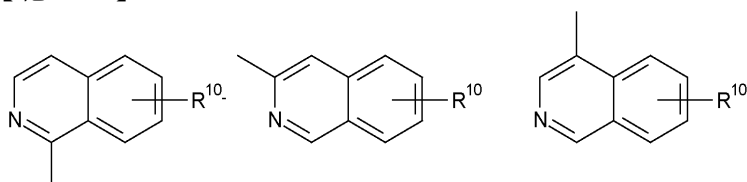


10

次式を有する置換及び非置換イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、及びイソキノリン (isoquinolin) -4-イル単位：

【0125】

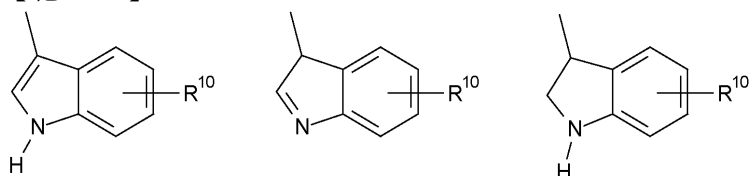
【化59】



並びに非置換〔5, 6〕縮合環系、とりわけ次式を有する1H-インドリン-3-イルを含むR⁵単位に関するものである：

【0126】

【化60】



20

本発明の類似体（化合物）は、配合者が本明細書で明確に例示されていない類似体の調製に合理的な合成計画を適用する際に役立つ、いくつかのカテゴリーに分類される。カテゴリーへの分類は、本明細書に記載される物質のいずれかの組成についての効果の増減を意味するものではない。本発明のメラノコルチン受容体リガンドは、環A単位を選択によってカテゴリーに区別される。しかし、1つの環骨格に適した調製計画及び合成ルートは、他の環系又は環置換基に適しているか又は適合可能であってもよい。

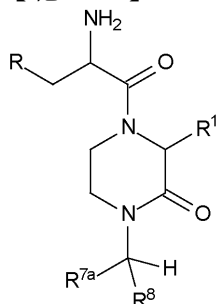
30

【0127】

本発明のカテゴリーの非限定例としては、2-オキソ-3-ヒドロカルビル-ピペラジンを含むカテゴリーI類似体を含み、この第1の態様は、次式を有する：

【0128】

【化61】



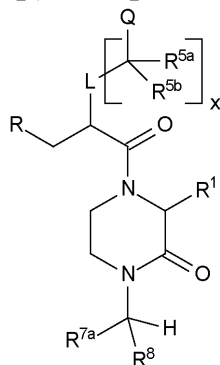
40

カテゴリーI I類似体は、次式を有する2-オキソ-3-ヒドロカルビル-ピペラジンを含む：

【0129】

50

【化 6 2】

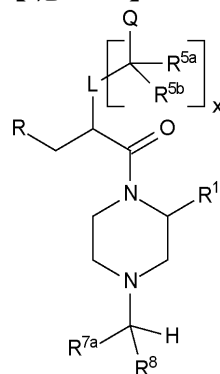


10

カテゴリー I I I は、次式を有する 3-ヒドロカルビルーピペラジンに関する：

【0 1 3 0】

【化 6 3】

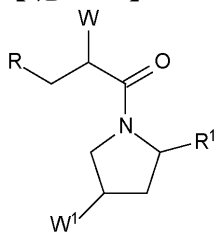


20

カテゴリー I V は、次式を有する 2-ヒドロカルビルーピロリジンを含む：

【0 1 3 1】

【化 6 4】



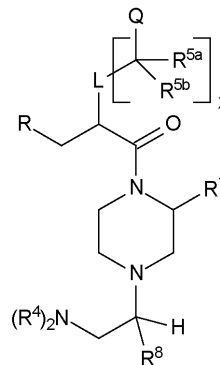
30

本発明の骨格の他の非限定例としては、以下が挙げられる：

次式を有する 2-ヒドロカルビルー 4-β-アミノヒドロカルビルーピペラジン：

【0 1 3 2】

【化 6 5】



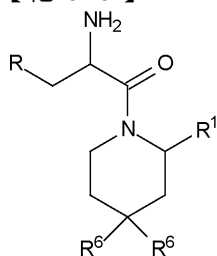
40

次式を有する 2-ヒドロカルビルー 4, 4-二置換-ピペリジン：

【0 1 3 3】

50

【化 6 6】

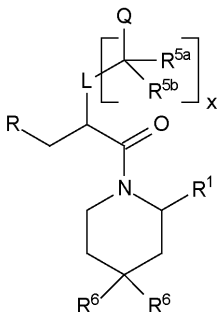


次式を有する 2-ヒドロカルビル-4, 4-二置換-ピペリジン：

【0 1 3 4】

10

【化 6 7】



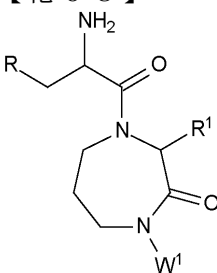
20

及び

次式を有する 2-オキソ-3-ヒドロカルビル-[1, 4]ジアゼパン：

【0 1 3 5】

【化 6 8】

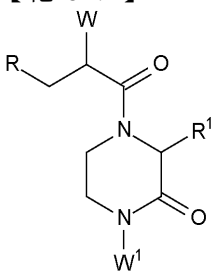


30

本発明に従うカテゴリー I のメラノコルチン受容体リガンドは、次式の一般骨格を有する 2-オキソ-3-ヒドロカルビル-ピペラジンを含む：

【0 1 3 6】

【化 6 9】

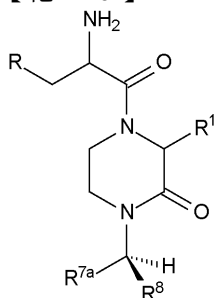


40

カテゴリー I の第 1 の態様は、W が -NH₂ である類似体を含み、この類似体は、次式を有する骨格を有する：

【0 1 3 7】

【化 7 0】



式中、Rは本明細書にて上述されるような置換又は非置換アリール単位であり、R¹、R^{7a}及びR⁸の非限定例は、本明細書では表Iにて以下に示される。

10

【0138】

【表1-1】

(表I)

番号	R ¹	R ^{7a}	R ⁸
1	メチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
2	エチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
3	プロピル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
4	イソプロピル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
5	ブチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
6	シクロプロピル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
7	シクロプロピルメチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
8	アリル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
9	ブター-2-エニル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
10	プロパルギル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
11	メチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
12	エチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
13	プロピル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
14	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
15	ブチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
16	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
17	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
18	アリル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
19	ブター-2-エニル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
20	プロパルギル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
21	メチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
22	エチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
23	プロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
24	イソプロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
25	ブチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
26	シクロプロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
27	シクロプロピルメチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
28	アリル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
29	ブター-2-エニル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
30	プロパルギル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
31	メチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
32	エチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
33	プロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
34	イソプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
35	ブチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
36	シクロプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
37	シクロプロピルメチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
38	アリル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
39	ブター-2-エニル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
40	プロパルギル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル

20

30

40

【0139】

50

【表 1 - 2】
(表 I の続き)

番号	R ¹	R ^{7a}	R ⁸
41	メチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
42	エチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
43	プロピル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
44	イソプロピル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
45	ブチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
46	シクロプロピル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
47	シクロプロピルメチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
48	アリル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
49	ブター-2-エニル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
50	プロパルギル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
51	メチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
52	エチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
53	プロピル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
54	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
55	ブチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
56	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
57	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
58	アリル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
59	ブター-2-エニル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
60	プロパルギル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
61	メチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
62	エチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
63	プロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
64	イソプロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
65	ブチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
66	シクロプロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
67	シクロプロピルメチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
68	アリル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
69	ブター-2-エニル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
70	プロパルギル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
71	メチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
72	エチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
73	プロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
74	イソプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
75	ブチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
76	シクロプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
77	シクロプロピルメチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
78	アリル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
79	ブター-2-エニル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
80	プロパルギル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル

10

20

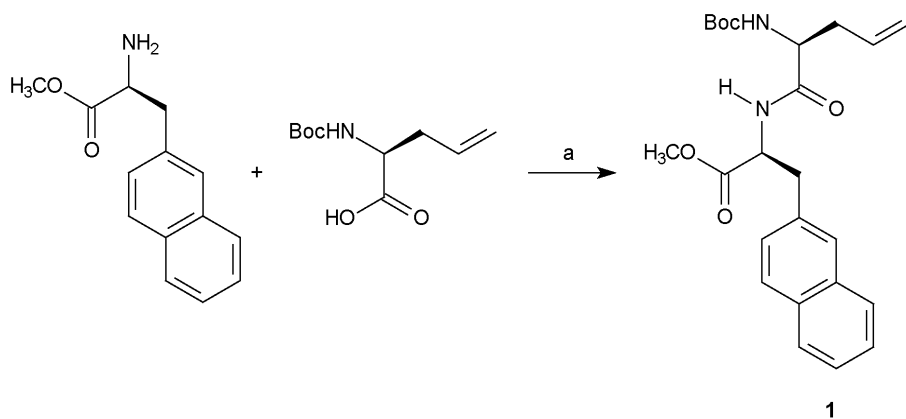
30

カテゴリー I の第 1 の態様の化合物を、本明細書にて以下のスキーム I に概要される手順によって適して調製できる。

【0 1 4 0】
(スキーム I)
【0 1 4 1】

40

【化 7 1】

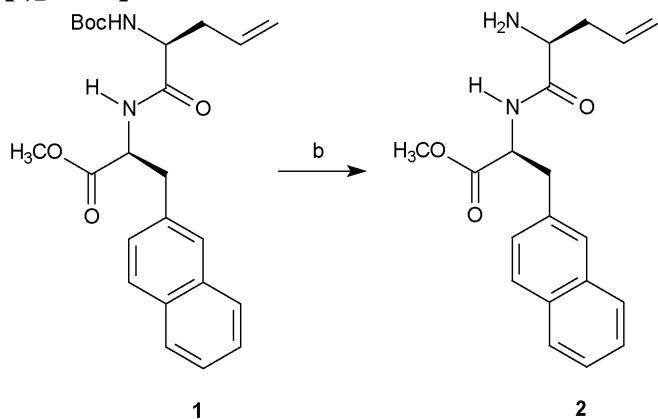


10

試薬及び条件：（a）EDCI、HOBT、NMM；室温、3時間。

【0142】

【化 7 2】

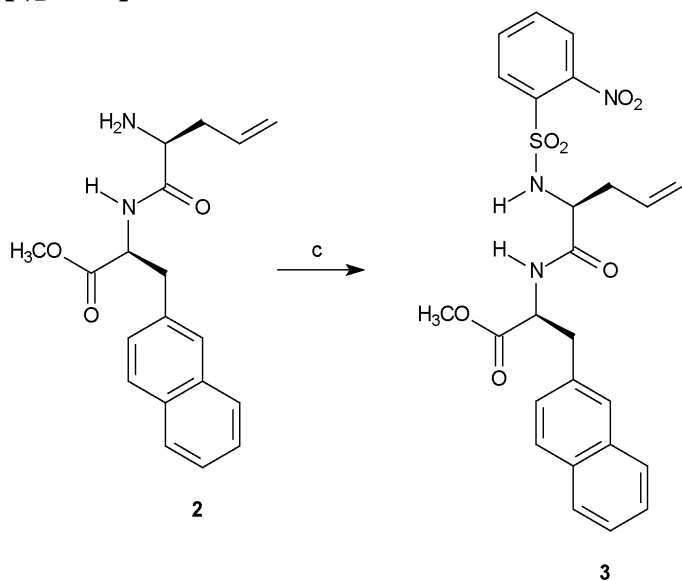


20

試薬及び条件：（b）TFA；室温、3時間。

【0143】

【化 7 3】

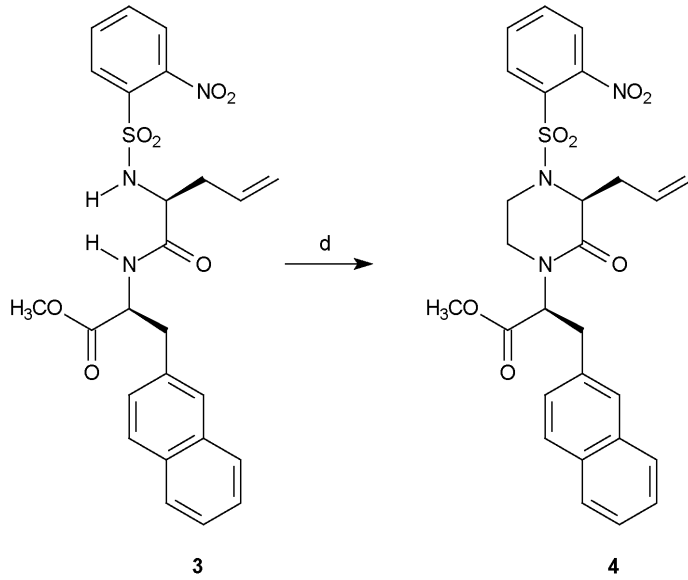


40

試薬及び条件：（c）塩化2-ニトロフェニルスルホニル、Et₃N；室温、10時間。

【0144】

【化 7 4】



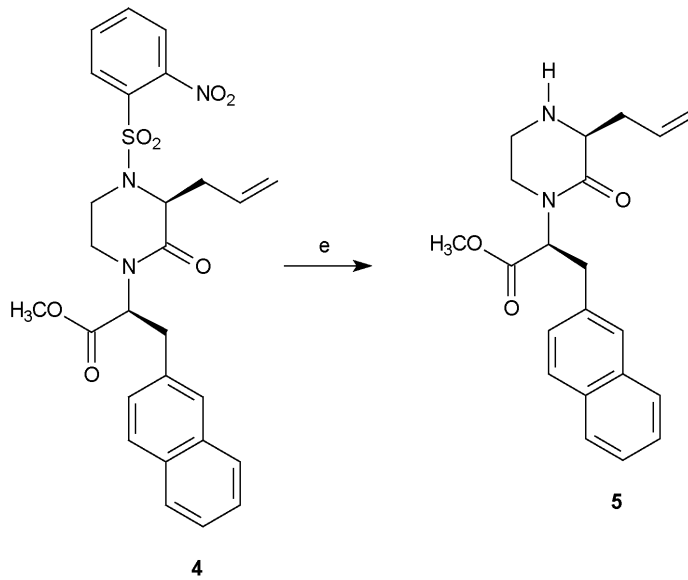
10

試薬及び条件：（d）1, 2-ジブロモエタン、 K_2CO_3 、DMF；65℃、12時間

【0145】

20

【化 7 5】



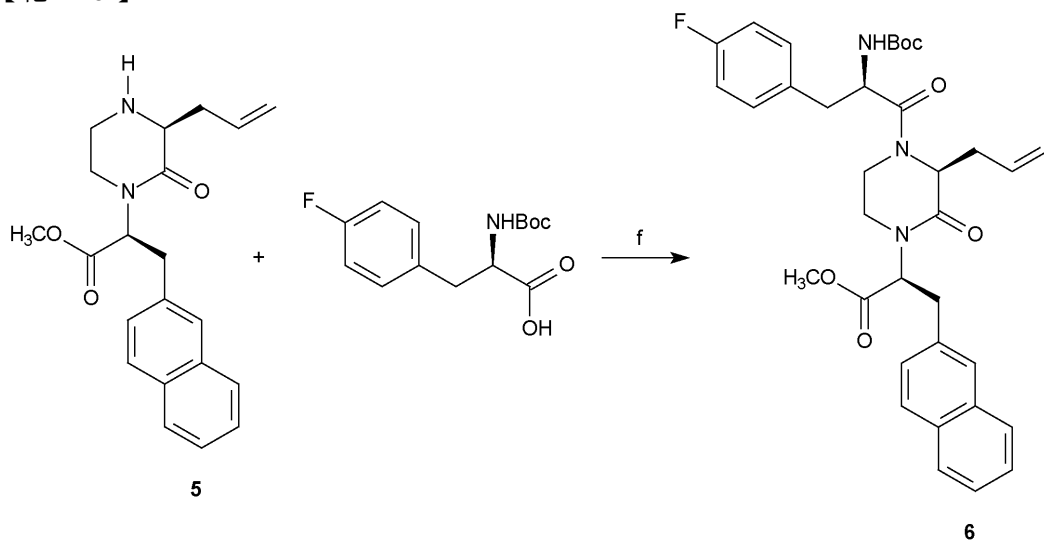
30

試薬及び条件：（e）4-メルカプトフェノール、 K_2CO_3 、DMF；室温、18時間

【0146】

40

【化 7 6】

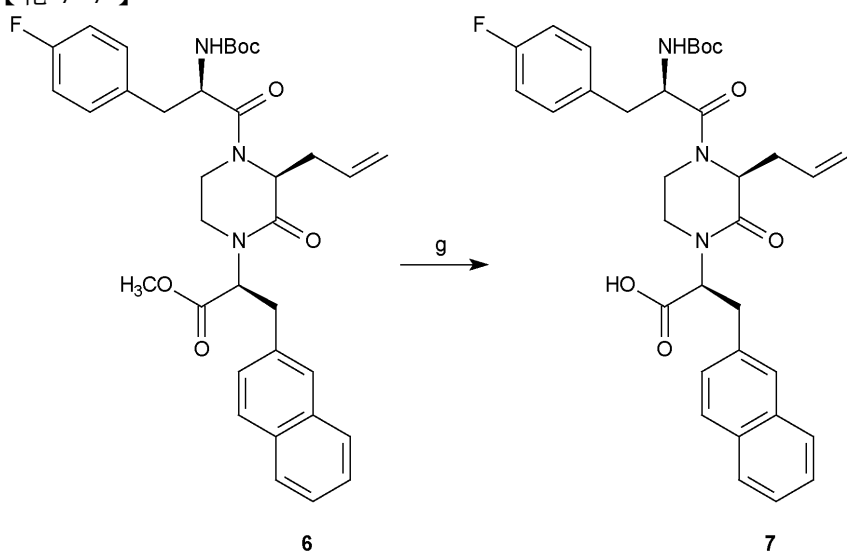


10

試薬及び条件：(f) PyBOP、TEA、CH₂Cl₂；室温、20時間。

【0147】

【化 7 7】



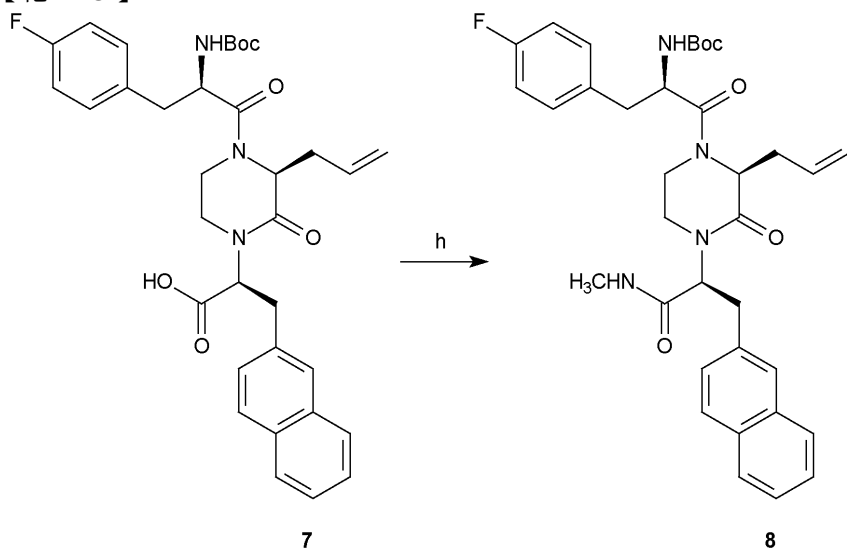
20

30

試薬及び条件：(g) LiOH、THF/MeOH/H₂O；室温、3時間。

【0148】

【化 7 8】

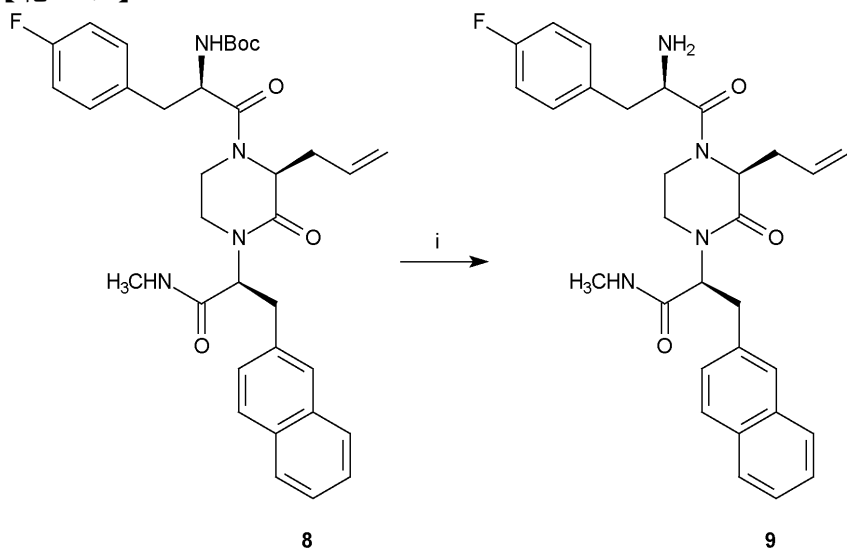


10

試薬及び条件：(h) NH_2CH_3 、EDCI、HOBT、NMM、DMF；室温、18時間。

【0149】

【化 7 9】



20

30

試薬及び条件：(i) TFA、 CH_2Cl_2 ；室温、45分間。

【実施例】

【0150】

(実施例1)

2-〔3-アシル-4-〔2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオン
]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロ
ピオンアミド(9)

40

【0151】

(S, S)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタ-4-エノイル
アミノ)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(1)の調製：2-
(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタ-4-エン酸(3.8g、18.0
mmol)及び2-(S)-アミノ-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチル
エステル(4.1g、18.0mmol)のDMF(40mL)溶液に、1-ヒドロキシ
ベンゾトリアゾール(3.1g、23.4mmol)、N-メチルモルホリン(9.1g
、90.0mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイ

50

ミド (4.5 g、23.4 mmol) を連続的に添加し、反応混合物を3時間攪拌する。反応物を水性 NH_4Cl でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣をシリカゲル (ヘキサン/酢酸エチル、1:1) で精製し、6.4 g (84% 収率) の所望の生成物を得る。

【0152】

(S, S) - 2 - (2 - アミノ - ペンタ - 4 - エノイルアミノ) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオン酸メチルエステル (2) の調製: (S, S) - 2 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ペンタ - 4 - エノイルアミノ) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオン酸メチルエステル、1、(6.2 g、14.64 mmol) の塩化メチレン (40 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加する。反応混合物を3時間攪拌し、溶媒及び過剰のトリフルオロ酢酸を減圧化で除去する。残渣を高真空下で数時間乾燥させ、6.35 g の所望の生成物の粗トリフルオロアセテート塩を得て、それをさらに精製することなく使用する。

10

【0153】

(S, S) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 2 - [2 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - ペンタ - 4 - エノイルアミノ] - プロピオン酸メチルエステル (3) の調製: (S, S) - 2 - (2 - アミノ - ペンタ - 4 - エノイルアミノ) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオン酸メチルエステル塩、2、(4.2 g) の CHCl_3 (50 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3.8 g、38 mmol) 及び塩化2 - ニトロフェニルスルホン (2.5 g、11.5 mmol) を添加する。反応物を10時間攪拌した後、10% の水性 HCl でクエンチする。溶媒をデカントし、水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、それをシリカ (ヘキサン/EtOAc、3:2) で精製し、3.84 g の所望の生成物を得る。

20

【0154】

(S, S) - 2 - [3 - アリル - 4 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオン酸メチルエステル (4) の調製: (S, S) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 2 - [2 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - ペンタ - 4 - エノイルアミノ] - プロピオン酸メチルエステル、3、(3.6 g、7.0 mmol) 及び1, 2 - ジブromoエタン (13.2 g、70.0 mmol) のDMF (40 mL) 溶液に、炭酸カリウム (9.6 g、70.0 mmol) を添加する。反応懸濁液を65°Cで12時間攪拌し、10% の水性 HCl でクエンチし、EtOAcで抽出した。抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、残渣をシリカゲル (ヘキサン/EtOAc、1:2) で精製し、3.7 g (97% 収率) の所望の生成物を得る。

30

【0155】

(S, S) - 2 - (3 - アリル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオン酸メチルエステル (5) の調製: (S, S) - 2 - [3 - アリル - 4 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオン酸メチルエステル、4、(4.8 g、8.9 mmol) 及び4 - メルカプトフェノール (4.5 g、35.7 mmol) のDMF (35 mL) 溶液に、炭酸カリウム (7.4 g、53.4 mmol) を添加する。反応混合物を18時間攪拌した後、飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、EtOAc (200 mL) で抽出する。抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、明黄色油を得て、それをシリカゲル (ヘキサン/EtOAc、1:1からEtOAc/MeOH、10:1) で精製し、2.45 g (79% 収率) の所望の生成物を得る。

40

【0156】

(S) - 2 - {3 - (S) - アリル - 4 - [2 - (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオン酸メチルエステル (6) の調製: (S, S) - 2 - (3 - アリル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ナフタレン -

50

2-イル-プロピオン酸メチルエステル、5、(500mg、1.42mmol)の CH_2Cl_2 (5.0mL)溶液に、2-(R)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸(473mg、1.67mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノール-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)(960mg、1.85mmol)及びトリエチルアミン(169mg、1.67mmol)を添加する。反応混合物を20時間攪拌し、10% NaHCO_3 水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出する。抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲル(ヘキサン/酢酸エチル、4:1から3:2)で精製し、0.745g(85%収率)の所望の生成物を得る。

【0157】

(S)-2-{3-(S)-アリル-4-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸(7)の調製：(S)-2-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、6、(200mg、0.324mmol)のTHF(1mL)/ CH_3OH (0.5mL)/ H_2O (0.5mL)混合物溶液に、LiOH(43mg、1.78mmol)を添加する。反応混合物を3時間攪拌し、1NのHClでpH3まで酸性化し、EtOAcで抽出する。抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、高真空下で乾燥させて、定量的収率の所望の生成物を得て、それをさらに精製することなく使用する。

【0158】

(2-(R)-{2-(S)-アリル-4-[1-(S)-(メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イルエチル)]-3-オキソ-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(8)の調製：(S)-2-{3-(S)-アリル-4-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸、7、(195mg)のDMF(3mL)溶液に、メチルアミン(2M、0.175mL、0.35mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(57mg、0.42mmol)、N-メチルモルホリン(162mg、1.6mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(80mg、0.42mmol)を連続的に添加し、反応混合物を18時間攪拌する。次いで反応物を水性 NH_4Cl でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、得られた残渣をシリカゲル(ヘキサン/酢酸エチル、1:1)で精製し、0.183g(88%収率)の所望の生成物を得る。

【0159】

2-(S)-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド(9)の調製：(2-(R)-{2-(S)-アリル-4-[1-(S)-(メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イルエチル)]-3-オキソ-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル、8、(32mg、0.052mmol)の CH_2Cl_2 (1mL)溶液に、トリフルオロ酢酸を添加する。反応混合物を45分間攪拌し、減圧下で濃縮して、得られた残渣を逆相HPLCで精製し、27mgの所望の生成物のトリフルオロ酢酸塩を得る。

【0160】

カテゴリーIの第1の態様に包含される類似体の調製に関する上記の実施例において、2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタ-4-エン酸を、化合物1の調製に使用する。 R^1 が本明細書にて上記で定義されるような他の単位を含むカテゴリー

10

20

30

40

50

I の第 1 の態様内に包含される他の類似体は、2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノペンタ-4-エン酸の代わりに、例えば 2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸、2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノペンタン酸、2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル酪酸、2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロプロピルプロピオン酸などの適切な出発物質で置換することによって調製できる。配合者はまた、反対の立体化学を含む環を調製するために、例えば 2-(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノペンタ-4-エン酸の使用から得られるものを選択してもよく、又はさらなる組として、配合者は、ラセミ混合物、例えば 2-(R, S)-tert-ブトキシカルボニルアミノペンタ-4-エン酸から得られる類似体を得ることを望む場合がある。

10

【0161】

本明細書に上述され、表 I 及びスキーム I の両方において例示されるように、配合者は、ナフチレン-2-イルメチル (R^8 単位) の代替を選択してもよい。適した基の非限定例としては、ベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジル、3-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2, 4-ジフルオロベンジル、3, 5-ジフルオロベンジル、3, 4-ジフルオロベンジル、2-トリフルオロメチルベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチルベンジル、4-フェニルベンジル、イソキノリン-6-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イルなどが挙げられる。

20

【0162】

さらに、 R^{7a} 単位としては、例えば $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(CH_2CH_2F)$ 、 $-C(O)NHCH_2(C_3H_5)$ などを挙げるができる。

【0163】

さらに、R 単位は、配合者の選択を反映するために変更されることができ、例えば 2-(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸は、4-フルオロフェニル R 単位を 4-クロロフェニル R 単位で置きかえるために、2-(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸で置きかえることができる。他の適した置き換えの非限定例としては、2-(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸、2-(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)プロピオン酸、2-(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メチルフェニル)プロピオン酸、2-(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸、2-(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオン酸などが挙げられる。

30

【0164】

これらの変形及び組は、スキーム I にて本明細書で上述された 1 以上の試薬又は出発物質の置き換えによって行うことができる。

40

【0165】

次は、カテゴリー I 類似体の第 1 の態様を含む化合物の非限定例である。

2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチルプロピオンアミド： ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , 回転異性体) δ 8.02~8.22 (m, 0.4 H)、6.95~7.50 (m, 7 H)、5.52 (dd, $J=11.5, 5.2$ Hz, 0.75 H)、5.41 (dd, $J=10.8, 6.3$ Hz, 0.25 H)、4.02~4.76 (m, 1.3 H)、4.28~4.46 (m, 0.7 H)、3.40~3.74 (m, 2 H)、2.66-3.30 (m, 9 H)、1.1

50

2～1.44 (m, 2H)、0.86～1.08 m、0.6H)、0.75～0.85 (m, 4.4H); MS (ESMS) m/z 537.2、539.2、541.2 (M+H)⁺、C1₂同位体パターン。

【0166】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N- (2-フルオロエチル) -3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: MS (ESMS) m/z 563.5 (M+H)⁺。

【0167】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 6.90～7.90 (m, 11H)、5.30～5.60 (m, 1H)、2.60～4.00 (m, 13H)、0.80～1.60 (m, 2H)、-0.49～0.2 (m, 5H); MS (ES-MS) m/z 531 (M+1)。

【0168】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.00～8.00 (m, 11H)、4.57 (m, 1H)、4.10～4.30 (m, 2H)、2.60～3.75 (m, 12H)、1.85 (bs, 2H)、1.25～1.50 (m, 2H)、0.40～0.60 (m, 3H); MS (ES-MS) m/z 592 (M+1)。

【0169】

3- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-4-ナフタレン-2-イル-ブチルアミド。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 6.80～7.80 (m, 11H)、2.40～3.60 (m, 16H)、0.92 (m, 2H)、0.32 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) 172.01、168.22、167.37、134.53、133.59、132.64、131.56、131.47、129.46、128.50、127.94、127.54、127.16、126.15、116.18、115.89、56.38、51.07、41.18、39.00、38.46、37.87、37.27、34.33、31.22、26.58、18.80、13.55; MS (ES-MS) m/z 533 (M+1)。

【0170】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 7.00～8.00 (m, 11H)、4.57 (m, 1H)、4.10～4.30 (m, 2H)、2.60～3.75 (m, 12H)、1.85 (bs, 2H)、1.25～1.50 (m, 2H)、0.40～0.60 (m, 3H); MS (ES-MS) m/z 592 (M+1)。

【0171】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 7.85～7.54、(m, 4H); 7.54～7.37、(m, 3H); 7.28～7.17、(m, 2H); 7.07～6.96、(m, 2H); 4.67～4.55、(m, 1H); 3.65～2.93、(m, 10H); 2.86～2.69、(m, 4H); 1.89～1.84、(m, 2H)、1.04～0.78、(m, 2H); 0.63～0.26、(m, 4H)。 ¹³C NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 171.02、170.91、168.77、167.03、167.00、164.32、161.06、134.27、133

. 73、132、. 80、131. 52、131. 41、131. 06、129. 93、
128. 12、127. 60、127. 49、127. 32、127. 02、126. 2
4、125. 71、115. 76、115. 48、56. 28、56. 15、50. 71
、46. 25、46. 17、41. 49、41. 32、36. 60、34. 41、34.
23、26. 26、26. 14、25. 26、18. 41、18. 38、12. 58。MS (ESI) m/e 519 [M+1]。

【0172】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキ
ソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N- (2-フルオロエチル) -3-ナフタ
レン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7. 8 10
4~7. 68、m、4H; 7. 50~7. 31、m、5H; 7. 15~7. 08、m、2
H; 4. 77~4. 57、m、2H; 4. 42~4. 34、m、1H; 4. 27~4. 1
7、m、1H; 4. 11~4. 05、m、5H; 3. 82~2. 79、m、11H; 2.
59~2. 52、m、0. 5H; 1. 77~1. 30、m、2. 5H; 1. 21~1. 1
3、m、2H; 0. 85~0. 83、t、(J=7. 13 Hz)、3H; ^{13}C NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 170. 76、169. 75、169. 54、134. 1
6、133. 80、132. 78、132. 65、132. 32、131. 76、131
. 59、130. 02、127. 99、127. 49、126. 06、125. 65、1
15. 84、115. 71、115. 55、82. 86、82. 73、69. 53、69
. 25、52. 75、50. 88、50. 43、49. 44、40. 36、39. 69、 20
39. 44、36. 63、34. 12、33. . 87、31. 89、31. 02、19.
19、19. 02、12. 95、12. 85。MS (ESI) m/e 536 [M+1]。

【0173】

2- {4- [2-アミノ-3R- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オ
キシ-3S-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3S-チアゾール-4-
イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8. 94 (d、H
、J=1. 52 Hz) 7. 49~7. 41 (m、3H) 7. 28~7. 08 (m、2H)
7. 01 (t、1H、J=8. 71 Hz) 5. 52 (q、1H、J=6. 95 Hz) 4.
76 (t、1H、J=6. 69 Hz) 4. 68 (t、1H、J=7. 60 Hz) 3. 76
~3. 64 (m、2H) 3. 62~3. 46 (m、2H) 3. 17~3. 01 (m、4H 30
) 2. 74 (s、3H) 1. 54~2. 9 (m、2H) 1. 08~0. 91 (m、2H) 0
. 85 (t、3H、J=7. 58 Hz) MS (ESI) m/z 475 (M+H⁺、100
)。

【0174】

2- {4- [2-アミノ-3R- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3S-
シクロプロピルメチル-2-オキシ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3S-
ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)
 δ 7. 80~7. 68 (m、3H) 7. 59~7. 55 (m、1H) 7. 49~7. 41
(m、2H) 7. 19~7. 07 (m、2H) 6. 96 (t、3H、J=8. 38 Hz)
6. 42 (d、1H、J=7. 57 Hz) 5. 51~5. 42 (m、1H) 3. 69~2 40
. 78 (m、11H) 1. 18 (d、2H、J=6. 566 Hz) 1. 09~1. 00 (m、6H) 0. 3~0. 1 (m、5H) MS (ESI) m/z 559 (M+H⁺、100
)。

【0175】

2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -
2-オキシ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S) - (3, 4-
ジクロロフェニル) -N-イソプロピル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD ,
300 MHz) δ 7. 50~6. 97 (m、7H) 5. 49~5. 38 (m、1H) 4.
63~4. 60 (m、1H) 4. 21~4. 37 (m、1H) 4. 08~3. 85 (m、
1H) 3. 74~3. 61 (m、2H) 3. 44~2. 89 (m、6H) 1. 48~1. 50 50

0.9 (m, 10H) 0.93~0.77 (m, 3H) MS (ESI) m/z 565 (M+H⁺, 100)。

【0176】

2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S) - (2-クロロフェニル) -N-イソプロピル-プロピオンアミド: ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.42~6.93 (m, 8H) 5.59~5.43 (m, 1H) 4.73~4.61 (m, 1H) 4.06~3.88 (m, 2H) 3.72~3.53 (M, 4H) 3.42~3.21 (m, 2H) 3.14~2.91 (m, 2H) 1.48~0.74 (m, 13H) MS (ESI) m/z 531 (M+H⁺, 100)。

10

【0177】

2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S) - (3-シアノフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド: ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.67~6.54 (m, 3H) 7.52~7.43 (m, 1H) 7.38~7.18 (m, 2H) 7.16~6.94 (m, 2H) 5.58~5.38 (m, 1H) 4.75~4.60 (m, 1H) 4.38~4.27 (m, 1H) 3.76~3.63 (m, 2H) 3.62~3.43 (m, 2H) 3.20~3.01 (m, 2H) 2.98~2.86 (m, 2H) 2.74 (s, 3H) 1.45~1.14 (m, 4H) 0.93~0.74 (m, 3H) MS (ESI) m/z 494 (M+H⁺, 100)。

20

【0178】

2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S) - (3, 4-ジメトキシフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド: ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.32 (q, 2H, J=1.97 Hz) 7.12 (t, 2H, J=8.74) 6.87~6.71 (m, 3H) 5.51 (q, 1H, J=5.50 Hz) 4.70~4.58 (m, 1H) 3.85~3.76 (m, 6H) 3.68~3.45 (m, 1H) 3.28~2.79 (m, 8H) 2.74 (s, 3H) 1.39~1.06 (m, 4H) 0.86~0.72 (m, 3H) MS (ESI) m/z 529 (M+H⁺, 100)。

30

【0179】

2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3- (S) -p-トリル-プロピオンアミド: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.28~6.82 (m, 8H) 6.42 (d, 1H, J=7.68 Hz) 5.88 (d, 1H, J=6.72) 5.39~5.09 (m, 2H) 4.78~4.51 (m, 2H) 4.09~3.73 (m, 4H) 3.55~2.60 (m, 6H) 2.52~2.15 (m, 6H) 1.43~0.59 (m, 7H) MS (ESI) m/z 511 (M+H⁺, 100)。

40

【0180】

2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S) - (4-クロロフェニル) -N-エチル-プロピオンアミド: ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.39~6.97 (m, 8H) 5.53~5.35 (m, 2H) 5.02~4.58 (m, 4H) 3.71~2.87 (m, 10H) 1.50~0.55 (m, 10H) MS (ESI) m/z 517 (M+H⁺, 100)。

【0181】

N-アリル-2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz)

50

δ 7. 92 ~ 6. 92 (m, 11H) 5. 98 ~ 5. 52 (m, 5H) 5. 31 ~ 5. 05 (m, 3H) 4. 68 ~ 4. 42 (m, 2H) 3. 92 ~ 2. 70 (m, 6H) 1. 20 ~ 0. 21 (m, 7H) MS (ESI) m/z 545 ($M+H^+$, 100)。

【0182】

N-アリル-2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 7. 98 ~ 6. 92 (m, 11H) 5. 75 ~ 5. 40 (m, 3H) 5. 05 ~ 4. 00 (m, 2H) 3. 82 ~ 2. 78 (m, 11H) 1. 38 ~ 0. 28 (m, 7H) MS (ESI) m/z 601 ($M+H^+$, 100)。

10

【0183】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N- (2-フルオロエチル) -プロピオンアミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7. 35 ~ 6. 85 (m, 8H)、5. 52 (m, 1H)、4. 69 ~ 4. 35 (m, 4H)、3. 62 ~ 2. 88 (m, 10H)、1. 36 ~ 1. 17 (m, 2H)、0. 84 (m, 5H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 172. 1、171. 9、170. 2、168. 4、168. 1、164. 9、163. 3、136. 9、136. 8、134. 1、132. 9、132. 8、132. 3、132. 3、132. 0、131. 9、131. 3、131. 3、129. 8、129. 8、117. 4、117. 3、117. 1、116. 9、83. 8、83. 7、82. 7、82. 5、59. 3、57. 8、57. 5、57. 4、52. 5、52. 3、42. 9、42. 8、42. 7、41. 3、41. 2、39. 3、38. 3、37. 8、36. 8、35. 8、35. 5、35. 1、20. 0、19. 9、14. 4、14. 3; MS m/z (ESI): 535 ($M+H$, 100)、537 ($M+2+H$, 37)。

20

【0184】

2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S) - (4-シアノフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD 、 CD_3OD , 300MHz) δ 7. 71 ~ 7. 62 (m, 2H) 7. 50 ~ 7. 42 (m, 2H) 7. 38 ~ 7. 30 (m, 2H) 7. 18 ~ 7. 10 (m, 2H) 5. 57 ~ 5. 41 (m, 1H) 4. 71 (t, 1H, $J=6. 60Hz$) 3. 74 ~ 3. 64 (m, 1H) 3. 62 ~ 3. 46 (m, 4H) 3. 18 ~ 3. 07 (m, 4H) 2. 74 (s, 3H) 1. 42 ~ 1. 28 (m, 2H) 1. 26 ~ 1. 13 (m, 2H) 0. 81 (s, 3H) MS (ESI) m/z 493 ($M+H^+$, 100)。

30

【0185】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N- (2-フルオロエチル) -3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8. 42 ~ 8. 63 (m, 0. 6H)、7. 62 ~ 7. 91 (m, 4H)、7. 35 ~ 7. 60 (m, 3H)、7. 13 ~ 7. 35 (m, 2H)、6. 93 ~ 7. 13 (m, 2H)、5. 55 ~ 5. 80 (m, 1H)、4. 16 ~ 4. 71 (m, 4H)、2. 68 ~ 3. 74 (m, 10H)、0. 75 ~ 1. 11 (m, 2H)、0. 18 ~ 0. 74 (m, 5H); ^{13}C NMR (75MHz, CD_3OD 、回転異性体) δ 172. 58、172. 48、170. 40、168. 60、168. 33、165. 89、162. 64、135. 76、135. 29、134. 38、133. 08、132. 97、132. 59、132. 48、131. 50、131. 47、131. 02、129. 72、129. 16、129. 06、128. 90、128. 67、128. 54、127. 80、127. 29、117. 33、117. 05、84. 62、84. 50、82. 40、82. 28、59. 46、57. 95、57. 74、52. 65、52. 31、43. 21、42. 97

40

50

、41.67、41.39、39.46、38.55、38.15、36.79、36.68、36.18、35.83、19.97、14.11；MS (ESMS) m/z 551.5 (M+H)⁺。

【0186】

次は、R^{7a}が水素であるカテゴリーIのこの態様のさらなる組の非限定例である：

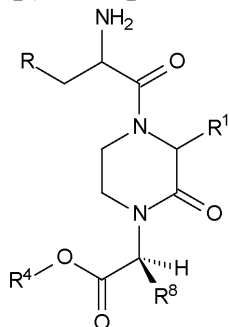
4-[2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオニル]-1-(2-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-プロピル-ピペラジン-2-オン：¹H NMR (300 MHz、CD₃OD、回転異性体) δ 7.73~7.89 (m、3H)、7.62 (s、1H)、7.15~7.55 (m、7H)、4.68~4.87 (m、1.3H)、4.32~4.57 (m、0.7H)、3.92~4.10 (m、1H)、3.52~3.74 (m、1H)、3.28~3.51 (m、1H)、2.74~3.26 (m、7H)、1.38~1.72 (m、2H)、0.92~1.37 (m、2H)、0.74~0.91 (m、3H)；¹³C NMR (75 MHz、CD₃OD、回転異性体) δ 169.61、168.62、168.23、167.87、137.74、137.68、135.38、134.32、134.20、133.94、132.80、132.43、130.76、130.54、129.65、129.57、129.15、128.89、128.84、128.76、127.68、127.62、127.05、59.59、57.16、52.04、51.69、49.54、49.31、47.88、47.12、41.66、39.03、38.30、36.21、35.63、34.60、34.39、20.65、20.60、14.63；MS (ESMS) m/z 478.3、480.3 (M+H)⁺、C1同位体パターン。

【0187】

カテゴリーIの第2の態様は、Wが-NH₂である類似体を含み、この類似体は、次式を有する骨格を有する：

【0188】

【化80】



30

式中、Rは本明細書にて上述されるような置換又は非置換アリール単位であり、R¹、R⁴、及びR⁸の非限定例は、本明細書では表IIにて以下に記載される。

【0189】

【表 2】
(表 I I)

番号	R ¹	R ⁴	R ⁸
81	メチル	—H	ナフチレン—2—イルメチル
82	エチル	—H	ナフチレン—2—イルメチル
83	プロピル	—H	ナフチレン—2—イルメチル
84	イソプロピル	—H	ナフチレン—2—イルメチル
85	ブチル	—H	ナフチレン—2—イルメチル
86	シクロプロピル	—H	ナフチレン—2—イルメチル
87	シクロプロピルメチル	—H	ナフチレン—2—イルメチル
88	アリル	—H	ナフチレン—2—イルメチル
89	ブター—2—エニル	—H	ナフチレン—2—イルメチル
90	プロパルギル	—H	ナフチレン—2—イルメチル
91	メチル	—H	(4—クロロフェニル)メチル
92	エチル	—H	(4—クロロフェニル)メチル
93	プロピル	—H	(4—クロロフェニル)メチル
94	イソプロピル	—H	(4—クロロフェニル)メチル
95	ブチル	—H	(4—クロロフェニル)メチル
96	シクロプロピル	—H	(4—クロロフェニル)メチル
97	シクロプロピルメチル	—H	(4—クロロフェニル)メチル
98	アリル	—H	(4—クロロフェニル)メチル
99	ブター—2—エニル	—H	(4—クロロフェニル)メチル
100	プロパルギル	—H	(4—クロロフェニル)メチル
101	メチル	—CH ₃	ナフチレン—2—イルメチル
102	エチル	—CH ₃	ナフチレン—2—イルメチル
103	プロピル	—CH ₃	ナフチレン—2—イルメチル
104	イソプロピル	—CH ₃	ナフチレン—2—イルメチル
105	ブチル	—CH ₃	ナフチレン—2—イルメチル
106	シクロプロピル	—CH ₃	ナフチレン—2—イルメチル
107	シクロプロピルメチル	—CH ₃	ナフチレン—2—イルメチル
108	アリル	—CH ₃	ナフチレン—2—イルメチル
109	ブター—2—エニル	—CH ₃	ナフチレン—2—イルメチル
110	プロパルギル	—CH ₃	ナフチレン—2—イルメチル
111	メチル	—CH ₃	(4—クロロフェニル)メチル
112	エチル	—CH ₃	(4—クロロフェニル)メチル
113	プロピル	—CH ₃	(4—クロロフェニル)メチル
114	イソプロピル	—CH ₃	(4—クロロフェニル)メチル
115	ブチル	—CH ₃	(4—クロロフェニル)メチル
116	シクロプロピル	—CH ₃	(4—クロロフェニル)メチル
117	シクロプロピルメチル	—CH ₃	(4—クロロフェニル)メチル
118	アリル	—CH ₃	(4—クロロフェニル)メチル
119	ブター—2—エニル	—CH ₃	(4—クロロフェニル)メチル
120	プロパルギル	—CH ₃	(4—クロロフェニル)メチル

10

20

30

カテゴリー I の第 2 の態様を含む化合物を、本明細書にて以下でスキーム I I にて概略される手順によって調製でき、このスキームは、この態様を含むエステル類似体を形成するために中間体 6 のような中間体の脱保護、並びにこのような対応するエステル類似体の遊離酸類似体への加水分解を含む。

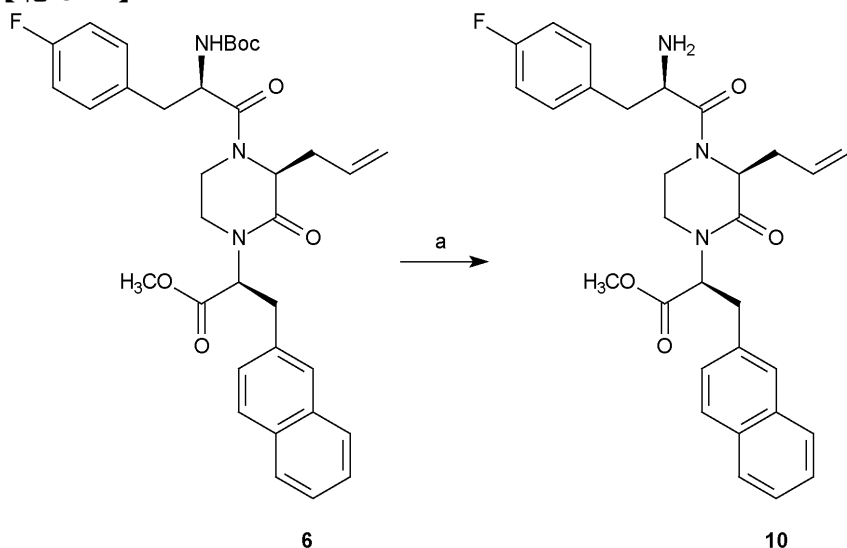
40

【0190】

(スキーム I I)

【0191】

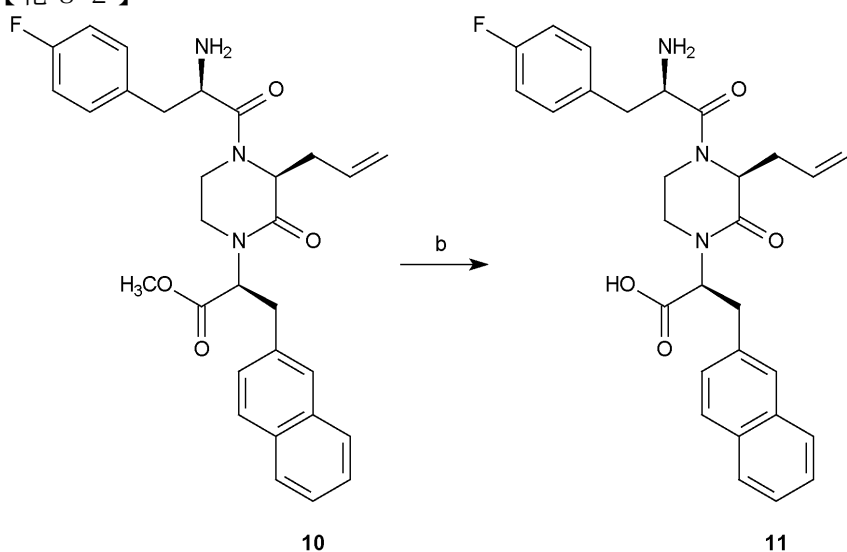
【化 8 1】



試薬及び条件：（a）TFA、CH₂Cl₂；室温、45分間。

【0192】

【化 8 2】



試薬及び条件：（b）LiOH、THF/MeOH/H₂O；室温、3時間。

【0193】

（実施例 2）

2-〔3-アシル-4-〔2-アミノ-3-（4-フルオロフェニル）プロピオニル〕-2-オキソ-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル（10）

【0194】

2-（S）-〔3-（S）-アシル-4-〔2-（R）-アミノ-3-（4-フルオロフェニル）プロピオニル〕-2-オキソ-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル（10）の調製：（S）-2-〔3-（S）-アシル-4-〔2-（R）-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-（4-フルオロフェニル）-プロピオニル〕-2-オキソ-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、6、（200mg、0.324mmol）のCH₂Cl₂（1mL）溶液に、トリフルオロ酢酸を添加する。反応混合物を45分間攪拌し、減圧下で濃縮して、得られた残渣を逆相HPLCで精製し、所望の生成物のトリフルオロアセテート塩を得る。

10

20

30

40

50

【0195】

(実施例3)

2- {3-アリル-4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸 (11)

【0196】

2- (S) - {3- (S) -アリル-4- [2- (R) -アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸 (11) の調製: 2- {3-アリル-4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、10、(168 mg、0.324 mmol) の THF (1 mL) / CH₃OH (0.5 mL) / H₂O (0.5 mL) 混合物溶液に、LiOH (43 mg、1.78 mmol) を添加する。反応混合物を3時間攪拌し、1 N の HCl で pH 3 まで酸性化し、EtOAc で抽出する。抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、高真空下で乾燥させて、定量的収率の所望の生成物を得る。

【0197】

次は、本発明のカテゴリ- I に包含される他のメラノコルチン受容体リガンドの非限定例である。

2- (S) - {3- (S) -アリル-4- [2- (R) -アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド; 20

2- (S) - {3- (S) -メチル-4- [2- (R) -アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2- (S) - {3- (S) -エチル-4- [2- (R) -アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2- (S) - {3- (S) -エチル-4- [2- (R) -アミノ-3- (4-クロロフェニル) プロピオニル] -2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド; 30

2- (S) - {3- (S) -プロピル-4- [2- (R) -アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2- (S) - {3- (S) -プロピル-4- [2- (R) -アミノ-3- (4-クロロフェニル) プロピオニル] -2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2- (S) - {3- (S) -イソ-プロピル-4- [2- (R) -アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2- (S) - {3- (S) -シクロプロピルメチル-4- [2- (R) -アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド; 40

2- (S) - {3- (S) -イソブチル-4- [2- (R) -アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2- (S) - {3- (S) -プロパルギル-4- [2- (R) -アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2- (S) - {3- (S) -ベンジル-4- [2- (R) -アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3- 50

ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2-(S)-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N,N-ジメチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-(S)-イソプロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-シクロプロピルメチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]-3-(S)-イソプロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-シクロプロピルメチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-(S)-プロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオンアミド；

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-(S)-アリル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-フェニル-プロピオンアミド；

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]-3-(S)-メチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]-3-(S)-プロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-(2-フルオロエチル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]-3-(S)-プロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]-3-(S)-プロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-(2-ジメチルアミノエチル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-(S)-プロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオンアミド；

2-(S)-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；及び

2-(S)-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。

【0198】

本発明に従うカテゴリー I I メラノコルチン受容体リガンドは、次式を有する一般骨格を有する 2-オキソ-3-ヒドロカルビル-ピペラジンを含む：

【0199】

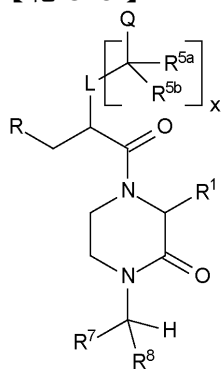
10

20

30

40

【化 8 3】



10

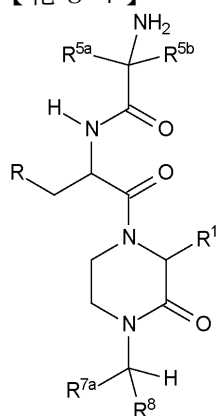
式中、指数 x は 0 又は 1 であることができる。

【0200】

カテゴリー I I の第 1 の態様は、次式を有する骨格をもつ類似体を含む：

【0201】

【化 8 4】



20

式中、 R は本明細書にて上記で定義されるような置換又は非置換アリール単位であり、 R^1 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 及び R^8 の非限定例は、本明細書にて以下で表 I I I にて与えられる。

30

【0202】

【表 3 - 1】

(表 I I I)

番号	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{7a}	R ⁸
121	メチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
122	エチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
123	プロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
124	イソプロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
125	ブチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
126	tert-ブチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
127	シクロプロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
128	シクロプロピルメチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
129	アリル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
130	ブター-2-エニル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
131	メチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
132	エチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
133	プロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
134	イソプロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
135	ブチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
136	tert-ブチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
137	シクロプロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
138	シクロプロピルメチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
139	アリル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
140	ブター-2-エニル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
141	メチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
142	エチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
143	プロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
144	イソプロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
145	ブチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
146	tert-ブチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
147	シクロプロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
148	シクロプロピルメチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
149	アリル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
150	ブター-2-エニル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
151	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
152	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
153	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
154	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
155	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
156	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
157	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
158	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
159	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
160	ブター-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
161	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
162	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
163	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
164	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
165	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
166	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
167	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
168	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
169	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
170	ブター-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
171	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
172	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
173	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
174	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
175	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
176	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
177	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル

10

20

30

40

【表 3 - 2】

(表 I I I の続き)

番号	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{7a}	R ⁸
178	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
179	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
180	ブター-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
181	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
182	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
183	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
184	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
185	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
186	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
187	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
188	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
189	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
190	ブター-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
191	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
192	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
193	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
194	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
195	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
196	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
197	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
198	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
199	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
200	ブター-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
201	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
202	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
203	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
204	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
205	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
206	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
207	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
208	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
209	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
210	ブター-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
211	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
212	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
213	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
214	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
215	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
216	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
217	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
218	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
219	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
220	ブター-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
221	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
222	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
223	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
224	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
225	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
226	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
227	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
228	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
229	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
230	ブター-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
231	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
232	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
233	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
234	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル

10

20

30

40

【表 3 - 3】
(表 I I I の続き)

番号	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{7a}	R ⁸
235	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
236	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
237	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
238	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
239	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
240	ブター-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
241	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
242	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
243	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
244	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
245	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
246	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
247	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
248	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
249	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
250	ブター-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
251	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
252	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
253	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
254	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
255	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
256	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
257	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
258	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
259	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
260	ブター-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
261	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
262	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
263	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
264	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
265	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
266	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
267	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
268	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
269	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
270	ブター-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
271	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
272	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
273	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
274	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
275	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
276	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
277	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
278	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
279	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
280	ブター-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
281	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
282	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
283	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
284	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
285	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
286	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
287	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
288	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
289	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
290	ブター-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
291	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル

10

20

30

40

【表 3 - 4】

(表 I I I の続き)

番号	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{7a}	R ⁸
292	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
293	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
294	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
295	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
296	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
297	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
298	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
299	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
300	ブター-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル

10

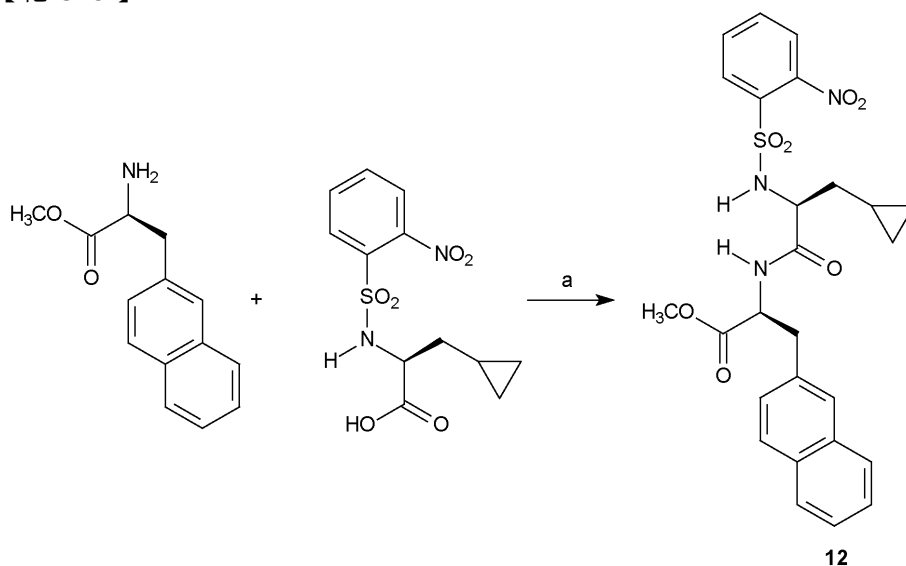
カテゴリー I I 類似体の第 1 の態様を含む化合物を、本明細書にて以下のスキーム I I I にて概要される手順によって調製できる。

【0206】

(スキーム I I I)

【0207】

【化 8 5】



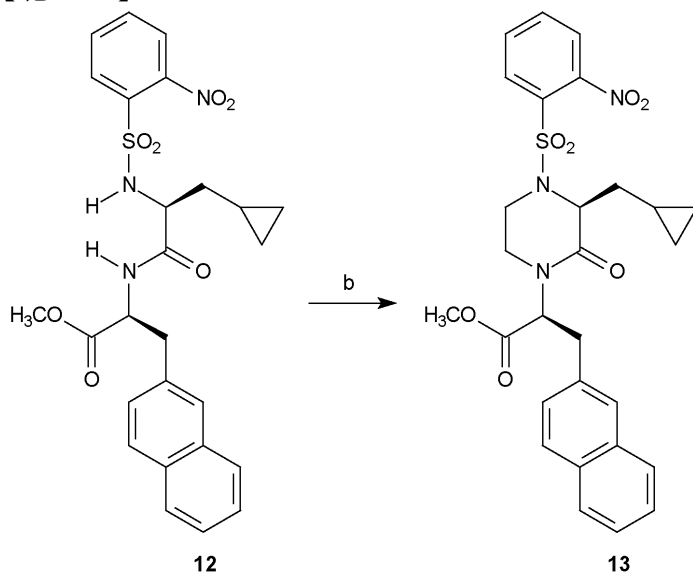
20

30

試薬及び条件：(a) EDCI、HOBT、NMM；室温、4 時間。

【0208】

【化 8 6】



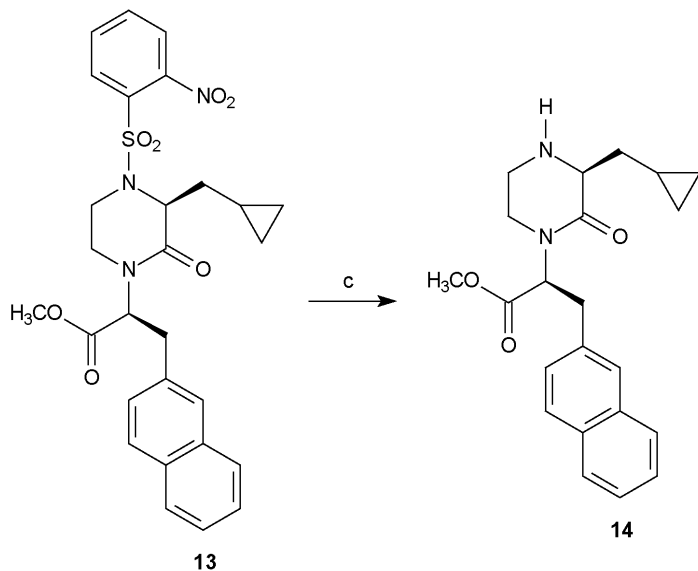
40

50

試薬及び条件：(b) 1, 2-ジブロモエタン、 K_2CO_3 、DMF；65℃、15時間

【0209】

【化87】



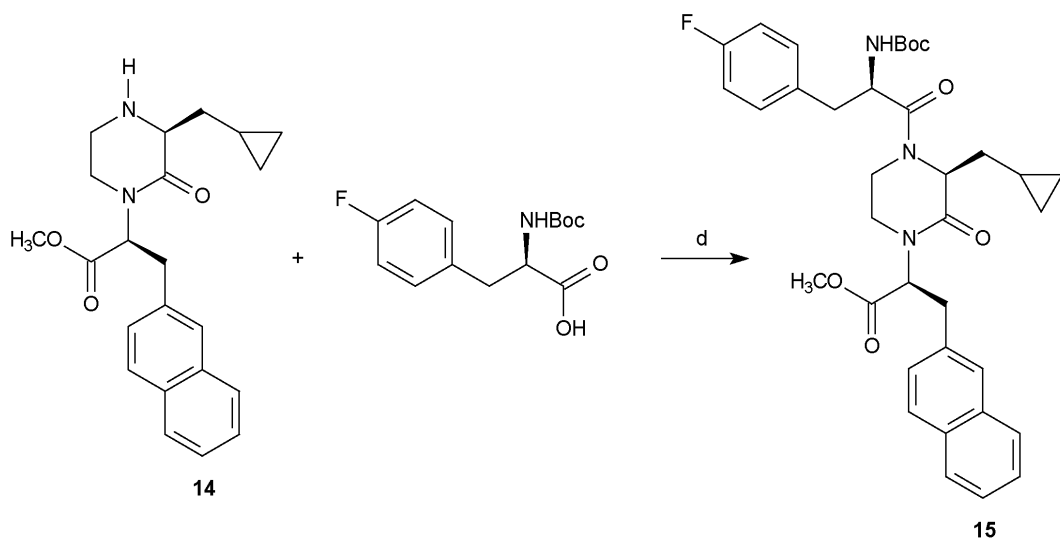
10

試薬及び条件：(c) 4-メルカプトフェノール、 K_2CO_3 、DMF；室温、15時間

20

【0210】

【化88】



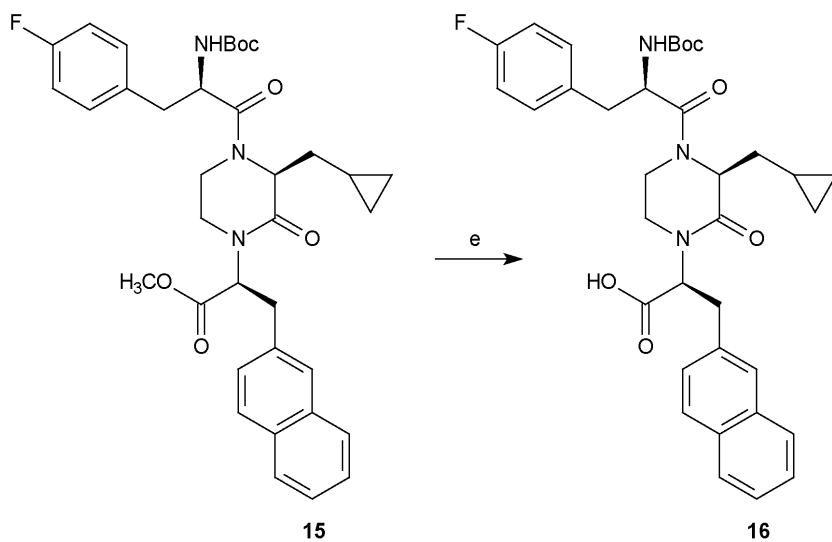
30

試薬及び条件：(d) PyBOP、TEA、 CH_2Cl_2 ；室温、10時間。

【0211】

40

【化 8 9】

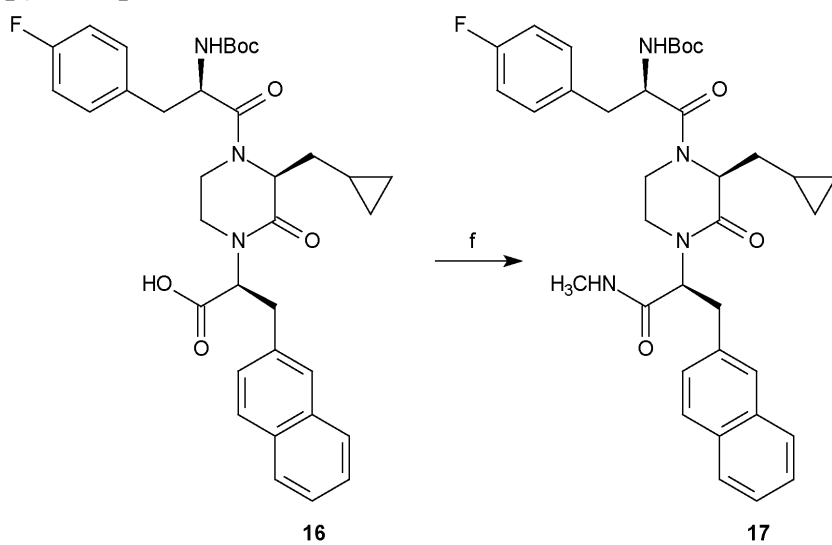


10

試薬及び条件：（e）LiOH、THF／MeOH／H₂O；室温、4時間。

【0 2 1 2】

【化 9 0】



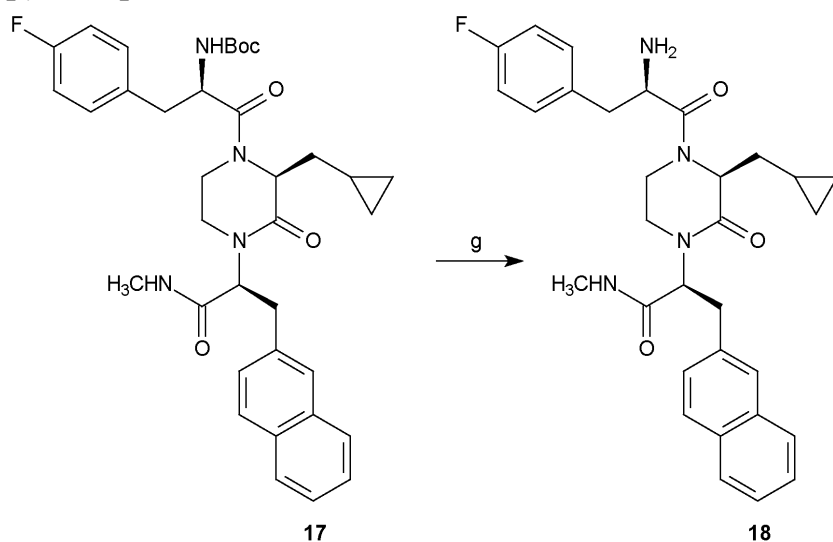
20

30

試薬及び条件：（f）NH₂CH₃、EDCI、HOBT、NMM；室温、3時間。

【0 2 1 3】

【化 9 1】

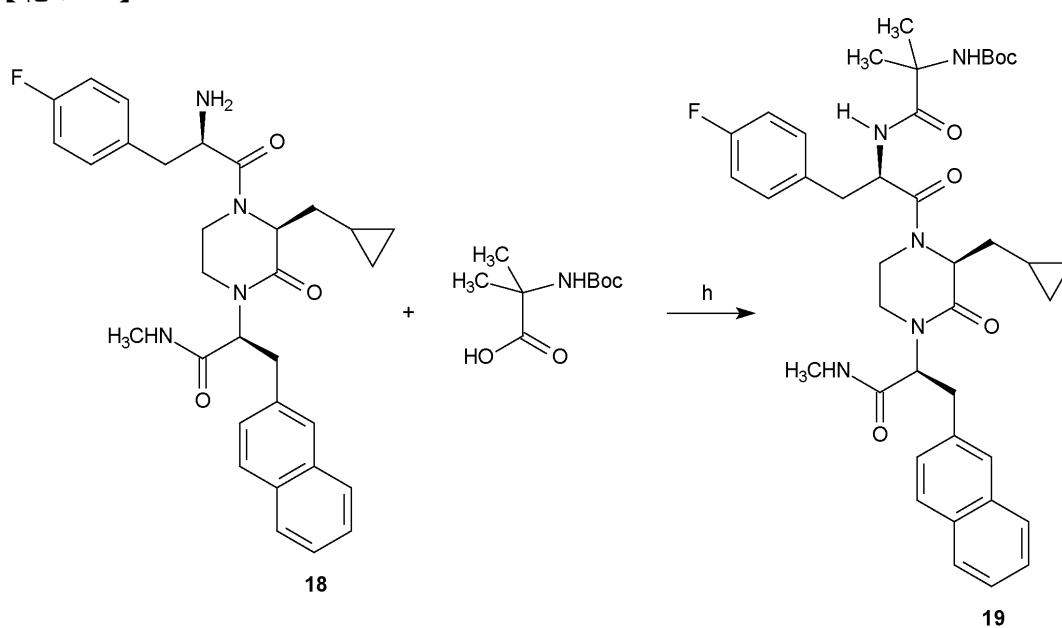


10

試薬及び条件：（g）TFA／アニソール／CH₂Cl₂；室温、3分間。

【0214】

【化 9 2】



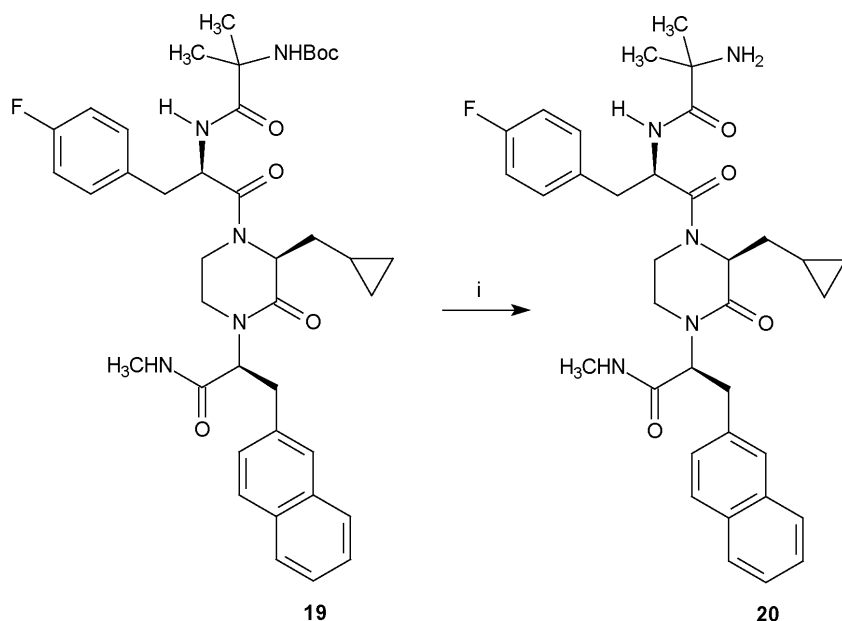
20

30

試薬及び条件：（h）EDCI、HOBT、NMM；室温、3時間。

【0215】

【化 9 3】



試薬及び条件：(i) TFA / アニソール / CH₂Cl₂ ; 室温、1 時間。

【0216】

(実施例 4)

2- { 4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) - 3- (4-フル
オロフェニル) - プロピオニル] - 3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジ
ン-1-イル } - N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド (20)

【0217】

3-シクロプロピル-2-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-プロピオン酸
は次のように調製できる：2-アミノ-3-シクロプロピルプロピオン酸 (1.0 g、7
.74 mmol) 及びトリエチルアミン (2.3 g、10.4 mmol) の THF / H₂
O (10 mL / 20 mL) 溶液に、塩化 2-ニトロベンゼンスルホニル (2.3 g、10
.4 mmol) を 0℃ で添加する。反応混合物を室温で 15 時間攪拌し、THF を減圧下
で除去する。次いで残存水層を濃 HCl で酸性化し、酢酸エチルで抽出する。合わせた酢
酸エチル抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、2.5 g の N-保護された
アミノ酸を、直接使用するのに適した純度で得る。この手順は、R¹ 単位の供給源として
使用されるその他のアミノ酸に適している。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ
8.10~8.19 (m、1H)、7.76~7.90 (m、3H)、4.10~4.18 (m、1H)、1.71~1.84 (m、1H)、
1.56~1.67 (m、1H)、0.73~0.88 (m、1H)、0.28~0.50 (m、2H)、0.00~0.2
0 (m、2H) ; ¹³C NMR (75 MHz、CD₃OD) δ 173.56、148.1
0、134.10、133.86、132.52、130.42、124.80、57.
10、37.83、7.23、4.04、3.48 ; MS (ESMS) m/z 315.0
(M+H)⁺。

【0218】

2- [3-シクロプロピル-2-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-プロピ
オニルアミノ] - 3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (12) の調
製：シクロプロピル-2-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-プロピオン酸 (7.
74 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、2-(S)-アミノ-3-ナフタレン
-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (3.1 g、11.7 mmol)、N-メチル
モルホリン (4.67 g、46.27 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (17.
76 mmol) 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイ
ミド (1.93 g、10.07 mmol) を連続的に添加する。得られた混合物を 4 時間

攪拌し、水性 NH_4Cl でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を、シリカゲル（ヘキサン／酢酸エチル、1 : 1）で精製し、3.46 g（85% 収率）の所望の生成物を得る。 ^1H NMR（300 MHz、 CDCl_3 ） δ 8.04（dd、 $J=7.7$ 、1.4 Hz、1H）、7.42～7.68（m、9H）、7.24（dd、 $J=8.4$ 、1.5 Hz、1H）、6.94（d、 $J=8.1$ Hz、1H）、6.20（d、 $J=6.9$ Hz、1H）、4.84～4.96（m、1H）、3.98～4.07（m、1H）、3.71（s、3H）、3.29（dd、 $J=14.0$ 、5.6 Hz、1H）、3.14（dd、 $J=14.0$ 、7.4 Hz、1H）、1.62～1.72（m、1H）、1.23～1.42（m、1H）、0.02～0.40（m、3H）、-0.14～-0.02（、2H）； ^{13}C NMR（75 MHz、 CDCl_3 ） δ 171.74、170.45、147.91、134.02、133.73、133.61、133.18、132.70、131.07、128.55、128.32、127.89、127.41、126.54、126.12、125.76、58.59、53.56、52.74、38.34、37.55、6.86、4.38；MS（ESMS） m/z 526.1（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

【0219】

2-〔3-シクロプロピルメチル-4-（2-ニトロベンゼンスルホニル）-2-オキソペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル（13）の調製：2-〔3-シクロプロピル-2-（2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ）-プロピオニルアミノ〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル 12（3.46 g、6.59 mmol）及び 1,2-ジブロモエタン（12.38 g、65.9 mmol）の DMF（40 mL）溶液に、炭酸カリウム（9.10 g、65.8 mmol）を添加する。反応混合物を 65℃ で 15 時間攪拌し、冷却し、 NH_4Cl 水溶液でクエンチする。次いで混合物を EtOAc で数回抽出し、合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、シリカゲル（ヘキサン／EtOAc、1 : 2）で精製し、3.57 g（98% 収率）の所望の生成物を得る。 ^1H NMR（300 MHz、 CD_3OD ） δ 8.01～8.08（m、1H）、7.58～7.84（m、7H）、7.43～7.52（m、2H）、7.35（dd、 $J=8.4$ Hz、1H）、5.38（dd、 $J=11.7$ 、4.8 Hz、1H）、4.33～4.44（m、1H）、3.76～3.88（m、1H）、3.69（s、3H）、3.21～3.66（m、4H）、2.99～3.14（m、1H）、1.40～1.53（m、1H）、1.02～1.16（m、1H）、-0.14～-0.02（m、3H）、-0.34～-0.20（m、2H）；MS（ESMS） m/z 552.2（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

【0220】

2-（3-シクロプロピルメチル-2-オキソペラジン-1-イル）-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル（14）の調製：2-〔3-シクロプロピルメチル-4-（2-ニトロベンゼンスルホニル）-2-オキソペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、13、（3.56 g、6.46 mmol）及び 4-メルカプトフェノール（4.07 g、32.3 mmol）の CH_3CN （50 mL）溶液に、炭酸カリウム（8.91 g、64.6 mmol）を添加する。反応混合物を 15 時間攪拌した後、10% NaHCO_3 溶液でクエンチし、EtOAc で数回抽出する。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、明黄色油を得て、それをシリカゲル（ヘキサン／EtOAc、1 : 1 から EtOAc／MeOH、10 : 1）で精製し、2.10 g（89% 収率）の所望の生成物を得る。 ^1H NMR（300 MHz、 CD_3OD ） δ 7.76～7.86（m、3H）、7.71（s、1H）、7.37～7.52（m、3H）、5.27（dd、 $J=11.7$ 、4.8 Hz、1H）、3.79（s、3H）、3.25～3.60（m、4H）、2.88～3.06（m、2H）、2.62～2.75（m、1H）、1.56～1.68（m、1H）、1.16～1.29（m、1H）、0.01～0.25（m、3H）、-0.19～-0.08（m、2H）； ^{13}C NMR（75 MHz、MeOD） δ 171.55、171.50

0.1 M、134.88、133.78、132.74、128.15、127.52、127.45、127.11、126.11、125.64、59.42、58.92、51.78、46.77、41.23、36.59、33.97、6.63、3.72、3.46; MS (ESMS) m/z 367.2 ($M+H$)⁺.

【0221】

2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (15) の調製: 2-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、14、(528 mg、1.44 mmol) の CH₂Cl₂ (5.0 mL) 溶液に、2-(R)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオン酸 (489 mg、1.67 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノール-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (951 mg、1.83 mmol) 及びトリエチルアミン (174 mg、1.72 mmol) を添加する。反応混合物を10時間攪拌した後、10% NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAcで数回抽出する。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、それをシリカゲル (シリカゲル、ヘキサノール/酢酸エチル、1:1) で精製し、651 mg (71% 収率) の所望の生成物を得る。¹H

NMR (300 MHz、CDCl₃、回転異性体) δ 7.66~7.85 (m、3H)、7.55 (s、1H)、7.39~7.53 (m、2H)、7.28~7.38 (m、1H)、7.04~7.18 (m、2H)、6.86~7.01 (m、2H)、5.63 (dd、J=11.4、5.4 Hz、0.5H)、5.47 (dd、J=11.4、5.4 Hz、0.5H)、5.28~5.38 (m、0.5H)、4.82~4.98 (m、1H)、4.56~4.80 (m、1H)、4.30~4.43 (m、0.5H)、3.75~3.91 (m、4H)、3.50~3.62 (m、1H)、2.92~3.36 (m、4H)、2.64~2.88 (m、2H)、1.38 (s、5H)、1.35 (s、4H)、0.91~1.18 (m、2H)、-0.64~0.17 (m、5H); ¹³C

NMR (75 MHz、CDCl₃、回転異性体) δ 170.69、170.54、169.37、168.55、167.10、155.09、154.84、134.05、133.71、133.53、133.49、132.60、132.41、131.79、131.28、131.17、130.89、130.79、128.74、128.66、127.94、127.86、127.73、127.63、127.50、127.03、126.63、126.57、126.14、115.94、115.66、115.56、115.28、80.34、79.87、58.82、57.26、56.42、52.76、51.66、51.32、44.08、42.79、41.36、39.92、38.75、37.43、36.72、36.58、34.92、34.54、28.44、7.12、4.74、4.69、4.34、4.31; MS (ESMS) m/z 632.2 ($M+H$)⁺.

【0222】

2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸 (16) の調製: 2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、15、(531 mg、0.842 mmol) の THF (5 mL) / CH₃OH (1 mL) / H₂O (2 mL) の混合物溶液に、LiOH (100 mg、4.17 mmol) を添加する。反応混合物を4時間攪拌した後、1 N の HCl で pH 3 まで酸性化し、EtOAcで数回抽出する。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、高真空下で乾燥させ、定量的収率の遊離酸を得て、それをさらに精製することなく直接使用する。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD、回転異

性体) δ 7.72~7.87 (m, 3H)、7.68 (s, 1H)、7.37~7.53 (m, 3H)、7.12~7.28 (m, 2H)、6.99~7.06 (m, 2H)、5.54~5.66 (m, 1H)、4.52~4.80 (m, 1.5H)、3.82~4.38 (m, 1.5H)、3.18~3.64 (m, 4H)、2.70~3.02 (m, 3H)、0.80~1.43 (m, 11H)、-0.78~0.10 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz、 CD_3OD 、回転異性体) δ 171.68、171.58、170.23、169.29、167.86、163.70、156.08、134.69、134.57、133.71、133.14、132.70、131.26、131.15、130.73、130.64、128.19、128.12、127.55、127.38、127.29、127.07、126.12、125.64、79.61、79.34、58.68、57.04、56.18、52.13、51.65、43.21、42.29、41.29、38.61、37.32、37.21、36.27、34.23、33.93、27.50、27.41、6.45、3.92、3.66、3.33; MS (ESMS) m/z 618.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0223】

[2-[2-シクロプロピルメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (17) の調製: 2-{4-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸、16、(114 mg、0.18 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、メチルアミン (2 M、0.11 mL、0.22 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (53 mg、0.39 mmol)、N-メチルモルホリン (63 mg、0.62 mmol) 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (41 mg、0.21 mmol) を連続的に添加する。反応混合物を3時間攪拌し、水性 NH_4Cl でクエンチし、酢酸エチルで数回抽出する。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、それをシリカゲル (ヘキサン/酢酸エチル、1:4) で精製し、108 mg (93% 収率) の所望の生成物を得る。 ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD 、回転異性体) δ 7.73~7.86 (m, 3H)、7.70 (s, 1H)、7.38~7.52 (m, 3H)、7.14~7.30 (m, 2H)、6.91~7.04 (m, 2H)、5.54~5.72 (m, 1H)、4.50~4.78 (m, 2H)、4.28~4.40 (m, 0.3H)、4.03~4.15 (m, 0.7H)、3.72~3.81 (m, 0.3H)、3.58~3.68 (m, 0.3H)、3.42~3.53 (m, 2H)、3.12~3.32 (m, 2H)、2.70~3.00 (m, 6H)、1.41 (s, 5H)、1.34 (s, 4H)、0.66~1.30 (m, 2H)、-0.60~-0.12 (m, 4.3H)、-0.80~-0.68 (m, 0.7H); MS (ESMS) m/z 631.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0224】

2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド (18) の調製: [2-[2-シクロプロピルメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル、17、(105 mg、0.16 mmol) を、TFA/アニソール/ CH_2Cl_2 (45:5:50、2 mL) 混合物に溶解する。反応混合物を3分間攪拌し、減圧下で濃縮して、残渣を逆相 HPLC で精製し、所望の化合物の TFA 塩を得た。MS (ESMS) m/z 531.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0225】

{1-[2-[2-シクロプロピルメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオ

ロベンジル) - 2 - オキソ - エチルカルバモイル] - 1 - メチル - エチル} - カルバミン
 酸 *tert* - ブチルエステル (19) の調製: 2 - {4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - ピペラジン
 - 1 - イル} - *N* - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド、18、(4
 4 mg、0.068 mmol) の DMF (1 mL) の溶液に、2 - *tert* - ブトキシカル
 ボニルアミノ - 2 - メチル - プロピオン酸 (44 mg、0.079 mmol)、1 - ヒ
 ドロキシベンゾトリアゾール (20 mg、0.148 mmol)、*N* - メチルモルホリン
 (41 mg、0.41 mmol) 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチル
 カルボジイミド (16 mg、0.083 mmol) を連続的に添加する。反応混合物を 3
 時間攪拌し、水性 NH_4Cl でクエンチし、酢酸エチルで数回抽出する。合わせた抽出物
 を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、それをシリカゲル ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 、13:1) で精製し、45 mg (93% 収率) の所望の生成物
 を得る。MS (ESMS) m/z 716.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0226】

2 - {4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - ピペラジン
 - 1 - イル} - *N* - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド (20) の調
 製 {1 - [2 - [2 - シクロプロピルメチル - 4 - (1 - メチルカルバモイル - 2 - ナフ
 タレン - 2 - イル - エチル) - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フル
 オロベンジル) - 2 - オキソ - エチルカルバモイル] - 1 - メチル - エチル} - カルバミン
 酸 *tert* - ブチルエステル、19、(45 mg、0.063 mmol) を、TFA / ア
 ニソール / CH_2Cl_2 (45:5:50、1 mL) の混合物に溶解する。反応混合物を 1
 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、残渣を逆相 HPLC 精製で精製し、所望の化合物の TFA
 塩を得る。¹H NMR (300 MHz、 CD_3OD 、回転異性体) δ 7.65~7.84 (m、4H)、7.36~7.52 (m、3H)、7.15~7.31 (m、2H)、
 6.90~7.02 (m、2H)、5.73 (dd、 $J=11.7$ 、5.4 Hz、0.66H)、5.60 (dd、 $J=11.4$ 、5.4 Hz、0.33H)、5.01~5.14 (m、0.66H)、
 4.65~4.75 (m、0.33H)、4.24~4.36 (m、0.33H)、4.01~4.14 (m、0.66H)、3.82~3.98 (m、
 0.66H)、3.14~3.68 (m、5H)、2.73~3.10 (m、6H)、1.25~1.60 (m、7H)、0.78~0.95 (m、1H)、-0.56~-0.15 (m、4H)、
 -0.76~-0.62 (m、1H) ; ¹³C NMR (75 MHz、 CD_3OD 、回転異性体) δ 171.66、171.04、170.86、170.34、
 169.54、169.29、167.78、163.81、160.57、134.36、133.70、132.74、132.21、131.22、131.11、130.89、
 130.78、128.16、127.69、127.51、127.31、127.10、126.17、125.70、115.47、115.14、114.85、
 58.73、56.98、56.84、56.42、56.32、51.61、50.96、48.75、42.12、41.62、37.86、37.47、37.25、
 36.46、36.36、34.57、34.35、25.32、23.05、22.91、22.73、6.56、3.96、3.73、3.40 ; MS (ESMS) m/z 616.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0227】

3 - シクロプロピル - 2 - (S) - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - プロ
 ピオン酸が化合物 12 の調製に使用される上記実施例は、カテゴリー II の第 1 の態様によ
 って包含される類似体の 1 つの組を提供する。 R^1 が他の単位を含むカテゴリー II の
 第 1 の態様内に包含される他の実施例は、3 - シクロプロピル - 2 - (S) - (2 - ニト
 ローベンゼンスルホニルアミノ) - プロピオン酸の代わりに適切な出発物質、例えばシク
 ロプロピル - 2 - (S) - (ニトロ - ベンゼン - スルホニルアミノ) - 酢酸、2 - (S)
 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - 酪酸などに置換することによって適して

調製できる。配合者はまた、反対の立体化学を含む環を調製するために、例えば 3-シクロプロピル-2-(R)-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-プロピオン酸の使用から得られるものを選択してもよく、又はさらなる組として、配合者は、ラセミ混合物、例えば 3-シクロプロピル-2-(R, S)-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-プロピオン酸から得られる類似体を得ようとする場合がある。

【0228】

例えば、 R^{7a} が変化する本発明の本態様の他の組を、本明細書の以下にて、中間体 16 のような化合物から開始するスキーム I V にて概要される手順によって調製できる。

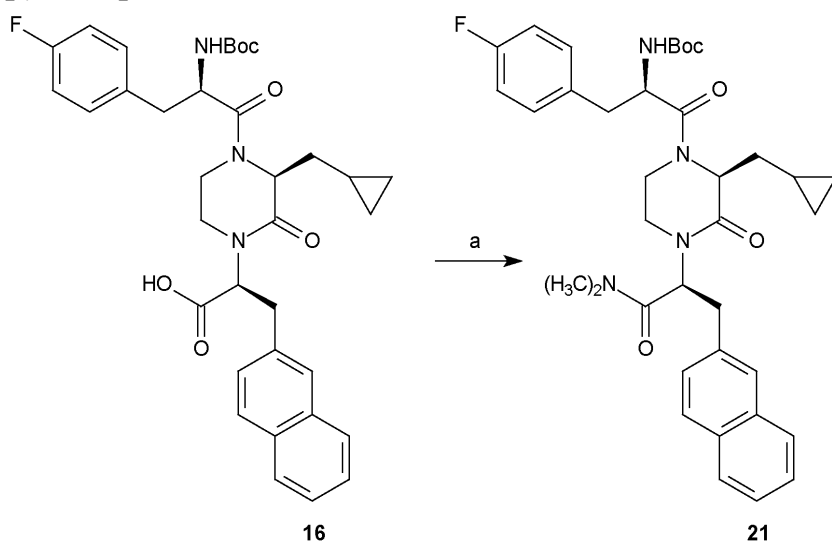
【0229】

(スキーム I V)

10

【0230】

【化94】



20

試薬及び条件：(a) $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ 、EDCI、HOBT、NMM；室温、4時間。

【0231】

次は、本発明に従うカテゴリー I I の第 1 の態様を含む化合物の非限定例である。

30

2-{4-[2-(2-アミノ-2-メチルプロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソペペラジン-1-イル}-N-(2-フルオロエチル)-3-ナフタレン-2-イルプロピオン-アミド： ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD 、回転異性体) δ 8.40~8.61 (m、0.6 H)、7.53~7.92 (m、4 H)、7.38~7.57 (m、3 H)、7.15~7.36 (m、2 H)、6.90~7.10 (m、2 H)、5.60~5.87 (m、1 H)、5.46~5.58 (m、0.4 H)、5.01~5.15 (m、0.6 H)、4.21~4.78 (m、3 H)、3.88~4.15 (m、1 H)、3.16~3.76 (m、7 H)、2.80~3.13 (m、2 H)、1.35~1.59 (m、6 H)、0.76~1.27 (m、2 H)、-0.76~-0.09 (m、5 H)； ^{13}C NMR (75 MHz、 CD_3OD 、回転異性体) δ 173.62、172.82、172.60、172.41、171.92、171.13、170.90、169.45、165.45、165.38、162.81、162.21、162.15、135.84、135.26、134.33、134.22、134.18、133.86、133.84、132.76、132.65、132.39、132.29、129.74、129.26、129.12、129.06、128.86、128.69、128.61、127.73、127.26、117.04、116.68、116.40、84.51、82.29、60.39、58.50、58.05、57.85、53.24、52.55、43.70、43.32、41.66、41.38、39.50、38.92、38.84、38.08、37.90、36.24、36.11、24.45、24.

50

27、24.19、8.20、8.10、5.49、5.29、4.90；MS (ESI) m/z 648.9 (M+H)⁺。

【0232】

3- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-4-ナフタレン-2-イル-ブチルアミド。¹H NMR (CDCl₃、300MHz) 6.80~7.80 (m、11H)、5.06 (m、2H)、4.58 (m、1H)、2.50~3.50 (m、13H)、1.54 (m、6H)、0.91 (m、2H)。¹³C NMR (CDCl₃、75MHz) 171.90、171.79、169.93、168.70、134.59、133.58、132.62、131.43、131.22、128.45、127.90、127.56、127.26、126.61、126.08、115.80、115.51、57.61、56.03、50.70、40.98、38.69、38.01、37.62、34.05、26.54、24.42、24.18、23.21、18.73、13.50；MS (ESI) m/z 618 (M+1)。

【0233】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド：¹H NMR (CD₃OD、300MHz) 7.81~7.70、m、4H；7.48~7.39、m、3H；7.25、m、2H；6.98、m、2H；5.67~5.56、m、1H；5.06、m、0.75H、4.57、m、0.75H；4.23~3.96、m、1H；3.82~3.63、m、1.25H；3.44~3.16、m、4H；3.00~2.76、m、6.5H；1.54、s、3H；1.47、s、3H；1.35~0.92、m、2.25H；0.41~0.27、m、5H。¹³C NMR (CD₃OD、300MHz) 171.68、171.05、170.13、169.33、160.58、134.28、133.75、132.82、132.43、131.20、131.10、128.12、127.57、127.33、127.05、126.20、125.69、115.16、114.88、58.43、56.93、56.11、56.01、50.90、41.72、41.43、36.57、34.49、34.14、25.28、23.04、22.89、22.70、18.59、18.36、12.63。MS (ESI) m/e 604 [M+1]。

【0234】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N- (2-フルオロエチル) -プロピオンアミドトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.28 (m、6H)、7.03 (m、2H)、5.53 (m、1H)、5.08 (t、1H、J=7.8Hz)、4.66 (t、1H、J=6.6Hz)、4.53 (m、1H)、4.37 (m、1H)、3.98 (m、1H)、3.65~3.00 (m、9H)、1.55 (s、3H)、1.45 (s、3H)、1.29 (m、2H)、0.80 (m、5H)；¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 173.5、172.5、172.0、171.1、165.4、163.0、162.5、162.2、137.1、134.3、134.1、133.9、132.8、132.7、132.2、130.1、117.0、116.7、116.5、84.5、82.3、60.2、58.5、58.1、57.8、57.7、53.1、52.6、43.4、43.1、41.6、41.3、39.7、38.8、38.1、36.9、36.0、35.5、35.4、24.6、24.3、20.5、20.2、14.6；MS m/z (ESI)：620 (M+H、100)、622 (M+2+H、37)。

【0235】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3- (S) -シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 7.63~7.53 (m, 3H) 7.43 (s, 1H) 7.33~7.23 (m, 3H), 7.20~7.13 (m, 2H), 7.00~6.87 (m, 2H) 6.84~6.76 (m, 1H) 6.68 (t, 1H, $J=8.29\text{ Hz}$) 5.78 (d, 1H, $J=7.25\text{ Hz}$) 5.68 (d, 1H, $J=7.70\text{ Hz}$) 5.24~5.04 (m, 2H) 4.92~4.76 (m, 2H) 4.69 (t, 1H, $J=5.90\text{ Hz}$) 4.22~4.10 (m, 1H) 3.95~3.78 (m, 2H) 3.64 (t, 2H, $J=6.75\text{ Hz}$) 3.54~3.46 (m, 2H) 2.70 (d, 2H, $J=6.98\text{ Hz}$) 1.52 (s, 6H) 1.04~0.92 (m, 3H) 0.91 (d, 4H, $J=2.654\text{ Hz}$) MS (ESI) m/z 625 ($M+H^+$, 100)。

【0236】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-イソプロポキシフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.76 (m, 3H), 1.29 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.46, 1.562 (2つの一重線, 6H, $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体), 2.73, 2.80 (2つの一重線, 3H, $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体), 3.06 (m, 5H), 3.33 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.30 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 45.26; ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 132.8, 132.7, 132.4, 131.4, 119.0, 117.3, 116.7, 116.5, 111.8, 71.3, 61.3, 60.0, 57.9, 57.6, 43.3, 43.0, 38.5, 38.0, 35.8, 35.1, 31.5, 39.9, 26.7, 25.3, 22.8, 20.2, 14.6; MS m/e 612 ($M+1$)。

【0237】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-ベンジルオキシフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.78 (m, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.462, 1.56 (2つの一重線, 6H, $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体), 2.73, 2.81 (2つの一重線, 3H, $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体), 3.00 (m, 5H), 3.17 (m, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.963 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.06 (m, 3H), 5.47 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.162 (m, 2H), 7.03 (m, 3H), 7.40 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 45.31; ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 132.8, 131.4, 129.9, 129.3, 128.9, 116.7, 116.5, 116.3, 71.4, 61.3, 58.0, 57.6, 52.1, 43.4, 43.0, 38.5, 35.8, 35.2, 31.5, 26.7, 25.3, 20.2, 14.6; MS m/e 660 ($M+1$)。

【0238】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -4- (4-クロロフェニル) -N-メチル-ブチルアミド TFA. ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.14 (m, 6H), 6.88 (m, 2H), 5.00 (

10

20

30

40

50

m、1 H)、4.00 (m、1 H)、3.46 (m、1 H)、3.25 (m、2 H)、2.93 (m、4 H)、2.58、2.53 (2つの一重線、3 H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.42 (m、2 H)、1.94 (m、2 H)、1.56 (m、2 H)、1.42、1.39、1.32、1.28 (4つの一重線、6 H、NH₂C(CH₃)₂C(O)、回転異性体)、1.05 (m、2 H)、0.76 (m、3 H) ; ¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 173.2、173.0、172.0、171.4、165.4、162.2、141.1、134.2、133.5、132.8、132.7、131.5、130.0、116.8、116.5、113.3、58.5、57.5、57.3、53.2、52.5、43.9、42.3、38.2、36.8、35.8、33.0、31.3、26.7、24.6、24.3、20.7、14.5 ; MS m/z (ESI) : 602 (M+H、100)、604 (M+2+H、37)。

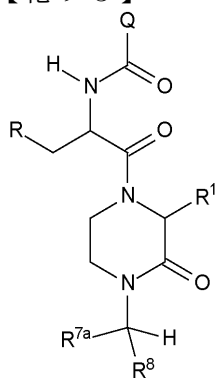
10

【0239】

本発明のカテゴリ－IIメラノコルチン受容体リガンドの第2の態様は、次式を有する一般骨格を有する2-オキソ-3-ヒドロカルビル-ピペラジンを含む：

【0240】

【化95】



20

式中、Rは、本明細書にて上記で定義されるような置換又は非置換アリールであり、R¹、R^{7a}、R⁸及びQの非限定例は、本明細書の以下にて、表IVで与えられる。THQ-3-イルは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルを表す。

【0241】

30

【表 4 - 1】

(表 I V)

番号	R ¹	Q	R ^{7a}	R ⁸
300	メチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
301	エチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
302	プロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
303	イソプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
304	シクロプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
305	シクロプロピルメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
306	アリル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
307	メチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
308	エチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
309	プロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
310	イソプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
311	シクロプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
312	シクロプロピルメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
313	アリル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
314	メチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
315	エチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
316	プロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
317	イソプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
318	シクロプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
319	シクロプロピルメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
320	アリル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
321	メチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
322	エチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
323	プロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
324	イソプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
325	シクロプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
326	シクロプロピルメチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
327	アリル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
328	メチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
329	エチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
330	プロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
331	イソプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
332	シクロプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
333	シクロプロピルメチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
334	アリル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
335	メチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
336	エチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
337	プロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
338	イソプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
339	シクロプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
340	シクロプロピルメチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
341	アリル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
342	メチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
343	エチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
344	プロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
345	イソプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
346	シクロプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
347	シクロプロピルメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
348	アリル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
349	メチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
350	エチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
351	プロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
352	イソプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
353	シクロプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
354	シクロプロピルメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
355	アリル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
356	メチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル

10

20

30

40

【表 4 - 2】
(表 I V の続き)

番号	R ¹	Q	R ^{7a}	R ⁸
357	エチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
358	プロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
359	イソプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
360	シクロプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
361	シクロプロピルメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
362	アリル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
363	メチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
364	エチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
365	プロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
366	イソプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
367	シクロプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
368	シクロプロピルメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
369	アリル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
370	メチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
371	エチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
372	プロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
373	イソプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
374	シクロプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
375	シクロプロピルメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
376	アリル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
377	メチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
378	エチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
379	プロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
380	イソプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
381	シクロプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
382	シクロプロピルメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
383	アリル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
384	メチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
385	エチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
386	プロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
387	イソプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
388	シクロプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
389	シクロプロピルメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
390	アリル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
391	メチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
392	エチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
393	プロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
394	イソプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
395	シクロプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
396	シクロプロピルメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
397	アリル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
398	メチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
399	エチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
400	プロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
401	イソプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
402	シクロプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
403	シクロプロピルメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
404	アリル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
405	メチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
406	エチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
407	プロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
410	イソプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
411	シクロプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
412	シクロプロピルメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
413	アリル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
414	メチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
415	エチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル

10

20

30

40

【表 4 - 3】
(表 I V の続き)

番号	R ¹	Q	R ^{7a}	R ⁸
416	プロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
417	イソプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
418	シクロプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
419	シクロプロピルメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
420	アリル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
421	メチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
422	エチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
423	プロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
424	イソプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
425	シクロプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
426	シクロプロピルメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
427	アリル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル

10

カテゴリー I I の第 2 の態様を含む化合物を、例えば 18 のような化合物を出発物質として利用する、カテゴリー I を含む最終類似体から、以下のスキーム V に従って適して調製できる。

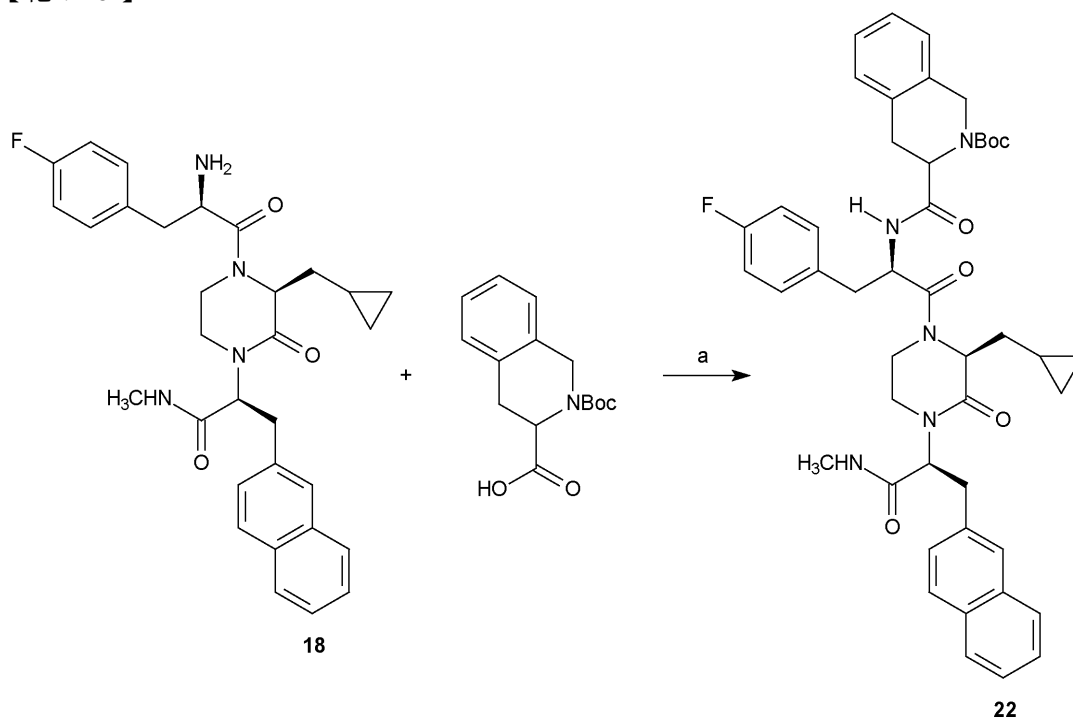
【0 2 4 4】

(スキーム V)

【0 2 4 5】

【化 9 6】

20



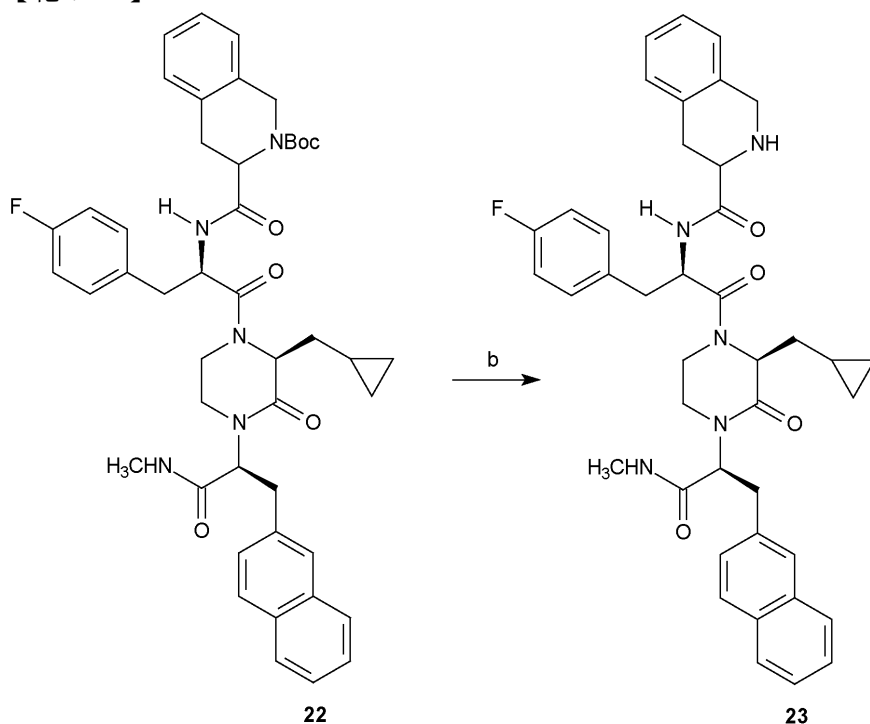
30

試薬及び条件：(a) EDCI、HOBT、NMM；室温、3 時間。

40

【0 2 4 6】

【化 97】



試薬及び条件：(b) TFA / アニソール / CH₂Cl₂ ; 室温、1 時間。

【0247】

(実施例 5)

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-シクロプロピルメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド (23)

【0248】

3-[2-[2-シクロプロピルメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル (fluorobenzyl))-2-オキソ-エチルカルバモイル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (22) の調製：2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド、18、(44 mg、0.068 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 tert-ブチルエステル (21 mg、0.079 mmol)、1-ヒドロキシベンゾートリアゾール (20 mg、0.148 mmol)、N-メチルモルホリン (41 mg、0.41 mmol) 及び 1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド (16 mg、0.083 mmol) を連続的に添加する。反応混合物を 3 時間攪拌し、水性 NH₄Cl でクエンチし、酢酸エチルで数回抽出する。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、それをシリカゲル (CH₂Cl₂ / CH₃OH、13 : 1) で精製し、所望の生成物を得る。

【0249】

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-シクロプロピル-メチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド (23) の調製：3-[2-[2-シクロプロピルメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノ

ノリジン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル、22、(50 mg、0.064 mmol) を、TFA/アニソール/ CH_2Cl_2 (45:5:50、1 mL) の混合物に溶解する。反応混合物を1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、残渣を逆相HPLC精製で精製し、所望の化合物のTFA塩を得る。

【0250】

ピロリジン-2-カルボン酸 (1R-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[1-メチルカルバモイル-2S-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド: ^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz) δ 7.60 (d、2H、 $J=7.95\text{ Hz}$) 7.46 (d、2H、 $J=7.87\text{ Hz}$) 7.34~7.18 (m、2H) 7.08~6.94 (m、2H) 5.58 (q、1H、 $J=5.61\text{ Hz}$) 5.13 (t、1H、 $J=7.76\text{ Hz}$) 4.69 (t、1H、 $J=6.58\text{ Hz}$) 4.23 (t、1H、 $J=6.69\text{ Hz}$) 4.10~3.88 (m、2H) 3.71~3.44 (m、2H) 3.23~2.83 (m、4H) 2.74 (s、3H) 2.41~2.25 (m、2H) 2.09~1.68 (m、6H) 1.29~1.08 (m、2H) 0.84~0.63 (m、3H) MS (ESI) m/z 634 ($M+H^+$ 、100)。

【0251】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-{4-[1-アリルカルバモイル-2S-(4-クロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1R-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド: ^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz) δ 7.40~6.92 (m、8H)、5.92~5.73 (m、1H)、5.56~5.38 (m、2H)、5.25~4.50 (m、3H)、4.28~2.84 (m、1H)、2.45~2.25 (m、2H)、2.12~1.69 (m、4H)、1.51~0.72 (m、7H)、MS (ESI) m/z 626 ($M+H^+$ 、100)。

【0252】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-{4-[2S-(4-クロロフェニル)-1-フェニルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1R-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド: ^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz) δ 8.13~6.82 (m、13H) 5.12~4.62 (m、2H) 4.50~2.68 (m、12H) 2.30~1.48 (m、4H) 1.35~0.58 (m、8H) MS (ESI) m/z 684 ($M+H^+$ 、100)。

【0253】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-{4-[2S-(4-クロロフェニル)-1-エチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1S-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド: ^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz) δ 7.42~6.93 (m、8H) 5.62~5.31 (m、1H) 5.13 (t、1H、 $J=7.77\text{ Hz}$) 4.80~3.88 (m、2H) 3.71~2.76 (m、10H) 2.51~1.55 (m、8H) 1.40~0.65 (m、8H) MS (ESI) m/z 614 ($M+H^+$ 、100)。

【0254】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[4-(1-アリルカルバモイル-2S-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル]-1R-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド: ^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz) δ 5.99~5.50 (m、3H) 5.28~4.50 (m、3H) 4.28~2.72 (m、13H) 2.41~1.62 (m、4H) 1.20 (t、2H、 $J=7.102\text{ Hz}$) 1.06~0.82 (m、2H) 0.70~0.21 (m、3H) (ESI) m/z 642 ($M+H^+$ 、100)。

【0255】

ピロリジン-2-カルボン酸 {1R-(4-フルオロベンジル)-2-[4S-(2-

10

20

30

40

50

ナフタレン-2-イル-1-フェニルカルバモイル-エチル)-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド：¹H NMR (CD₃OD、300MHz) δ 7.92~6.88 (m、16H) 5.90~5.65 (m、2H) 5.28~4.51 (m、5H) 4.28~2.78 (m、7H) 2.42~2.20 (m、2H) 2.08~1.70 (m、4H) 1.48~0.23 (m、5H) (ESI) m/z 678 (M+H⁺、100)。

【0256】

ピロリジン-2-カルボン酸(1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(4-イソプロポキシフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド：¹H NMR (300MHz、CD₃OD) δ 0.789 (m、3H)、1.768 (m、6H、CH(CH₃)₂)、1.789 (m、1H)、1.974 (m、2H)、2.333 (m、2H)、2.743、2.805 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、3.001 (m、3H)、3.173 (m、3H)、3.340 (m、2H)、3.659 (m、1H)、4.024 (m、1H)、4.232 (m、1H)、4.560 (m、1H)、4.679 (m、1H)、5.135 (t、1H)、5.473 (m、1H)、6.826 (m、2H)、7.039 (m、2H)、7.136 (m、2H)、7.316 (m、1H)；¹⁹F NMR (282MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 45.392；¹³C NMR (75MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 165.4、163.6、163.1、162.2、158.7、133.9、133.6、132.8、132.7、132.5、132.4、131.5、131.4、129.8、120.5、117.3、117.1、116.7、116.4、71.3、61.3、57.9、57.6、52.1、43.3、43.0、38.5、36.9、35.8、35.3、35.2、31.5、26.7、25.3、22.8、20.4、20.2、14.6；MS m/e 724 (M+1)。

10

20

【0257】

ピロリジン-2-カルボン酸[2-{4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド：¹H NMR (300MHz、CD₃OD) δ 0.791 (m、3H)、1.276 (m、2H)、1.802 (m、1H)、1.963 (m、2H)、2.369 (m、1H)、2.741、2.803 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、3.029 (m、3H)、3.147 (m、3H)、3.454 (m、1H)、3.653 (m、1H)、4.228 (m、1H)、5.060 (m、3H)、5.463 (m、1H)、6.949 (m、2H)、7.045 (m、2H)、7.179 (m、3H)、7.329 (m、3H)、7.429 (m、3H)；¹⁹F NMR (282MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 45.451；¹³C NMR (75MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 165.5、162.2、159.7、139.1、133.9、133.6、132.8、132.7、132.5、132.4、131.6、131.5、130.4、129.9、129.3、128.9、117.0、116.8、116.5、116.4、71.4、61.4、60.1、58.5、58.1、57.6、52.7、52.1、43.4、43.0、38.5、35.8、35.1、31.5、26.7、25.3、20.4、20.2、14.6；MS m/e 673 (M+1)。

30

40

【0258】

ピロリジン-2-カルボン酸[2-[4-(1-エチルカルバモイル-2S-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド：¹H NMR (CD₃OD、300MHz) δ 7.79~6.89 (m、11H) 5.69~5.45 (m、1H) 5.09 (t、1H、J=7.87Hz) 4.57 (t、1H、J=6.67Hz) 4.28~2.70 (m、13H) 2.08~1.62 (m、4H) 1.20~0.16 (m

50

、10H) (ESI) m/z 630 (M+H⁺, 100)。

【0259】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1- (2-フルオロエチルカルバモイル) -エチル] -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート: ¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.17 (m, 6H)、6.92 (m, 2H)、5.38 (m, 1H)、5.01 (t, 1H, J=7.9 Hz)、4.57 (t, 1H, J=6.7 Hz)、4.44 (m, 1H)、4.26 (m, 1H)、4.10 (m, 1H)、3.88 (m, 1H)、3.43~2.75 (m, 11H)、2.22 (m, 1H)、1.89~1.61 (m, 3H)、1.15 (m, 2H)、0.69 (m, 5H); ¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 172.3、172.1、171.9、171.7、171.0、169.7、169.5、165.5、162.9、162.2、137.2、134.2、133.9、133.6、132.8、132.7、132.5、132.3、132.2、130.0、117.1、116.8、116.5、84.6、82.4、61.3、60.2、58.1、57.9、57.7、52.7、52.1、47.8、43.5、43.0、41.6、41.3、39.7、39.3、38.5、37.0、35.9、35.3、31.6、25.3、20.4、20.2、14.6; MS m/z (ESI): 632 (M+H、100)、634 (M+2+H、37)。

10

【0260】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド: ¹H NMR (300 MHz, MeOD、回転異性体を含む) δ 7.40~4.49 (m, 2H)、7.17~7.35 (m, 3H)、6.92~7.10 (m, 2H)、5.39~5.55 (m, 1H)、5.08~5.20 (m, 1H)、4.65~4.74 (m, 1H)、4.15~4.30 (m, 1H)、3.99~4.12 (m, 1H)、3.42~3.69 (m, 1H)、2.89~3.40 (m, 7H)、2.81 (s, 0.6H)、2.74 (s, 2.4H)、2.26~2.42 (m, 1H)、1.69~2.10 (m, 3H)、1.15~1.62 (m, 2H)、0.69~1.13 (m, 5H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.00、171.88、171.82、171.68、170.92、169.80、169.52、169.40、165.47、162.78、162.30、162.23、139.44、133.85、133.81、133.66、132.82、132.71、132.62、132.49、132.38、132.24、132.00、117.03、116.79、116.51、61.32、60.05、57.59、57.55、52.11、52.68、52.11、47.76、43.34、42.98、42.90、39.53、39.34、38.54、37.08、35.96、35.11、34.85、31.59、26.82、25.29、20.45、20.25、14.66; (ESMS) m/z 634.2、636.2、638.2 (M+H)⁺、Cl₂同位体パターン。

20

30

40

【0261】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド: ¹H NMR (300 MHz, MeOD、回転異性体) δ 7.40~4.49 (m, 2H)、7.17~7.35 (m, 3H)、6.92~7.10 (m, 2H)、5.39~5.55 (m, 1H)、5.08~5.20 (m, 1H)、4.65~4.74 (m, 1H)、4.15~4.30 (m, 1H)、3.99~4.12 (m, 1H)、3.42~3.69 (m, 1H)、2.89~3.40 (m, 7H)、2.81 (s, 0.6H)、2.74 (s, 2.4H)、2.26~2.42 (m, 1H)、1.69~2.10 (m, 3H)、1.15~1

50

62 (m, 2H)、0.69~1.13 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.00、171.88、171.82、171.68、170.92、169.80、169.52、169.40、165.47、162.78、162.30、162.23、139.44、133.85、133.81、133.66、132.82、132.71、132.62、132.49、132.38、132.24、132.00、117.03、116.79、116.51、61.32、60.05、57.59、57.55、52.11、52.68、52.11、47.76、43.34、42.98、42.90、39.53、39.34、38.54、37.08、35.96、35.11、34.85、31.59、26.82、25.29、20.45、20.25、14.66; (ESMS) m/z 634.2、636.2、638.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、 Cl_2 同位体パターン。

10

【0262】

次は、カテゴリー I I の第 2 の態様に包含される化合物の非限定例である。

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-メチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-アリル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

20

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-イソプロピル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-メチル-4-(1-メチルカルバモイル-4-クロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-4-クロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

30

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-アリル-4-(1-メチルカルバモイル-4-クロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-イソプロピル-4-(1-メチルカルバモイル-4-クロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-メチル-4-(1-メチルカルバモイル-3, 4-ジクロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

40

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-3, 4-ジクロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-アリル-4-(1-メチルカルバモイル-3, 4-ジクロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-イソプロピル-4-(1-メチルカルバモイル-3, 4-ジクロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[2-メチル-4-(1-メチルカルバモイル-2

50

－ナフタレン－2－イル－エチル）－ピペラジン－1－イル］－1－（4－フルオロベン
 ジル）－2－オキソ－エチル］－アミド；

ピロリジン－2－カルボン酸〔2－〔2－エチル－4－（1－メチルカルバモイル－2
 －ナフタレン－2－イル－エチル）－ピペラジン－1－イル］－1－（4－フルオロベン
 ジル）－2－オキソ－エチル］－アミド；

ピロリジン－2－カルボン酸〔2－〔2－アリル－4－（1－メチルカルバモイル－2
 －ナフタレン－2－イル－エチル）－ピペラジン－1－イル］－1－（4－フルオロベン
 ジル）－2－オキソ－エチル］－アミド；

ピロリジン－2－カルボン酸〔2－〔2－イソプロピル－4－（1－メチル－カルバ
 モイル－2－ナフタレン－2－イル－エチル）－ピペラジン－1－イル］－1－（4－フ
 ルオロベンジル）－2－オキソ－エチル］－アミド； 10

ピロリジン－2－カルボン酸〔2－〔2－メチル－4－（1－メチルカルバモイル－4
 －クロロフェニル－エチル）－ピペラジン－1－イル］－1－（4－フルオロベンジル）
 －2－オキソ－エチル］－アミド；

ピロリジン－2－カルボン酸〔2－〔2－エチル－4－（1－メチルカルバモイル－4
 －クロロフェニル－エチル）－ピペラジン－1－イル］－1－（4－フルオロベンジル）
 －2－オキソ－エチル］－アミド；

ピロリジン－2－カルボン酸〔2－〔2－アリル－4－（1－メチルカルバモイル－4
 －クロロフェニル－エチル）－ピペラジン－1－イル］－1－（4－フルオロベンジル）
 －2－オキソ－エチル］－アミド； 20

ピロリジン－2－カルボン酸〔2－〔2－イソプロピル－4－（1－メチル－カルバ
 モイル－4－クロロフェニル－エチル）－ピペラジン－1－イル］－1－（4－フルオロ
 ベンジル）－2－オキソ－エチル］－アミド；

ピロリジン－2－カルボン酸〔2－〔2－メチル－4－（1－メチルカルバモイル－3
 , 4－ジクロロフェニル－エチル）－ピペラジン－1－イル］－1－（4－フルオロベン
 ジル）－2－オキソ－エチル］－アミド；

ピロリジン－2－カルボン酸〔2－〔2－エチル－4－（1－メチルカルバモイル－3
 , 4－ジクロロフェニル－エチル）－ピペラジン－1－イル］－1－（4－フルオロベン
 ジル）－2－オキソ－エチル］－アミド；

ピロリジン－2－カルボン酸〔2－〔2－アリル－4－（1－メチルカルバモイル－3
 , 4－ジクロロフェニル－エチル）－ピペラジン－1－イル］－1－（4－フルオロベン
 ジル）－2－オキソ－エチル］－アミド；及び 30

ピロリジン－2－カルボン酸〔2－〔2－イソプロピル－4－（1－メチル－カルバ
 モイル－3, 4－ジクロロフェニル－エチル）－ピペラジン－1－イル］－1－（4－フ
 ルオロベンジル）－2－オキソ－エチル］－アミド。

【0263】

次は、R^{7a}が水素である化合物の実施例である：

1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－イソキノリン－3－カルボン酸〔1－（4－クロロベ
 ンジル）－2－〔4－（2－ナフタレン－2－イル－エチル）－3－オキソ－2－プロピ
 ル－ピペラジン－1－イル］－2－オキソ－エチル〕－アミド：¹H NMR（300M 40
 Hz、CD₃OD、回転異性体）δ 7.74～7.88（m、3H）、7.68（s、1
 H）、7.18～7.54（m、11H）、5.04～5.28（m、1H）、4.78
 ～4.88（m、1H）、4.31～4.47（m、2H）、3.88～4.25（m、
 3H）、3.31～3.66（m、2H）、2.70～3.30（m、8H）、0.92
 ～1.86（m、4H）、0.76～0.88（m、3H）；¹³C NMR（75MHz
 、MeOD、回転異性体）δ 171.62、171.43、170.49、169.64
 、169.30、168.78、137.81、137.65、136.72、136.
 15、135.42、135.35、134.70、134.51、134.22、13
 2.70、132.42、132.05、131.91、130.35、130.10、
 129.77、129.64、129.54、129.16、129.10、129.0 50

4、128、86、128、78、128、09、127、62、127、56、127、01、59、98、56、94、56、66、56、54、51、82、51、65、49、74、49、41、48、28、47、22、45、78、41、56、39、92、38、68、37、21、36、17、35、42、34、66、34、43、31、38、31、29、20、74、20、50、14、56；MS (ESMS) m/z 637、3、639、3 ($M+H$)⁺、C1同位体パターン。

【0264】

2-アミノ-N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- (2-ナフタレン-2-イル-エチル) -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2-メチル-プロピオンアミド：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD、回転異性体) δ 7.74~7.88 (m、3H)、7.67 (s、1H)、7.36~7.54 (m、3H)、7.14~7.35 (m、4H)、5.07~5.18 (m、0.7H)、4.93~5.03 (m、0.3H)、4.73~4.84 (m、1H)、4.30~4.41 (m、0.3H)、3.86~4.09 (m、2H)、3.38~3.64 (m、2H)、2.68~3.26 (m、6H)、0.91~1.82 (m、10H)、0.74~0.88 (m、3H)；¹³C NMR (75 MHz, MeOD、回転異性体) δ 173.35、172.93、171.80、171.61、170.49、168.78、137.78、137.65、136.84、136.36、135.41、135.35、134.61、134.43、134.22、132.58、132.29、130.30、130.03、129.64、129.53、129.10、128.86、128.75、127.62、127.55、127.00、59.97、58.48、56.90、52.24、49.69、49.24、48.24、47.22、41.58、39.36、38.25、37.19、36.08、35.45、34.64、34.43、24.57、24.42、24.25、20.71、20.52、14.56；MS (ESMS) m/z 563、3、565、3 ($M+H$)⁺、C1同位体パターン。

【0265】

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -エチル] -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (2-クロロフェニル) -エチル] -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (3-クロロフェニル) -エチル] -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -エチル] -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (2-クロロフェニル) -エチル] -3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (3-クロロフェニル) -エチル] -3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -エチル] -3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -エチル] -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-

50

2-オキソ-エチル}-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(2-クロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(3-クロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；及び

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド。

10

【0266】

次は、 R^{7a} 及び R^{7b} がそれぞれ水素であり、 R^8 単位が、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、及びナフト-2-イルから成る群から選択される類似体の非限定例である。

【0267】

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(3, 4-ジクロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(2-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；

20

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(3-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(4-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(2-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；

30

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(3-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(4-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(3, 4-ジクロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；

40

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(2-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(3-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(4-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-フルオロ

50

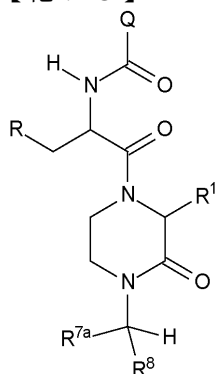
50

【0268】

この態様のさらなる組は、次式を有する化合物を含む：

【0269】

【化98】



10

式中、Rは、本明細書にて上記で定義されるような置換又は非置換アリールであり、R¹、R^{7a}及びR⁸の非限定例は、本明細書の上記で表IVにて提供され、この化合物は、-OH、-OCH₃、-NH₂、-NHCH₃、及びN(CH₃)₂から成る群から選択されるQ単位を含む。

【0270】

カテゴリーIIの第2の態様のこの組の非限定例としては以下が挙げられる：

20

[2-{4-[2S-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1R-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸メチルエステル：¹H NMR (MeOH, 300 MHz) δ 7.49~7.38 (m, 2H)、7.33~7.24 (m, 2H)、7.23~7.14 (m, 2H)、7.06~6.92 (m, 2H)、5.44~5.29 (m, 1H)、4.95~4.74 (m, 1H)、4.73 (t, 1H, J=6.62 Hz)、4.07~3.90 (m, 1H)、3.62 (s, 3H)、3.37~2.87 (m, 8H)、1.29~1.04 (m, 8H)、0.89~0.67 (m, 3H)；MS (ESI) m/z 623 (M+H⁺, 100)。

【0271】

30

[2-{4-[2S-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1R-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸メチルエステル：¹H NMR (MeOH, 300 MHz) δ 7.19~7.03 (m, 6H)、6.94~6.80 (m, 2H)、5.26 (q, 2H, J=5.90 Hz)、4.68 (t, 1H, J=7.31 Hz)、4.58 (t, 1H, J=6.65 Hz)、3.94~3.78 (m, 4H)、3.48 (s, 3H)、3.24~2.74 (m, 4H)、1.93 (s, 6H)、1.14~1.03 (m, 2H)、1.01 (q, 2H, J=3.357 Hz)、0.63 (s, 3H)；MS (ESI) m/z 589 (M+H⁺, 100)。

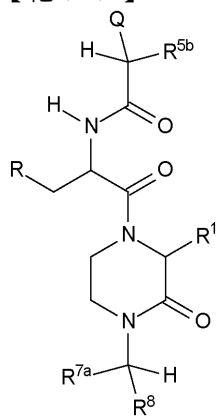
【0272】

40

カテゴリーIIの第3の態様は、次式を有する骨格をもつ類似体を含む：

【0273】

【化 9 9】



10

式中、Rは 本明細書にて上述されるような置換又は非置換アリール単位であり、R¹、R^{5b}、R^{7a}、R⁸及びQの非限定例は、本明細書の以下で表Vにて定義される。

【0 2 7 4】

【表 5 - 1】

(表V)

番号	R ¹	R ^{5b}	Q	R ^{7a}	R ⁸
428	メチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
429	エチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
430	プロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
431	イソプロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
432	シクロプロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
433	シクロプロピルメチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
434	アリル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
435	メチル	-H	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
436	エチル	-H	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
437	プロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
438	イソプロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
439	シクロプロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
440	シクロプロピルメチル	-H	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
441	アリル	-H	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
442	メチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
443	エチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
444	プロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
445	イソプロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
446	シクロプロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
447	シクロプロピルメチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
448	アリル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
449	メチル	-H	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
450	エチル	-H	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
451	プロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
452	イソプロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
453	シクロプロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
454	シクロプロピルメチル	-H	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
455	アリル	-H	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
456	メチル	-H	-H	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
457	エチル	-H	-H	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
458	プロピル	-H	-H	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
459	イソプロピル	-H	-H	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
460	シクロプロピル	-H	-H	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
461	シクロプロピルメチル	-H	-H	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
462	アリル	-H	-H	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
463	メチル	-H	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
464	エチル	-H	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
465	プロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
466	イソプロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
467	シクロプロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
468	シクロプロピルメチル	-H	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
469	アリル	-H	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
470	メチル	-H	-H	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
471	エチル	-H	-H	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
472	プロピル	-H	-H	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
473	イソプロピル	-H	-H	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
474	シクロプロピル	-H	-H	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
475	シクロプロピルメチル	-H	-H	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
476	アリル	-H	-H	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
477	メチル	-H	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
478	エチル	-H	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
479	プロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
480	イソプロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
481	シクロプロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
482	シクロプロピルメチル	-H	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
483	アリル	-H	-CH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
484	メチル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル

10

20

30

40

【表 5 - 2】

(表 V の続き)

番号	R ¹	R ^{5b}	Q	R ^{7a}	R ⁸
485	エチル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
486	プロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
487	イソプロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
488	シクロプロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
489	シクロプロピルメチル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
490	アリル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
491	メチル	-H	-H	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
492	エチル	-H	-H	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
493	プロピル	-H	-H	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
494	イソプロピル	-H	-H	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
495	シクロプロピル	-H	-H	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
496	シクロプロピルメチル	-H	-H	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
497	アリル	-H	-H	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
498	メチル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
499	エチル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
500	プロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
501	イソプロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
502	シクロプロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
503	シクロプロピルメチル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
504	アリル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
505	メチル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
506	エチル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
507	プロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
508	イソプロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
509	シクロプロピル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
510	シクロプロピルメチル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
511	アリル	-H	-CH ₃	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル

10

20

カテゴリー I I の第 3 の態様を含む化合物を、カテゴリー I を含む最終類似体から、例えば表 I からの類似体 9 に対応する 18 のような化合物を出発物質として利用して、以下のスキーム V I に従って適して調製できる。

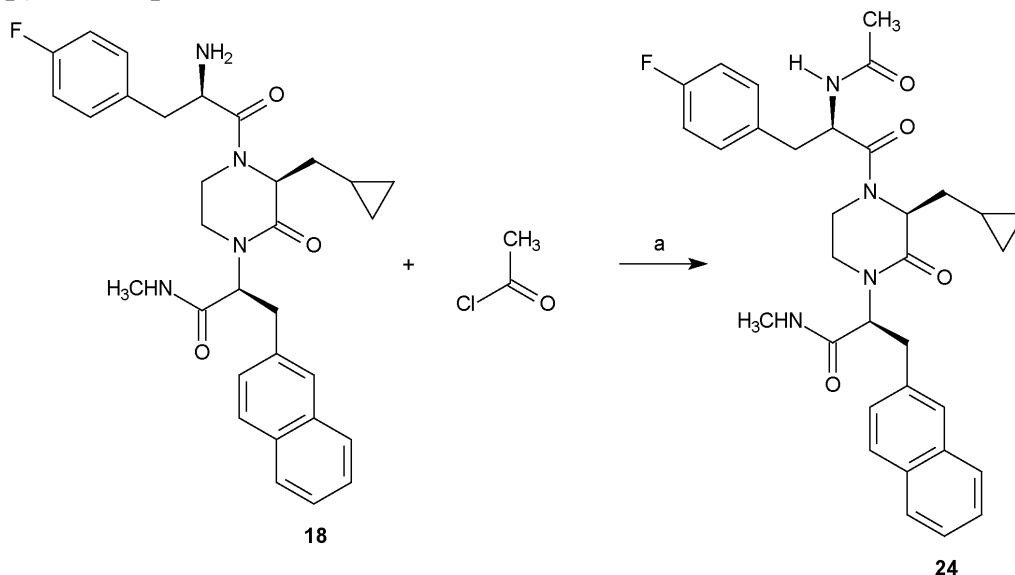
30

【0276】

(スキーム V I)

【0277】

【化100】



40

試薬及び条件：(a) TEA、CH₂Cl₂；0℃、3時間。

【0278】

50

(実施例6)

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド (24)

【0279】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -3-シクロプロピル-メチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド (24) の調製: 2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド、10
18、(100mg、0.155mmol) 及びトリエチルアミン (20mg、0.2mmol) の CH_2Cl_2 (5mL) の 0℃ 溶液に、塩化アセチル (13.4mg、0.17mmol) を滴下する。反応物を室温まで加温させ、1時間攪拌させる。反応物を CH_2Cl_2 (10mL) で希釈し、水、次いでブラインで抽出し、乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得て、それをシリカゲルで精製し、所望の生成物を得る。 ^{13}C NMR (CDCl_3 、75MHz)、170.12、169.90、169.82、169.49、169.35、167.70、134.07、133.67、132.57、131.64、128.65、127.83、127.80、127.70、127.51、127.23、127.15、126.64、126.15、115.87、115.79、115.60、115.51、58.65、57.40、56.61、56.43、50.61、50.09、42.76、41.96、41.55、39.84、38.39、37.77、36.89、34.65、34.09、26.59、23.26、23.07、7.20、7.12、4.83、4.69、4.45; MS、(ES-MS) m/z 573 (M+1)。

【0280】

カテゴリー I I のこの態様の他の非限定例は以下を含む:

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。 ^1H -NMR (CDCl_3 、300MHz) 7.82~7.90 (m、3H)、7.2~7.55 (m、6H)、7.00~7.14 (m、2H)、5.12~5.18 (m、1H)、2.80~3.45 (m、8H)、2.60~2.70 (m、3H)、2.10~2.15 (m、5H)、1.75~1.90 (m、3H)、1.59~1.70 (m、2H)、1.0~1.30 (m、2H)、0.80~0.90 (m、3H); MS (ES-MS) m/z 547 (M+1)。

【0281】

2- {4- [3- (4-クロロフェニル) -2- (2-メチルアミノ-アセチルアミノ) -プロピオニル] -3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。 ^1H NMR (CDCl_3 、300MHz) 7.00~8.00 (m、11H)、5.01 (m、1H)、4.64 (t、1H、J=6.6Hz)、2.60~3.80 (m、17H)、1.20~1.40 (m、2H)、0.31 (t、J=7.2Hz、3H); MS (ES-MS) m/z 592 (M+1)。

【0282】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-シクロプロピル-3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl_3 、300MHz) δ 7.84~7.71 (m、3H)、7.56 (s、1H)、7.51~7.39 (m、3H)、7.15~7.04 (m、2H)、6.99~6.88 (m、2H) 6.50 (t、1H、J=11.67Hz) 6.29 (d、1H、J=2.37Hz) 5.32 (q、1H、J=6.70Hz) 5.04~4.87 (m、1H) 4.73 50

(t、1H、J=6.65Hz) 3.53~3.14 (m、4H) 2.97~2.63 (m、4H) 1.99 (s、1H) 1.95 (s、3H) 1.14 (p、3H、J=18.236Hz) 0.88~0.58 (m、4H) 0.49 (q、4H、J=10.755Hz)。

【0283】

2- {3-シクロプロピルメチル-4- [3-(R)- (4-フルオロフェニル)-2-(S)- (2-メチルアミノ-アセチルアミノ)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl₃、300MHz) δ 7.97 (d、1H、J=7.40) 7.78~7.61 (m、3H) 7.53 (s、1H) 7.46~7.33 (m、3H) 7.06 (q、2H、J=5.33Hz) 6.97 (q、2H、J=3.14Hz) 6.91~6.79 (m、1H) 6.33~6.18 (m、1H) 5.42 (q、1H、J=6.86Hz) 5.29 (q、1H、J=6.88Hz) 5.03 (d、1H、J=7.75Hz) 4.92 (d、1H、J=7.49Hz) 4.73 (t、1H、5.32) 3.37~2.94 (m、2H) 2.60~2.70 (m、2H) 2.63 (d、3H、J=6.07Hz) 1.32~1.21 (m、1H) 1.08 (d、2H、J=6.59Hz) 1.00 (q、4H、J=6.570Hz) 0.21~0.18 (m、4H) MS (ESI) m/z 629 (M+H⁺、100)。

10

【0284】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3-(R)- (4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-3-(S)-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-ブチル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl₃、300MHz) δ 7.61~7.46 (m、3H) 7.38~7.32 (m、1H) 7.28~7.17 (m、2H) 7.09~7.04 (m、1H) 6.89~6.79 (m、2H) 6.72~6.64 (m、2H) 5.13~5.02 (m、1H) 4.79~4.63 (m、1H) 4.53 (t、1H、J=6.64Hz) 3.47~3.31 (m、2H) 3.25~2.84 (m、4H) 2.69~2.46 (m、4H) 1.67 (s、3H) 1.26~1.12 (m、2H) 1.07~0.89 (m、4H) 0.67~0.58 (m、3H) 0.53~0.40 (m、2H) 0.31~0.23 (m、3H) MS (ESI) m/z 602 (M+H⁺、100)。

20

30

【0285】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3-(R)- (4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-3-(S)-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-ベンジル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl₃、300MHz) δ 7.78~7.61 (m、3H) 7.53~7.46 (m、1H) 7.42~7.32 (m、2H) 7.16~7.08 (m、3H) 7.03~6.98 (m、3H) 6.33~6.25 (m、1H) 6.00 (d、1H、J=8.24) 5.32~5.21 (m、2H) 4.70 (t、1H、J=6.70Hz) 4.42~4.08 (m、2H) 3.61~3.05 (m、6H) 2.82 (d、2H、J=7.21Hz) 1.79 (s、3H) 1.21~1.08 (m、2H) 0.73~0.58 (m、2H) 0.49~0.38 (m、3H) MS (ESI) m/z 636 (M+H⁺、100)。

40

【0286】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3-(R)- (4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-(S)-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl₃、300MHz) δ 7.69~7.58 (m、3H) 7.46 (s、1H) 7.38~7.29 (m、2H) 7.01~6.89 (m、3H) 6.84~6.75 (m、2H) 6.13 (d、1H、J=8.85Hz) 5.70 (d、1H、J=7.29Hz) 4.98~4.82 (m、2H) 4.74 (t、1H、J=5.82Hz) 3.99~3.83 (m、2H) 3.78~3.59 (m、2H) 3.33~3.09 (m、4

50

H) 2.95~2.72 (m, 2H) 1.75 (s, 3H) 1.48 (s, 6H) 1.06~0.92 (m, 5H) MS (ESI) m/z 600 (M+H⁺, 100)。

【0287】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R) - (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3- (S) -シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.68~7.52 (m, 3H) 7.43 (s, 1H) 7.36~7.24 (m, 3H) 6.92 (d, 2H, J=19.21Hz) 6.83 (d, 2H, J=14.83Hz) 6.07 (d, 1H, J=7.72Hz) 5.72 (d, 1H, J=6.89Hz) 5.17~5.09 (m, 2H) 4.69 (t, 1H, J=5.92Hz) 3.94~3.70 (m, 1H) 3.33~3.01 (m, 4H) 2.92~2.58 (m, 4H) 1.75 (s, 2H) 1.71 (s, 3H) 1.43 (s, 6H) 1.08~0.83 (m, 5H) MS (ESI) m/z 617 (M+H⁺, 100)。

10

【0288】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R) - (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3- (S) -イソブチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミドの調製: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.83~7.71 (m, 3H) 7.58 (s, 1H) 7.53~7.41 (m, 3H) 7.33~7.19 (m, 2H) 7.10~6.98 (m, 2H) 6.05 (d, 1H, J=8.20Hz) 5.94 (d, 1H, J=7.75Hz) 5.37~5.19 (m, 1H) 4.12~3.98 (m, 2H) 3.62~3.49 (m, 1H) 3.38~3.04 (m, 4H) 2.91 (d, 2H, J=7.22Hz) 2.84~2.74 (m, 2H) 1.94 (s, 1H) 1.89 (s, 2H) 1.18~1.04 (m, 6H) MS (ESI) m/z 618 (M+H⁺, 100)。

20

【0289】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R) - (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3- (S) -イソプロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.82~7.71 (m, 3H) 7.58 (s, 1H) 7.49~7.41 (m, 2H) 7.28~7.18 (m, 3H) 7.14~7.06 (m, 2H) 6.07~5.94 (m, 2H) 5.14~4.99 (m, 1H) 5.09~4.99 (m, 1H) 4.68 (d, 1H, J=7.050Hz) 4.08~3.96 (m, 1H) 3.78~3.57 (m, 2H) 3.49~3.21 (m, 4H) 3.09~2.84 (m, 2H) 2.76~2.68 (m, 1H) 1.86 (s, 3H) 1.64 (s, 6H) 1.09 (t, 6H, J=6.577Hz) MS (ESI) m/z 605 (M+H⁺, 100)。

30

【0290】

2-アミノ-N- [2- [2- (S) -シクロプロピルメチル-4- (1-イソプロピルカルバモイル-2- (S) -ナフタレン-2-イル-エチル) -3-オキソ-ピペラジン-1-イル] -1R- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -2-エチル-ブチルアミド: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.81~7.67 (m, 3H) 7.58 (s, 1H) 7.49~7.38 (m, 2H) 7.22~7.12 (m, 1H) 7.08~7.00 (m, 1H) 6.99~6.87 (m, 3H) 6.32 (t, 1H, J=9.62Hz) 5.5 (q, 1H, J=6.23Hz) 5.38 (q, 1H, J=6.89Hz) 4.81 (t, 1H, J=5.31Hz) 4.11~3.89 (m, 1H) 3.61~3.04 (m, 4H) 3.00~2.91 (m, 2H) 2.89~2.78 (m, 2H) 2.03~1.74 (m, 6H) 1.42~1.30 (m, 1H) 1.22~0.98 (m, 6H) 0.95~0.75 (m, 6H) 0.10~0.03 (m, 5H) MS (ESI) m/z 671 (M+H⁺, 100)。

40

【0291】

50

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R)- (4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-2-オキソ-3- (S)-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S)- (1H-インドール-2-イル)-N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, $J=7.72$ Hz), 7.49~6.86 (m, 8H), 6.47 (d, 1H, $J=8.02$ Hz), 5.37~5.24 (m, 1H), 5.02~4.91 (m, 1H), 4.79 (t, 1H, $J=6.53$ Hz), 3.32~3.08 (m, 4H), 2.93 (d, 2H, $J=7.31$ Hz), 2.84 (d, 2H, $J=4.76$ Hz), 2.76 (d, 3H, $J=4.61$ Hz), 1.95 (s, 3H), 1.39~1.22 (m, 2H), 0.94~0.80 (m, 2H), 0.78~0.68 (m, 3H)。

10

【0292】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R)- (4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-2-オキソ-3- (S)-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3- (S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.84~7.68 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.52~7.41 (m, 2H), 7.16~6.88 (m, 5H), 6.37~6.20 (m, 1H), 6.01~5.80 (m, 1H), 5.34~5.23 (m, 1H), 5.03~4.72 (m, 2H), 4.16~3.94 (m, 1H), 3.50~3.07 (m, 4H), 2.91 (d, 2H, $J=7.50$ Hz), 2.85 (d, 2H, $J=6.95$ Hz), 1.92 (s, 3H), 1.18~1.02 (m, 10H), 0.54~0.45 (m, 3H); MS (ESI) m/z 589 ($M+H^+$, 100)。

20

【0293】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R)- (4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-3- (S)-イソブチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3- (S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.83~7.70 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.52~7.40 (m, 2H), 7.14~7.02 (m, 3H), 6.98~6.86 (m, 2H), 6.05 (d, 1H, $J=8.30$ Hz), 5.94 (d, 1H, $J=7.57$ Hz), 5.35~5.20 (m, 2H), 5.00~4.82 (m, 1H), 4.10~3.85 (m, 1H), 3.58~3.05 (m, 4H), 2.94~2.83 (m, 2H), 2.79~2.68 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.17~0.59 (m, 9H); MS (ESI) m/z 603 ($M+H^+$, 100)。

30

【0294】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R)- (4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-3- (S)-イソプロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3- (S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.82~7.70 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.49~7.41 (m, 2H), 7.17~7.08 (m, 2H), 7.02~6.88 (m, 3H), 6.29 (d, 1H, $J=7.65$ Hz), 6.03 (t, 1H, $J=9.05$ Hz), 5.34~5.19 (m, 1H), 5.09~4.98 (m, 1H), 4.67 (d, 1H, $J=6.97$ Hz), 4.24~3.93 (m, 2H), 3.78~3.53 (m, 2H), 3.41~3.13 (m, 2H), 3.09~2.69 (m, 2H), 2.02~1.83 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.12~1.02 (m, 6H); MS (ESI) m/z 589 ($M+H^+$, 100)。

40

【0295】

シクロプロパンカルボン酸 [2- [2- (S)-シクロプロピルメチル-4- (S)- (1-イソプロピル-カルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-ピペラジン-1-イル]-1- (R)- (4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド: ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.812~7.68 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.52~7.39 (m, 3H), 7.34~7.28 (m,

50

2 H) 7. 14 ~ 7. 01 (m, 2 H) 6. 97 ~ 6. 87 (m, 2 H) 6. 18 (d, 1 H, J = 8. 36 Hz) 5. 86 (d, 1 H, J = 7. 37) 5. 12 ~ 4. 95 (m, 1 H) 4. 87 (t, 1 H, J = 5. 87) 4. 10 ~ 3. 92 (m, 1 H) 3. 84 ~ 3. 70 (m, 1 H) 3. 42 ~ 2. 97 (m, 4 H) 3. 05 ~ 2. 94 (m, 2 H) 2. 90 ~ 2. 79 (m, 2 H) 1. 73 (s, 8 H) 1. 24 ~ 1. 02 (m, 5 H) 0. 92 ~ 0. 81 (m, 1 H) 0. 78 ~ 0. 66 (m, 2 H) MS (ESI) m/z 627 (M+H⁺, 100)。

【0296】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R)- (4-クロロフェニル)-プロピオニル]-3- (S)-シクロヘキシルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3S-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7. 82 ~ 7. 70 (m, 3 H) 7. 58 (s, 1 H) 7. 54 ~ 7. 39 (m, 2 H) 7. 36 ~ 7. 19 (m, 3 H) 7. 12 ~ 7. 05 (m, 2 H) 6. 06 (d, 1 H, J = 8. 17 Hz) 5. 97 (d, 1 H, J = 7. 55 Hz) 5. 36 ~ 5. 17 (m, 2 H) 5. 00 ~ 4. 84 (m, 1 H) 4. 10 ~ 3. 92 (m, 1 H) 3. 39 ~ 3. 02 (m, 4 H) 2. 91 (d, 2 H, J = 7. 13 Hz) 2. 88 ~ 2. 75 (m, 2 H) 1. 87 (s, 3 H) 1. 73 ~ 1. 40 (m, 11 H) 1. 18 ~ 0. 87 (m, 11 H) MS (ESI) m/z 660 (M+H⁺, 100)。

【0297】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R)- (4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3- (S)-ブチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3- (S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7. 75 ~ 6. 70 (m, 11 H) 6. 14 (d, 1 H, J = 7. 56 Hz) 5. 94 (d, 1 H, J = 8. 13 Hz) 5. 29 ~ 5. 10 (m, 1 H) 4. 95 ~ 4. 60 (m, 2 H) 4. 09 ~ 3. 82 (m, 1 H) 3. 60 ~ 3. 04 (m, 4 H) 2. 91 ~ 2. 58 (m, 4 H) 1. 89 ~ 1. 41 (m, 5 H) 1. 22 ~ 0. 46 (m, 13 H) MS (ESI) m/z 603 (M+H⁺, 100)。

【0298】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R)- (4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-3- (S)-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3- (S)-ナフタレン-1-イル-プロピオンアミド: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8. 04 ~ 6. 70 (m, 11 H) 6. 65 (d, 1 H, J = 11. 0 Hz) 6. 34 (d, 1 H, J = 8. 21 Hz) 5. 46 ~ 5. 32 (m, 1 H) 5. 01 ~ 4. 88 (m, 1 H) 4. 62 (t, 1 H, J = 6. 86 Hz) 3. 70 ~ 3. 42 (m, 4 H) 3. 32 ~ 3. 12 (m, 4 H) 2. 92 (d, 3 H, J = 7. 74 Hz) 2. 86 ~ 2. 72 (m, 3 H) 2. 66 (d, 2 H, J = 4. 60 Hz) 1. 28 ~ 0. 78 (m, 4 H)。

【0299】

2- {3- (S)-シクロプロピルメチル-4- [3- (R)- (4-フルオロフェニル)-2- (2-メトキシ-アセチルアミノ)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3- (S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7. 80 ~ 7. 68 (m, 3 H) 7. 58 (s, 1 H) 7. 48 ~ 7. 41 (m, 2 H) 7. 17 ~ 7. 05 (m, 3 H) 6. 98 ~ 6. 88 (m, 2 H) 5. 89 (t, 2 H, J = 9. 03 Hz) 5. 44 (q, 1 H, J = 12. 67 Hz) 5. 32 ~ 5. 23 (m, 1 H) 5. 11 ~ 5. 01 (m, 2 H) 4. 86 (t, 1 H, J = 5. 82 Hz) 4. 12 ~ 3. 98 (m, 2 H) 3. 87 ~ 3. 72 (m, 2 H) 3. 37 (d, 3 H, J = 7. 07 Hz) 3. 08 ~ 2. 98 (m, 2 H) 2. 91 ~ 2. 82 (m, 2 H) 2. 04 (s, 6 H) 1. 41 ~ 1. 29 (m, 2 H) 1. 17 (d, 4 H, J = 6. 083 Hz) 1. 09 (t, 1 H, J = 5. 435 Hz) MS (ESI) m/z 630 (M+H⁺, 100)。

【0300】

2- {3- (S)-シクロプロピルメチル-4- [2- (2, 2-ジフルオロアセチルアミノ)-3- (R)- (4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソペペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3- (S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.81~7.68 (m, 3H) 7.58 (s, 1H) 7.49~7.41 (m, 2H) 7.14~7.02 (m, 3H) 6.98~6.89 (m, 2H) 5.98 (d, 1H, $J=1.22$ Hz) 5.81 (d, 1H, $J=1.09$ Hz) 5.63 (d, 1H, $J=1.06$ Hz) 5.38 (q, 1H, $J=6.63$ Hz) 5.28 (q, 1H, $J=7.00$ Hz) 5.12~4.93 (m, 1H) 4.84 (t, 1H, $J=5.96$ Hz) 3.54~3.15 (m, 4H) 3.07~2.98 (m, 2H) 2.97~2.84 (m, 2H) 1.16 (d, 2H, $J=6.552$ Hz) 1.08 (t, 6H, $J=5.804$ Hz) 0.18~0.12 (m, 5H) MS (ESI) m/z 636 ($M+H^+$, 100)。

10

【0301】

2- {4- [2- (2-シアノアセチルアミノ)-3- (R)- (4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3- (S)-シクロプロピルメチル-2-オキソペペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3- (S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.76~7.58 (m, 3H) 7.53 (s, 1H) 7.44~7.30 (m, 3H) 7.28~7.18 (m, 2H) 7.03 (q, 2H, $J=5.31$ Hz) 6.95~6.78 (m, 1H) 6.28 (d, 1H, $J=7.72$ Hz) 6.18 (d, 1H, $J=7.56$ Hz) 5.45 (q, 1H, $J=6.84$ Hz) 5.12~4.98 (m, 1H) 4.72 (t, 1H, $J=5.55$ Hz) 3.94~3.77 (m, 2H) 3.48~2.65 (m, 6H) 1.49 (s, 6H) 1.38 (s, 6H) 1.05 (t, 1H, $J=6.552$ Hz) 0.97 (q, 4H, $J=3.723$ Hz) MS (ESI) m/z 643 ($M+H^+$, 100)。

20

【0302】

2- {3-シクロプロピルメチル-4- [3- (R)- (4-フルオロフェニル)-2S- (2-メチルアミノアセチルアミノ)-プロピオニル]-2-オキソペペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3- (S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.97 (d, 1H, $J=7.40$) 7.78~7.61 (m, 3H) 7.53 (s, 1H) 7.46~7.33 (m, 3H) 7.06 (q, 2H, $J=5.33$ Hz) 6.97 (q, 2H, $J=3.14$ Hz) 6.91~6.79 (m, 1H) 6.33~6.18 (m, 1H) 5.42 (q, 1H, $J=6.86$ Hz) 5.29 (q, 1H, $J=6.88$ Hz) 5.03 (d, 1H, $J=7.75$ Hz) 4.92 (d, 1H, $J=7.49$ Hz) 4.73 (t, 1H, 5.32) 3.37~2.94 (m, 2H) 2.60~2.70 (m, 2H) 2.63 (d, 3H, $J=6.07$ Hz) 1.32~1.21 (m, 1H) 1.08 (d, 2H, $J=6.59$ Hz) 1.00 (q, 4H, $J=6.570$ Hz) 0.21~0.18 (m, 4H) MS (ESI) m/z 629 ($M+H^+$, 100)。

30

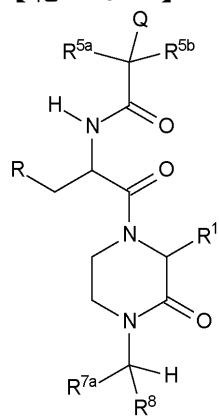
【0303】

カテゴリー I I の第 4 の態様は、次式を有する骨格をもつ類似体を含む：

40

【0304】

【化 1 0 1】



10

式中、Rは本明細書にて上述されるような置換又は非置換アリール単位であり、R¹、R⁴、R^{5b}、R⁸及びQの非限定例は、本明細書の以下で表V Iにて定義される。

【0 3 0 5】

【表 6 - 1】

(表 V I)

番号	R ¹	R ^{7a}	R ^{5a}	R ^{5b}	Q	R ⁸
511	メチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
512	エチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
513	プロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
514	イソプロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
515	シクロプロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
516	シクロプロピルメチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
517	アリル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
518	メチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
519	エチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
520	プロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
521	イソプロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
522	シクロプロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
523	シクロプロピルメチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
524	アリル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
525	メチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
526	エチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
527	プロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
528	イソプロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
529	シクロプロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
530	シクロプロピルメチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
531	アリル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
532	メチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
533	エチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
534	プロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
535	イソプロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
536	シクロプロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
537	シクロプロピルメチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
538	アリル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
539	メチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
540	エチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
541	プロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
542	イソプロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
543	シクロプロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
544	シクロプロピルメチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
545	アリル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
546	メチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
547	エチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
548	プロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
549	イソプロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
550	シクロプロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
551	シクロプロピルメチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
552	アリル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
553	メチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
554	エチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
555	プロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
556	イソプロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
557	シクロプロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
558	シクロプロピルメチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
559	アリル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
560	メチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
561	エチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
562	プロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
563	イソプロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
564	シクロプロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
565	シクロプロピルメチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
566	アリル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
567	メチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル

10

20

30

40

【表 6 - 2】

(表 V I の続き)

番号	R ¹	R ^{7a}	R ^{5a}	R ^{5b}	Q	R ⁸
568	エチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
569	プロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
570	イソプロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
571	シクロプロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
572	シクロプロピルメチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
573	アリル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
574	メチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
575	エチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
576	プロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
577	イソプロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
578	シクロプロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
579	シクロプロピルメチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
580	アリル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
581	メチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
582	エチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
583	プロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
584	イソプロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
585	シクロプロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
586	シクロプロピルメチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
587	メチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
588	エチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
589	プロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
590	イソプロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
591	シクロプロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
592	シクロプロピルメチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
593	アリル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル

10

20

カテゴリー I I の第 4 の態様を含む化合物を、本明細書にて以下のスキーム V I I に概要されるように、15 のような中間体化合物から出発して適して調製できる。

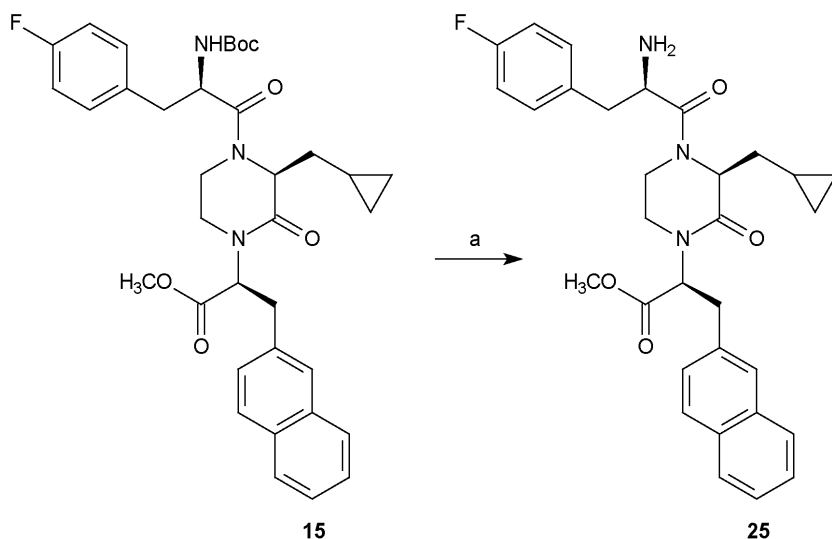
【0307】

(スキーム V I I)

【0308】

30

【化102】

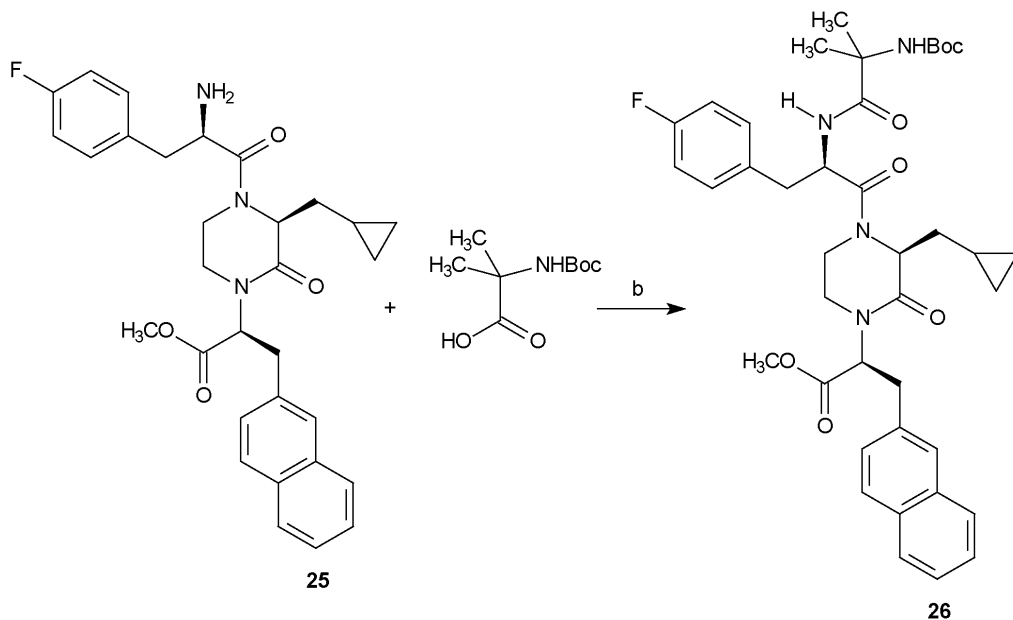


40

試薬及び条件：(a) TFA / アニソール / CH₂Cl₂ ; 室温、3 分間。

【0309】

【化 1 0 3】



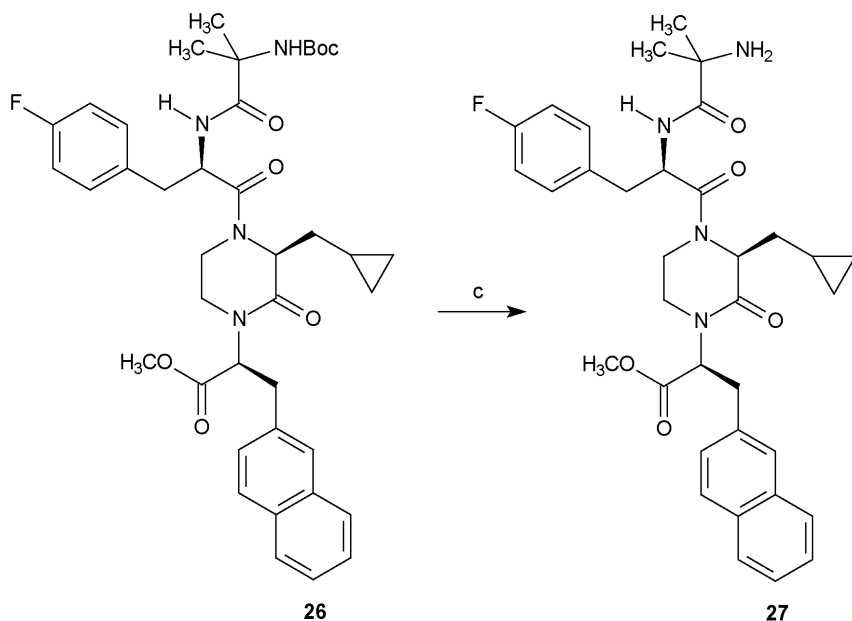
10

試薬及び条件：（b）EDCI、HOBT、NMM；室温、3時間。

【0310】

20

【化 1 0 4】



30

試薬及び条件：（c）TFA／アニソール／CH₂Cl₂；室温、3分間。

【0311】

40

（実施例7）

2-〔4-〔2-（2-アミノ-2-メチル（mmethyl）-プロピオニルアミノ）-3-（4-フルオロフェニル）プロピオニル〕-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル（27）

【0312】

2-〔4-〔2-アミノ-3-（4-フルオロフェニル）プロピオニル〕-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル（25）の調製：2-〔4-〔2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-（4-フルオロフェニル）-プロピオニル〕-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル（26）の調製：2-〔4-〔2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-（4-フルオロフェニル）-プロピオニル〕-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル（27）

50

ル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、15、(531mg、0.842mmol)の溶液を、TFA/アニソール/CH₂Cl₂(45:5:50、10mL)の混合物に溶解する。反応混合物を3分間攪拌し、減圧下で濃縮して、残渣を逆相HPLCで精製し、所望の化合物のTFA塩を得た。

【0313】

2-{4-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(26)の調製：2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、25、(37mg、0.068mmol)のDMF(1mL)溶液に、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-プロピオン酸(202mg、0.079mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(20mg、0.148mmol)、N-メチルモルホリン(41mg、0.41mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(16mg、0.083mmol)を連続的に添加する。反応混合物を3時間攪拌し、水性NH₄Clでクエンチし、酢酸エチルで数回抽出する。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、それをシリカゲル(CH₂Cl₂/CH₃OH、13:1)で精製し、所望の生成物を得る。

10

20

【0314】

2-{4-[2-(2-アミノ-2-メチル(mmethyl)-プロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(27)の調製：2-{4-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-プロピオニル-アミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、26、(45mg、0.063mmol)の溶液を、TFA/アニソール/CH₂Cl₂(45:5:50、2mL)の混合物に溶解する。反応混合物を3分間攪拌し、減圧下で濃縮して、残渣を逆相HPLCで精製し、所望の化合物のTFA塩を得る。

30

【0315】

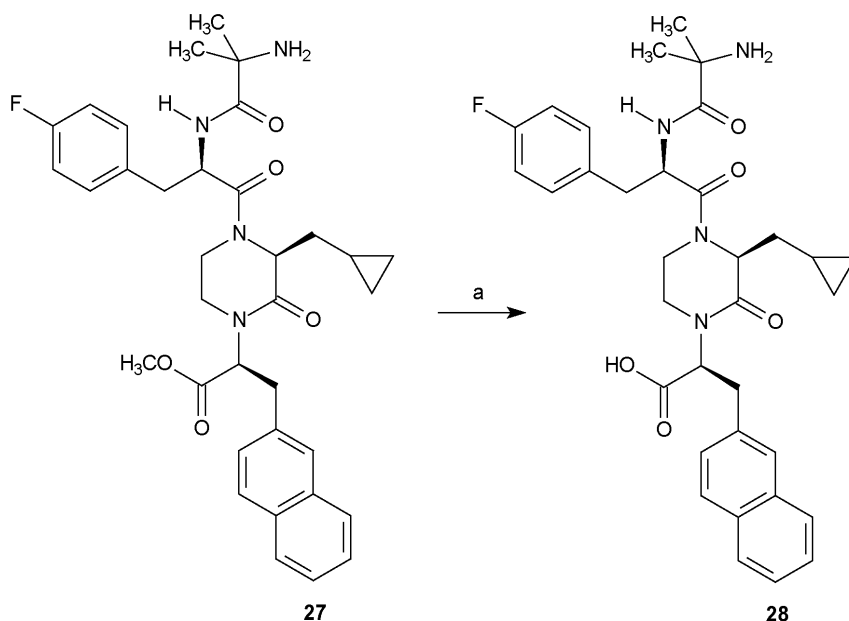
カテゴリーIIの第4の態様のさらなる組を、カルボキシであるR^{7a}単位に関するものであり、これはスキームVIIIIに概要されるように、対応するエステルから調製できる。

【0316】

(スキームVIIII)

【0317】

【化 105】



10

試薬及び条件：(a) LiOH、THF/MeOH/H₂O；室温、4時間。

【0318】

20

(実施例8)

2- { 4- [2- (2-アミノ-2-メチル (mmethyl) -プロピオニルアミノ) - 3-
- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] - 3-シクロプロピルメチル-2-オキソ
-ピペラジン-1-イル} - 3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸 (28)

2- { 4- [2- (2-アミノ-2-メチル (mmethyl) -プロピオニルアミノ) - 3-
 - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] - 3-シクロプロピルメチル-2-オキソ
 -ピペラジン-1-イル} - 3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸 (28) の調製：
 2- { 4- [2- (2-アミノ-2-メチル (mmethyl) -プロピオニルアミノ) - 3-
 - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] - 3-シクロプロピルメチル-2-オキソ
 -ピペラジン-1-イル} - 3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、2
 7、(518mg、0.842mmol) のTHF (5mL) / CH₃OH (1mL) /
 H₂O (2mL) の混合物溶液に、LiOH (100mg、4.17mmol) を添加す
 る。反応混合物を4時間攪拌した後、1NのHClでpH3まで酸性化し、EtOAcで
 数回抽出する。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、高
 真空下で乾燥させて、定量的収率の遊離酸を得る。

30

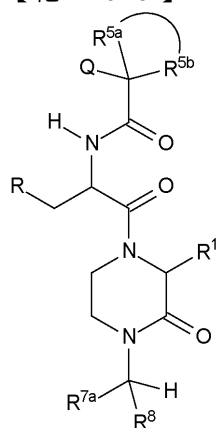
【0319】

カテゴリーIIのメラノコルチン受容体リガンドの第5の態様は、R^{5a}及びR^{5b}が一緒
 になって、3～10個の原子を有する炭素環又は複素環を形成するような化合物に関する
 ものであり、前記化合物は、次式を有する一般骨格を有する：

【0320】

40

【化 1 0 6】



式中、Rは、本明細書にて上述されるような置換又は非置換アリール単位であり、 R^1 、 $\text{R}^{5a}/\text{R}^{5b}$ 環、 R^{7a} 、 R^8 及びQの非限定例は、本明細書にて以下で表VIIにて定義される。1, 2, 3, 4-THN-2-イルは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチレン-2-イルを表す。

【0 3 2 1】

【表 7 - 1】

(表 V I I)

番号	R ¹	R ^{5a} /R ^{5b} 環	Q	R ^{7a}	R ⁸
594	-CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
595	-CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
596	-CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
597	-CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
598	-CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
599	-CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
600	-CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
601	-CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
602	-CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
603	-CH ₂ CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
604	-CH ₂ CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
605	-CH ₂ CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
606	-CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
607	-CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
608	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
609	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
610	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
611	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
612	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
613	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
614	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
615	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
616	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
617	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
618	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
619	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
620	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
621	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
622	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
623	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
624	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
625	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
626	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
627	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
628	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
629	-CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
630	-CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
631	-CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
632	-CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
633	-CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
634	-CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
635	-CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
636	-CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
637	-CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
638	-CH ₂ CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
639	-CH ₂ CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
640	-CH ₂ CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
641	-CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
642	-CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
643	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
644	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
645	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
646	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
647	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
648	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
649	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
650	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル

10

20

30

40

【表 7 - 2】

(表 V I I の続き)

番号	R ¹	R ^{5a} /R ^{5b} 環	Q	R ^{7a}	R ⁸
651	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
652	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
653	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
654	-CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
655	-CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
656	-CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
657	-CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
658	-CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
659	-CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
660	-CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
661	-CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
662	-CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
663	-CH ₂ CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
664	-CH ₂ CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
665	-CH ₂ CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
666	-CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
667	-CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
668	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
669	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
670	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
671	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
672	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
673	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
674	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
675	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
676	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
677	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
678	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
679	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
680	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
681	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
682	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
683	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
684	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
685	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
686	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
687	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
688	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
689	-CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
690	-CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
691	-CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
692	-CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
693	-CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
694	-CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
695	-CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
696	-CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
697	-CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
698	-CH ₂ CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
699	-CH ₂ CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
700	-CH ₂ CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
701	-CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
702	-CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
703	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
704	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
705	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
706	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
707	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル

10

20

30

40

【表 7 - 3】

(表 V I I の続き)

番号	R ¹	R ^{5a} /R ^{5b} 環	Q	R ^{7a}	R ⁸
708	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
709	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
710	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
711	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
712	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
713	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル

カテゴリー I I メラノコルチン受容体リガンドの第 5 の態様を含む化合物を、本明細書の以下でスキーム I X にて概要されるように、中間体化合物 18 から出発して適して調製

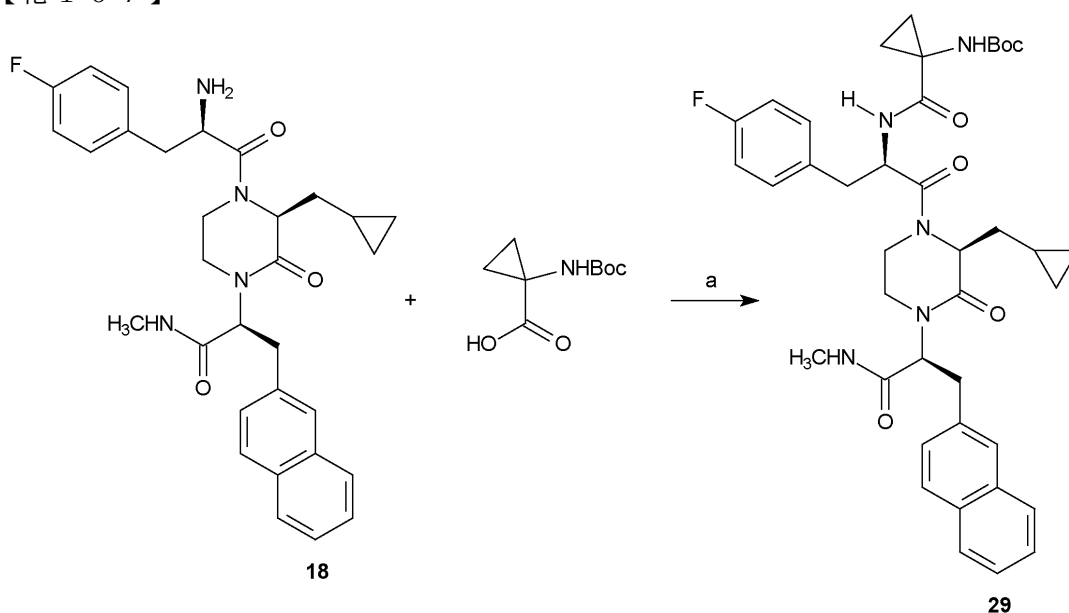
10

【0324】

(スキーム I X)

【0325】

【化107】



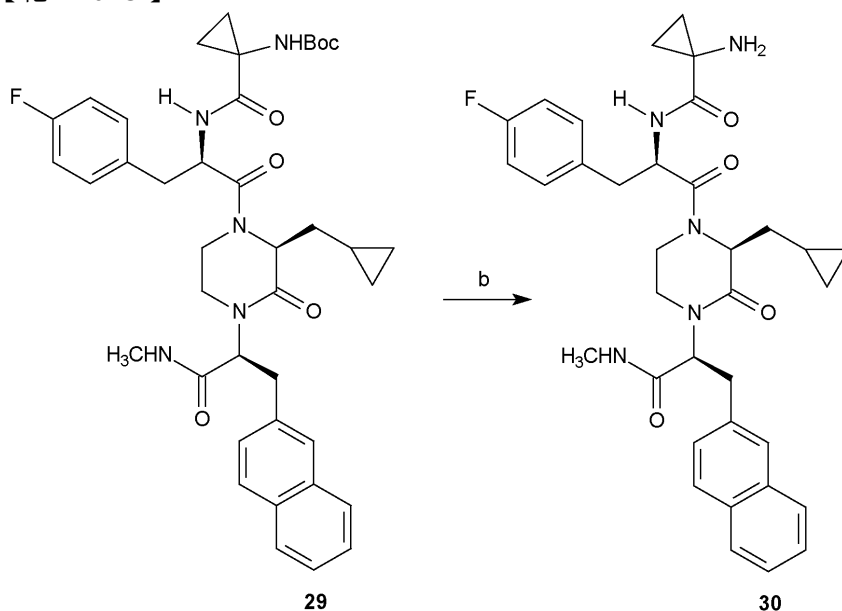
20

30

試薬及び条件：(a) EDCI、HOBT、NMM；室温、3 時間。

【0326】

【化108】



40

50

試薬及び条件：(b) TFA／アニソール／CH₂Cl₂；室温、1時間。

【0327】

(実施例9)

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2-[2-シクロプロピルメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イルエチル)ピペラジン-1-イル]-1-(4フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド (30)

【0328】

{1-[2-[2-シクロプロピルメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イルエチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]シクロプロピル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル (29) の調製：2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド、18、(62 mg、0.12 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 (28.5 mg、0.14 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (36 mg、0.266 mmol)、N-メチルモルホリン (74 mg、0.74 mmol) 及び1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド (29 mg、0.15 mmol) を連続的に添加する。反応混合物を3時間攪拌し、水性NH₄Cl でクエンチし、酢酸エチルで数回抽出する。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、それをシリカゲル (CH₂Cl₂/CH₃OH、1 10 20 3：1) で精製し、所望の生成物を得る。

【0329】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2-[2-シクロプロピルメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イルエチル)ピペラジン-1-イル]-1-(4フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド (30) の調製：{1-[2-[2-シクロプロピルメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イルエチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]シクロプロピル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル、29、(63 mg、0.09 mmol) を、TFA／アニソール／CH₂Cl₂ (45：5：5 0、2 mL) 混合物に溶解した。反応混合物を1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、残渣を 30 逆相HPLC精製で精製し、所望の化合物のTFA塩を得た。

【0330】

N-[2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-イソニコチンアミドHCl：¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 9.01 (br s、2H)、8.32 (d、2H、J=5.7 Hz)、7.39~7.31 (m、6H)、7.04 (m、2H)、5.44 (m、1H)、5.31 (m、1H)、4.75 (m、1H)、4.05 (m、1H)、3.77~3.51 (m、2H)、3.30~3.00 (m、5H)、2.83、2.74 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、1.44~0.83 (m、7H)；¹³C 40 NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 172.0、171.9、171.4、171.3、170.7、169.0、165.0、164.4、162.8、150.6、145.0、137.1、137.0、133.9、133.7、133.5、133.3、132.6、132.5、132.1、132.0、131.7、129.8、126.5、126.0、116.8、116.7、116.5、116.4、73.7、72.6、62.3、59.8、58.0、57.4、53.4、52.8、49.7、48.1、43.9、43.3、42.7、42.6、39.5、38.8、38.1、36.7、35.5、35.3、34.7、26.6、20.2、20.0、19.7、14.3、9.4；MS m/z (ESI)：608 (M+H、60)、610 (M+2+H、20)、630 (M+Na+H、100)。

【0331】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.26 (m, 6H)、7.03 (m, 2H)、5.48 (m, 1H)、5.06 (m, 1H)、4.67 (m, 1H)、3.99 (m, 1H)、3.61 (m, 1H)、3.26~2.93 (m, 6H)、2.80、2.74 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、1.62 (m, 1H)、1.39~1.20 (m, 5H)、0.79 (m, 5H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 171.9、171.7、171.5、170.7、170.5、169.0、164.2、162.6、162.5、136.8、133.8、133.6、132.3、131.9、131.8、129.6、116.6、116.5、116.3、116.2、59.6、57.5、57.4、57.2、52.6、52.1、42.9、42.5、39.3、38.3、37.6、36.5、36.3、35.5、35.0、34.8、26.4、20.1、19.8、14.2、13.5、13.3、13.2; MS m/z (ESI): 586 (M+H, 80)、588 (M+2+H, 28)、338 (100)。

【0332】

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.16 (m, 6H)、6.90 (m, 2H)、5.36 (m, 1H)、4.98 (m, 1H)、4.55 (m, 1H)、3.88 (m, 1H)、3.48 (m, 1H)、3.15~2.83 (m, 6H)、2.68、2.62 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.58、2.55 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、1.52 (m, 1H)、1.36 (m, 3H)、1.11 (m, 2H)、0.68 (m, 5H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 171.9、171.8、171.6、171.4、170.5、169.5、164.2、162.6、162.4、162.1、136.8、133.8、133.7、132.4、132.3、131.9、131.8、129.6、116.6、116.4、116.3、116.1、59.7、57.4、57.2、52.6、52.0、43.6、43.0、42.5、39.2、38.3、37.6、36.5、35.5、35.0、34.8、32.8、32.7、26.4、20.1、19.8、14.2、13.4、13.2; MS m/z (ESI): 600 (M+H, 80)、602 (M+2+H, 37)。

【0333】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD 、300MHz、回転異性体を含む) δ 7.28 (m, 1H)、7.11 (m, 4H)、6.87 (m, 2H)、5.43 (m, 1H)、4.92 (m, 1H)、4.53 (m, 1H)、3.88 (m, 1H)、3.38 (m, 1H)、3.26~3.06 (m, 3H)、2.83 (m, 3H)、2.63、2.58 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、1.45 (m, 1H)、1.23~1.17 (m, 5H)、0.65 (m, 5H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 171.7、171.5、171.3、171.2、170.7、170.4、168.9、164.2、162.7、162.6、162.5、136.4、136.3、134.8、134.7、133.9、133.7、133.6、133.5、132.3、131.9、130.3、128.4、119.0、116.5、116.4、116.3、116.2、134.1、1332.7、132.6、132.5

3、130.7、128.8、117.0、116.8、116.5、59.6、57.1、56.0、52.6、52.1、43.3、42.9、42.3、38.9、38.2、37.6、36.6、36.3、35.4、32.7、32.3、26.5、20.1、19.9、14.2、13.6、13.4、13.3; MS m/z (ESI): 620 (M+H、60)、602 (M+2+H、40)。

【0334】

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.22 (m、1H)、7.04 (m、4H)、6.81 (m、2H)、5.35 (m、1H)、4.88 (m、1H)、4.46 (m、1H)、3.76 (m、1H)、3.29~3.00 (m、4H)、2.77 (m、3H)、2.73、2.57 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.51、2.46 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、1.41 (m、1H)、1.25 (m、3H)、1.08 (m、2H)、0.59 (m、5H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 172.0、171.0、170.0、165.5、162.2、136.7、135.2、135.1、134.1、132.8、132.7、130.7、128.8、116.8、116.5、60.1、57.5、56.5、52.9、52.4、44.143.8、42.7、38.1、37.0、35.9、33.3、32.7、26.9、20.5、20.3、14.6、13.8; MS m/z (ESI): 634 (M+H、100)、606 (M+2+H、70)。

【0335】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。 ^1H NMR (CDCl_3 、300MHz) 7.00~8.00 (m、11H)、4.57 (m、1H)、4.10~4.30 (m、2H)、2.60~3.75 (m、12H)、1.85 (bs、2H)、1.25~1.50 (m、2H)、0.40~0.60 (m、3H); MS (ES-MS) m/z 592 (M+1)。

【0336】

次は、本発明のメラノコルチン受容体リガンドのカテゴリ- I I に従う類似体の非限定例である。

N- (2-フルオロエチル) -2- {4- [3- (4-フルオロフェニル) -2-メチルアミノ-プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (300MHz、MeOD、回転異性体) δ 8.38~8.86 (m、0.3H)、7.77~7.89 (m、3H)、7.62~7.72 (m、1H)、7.38~7.58 (m、3H)、7.15~7.30 (m、2H)、6.94~7.11 (m、2H)、5.52~5.65 (m、1H)、4.20~4.68 (m、4H)、3.16~3.68 (m、8H)、2.56~3.04 (m、5H)、0.72~1.14 (m、2H)、0.18~0.66 (m、5H); ^{13}C NMR (75MHz、MeOD、回転異性体) δ 172.23、169.85、167.14、162.39、135.65、135.03、134.10、132.90、132.79、130.66、129.45、128.91、128.83、128.63、128.32、127.57、127.04、117.10、116.81、84.29、82.07、59.79、58.32、57.87、43.58、42.84、41.42、41.14、39.31、37.13、36.63、35.69、35.47、32.34、19.78、13.86; MS (ESMS) m/z 565.4 (M+H) $^+$ 。

【0337】

N- (2-フルオロエチル) -2- {4- [3- (4-フルオロフェニル) -2-イソ

プロピルアミノ-プロピオニル]-2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD 、回転異性体) δ 8.36~8.46 (m, 0.6H)、7.70~7.92 (m, 3H)、7.34~7.65 (m, 4H)、7.16~7.33 (m, 2H)、6.94~7.10 (m, 2H)、5.57 (dd, $J=12.3$, 5.1 Hz, 1H)、4.71 (dd, $J=10.8$, 5.1 Hz, 1H)、4.46~4.60 (m, 2H)、4.32~4.44 (m, 1H)、3.36~3.37 (m, 5H)、3.09~3.32 (m, 4H)、2.90~3.04 (m, 1H)、2.50~2.64 (m, 1H)、1.23~1.36 (m, 6H)、0.60~1.14 (m, 2H)、0.14~0.58 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD 、回転異性体) δ 172.49、170.00、167.27、165.92、162.65、135.88、135.28、134.36、133.28、133.18、132.65、132.54、130.90、129.71、129.18、129.04、128.88、128.54、127.85、127.32、117.81、117.30、117.01、84.56、82.34、58.54、58.36、56.22、51.53、43.77、43.26、41.67、41.40、38.02、35.96、35.77、20.62、20.02、19.24、14.10; MS (ESMS) m/z 593.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0338】

2-{4-[2-エチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-(2-フルオロエチル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD 、回転異性体) δ 8.60~8.70 (m, 0.15H)、8.37~8.48 (m, 0.75H)、7.75~7.89 (m, 3H)、7.61~7.74 (m, 1H)、7.36~7.59 (m, 3H)、7.14~7.30 (m, 2H)、6.94~7.11 (m, 2H)、5.60 (dd, $J=11.8$, 5.0 Hz, 1H)、4.17~4.72 (m, 4H)、3.12~3.70 (m, 7H)、2.74~3.08 (m, 3H)、2.50~2.64 (m, 1H)、1.30 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)、0.12~1.16 (m, 7H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD 、回転異性体) δ 172.48、170.06、168.18、167.47、165.91、163.15、162.65、135.85、135.28、134.37、133.16、133.06、132.56、132.46、131.03、130.99、129.69、129.16、129.06、128.87、128.56、127.82、127.30、117.83、117.55、117.34、117.05、84.55、82.34、59.48、59.35、58.64、58.32、58.20、57.36、43.57、43.34、43.21、41.67、41.39、39.72、37.81、37.63、37.01、35.97、35.74、20.00、14.10、12.07; MS (ESMS) m/z 579.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

30

【0339】

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-メチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

40

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオニル]-3-メチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

50

2- { 4- [2-アセチルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] - 3-
-プロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-
イルプロピオンアミド；

2- { 4- [2-アセチルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] - 3-
-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフ
タレン-2-イルプロピオンアミド；

2- { 4- [2-アセチルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] - 3-
- (1-メチルエチル) - 2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフ
タレン-2-イルプロピオンアミド；

2- { 4- [2-アセチルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] - 3- 10
- (1-メチルエチル) - 2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-シクロプロピル-
3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド；

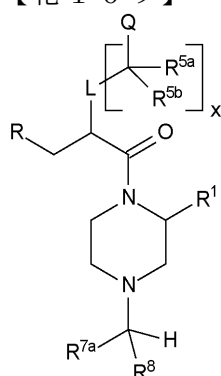
2- { 4- [2-アセチルアミノ-3- (4-クロロフェニル) プロピオニル] - 3-
-プロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-シクロプロピル-3-ナフタレン
-2-イルプロピオンアミド；

本発明に従うカテゴリー I I I のメラノコルチン受容体リガンドは、次式を有する一般
骨格を有する 2-ヒドロカルビル-ピペラジンを含む：

【 0 3 4 0 】

【 化 1 0 9 】

20

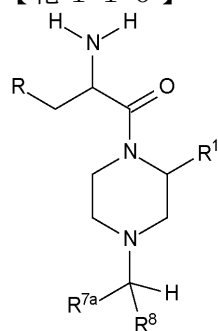


この第 1 の態様は、次式を有する化合物を含む：

30

【 0 3 4 1 】

【 化 1 1 0 】



40

式中、R は、本明細書にて上述されるような置換フェニル単位であり、R¹、R^{7a}、及
び R⁸ の非限定例は、本明細書にて以下の表 V I I I にて、及び後に続く実施例にて定義
される。

【 0 3 4 2 】

【表 8 - 1】
(表 V I I I)

番号	R ¹	R ^{7a}	R ⁸
714	メチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
715	エチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
716	プロピル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
717	イソプロピル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
718	シクロプロピル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
719	シクロプロピルメチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
720	アリル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
721	メチル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
722	エチル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
723	プロピル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
724	イソプロピル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
725	シクロプロピル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
726	シクロプロピルメチル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
727	アリル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
728	メチル	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
729	エチル	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
730	プロピル	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
731	イソプロピル	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
732	シクロプロピル	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
733	シクロプロピルメチル	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
734	アリル	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
735	メチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
736	エチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
737	プロピル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
738	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
739	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
740	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
741	アリル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
742	メチル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
743	エチル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
744	プロピル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
745	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
746	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
747	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
748	アリル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
749	メチル	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
750	エチル	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
751	プロピル	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
752	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
753	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
754	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
755	アリル	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
756	メチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
757	エチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
758	プロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
759	イソプロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
760	シクロプロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
761	シクロプロピルメチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
762	アリル	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
763	メチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
764	エチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
765	プロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
766	イソプロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
767	シクロプロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
768	シクロプロピルメチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
769	アリル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
770	メチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル

10

20

30

40

【表 8 - 2】

(表 V I I I の続き)

番号	R ¹	R ^{7a}	R ⁸
771	エチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
772	プロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
773	イソプロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
774	シクロプロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
775	シクロプロピルメチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
776	アリル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
777	メチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
778	エチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
779	プロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
780	イソプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
781	シクロプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
782	シクロプロピルメチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
783	アリル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
784	メチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
785	エチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
786	プロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
787	イソプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
788	シクロプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
789	シクロプロピルメチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
790	アリル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
791	メチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(2-クロロフェニル)メチル
792	エチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(2-クロロフェニル)メチル
793	プロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(2-クロロフェニル)メチル
794	イソプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(2-クロロフェニル)メチル
795	シクロプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(2-クロロフェニル)メチル
796	シクロプロピルメチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(2-クロロフェニル)メチル
797	アリル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(2-クロロフェニル)メチル
798	メチル	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
799	エチル	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
800	プロピル	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
801	メチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
802	エチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
803	プロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
804	メチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
805	エチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
806	プロピル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
807	メチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
808	エチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
809	プロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
810	メチル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
811	エチル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
812	プロピル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
813	メチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
814	エチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
815	プロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル

10

20

30

40

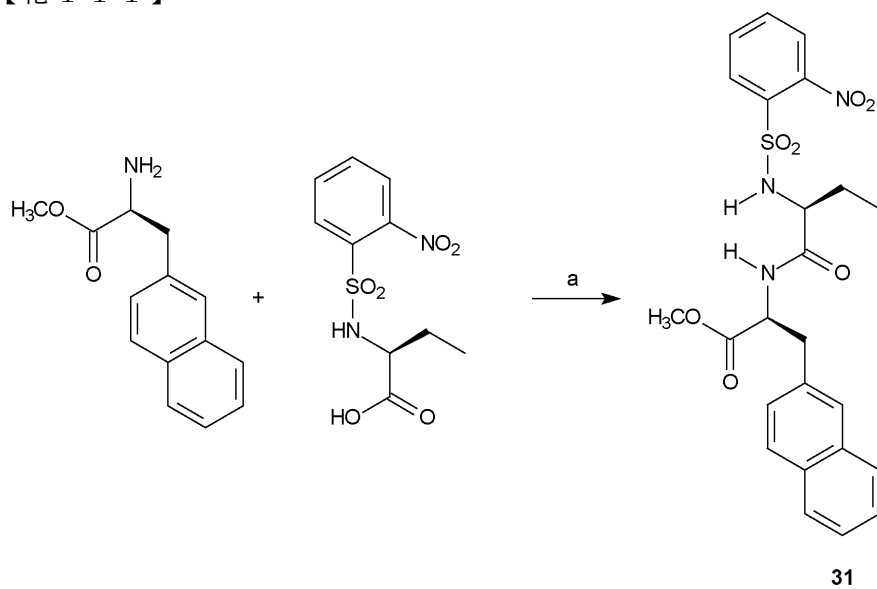
カテゴリー I I の第 1 の態様の化合物を、本明細書にて以下のスキーム X に概要される手順によって適して調製できる。

【0 3 4 4】

(スキーム X)

【0 3 4 5】

【化 1 1 1】

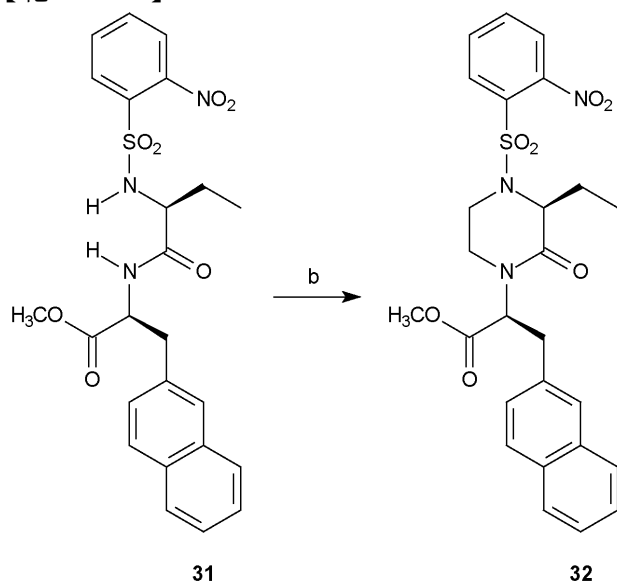


10

試薬及び条件：（a）EDCI、HOBT、NMM、DMF；0 °C、18時間。

【0 3 4 6】

【化 1 1 2】



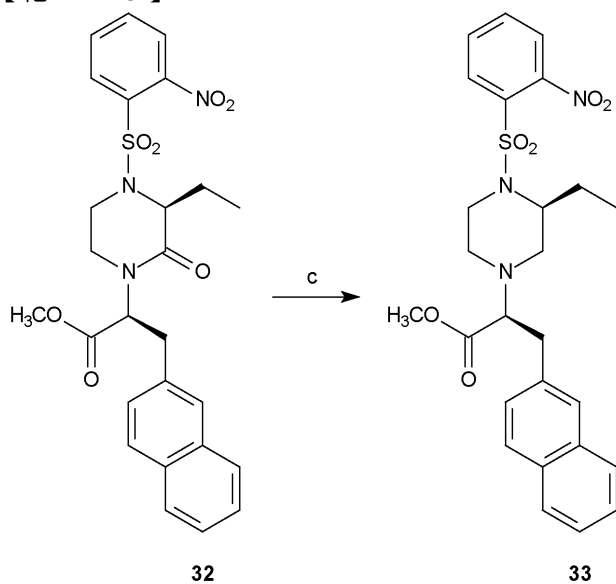
20

30

試薬及び条件：（b）1, 2-ジブロモエタン、 K_2CO_3 、DMF；60 °C、17時間。

【0 3 4 7】

【化 1 1 3】

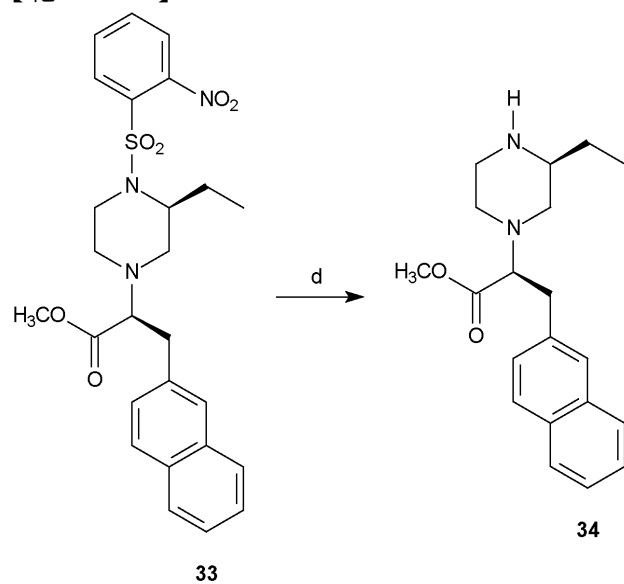


10

試薬及び条件：（c） BH_3 ：THF、 CH_2Cl_2 ； -20°C 、15時間。

【0 3 4 8】

【化 1 1 4】

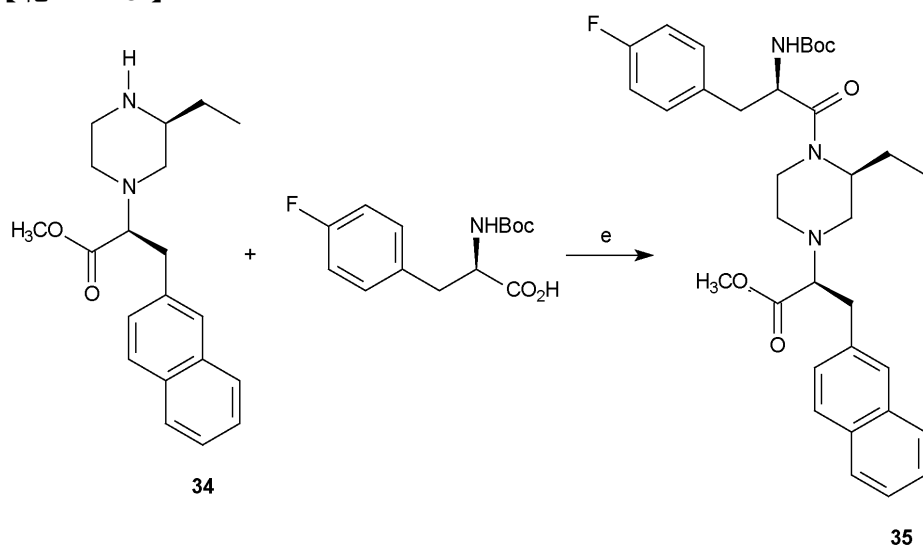


30

試薬及び条件：（d）4-メルカプトフェノール、 K_2CO_3 、DMF；室温、6時間。

【0 3 4 9】

【化 1 1 5】

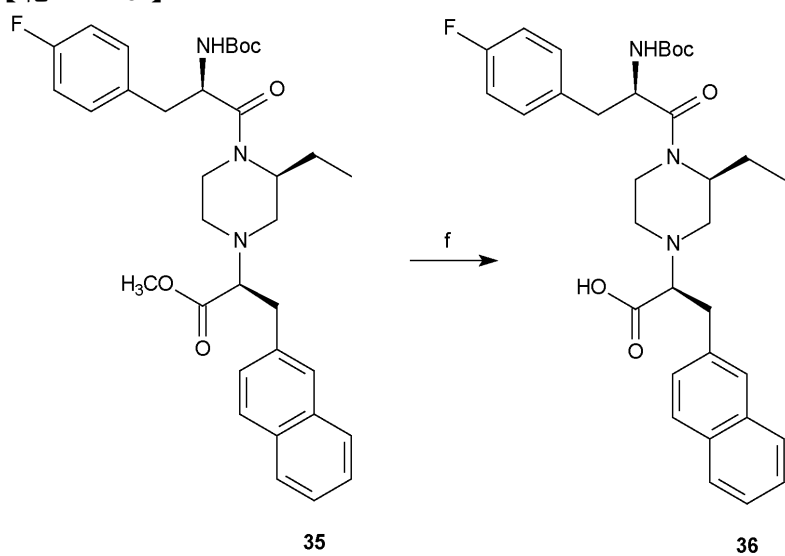


10

試薬及び条件：(e) HATU、NMM、DMF；0℃、18時間。

【0350】

【化 1 1 6】



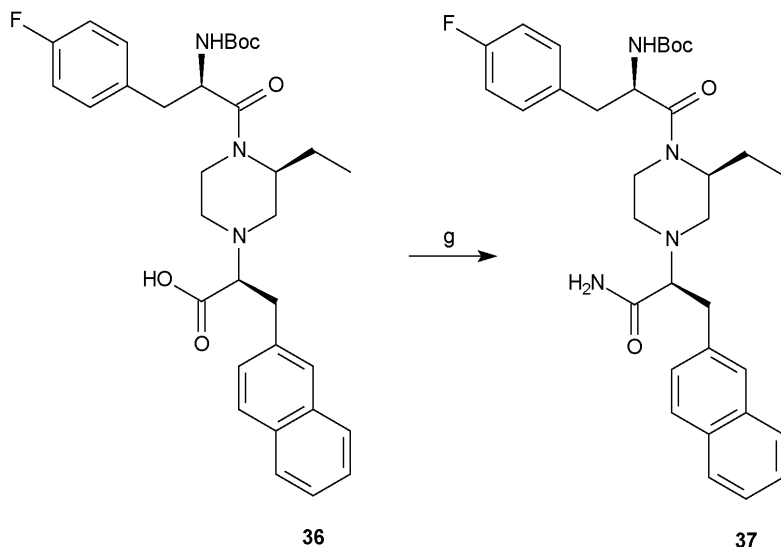
20

30

試薬及び条件：(f) LiOH、THF/H₂O；室温、18時間。

【0351】

【化 1 1 7】

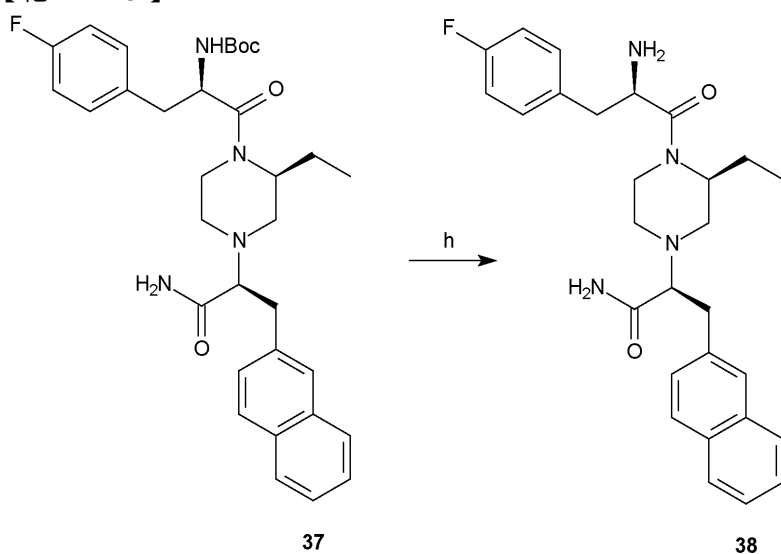


10

試薬及び条件：（g）TOT T、NH₄Cl、DIEA、DMF；室温、1時間。

【0 3 5 2】

【化 1 1 8】



20

30

試薬及び条件：（h）HCl、ジオキサン；室温、1時間。

【0 3 5 3】

（実施例 10）

2-〔4-〔2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミドHCl（38）：

40

【0 3 5 4】

3-ナフタレン-2-イル-2-〔2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-ブチル-アミノ〕-プロピオン酸メチルエステル（31）の調製：2-アミノ-3-ナフテン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩（1401g、53.2mmol）及び2-(2-ニトロベンゼンスルホニル-アミノ)-酪酸（19.7g、68.4mmol）及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド（13.4g、106.4mmol）及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（12.3g、63.9mmol）を、無水DMF（75mL）に溶解する。反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン（17.5mL、160.0mmol）を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc（100mL）及び水（800mL）を添加し、有

50

機層をデカントする。水層をEtOAc (3×200 mL)で抽出し、有機層を合わせ、水(200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、26.6 g (定量的収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃, δ): 7.90 (d, J = 10.2 Hz, 1H)、7.76~7.65 (m, 4H)、7.55~7.38 (m, 5H)、7.12~7.08 (m, 1H)、6.67 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、6.05 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、4.72 (四重線, J = 7.3 Hz, 1H)、3.88~3.79 (m, 1H)、3.60 (s, 3H)、3.20 (2つの四重線, J = 14.6、7.3 Hz, 1H)、1.75~1.45 (m, 2H)、.070 (t, J = 11.7 Hz, 3H); ¹³C NMR, δ 175.0、171.0、148.0、134.0、133.8、133.6、133.2、132.9、130.9、130.3、128.7、128.4、128.0、127.6、126.7、126.3、125.8、59.3、53.8、52.9、38.4、36.9、31.9、26.8、9.8。

10

【0355】

2-[3-エチル-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-2-オキソピペラジン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(32)の調製: 3-ナフタレン-2-イル-2-[2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-ブチルアミノ]-プロピオン酸メチルエステル、31、(26.6 g、53.2 mmol)の無水DMF(100 mL)の溶液に、1,2-ジブromoエタン(100.0 g、532.0 mmol)及び炭酸カリウム(66.1 g、479.0 mmol)を添加する。反応混合物を60℃で一晩加熱する。反応混合物を氷浴で冷却し、pHを1MのKH₂SO₄で約3に調整する。反応混合物をEtOAc(3×300 mL)で抽出する。有機層を合わせ、水(200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、得られた残渣をシリカ(ヘキサン:EtOAc 1:1; EtOAc中の5% MeOH)にて精製し、27.4 g (98%収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃, δ): 8.02~7.90 (m, 1H)、7.84~7.70 (m, 3H)、7.64~7.58 (m, 3H)、7.55~7.50 (m, 1H)、7.50~7.40 (m, 2H)、7.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、5.35 (dd, J = 12.0、4.8 Hz, 1H)、4.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、3.78~3.68 (m, 1H)、3.65 (s, 3H)、3.52 (dd, J = 15.0、6.0 Hz, 1H)、3.30~3.10 (m, 4H)、1.58~1.50 (m, 1H)、1.42~1.38 (m, 1H)、0.56 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR, δ 170.5、167.8、148.0、134.2、134.0、133.6、133.1、132.6、132.3、130.9、128.5、127.9、127.7、127.5、126.9、126.5、126.0、124.6。

20

30

【0356】

2-[3-エチル-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸(prppionic acid)メチルエステル(33)の調製: 2-[3-エチル-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-2-オキソピペラジン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、32、(5.3 g、10.0 mmol)の無水THF(10 mL)溶液に、1.0Mのボラン-テトラヒドロフラン錯体(32.0 mL)を-20℃で添加する。反応混合物をこの温度で一晩攪拌する。メタノール(3 mL)を反応混合物に-20℃で添加し、この溶液を20分間攪拌させる。追加のメタノール(6 mL)を添加し、反応混合物を室温まで加温させる。溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカ(EtOAc/ヘキサン:1:1)で精製し、4.1 g (68%収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃, δ): 8.04~7.98 m、(1H)、7.80~7.72 (m, 3H)、7.61~7.52 (m, 4H)、7.45~7.38 (m, 2H)、7.28 (d, J = 9.6 Hz, 1H)、3.78 (t, J = 6.0 Hz, 1H)、3.64 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、3.50 (s, 3H)、3.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、3.24~3.10 (

40

50

m、2 H)、3.10~2.95 (m、1 H)、2.90 (t、J=11.0 Hz、1 H)、2.66 (d、J=2.4 Hz)、2.38~2.20 (m、1 H)、1.61~1.48 (m、1 H)、1.48~1.32 (m、1 H)、0.58 (t、J=9.6 Hz、3 H)；¹³C NMR、 δ 171.7、148.0、135.9、134.2、133.7、132.4、132.0、130.9、128.0、127.7、127.6、126.2、125.6、124.4、69.0、56.4、53.8、51.3、47.0、41.9、35.2、22.2、10.7。

【0357】

2-(3-エチル-ピペラジン-1-イル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(34)の調製：2-[3-エチル-4-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸(prppionic acid)メチルエステル、33、(4.1 g、8.0 mmol)の無水DMF(40 mL)溶液に、炭酸カリウム(6.7 g、48.2 mmol)及び4-メルカプトフェノール(3.0 g、24.1 mmol)を添加する。反応混合物を室温で6時間攪拌し、氷浴で冷却し、1 MのHClでpHを約3に調整する。反応混合物をEt₂O(4×100 mL)で抽出し、有機層を合わせ、1 MのHCl(100 mL)で抽出する。次いで有機層を廃棄する。水層を合わせ、氷浴で冷却し、pHをK₂CO₃で約10に調整した。水層をEtOAc(4×125 mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させる。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、2.1 g(80%収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR(CDC1₃、 δ)：7.84~7.75 (m、3 H)、7.70 (s、1 H)、7.50~7.38 (m、2 H)、7.35 (dd、J=8.3、1.7 Hz、1 H)、3.60 (s、3 H)、3.55~3.50 (m、1 H)、3.30~3.24 (m、1 H)、3.18~3.08 (m、1 H)、3.05~2.75 (m、5 H)、2.70~2.55 (m、1 H)、2.50 (dd、J=10.4、4.1 Hz、1 H)、2.04 (t、J=10.4 Hz、1 H)、1.52~1.32 (M、2 H)、1.00 (t、J=8.3 Hz、3 H)；¹³C NMR、 δ 171.8、135.9、133.7、132.4、128.1、128.0、127.9、127.8、126.1、125.6、120.8、70.0、57.3、54.3、52.9、51.3、46.4、35.7、27.5、10.6。

【0358】

2-{4-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(35)の調製：2-(3-エチル-ピペラジン-1-イル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、34、(2.1 g、6.4 mmol)及びN-Boc-D-4-フルオロフェニルアラニン(1.9 g、6.8 mmol)及びO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)(4.9 g、12.9 mmol)を、無水DMF(20 mL)に溶解する。この反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン(0.75 mL、6.8 mmol)を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc(75 mL)及び水(300 mL)を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc(3×150 mL)で抽出する。合わせた有機層を水(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、シリカ(EtOAc/ヘキサン、1：2)で精製し、3.5 g(91%収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR(CDC1₃、 δ)：7.82~7.75 (m、3 H)、7.62 (s、1 H)、7.52~7.40 (m、2 H)、7.34 (m、1 H)、7.22~7.25 (m、2 H)、7.02~6.92 (m、2 H)、5.75~5.62 (M、1 H)、5.18 (d、J=7.7 Hz、0.5 H)、4.90 (四重線、J=7.7 Hz、1 H)、4.750~4.62 (m、0.5 H)、4.50~4.25 (m、1 H)、3.64 (d、J=9.7 Hz、3 H)、3.58~3.38 (m、1.5 H)、3.30~2.90 (m、6 H)、2.90~2.70 (m、1 H)、2.62~2.25 (d、J=

11. 6 Hz、1H)、2. 15~2. 00 (m、1H)、1. 78~1. 50 (m、1. 5H)、1. 42 (s、9H)、1. 35~1. 20 (m、1H)、0. 6 (t、J=9. 7 Hz、2H) ; ^{13}C NMR、 δ 174. 2、171. 6、171. 0、170. 2、164. 0、160. 2、156、135. 7、133. 7、132. 4、131. 4、131. 3、128. 1、127. 8、127. 6、127. 5、126. 2、125. 7、115. 7、115. 5、115. 4、115. 3、79. 9、68. 9、68. 7、55. 9、54. 1、53. 7、51. 4、51. 2、51. 0、47. 5、46. 6、40. 1、39. 1、38. 1、35. 4、28. 5、22. 9、21. 9、10. 6、10. 0。

【0359】

2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸(36)の調製: LiOH(0. 61g、25. 5mmol)を、2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、35、(3. 5g、5. 9mmol)のTHF/H₂O(2: 1、36mL)冷溶液に添加する。反応混合物を一晩攪拌する。反応混合物を氷浴で冷却し、1MのHClでpHを3に調整する。水層をEtOAc(3×100mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させる。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、3. 4g(98%収率)の所望の生成物を得る。

【0360】

[2- [4-(1-カルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-2-エチル-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(37)の調製: 2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸、36、(0. 3g、0. 5mmol)及び2-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソチオウロニウムテトラフルオロボレート(TOTT)(0. 24g、0. 8mmol)のDMF(2. 0mL)溶液に、塩化アンモニウム(0. 06g、1. 0mmol)及びDIEA(0. 2mL、1. 0mmol)を添加する。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで塩化アンモニウムの飽和溶液(30mL)を添加する。反応混合物をEtOAc(3×30mL)で抽出し、次いで合わせた有機層を2MのHCl(2×10mL)、水(2×10mL)、重炭酸ナトリウムの飽和溶液(2×10mL)、水(2×10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶液を減圧下で濃縮して、0. 26g(87%収率)の所望の生成物を得る。 ^1H NMR(CDCl₃、 δ): 7. 75~7. 55 (m、4H)、7. 38~7. 20 (m、3H)、7. 10~7. 00 (m、2H)、6. 90~6. 80 (m、2H)、6. 40~6. 00 (m、1H)、5. 55~5. 25 (m、1H)、4. 45~4. 18 (m、1H)、3. 60~2. 00 (m、10H)、1. 80~1. 32 (m、2H)、1. 32~1. 18 (m、11H)、0. 70~0. 55 (m、3H) ; ^{13}C NMR、 δ 175. 0、172. 0、171. 0、170. 0、164. 0、160. 0、155. 2、137. 3、133. 8、132. 6、132. 4、131. 5、131. 4、131. 3、131. 2、131. 1、128. 4、128. 0、127. 8、126. 4、125. 8、116. 0、115. 8、115. 7、115. 6、115. 4、80. 4、80. 0、70. 6、70. 3、60. 7、55. 5、51. 8、51. 4、51. 1、50. 8、50. 4、41. 9、40. 2、39. 2、38. 0、37. 9、32. 6、28. 6、23. 3、22. 4、21. 4、14. 5、10. 9、10. 3。

【0361】

2- {4- [2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミドHCl(3

10

20

30

40

50

8) の調製：[2-[4-(1-カルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-2-エチル-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、37、(0.26 g、0.5 mmol) を、ジオキサン (7 mL) 中の 4 M の HCl に溶解する。反応混合物を 60 分間攪拌し、次いで 1, 2-ジクロロエタン (7 mL) を添加する。溶液を減圧下で濃縮して、0.24 g (定量的収率) の所望の生成物を得る。

【0362】

R^{7a} の他の組は、スキーム X I に概要されるように中間体 36 から得ることができる。

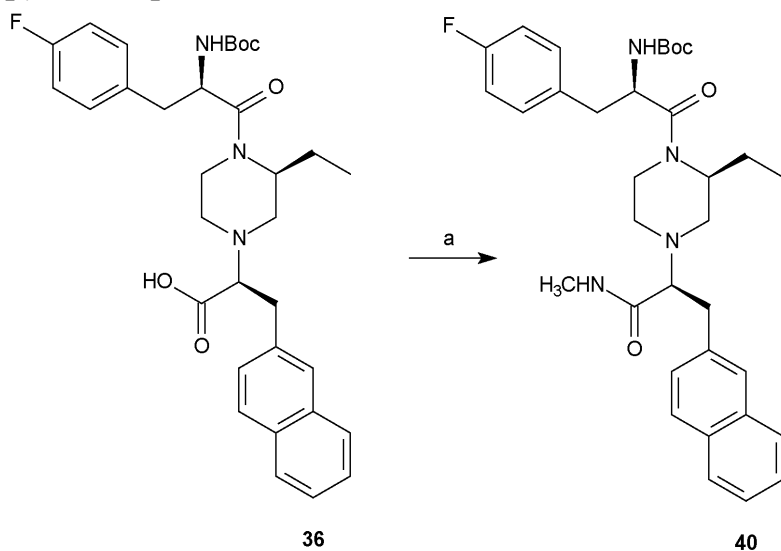
【0363】

(スキーム X I)

10

【0364】

【化119】



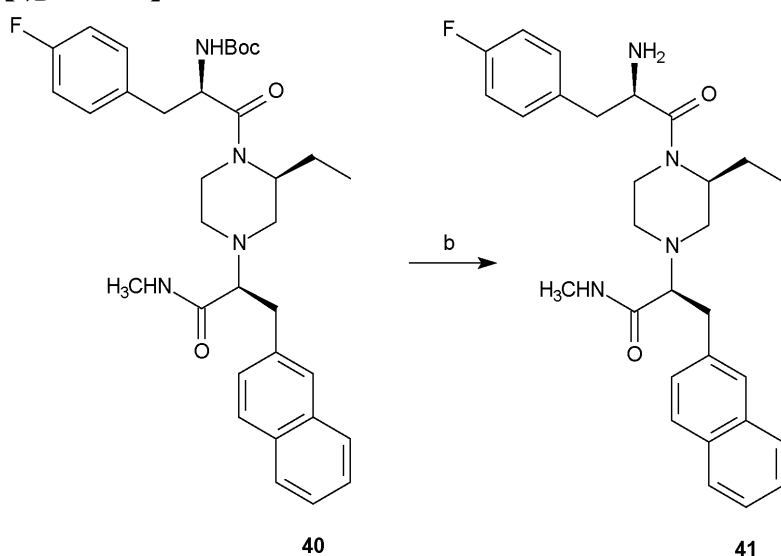
20

試薬及び条件：(a) CH₃NH₂、PyBOP、TEA、CH₂Cl₂；室温、18時間

【0365】

30

【化120】



40

試薬及び条件：(b) HCl、CH₂Cl₂；室温、1時間。

【0366】

(実施例 11)

2- { 4- [2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル] - 3-エチ

50

ル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミド
塩酸塩 (41)

【0367】

[2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(40)の調製: 2-{4-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸、36、(1.7g、3.0mmol)及びベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノール-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)(2.0g、3.8mmol)の無水ジクロロメタン(10mL)の冷溶液に、THF中の2Mのメチルアミン溶液(1.5mL、3.0mmol)及びトリエチルアミン(1.0mL、7.4mmol)を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc(50mL)及び水(200mL)を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc(3×100mL)で抽出する。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗生成物を、シリカ(EtOAc/ヘキサン、1:1)で精製し、1.3g(73%収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR(CDCl₃、300MHz、δ): 7.75~7.65(m、3H)、7.55(s、1H)、7.39~7.29(m、2H)、7.29~7.2(m、1H)、7.10~7.02(m、2H)、6.90~6.82(m、2H)、6.51~6.30(m、1H)、5.31(d、J=10.4Hz、1H)、4.85~4.15(m、2.5H)、3.55~3.12(m、3H)、3.00~2.05(m、10H)、1.85~1.45(m、10H)、0.7(m、3H); ¹³C NMR、(CDCl₃、300MHz) δ 174.0、172.0、171.0、170.0、163.9、160.6、155.2、137.4、133.8、132.4、131.5、131.4、131.3、131.2、128.4、128.0、127.8、126.4、125.8、116.0、115.7、115.4、80.0、70.9、70.7、60.7、55.4、52.1、51.2、51.0、50.5、49.8、41.9、40.2、39.4、38.0、32.4、28.6、26.3、23.3、22.3、21.4、14.5、10.810.3。

【0368】

2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミド塩酸塩(41)の調製: [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル、40、を、ジオキサン(20mL)中の4MのHClに溶解する。反応混合物を1時間攪拌し、次いで1,2-ジクロロエタン(20mL)を添加する。溶媒を減圧下で除去して、1.1g(99%収率)の所望の生成物を得る。

【0369】

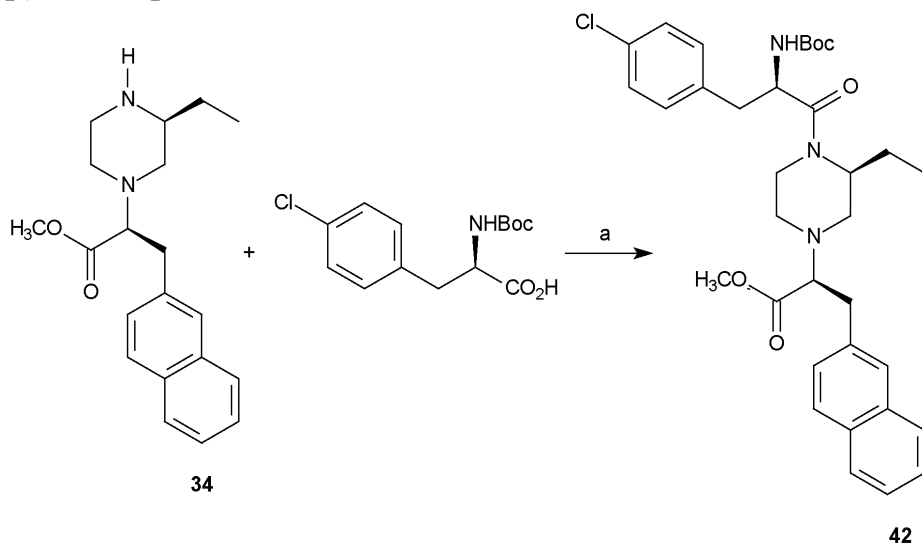
スキームXIIは、R単位としての4-フルオロフェニルを4-クロロフェニルで置き換えたものを示す。

【0370】

(スキームXII)

【0371】

【化 1 2 1】

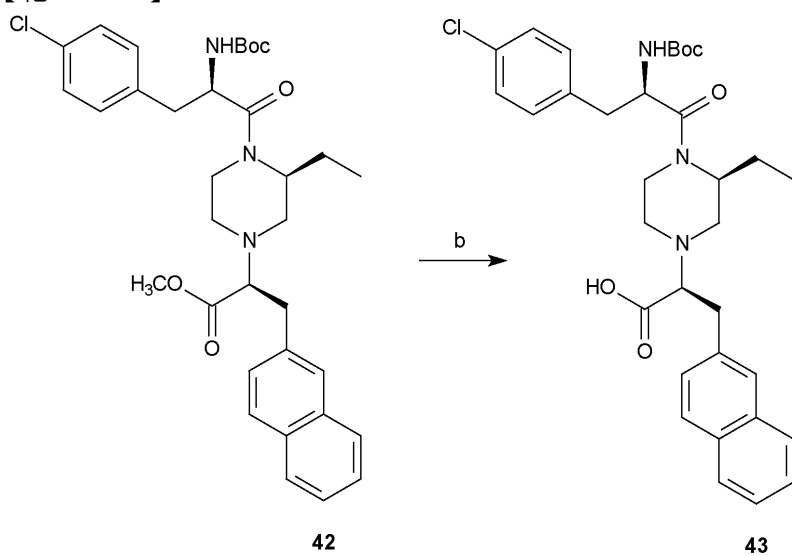


10

試薬及び条件：（a）HATU、NMM、DMF；0℃、18時間。

【0372】

【化 1 2 2】



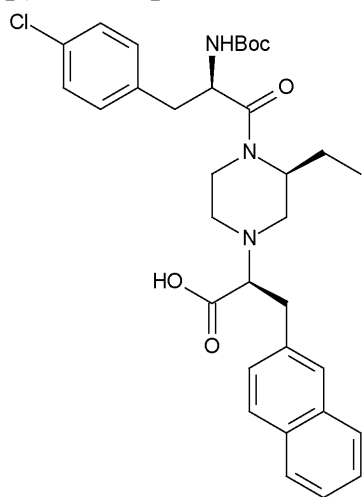
20

30

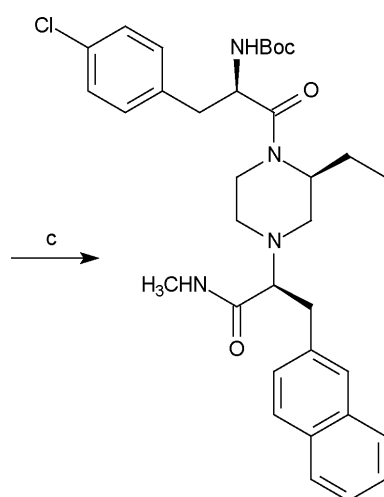
試薬及び条件：（b）LiOH、THF/H₂O；室温、18時間。

【0373】

【化 1 2 3】



43



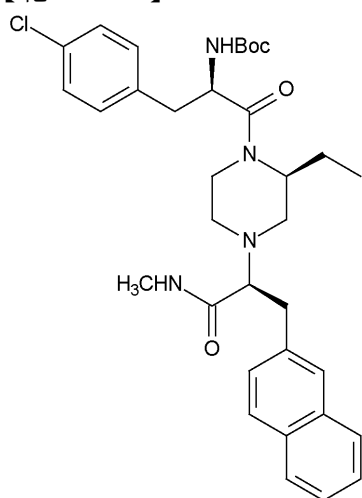
44

10

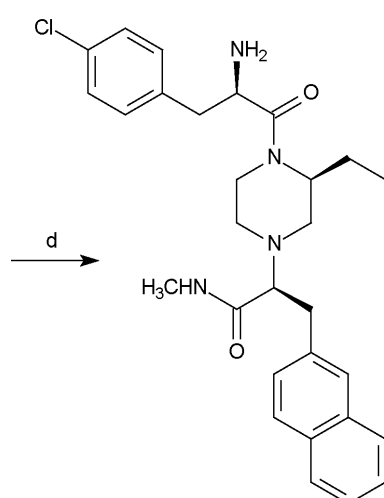
試薬及び条件：（c）CH₂NH₂、PyBOP、TEA、THF；0℃、18時間。

【0 3 7 4】

【化 1 2 4】



44



45

20

30

試薬及び条件：（d）4NのHCl、ジオキサン；室温、1時間。

【0 3 7 5】

（実施例 1 2）

2-〔4-〔2-アミノ-3-（4-クロロフェニル）-プロピオニル〕-3-エチル-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミド HCl (45)

40

【0 3 7 6】

2-〔4-〔2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-（4-クロロフェニル）-プロピオニル〕-3-エチル-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (42) の調製：2-（3-エチル-ピペラジン-1-イル）-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、34、（0.52 g、1.6 mmol）及び Boc-D-4-クロロフェニルアラニン（0.5 g、1.7 mmol）及び O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロ-ホスフェート（1.2 g、3.2 mmol）を、無水 DMF（20 mL）に溶解する。反応混合物を 0℃まで冷却し、次いで N-メチルモルホリン（0.35 mL、3.2 mmol）を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。

50

EtOAc (75 mL) 及び水 (100 mL) を添加し、有機層を分離する。水層を EtOAc (3×50 mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させる。有機層を減圧下で濃縮して、1.0 g (定量的収率) の所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃, δ) : 7.70~7.65 (m, 3H)、7.52 (s, 1H)、7.35~7.32 (m, 2H)、7.22~7.13 (m, 4H)、7.07~7.02 (m, 2H)、5.59 (dd, J=13.5, 8.7 Hz, 1H)、4.74 (q, J=7.5 Hz, 1H)、2.28~4.21 (m, 1H)、3.53 (d, J=12.3 Hz, 3H)、3.42~3.08 (m, 2H)、3.04~2.81 m, 4H)、2.80 (s, 1H)、2.75 (s, 3H)、2.64~2.60 (m, 1H)、2.46 (t, J=10.5 Hz, 1H)、2.20~2.05 (m, 1H) 10
)、1.55~1.40 (m, 1H)、1.18 (s, 9H)、0.54~0.47 (m, 2H); ¹³C NMR, δ 171.6、170.5、170.0、162.9、155.0、150.7、135.8、135.2、133.6、132.8、132.4、131.1、131.2、128.9、128.7、128.6、128.0、127.7、127.6、126.2、125.6、124.5、120.4、79.7、68.9、60.5、55.8、53.7、51.4、51.0、47.4、47.0、41.5、40.0、39.0、38.7、38.0、36.6、35.3、35.0、31.6、28.4、22.8、21.8、21.1、14.3、10.5、10.0。

【0377】

2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオニル]}-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸 (43) の調製: LiOH (0.2 g, 7.9 mmol) を、2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオニル]}-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、42、(1.0 g, 1.6 mmol) の THF/H₂O (2/1, 30 mL) 冷溶液に添加する。反応混合物を一晩攪拌する。反応混合物を氷浴で冷却し、1 M の HCl で pH を 3 に調整する。水層を EtOAc (3×75 mL) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させる。有機層を減圧下で濃縮して、1.0 g (定量的収率) の所望の生成物を得る。
。

【0378】

{1-(4-クロロベンジル)-2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]}-2-オキソ-エチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (44) の調製: 2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオニル]}-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸、43、(1.0 g, 1.6 mmol) 及び PyBOP (1.1 g, 2.0 mmol) の無水ジクロロメタン (10 mL) 冷溶液に、2 M のメチルアミンの THF 溶液 (0.9 mL, 1.6 mmol) 及びトリエチルアミン (0.6 mL, 3.9 mmol) を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (50 mL) 及び水 (100 mL) を添加し、有機層をデkantし、水層を EtOAc (3×75 mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、ブライ 40
ン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、シリカ (EtOAc/ヘキサン、1:1) で精製し、1.0 g (定量的収率) の所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ 7.72~7.50 (m, 4H)、7.29~7.14 (m, 4H)、7.10~7.04 (m, 2H)、7.00~6.97 (m, 3H)、5.60~5.51 (m, 1H)、4.73~4.66 (m, 1H)、4.30~4.11 (m, 1H)、3.45~3.26 (m, 2H)、3.15~3.05 (m, 1H)、2.86~2.79 (m, 3H)、2.75~2.59 (m, 5H)、2.56~2.47 (m, 1H)、2.43~2.29 (m, 1H)、2.05~2.01 (m, 1H)、1.61 (s, 9H)、0.64~0.54 (m, 2); ¹³C NMR, (CDCl₃, 75 MHz) : δ 171.9、170.3、170.0、155.0、137 50

. 4、1 3 7. 2、1 3 5. 3、1 3 5. 1、1 3 3. 6、1 3 2. 8、1 3 2. 2、1 3 1. 2、1 3 1. 1、1 3 1. 0、1 2 8. 7、1 2 8. 6、1 2 8. 4、1 2 7. 9、1 2 7. 8、1 2 7. 6、1 2 7. 5、1 2 6. 4、1 2 6. 0、1 2 5. 4、1 2 4. 7、1 1 8. 6、1 1 0. 4、7 9. 6、6 9. 9、5 5. 4、5 0. 9、5 0. 2、4 6. 4、3 9. 8、3 7. 9、3 2. 0、3 2. 6、2 8. 4、2 6. 5、2 6. 1、2 3. 0、2 2. 0、1 0. 6、1 0. 0。

【0 3 7 9】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド HCl (45) の調製: {1- (4-クロロベンジル) -2- [2-エチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル) -ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、44、(1. 0 g、1. 6 mmol) を、ジオキサン (20 mL) 中の 4 M の HCl に溶解する。反応混合物を 60 分間攪拌し、次いで 1, 2-ジクロロエタン (20 mL) を添加する。溶媒を減圧下で除去して、1 g (定量的収率) の所望の生成物を得る。

10

【0 3 8 0】

次は、本発明に従うカテゴリー I I I の第 1 の態様を含む類似体の非限定例である。

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (300 MHz、ppm、CD₃OD)、回転異性体: δ 7. 78~7. 76、m、3 H; 7. 65、s、1 H; 7. 43~7. 31、m、5 H; 7. 11~7. 15、m、2 H; 4. 72~4. 67、m、0. 5 H、4. 54~4. 49、m、1 H; 4. 34~4. 29、m、0. 5 H; 3. 64~3. 54、m、1 H; 3. 42~3. 31、m、3 H; 3. 26~2. 98、m、7 H; 2. 88~2. 81、m、1 H; 2. 71~2. 58、m、5 H; 1. 58~1. 23、m、2 H; 1. 08、m、2 H; 0. 78~0. 72、m、3 H. 炭素 ^{13}C NMR (300 MHz、ppm、CD₃OD)、回転異性体: δ 171. 10、170. 57、166. 91、164. 36、161. 12、135. 57、135. 05、133. 79、132. 66、131. 78、131. 66、131. 54、131. 44、130. 00、127. 82、127. 74、127. 42、127. 29、125. 95、125. 89、125. 48、125. 37、116. 01、115. 80、115. 51、54. 31、52. 91、52. 08、50. 90、50. 60、49. 84、40. 98、37. 92、37. 11、36. 31、34. 33、34. 29、31. 86、30. 99、24. 70、19. 17、18. 99、12. 80、12. 86. MS (ESI) m/z 505 [M+1]。

20

30

【0 3 8 1】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD₃OD、300 MHz): δ 回転異性体を含む 7. 34~7. 08 (m、8 H)、4. 72~4. 37 (m、2 H)、3. 68~3. 41 (m、2 H)、3. 23~2. 84 (m、8 H)、2. 67、2. 62 (2 つの一重線、3 H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2. 40~1. 68 (m、1 H)、1. 49 (m、2 H)、1. 17 (m、2 H)、0. 90 (m、3 H); ^{13}C NMR (CD₃OD、75 MHz、回転異性体を含む) δ 173. 0、172. 0、169. 0、166. 0、162. 8、162. 7、162. 3、138. 3、137. 6、134. 1、133. 8、133. 4、133. 3、133. 2、133. 1、132. 3、131. 6、129. 9、129. 8、117. 6、117. 4、117. 3、117. 1、112. 3、71. 1、70. 9、55. 8、54. 3、53. 6、52. 5、52. 2、51. 2、50. 3、38. 7、37. 9、34. 9、33. 5、32. 6、26. 3、20. 8、20. 6、14. 6、14. 5; MS m/z (ESI): 489 (M+H、100)、491 (M+2+H、37)。

40

50

【0382】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.21~6.94 (m, 8H)、4.53~4.13 (m, 2H)、3.39~3.26 (m, 1H)、3.04~2.57 (m, 7H)、2.51、2.49 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.36 (m, 2H)、1.98~1.47 (m, 1H)、1.31~1.11 (m, 2H)、0.95 (m, 2H)、0.67 (t, 3H、 $J=7.1\text{ Hz}$) ; ^{13}C NMR (CD_3OD , 5 MHz、回転異性体を含む) δ 173.2、173.0、168.3、166.0、162.7、137.8、137.6、135.6、133.4、133.3、133.2、133.1、131.6、130.9、129.7、129.6、128.3、117.6、117.4、117.3、117.1、114.1、69.4、69.2、56.2、54.6、53.6、52.5、52.1、51.9、43.2、39.9、38.8、38.0、33.5、32.5、26.2、20.8、20.6、14.7 ; MS m/z (ESI) : 489 (M+H, 100)、491 (M+2+H, 37)。

10

【0383】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.22~6.96 (m, 8H)、4.93~4.21 (m, 2H)、3.50~3.13 (m, 2H)、2.97~2.79 (m, 6H)、2.57、2.53 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.45 (m, 2H)、2.12~1.55 (m, 1H)、1.37 (m, 2H)、1.03 (m, 2H)、0.79 (t, 3H、 $J=7.1\text{ Hz}$) ; ^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz、回転異性体を含む) δ 172.7、172.4、168.5、166.0、162.7、142.5、142.0、135.5、135.4、133.4、133.3、133.1、133.0、131.6、131.2、130.8、129.1、128.1、127.9、117.6、117.4、117.3、117.1、71.0、70.8、56.0、54.6、53.7、52.5、52.2、51.7、42.9、39.7、38.7、37.9、35.4、35.2、33.5、32.6、26.2、20.8、20.6、14.7、14.6 ; MS m/z (ESI) : 489 (M+H, 100)、491 (M+2+H, 37)。

20

30

【0384】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (2,4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.44 (m, 1H)、7.33~7.14 (m, 4H)、7.12 (m, 2H)、4.69~4.25 (m, 2H)、3.56~3.40 (m, 1H)、3.29~2.78 (m, 7H)、2.70、2.67 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.55~2.38 (m, 2H)、2.12~1.60 (m, 1H)、1.42~1.25 (m, 2H)、1.10 (m, 2H)、0.87 (t, 3H、 $J=7.3\text{ Hz}$) ; ^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz、回転異性体を含む) δ 173.0、172.9、168.5、166.0、162.7、136.9、136.6、136.4、134.5、134.4、133.4、133.3、133.2、133.1、131.6、130.5、128.5、117.6、117.4、117.3、117.2、69.2、68.9、56.2、54.7、53.8、52.5、52.1、51.9、43.1、39.8、38.8、38.0、33.5、32.9、32.8、32.6、26.2、20.8、20.6、14.7、14.6 ; MS m/z (ESI) : 523 (M+H, 100)、525 (M+2+H, 70)。

40

50

【0385】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N- (2-フルオロエチル) -プロピオンアミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, 回転異性体を含む) δ 7.40~7.17 (m, 8H)、4.76~4.29 (m, 4H)、3.69~3.37 (m, 4H)、3.25~2.88 (m, 4H)、2.75~2.34 (m, 2H)、1.92 (m, 2H)、1.63~1.18 (m, 3H)、1.24 (m, 2H)、0.96 (t, 3H, $J=7.2\text{ Hz}$); ^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz, 回転異性体を含む) δ 172.6、172.0、168.5、166.0、162.7、162.4、138.6、138.2、133.9、133.7、133.3、133.1、132.3、131.6、129.8、117.6、117.4、117.1、84.5、82.3、71.0、70.9、55.9、54.6、53.6、52.5、51.6、47.8、42.8、41.3、41.0、39.6、38.6、37.9、35.1、34.7、33.6、32.7、27.8、27.7、20.8、20.7、14.7、14.6; MS m/z (ESI): 521 ($M+H$, 60)、523 ($M+2+H$, 20)、258 (100)。

【0386】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.865 (t, 3H, $J=6.9\text{ Hz}$)、1.128 (m, 2H)、1.411 (m, 2H)、2.681、2.719 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.856 (m, 3H)、3.072 (m, 5H)、3.338 (m, 3H)、3.529 (d, 1H, $J=12.9$)、4.465 (d, 1H, $J=12.9$)、4.515 (m, 2H)、4.705 (t, 1H, $J=7.2$)、7.103 (m, 4H)、7.300 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 42.462、46.229、46.726; ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 165.9、164.8、162.7、161.4、133.3、133.1、133.0、129.8、125.5、117.5、117.3、117.2、117.0、116.5、116.2、69.9、69.6、56.2、54.6、53.7、52.4、52.1、52.0、43.3、40.0、38.7、33.4、32.5、29.2、29.0、26.3、26.2、20.7、20.6、14.7、14.6; MS m/e 473 ($M+1$)。

【0387】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.921 (t, 3H)、1.200 (m, 2H)、1.511 (m, 2H)、2.643、2.687 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.948 (m, 3H)、3.056 (m, 5H)、3.334 (m, 3H)、3.650 (d, 1H)、4.349 (d, 1H)、4.518 (m, 2H)、4.732 (t, 1H)、6.993 (m, 3H)、7.140 (m, 1H)、 δ 7.325 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 42.462、46.229、46.726; ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 166.2、165.9、162.7、142.9、133.3、133.2、133.1、133.0、131.6、131.4、131.3、126.5、117.6、117.4、117.3、117.1、117.0、114.7、114.6、114.4、114.3、71.1、70.9、56.0、54.5、53.6、52.5、52.1、51.8、43.1、39.8、37.9、35.5、33.5、32.6、26.2、20.8、20.6、14.6、14.5; MS m/e 473 ($M+1$)。

【0388】

2-〔4-〔2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-プロピル-ピペラジン-1-イル〕-3-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-プロピオンアミド：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.91 (t, 3H, J=6.9)、1.16 (m, 2H)、1.48 (m, 2H)、2.63、2.67 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.88 (m, 3H)、3.08 (m, 5H)、3.36 (m, 3H)、3.60 (d, 1H)、4.31 (d, 1H, J=12.9)、4.54 (m, 2H)、4.711 (t, 1H)、7.01 (m, 2H)、7.15 (m, 4H)、7.32 (m, 2H)；¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD、回転異性体を含む) δ 46.718、47.167、47.378；¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD、回転異性体を含む) δ 166.2、165.9、162.7、142.9、133.3、133.2、133.1、133.0、131.6、131.4、131.3、126.5、117.6、117.5、117.4、117.2、117.1、114.7、114.6、114.4、114.3、71.1、70.9、56.1、54.5、53.6、52.5、52.2、51.8、50.3、43.0、39.9、37.9、35.5、33.5、32.7、26.2、20.8、20.6、14.7、14.6；MS m/e 473 (M+1)。

【0389】

2-〔4-〔2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-プロピル-ピペラジン-1-イル〕-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-プロピオンアミド：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.918 (t, 3H, J=7.2)、1.154 (m, 2H)、1.439 (m, 2H)、2.66、2.70 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.871 (m, 3H)、3.160 (m, 5H)、3.34 (m, 3H)、3.590 (d, 1H, J=13.2)、4.30 (d, 1H, J=13.8)、4.52 (m, 2H)、4.713 (t, 1H)、7.00 (m, 1H)、7.155 (m, 4H)、7.32 (m, 2H)；¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD、回転異性体を含む) δ 165.9、162.7、150.1、137.9、137.6、133.3、133.2、133.1、133.0、131.6、127.1、119.5、119.3、118.4、118.2、117.6、117.3、117.2、117.1、71.1、70.9、56.1、54.6、53.7、52.5、52.2、51.8、50.2、43.2、38.8、37.9、34.9、33.6、32.7、26.2、20.8、20.6、14.7、14.6；MS m/e 491 (M+1)。

【0390】

2-〔4-〔2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-プロピル-ピペラジン-1-イル〕-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-プロピオンアミド：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD、回転異性体) δ 7.37~7.46 (m, 2H)、7.28~7.37 (m, 2H)、7.07~7.18 (m, 3H)、4.73 (t, J=7.4 Hz, 1H)、4.50~4.61 (m, 1.5H)、4.26~4.38 (m, 0.5H)、3.58~3.68 (m, 0.5H)、3.38~3.47 (m, 0.5H)、3.14~3.28 (m, 1H)、2.78~3.14 (m, 6H)、2.71 (s, 1.33H)、2.66 (s, 1.66H)、2.50~2.65 (m, 2H)、1.26~1.72 (m, 2H)、1.01~1.26 (m, 2H)、0.85~0.94 (m, 3H)；¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD、回転異性体) δ 170.79、170.35、167.04、166.95、164.40、161.14、161.04、131.89、131.28、131.72、131.59、131.49、131.32、130.28、130.19、130.14、129.14、116.02、115.81、115.72、115.53、69.30、69.02、54.46、53.04、52.25、50.89、50.57、50.01、41.14、38.07、37.20、36.39、33.13、33.06、31.94、3

1. 08、24. 73、19. 25、19. 06、13. 11、13. 04；MS (ESMS) m/z 523. 4、525. 4、527. 6 (M+H)⁺、C₁₂同位体パターン。

【0391】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -N- (2-フルオロエチル) -プロピオンアミド：¹H NMR (300 MHz、CD₃OD、回転異性体) δ 7. 38~7. 47 (m、2H)、7. 28~7. 38 (m、2H)、7. 06~7. 19 (m、3H)、4. 73 (t、J=7. 5 Hz、1H)、4. 19~4. 62 (m、4H)、3. 36~3. 70 (m、3H)、2. 75~3. 24 (m、7H)、2. 56~2. 71 (m、2H)、1. 28~1. 76 (m、2H)、1. 03~1. 26 (m、2H)、0. 91 (t、J=7. 1 Hz、3H)；¹³C NMR (75 MHz、CD₃OD、回転異性体) δ 170. 49、169. 86、167. 06、166. 98、164. 38、161. 13、160. 82、160. 32、139. 16、138. 68、131. 92、131. 78、131. 67、131. 60、131. 48、131. 34、130. 38、130. 23、130. 04、129. 17、116. 02、115. 82、115. 74、115. 53、82. 90、80. 67、69. 14、68. 95、54. 35、53. 06、52. 18、50. 91、50. 69、49. 98、41. 09、39. 76、39. 48、37. 98、37. 08、36. 38、33. 10、32. 89、32. 00、31. 14、19. 27、19. 09、13. 11、13. 03；MS (ESMS) m/z 555. 4、557. 4、559. 6 (M+H)⁺、C₁₂同位体パターン。

10

20

【0392】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -N-イソプロピル-プロピオンアミド：¹H NMR (300 MHz、MeOD、回転異性体) δ 7. 29~7. 48 (m、4H)、7. 08~7. 20 (m、3H)、4. 67~4. 76 (m、0. 6H)、4. 49~4. 59 (m、1H)、4. 26~4. 37 (m、0. 4H)、3. 83~3. 98 (m、1H)、3. 56~3. 67 (m、0. 6H)、3. 40~3. 49 (m、0. 4H)、2. 64~3. 28 (m、8H)、2. 48~2. 60 (m、1. 5H)、2. 25~2. 38 (m、0. 5H)、1. 29~1. 77 (m、2. 5H)、1. 07~1. 24 (m、4. 5H)、0. 87~1. 02 (m、6H)；MS (ESMS) m/z 551. 4、553. 2、555. 6 (M+H)⁺、C₁₂同位体パターン。

30

【0393】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド：MS (ESMS) e/z 545. 5 (M+H)⁺

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド：MS (ESMS) e/z 517. 5 (M+H)⁺

40

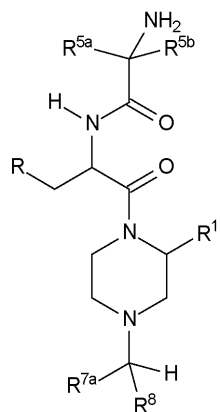
2- {4-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-ピペラジン-1-イル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -N-メチルプロピオンアミド。

【0394】

カテゴリー I I I の第2の態様は、次式を有する化合物を含む：

【0395】

【化 1 2 5】



式中、Rは、本明細書にて上述されるような置換フェニル単位であり、R¹、R^{5a}、R^{5b}、R^{7a}、及びR⁸の非限定例は、本明細書にて以下の表 I Xにて、及び後に続く実施例にて定義される。

【0 3 9 6】

【表 9 - 1】

(表 I X)

番号	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{7a}	R ⁸
816	メチル	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
817	エチル	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
818	プロピル	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
819	イソプロピル	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
820	シクロプロピル	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
821	シクロプロピルメチル	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
822	アリル	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
823	メチル	-H	-H	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
824	エチル	-H	-H	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
825	プロピル	-H	-H	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
826	イソプロピル	-H	-H	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
827	シクロプロピル	-H	-H	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
828	シクロプロピルメチル	-H	-H	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
829	アリル	-H	-H	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
830	メチル	-H	-H	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
831	エチル	-H	-H	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
832	プロピル	-H	-H	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
833	イソプロピル	-H	-H	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
834	シクロプロピル	-H	-H	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
835	シクロプロピルメチル	-H	-H	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
836	アリル	-H	-H	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
837	メチル	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
838	エチル	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
839	プロピル	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
840	イソプロピル	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
841	シクロプロピル	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
842	シクロプロピルメチル	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
843	アリル	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
844	メチル	-H	-H	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
845	エチル	-H	-H	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
846	プロピル	-H	-H	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
847	イソプロピル	-H	-H	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
848	シクロプロピル	-H	-H	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
849	シクロプロピルメチル	-H	-H	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
850	アリル	-H	-H	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
851	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
852	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
853	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
854	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
855	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
856	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
857	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
858	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
859	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
860	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
861	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
862	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
863	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
864	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
865	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
866	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
867	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
868	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
869	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
870	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
871	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
872	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル

10

20

30

40

【表 9 - 2】

(表 I Xの続き)

番号	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{7a}	R ⁸
873	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
874	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
875	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
876	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
877	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
878	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
879	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
880	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
881	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
882	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
883	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
884	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
885	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
886	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
887	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
888	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
889	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
890	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
891	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
892	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
893	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
894	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
895	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
896	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
897	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
898	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
899	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
900	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
901	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
902	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
903	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
904	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
905	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
906	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
907	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
908	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
909	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
910	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
911	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
912	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
913	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
914	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
915	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
916	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
917	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
918	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
919	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
920	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
921	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
922	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
923	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
924	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
925	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
926	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
927	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
928	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
929	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル

10

20

30

40

【表 9 - 3】

(表 I X の続き)

番号	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{7a}	R ⁸
930	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
931	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
932	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
933	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
934	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
935	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
936	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
937	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
938	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
939	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
940	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
941	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
942	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
943	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
944	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
945	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
946	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
947	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
948	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
949	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
950	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
951	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
952	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
953	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
954	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
955	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル

10

20

カテゴリー I I の第 2 の態様の化合物を、化合物 4 1 のような類似体から出発して本明細書にて以下のスキーム X I I I に概要される手順によって適して調製できる。

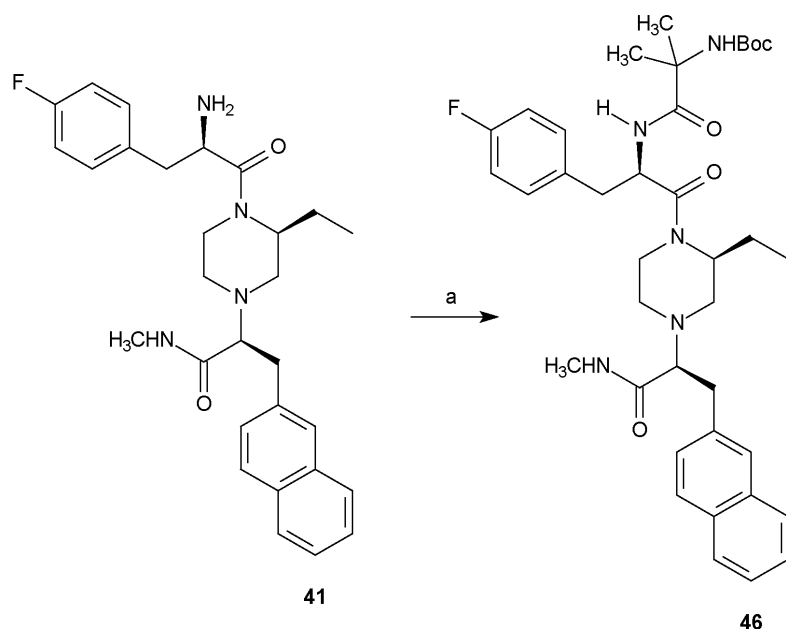
【0 3 9 9】

(スキーム X I I I)

30

【0 4 0 0】

【化 1 2 6】



40

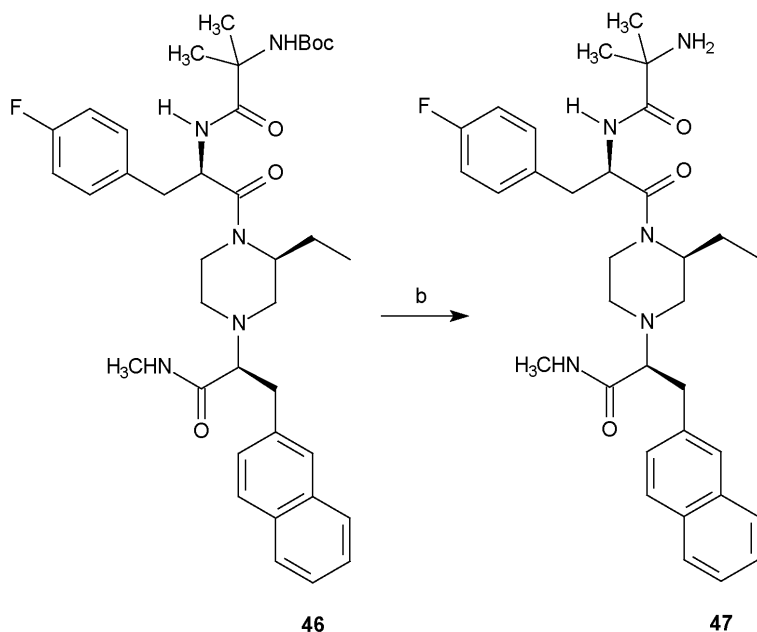
試薬及び条件：(a) N-Boc-AIB、EDCI、HOBT、NMM；DMF；0

50

℃、18時間。

【0401】

【化127】



10

20

試薬及び条件：(b) HCl、ジオキサン；室温、1時間。

【0402】

(実施例13)

2-〔4-〔2-(2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル〕-3-エチル-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド(47)

【0403】

{1-〔2-〔2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル〕-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチルカルバモイル〕-1-メチル-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(46)の調製：2-〔4-〔2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル〕-3-エチル-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド塩酸塩、41、(0.3g、0.6mmol)及びtert-ブチルオキシカルボニル-α-アミノイソ酪酸(AIB)(0.12g、0.6mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド(0.22g、1.1mmol)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.1g、0.7mmol)を、無水DMF(2.5mL)に溶解する。反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン(0.2mL、1.7mmol)を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc(25mL)及び水(75mL)を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc(3×30mL)で抽出する。全ての有機層を合わせ、水(2×50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカ(EtOAc/ヘキサン、2/1)で精製し、0.7gの所望の化合物を得る。¹H NMR(CDCl₃, δ): 7.80~7.58(m, 4H)、7.42~7.22(m, 3H)、7.20~7.00(m, 2H)、6.98~6.50(m, 2H)、5.40~4.98(m, 1.5H)、4.70~3.90(m, 1H)、3.75~3.02(m, 3.5H)、3.00~2.56(m, 7H)、2.42~2.35(m, 1H)、2.18~1.95(m, 2.5H)、1.50~1.12(m, 18H)、.095~0.75(m, 3H); ¹³C NMR, δ 174.4、172.1、171.9、170.3、169.6、163.7、162.0、154.6、137.3、133.7、132.3、131.4、130.8、128.1、127.8、127.6、126.2、125.6、115.

30

40

50

7、115.4、115.2、80.0、70.2、56.7、55.3、50.9、50.0、49.9、41.8、39.5、38.5、37.9、32.7、32.4、28.5、28.3、26.1、25.5、25.3、23.1、22.1、10.6、10.1。

【0404】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド (47) の調製: {1- [2- [2-エチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル) -ピペラジン-1-イル] -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチルカルバモイル] -1-メチル-エチル} -カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、46、(0.4 g、0.6 mmol) を、ジオキサン (12 mL) 中の 4 M の塩化水素に溶解し、室温で 1 時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (12 mL) を添加する。有機層を減圧下で濃縮して、生成物の粗 HCl 塩を得て、次いでそれを分取 HPLC によって精製し、生成物の TFA 塩 (0.28 g、0.35 mmol、62% 収率) を得る。少量の生成物を、NaHCO₃ で処理することによって遊離塩基に変換し、NMR スペクトルを得る。¹H NMR (CDCl₃、300 MHz): δ 8.25~8.15 (m、1H)、7.82~7.75 (m、4H)、7.45~7.15 (m、6H)、7.00~6.95 (m、2H)、5.12~4.98 (m、1H)、4.52 (s、0.5H)、4.32 (d、J=8.3 Hz、0.5H)、3.65~3.28 (m、3H)、3.08~2.50 (m、10H)、2.35~2.20 (m、1H)、1.88~1.58 (m、5H)、1.32 (d、J=3.34 Hz、3H)、1.15 (d、J=18.4 Hz、4H)、0.8 m、3 H); ¹³C NMR、(CDCl₃、300 MHz) δ 177.0、172.3170.7、170.0、165.0、161.5、137.6、133.9、132.5、131.5、131.4、128.4、128.3、128.0、127.8、127.7、126.4、125.8、115.9、115.7、115.5、70.8、55.5、51.3、50.9、49.9、39.8、38.1、32.6、29.3、26.3、23.3、22.5、10.9、10.4; HR FAB (ポジティブ) m/e 576.3349 (C₃₃H₄₂FN₅O₃ (M+H)⁺ についての計算値)、実測値 576.3339。

【0405】

次は、カテゴリー I I I の第 2 の態様を含む他の化合物を形成するための手順の非限定例である。

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミドの調製: 2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド HCl (0.22 g、0.4 mmol) 及び *tert*-ブチルオキシカルボニル-α-アミノイソ酪酸 (AIB) (0.09 g、0.5 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド (0.17 g、0.9 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.07 g、0.5 mmol) を、無水 DMF (2.5 mL) に溶解する。反応混合物を 0℃ まで冷却し、次いで N-メチルモルホリン (0.14 mL、1.3 mmol) を添加する。この反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (25 mL) 及び水 (100 mL) を添加し、有機層を分離する。水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出し、有機層を合わせ、水 (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、0.22 g (77% 収率) の所望の生成物を得て、それをさらに精製することなく使用する。¹H NMR (CDCl₃、300 MHz) δ 7.80~7.64 (m、4H)、7.45~7.30 (m、3H)、7.20~7.10 (2H)、6.95~6.85 (m、2H)、6.65~6.32 (m、1H)、5.50~5.02 (m、2H)、4.78~4.00 (m、1H)、3.70~3.10 (m、3H)、3.02~2.64 (m、6H)、2.50~2.35 (m、1H)、2

. 15~1.76 (m, 1H)、1.55~1.21 (m, 18H)、0.75~0.65 (m, 3H); ^{13}C NMR、(CDCl_3 , 300MHz) δ 174.5、174.4、174.0、170.0、169.8、163.7、160.4、155.0、137.0、133.6、132.3、131.4、131.3、131.2、131.0、130.8、128.1、127.8、127.6、126.6、126.2、125.6、125.3、118.4、115.8、115.7、115.6、115.5、115.2、110.8、80.0、70.2、69.9、56.9、56.7、55.4、51.5、51.2、51.0、50.1、49.9、41.8、39.6、37.8、32.6、28.5、28.3、26.7、26.0、25.6、23.1、22.2、10.7、10.1。

10

【0406】

上記で得られた粗生成物 (0.22g、0.33mmol) を、ジオキサン (10mL) 中の4Mの塩化水素に溶解し、室温で1時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (10mL) を添加する。溶液を減圧下で濃縮して、残渣を得て、それを分取HPLC (塩交換についてw/TFA) によって精製し、0.17g (64%収率) の所望の生成物を得る。少量の生成物を、 NaHCO_3 で処理することによって遊離塩基に変換し、NMRスペクトルを得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ): 8.18~8.02 (m, 1H)、7.78~7.58 (m, 4H)、7.40~7.25 (2H)、7.12~7.04 (m, 2H)、6.98~6.80 (2H)、6.46 (s, 0.5H)、6.15 (s, 0.5H)、5.66~5.45 (m, 1H)、5.10~4.82 (m, 1H)、4.49 (br s, 0.5H)、4.28 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 0.5H)、3.60~3.12 (m, 3H)、3.00~2.58 (m, 5H)、2.51~2.39 (m, 1H)、2.28~2.00 (1H)、1.80~1.43 (m, m, 5H)、1.32~1.00 (m, 7H)、0.75~0.63 (m, 3H)。HRFAB (ポジティブ) m/e 562.3193 ($\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{FN}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についての計算値)、実測値 562.3216。

20

【0407】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-ピペラジン-1-イル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテートの調製: アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-ピペラジン-1-イル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート (0.3g、0.43mmol) 及び t-ブチルオキシカルボニル- α -アミノイソ酪酸 (AIB) (88mg、0.43mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド (124mg、0.65mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (117mg、0.86mmol) を、無水DMF (2.5mL) に溶解する。この反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン (0.25mL、2.3mmol) を添加する。この反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (25mL) 及び水 (100mL) を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc (3×30mL) で抽出し、有機層を合わせ、水 (2×50mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、0.3gの所望の生成物を得て、それをさらに精製することなく使用する。

30

40

【0408】

上記で得られた粗生成物を、TFA/DCM/ H_2O (1/2/0.1、10mL) に溶解し、室温で1時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (10mL) を添加する。溶液を減圧下で濃縮して、残渣を得て、それを分取HPLC (塩交換についてw/TFA) によって精製し、0.167g (59%収率) の所望の生成物を得る。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.45~7.41 (m, 2H)、7.32~7.27 (m, 2H)、7.17~7.00 (m, 3H)、5.16 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H)、4.43 (br s, 0.5H)、4.28 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 0.5H)、3.9

50

5 (d、J = 14.1 Hz、0.5 H)、3.63 (m、0.5 H)、3.42 ~ 3.21 (m、8 H)、3.22 ~ 2.81 (m、6 H)、2.84 ~ 2.66 (m、3 H)、2.52 ~ 2.43 (m、2 H)、2.20 ~ 2.13 (m、1 H)、1.82 ~ 1.66 (m、2 H)、1.60 ~ 1.42 (m、6 H)、0.80 0 0.72 (m、3 H)。HRFAB (ポジティブ) m/e 594.241399 (C₂₉H₃₈Cl₂FN₅O₃ (M+H)⁺についての計算値)、実測値 594.240266。

【0409】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メチル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテートの調製：2- { 10
4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メチル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド (505 mg、0.71 mmol) 及び t-ブチルオキシカルボニル-α-アミノイソ酪酸 (AIB) (144 mg、0.71 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド (200 mg、1.07 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (193 mg、1.42 mmol) を、無水 DMF (2.0 mL) に溶解する。この反応混合物を 0℃ まで冷却し、次いで N-メチルモルホリン (0.3 mL、2.7 mmol) を添加する。この反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (25 mL) 及び水 (100 mL) を添加し、有機層を分離する。水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出し、有機層を合わせ、水 (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧 20
下で濃縮して、0.31 g の所望の生成物を得て、それをさらに精製することなく使用する。

【0410】

上記で得られた粗生成物を、TFA/DCM/H₂O (1/2/0.1、8 mL) に溶解し、室温で 1 時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (8 mL) を添加し、この溶液を減圧下で濃縮して、残渣を得て、それを分取 HPLC (塩交換について w/TFA) によって精製し、0.250 g (59% 収率) の所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃、300 MHz) δ 7.32 ~ 7.30 (m、4 H)、7.21 ~ 7.18 (m、2 H)、7.12 ~ 7.06 (m、2 H)、5.10 (t、J = 7.8 Hz、1 H)、4.77 (br s、0.5 H)、4.40 (d、J = 12.6 Hz、0.5 H)、4.10 ~ 3.95 (m、1 H)、3.61 ~ 3.42 (m、2 H)、3.35 ~ 3.32 (m、2 H)、3.26 ~ 3.25 (m、1.5 H)、3.15 ~ 2.90 (m、4.5 H)、2.78 ~ 2.56 (m、6 H)、2.00 ~ 1.95 (m、0.5 H)、1.59 (s、4 H)、1.50 (br s、3.5 H)、1.41 (br s、1.5 H)、1.27 ~ 1.23 (m、1.5 H)；¹³C NMR δ 174.0、173.0、172.0、165.5、162.2、162.0、137.2、134.1、132.9、132.3、130.0、117.0、116.7、71.1、58.5、56.5、52.3、50.9、50.2、50.0、46.5、41.6、38.8、38.0、35.1、26.3、24.6、24.2、17.0、15.9。HRFAB (ポジティブ) m/e 546.264721 (C₂₈H₃₇ClFN₅O₃ (M+H)⁺についての計算値)、実 40
測値 546.262559。

【0411】

次は、カテゴリー III の第 2 の態様を含む化合物の非限定例である。

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メチル-ピペラジン-1-イル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート：¹H NMR (CD₃OD、300 MHz δ)：7.47 ~ 7.42 (m、2 H)、7.30 (br s、2 H)、7.18 ~ 7.06 (m、3 H)、5.11 ~ 5.04 (m、1 H)、4.34 ~ 4.30 (m、0.5 H)、3.98 ~ 3.93 (m、1 H)、3.36 ~ 3.34 (m、6 H)、3.11 ~ 2.90 (m、5.5 H)、2.69 ~ 2.30 (m 50

、4 H)、1. 98~1. 84 (0. 5 H)、1. 60 (s、3 H)、1. 51~1. 48 (m、3 H)、1. 36~1. 22 (m、3 H)、1. 11~1. 09 (m、1. 5 H)。HRFAB (ポジティブ) m/e 580. 225749 ($C_{28}H_{36}Cl_2FN_5O_3$ (M+H)⁺についての計算値)、実測値 580. 225133。

【0412】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドHCl。 ¹H NMR (CD₃OD、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7. 23 (m、5 H)、7. 12 (m、1 H)、6. 99 (m、2 H)、5. 08 (m、1 H)、4. 54~4. 29 (m、1 H)、4. 00~3. 79 (m、1 H)、3. 62~3. 41 (m、6 H)、3. 02 (m、4 H)、2. 54、2. 50 (2つの一重線、3 H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2. 32 (m、1 H)、1. 93 (m、1 H)、1. 62 (m、1 H)、1. 54、1. 51、1. 42 (3つの一重線、6 H、NH₂C(CH₃)₂C(O)、回転異性体)、1. 11 (m、1 H)、0. 86 (m、3 H)；¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 173. 2、172. 8、172. 1、171. 7、167. 6、164. 4、162. 8、138. 1、135. 7、133. 8、132. 6、132. 5、131. 5、130. 8、129. 2、129. 0、116. 8、116. 7、116. 5、116. 4、74. 2、70. 7、70. 3、70. 2、69. 4、69. 2、68. 3、67. 5、67. 1、64. 7、64. 5、62. 8、62. 3、62. 1、58. 5、58. 3、54. 6、53. 8、53. 0、52. 2、52. 0、50. 7、50. 4、40. 0、38. 8、37. 7、36. 5、34. 4、32. 8、32. 2、26. 3、24. 4、24. 3、24. 1、20. 4、20. 2、18. 5、15. 6、14. 6、14. 1；MS m/z (ESI)：574 (M+H、100)、608 (M+2+H、30)。

【0413】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドHCl：¹H NMR (CD₃OD、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7. 46~7. 31 (m、6 H)、7. 15 (m、2 H)、5. 27 (m、1 H)、4. 70~4. 45 (m、1 H)、4. 14 (m、1 H)、3. 87~3. 51 (m、6 H)、3. 21 (m、4 H)、2. 73、2. 70 (2つの一重線、3 H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2. 42 (m、1 H)、2. 07 (m、1 H)、1. 73、1. 60 (2つの一重線、6 H、NH₂C(CH₃)₂C(O)、回転異性体)、1. 25 (m、2 H)、1. 05 (m、3 H)；¹³C NMR (CD₃OD、75 MHz、回転異性体を含む) δ 173. 5、172. 0、168. 8、165. 5、162. 2、135. 8、135. 2、134. 9、134. 1、132. 8、132. 7、132. 6、130. 3、116. 8、116. 5、74. 0、72. 9、71. 0、62. 6、58. 6、53. 3、52. 3、40. 5、39. 1、37. 9、34. 5、33. 1、32. 5、26. 5、24. 6、24. 3、20. 7、20. 4、14. 4；MS m/z (ESI)：574 (M+H、100)、576 (M+2+H、37)。

【0414】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート：¹H NMR (CD₃OD、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7. 83 (m、1 H)、7. 47 (m、5 H)、7. 25 (m、2 H)、5. 35 (m、1 H)、4. 84~4. 52 (m、1 H)、4. 19~3. 90 (m、1 H)、3. 76~3. 62 (m、1 H)、3. 48~2. 92 (m、9 H)、2. 86、2. 82 (2つの一重線、3 H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2. 50~2. 05 (m、1 H)、1. 87 (m、1 H)、1. 7

7、1.70、1.64（3つの一重線、6H、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体）、1.26（m、2H）、1.07（m、3H）； ^{13}C NMR（ CD_3OD 、75 MHz、回転異性体を含む） δ 173.0、172.9、172.0、171.8、171.5、171.4、165.4、162.2、137.3、136.8、135.6、134.3、134.1、133.5、133.4、132.9、132.8、132.7、131.0、130.0、129.8、128.4、128.3、117.0、116.7、116.4、69.3、58.5、55.9、54.9、53.7、52.4、51.0、50.4、42.5、39.3、39.2、38.1、33.4、33.2、33.0、32.5、26.3、24.6、24.5、24.3、20.7、20.6、14.6；MS m/z （ESI）：574（M+H、100）、576（M+2+H、30）。

10

【0415】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (2,4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート。 ^1H NMR（ CD_3OD 、300 MHz、回転異性体を含む） δ 7.44（m、1H）、7.28（m、4H）、7.05（m、2H）、5.14（m、1H）、4.51~4.30（m、1H）、3.98~3.66（m、1H）、3.48~3.36（m、1H）、3.23~2.82（m、8H）、2.69（2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体）、2.55（m、1H）、2.19~1.78（m、1H）、1.64（m、1H）、1.57（3つの一重線、6H、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体）、1.07（m、2H）、0.86（m、3H）； ^{13}C NMR（ CD_3OD 、75 MHz、回転異性体を含む） δ 173.3、173.2、172.8、172.5、172.0、165.4、162.2、136.7、136.3、134.7、134.6、134.5、134.3、134.1、132.9、132.8、132.7、130.5、130.4、69.1、69.0、58.5、56.1、55.0、53.9、52.4、51.3、42.8、39.4、38.2、33.1、32.9、32.7、32.6、26.3、24.6、24.5、24.3、20.6、14.6；MS m/z （ESI）：608（M+H、100）、610（M+2+H、30）。

20

【0416】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -4- (4-クロロフェニル) -N-メチル-ブチルアミドトリフルオロアセテート： ^1H NMR（ CD_3OD 、回転異性体を含む） δ 7.13（m、6H）、6.87（m、2H）、4.96（m、1H）、4.43~4.10（m、1H）、3.85~3.70（m、1H）、3.53~3.10（m、4H）、3.01~2.81（m、4H）、2.63（bs、3H）、2.50（m、2H）、2.08（m、2H）、1.79~1.70（m、2H）、1.43、1.31（2つの一重線、6H、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体）、0.96~0.74（m、5H）； ^{13}C NMR（ CD_3OD 、回転異性体を含む） δ 173.5、172.0、169.0、165.4、162.2、140.4、134.0、133.7、132.8、132.7、131.5、130.1、116.8、116.5、69.7、69.3、58.5、54.5、52.9、52.3、50.9、40.4、37.9、32.4、30.5、30.2、27.8、26.7、24.6、24.3、20.4、14.4；MS m/z （ESI）：588（M+H、100）、590（M+2+H、37）。

30

40

【0417】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メチル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート： ^1H NMR（ CD_3OD 、回転異性体を含む） δ 7.29~7.09（m、8H）、5.11（m

50

、1 H)、4.70~4.30 (m、1 H)、4.00 (m、1 H)、3.50 (m、1 H)、3.17~3.00 (m、7 H)、2.67 (bs、5 H)、2.38~1.90 (m、1 H)、1.60、1.52、1.49 (3つの一重線、6 H、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、1.33 (m、1 H)、1.06 (m、1 H) ; ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 173.0、172.1、171.6、165.5、164.7、162.2、161.5、134.1、133.2、132.9、130.3、125.6、117.0、116.7、116.4、69.8、58.5、56.8、56.4、52.3、51.3、46.9、42.2、38.9、38.6、38.1、29.4、29.1、26.3、24.6、24.3、17.0、16.0 ; MS m/z (ESI) : 530 (M+H、100)。

10

【0418】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド : ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD) δ 0.861 (m、3 H)、1.027 (m、2 H)、1.445、1.508、1.627 (3つの一重線、6 H、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.545 (t、1 H)、2.655、2.696 (2つの一重線、3 H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、3.082 (m、5 H)、3.440 (t、1 H)、3.674 (m、1 H)、3.959 (d、1 H、 $J=13.8$)、4.282 (d、1 H、 $J=13.5$)、4.905 (m、1 H)、5.131 (m、1 H)、7.069 (m、4 H)、7.271 (m、4 H) ^{19}F NMR (282 MHz、 CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 43.059、44.958、45.830 ; ^{13}C NMR (75 MHz、 CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 165.4、164.8、162.7、162.2、161.5、134.3、164.0、133.2、132.8、132.7、130.3、129.9、126.6、125.5、117.0、116.7、116.4、91.8、69.9、58.8、56.1、55.1、54.0、52.3、51.3、43.1、39.6、38.2、33.1、32.6、29.3、26.2、24.7、24.5、24.3、20.6、14.6 ; MS m/e 558 (M+1)。

20

【0419】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド : ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD) δ 1.113 (m、3 H)、1.380 (m、2 H)、1.720、1.743、1.816 (3つの一重線、6 H、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.680 (t、1 H)、2.854、2.900 (2つの一重線、3 H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、3.281 (m、5 H)、3.352 (m、3 H)、3.492 (t、1 H)、3.845 (t、1 H)、4.333 (d、1 H)、4.600 (d、1 H)、4.863 (m、1 H)、5.389 (m、1 H)、7.266 (m、5 H)、7.519 (m、3 H) ^{19}F NMR (282 MHz、 CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 44.806、47.319、47.342 ; ^{13}C NMR (75 MHz、 CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 132.9、132.8、132.6、131.4、131.3、126.6、117.5、117.2、117.0、116.7、116.6、116.4、114.7、114.5、114.4、114.3、71.1、71.0、56.2、55.0、53.9、52.3、43.1、39.6、39.4、38.1、35.6、35.2、33.1、32.3、26.2、24.6、24.5、24.3、14.6 ; MS m/e 560 (M+1) ; MS m/e 560 (M+1)。

30

40

【0420】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド : ^1H NMR (300 MHz、C

50

D₃O D) δ 0. 895 (m、3H)、1. 183 (m、2H)、1. 454、1. 513、1. 585 (3つの一重線、6H、NH₂C(CH₃)₂C(O)、回転異性体)、2. 630、2. 669 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、3. 0461 (m、6H)、3. 195 (m、2H)、3. 480 (m、1H)、4. 607 (m、1H)、5. 164 (m、1H)、7. 041 (m、4H)、7. 220 (m、2H)、7. 313 (m、2H) ; ¹⁹F NMR (282MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 43. 995、44. 249、46. 696、47. 232 ; ¹³C NMR (75MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 165. 4、162. 2、135. 4、134. 7、134. 2、132. 8、132. 7、132. 5、132. 4、117. 1、116. 7、116. 5、116. 4、116. 2、113. 6、71. 3、58. 5、54. 9、53. 7、52. 4、42. 3、38. 1、34. 9、34. 6、33. 1、32. 6、26. 3、24. 6、24. 5、24. 3、20. 7、20. 6、14. 5 ; MS m/e 560 (M+1)。

10

20

30

40

50

【0421】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド : ¹H NMR (300MHz、CD₃OD) δ 0. 887 (m、3H)、1. 108 (m、2H)、1. 350、1. 515、1. 583 (3つの一重線、6H、NH₂C(CH₃)₂C(O)、回転異性体)、2. 293 (t、1H)、2. 649、2. 691 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、3. 051 (m、5H)、3. 166 (m、3H)、3. 325 (m、2H)、3. 715 (m、1H)、4. 029 (d、1H)、4. 327 (d、1H)、5. 161 (m、1H)、7. 035 (m、3H)、7. 170 (m、2H)、7. 298 (m、2H) ; ¹⁹F NMR (282MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 44. 732 ; ¹³C NMR (75MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 162. 5、162. 0、134. 3、132. 8、132. 7、127. 2、119. 6、119. 4、118. 5、118. 3、117. 0、116. 6、116. 4、71. 1、58. 5、56. 0、55. 0、53. 9、52. 3、51. 1、42. 8、39. 3、38. 1、35. 0、33. 2、32. 7、26. 2、24. 6、24. 5、24. 2、20. 6、14. 6 ; MS m/e 578 (M+1)。

【0422】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (2, 5-ジフルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド : ¹H NMR (300MHz、CD₃OD) δ 0. 852 (m、3H)、1. 055 (m、2H)、1. 397 (m、1H)、1. 765 (m、1H)、1. 988 (m、1H)、2. 360 (m、1H)、2. 510 (m、1H)、2. 632、2. 700 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2. 869 (m、3H)、3. 071 (m、4H)、4. 249 (m、1H)、4. 502 (m、1H)、5. 167 (m、1H)、7. 043 (m、5H)、7. 293 (m、2H) ; ¹⁹F NMR (282MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 37. 110、41. 494、45. 143、45. 873 ; ¹³C NMR (75MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 132. 8、132. 7、119. 1、117. 0、116. 7、116. 4、69. 6、61. 4、56. 2、55. 0、54. 1、52. 1、51. 5、43. 3、39. 7、38. 6、33. 2、32. 6、31. 6、29. 1、26. 3、25. 3、20. 6、14. 6 ; MS m/e 676 (M+1)。

【0423】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド : ¹H NMR (3

00 MHz、CD₃OD) δ 7.73~7.91 (m、3H)、7.69 (s、1H)、7.42~7.55 (m、2H)、7.21~7.42 (m、3H)、6.94~7.18 (m、2H)、5.09~5.31 (m、1H)、4.57~4.78 (m、1H)、4.32~4.49 (m、0.5H)、4.04~4.21 (m、0.5H)、3.76~4.20 (m、1H)、3.52~3.76 (m、1H)、3.15~3.42 (m、5H)、2.88~3.10 (m、3H)、2.50~2.83 (m、1H)、2.14~2.30 (m、0.5H)、1.62~1.85 (m、1H)、1.53~1.62 (m、3H)、1.42~1.53 (m、3H)、1.18~1.41 (m、1H)、0.98~1.14 (m、3H)、0.58~0.84 (m、3.5H)、0.25~0.58 (m、2.5H)、-0.18~0.09 (m、2H) ; ¹³C NMR (75 MHz、MeOD) δ 173.08、172.77、172.25、171.52、170.25、169.51、165.42、162.76、162.20、136.31、135.36、134.31、134.17、132.81、132.71、129.60、129.02、128.89、127.59、127.15、117.03、116.73、116.68、116.39、71.13、58.50、56.27、54.60、54.03、52.59、52.38、51.53、50.17、42.81、42.39、39.32、38.97、37.99、36.12、35.82、35.16、24.63、24.30、23.00、22.61、22.51、9.27、9.10、5.63、4.79 ; MS (ESMS) e/z 630.8 (M+H)⁺。

10

【0424】

20

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド : ¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 7.73~7.92 (m、3H)、7.69 (s、1H)、7.40~7.58 (m、2H)、7.18~7.40 (m、3H)、6.95~7.16 (m、2H)、5.08~5.30 (m、1H)、4.62~4.77 (m、0.5H)、4.32~4.46 (m、0.5H)、4.04~4.18 (m、0.5H)、3.81~3.94 (m、0.5H)、3.64~3.75 (m、0.5H)、3.48~3.61 (m、0.5H)、2.85~3.40 (m、8H)、2.68~2.79 (m、0.5H)、2.43~2.68 (m、3H)、1.99~2.11 (m、0.5H)、1.12~1.78 (m、8H)、0.48~0.62 (m、0.5H)、0.21~0.48 (m、2.5H)、-0.21~0.00 (m、2H) ; ¹³C NMR (75 MHz、CDCl₃) δ 173.11、172.78、172.19、172.02、171.51、136.58、136.07、135.36、134.31、132.79、129.44、129.04、128.91、127.60、127.07、117.06、116.77、116.67、116.39、71.24、58.50、56.40、54.56、54.18、52.55、52.37、51.55、50.17、49.74、42.41、39.38、39.01、36.03、35.84、35.66、35.08、26.33、24.63、24.54、24.30、24.24、9.23、9.07、5.62、5.55、4.70 ; MS (ESMS) e/z 602.6 (M+H)⁺。

30

40

【0425】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3,4-ジクロロフェニル) -N- (2-フルオロエチル) -プロピオンアミド : ¹H NMR (300 MHz、CD₃OD、回転異性体) δ 7.39~7.48 (m、2H)、7.25~7.34 (m、2H)、7.12~7.21 (m、1H)、6.95~7.12 (m、2H)、5.08~5.22 (m、1H)、4.20~4.58 (m、3H)、3.93~4.02 (m、0.66H)、3.68~3.78 (m、0.33H)、3.38~3.60 (m、3H)、2.71~3.20 (m、8H)、2.49~2.63 (m、1H)、1.84~1.94 (m、0.33H)、1.62~1.72 (m、0.66H)

50

)、1.40~1.59 (m、7H)、0.94~1.36 (m、2H)、0.83~0.93 (m、3H); MS (ESMS) m/z 640.6、642.6、644.5 (M+H)⁺、C₁₂同位体パターン。

【0426】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3,4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド: ¹H NMR (300 MHz、CD₃OD、回転異性体) δ 7.38~7.4 (m、2H)、7.23~7.45 (m、2H)、3.97~7.18 (m、3H)、5.05~5.20 (m、1H)、4.44~4.55 (m、0.66H)、4.27 (d、J=13.2 Hz、0.33H)、3.94 (d、J=13.2 Hz、0.66H)、3.59~3.70 (m、0.33H)、2.74~3.28 (m、8H)、2.71 (s、1.25H)、2.67 (s、1.75H)、2.36~2.49 (m、1H)、2.06~2.20 (m、0.33H)、1.25~1.73 (m、8.66H)、0.94~1.22 (m、2H)、0.86 (t、J=6.9 Hz、3H); MS (ESMS) m/z 608.4、610.6、612.3 (M+H)⁺、C₁₂同位体パターン。

【0427】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3,4-ジクロロフェニル) -N-イソプロピル-プロピオンアミド: ¹H NMR (300 MHz、CD₃OD、回転異性体) δ 7.38~7.49 (m、2H)、7.24~7.36 (m、2H)、6.98~7.21 (m、3H)、5.10~5.24 (m、1H)、4.47~4.58 (m、0.66H)、4.24~4.35 (m、0.33H)、3.84~4.15 (m、1.66H)、3.68~3.78 (m、0.33H)、2.75~3.32 (m、7H)、2.43~2.57 (m、1.60H)、2.20~2.33 (m、0.4H)、1.85~1.95 (m、0.40H)、1.64~1.77 (m、0.60H)、1.41~1.61 (m、7H)、0.83~1.30 (m、12H); MS (ESMS) m/z 636.4、638.7、640.8 (M+H)⁺、C₁₂同位体パターン。

【0428】

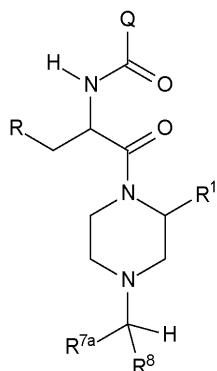
2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N- (2-フルオロエチル) -プロピオンアミドトリフルオロアセテート: ¹H NMR (CD₃OD、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.49~7.36 (m、6H)、7.24 (m、2H)、5.33 (m、1H)、4.76~4.38 (m、3H)、4.22~3.93 (m、1H)、3.72~3.53 (m、3H)、3.36~3.08 (m、6H)、2.90 (m、2H)、2.58~2.13 (m、1H)、1.92 (m、1H)、1.74、1.69、1.66、1.61 (4つの一重線、6H、NH₂C(CH₃)₂C(O)、回転異性体)、1.27 (m、3H)、1.07 (m、3H); ¹³C NMR (CD₃OD、75 MHz、回転異性体を含む) δ 173.0、172.9、172.0、171.5、165.5、162.2、138.4、137.8、134.3、134.0、132.8、132.7、132.4、129.9、117.0、116.7、116.4、84.4、82.2、71.0、58.5、55.8、55.0、53.9、52.4、51.0、42.5、41.3、41.0、39.3、39.1、38.1、35.1、34.7、33.2、32.7、24.6、24.5、24.3、20.7、20.6、14.6; MS m/z (ESI): 606 (M+H、100)、608 (M+2+H、37); C₃₅H₄₄ClF₈N₅O₇についての分析計算値0.5 TFA: C、48.52; H、5.03; N、7.86、実測値: C、48.43; H、4.82; N、7.84。

【0429】

カテゴリー I I I の第 3 の態様は、次式を有する化合物を含む：

【 0 4 3 0 】

【 化 1 2 8 】



式中、Rは、本明細書にて上記で定義されるような置換フェニル単位であり、R¹、R^{7a}、R⁸、及びQの非限定例は、本明細書にて以下の表X I Iにて、及び後に続く実施例にて定義される。

【 0 4 3 1 】

(表 X I I)

40

【表 10-2】

(表X I I の続き)

番号	R ¹	R ^{7a}	Q	R ⁸
1013	エチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1014	プロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1015	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1016	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1017	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1018	アリル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1019	メチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1020	エチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1021	プロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1022	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1023	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1024	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1025	アリル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1026	メチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
1027	エチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
1028	プロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
1029	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
1030	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
1031	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
1032	アリル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
1033	メチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1034	エチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1035	プロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1036	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1037	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1038	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1039	アリル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1040	メチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1041	エチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1042	プロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1043	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1044	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1045	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1046	アリル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1047	メチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1048	エチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1049	プロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1050	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1051	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1052	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1053	アリル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1054	メチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1055	エチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1056	プロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1057	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1058	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1059	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1060	アリル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル

10

20

30

40

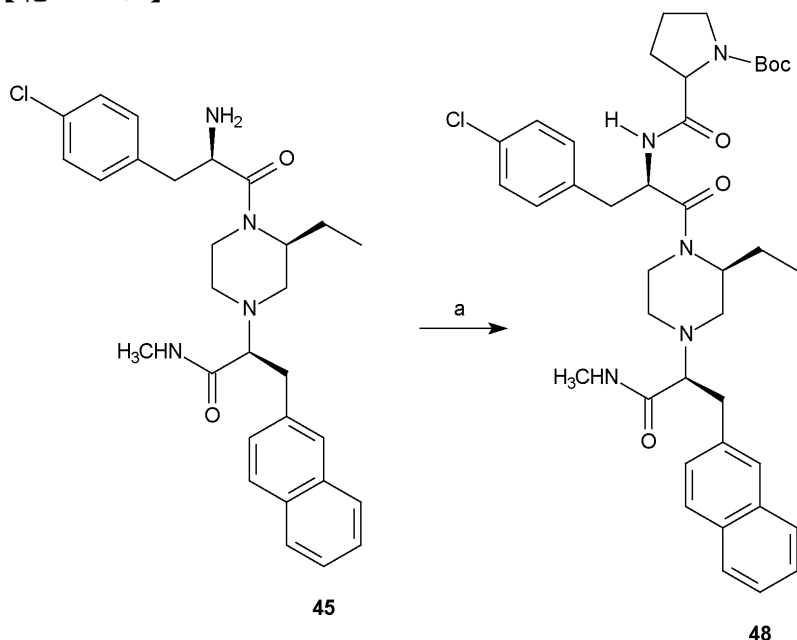
カテゴリー I I I の第 3 の態様の化合物を、本明細書にて以下でスキーム X I V に示されるように、このカテゴリーの第 1 の態様からの最終類似体、例えば化合物 45 を出発点として利用して、本明細書にて以下で概要される手順によって適して調製できる。

【0433】

(スキーム X I V)

【0434】

【化 1 2 9】



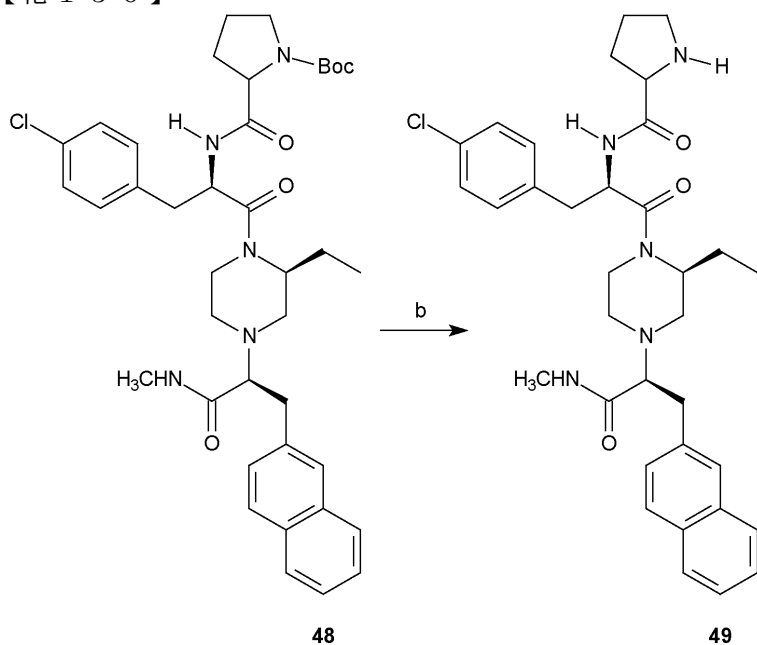
10

試薬及び条件：（a）N-Boc-プロリン、EDCI、HOBT、NMM；DMF；
0℃、18時間。

20

【0 4 3 5】

【化 1 3 0】



30

試薬及び条件：（b）4NのHCl、ジオキサン；室温、1時間。

40

【0 4 3 6】

（実施例 1 4）

ピロリジン-2-カルボン酸 { 1-(4-クロロベンジル)-2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル }-アミドトリフルオロアセテート (49)

【0 4 3 7】

2-[2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)ピペラジン-1-イル]-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (48) の調製：2- { 4-[2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピ

50

ペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミドHCl、45、(0.5 g、0.7 mmol)及びBoc-L-プロリン(0.17 g、0.78 mmol)、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド(0.19 g、1.4 mmol)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.16 g、0.86 mmol)を、無水DMF(2.5 mL)に溶解する。反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン(0.6 mL、5.3 mmol)を添加する。この反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc(25 mL)及び水(75 mL)を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc(3×50 mL)で抽出する。全ての有機層を合わせ、水(2×50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、0.5 gの所望の生成物を得る。

10

【0438】

ピロリジン-2-カルボン酸{1-(4-クロロベンジル)-2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミドトリフルオロアセテート(49)の調製：2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)ピペラジン-1-イル]-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチルカルバモイル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、48、(0.5 g)を、ジオキサン(10 mL)中の4 Mの塩化水素に溶解し、室温で1時間攪拌する。1,2-ジクロロエタン(10 mL)を添加する。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、粗生成物を分取HPLCによって精製し、所望の生成物を得る。少量の生成物を、NaHCO₃で処理することによって遊離塩基に変換し、NMRスペクトルを得る。¹H NMR(CDCl₃、300 MHz δ)：8.22~8.17(m、1H)、7.82~7.47(m、4H)、7.47~7.35(m、3H)、7.29~7.12(m、3H)、6.61~6.45(m、1H)、5.13(四重線、J=8.1 Hz、0.5H)、5.02(四重線、J=6.9 Hz、0.5H)、4.45(br s、0.5H)、4.34~4.30(m、0.5H)、3.75~3.70(m、1H)、3.66~3.63(m、2H)、3.50(br s、1H)、3.40~3.15(m、3H)、3.02~2.83(m、5H)、2.81~2.75(m、4H)、2.50~2.11(m、4H)、1.83~1.75(m、2H)、1.70~1.44(4H)、0.79~0.73(m、2H)；¹³C NMR、δ 117.4、172.1、170.4、137.7、135.2、133.7、132.2、131.3、131.1、129.0、128.7、128.2、127.9、127.7、126.2、125.6、70.8、60.7、55.2、52.1、51.3、50.9、50.3、50.0、49.5、49.2、47.5、41.9、39.9、38.7、38.7、32.4、31.8、31.1、30.9、26.2、23.3、22.4、14.5、10.8、10.0；HRFAB(ポジティブ)m/e 604.305443(C₃₄H₄₂ClN₅O₃(M+H)⁺についての計算値)、実測値604.308207。

20

30

【0439】

次は、カテゴリーIIIの第3の態様で包含される他の類似体を調製するための手順の非限定例である。

40

ピロリジン-2-カルボン酸[2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(1-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドの調製：2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミドHCl、41、(0.3 g、0.6 mmol)及びBoc-L-プロリン(0.13 g、0.6 mmol)、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド(0.13 g、1.1 mmol)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.16 g、0.86 mmol)を、無水DMF(2.5 mL)に溶解する。反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン(0.2 mL、1.7 mmol)を添加する。この反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc

50

(25 mL) 及び水 (75 mL) を添加し、有機層を分離する。水層を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、水 (2 × 50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、0.39 g の所望の生成物を得る。

【0440】

上記で得られた粗生成物を、ジオキサン (10 mL) 中の 4 M の塩化水素に溶解し、室温で 1 時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (10 mL) を添加する。有機層を減圧下で濃縮して、生成物の粗 HCl 塩を得て、次いでそれを分取 HPLC によって精製し、生成物の TFA 塩 (0.2 g、0.23 mmol、42% 収率) を得た。少量の生成物を、NaHCO₃ で処理することによって遊離塩基に変換し、NMR スペクトルを得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz δ) : 7.75~7.55 (m, 4H)、7.40~7.22 (m, 3H)、7.12~7.02 (m, 2H)、6.92~6.80 (m, 2H)、6.50~6.28 (m, 1H)、5.10~4.90 (m, 1H)、4.58~4.20 (m, 1H)、3.79~3.20 (m, 4H)、3.10~2.60 (m, 9H)、2.50~2.30 (m, 1H)、2.22~1.50 (m, 11H)、0.80~0.68 (m, 3)。HRFAB (ポジティブ) m/e 588.3350 (C₃₄H₄₂FN₅O₃ (M+H)⁺ についての計算値)。

【0441】

5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドトリフルオロアセテートの調製：2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミド塩酸塩 (0.78 g、0.83 mmol) 及び L-ピログルタミン酸 (0.11 g、0.83 mmol)、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド (0.19 g、1.0 mmol) 及び 1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール (0.22 g、1.66 mmol) を、無水 DMF (4 mL) に溶解する。反応混合物を 0℃ まで冷却し、次いで N-メチルモルホリン (mathylmorpholine) (0.6 mL、5.46 mmol) を添加する。反応混合物を 3~4 時間攪拌する。EtOAc (30 mL) 及び水 (100 mL) を添加し、有機層を分離する。水層を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出する。有機層を合わせ、水 (2 × 50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、それを分取 HPLC によって精製し、0.14 g の所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz δ) : 7.83~7.78 (m, 3H)、7.69 (s, 1H)、7.48~7.45 (m, 2H)、7.35~7.28 (m, 3H)、7.10~7.00 (m, 2H)、5.20~5.11 (m, 1H)、4.69 (br s, 0.5H)、4.50 (d, J=13.9 Hz, 0.5H)、4.19~4.17 (m, 1.5H)、3.96~3.85 (m, 1H)、3.74 (t, J=8.4 Hz, 0.5H)、3.58~3.54 (m, 0.5H)、3.44~3.26 (m, 8H)、3.11~2.91 (m, 3H)、2.85~2.74 (m, 0.5H)、2.57~2.51 (m, 3H)、2.36~2.22 (m, 3H)、2.12~2.09 (m, 0.5H)、3.96~1.85~1.76 (m, 1.5H)、1.73~1.61 (m, 1H)、0.87~0.76 (m, 3H) ; ¹³C NMR、(CDCl₃, 75 MHz δ) 118.2.0、176.0、175.0、173.0、172.0、168.0、166.0、163.0、135.4、134.5、134.3、134.1、134.0、133.0、132.9、132.8、129.9、129.7、129.6、129.1、129.0、128.6、127.8、127.5、127.3、117.1、116.8、116.5、71.4、71.0、58.1、56.2、53.6、53.4、51.9、51.5、51.0、40.6、39.8、38.3、37.6、35.45、30.9、27.2、26.5、24.1、23.4、11.0 ; HRFAB (ポジティブ) m/e 602.314258 (C₃₄H₄₀FN₅O₄ (M+H)⁺ についての計算値)。

【0442】

アゼチジン-2-カルボン酸 [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドの調製。2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミド、41、(0.78 g、0.83 mmol) 及び Boc-L-アゼチジン-2-カルボン酸 (0.17 g、0.83 mmol)、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド (0.19 g、1.0 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.22 g、1.66 mmol) を、無水 DMF (2 mL) に溶解する。反応混合物を 0℃ まで冷却し、次いで N-メチルモルホリン (0.6 mL、5.46 mmol) を添加する。反応混合物を 4 時間攪拌する。EtOAc (30 mL) 及び水 (100 mL) を添加し、有機層を分離する。水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、水 (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させる。溶液を減圧下で濃縮して、所望の生成物を得て、それをさらに精製することなく使用する。

【0443】

2-[2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを DCM/TFE/H₂O (2/1/0.1) (10 mL) に溶解し、室温で 1 時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (10 mL) を添加する。有機層を合わせ、水 (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、それを分取 HPLC によって精製し、32 mg の所望の生成物を得る。(HCS3621-118)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ): 7.90~7.84 (m, 3H)、7.75 (s, 1H)、7.54~7.51 (m, 2H)、7.43~7.34 (m, 3H)、7.18~7.08 (m, 2H)、5.30~5.25 (m, 1H)、5.06~5.00 (m, 1.5H)、4.59 (bs, 0.5H)、4.43 (d, J=14.2 Hz, 0.5H)、4.21~4.11 (m, 1.5H)、4.00~3.91 (m, 1H)、3.80~3.69 (m, 1H)、3.55 (t, J=7.5 Hz, 0.5H)、3.40~3.38 (m, 3H)、3.32~3.20 (m, 4H)、3.17~2.75 (m, 6H)、2.73~2.67 (m, 1.5H)、2.51~2.24 (m, 1.5H)、2.02~1.54 (m, 2.5H)、0.88~0.77 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 172.0、169.0、165.4、162.3、136.8、136.1、135.4、134.2、133.9、133.0、132.8、132.7、129.5、129.4、129.0、128.9、127.6、127.1、127.0、117.1、116.8、116.5、71.3、60.2、57.1、54.2、52.4、52.0、51.9、50.5、50.0、49.9、49.7、49.1、45.5、42.2、39.7、38.5、35.9、35.7、26.3、25.3、24.0、23.4、11.1; HR FAB (ポジティブ) m/e 574.319344 (C₃₃H₄₀FN₅O₃ (M+H)⁺ についての計算値)、実測値 574.320780。

【0444】

アゼチジン-3-カルボン酸 [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドトリフルオロアセテートの調製: 2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミド、41、(0.78 g、0.83 mmol) 及び Boc-アゼチジン-3-カルボン酸 (0.17 g、0.83 mmol)、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド (0.19 g、1.0 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.22 g、

1. 66 mmol) を、無水DMF (2 mL) に溶解する。反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン (0.6 mL、5.46 mmol) を添加する。反応混合物を3~4時間攪拌する。EtOAc (30 mL) 及び水 (100 mL) を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc (3×30 mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、水 (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶液を減圧下で濃縮して、所望の生成物を得て、それをさらに精製することなく使用する。

【0445】

3- [2- [2-エチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イルエチル)-ピペラジン-1-イル]-1- (4-フルオロベンジル)-2-オキソエチルカルバモイル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルをDCM/TFE/H₂O (2/1/0.1) (10 mL) に溶解し、室温で1時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (10 mL) を添加し、溶媒を減圧下で除去し、残渣を得て、それを分取HPLCによって精製し、300 mgの所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ): 7.71~7.64 (m, 3H)、7.55~7.54 (m, 1H)、7.40~7.31 (m, 2H)、7.26~7.13 (m, 3H)、6.97~6.87 (m, 3)、5.00 (t, J=7.7 Hz, 1H)、4.46 (br s, 0.5H)、4.32 (d, J=13.8 Hz, 0.5H)、4.08~3.86 (m, 6H)、3.68~3.63 (m, 0.5H)、3.60~3.49 (m, 1.5H)、3.47~3.41 (m, 0.5H)、3.25~3.00 (m, 2H)、3.14~3.03 (m, 3H)、2.98~2.65 (m, 5.5H)、2.54~2.35 (m, 3H)、1.77~1.56 (m, 1.5H)、1.55~1.36 (m, 0.5)、0.69~0.58 (m, 3H); ¹³C NMR, (CDCl₃, 75 MHz) δ 175.0、173.0、172.0、166.0、163.0、135.4、134.1、133.0、132.9、132.8、132.7、129.7、129.5、129.4、129.0、128.9、128.8、128.7、127.7、127.6、127.3、127.1、117.1、116.8、116.5、71.3、71.2、56.8、53.9、53.4、52.2、52.0、51.9、50.7、50.3、50.1、50.0、49.1、41.6、39.7、38.4、37.0、35.7、26.4、24.0、23.4、11.1; HRFAB (ポジティブ) m/e 574.317945 (C₃₃H₄₀FN₅O₃ (M+H)⁺についての計算値)、実測値 574.319344。

【0446】

次は、カテゴリーIIIの第3の態様を含むその他の類似体の非限定例である。

N- [2- {4- [2- (4-クロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}-1- (4-フルオロベンジル)-2-オキソエチル]-イソニコチンアミドトリフルオロアセテート: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ): 8.85 (s, 2H)、8.20~7.00 (m, 10H)、5.40~5.30 (m, 1H)、4.50~4.05 (m, 2H)、3.70~2.88 m、8H)、2.80~2.65 (m, 4H)、1.90~1.05 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 175.0、167.0、149.1、148.0、146.0、138.0、134.0、133.0、132.4、130.1、124.8、116.9、71.6、55.7、52.8、51.2、50.3、50.0、49.7、46.4、41.0、39.0、38.3、34.9、26.4、17.1、15.9。HRFAB (ポジティブ) m/e 566.233421 (C₃₀H₃₃ClFN₅O₃ (M+H)⁺についての計算値)、実測値 566.231196。

【0447】

N- [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-エチル-ピペラジン-1-イル}-1- (4-フルオロベンジル)-2-オキソエチル]-イソニコチンアミドトリフルオロアセテート: ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.80 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.39~7.30 (m, 5H)、7.10~7.02 (m, 4H)、5.40 (br s, 1H)、4.

6.0 (br s, 1H)、4.45~4.38 (m, 0.5H)、4.18~4.10 (m, 0.5H)、3.70 (br s, 0.5H)、3.60~3.52 (m, 1H)、3.42~2.85 (m, 9H)、2.78~2.60 (m, 3H)、2.40~2.30 (1H)、1.98~1.78 (m, 2H)、1.62~1.52 (m, 1H)、0.78~0.74 (m, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) δ 175.0、174.0、172.0、166.5、165.5、162.2、148.2、148.0、140.2、139.1、134.1、133.7、133.0、132.9、132.7、132.3、132.0、131.8、130.8、125.2、117.1、116.8、116.6、91.0、70.7、57.1、53.8、53.4、53.0、52.6、52.2、50.8、50.3、50.0、49.7、41.8、39.5、38.8、38.3、34.4、26.4、24.0、23.4、11.1。HR FAB (ポジティブ) m/e 614.210099 ($\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についての計算値)、実測値 614.210894。

10

【0448】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-{4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドトリフルオロアセテート:

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7.65~7.60 (m, 2H)、7.49 (s, 2H)、7.36~7.25 (m, 3H)、5.33~5.30 (m, 1.5H)、4.92 (br s, 0.5H)、4.56~4.42 (m, 1.5H)、4.21~4.18 (m, 1H)、3.66~3.62 (m, 1H)、3.59~3.48 (m, 5H)、3.45~3.17 (m, 7H)、2.85~2.82 (m, 4H)、2.56 (br s, 1.5H)、2.25~2.02 (m, 3.5H)、1.52~1.50 (m, 1.5H)、1.32~1.26 (m, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz): δ 174.0、170.0、165.5、162.2、140.3、139.8、133.9、133.5、132.9、131.8、130.7、117.0、116.7、116.5、113.3、70.9、70.8、61.4、56.6、56.4、52.0、51.2、50.3、50.0、49.7、49.4、47.7、46.8、42.0、39.2、38.5、34.9、34.7、31.6、26.3、25.3、17.1、16.0。HR FAB (ポジティブ) m/e 592.225749 ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についての計算値)、実測値 592.224706。

20

30

【0449】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD , δ): 7.32~7.30 (m, 4H)、7.21~7.18 (m, 2H)、7.10~7.03 (m, 2H)、5.18~5.10 (m, 1H)、4.79 (br s, 0.5H)、4.42 (d, $J=13.5$ Hz, 0.5H)、4.25 (t, $J=7.5$ Hz, 1H)、4.10~4.00 (m, 1.5H)、3.60~3.57 (m, 1H)、3.50~3.43 (m, 1H)、3.42~3.27 (m, 6H)、3.20~2.89 (m, 4.5H)、2.82~2.75 (m, 0.5H)、2.63 (d, $J=9.0$ Hz, 4H)、2.46~2.30 (m, 1H)、2.08~1.75 (m, 4H)、1.38 (d, $J=5.7$ Hz, 1.5H)、1.12 (d, $J=5.7$ Hz, 1.5H); ^{13}C NMR δ 174.0、170.0、165.5、162.5、162.2、137.4、134.3、133.9、132.9、132.5、130.0、119.9、117.0、116.8、116.5、116.0、71.0、61.4、56.3、52.0、50.9、50.3、50.0、49.7、47.7、46.5、41.5、39.1、38.4、38.0、35.1、31.6、26.3、25.3、17.0、16.0。HR FAB (ポジティブ) m/e 558.264721 ($\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{ClFN}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についての計算値)、実測値 558.263046。

40

50

【0450】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-エチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD₃OD、 δ) : 7.45~7.41 (m、2H)、7.32~7.28 (m、2H)、7.17~7.01 (m、3H)、5.22~5.15 (m、1H)、4.49 (br s、0.5H)、4.35~4.21 (m、1.5)、4.02 (d、J=13.2 Hz、0.5H)、3.67 (br s、0.5)、3.46~3.25 (m、5H)、3.20~2.84 (m、6H)、2.80~2.52 (m、5H)、2.38~2.26 (m、1H)、2.05~1.54 (m、6H)、0.82~0.73 (m、3H) ; ¹³C NMR δ 173.0、172.0、171.0、170.0、169.0、165.4、162.2、140.8、140.1、133.9、133.4、132.9、131.8、131.7、130.7、117.0、116.7、116.4、70.8、61.4、57.3、54.4、52.6、52.1、52.0、50.3、50.0、49.7、49.4、49.1、47.7、42.5、39.6、39.1、38.5、34.7、34.5、31.6、26.3、25.2、24.0、23.4、11.1。HRFAB (ポジティブ) m/e 606.241399 (C₃₀H₃₈Cl₂FN₅O₃ (M+H)⁺についての計算値)、実測値 606.240332。

10

【0451】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-エチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート：¹H NMR (CD₃OD、 δ) : 7.55~6.90 (m、7H)、5.18~4.22 (m、3.5H)、4.02~3.90 (m、0.5H)、3.70~2.15 (m、17H)、1.88~1.12 (m、6H)、0.80~0.6 (m、2H)。HRFAB (ポジティブ) m/e 592.225749 (C₂₉H₃₆Cl₂FN₅O₃ (M+H)⁺についての計算値)、実測値 592.224973。

20

【0452】

N- [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1- (2-フルオロエチルカルバモイル) -エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -イソニコチンアミドHCl：¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 9.11 (br s、2H)、8.42 (br s、2H)、7.46~7.32 (m、6H)、7.11 (m、2H)、5.41 (m、1H)、4.72~4.11 (m、4H)、3.94~3.17 (m、12H)、2.40~0.98 (m、7H) ; ¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 171.9、167.9、165.5、162.3、145.4、135.0、133.8、132.9、132.6、130.4、130.0、126.9、116.9、116.7、84.2、82.0、71.1、54.4、53.3、52.9、51.4、50.7、41.5、41.2、40.4、38.1、34.4、33.2、32.6、20.4、14.4 ; MS m/z (ESI) : 626 (M+H、100)、628 (M+2+H、37)。

30

40

【0453】

N- [2- {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -イソニコチンアミドHCl：¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 8.85 (d、2H、J=5.0 Hz)、8.20 (d、2H、J=5.5 Hz)、7.31 (s、1H)、7.19~7.11 (m、4H)、6.86 (m、2H)、5.15 (m、1H)、4.45~4.14 (m、1H)、3.78 (m、1H)、3.16 (m、1H)、3.34 (m、4H)、3.07~2.99 (m、5H)、2.43、2.38 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.10~0.70 (m、7H) ; ¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 171.9、1

50

68.0、165.5、165.4、162.3、151.1、145.0、136.6、136.0、134.6、134.1、133.8、132.9、130.9、129.1、127.0、117.2、116.9、116.7、69.2、68.7、54.5、53.9、53.0、51.7、51.2、40.3、39.2、38.1、37.2、33.1、32.5、32.2、26.6、20.7、20.4、14.4；MS m/z (ESI)：628 (M+H、100)、630 (M+2+H、70)。

【0454】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-プロピル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.11 (m、6H)、6.85 (m、2H)、4.97 (m、1H)、4.43~4.07 (m、2H)、3.87~3.68 (m、1H)、3.49~3.08 (m、4H)、3.00~2.80 (m、4H)、2.61 (bs、3H)、2.47 (m、2H)、2.17~2.03 (m、4H)、1.82~1.44 (m、6H)、1.00~0.72 (m、5H)；¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 172.0、170.0、168.8、165.5、140.3、133.8、132.8、131.5、130.1、116.8、116.5、70.0、61.4、54.4、51.9、51.1、47.7、40.3、38.2、32.4、31.5、30.4、26.7、25.3、20.4、14.4；MS m/z (ESI)：600 (M+H、100)、602 (M+2+H、37)。

【0455】

2- {4- [2-アミノスルホニルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオンイル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。¹H NMR (CDCl₃、300MHz) 6.80~8.00 (m、11H)、4.62 (m、1H)、4.41 (m、1H)、3.91 (m、1H)、2.90~3.50 (m、10H)、2.46 (d、J=2.7Hz、3H)、1.58 (m、2H)、0.80~1.50 (m、5H)；¹³C NMR (CDCl₃、75MHz) 171.58、166.73、138.61、132.85、131.34、131.29、131.18、128.98、128.49、127.93、127.83、126.82、126.56、116.09、115.80、68.56、53.79、52.28、47.97、47.54、38.92、38.40、34.09、30.50、26.40、19.10、13.54；MS (ES-MS) m/z 584 (M+1)。

【0456】

ピロリジン-2-カルボン酸 (1- (4-フルオロベンジル) -2- {4- [2- (2-フルオロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -アミド：¹H NMR (300MHz、CD₃OD) δ 0.84 (t、3H)、1.055 (m、2H)、1.39 (m、2H)、1.83 (m、5H)、2.36 (m、2H)、2.67、2.70 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、3.02 (m、8H)、3.95 (m、1H、J=12.3)、4.22 (m、1H)、4.49 (m、1H)、5.17 (m、1H)、7.07 (m、4H)、7.27 (m、4H)；¹⁹F NMR (282MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 42.67、42.69、44.86、45.59；¹³C NMR (75MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 133.2、132.8、129.9、125.5、117.0、116.7、116.4、69.8、61.4、56.1、55.0、54.1、52.0、51.4、50.2、47.7、43.1、39.7、38.6、32.6、31.6、29.3、29.0、26.2、25.3、20.6、14.6；MS m/e 572 (M+1)。

【0457】

ピロリジン-2-カルボン酸 (1- (4-フルオロベンジル) -2- {4- [2- (4

-フルオロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン
 -1-イル} - 2-オキソ-エチル) - アミド: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD)
) δ 0.90 (t, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.98 (m, 5H), 2.36 (m, 1H), 2.60, 2.64 (2つ
 の一重線, 3H, $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$, 回転異性体), 2.85 (m, 1H), 3.05
 (m, 8H), 3.33 (m, 8H), 3.55 (m, 1H), 4.24 (m, 1H),
 4.74 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 7.22 (m,
 2H), 7.31 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD , 回転異性体
 を含む) δ 44.92, 45.29, 45.38, 46.17; ^{13}C NMR (75 MHz,
 CD_3OD , 回転異性体を含む) δ 165.5, 162.9, 162.2, 134.9, 133.9,
 132.8, 132.6, 132.5, 117.1, 116.7, 116.6, 116.5, 116.3, 71.3, 61.4, 55.5,
 54.7, 52.0, 50.3, 41.8, 38.4, 34.8, 34.6, 33.2, 32.5, 31.6,
 26.4, 25.3, 20.7, 20.5, 14.5; MS m/e 570 (M+1)

10

20

30

40

50

【0458】

ピロリジン-2-カルボン酸 (1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(3,
 4-ジフルオロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペ
 ラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD)
) δ 0.929 (m, 3H), 1.179 (m, 2H), 1.53 (m, 2H),
 1.776 (m, 2H), 1.97 (m, 5H), 2.34 (m, 2H), 2.63,
 2.67 (2つの一重線, 3H, $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$, 回転異性体), 2.79 (m, 1
 H), 3.04 (m, 8H), 3.33 (m, 8H), 3.689 (m, 1H), 4.6
 9 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.18 (m, 3H),
 7.31 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD , 回転異性体を含む)
) δ 19.44, 19.98, 22.28, 22.61, 45.27, 46.08; ^{13}C
 NMR (75 MHz, CD_3OD , 回転異性体を含む) δ 171.6, 171.3, 1
 69.4, 169.2, 164.4, 162.8, 162.3, 162.1, 133.7,
 132.7, 132.6, 132.5, 132.5, 127.0, 119.4, 119
 .3, 119.3, 118.4, 118.2, 118.1, 116.7, 116.6, 1
 16.4, 116.3, 70.7, 70.6, 61.1, 54.6, 51.8, 50.5
 , 49.9, 49.6, 49.4, 38.2, 34.5, 32.4, 31.3, 26.1
 , 25.0, 25.0, 20.3, 14.3; MS m/e 589 (M+1)。

【0459】

N-[2-{4-[2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-メチルカルバモイル-
 エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2
 -オキソ-エチル]-イソニコチンアミド: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ
 0.90 (t, 3H), 1.140 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.79 (m,
 1H), 1.96 (m, 1H), 2.61, 2.67 (2つの一重線, 3H, CH_3
 $\text{NHC}(\text{O})$, 回転異性体), 3.03 (m, 3H), 3.22 (m, 5H), 3.33
 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.33 (m, 1H),
 7.12 (m, 5H), 7.35 (m, 2H), 8.16 (d, 2H, $J=5.7$, 2-
 pyr-H), 8.93 (d, 2H, $J=4.2$, 3-pyr-H); ^{19}F NMR (2
 82 MHz, CD_3OD , 回転異性体を含む) δ 22.322, 22.354, 22.
 787, 45.402, 46.214; ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD , 回転異
 性体を含む) δ 165.5, 150.1, 149.9, 145.6, 145.4, 134
 .2, 132.9, 132.8, 132.7, 127.2, 124.2, 119.7, 1
 19.4, 119.3, 118.7, 118.3, 118.2, 117.1, 116.8
 , 116.5, 114.6, 71.4, 71.1, 56.1, 54.4, 53.8, 52
 .7, 52.6, 51.1, 50.8, 42.7, 39.5, 38.4, 34.6, 33

. 3、32. 7、26. 3、20. 7、20. 6、14. 6 ; MS m/e 596 ($M+1$)。

【0460】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (2, 5-ジフルオロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド : ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0. 847 (m, 3H)、1. 264 (m, 2H)、1. 427 (m, 5H)、1. 450 (m, 5H)、1. 853 (m, 3H)、2. 037 (m, 1H)、2. 696、2. 732 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2. 944 (m, 3H)、3. 466 (m, 3H)、3. 750 (m, 1H)、4. 210 (m, 2H)、5. 280 (m, 1H)、7. 049 (m, 5H)、7. 294 (m, 2H) ; ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 37. 012、41. 402、44. 910、45. 792 ; ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 132. 8、117. 0、116. 7、116. 4、69. 6、58. 5、55. 2、52. 3、50. 2、38. 2、32. 6、26. 2、24. 7、24. 3、20. 6、14. 6 ; MS m/e 688 ($M+1$)。

【0461】

4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド : ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0. 890 (m, 3H)、1. 094 (m, 2H)、1. 470 (m, 2H)、1. 680 (m, 4H)、1. 813 (m, 4H)、2. 489 (m, 2H)、2. 659、2. 776 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2. 894 (m, 2H)、3. 012 (m, 3H)、3. 989 (m, 1H)、4. 295 (m, 1H)、4. 531 (m, 1H)、5. 112 (m, 1H)、7. 024 (m, 3H)、7. 159 (m, 2H)、7. 294 (m, 3H) ; ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 18. 657、19. 025、21. 450、21. 721、44. 742、45. 624 ; ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 132. 7、127. 1、119. 6、119. 3、118. 3、116. 9、116. 6、116. 3、71. 2、56. 0、55. 0、54. 1、51. 6、51. 1、42. 8、40. 8、39. 9、385、35. 0、33. 2、32. 7、28. 6、26. 3、26. 0、20. 6、14. 6 ; HRMS m/e $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ ($M+1$) についての計算値 : 616. 347451、実測値 : 616. 349725。

【0462】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド : ^1H NMR (300 MHz, MeOD、回転異性体) δ 7. 39~7. 48 (m, 2H)、7. 24~7. 36 (m, 2H)、6. 99~7. 20 (m, 3H)、5. 08~5. 26 (m, 1H)、4. 48~4. 60 (m, 0. 66H)、4. 18~4. 38 (m, 1. 33H)、3. 95~4. 07 (m, 0. 66H)、3. 64~3. 74 (m, 0. 33H)、3. 21~3. 32 (m, 1H)、2. 76~3. 19 (m, 6H)、2. 71 (s, 1. 4H)、2. 66 (s, 1. 6H)、1. 59~2. 10 (m, 3. 7H)、1. 35~1. 54 (m, 1H)、0. 99~1. 28 (m, 2H)、0. 83~0. 93 (m, 3H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD、回転異性体) δ 171. 93、171. 62、170. 64、169. 72、169. 44、165. 46、163. 16、162. 68、162. 21、161. 71、133. 96、133. 61、133. 45、132. 90、132. 73、132. 24、131. 93、131. 80、130. 74、117. 04、116. 76、116. 47、70. 70、70. 63、61. 35、55. 66、54. 9725。

86、53.98、52.06、51.98、50.57、49.99、49.35、47.73、41.99、39.65、38.80、38.47、34.60、34.47、33.18、32.55、31.64、26.38、25.28、20.67、20.57、14.55；MS (ESMS) m/z 620.4、622.4、624.6 ($M+H$)⁺、C1₂同位体パターン。

【0463】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-イソプロピルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド：¹H NMR (300 MHz、MeOD、回転異性体) δ 7.39~7.50 (m、2H)、7.24~7.36 (m、2H) m、7.00~7.21 (m、3H)、5.11~5.28 (m、1H)、4.48~4.59 (m、0.6H)、4.17~4.36 (m、1.4H)、3.84~4.05 (m、1.6H)、3.70~3.81 (m、0.4H)、2.76~3.26 (m、8H)、2.46~2.63 (m、1.4H)、2.22~2.41 (m、1.6H)、1.62~2.28 (m、4H)、1.42~1.57 (m、1H)、0.83~1.37 (m、12H)；MS (ESMS) m/z 648.5、650.6、652.1 ($M+H$)⁺、C1₂同位体パターン。

【0464】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (3-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドジヒドロクロリド。¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.10~6.80 (m、8H)、4.98 (m、1H)、4.42~3.97 (m、3H)、3.73~3.30 (m、7H)、2.88 (m、4H)、2.40、2.36 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.19 (m、1H)、1.80~1.45 (m、6H)、0.98~0.68 (m、5H)；¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 171.8、169.5、167.5、165.4、162.2、138.3、135.9、133.9、132.9、132.8、131.8、131.0、129.5、129.2、117.1、116.8、116.5、114.1、74.5、71.1、70.6、69.5、62.6、61.4、54.7、54.0、53.5、51.8、51.2、47.8、40.2、38.2、34.7、32.5、31.6、26.6、25.3、20.7、20.4、14.4；MS m/z (ESI)：586 ($M+H$ 、100)、588 ($M+2+H$ 、37)。

【0465】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドジヒドロクロリド。¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.18 (m、6H)、6.92 (m、2H)、5.04 (m、1H)、4.48~3.82 (m、3H)、3.56~3.16 (m、8H)、3.01 (m、4H)、2.46、2.42 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.23 (m、1H)、1.89~1.61 (m、4H)、1.30~1.00 (m、3H)、0.77 (m、3H)；¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 171.8、170.0、168.0、165.5、162.2、135.0、134.9、134.0、132.9、132.8、132.7、130.3、117.1、116.8、116.5、97.8、97.5、74.5、71.1、70.6、69.5、62.6、61.4、54.7、52.1、51.9、51.1、50.6、47.8、40.3、38.3、34.4、32.5、31.6、26.6、25.4、20.7、20.4、14.4；MS m/z (ESI)：586 ($M+H$ 、100)、588 ($M+2+H$ 、30)。

【0466】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (2-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7. 29 (m、1H)、7. 05 (m、5H)、7. 85 (m、2H)、4. 95 (m、1H)、4. 33~4. 19 (m、1H)、4. 00 (m、1H)、3. 83~3. 50 (m、1H)、3. 32~3. 14 (m、1H)、3. 06~2. 65 (m、10H)、2. 48 (m、1H)、2. 44、2. 41 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2. 11 (m、1H)、1. 79~1. 44 (m、4H)、1. 21 (m、1H)、0. 90 (m、2H)、0. 65 (m、3H) ; ¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 173. 0、172. 5、172. 4、172. 0、168. 6、168. 5、165. 4、162. 3、137. 5、137. 0、135. 6、134. 0、133. 5、133. 4、133. 0、132. 8、132. 7、131. 0、129. 9、129. 8、128. 4、128. 3、117. 0、116. 7、116. 4、69. 4、69. 3、61. 4、56. 0、54. 8、53. 8、52. 1、51. 1、47. 7、42. 8、39. 7、38. 5、33. 5、33. 3、33. 1、32. 5、31. 6、26. 3、25. 3、20. 6、14. 6 ; MS m/z (ESI) : 586 (M+H、100)、588 (M+2+H、30)。

【0467】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7. 45 (m、1H)、7. 28 (m、4H)、7. 06 (dd、2H、J=17. 6、8. 8Hz)、5. 16 (m、1H)、4. 14~4. 23 (m、2H)、4. 04~3. 69 (m、1H)、3. 54~3. 36 (m、1H)、3. 28~2. 69 (m、9H)、2. 69、2. 65 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2. 35 (m、2H)、1. 98 (m、4H)、1. 63~1. 41 (m、2H)、1. 07 (m、2H)、0. 86 (m、3H) ; ¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 172. 5、172. 0、171. 9、169. 1、169. 0、165. 5、162. 3、136. 7、136. 4、136. 1、134. 8、134. 6、134. 5、134. 0、133. 9、133. 0、132. 9、132. 7、130. 5、130. 4、128. 6、128. 5、117. 0、116. 7、116. 4、69. 2、69. 0、61. 4、56. 1、54. 9、54. 0、52. 1、51. 2、47. 7、42. 8、39. 7、39. 3、38. 6、33. 2、32. 9、32. 7、32. 6、31. 6、26. 3、25. 3、20. 6、14. 6 ; MS m/z (ESI) : 620 (M+H、100)、622 (M+2+H、70)。

【0468】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1- (2-フルオロエチルカルバモイル) -エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7. 12~7. 03 (m、6H)、6. 88 (m、2H)、5. 00 (m、1H)、4. 41~4. 01 (m、4H)、3. 90~3. 60 (m、1H)、3. 34~2. 57 (m、12H)、2. 47~2. 13 (m、2H)、1. 84~1. 53 (m、4H)、1. 32 (m、1H)、1. 00 (m、3H)、0. 71 (m、3H) ; ¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 172. 0、171. 7、171. 5、169. 0、165. 5、162. 2、138. 5、137. 9、134. 0、133. 8、132. 8、132. 7、132. 4、129. 9、129. 8、117. 0、116. 7、116. 4、84. 5、82. 3、71. 1、61. 4、55. 9、54. 9、54. 0、52. 1、51. 0、47. 7、42. 7、41. 3、41. 0、39. 6、39. 2、38. 5、35. 1、34. 7、33. 3、

32.7、31.6、25.3、20.7、20.6、14.6; MS m/z (ESI): 618 (M+H, 100)、620 (M+2+H, 37)。

【0469】

ピロリジン-2-カルボン酸(1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(2-フルオロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-メチルピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミドトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.27~7.03 (m, 8H)、5.13 (m, 1H)、4.69~4.30 (m, 1H)、4.24 (m, 1H)、3.99 (m, 1H)、3.49 (m, 2H)、3.16~3.00 (m, 8H)、2.65 (m, 5H)、2.38 (m, 1H)、2.00 (m, 4H)、1.30 (m, 1H)、1.05 (m, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 171.9、171.5、169.6、165.5、164.7、162.3、161.5、133.9、133.3、132.9、130.2、125.7、117.0、116.7、116.4、113.2、69.9、61.4、56.7、56.4、52.0、51.3、47.8、46.9、42.2、39.2、38.5、31.6、29.3、29.2、26.3、25.3、17.1、16.0; MS m/z (ESI): 542 (M+H, 100)。

10

【0470】

ピロリジン-2-カルボン酸{1-(4-フルオロベンジル)-2-[2-メチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド:¹H NMR (300 MHz, MeOD、回転異性体) δ 7.60~7.89 (m, 3H)、7.69 (s, 1H)、7.42~7.53 (m, 2H)、7.25~7.38 (m, 3H)、7.01~7.16 (m, 2H)、5.06~5.22 (m, 1H)、4.76~4.90 (m, 0.4H)、4.40~4.55 (m, 0.6H)、4.04~4.33 (m, 2H)、3.61~3.89 (m, 1H)、2.66~3.33 (m, 7H)、2.51~2.63 (m, 3H)、2.28~2.46 (m, 1H)、1.70~2.02 (m, 3H)、1.32~1.49 (m, 1.4H)、1.09~1.25 (m, 1.6H); ¹³C NMR (75 MHz, MeOD、回転異性体) δ 172.40、171.96、170.75、170.50、169.73、165.49、162.79、162.25、135.37、134.37、133.90、133.86、132.90、129.63、129.50、129.05、128.94、128.73、127.66、127.26、117.01、116.78、116.53、71.30、61.35、56.20、52.01、50.26、50.51、50.14、47.75、46.33、41.18、39.13、38.36、37.69、35.82、31.60、26.38、25.31、17.03、15.93; MS (ESMS) m/z 574.4 (M+H)⁺。

20

30

【0471】

ピロリジン-2-カルボン酸{1-(4-フルオロベンジル)-2-[4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.42~7.89 (m, 6H)、7.19~7.34 (m, 3H)、6.96~7.10 (m, 2H)、4.00~4.90 (m, 6H)、3.30~3.90 (m, 8H)、2.80~3.20 (m, 3H)、2.50~2.75 (m, 3H)、2.36 (m, 1H)、1.60~2.10 (m, 5H)、1.25 (m, 2H)、0.95 (m, 3H); MS (ES-MS) m/z 602 (M+1)。

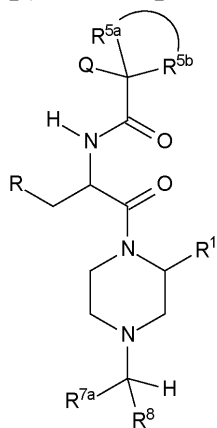
40

【0472】

カテゴリー I I I のメラノコルチン受容体リガンドの第4の態様は、R^{5a}及びR^{5b}が一緒になって、3~10個の原子を有する炭素環又は複素環を形成するような化合物に関するものであり、前記化合物は、次式を有する一般骨格を有する:

【0473】

【化 1 3 1】



式中、Rは、本明細書にて上述されるような置換又は非置換アリール単位であり、R¹、R^{5a}/R^{5b}環、R^{7a}、R⁸、及びQの非限定例は、本明細書にて以下で表X I I Iにて定義される。

【0 4 7 4】

【表 1 1 - 1】

(表X I I I)

番号	R ¹	R ^{5a} /R ^{5b} 環	Q	R ^{7a}	R ⁸
1061	-CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1062	-CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1063	-CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1064	-CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1065	-CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1066	-CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1067	-CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1068	-CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1069	-CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1070	-CH ₂ CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1071	-CH ₂ CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1072	-CH ₂ CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1073	-CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1074	-CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1075	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1076	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1077	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1078	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1079	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1080	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1081	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1082	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1083	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1084	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1085	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1086	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1087	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1088	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1089	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1090	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1091	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1092	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1093	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1094	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1095	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1096	-CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1097	-CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1098	-CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1099	-CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1100	-CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1101	-CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1102	-CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1103	-CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1104	-CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1105	-CH ₂ CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1106	-CH ₂ CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1107	-CH ₂ CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1108	-CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1109	-CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1110	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1111	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1112	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1113	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1114	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1115	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1116	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1117	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル

10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

(表X I I I の続き)

番号	R ¹	R ^{5a} /R ^{5b} 環	Q	R ^{7a}	R ⁸
1118	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1119	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1120	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1121	-CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1122	-CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1123	-CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1124	-CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1125	-CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1126	-CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1127	-CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1128	-CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1129	-CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1130	-CH ₂ CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1131	-CH ₂ CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1132	-CH ₂ CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1133	-CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1134	-CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1135	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1136	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1137	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1138	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1139	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1140	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1141	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1142	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1143	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1144	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1145	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1146	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1147	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1148	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1149	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1150	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1151	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1152	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1153	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1154	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1155	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1156	-CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1157	-CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1158	-CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1159	-CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1160	-CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1161	-CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1162	-CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1163	-CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1164	-CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1165	-CH ₂ CH ₃	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1166	-CH ₂ CH ₃	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1167	-CH ₂ CH ₃	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1168	-CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1169	-CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1170	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1171	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1172	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1173	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1174	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル

10

20

30

40

【表 11-3】

(表XIIIの続き)

番号	R ¹	R ^{5a} /R ^{5b} 環	Q	R ^{7a}	R ⁸
1175	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3,4-ジクロロフェニル)メチル
1176	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3,4-ジクロロフェニル)メチル
1177	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3,4-ジクロロフェニル)メチル
1178	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3,4-ジクロロフェニル)メチル
1179	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3,4-ジクロロフェニル)メチル
1180	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3,4-ジクロロフェニル)メチル

カテゴリー III の第 4 の態様の化合物を、本明細書にて以下でスキーム XVI に示されるように、このカテゴリーの第 1 の態様からの最終類似体、例えば化合物 41 を出発点として利用して、本明細書にて以下で概要される手順によって適して調製できる。

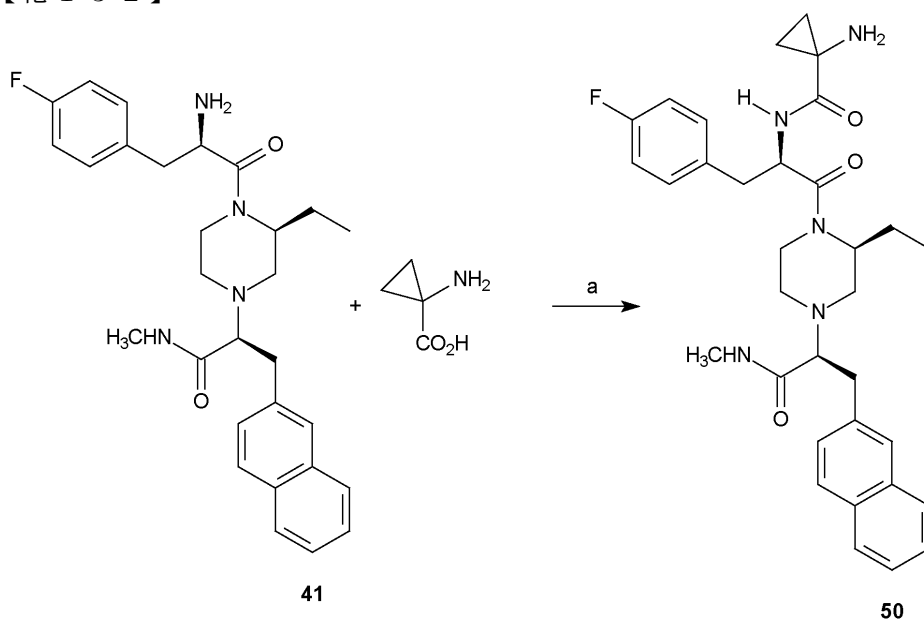
10

【0477】

(スキーム X V)

【0478】

【化 132】



20

30

試薬及び条件：(a) EDCI, HOBT, NMM, DMF; 0℃、18時間。

【0479】

(実施例 15)

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-エチル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド (50)

【0480】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-エチル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド (50) の調製：アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンアミド、41、(0.3 g、0.43 mmol) 及び 1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 (87 mg、0.43 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド (124 mg、0.65 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (117 mg、0.86 mmol) を、無水 DMF (2.5 mL) 中に溶解する。反応混合物を 0℃ まで冷却し、次いで N-メチルモルホリン (0.25 mL、2.3 mmol) を添加する。反応混合

40

50

物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (25 mL) 及び水 (75 mL) を添加し、有機層を分離する。水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、水 (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、生成物をトリフルオロ酢酸、ジクロロメタン、及び水 (1:2:0.1) の混合物に溶解し、室温で1時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (10 mL) を添加し、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を分取HPLCで精製し、232 mg (71%収率) の所望の化合物を得る。¹H NMR (CD₃OD、330 MHz) : δ 7.55~6.90 (m、7H)、5.18~4.22 (m、3.5H)、4.02~3.90 (m、0.5H)、3.70~2.15 (m、17H)、1.88~1.12 (m、6H)、0.80~0.6 (m、2H)。HRFAB (ポジティブ) m/e 592.225749 (C₂₉H₃₆Cl₂FN₅O₃ (M+H)⁺ についての計算値)、実測値 592.224973。

10

【0481】

次は、カテゴリ I I I の第4の態様を含む化合物の非限定例である。

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 {2- {4- {2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチル-カルバモイル-エチル} -2-メチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル} -アミドトリフルオロアセテート: ¹H NMR (CD₃OD、300 MHz) δ 7.46~7.40 (m、2H)、7.26~7.05 (m、5H)、5.11~5.07 (m、1H)、4.31 (d、J=12.8 Hz、0.5H)、4.01~3.92 (m、1H)、3.44~3.38 (m、0.5H)、3.35~3.33 (m、4H)、3.11~2.95 (m、8H)、2.68~2.66 (m、5H)、2.33~2.29 (m、1H)、1.80~1.32 (m、6H)。HRFAB (ポジティブ) m/e 578.210099 (C₂₈H₃₄Cl₂FN₅O₃ (M+H)⁺ についての計算値)、実測値 578.207967。

20

【0482】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 {2- {4- {2- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル} -2-メチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル} -アミドトリフルオロアセテート: ¹H NMR (CD₃OD、300 MHz) δ 7.33~7.23 (m、4H)、7.21~7.18 (m、2H)、7.10~7.05 (m、2H)、5.08 (t、J=7.8 Hz、1H)、4.77 (br s、0.5H)、4.40 (d、J=12.6 Hz、0.5H)、4.05~4.00 (m、1H)、3.68~3.60 (m、0.5H)、3.50~3.40 (m、0.5H)、3.34~3.24 (m、3H)、3.20~2.80 (m、8H)、2.66~2.60 (m、4H)、1.98~1.90 (m、0.5H)、1.69~1.60 (m、1H)、1.55~1.40 (m、5H)、1.13~1.00 (m、1.5H); ¹³C NMR (CD₃OD、75 MHz) δ 174.0、173.0、172.0、171.0、165.5、162.5、162.2、162.0、137.4、134.0、132.8、132.4、130.0、116.8、71.1、56.3、52.3、50.9、50.3、50.0、49.7、46.4、41.4、38.7、38.0、36.7、35.0、26.4、17.0、15.9、13.9。HRFAB (ポジティブ) m/e 544.249071 (C₂₈H₃₅ClFN₅O₃ (M+H)⁺ についての計算値)、実測値 544.248512。

30

40

【0483】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1- (2-フルオロエチルカルバモイル) -エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル} -アミドトリフルオロアセテート。 ¹H NMR (CD₃OD、300 MHz) δ 7.50~7.38 (m、6H)、7.25 (m、2H)、5.33 (m、1H)、4.76~4.49 (m、3H)、4.23~3.90 (m、1H)、3.73~3.54 (m、2H)、3.40~3.01 (m、8H)、2.83 (m、1H)、2.52~2.04 (m、1H)、1.90~1.06 (m、11H); ¹³C NMR (CD₃OD、75 MHz) δ 172.2、1

50

71.8、171.5、170.9、165.5、162.2、138.5、137.8、134.2、134.0、133.8、132.7、132.6、132.4、129.9、117.1、116.7、116.5、84.5、82.2、71.0、55.9、54.9、53.7、52.3、51.0、42.5、41.3、41.0、39.2、38.0、36.7、35.1、34.7、33.2、32.7、20.8、20.6、14.6、13.9、13.8；MS m/z (ESI)：604 (M+H、100)、606 (M+2+H、37)。

【0484】

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1- (2-フルオロエチルカルバモイル) -エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD₃OD、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.50~7.40 (m、6H)、7.27 (dd、2H、J=18.9、10.1 Hz)、5.36 (m、1H)、4.76~4.49 (m、3H)、4.22~3.94 (m、1H)、3.70~3.57 (m、2H)、3.35~3.04 (m、8H)、2.90 (s、3H)、2.83 (m、1H)、2.48~2.07 (m、1H)、1.94~1.05 (m、11H)；¹³C NMR (CD₃OD、75 MHz、回転異性体を含む) δ 172.4、172.0、171.6、169.6、165.5、162.4、138.6、138.0、134.3、132.8、132.4、129.9、117.0、116.7、116.4、113.7、84.5、82.3、71.1、55.9、55.0、53.8、52.3、51.1、44.0、42.6、41.3、41.0、39.3、39.1、38.0、35.1、34.7、33.3、32.7、20.6、14.6、13.8；MS m/z (ESI)：618 (M+H、100)、620 (M+2+H、37)。

【0485】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD₃OD、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.39~7.09 (m、8H)、5.22 (m、1H)、4.66~4.38 (m、1H)、4.14~3.75 (m、1H)、3.56~2.89 (m、10H)、2.75、2.72 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.37~0.95 (m、11H)；¹³C NMR (CD₃OD、75 MHz、回転異性体を含む) δ 172.5、172.2、171.8、170.9、170.5、165.3、162.2、138.6、137.8、134.1、132.7、132.3、129.9、129.8、117.1、116.7、116.5、71.2、55.9、54.9、53.7、52.3、50.9、42.4、39.2、38.0、36.7、35.1、34.8、33.1、32.6、26.3、20.7、20.6、14.6、13.9、13.8；MS m/z (ESI)：572 (M+H、100)、574 (M+2+H、37)。

【0486】

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD₃OD、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.46~7.16 (m、8H)、5.30 (m、1H)、4.77~4.47 (m、1H)、4.24~3.87 (m、1H)、3.74 (m、1H)、3.43~3.04 (m、8H)、2.86、2.85 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.81、2.77 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(CH₂-CH₂)C(O)、回転異性体)、2.58~2.00 (Im、1H)、1.83~1.02 (m、11H)；¹³C NMR (CD₃OD、75 MHz、回転異性体を含む) δ 172.1、171.7、171.2、1

69.8、165.5、162.2、138.4、137.5、134.2、133.8、132.8、132.7、132.4、130.0、129.8、117.1、116.8、116.5、71.1、55.8、54.9、53.6、52.3、50.7、44.1、42.2、39.1、37.9、35.0、34.8、33.3、33.2、32.6、26.3、20.7、20.6、14.5、13.8、13.6；MS m/z (ESI)：586 (M+H、100)、588 (M+2+H、37)。

【0487】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。

^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.45 (m、1H)、7.26 (m、4H)、7.06 (m、2H)、5.12 (m、1H)、4.57~4.35 (m、1H)、4.05~3.63 (m、2H)、3.41~2.87 (m、6H)、2.68、2.64 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.28~1.74 (m、1H)、1.65~0.77 (m、11H)； ^{13}C NMR (CD_3OD 、75 MHz、回転異性体を含む) δ 172.2、171.9、171.0、170.6、165.4、162.5、162.2、136.5、136.3、135.4、135.0、134.5、134.1、132.9、132.8、132.6、130.6、130.5、128.7、128.5、119.9、117.1、116.8、116.5、69.0、68.9、55.9、54.7、52.3、50.8、42.2、39.2、38.0、36.7、33.0、32.7、32.5、26.4、20.7、20.6、14.6、14.0、13.8；MS m/z (ESI)：606 (M+H、100)、608 (M+2+H、70)。

【0488】

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。 ^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.55 (m、1H)、7.39 (m、4H)、7.19 (m、3H)、5.25 (m、1H)、4.59~4.36 (m、1H)、4.06~3.75 (m、1H)、3.57~2.98 (m、9H)、2.98、2.85、2.77 (3つの一重線、6H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 及び $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.65 (m、1H)、2.24~0.94 (m、11H)； ^{13}C NMR (CD_3OD 、75 MHz、回転異性体を含む) δ 172.8、172.6、172.0、171.6、169.6、136.8、136.3、134.5、134.1、132.8、130.4、128.5、117.3、116.7、116.4、69.2、69.1、63.6、56.3、55.0、52.4、52.2、51.6、44.1、43.2、39.7、39.2、38.0、36.0、33.2、33.0、32.8、32.6、26.3、20.6、14.7、13.8、13.6；MS m/z (ESI)：620 (M+H、100)、622 (M+2+H、70)。

【0489】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 (1- (4-フルオロベンジル) -2- {4- [2- (2-フルオロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-メチル-ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -アミドトリフルオロアセテート。 ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.27~7.03 (m、8H)、5.07 (t、1H、 $J=7.7\text{ Hz}$)、4.68~4.33 (m、1H)、3.99 (m、1H)、3.52 (m、1H)、3.19~2.97 (m、7H)、2.74~2.63 (m、5H)、2.37~1.82 (m、1H)、1.66 (m、1H)、1.49~1.29 (m、4H)、1.01 (m、1H)； ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 172.2、171.8、170.9、165.5、164.7、162.2、16

10

20

30

40

50

1. 4、134. 1、133. 3、132. 8、130. 3、125. 7、117. 0、
116. 8、116. 4、65. 8、56. 6、56. 4、52. 3、51. 2、46.
8、42. 0、38. 8、38. 5、38. 0、36. 7、29. 3、26. 3、17.
0、15. 9、13. 9；MS m/z (ESI)：528 (M+H、100)。

【0490】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジフルオロフェ
ニル) -1-メチル-カルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル}
-1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド：¹H NMR (30
0MHz、CD₃OD) δ 0. 880 (m、3H)、1. 177 (m、2H)、1. 39
3 (m、2H)、1. 444 (m、2H)、1. 493 (m、2H)、1. 651 (m、
1H)、2. 631、2. 669 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性
体)、3. 182 (m、3H)、3. 206 (m、3H)、3. 753 (m、1H)、4
. 692 (m、1H)、5. 129 (m、1H)、7. 040 (m、3H)、7. 145
(m、2H)、7. 288 (m、2H)、¹⁹F NMR (282MHz、CD₃OD、回
転異性体を含む) δ 19. 561、20. 168、22. 322、22. 663、45.
202、46. 12；¹³C NMR (75MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 1
63. 3、162. 8、162. 2、137. 8、137. 1、134. 2、134. 1
、132. 9、132. 7、132. 6、127. 2、119. 6、119. 4、118
. 5、118. 4、118. 3、118. 2、117. 1、116. 7、116. 4、7
1. 114、71. 0、56. 1、54. 9、52. 3、51. 2、50. 3、50. 1
、42. 9、38. 0、36. 7、34. 9、33. 1、32. 7、26. 3、20. 7
、20. 6、14. 6、13. 9、13. 8；MS m/e 674 (M+1)。

10

20

【0491】

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジフルオ
ロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イ
ル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド：¹H NMR (
300MHz、CD₃OD) δ 0. 902 (m、3H)、1. 091 (m、2H)、1.
481 (m、4H)、1. 655 (m、2H)、1. 753 (m、1H)、δ 2. 27
3 (m、1H)、2. 653、2. 713 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、
回転異性体)、2. 707 (m、5H)、3. 046 (m、4H)、3. 166 (m、1
H)、4. 580 (m、1H)、5. 160 (m、1H)、7. 045 (m、3H)、7
. 142 (m、2H)、7. 278 (m、2H)、¹⁹F NMR (282MHz、CD₃
OD、回転異性体を含む) δ 18. 901、19. 388、21. 878、22. 176
、45. 099、45. 884；¹³C NMR (75MHz、CD₃OD、回転異性体を含
む) δ 134. 3、132. 8、132. 7、127. 1、119. 6、119. 4、
118. 2、117. 0、116. 7、116. 4、71. 1、56. 1、55. 0、5
3. 8、52. 3、51. 3、50. 2、44. 0、43. 0、39. 2、38. 0、3
5. 0、34. 6、33. 2、32. 7、26. 2、20. 6、14. 6、13. 7；M
S m/e 588 (M+1)。

30

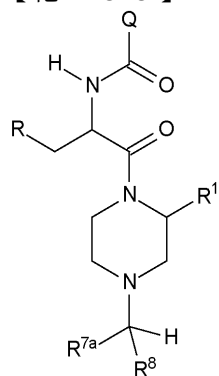
【0492】

カテゴリー I I I の第5の態様は、次式を有する化合物を含む：

40

【0493】

【化 1 3 3】



10

式中、Rは、本明細書にて上述されるような置換フェニル単位であり、R¹、R^{7a}、R⁸及びQの非限定例は、本明細書にて以下の表X I Vにて、及び後に続く実施例にて定義される。

【0 4 9 4】

【表 1 2 - 1】

(表XIV)

番号	R ¹	Q	R ^{7a}	R ⁸
1181	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1182	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
1183	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
1184	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1185	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1186	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1187	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1188	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1189	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
1190	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1191	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1192	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1193	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1194	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
1195	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
1196	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1197	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1198	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1199	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1200	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1201	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
1202	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1203	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1204	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1205	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1206	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
1207	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
1208	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1209	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1210	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1211	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1212	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1213	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
1214	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1215	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1216	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1217	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1218	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
1219	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
1220	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1221	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1222	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1223	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1224	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1225	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
1226	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1227	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1228	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1229	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1230	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
1231	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
1232	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1233	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1234	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1235	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1236	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1237	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル

10

20

30

40

【表 1 2 - 2】
(表 X I V の続き)

番号	R ¹	Q	R ^{7a}	R ⁸
1238	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1239	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1240	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1241	-CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1242	-CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1243	-CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
1244	-CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1245	-CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1246	-CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1247	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1248	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1249	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
1250	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1251	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1252	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1253	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1254	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1255	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
1256	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1257	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1258	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1259	-CH ₂ CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1260	-CH ₂ CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1261	-CH ₂ CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
1262	-CH ₂ CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1263	-CH ₂ CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1264	-CH ₂ CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル

次は、カテゴリー I I I の第 5 の態様を含む化合物の非限定例である。

2 - { 3 - エチル - 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - メトキシ - アセチルアミノ) - プロピオニル] - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミドの調製：2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド H C l (0 . 3 g 、 0 . 6 m m o l) 及びメトキシ酢酸 (0 . 0 5 m L 、 0 . 6 m m o l) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (0 . 2 2 g 、 1 . 1 m m o l) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 1 g 、 0 . 7 m m o l) を無水 D M F (2 . 5 m L) に溶解する。反応混合物を 0 ° C まで冷却し、次いで N - メチルモルホリン (0 . 2 m L 、 1 . 7 m m o l) を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。E t O A c (2 5 m L) 及び水 (7 5 m L) を添加し、有機層を分離し、水層を E t O A c (3 × 3 0 m L) で抽出する。有機抽出物を合わせ、水 (2 × 5 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、得られた粗生成物を分取 H P L C によって精製し、0 . 1 8 g (4 4 % 収率) の所望の生成物のトリフルオロアセテート塩を得る。¹ H N M R (C D ₃ O D 、 δ) : 7 . 8 8 ~ 7 . 6 8 (m 、 4 H) 、 7 . 4 9 ~ 7 . 0 0 (m 、 7 H) 、 5 . 2 5 ~ 5 . 1 2 (m 、 1 H) 、 4 . 9 8 ~ 4 . 9 2 (m 、 4 H) 、 4 . 7 0 (b r s 、 0 . 5 H) 、 4 . 5 2 (d 、 J = 1 3 . 0 H z 、 0 . 5 H) 、 4 . 1 8 (d 、 J = 1 0 . 4 H z 、 0 . 5 H) 、 3 . 9 6 (d d 、 J = 1 3 . 0 、 6 . 5 H z 、 0 . 5 H) 、 3 . 8 6 (s 、 2 H) 、 3 . 7 5 (t 、 J = 3 . 9 H z 、 0 . 5 H) 、 3 . 6 1 (d 、 J = 1 3 . 0 H z 、 0 . 5 H) 、 3 . 5 2 ~ 3 . 1 8 (m 、 7 H) 、 3 . 1 8 ~ 2 . 9 2 (m 、 3 H) 、 2 . 8 5 ~ 2 . 7 8 (m 、 0 . 5 H) 、 2 . 6 0 ~ 2 . 4 5 (m 、 2 H) 、 2 . 1 2 ~ 2 . 0 5 (m 、 0 . 5 H) 、 1 . 9 8 ~ 1 . 7 0 (m 、 2 H) 、 0 . 8 5 ~ 0 . 7 8 (m 、 3 H) ; ¹³ C N M R 、

8173.0、172.0、170.0、168.0、166.0、163.0、162.0、135.5、134.4、134.1、133.0、132.8、132.7、129.9、129.7、129.6、129.1、129.0、128.6、127.8、127.5、127.3、117.0、116.8、116.5、72.7、71.4、71.0、60.0、56.0、53.4、51.5、51.4、51.1、51.0、40.5、39.9、38.4、35.4、35.3、26.5、24.1、23.4、11.0、10.8。HRFAB (ポジティブ) m/e 563.3034 ($C_{32}H_{39}FN_4O_4$ (M+H)⁺ についての計算値)、実測値 563.3051。

【0496】

[2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸メチルエステルトリフルオロアセテートの調製：2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミドHCl、41、(0.3g、0.6mmol)の無水DCM(5mL)の冷溶液に、メチルクロロホルメート(0.1mL、1.3mmol)及びDIEA(0.2mL、1.1mmol)を添加する。反応混合物をこの温度で2時間攪拌させる。EtOAc(15mL)及び水(15mL)を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc(3×20mL)で抽出する。全ての有機層を合わせ、水(2×20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、生成物を分取HPLCによって精製し、TFA塩(0.14g、0.21mmol、35%収率)を得る。少量の生成物を、 $NaHCO_3$ で処理することによって遊離塩基に変換し、NMRスペクトルを得た。¹H NMR(CDCl₃, δ): 7.83~7.75(m, 3H)、7.67(s, 1H)、7.46~7.28(m, 3H)、7.17~7.13(m, 2H)、7.00~6.94(m, 2H)、6.60~6.40(m, 0.5H)、5.66~5.63(m, 0.5H)、4.95~4.78(m, 1H)、4.30(br s, 0.5H)、4.32~4.28(m, 0.5H)、3.68(s, 2H)、3.61(s, 1H)、3.50~3.28(m, 3H)、3.00~2.76(m, 8H)、2.55~2.40(m, 2H)、2.19(td, J=10.4, 2.6Hz, 1H)、1.90~1.75(m, 1H)、1.65~1.22(m, 2H)、0.83(四重線, J=7.2Hz, 3H); ¹³C NMR; δ 171.9、170.3、169.8、163.8、160.5、156.4、137.3、133.7、132.3、132.1、132.0、131.4、131.3、131.2、128.3、127.9、127.8、127.7、126.3、125.7、115.9、115.7、115.4、70.7、70.5、55.4、52.5、51.9、51.7、51.6、51.1、51.0、50.2、49.7、41.8、40.0、39.2、37.9、32.3、26.2、26.0、23.3、22.2、10.8、10.4。HRFAB (ポジティブ) m/e 549.2877 ($C_{31}H_{37}FN_4O_4$ (M+H)⁺ についての計算値)、実測値 549.2868。

【0497】

3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-メチル-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-プロピオニル]-3-メチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート：¹H NMR(CD₃OD, δ): 7.20~7.16(m, 2H)、7.04(br s, 2H)、6.91~(m, 3H)、4.85(br s, 1H)、4.04(d J=13.2Hz, 0.5H)、3.76~3.55(m, 1H)、3.12~3.07(m, 7H)、2.81~2.58(m, 6H)、2.44~2.30(m, 6H)、1.58~1.55(m, 0.5H)、1.33~1.22(m, 6H)、1.08~0.95(m, 2H)、0.85~0.83(m, 1H)。HRFAB (ポジティブ) m/e 594.241399 ($C_{29}H_{38}Cl_2FN_5O_3$ (M+H)⁺ についての計算値)、実測値 594.238873。

【0498】

3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-プロピオニル]-3-メチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.59~7.54 (m, 2H)、7.44 (bs, 2H)、7.30~7.19 (m, 3H)、5.28~5.19 (m, 1H)、4.44 (d, $J=12.4\text{ Hz}$, 0.5H)、4.14~3.95 (m, 2H)、3.61~3.60 (m, 0.5H)、3.48~3.46 (m, 3H)、3.32~2.92 (m, 7H)、2.82~2.78 (m, 4H)、2.72~2.67 (m, 5H)、1.97~1.87 (m, 0.5H)、1.64 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H)、1.47~1.34 (m, 1.5H)、1.24~1.22 (m, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 173.0、172.0、170.0、165.5、162.3、140.3、139.8、133.9、133.5、132.9、131.8、130.8、116.8、70.8、58.6、56.4、51.8、51.2、50.3、50.0、49.6、46.8、42.0、39.2、38.5、34.6、32.2、26.3、17.2、16.7、16.0。HRFAB (ポジティブ) m/e 580.225749 ($\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についての計算値)、実測値 580.223868。

【0499】

3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-{4-[2-(2-ジメチルアミノ-アセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-メチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.68~7.60 (m, 2H)、7.55~7.45 (m, 2H)、7.38~7.18 (m, 3H)、5.39~5.30 (m, 1H)、4.98~4.91 (m, 0.5H)、4.58~4.49 (m, 0.5H)、4.20~4.10 (m, 3H)、3.72~3.48 (m, 5H)、3.32~3.08 (m, 10H)、2.92~2.85 (m, 5H)、2.58~2.48 (m, 0.5H)、2.05~1.92 (m, 0.5H)、1.54~1.48 (m, 1.5H)、1.30~1.20 (m, 1.5H); ^{13}C NMR δ 174.0、172.0、165.5、162.7、140.3、139.9、133.8、133.5、132.8、131.8、130.7、117.1、116.8、116.5、70.9、70.7、59.4、56.6、56.4、52.0、51.2、50.2、50.0、49.6、49.4、49.1、46.844.8、42.0、39.3、38.5、34.9、34.7、26.3、17.1、16.0。HRFAB (ポジティブ) m/e 580.225749 ($\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についての計算値)、実測値 580.223768。

【0500】

2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-メチルアミノ-プロピオニル]-2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-プロピオンアミド: ^1H NMR (300 MHz, MeOD , 回転異性体) δ 8.78~8.84 (m, 0.4H)、7.78~7.91 (m, 3H)、7.72 (s, 0.2H)、7.65 (s, 0.8H)、7.38~7.59 (m, 3H)、7.13~7.30 (m, 2H)、6.94~7.11 (m, 2H)、5.58~5.72 (m, 1H)、4.52~4.66 (m, 1.6H)、3.82~4.36 (m, 2H)、3.40~3.66 (m, 2H)、3.14~3.32 (m, 3.4H)、2.78~3.03 (m, 1.4H)、2.65~2.74 (m, 0.6H)、2.61 (s, 0.6H)、2.58 (s, 2.4H)、0.64~1.16 (m, 2H)、0.18~0.58 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.83、170.14、168.35、167.42、165.92、162.82、162.66、162.35、135.67、135.28、134.39、133.1、133.05、132.58、132.46、130.91、130.39、129.76、129.16、129.09、128.90、128.49、128.07、12

7. 86、127. 35、117. 83、117. 54、117. 36、117. 08、
60. 63、60. 70、59. 42、58. 46、58. 14、57. 32、43. 9
0、43. 13、42. 85、42. 36、41. 90、41. 44、40. 98、40
. 96、39. 63、37. 38、36. 84、35. 92、35. 75、32. 58、
20. 03、19. 88、14. 09；MS (ESMS) m/z 601. 3 (M+H)⁺

。

【0501】

[2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル]
]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-
エチル]-カルバミン酸メチルエステル：¹H NMR (300 MHz、MeOD、
回転異性体) δ 7. 40~7. 50 (m、2H)、7. 23~7. 34 (m、2H)、7
. 12~7. 21 (m、1H)、6. 99~7. 21 (m、2H)、4. 78~4. 88
(m、1H)、4. 57~4. 68 (m、0. 6H)、4. 28~4. 37 (m、0. 4
H)、4. 00~4. 10 (m、0. 4H)、3. 64 (s、3H)、3. 44~3. 5
4 (m、0. 4H)、2. 62~3. 32 (m、12H)、2. 12~2. 28 (m、0
. 4H)、1. 26~1. 77 (m、2. 5H)、0. 94~1. 26 (m、1. 5H)
、0. 88 (dd、J=13. 2、6. 6 Hz、3H)；MS (ESMS) m/z 581
. 4、583. 2、585. 6 (M+H)⁺、Cl₂同位体パターン。

10

【0502】

[2- {4- [2- (2-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル]-2
-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-
エチル]-カルバミン酸メチルエステルトリフルオロアセテート：¹H NMR (CD₃OD
、回転異性体を含む) δ 7. 20 (m、1H)、7. 07 (m、5H)、6. 85 (m、
2H)、4. 62 (m、1H)、4. 47~4. 16 (m、1H)、3. 89~3. 49
(m、1H)、3. 42 (s、3H)、3. 25~2. 64 (m、9H)、2. 45、2
. 40 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2. 10~1. 60
(m、1H)、1. 42~1. 23 (m、2H)、0. 90~0. 66 (m、5H)；¹³
C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 172. 7、172. 5、172. 0、
170. 3、165. 4、162. 2、159. 3、137. 0、135. 6、134.
2、133. 5、132. 8、132. 7、131. 1、130. 9、130. 4、12
9. 9、128. 6、128. 4、117. 0、116. 4、69. 7、69. 3、55
. 6、54. 0、53. 7、53. 4、53. 1、51. 5、41. 4、40. 2、38
. 8、33. 2、32. 5、26. 4、20. 6、20. 5、14. 6；MS m/z (ES I)
: 547 (M+H、100)、549 (M+2+H、35)。

20

30

【0503】

[2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル]-2
-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-
エチル]-カルバミン酸メチルエステルトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD₃OD
、回転異性体を含む) δ 7. 45 (m、4H)、7. 20 (m、2H)、7. 05 (m、
2H)、4. 84 (m、1H)、4. 72~4. 03 (m、1H)、4. 16~3. 76
(m、1H)、3. 70 (s、3H)、3. 43 (m、1H)、3. 24~2. 97 (m
、8H)、2. 66、2. 61 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体
)、2. 50~1. 89 (m、1H)、1. 75~0. 99 (m、4H)、0. 90 (m
、3H)；¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 172. 6、172. 3、
170. 9、169. 3、164. 4、162. 8、161. 6、161. 4、159.
1、158. 7、137. 3、135. 9、134. 4、134. 1、134. 0、13
2. 7、132. 5、132. 2、132. 1、130. 0、129. 7、118. 4、
116. 7、116. 5、116. 4、116. 3、71. 3、70. 8、55. 0、5
3. 9、53. 4、53. 2、53. 1、52. 9、51. 2、49. 9、40. 7、3
9. 8、38. 4、38. 0、34. 3、33. 0、32. 3、26. 2、26. 1、2

40

50

0.4、20.2、14.3、14.2; MS m/z (ESI): 547 (M+H, 100)、549 (M+2+H, 35)。

【0504】

[2-{4-[2-(3-クロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸メチルエステルトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.27 (m, 5H)、7.18 (m, 1H)、7.05 (m, 2H)、4.84 (m, 1H)、4.68~4.39 (m, 1H)、4.13~3.70 (m, 1H)、3.63 (s, 3H)、3.38~2.89 (m, 9H)、2.66、2.61 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.37~1.81 (m, 1H)、1.69 (m, 1H)、1.47 (m, 1H)、1.11 (m, 2H)、0.90 (m, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 173.0、172.8、172.0、170.4、165.4、162.2、159.3、141.7、140.3、135.8、135.6、134.3、132.9、132.8、132.7、131.5、131.3、130.9、129.3、128.7、128.2、117.0、116.7、116.4、71.5、71.0、55.5、54.2、53.8、53.3、53.1、51.3、41.3、40.1、38.7、34.9、33.2、32.5、26.4、20.6、20.5、14.5; MS m/z (ESI): 547 (M+H, 100)、549 (M+2+H, 35)。

10

【0505】

3-(4-クロロフェニル)-2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-プロピオニル]-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.18~7.09 (m, 6H)、6.94 (m, 2H)、4.97 (m, 1H)、4.59~4.29 (m, 1H)、3.99~3.66 (m, 1H)、3.53~3.28 (m, 1H)、3.15~2.75 (m, 8H)、2.54、2.49 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.30~1.72 (m, 1H)、1.55~1.42 (m, 2H)、1.22、1.16 (2つの一重線、6H、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、1.01 (m, 2H)、0.80 (t, 3H、 $J=7.2\text{Hz}$); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 179.3、178.9、171.9、171.8、171.3、169.8、164.4、162.8、161.4、161.2、137.6、136.3、134.3、133.8、133.7、132.8、132.7、132.6、132.2、132.1、129.9、129.7、118.4、116.7、116.6、116.4、116.3、73.8、71.3、70.9、55.2、54.2、53.9、51.2、51.0、50.8、50.0、40.9、40.2、38.6、38.3、34.6、34.4、33.2、32.4、28.0、27.9、27.8、26.2、26.1、20.3、20.2、14.4、14.3; MS m/z (ESI): 575 (M+H, 100)、577 (M+2+H, 30)。

20

30

【0506】

3-(3-クロロフェニル)-2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-プロピオニル]-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.17 (m, 5H)、7.07~6.89 (m, 3H)、4.98 (m, 1H)、4.59~4.30 (m, 1H)、4.00~3.66 (m, 1H)、3.54~3.27 (m, 1H)、3.13~2.75 (m, 8H)、2.54、2.49 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.31~1.71 (m, 1H)、1.61~1.39 (m, 2H)、1.22、1.16 (2つの一重線、6H、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、1.02 (m, 2H)、0.80 (m, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 179

40

50

. 5、179. 1、172. 2、172. 0、171. 5、170. 0、165. 5、162. 2、161. 6、161. 1、141. 5、140. 1、135. 8、135. 6、133. 9、132. 9、132. 8、131. 5、131. 3、129. 3、129. 2、128. 7、117. 1、116. 7、116. 4、74. 0、71. 5、71. 0、55. 5、54. 5、54. 2、51. 5、51. 2、51. 1、41. 2、40. 5、38. 8、38. 5、35. 0、34. 9、33. 4、32. 6、28. 2、28. 1、26. 4、20. 5、20. 4、14. 5；MS m/z (ESI)：575 (M+H、100)、577 (M+2+H、30)。

【0507】

3-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニル-アミノ)-プロピオニル]-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート
 ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7. 46 (d、1H、 $J=8. 8\text{ Hz}$)、7. 24 (m、4H)、7. 04 (dd、2H、 $J=18. 2、8. 9\text{ Hz}$)、5. 05 (m、1H)、4. 59~4. 30 (m、1H)、3. 93~3. 66 (m、1H)、3. 54~3. 35 (m、1H)、3. 18~2. 94 (m、6H)、2. 77 (m、2H)、2. 67、2. 62 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC(O)}$ 、回転異性体)、2. 15~1. 69 (m、1H)、1. 58~1. 41 (m、2H)、1. 31、1. 28、1. 25 (3つの一重線、6H、 $\text{NH}_2\text{C(CH}_3)_2\text{C(O)}$ 、回転異性体)、1. 10 (m、2H)、0. 86 (m、3H)； ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 179. 0、178. 8、172. 2、172. 0、171. 5、165. 5、162. 2、136. 5、136. 4、135. 5、135. 0、134. 6、134. 0、133. 0、130. 6、130. 5、128. 7、128. 5、117. 0、116. 7、116. 4、74. 1、69. 4、69. 0、56. 0、54. 7、54. 2、51. 4、51. 0、50. 9、42. 0、40. 5、39. 1、39. 0、33. 5、32. 8、32. 7、32. 6、28. 3、28. 1、26. 4、20. 6、20. 4、14. 6；MS m/z (ESI)：609 (M+H、100)、611 (M+2+H、70)。

【0508】

{1-(4-フルオロベンジル)-2-[4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-カルバミン酸メチルエステル。 ^1H NMR (CDCl_3 、300MHz) δ 7. 00~7. 90 (m、11H)、4. 84 (m、1H)、3. 80~4. 20 (m、1H)、3. 99~3. 90 (m、14H)、2. 66 (m、3H)、1. 50~1. 80 (m、2H)、1. 00~1. 40 (m、2H)、0. 93 (m、3H)；MS (ES-MS) m/z 563 (M+1)。

【0509】

2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニル-アミノ)-プロピオニル]-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。 ^1H NMR (CDCl_3 、300MHz) δ 6. 93~7. 90 (m、11H)、5. 00~5. 18 (m、1H)、3. 20~3. 70 (m、4H)、2. 70~3. 01 (m、9H)、1. 00~1. 70 (m、10H)、0. 88 (m、3H)；MS (ES-MS) m/z 591 (M+1)。

【0510】

2-{4-[3-(4-クロロフェニル)-2-メチルアミノ-プロピオニル]-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。 ^1H NMR (CDCl_3 、300MHz) δ 7. 000~7. 83 (m、11H)、3. 20~3. 70 (m、4H)、2. 40~3. 10 (m、10H)、2. 05~2. 35 (m、5H)、1. 00~1. 83 (m、4H)、0. 91 (m、3H)；MS (ES-MS) m/z 535 (M+1)。

【0511】

[2- {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -カルバミン酸メチルエステルトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.47 (d、1H、 $J=8.7\text{ Hz}$)、7.26 (m、4H)、7.04 (dd、2H、 $J=16.4$ 、 8.1 Hz)、4.81 (m、1H)、4.61~4.33 (m、1H)、4.04~3.56 (m、1H)、3.62 (s、3H)、3.38 (m、1H)、3.20~2.77 (m、8H)、2.68、2.64 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC(O)}$ 、回転異性体)、2.19~1.72 (m、1H)、1.57~1.39 (m、2H)、1.03 (m、2H)、0.86 (m、3H) ; ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 173.3、173.0、171.0、165.4、162.2、159.3、158.9、136.4、135.2、134.6、134.3、133.0、132.8、132.7、130.6、130.5、128.7、128.5、116.9、116.7、116.4、69.4、69.1、55.8、54.2、53.9、53.4、53.1、51.2、50.6、41.8、40.2、39.1、38.8、33.2、32.7、32.5、26.4、20.5、14.6 ; MS m/z (ESI) : 581 ($M+H$ 、100)、583 ($M+2+H$ 、70)

2- {4- [3- (4-フルオロフェニル) -2- (2-メチルアミノ-アセチルアミノ) -プロピオニル] -3-メチル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD 、回転異性体) δ 7.75~7.89 (m、3H)、7.69 (s、1H)、7.22~7.54 (m、5H)、6.99~7.15 (m、2H)、5.03~5.22 (m、1H)、4.34~4.49 (m、0.6H)、3.42~4.12 (m、6H)、2.48~3.30 (m、9H)、1.85~2.00 (m、1H)、1.02~1.43 (m、3H) ; MS (ESMS) m/z 548.4 ($M+H$) $^+$.

【0512】

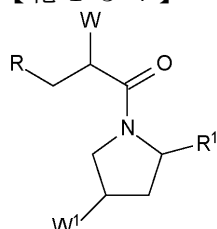
カテゴリー I I I を含む化合物はまた、本明細書にて上述され、本発明に従うカテゴリー I I 類似体の説明における実施例によって提供されるように、 R^{7a} が水素である化合物である。

【0513】

本発明のカテゴリー I V メラノコルチン受容体リガンドは、次式を有する一般骨格を有する2-ヒドロカルビル-ピロリジンを含む:

【0514】

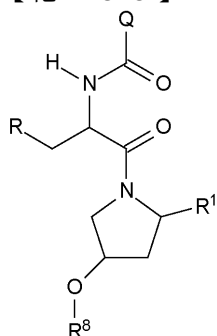
【化134】



その第1の態様は、次式を有するピロリジン類似体を含む:

【0515】

【化 1 3 5】



10

式中、R、R¹、及びR⁸は本明細書にて上記で定義される。カテゴリⅠVの第1の態様を含む化合物を、本明細書以下のスキームXVIにて概要される手順によって調製できる。出発物質51は、本明細書にて以下で示されるようにN-Boc-3-(R)-ヒドロキシピロリジンから得ることができる。

【0516】

N-Boc-3-R-ヒドロキシピロリジンの調製：ジ-tert-ブチルジカーボネート（14.0 g、63.1 mmol）を、0℃で、ジクロロメタン（58 mL）に溶解した3-R-ヒドロキシピロリジン（5.0 g、57.4 mmol）及びトリエチルアミン（16 mL、114.8 mmol）の攪拌溶液に添加する。得られる溶液を室温まで加温して、4時間攪拌させる。次いで、その溶液をジクロロメタン（50 mL）で希釈して、1 NのHClで2回、NaHCO₃水溶液で2回洗浄する。次いで、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、それ以上精製せずに使用するのに十分に純粋な所望の生成物（9.9 g、92%）を白色固体として得る。

20

【0517】

N-Boc-2-S-アリル-4-R-ヒドロキシピロリジンの調製：N-Boc-3-R-ヒドロキシピロリジン（3.0 g、16.0 mmol）、及びTMEDA（6.4 mL、40.1 mmol）の溶液をTHF（50 mL）に溶解し、-78℃まで冷却する。この反応混合物に、シクロヘキサン中の1.3 Mのsec-ブチルリチウム（50 mL）の溶液を攪拌しながら添加する。得られる橙色の混合物を-40℃まで加温し、2.75時間攪拌させる。混合物を再度-78℃まで冷却し、アリルブロミド（3.1 mL、35.3 mmol）を添加する。この混合物を、4.5時間にわたって攪拌しながら室温までゆっくり加温する。反応物をNH₄Cl水溶液でクエンチし、酢酸エチル（150 mL）で抽出する。次いで、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。油分を含む残渣をシリカゲル（CH₂Cl₂/アセトン、3：1）によって精製し、所望の生成物（2.0 g、56%）を透明な油として得る。

30

【0518】

N-Boc-2-(S)-アリル-4-(R)-(ベンジルオキシ)ピロリジンの調製：水素化ナトリウム（408 mg、11.5 mmol）を、N-Boc-2-S-アリル-4-R-ヒドロキシピロリジン（2.0 g、8.8 mmol）のDMFの攪拌溶液に、0℃にて滴下し、反応混合物を20分間攪拌する。次いでDMF（5 mL）中のベンジルブロミド（2.3 g、13.2 mmol）を添加し、得られた溶液を室温で5時間攪拌する。反応物をNH₄Cl水溶液でクエンチし、酢酸エチルで2回抽出する。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油を得る。油残渣をシリカゲル（ヘキサン/EtOAc、6：1）で精製し、所望の生成物を透明の油として得る。

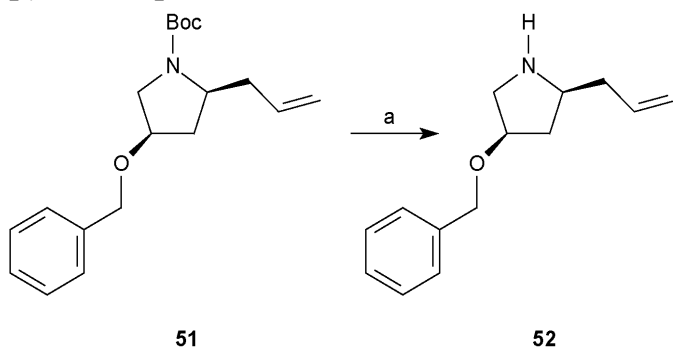
40

【0519】

（スキームXVI）

【0520】

【化 1 3 6】

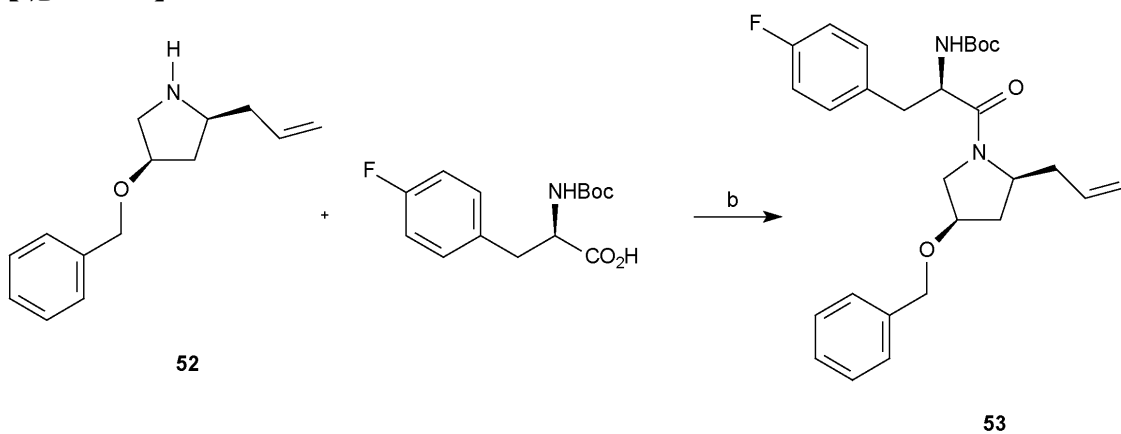


10

試薬及び条件：（a）TFA、CH₂Cl₂；室温、1時間。

【0 5 2 1】

【化 1 3 7】

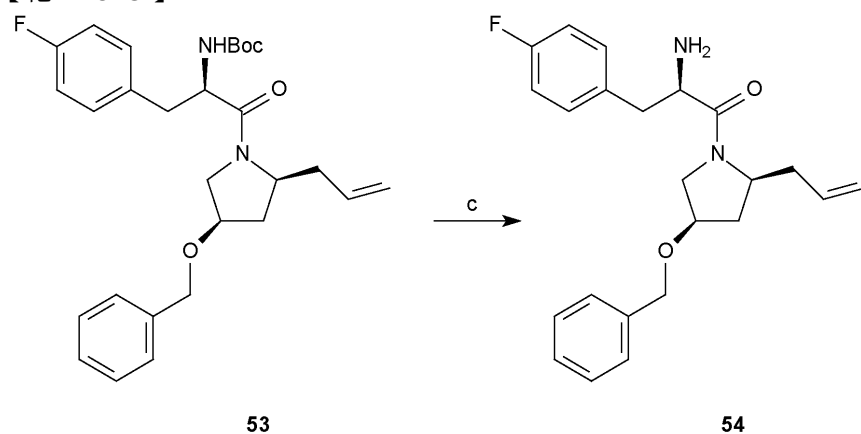


20

試薬及び条件：（b）EDCI、HOBT、NMM、DMF；0℃、2.5時間。

【0 5 2 2】

【化 1 3 8】



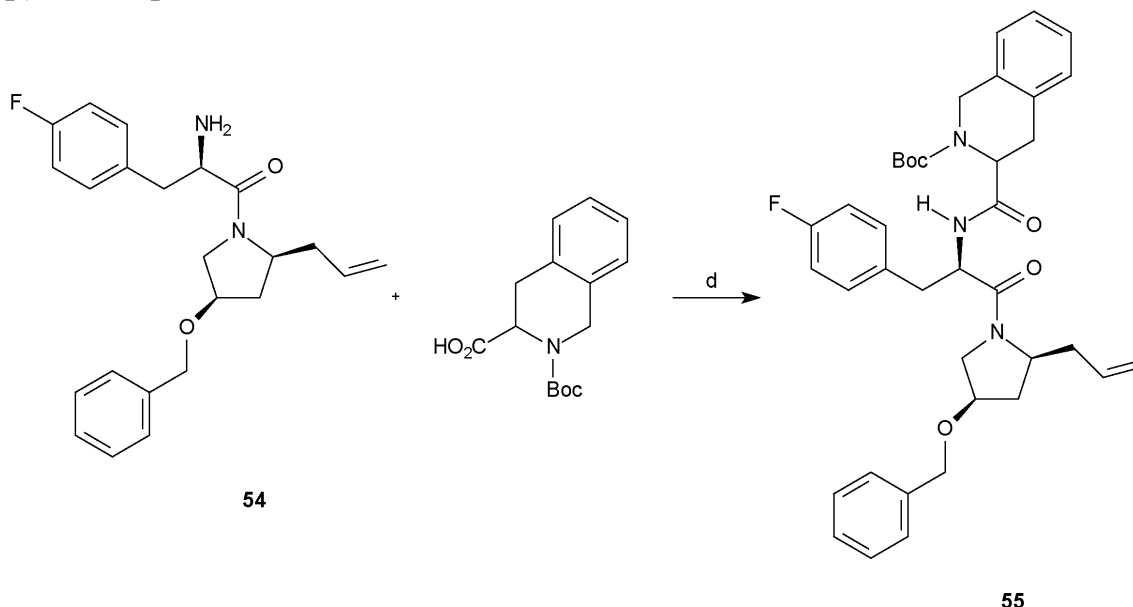
30

試薬及び条件：（c）TFA、CH₂Cl₂；室温、1時間。

【0 5 2 3】

40

【化 1 3 9】



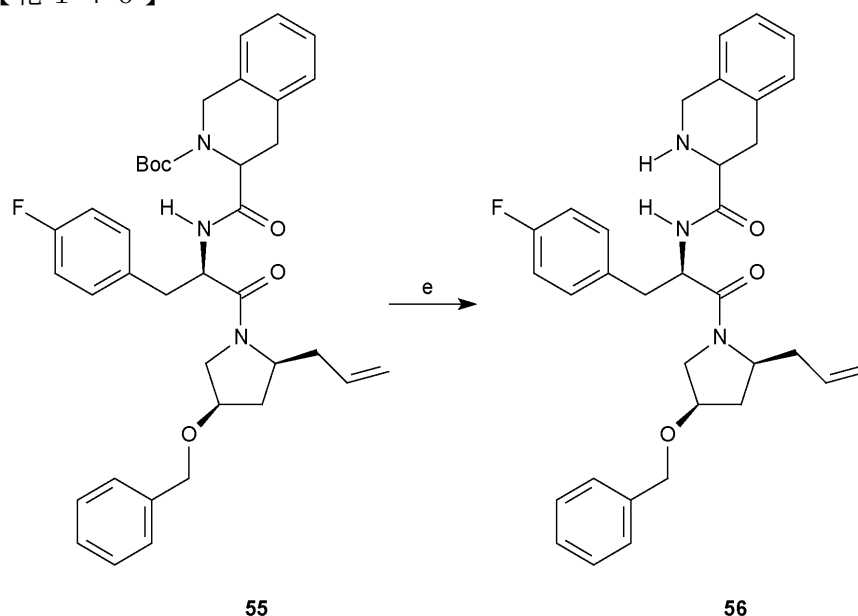
10

試薬及び条件：（d）EDCI、HOBT、NMM、DMF；0℃、2.5時間。

【0524】

20

【化 1 4 0】



30

試薬及び条件：（e）TFA、CH₂Cl₂；室温、1時間。

【0525】

（実施例 16）

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-(2-アリル-4-ベンジルオキシピロリジン-1-イル)-1-(4-フルオロ(fluor)-ベンジル)-2-オキソエチル]-アミド (56)

40

【0526】

2-アリル-4-ベンジルオキシピロリジン (52) の調製：2-アリル-4-ベンジルオキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、51、(0.76 g、2.4 mmol) を塩化メチレン (33 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (25 mL) を添加する。反応混合物を1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。MeOH (40 mL) を添加し、溶媒を減圧下で除去して所望の生成物を、ほぼ定量的収率で粘稠な油として得て、それをさらに精製することなく使用する。

【0527】

50

[2-(2-アリル-4-ベンジルオキシ-ピロリジン-1-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (53) の調製: 2-アリル-4-ベンジルオキシ-ピロリジン 52 (0.52 g、2.4 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、Boc-D-(4-フルオロフェニル)アラニン (0.74 g、2.6 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.73 g、4.8 mmol)、及び *N*-メチルモルホリン (1.5 g、14.4 mmol)、EDC (0.55 g、2.9 mmol) を 0℃ で添加する。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで室温まで加温し、さらに 1.5 時間攪拌する。反応物を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、混合物を EtOAc (70 mL) で 3 回抽出する。有機層を合わせ、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をシリカ (88/12 ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、0.67 g (58% 収率) の所望の化合物を白色固体として得る。 ^1H NMR (300 MHz、MeOD、回転異性体) δ 7.20~7.50 (m、6.6 H)、6.52~7.10 (m、2.4 H)、5.58~5.85 (m、1 H)、4.85~5.20 (m、2 H)、4.30~4.61 (m、3 H)、3.11~4.25 (m、5 H)、2.85~3.05 (m、2 H)、2.47~2.80 (m、1 H)、1.83~2.27 (m、2 H)、1.33~1.48 (m、9 H); MS (ESMS) m/z 483.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0528】

1-(2-アリル-4-ベンジルオキシ-ピロリジン-1-イル)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロパン-1-オン (54) の調製: [2-(2-アリル-4-ベンジルオキシ-ピロリジン-1-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、53、(0.67 g、1.4 mmol) を塩化メチレン (21 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (9 mL) を添加する。反応混合物を 1 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。MeOH (40 mL) を添加し、溶媒を減圧下で除去して所望の生成物を、ほぼ定量的収率で粘稠な油として得て、それをさらに精製することなく使用する。

【0529】

3-[2-(2-アリル-4-ベンジルオキシ-ピロリジン-1-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (55) の調製: DMF (10 mL) 中に溶解した 1-(2-アリル-4-ベンジルオキシ-ピロリジン-1-イル)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロパン-1-オン、54、(1.4 mmol) の溶液に、*N*-Boc-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (0.47 g、1.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.43 g、2.8 mmol)、*N*-メチルモルホリン (0.84 g、8.3 mmol) 及び 1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド (0.32 g、1.7 mmol) を 0℃ で添加する。反応混合物 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで室温まで加温し、さらに 1.5 時間攪拌する。反応を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、次いで EtOAc (70 mL) で 3 回抽出する。有機層を合わせ、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をシリカで精製し、0.69 g (77% 収率) の所望の生成物を白色固体として得る。 ^1H NMR (300 MHz、MeOD、回転異性体) δ 6.90~7.41 (m、13 H)、5.55~5.81 (m、1 H)、4.32~5.12 (m、8 H)、3.94~4.18 (m、2 H)、2.75~3.89 (m、6 H)、2.39~2.64 (m、1 H)、1.78~2.29 (m、2 H)、1.20~1.64 (m、10 H); MS (ESMS) m/z 642.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0530】

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 [2-(2-アリル-4-ベンジルオキシ-ピロリジン-1-イル)-1-(4-フルオロ (fluor)-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド (56) の調製: 3-[2-(2-アリル-4-ベンジルオキシ-ピロリジン-1-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-

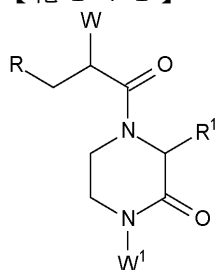
エチルカルバモイル] - 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル、55、(200mg) を CH_2Cl_2 (3 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加する。反応混合物を5時間攪拌して、濃縮する。残渣を逆相 HPLC で精製し、50mg の所望の生成物を得る。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) δ 6.80~7.50 (m、13H)、5.75 (m、1H)、5.06 (m、2H)、4.30~4.70 (m、6H)、4.06 (m、2H)、3.75 (m、1H)、2.90~3.30 (m、6H)、2.69 (m、1H)、2.23 (m、1H)、1.80~2.00 (m、2H) ; MS (ES-MS) m/z 542 ($M+1$)。

【0531】

本発明に従うカテゴリーVメラノコルチン受容体リガンドは、次式を有する一般骨格を 10
有する2-オキソ-3-ヒドロカルビル-ピペラジンを含む：

【0532】

【化141】

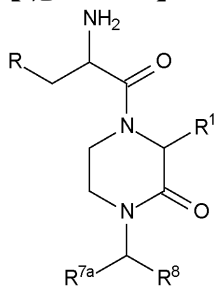


20

式中、 R^1 は、置換アルキル単位を含む。カテゴリーVの第1の態様は、次式を有する
2-オキソ-3-ヒドロカルビル-ピペラジンを含む：

【0533】

【化142】



30

式中、R は本明細書にて上述されるような置換又は非置換アリール単位であり、 R^1 、 R^{7a} 及び R^8 の非限定例は、本明細書にて以下の表XVに提供される。

【0534】

【表 1 3 - 1】

(表XV)

番号	R ¹	R ^{7a}	R ⁸
1265	メキシメチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1266	メキシエチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1267	メキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1268	エキシメチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1269	エキシエチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1270	エキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1271	プロキシメチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1272	プロキシエチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1273	プロキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1274	イソ-プロキシメチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1275	イソ-プロキシエチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1276	イソ-プロキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1277	メキシメチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1278	メキシエチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1279	メキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1280	エキシメチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1281	エキシエチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1282	エキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1283	プロキシメチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1284	プロキシエチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1285	プロキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1286	イソ-プロキシメチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1287	イソ-プロキシエチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1288	イソ-プロキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
129	メキシメチル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1290	メキシエチル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1291	メキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1292	エキシメチル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1293	エキシエチル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1294	エキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1295	プロキシメチル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1296	プロキシエチル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1297	プロキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1298	イソ-プロキシメチル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1299	イソ-プロキシエチル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1300	イソ-プロキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1301	メキシメチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1302	メキシエチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1303	メキシプロピル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1304	エキシメチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1305	エキシエチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1306	エキシプロピル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1307	プロキシメチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1308	プロキシエチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1309	プロキシプロピル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1310	イソ-プロキシメチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1311	イソ-プロキシエチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1312	イソ-プロキシプロピル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1313	メキシメチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1314	メキシエチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1315	メキシプロピル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1316	エキシメチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1317	エキシエチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1318	エキシプロピル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1319	プロキシメチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1320	プロキシエチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1321	プロキシプロピル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル

【表 1 3 - 2】

(表 X V の続き)

番号	R ¹	R ^{7a}	R ⁸
1322	イソプロポキシメチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1323	イソプロポキシエチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1324	イソプロポキシプロピル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1325	メキシメチル	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1326	メキシエチル	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1327	メキシプロピル	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1328	エトキシメチル	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1329	エトキシエチル	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1330	エトキシプロピル	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1331	プロポキシメチル	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1332	プロポキシエチル	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1333	プロポキシプロピル	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1334	イソプロポキシメチル	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1335	イソプロポキシエチル	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1336	イソプロポキシプロピル	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル

10

カテゴリー V の第 1 の態様の化合物を、本明細書にて以下のスキーム X V I I に概要される手順によって適して調製できる。

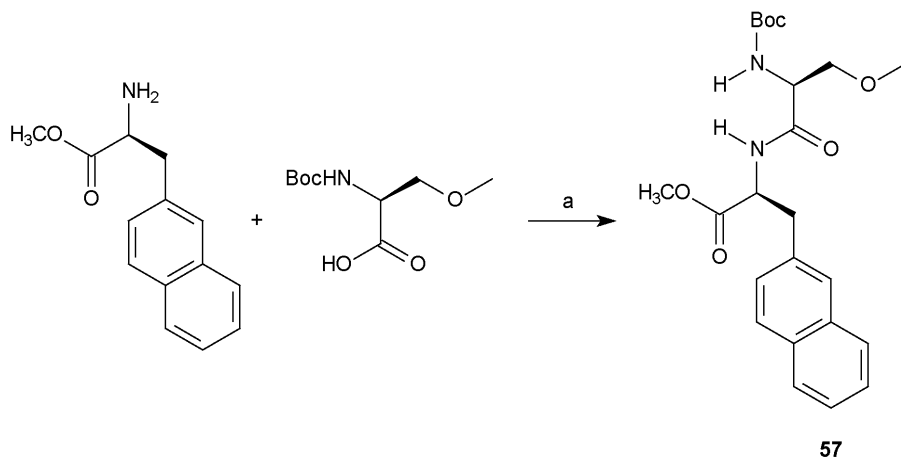
【0 5 3 6】

20

(スキーム X V I I)

【0 5 3 7】

【化 1 4 3】

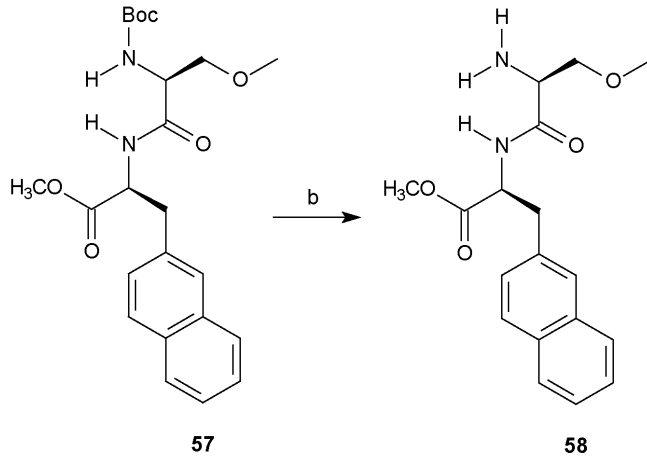


30

試薬及び条件：(a) EDCI、HOBT、NMM、DMF；0℃、18時間。

【0 5 3 8】

【化 1 4 4】

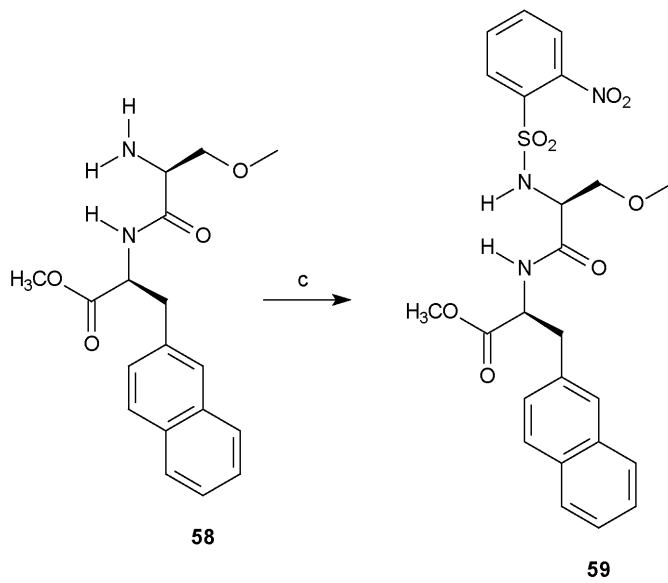


10

試薬及び条件：（b）4 N の H C l、ジオキサン；室温、1 時間。

【0 5 3 9】

【化 1 4 5】



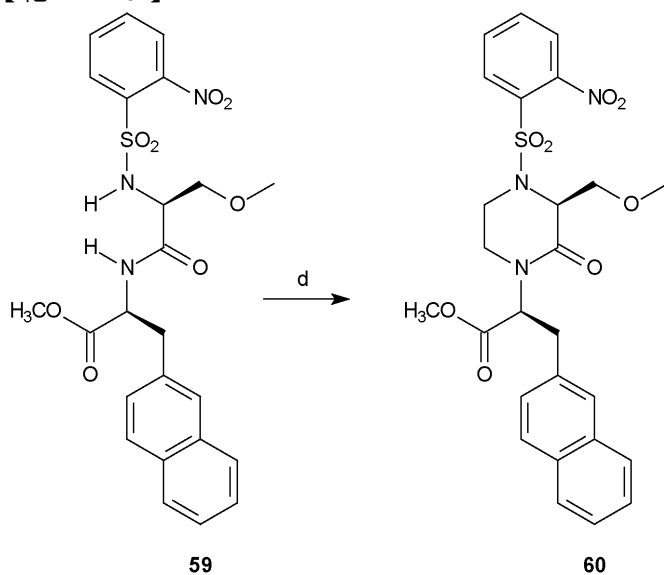
20

30

試薬及び条件：（c）o-NBS、THF；0℃～室温、15時間。

【0 5 4 0】

【化 1 4 6】

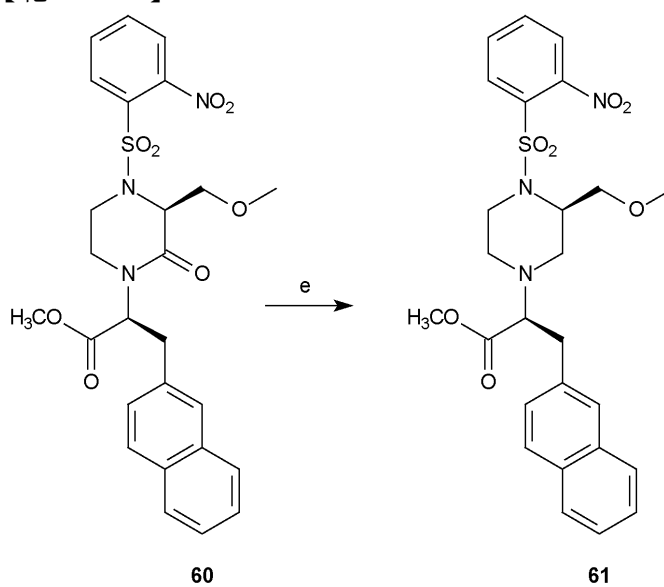


10

試薬及び条件：（d）1, 2-ジブロモエタン、DMF；60℃、18時間。

【0541】

【化 1 4 7】



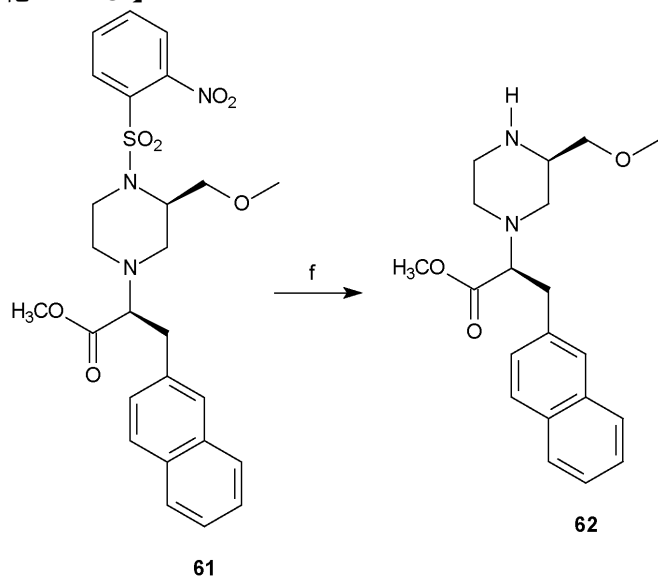
20

30

試薬及び条件：（e）BH₃/THF、THF；0℃、18時間。

【0542】

【化 1 4 8】

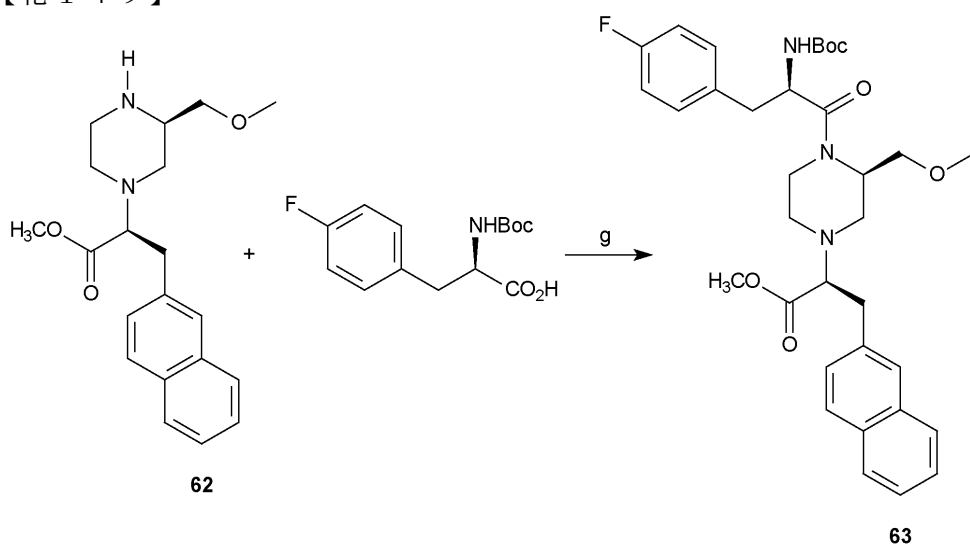


10

試薬及び条件：（f）4-メルカプトフェノール、 K_2CO_3 、DMF；室温、5時間。

【0 5 4 3】

【化 1 4 9】



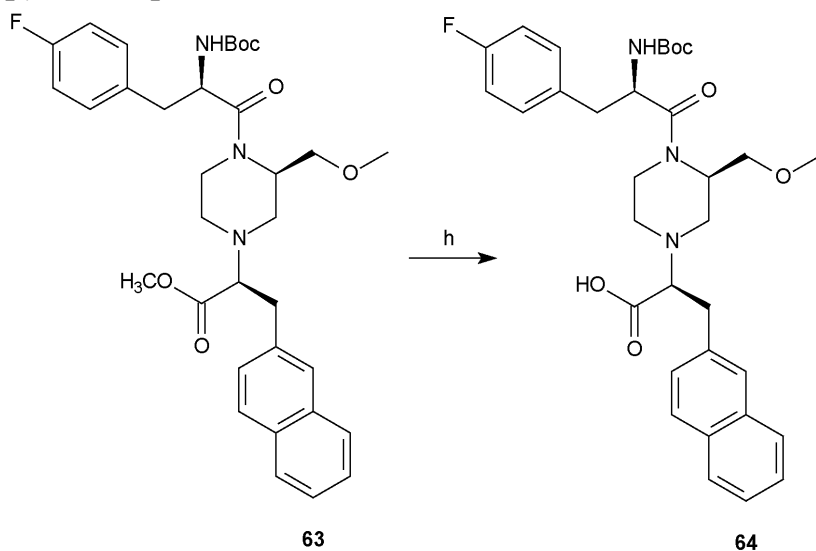
20

30

試薬及び条件：（g）HATU、NMM、DMF；室温、30時間。

【0 5 4 4】

【化 1 5 0】

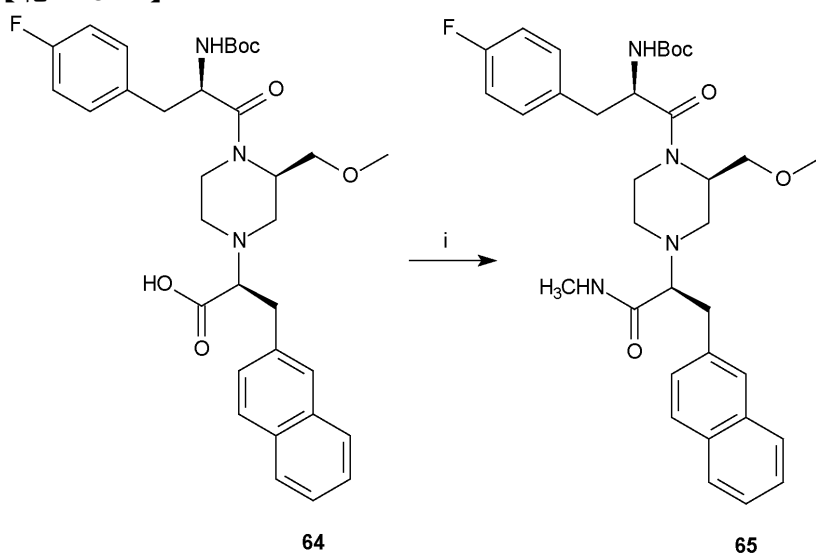


10

試薬及び条件：(h) LiOH、THF/H₂O；室温、18時間。

【0 5 4 5】

【化 1 5 1】



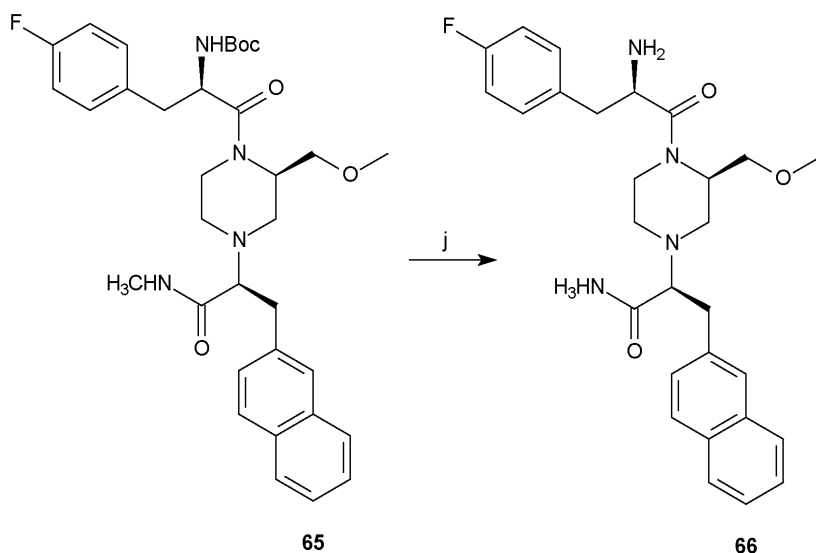
20

30

試薬及び条件：(i) CH₃NH₂、PyBOP、TEA、CH₂Cl₂；0℃、18時間。

【0 5 4 6】

【化 1 5 2】



試薬及び条件：（j）TFA／アニソール／CH₂Cl₂；室温、1時間。

【0 5 4 7】

（実施例 1 7）

2-〔4-〔2-アミノ-3-（4-フルオロフェニル）-プロピオニル〕-3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド（66）

【0 5 4 8】

2-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシ-プロピオニルアミノ）-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル（57）の調製：ナフタレン-2-イル酢酸メチルエステルHCl（3.3g、12.5mmol）、3-メトキシ-2-N-Boc-アミノプロピオン酸（2.7g、12.5mmol）及び1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド（3.4g、25.0mmol）及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（2.8g、15.0mmol）を、無水DMF（10mL）に溶解する。この反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン（4.1mL、37.5mmol）を添加する。この反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc（75mL）及び水（500mL）を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc（2×75mL）で抽出する。有機層を合わせ、水（100mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶液を減圧下で濃縮して、5.2g（97%収率）の所望の生成物を得る。¹H NMR（300MHz、CDCl₃、δ）：7.84～7.72（m、3H）、7.60（s、1H）、7.50～7.40（m、2H）、7.28～7.20（m、1H）、5.40（br s、1H）、4.94（四重線、9.0Hz、1H）、4.24（br s、1H）、3.80（m、1H）、3.72（s、3H）、3.42（m、1H）、3.30（m、1H）、3.24（s、3H）、1.41（s、9H）；¹³C NMR、δ 171.8、170.4、155.3、133.7、133.6、132.7、128.4、127.9、127.7、126.4、126.0、80.3、72.2、59.1、54.0、53.6、52.6、38.1、28.5。

【0 5 4 9】

2-（2-アミノ-3-メトキシ-プロピオニルアミノ）-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステルHCl（58）の調製：2-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシ-プロピオニルアミノ）-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、57、（5.2g、12.1mmol）をジオキサン（40mL）中の4Mの塩化水素に溶解し、室温で1時間攪拌する。1,2-ジクロロエタン（40mL）を添加する。溶液を減圧下で濃縮して、4.43g（定量的収率）の所望の生成物を得る。

【0550】

2-[3-メトキシ-2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-プロピオニルアミノ]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(59)の調製: 2-(2-アミノ-3-メトキシ-プロピオニルアミノ)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、58、(4.43 g、12.1 mmol)及び塩化2-ニトロベンゼンスルホニル(2.8 g、12.7 mmol)を、THF(20 mL)に溶解する。混合物を0℃まで冷却し、トリエチルアミン(5 mL)を反応混合物に添加し、次いで一晩室温で攪拌させる。水(100 mL)を添加し、反応混合物のpHを1 MのKHSO₄で3に調整する。溶液をEtOAc(3×100 mL)で抽出し、有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去して、6.4 g(定量的収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃、δ): 8.02(m、1H)、7.8(m、4H)、7.60(m、3H)、7.48(m、2H)、7.33(d、J=8.3 Hz、1H)、7.20(d、J=8.3 Hz、1H)、6.58(d、J=6.25 Hz、1H)、4.57(四重線、J=6.25 Hz、1H)、4.02(四重線、J=6.25 Hz、1H)、3.70(s、3H)、3.47(m、2H)、3.44(m、2H)、3.49(s、3H); ¹³C NMR、δ 171.5、168.7、147.9、134.2、133.6、133.5、133.2、132.7、131.0、128.4、128.3、127.9、127.5、126.5、126.1、125.9、72.3、59.1、56.6、53.8、52.7、38.0。

10

【0551】

2-[3-メトキシメチル-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-2-オキソペラジン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(60)の調製: 1,2-ジプロモエタン(11 mL、125 mmol)及びK₂CO₃(15.5 g、112.3 mmol)を、2-[3-メトキシ-2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-プロピオニルアミノ]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、59、(6.4 g、12.4 mmol)の無水DMF(30 mL)溶液に添加する。反応混合物を60℃で一晩攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、pHを1 MのKHSO₄を用いて3に調整する。溶液をEtOAc(3×100 mL)で抽出し、有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去して、5.6 g(85%収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃、δ): 7.89(m、1H)、7.70(m、3H)、7.57(m、3H)、7.47(m、1H)、7.41(m、2H)、7.30(d、J=8.6 Hz、1H)、5.39(m、1H)、4.37(s、3H)、3.62(m、4H)、3.46(m、2H)、3.35(m、1H)、3.20(m、2H)、3.13(s、3H); ¹³C NMR、δ 170.4、165.7、156.5、147.9、134.2、134.1、133.6、133.4、132.6、132.4、130.8、128.4、127.8、127.7、127.2、126.4、126.0、124.6、74.1、65.0、58.9、58.1、52.7、44.3、41.8、34.3。

20

30

【0552】

2-[3-メトキシメチル-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-ペラジン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(61)の調製: 2-[3-メトキシメチル-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-2-オキソペラジン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、60、(5.6 g、10.4 mmol)の無水THF(10 mL)溶液に、1.0 Mのボラン-テトラヒドロフラン錯体(31.2 mL)を-20℃で添加する。反応混合物をこの温度で一晩攪拌する。メタノール(3 mL)を反応混合物に-20℃で添加し、20分間攪拌させる。メタノール(6 mL)を添加し、反応混合物を室温まで加温させる。溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカ(EtOAc/ヘキサン: 1:1)で精製し、3.5 g(64%収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR(CDCl₃、δ): 8.05(m、1H)、7.75(m、3H)、7.62(m、4H)、7.50(m、2H)、7.30(m、2H)、7.15(m、2H)、7.05(m、2H)、6.95(m、2H)、6.85(m、2H)、6.75(m、2H)、6.65(m、2H)、6.55(m、2H)、6.45(m、2H)、6.35(m、2H)、6.25(m、2H)、6.15(m、2H)、6.05(m、2H)、5.95(m、2H)、5.85(m、2H)、5.75(m、2H)、5.65(m、2H)、5.55(m、2H)、5.45(m、2H)、5.35(m、2H)、5.25(m、2H)、5.15(m、2H)、5.05(m、2H)、4.95(m、2H)、4.85(m、2H)、4.75(m、2H)、4.65(m、2H)、4.55(m、2H)、4.45(m、2H)、4.35(m、2H)、4.25(m、2H)、4.15(m、2H)、4.05(m、2H)、3.95(m、2H)、3.85(m、2H)、3.75(m、2H)、3.65(m、2H)、3.55(m、2H)、3.45(m、2H)、3.35(m、2H)、3.25(m、2H)、3.15(m、2H)、3.05(m、2H)、2.95(m、2H)、2.85(m、2H)、2.75(m、2H)、2.65(m、2H)、2.55(m、2H)、2.45(m、2H)、2.35(m、2H)、2.25(m、2H)、2.15(m、2H)、2.05(m、2H)、1.95(m、2H)、1.85(m、2H)、1.75(m、2H)、1.65(m、2H)、1.55(m、2H)、1.45(m、2H)、1.35(m、2H)、1.25(m、2H)、1.15(m、2H)、1.05(m、2H)、1.95(m、2H)、1.85(m、2H)、1.75(m、2H)、1.65(m、2H)、1.55(m、2H)、1.45(m、2H)、1.35(m、2H)、1.25(m、2H)、1.15(m、2H)、1.05(m、2H)、0.95(m、2H)、0.85(m、2H)、0.75(m、2H)、0.65(m、2H)、0.55(m、2H)、0.45(m、2H)、0.35(m、2H)、0.25(m、2H)、0.15(m、2H)、0.05(m、2H)。

40

50

dd、 $J = 8.4, 2.1 \text{ Hz}$ 、 1 H ）、 3.94 (t、 $J = 6.3 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 3.66 (s、 3 H)、 3.58 (t、 $J = 6.8 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 $3.30 \sim 2.95$ (m、 7 H)、 2.82 (s、 3 H)、 2.79 (m、 2 H)、 2.40 (dt、 $J = 12.7, 4.3 \text{ Hz}$ 、 1 H)； ^{13}C NMR、 δ $171.8, 148.0, 136.0, 134.1, 133.7, 132.4, 132.0, 131.5, 128.1, 127.9, 127.7, 126.3, 125.8, 124.5, 69.5, 68.7, 58.7, 53.8, 52.8, 51.6, 46.6, 42.8, 35.4$ 。

【0553】

2- (3-メトキシメチルーピペラジン-1-イル) -3-ナフタレン2-イループロピオン酸メチルエステル (62) の調製：2- [3-メトキシメチルー4- (2-ニトロベンゼンスルホニル) -ピペラジン-1-イル] -3-ナフタレン-2-イループロピオン酸メチルエステル、61、(3.5 g、6.67 mmol) の無水DMF (40 mL) の溶液に、炭酸カリウム (5.5 g、40.0 mmol) 及び4-メルカプトフェノール (2.5 g、20.0 mmol) を添加する。反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで氷浴で冷却し、1 MのHClでpHを3まで調整する。反応混合物をEt₂O (4 × 100 mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、1 MのHCl (100 mL) で抽出する。全ての水層を合わせ、氷浴で冷却し、pHをK₂CO₃で10まで調整する。水層をEtOAc (4 × 125 mL) で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去して、2.2 g (97% 収率) の所望の生成物を得る。 ^1H NMR (CDCl₃、 δ) : 7.85 ~ 7.78 (m、 3 H)、7.65 (s、 1 H)、7.54 ~ 7.40 (m、 2 H)、7.35 (dd、 $J = 7.2, 2.4 \text{ Hz}$ 、 1 H)、3.59 (s、 3 H)、3.56 (dd、 $J = 6.0, 2.5 \text{ Hz}$ 、 1 H)、3.40 ~ 3.10 (m、 5 H)、3.38 (s、 3 H)、3.05 ~ 2.78 (m、 5 H)、2.59 (dt、 $J = 7.2, 2.5 \text{ Hz}$ 、 1 H)、2.20 (t、 $J = 10.8 \text{ Hz}$ 、 1 H)； ^{13}C NMR、 δ $171.8, 135.9, 133.7, 132.5, 128.2, 127.9, 127.8, 126.2, 125.7, 74.8, 69.9, 59.4, 55.2, 52.3, 51.4, 50.8, 45.6, 35.8$ 。

【0554】

2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチルーピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イループロピオン酸メチルエステル (63) の調製：2- (3-メトキシメチルーピペラジン-1-イル) -3-ナフタレン2-イループロピオン酸メチルエステル、62、(2.2 g、6.4 mmol) 及びN-Boc- (4-フルオロ) フェニルアラニン (1.9 g、6.8 mmol) 及びO- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (4.9 g、12.9 mmol) を無水DMF (20 mL) に溶解する。この反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン (0.75 mL、6.8 mmol) を添加する。この反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (75 mL) 及び水 (300 mL) を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc (3 × 150 mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカ (EtOAc / ヘキサン : 1 : 1) で精製し、3.6 g (92% 収率) の所望の生成物を得る。 ^1H NMR (CDCl₃、 δ) : 7.72 ~ 7.58 (m、 3 H)、7.44 (s、 1 H)、7.40 ~ 7.22 (m、 2 H)、7.15 (d、 $J = 8.2 \text{ Hz}$ 、 1 H)、7.10 ~ 6.98 (m、 2 H)、6.82 (t、 $J = 8.2 \text{ Hz}$ 、 2 H)、5.88 ~ 5.64 (m、 1 H)、4.82 ~ 4.50 (m、 1.5 H)、4.18 (d、 $J = 12.3 \text{ Hz}$ 、 0.5 H)、3.58 ~ 3.44 (m、 3 H)、3.42 ~ 3.30 (m、 1.5 H)、3.08 ~ 3.72 (m、 10 H)、2.68 ~ 2.45 (m、 2 H)、2.40 ~ 2.18 (m、 1 H)、1.70 (d、 $J = 12.3 \text{ Hz}$ 、 0.5 H)、1.35 ~ 1.25 (m、 1 H)、1.30 (s、 9 H)； ^{13}C NMR、 δ $171.8, 171.4, 170.4, 163.9, 160.2, 153.0, 152.8, 136.0$

、133.6、132.6、132.3、131.4、127.9、127.7、127.5、126.2、125.6、115.5、115.2、115.1、115.0、79.5、79.2、69.6、68.9、68.3、68.1、60.3、58.6、58.3、53.7、52.0、51.2、48.8、46.5、45.6、42.3、40.0、38.7、35.3、28.4。

【0555】

2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸 (64) の調製: LiOH (0.71g、29.7mmol) を、2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、63、(3.6g、5.9mmol) のTHF/H₂O (2/1、60mL) の冷溶液に添加する。反応混合物を一晩攪拌する。反応混合物を氷浴で冷却し、1MのHClでpHを3まで調整する。水層をEtOAc (3×100mL) で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶液を減圧下で濃縮して、3.7g (100%収率) の所望の生成物を得る。

10

【0556】

{1- (4-フルオロベンジル) -2- [2-メトキシメチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル) -ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -カルバミン酸tert-ブチルエステル (65) の調製: 2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸、64、(2.7g、4.3mmol) 及びPyBOP (2.9g、5.6mmol) の無水ジクロロメタン (15mL) の冷溶液に、THF (4.4mL、8.8mmol) 及びトリエチルアミン (1.5mL、10.7mmol) 中の2Mのメチルアミン溶液を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (50mL) 及び水 (200mL) を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc (3×100mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、ブライン (100mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶液を減圧下で濃縮して、2.6g (100%収率) の所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃, δ): 7.62~7.50 (m, 3H)、7.45 (s, 1H)、7.35~7.12 (m, 3H)、7.05~6.92 (m, 2H)、6.82~6.70 (m, 2H)、5.45 (dd, J=20.5, 8.2Hz, 0.5H)、4.75~4.45 (m, 1H)、4.05 (d, J=12.3Hz, 0.5H)、3.5~3.20 (m, 1H)、3.20~3.08 (m, 1H)、3.08~2.98 (m, 1H)、2.92 (s, 8H)、2.84~2.64 (m, 2H)、2.55 (br s, 2H)、2.40~1.85 (m, 1H)、1.6 (s, 7H)、1.22 (d, J=6.6Hz, 7H); ¹³C NMR, δ 171.6、171.4、171.2、170.2、163.5、160.3、154.9、137.3、137.2、132.6、132.3、132.1、131.2、127.6、127.5、126.0、125.4、115.4、115.1、114.9、79.5、79.3、70.2、69.6、69.3、58.9、58.8、53.3、51.2、49.8、49.6、48.7、48.3、46.3、42.9、39.8、38.9、38.6、33.6、28.3、26.5、26.4、25.8、25.7。

20

30

40

【0557】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミドHCl (66) の調製: {1- (4-フルオロベンジル) -2- [2-メトキシメチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル) -ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -カルバミン酸tert-ブチルエステル、65を、ジオキサン (60mL) 中の4MのHClに溶解する。反応混合物を90分間攪拌

50

し、次いで1, 2-ジクロロエタン (60 mL) を添加する。溶液を減圧下で濃縮して、3.6 g (98%収率) の所望の生成物を得る。

【0558】

次は、本発明のカテゴリ-Vの第1の態様を含む類似体の非限定例である。

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.33~7.09 (m、8H)、4.77~4.20 (m、2H)、3.58~3.38 (m、3H)、3.30 (s、3H)、3.25~2.70 (m、9H)、2.67、2.64 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.20~1.65 (m、1H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 173.0、172.5、170.3、169.0、165.9、162.6、162.2、161.7、138.8、138.0、134.0、133.7、133.3、133.2、132.3、131.8、131.5、129.9、129.8、117.5、117.3、117.2、117.1、71.9、71.0、59.9、59.7、55.3、52.6、52.4、43.6、40.1、38.6、37.9、35.3、26.3; MS m/z (ESI): 491 (M+H、100)、493 (M+2+H、37)。

【0559】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (3-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (2, 4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (3-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (2, 4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (3-フルオロフェニル) -N-メチル-プロ

ロピオンアミド；

2- { 4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] - 3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル } - 3- (2-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド；

2- { 4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] - 3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル } - 3- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド；及び

2- { 4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] - 3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル } - 3-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。

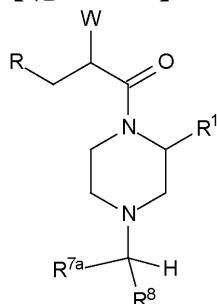
10

【 0 5 6 0 】

カテゴリー V の第 2 の態様は、次式を有する化合物に関する：

【 0 5 6 1 】

【 化 1 5 3 】



20

それらの第 1 の組は、式 -NH C (O) Q を有する W 単位に関し、式中、R は本明細書にて上述されるような置換又は非置換アリール単位であり、R¹、R^{7a}、R⁸ 及び Q の非限定例は、本明細書にて以下の表 X V I に提供される。

【 0 5 6 2 】

【表 1 4 - 1】

(表XVI)

番号	R ¹	Q	R ^{7a}	R ⁸
300	メキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
301	エトキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
302	プロポキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
303	メキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1337	エトキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1338	メキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1339	エトキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1340	メキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1341	エトキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1342	プロポキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1343	メキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1344	エトキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1345	メキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1346	エトキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1347	メキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1348	エトキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1349	プロポキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1350	メキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1351	エトキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1352	メキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1353	エトキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1354	メキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1555	エトキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1356	プロポキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1357	メキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1358	エトキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1359	メキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1360	エトキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1361	メキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1362	エトキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1363	プロポキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1364	メキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1365	エトキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1366	メキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1367	エトキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1368	メキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1369	エトキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1370	プロポキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1371	メキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1372	エトキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1373	メキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1374	エトキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1375	メキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1376	エトキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1377	プロポキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1378	メキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1379	エトキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1380	メキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1381	エトキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1382	メキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1383	エトキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1384	プロポキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1385	メキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1386	エトキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1387	メキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1388	エトキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1389	メキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル

10

20

30

40

【表 1 4 - 2】

(表 X V I の続き)

番号	R ¹	Q	R ^{7a}	R ⁸
1390	エトキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1391	プロポキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1392	メトキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1393	エトキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1394	メキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1395	エトキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1396	メキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1397	エトキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1398	プロポキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1399	メキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1400	エトキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1401	メキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1402	エトキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1403	メキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1404	エトキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1405	プロポキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1406	メキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1407	エトキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1408	メキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1409	エトキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1410	メキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1411	エトキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1412	プロポキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1413	メキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1414	エトキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1415	メキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1416	エトキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1417	メキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1418	エトキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1419	プロポキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1420	メキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1421	エトキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1422	メキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1423	エトキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1424	メキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1425	エトキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1426	プロポキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1427	メキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1428	エトキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1429	メキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1430	エトキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1431	メキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1432	エトキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1433	プロポキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1434	メキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1435	エトキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1436	メキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1437	エトキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1438	メキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1439	エトキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1440	プロポキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1441	メキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1442	エトキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1443	メキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1444	エトキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1445	メキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1446	エトキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル

10

20

30

40

【表 1 4 - 3】

(表 X V I の続き)

番号	R ¹	Q	R ^{7a}	R ⁸
1447	プロポキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1448	メキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1449	エトキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1450	メキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1451	エトキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1452	メキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1453	エトキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1454	プロポキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1455	メキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1456	エトキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1457	メキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1458	エトキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル

10

カテゴリー V の第 2 の態様の化合物を、このカテゴリーの第 1 の態様を含む化合物、例えば化合物 66 から出発して、本明細書にて以下のスキーム X V I I I に概要される手順によって適して調製できる。

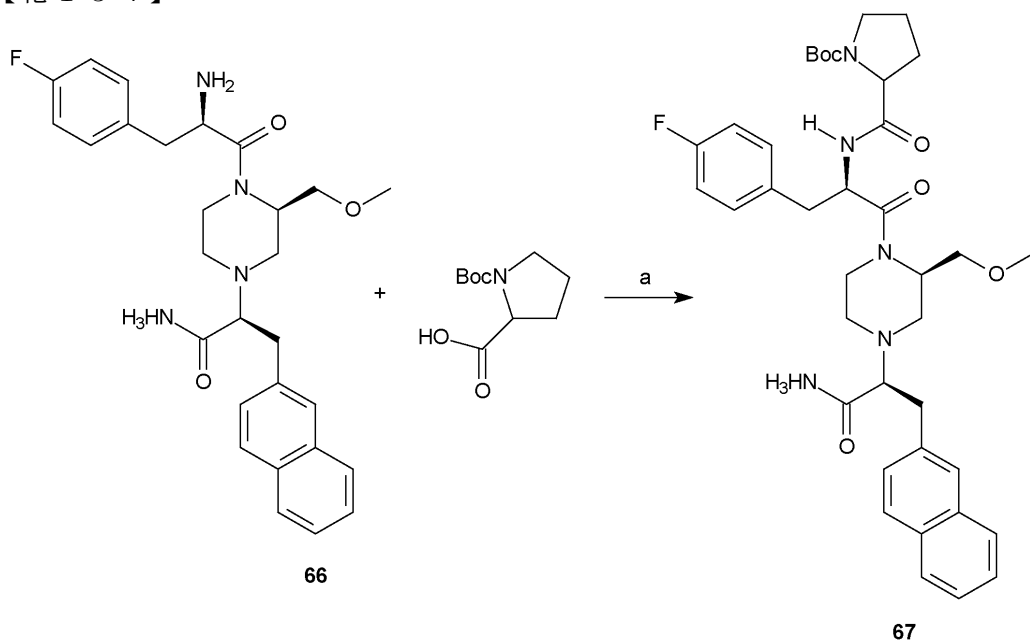
【0565】

(スキーム X V I I I)

【0566】

20

【化 1 5 4】



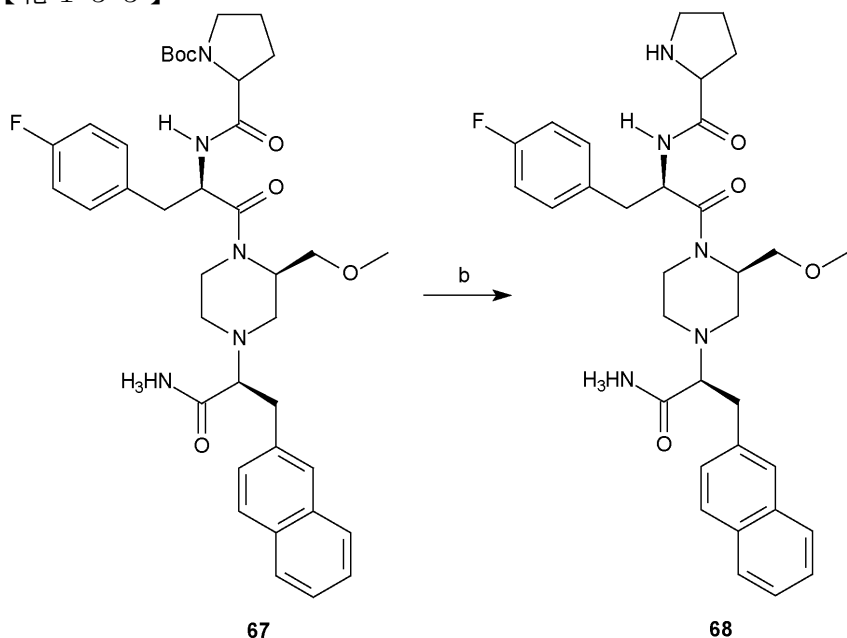
30

試薬及び条件：(a) WDCI、HOBt、NMM、DMF；0℃、18時間。

【0567】

40

【化 1 5 5】



試薬及び条件：（b）4 N の HCl、ジオキサン；室温、1 時間。

【0 5 6 8】

（実施例 1 8）

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-[2-メトキシメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド (6 8)}

【0 5 6 9】

2-{1-(4-フルオロベンジル)-2-[2-メトキシメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチルカルバモイル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6 7) の調製：2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオン] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド HCl、6 6、(0.36 g、0.55 mmol) 及び BOC-L-プロリン (0.13 g、0.6 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (0.2 g、1.1 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.1 g、0.7 mmol) を、無水 DMF (1.5 mL) 中に溶解する。反応混合物を 0℃まで冷却し、次いで N-メチルモルホリン (0.5 mL、4.1 mmol) を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (25 mL) 及び水 (75 mL) を添加し、有機層を分離する。水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、水 (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、0.39 g の所望の生成物を得る。

【0 5 7 0】

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-[2-メトキシメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド (6 8) の調製：粗 2-{1-(4-フルオロベンジル)-2-[2-メトキシメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチルカルバモイル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、6 7 を、ジオキサン (10 mL) 中の 4 M の塩化水素に溶解し、室温で 1 時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (10 mL) を添加する。溶媒を減圧下で除去して、生成物の粗塩化水素塩を得て、次いでそれを分取 HPLC によって精製し、0.22 g (54% 収率) の所望の生成物をトリフルオロアセテート塩として得る。少量の生成物を、NaHCO₃で処理することに

10

20

30

40

50

よって遊離塩基に変換し、NMRスペクトルを得る。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ) : 7.80~7.60 (m, 4H)、7.45~7.25 (m, 3H)、7.18~7.00 (m, 2H)、7.00~6.85 (m, 2H)、6.32~6.28 (m, 0.5H)、5.08~4.92 (m, 1H)、4.78~4.69 (、0.5H)、4.10 (d、 $J=13.0\text{ Hz}$ 、0.5H)、3.70~3.58 (m, 1H)、3.58~3.15 (m, 8H)、2.98~2.46 (m, 11H)、2.28~2.15 (m, 0.5H)、2.15~1.50 (m, 8H)。HRFAB (ポジティブ) m/e 604.3299 ($\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{FN}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についての計算値)、実測値 604.3292。

【0571】

次は、カテゴリ-Vの種々の態様に従う他の化合物の非限定例である。

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド: ^1H NMR (CD_3OD , δ) : 7.47~7.41 (m, 2H)、7.28~7.25 (m, 2H)、7.16~7.12 (m, 1H)、7.08~7.02 (m, 2H)、5.11 (t、 $J=15.0\text{ Hz}$ 、1H)、4.63 (br s、0.5H)、4.25 (d、 $J=13.5\text{ Hz}$ 、0.5H)、3.95 (d、 $J=12.9\text{ Hz}$ 、0.5H)、3.74~3.66 (m, 0.5H)、3.58 (t、 $J=6.3\text{ Hz}$ 、0.5H)、3.47~3.40 (m, 0.5H)、3.38~3.30 (m, 1H)、3.32 (s、3H)、3.26~3.17 (m, 4H)、3.02~2.89 (m, 6.5H)、2.80~2.68 (m, 4H)、2.53~2.46 (m, 1H)、2.12 (t、 $J=11.1\text{ Hz}$ 、0.5H)、1.70~1.51 (m, 2H)、1.46~1.31 (m, 3H)。HRFAB (ポジティブ) m/e 608.220664 ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についての計算値)、実測値 608.218817。

【0572】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] アミド: ^1H NMR (CD_3OD , δ) : 7.46~7.42 (m, 2H)、7.32~7.26 (m, 2H)、7.17~7.14 (m, 1H)、7.09~7.04 (m, 2H)、5.17 (t、 $J=8.1\text{ Hz}$ 、1H)、4.65 (br s、0.5H)、4.27~4.23 (m, 2H)、4.0 (m, 0.5H)、3.80 (bs、0.5H)、3.57 (t、 $J=9.3\text{ Hz}$ 、0.5H)、3.45~3.20 (m, 10H)、3.09~2.89 (m, 6H)、2.78~2.68 (m, 3H)、2.52~2.28 (m, 2H)、2.20~1.72 (m, 4H); HRFAB (ポジティブ) m/e 622.236314 ($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についての計算値)、実測値 622.234445。

【0573】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシ-メチルピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl_3 , δ) : 8.08 (t、 $J=6.7\text{ Hz}$ 、1H)、7.74~7.64 (m, 3H)、7.40~7.25 (m, 3H)、7.10~7.04 (m, 2H)、6.95~6.88 (m, 2H)、4.98 (四重線、 $J=6.7\text{ Hz}$ 、1H)、4.84 (四重線、 $J=6.7\text{ Hz}$ 、1H)、4.68~4.58 (m, 1H)、4.18~4.12 (m, 1H)、3.65~3.55 (m, 1H)、3.46~3.30 (m, 4H)、3.28~3.20 (m, 3H)、2.95~2.70 (m, 5H)、2.78~2.60 (m, 5H)、2.58~2.45 (m, 2H)、2.20~2.02 (m, 2H)、1.65 (dd、 $J=10.6$ 、 3.99 Hz 、1H)、1.25~1.22 (m, 4H); HRFAB (ポジティブ) m/e 592.3299 ($\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{FN}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についての計算値)、実測値 592.3354。

10

20

30

40

50

【0574】

{1-(4-フルオロベンジル)-2-[2-メトキシメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-カルバミン酸メチルエステル：¹H NMR (CDCl₃, δ) : 7.75~7.6 (m, 3H)、7.58 (s, 1H)、7.50~7.42 (m, 2H)、7.42~7.38 (m, 1H)、7.08~7.00 (m, 2H)、6.90~6.82 (m, 2H)、5.55 (t, J=8.2 Hz, 0.5H)、4.82~4.68 (m, 1H)、4.62~4.55 (m, 0.5H)、4.15 (d, J=13.0 Hz, 0.5H)、3.58 (s, 2H)、3.52 (m, 2H)、3.43~3.28 (m, 3H)、3.28~3.20 (m, 3H)、3.15 (2H)、2.98~2.72 (m, 4H)、2.72~2.58 (m, 4H)、2.58~2.42 (m, 1H)、2.32~2.20 (m, 0.5H)、2.12~2.00 (m, 0.5H)、1.60 (dd, J=13.0, 2.6 Hz, 0.5H) ; HR FAB (ポジティブ) m/e 565.2826 (C₃₁H₃₇FN₄O₅ (M+H)⁺についての計算値)、実測値565.2806 ; 元素分析 : C₃₁H₃₇FN₄O₅についての計算値。(1.23 TFA) (MW. 704.57) : C 57.01%、H 5.47%、N 7.95%、実測値 : C 57.03%、H 5.33%、N 7.97%。

【0575】

2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-プロピオニル]-3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。¹H NMR (CDCl₃, δ) : 8.08~7.95 (m, 3H)、7.88 (d, J=9.4 Hz, 1H)、7.70~7.60 (m, 2H)、7.52 (d, J=9.4 Hz, 1H)、7.48~7.38 (m, 2H)、7.21 (t, J=4.7 Hz, 2H)、5.28~5.18 (m, 1H)、5.15~4.98 (m, 2H)、5.02 (s, 3H)、4.55 (d, J=9.4 Hz, 0.5H)、4.28 (d, J=9.4 Hz, 0.5H)、4.15~4.05 (m, 1H)、3.92~3.05 (m, 12.5H)、2.85~2.62 (m, 3H)、2.20 (d, J=7.0 Hz, 0.5H)、2.02~1.95 (m, 1H)、1.52~1.40 (m, 5H) ; HR FAB (ポジティブ) m/e 593.3139 (C₃₃H₄₁FN₄O₅ (M+H)⁺についての計算値)、実測値593.3157 ; 元素分析 : C₃₃H₄₁FN₄O₅についての計算値、(1.28 TFA) (MW. 738.51) : C 57.83%、H 5.77%、N 7.59%、実測値 : C 57.83%、H 5.70%、N 7.77%。

【0576】

{1-(4-フルオロ-ベンジル)-2-[2-メトキシメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン (maphthalen)-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-カルバミン酸エチルエステル。¹H NMR (CDCl₃, δ) : 7.72~7.64 (m, 3H)、7.5 (s, 1H)、7.36~7.30 (m, 2H)、7.30~7.26 (m, 1H)、7.06~7.02 (m, 2H)、6.90~6.72 (dt, J=9.8, 2.6 Hz, 2H)、6.33 (s, 0.5H)、5.50~5.45 (m, 1H)、5.25 (s, 3H)、4.82~4.60 (m, 1.5H)、4.20~3.98 (m, 2H)、3.58~3.49 (m, 1H)、3.48~3.35 (m, 6H)、3.30~3.18 (m, 4H)、2.96~2.84 (m, 3H)、2.75~2.62 (m, 3.5H)、2.58~2.44 (m, 1H)、2.28~2.20 (m, 0.5H)、2.12~1.98 (m, 0.5H)、1.59 (d, J=9.8 Hz, 0.5H) ; HR FAB (ポジティブ) m/e 579.2982 (C₃₂H₃₉FN₄O₅ (M+H)⁺についての計算値)、実測値579.2980 ; 元素分析 : C₃₂H₃₉FN₄O₅についての計算値、(0.95 TFA) (MW. 686.61) : C 59.29%、H 5.86%、N 8.16%、実測値 : C 59.29%、H 5.98%、N 8.14%。

【0577】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.55~7.42 (m、6H)、7.29 (m、2H)、5.34 (t、1H、 $J=7.6\text{ Hz}$)、5.00~4.60 (m、1H)、4.35~4.13 (m、1H)、3.93~3.82 (m、1H)、3.65 (m、2H)、3.52、3.50 (2つの一重線、3H、 CH_3OCH_2 、回転異性体)、3.45~3.05 (m、8H)、2.89、2.85 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.68~2.16 (m、1H)、1.79、1.74、1.69 (3つの一重線、6H、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 173.2、173.0、172.5、171.9、171.3、165.5、162.4、162.2、161.9、137.8、137.0、134.3、134.1、134.0、133.0、132.9、132.8、132.4、130.1、129.9、119.9、117.0、116.8、116.5、72.7、72.1、70.0、59.8、59.7、58.5、54.4、52.6、52.4、52.0、50.8、43.4、39.8、39.2、38.0、35.1、35.0、26.4、24.6、24.3; MS m/z (ESI): 576 ($M+H$ 、100)、578 ($M+2+H$ 、37)。

10

【0578】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロ-ベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.55~7.43 (m、6H)、7.29 (m、2H)、5.39 (t、1H、 $J=7.7\text{ Hz}$)、5.06~4.58 (m、1H)、4.48 (t、1H、 $J=7.2\text{ Hz}$)、4.40~4.22 (m、1H)、3.94~3.82 (m、2H)、3.67 (m、2H)、3.54、3.51 (2つの一重線、3H、 CH_3OCH_2 、回転異性体)、3.49 (m、2H)、3.24 (m、6H)、2.90、2.86 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.73~2.56 (m、2H)、2.27~2.01 (m、4H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 172.5、171.8、171.7、169.4、169.1、164.4、162.8、162.0、137.9、137.0、134.0、133.7、132.7、132.6、132.2、132.1、129.8、129.6、116.7、116.5、116.4、116.3、72.3、71.7、70.7、61.1、59.6、59.5、54.4、52.1、52.0、51.9、51.8、50.5、50.0、47.5、43.3、39.6、39.3、38.2、34.8、31.4、31.3、26.2、26.1、25.1、25.0; MS m/z (ESI): 588 ($M+H$ 、100)、590 ($M+2+H$ 、37)。

20

30

【0579】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチル-カルバモイル-エチル] -2-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロ-ベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.41~7.26 (m、6H)、7.17 (m、2H)、5.18 (t、1H、 $J=7.8\text{ Hz}$)、4.83~4.38 (m、1H)、4.18~3.93 (m、1H)、3.72 (m、1H)、3.45 (m、2H)、3.36、3.35 (2つの一重線、3H、 CH_3OCH_2 、回転異性体)、3.24~2.89 (m、8H)、2.75、2.72 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.45~1.95 (m、1H)、1.74~1.43 (m、4H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 173.0、172.4、172.2、171.6、171.0、170.5、165.5、162.4、162.2、138.3、137.4

40

50

、134.2、132.9、132.8、132.7、132.4、130.0、129.9、117.1、116.8、116.5、72.4、71.7、71.0、59.8、59.7、54.7、52.5、52.4、52.0、50.6、43.6、40.1、39.1、37.9、36.7、35.1、26.4、13.9、13.8；MS m/z (ESI)：574 (M+H、100)、576 (M+2+H37)。

【0580】

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチル-カルバモイル-エチル] -2-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロ-ベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド：¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.46~7.31 (m、6H)、7.19 (dd、2H、J=15.6、7.0 Hz)、5.26 (m、1H)、4.86~4.42 (m、1H)、4.18~3.98 (m、1H)、3.73 (m、2H)、3.41、3.40 (2つの一重線、3H、CH₃OCH₂、回転異性体)、3.21~3.07 (m、8H)、2.87 (m、1H)、2.84、2.83 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.80、2.78 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(CH₂-CH₂)C(O)、回転異性体)、2.43~1.97 (m、1H)、1.80~1.61 (m、4H)；¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 172.9、172.3、172.1、171.4、169.8、165.5、162.2、138.3、137.4、134.2、133.0、132.9、132.7、132.4、130.0、129.9、117.0、116.8、116.5、113.6、72.5、71.8、71.0、59.7、54.7、52.4、52.0、50.7、44.1、43.6、40.1、39.1、37.9、35.1、33.2、26.4、13.7；MS m/z (ESI)：588 (M+H、100)、590 (M+2+H、37)。

【0581】

3- (4-クロロフェニル) -2- {4- [3- (4-フルオロフェニル) -2-メチルアミノ-プロピオンイル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-プロピオンアミド：¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.32~7.08 (m、8H)、4.65 (m、1H)、4.27 (m、1H)、3.57 (m、2H)、3.26 (s、3H)、3.25~2.84 (m、8H)、2.69、2.68 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.64 (s、3H)、2.44 (m、1H)、2.09 (m、1H)、1.31 (m、1H)；¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 173.0、169.0、165.9、162.7、139.0、138.1、133.6、133.5、133.4、132.3、131.4、129.9、129.7、117.6、117.3、117.1、71.8、71.6、70.9、60.4、59.6、59.4、55.5、52.4、50.7、43.6、40.0、38.3、37.1、35.3、33.1、32.7、26.3；MS m/z (ESI)：505 (M+H、100)、507 (M+2+H、37)。

【0582】

3- (4-クロロフェニル) -N- (2-フルオロ-エチル) -2- {4- [3- (4-フルオロフェニル) -2-メチルアミノ-プロピオンイル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -プロピオンアミド：¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.40~7.17 (m、8H)、4.75 (m、1H)、4.56~4.29 (m、2H)、3.70~3.26 (m、8H)、3.38、3.35 (2つの一重線、3H、CH₃OCH₂、回転異性体)、3.07~2.92 (m、4H)、2.77、2.72 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(4-F-Bn)C(O)、回転異性体)、2.57 (m、1H)、2.22 (m、1H)、1.48 (m、1H)；¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 172.8、168.8、139.0、133.6、133.4、133.3、132.3、131.3、129.8、117.6、117.3、84.6、82.4、71.7、70.9、60.5、59.4、55.5、51.8、43.7、41.2、41.0、40.1、38.2、34.7、33.1；MS m/z (E 50

S I) : 537 (M+H, 100)、539 (M+2+H, 37)。

【0583】

3-(4-クロロフェニル)-2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-メチルアミノ-プロピオニル]-3-メトキシ-メチル-ピペラジン-1-イル}-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-プロピオンアミド：¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.42~7.03 (m, 8H)、4.75 (m, 1H)、4.19 (m, 1H)、4.83 (m, 2H)、3.54 (m, 2H)、3.35~3.16 (m, 2H)、3.22、3.21 (2つの一重線、3H、CH₃OCH₂、回転異性体)、3.10 (m, 1H)、3.93~2.76 (m, 5H)、2.61、2.58 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(4-F-Bn)C(O)、回転異性体)、2.38 (m, 1H)、2.11 (m, 1H)、1.30 (m, 1H)；¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 173.5、168.8、165.9、162.7、138.9、138.7、133.6、133.5、133.4、132.3、131.4、129.8、128.0、124.3、117.6、117.3、117.0、113.3、71.6、71.0、70.8、60.4、59.5、59.4、55.4、52.6、51.4、51.2、43.9、41.5、41.0、40.1、38.2、35.1、34.1、33.1；MS m/z (ESI) : 573 (M+H, 100)、575 (M+2+H, 37)。

10

【0584】

(製剤)

20

本発明はまた、本発明によるメラノコルチン受容体リガンドを含む、組成物又は製剤に関する。一般に、本発明の組成物は：

- a) 有効量の、本発明の1以上のメラノコルチン受容体リガンド；及び
- b) 1以上の製薬上許容できる賦形剤を含む。

【0585】

本発明の組成物は、通常は単位剤形で提供される。本発明の目的では、「単位剤形」は、有効量の1以上のメラノコルチン受容体リガンドを含むものとして本明細書では定義される。本発明の組成物は、実施形態の1つでは、約1mg~約750mgの1以上のメラノコルチン受容体リガンドを含有し、他の実施形態では、組成物はそれぞれ、約3mg~約500mg、又は約5mg~約300mgを含む。

30

【0586】

本発明の目的では、用語「賦形剤」及び「キャリア」は、本発明の説明全体を通じて交換可能に使用されており、これらの用語は、本明細書では、「安全且つ有効な医薬組成物の配合を実施する際に使用される成分」として定義される。

【0587】

配合者には、賦形剤が、主に安全で、安定で、機能的な医薬品の送達の際に役立つように使用されており、送達のための総合的なビヒクルの一部として機能するだけでなく、活性成分の受容体による効果的な吸収を達成するための手段としても機能することが理解される。賦形剤は、不活性充填剤と同様の単純且つ直接的な役割を果たしてもよく、又は本明細書で使用される賦形剤が、成分を確実に胃まで安全に送達するためのpH安定化システムもしくはコーティングの一部であってもよい。また、配合者は、本発明の化合物が高い細胞活性、薬物動態学的特性、並びに高い経口生物学的利用能を有するという事実の利点を活用することもできる。

40

【0588】

製薬上許容できる賦形剤又はその構成成分として働くことが可能な物質の非限定例は、糖類、とりわけラクトース、グルコース、及びスクロース、ソルビトール、マンニトール；デンプン類、とりわけコーンスターチ及び馬鈴薯デンプン；セルロース及びその誘導体、とりわけカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及びメチルセルロース；粉末状トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ステアリン酸及びステアリン酸マグネシウムのような固体滑沢剤；植物油；プロピレングリコール、グリセリン、及びポ

50

リエチレングリコール；寒天；アルギン酸；湿潤剤及び滑沢剤、とりわけラウリル硫酸ナトリウム；着色剤；着香剤；打錠剤；安定剤；酸化防止剤；防腐剤；発熱物質を含まない水；等張生理食塩水；並びに緩衝剤である。

【0589】

標準的な製薬処方技術は、レミントン（Remington）の薬学（Pharmaceutical Sciences）（マック・パブリッシング・カンパニー（Mack Publishing Company）、ペンシルベニア州イーストン）の最新版、並びにペプチド及びタンパク質薬の送達（Peptide and Protein Drug Delivery）（マーセル・デッカー（Marcel Dekker）、ニューヨーク、1991）に開示されている。本発明の組成物を製造するのに有用な剤形、又は本明細書の以下に記載されるような使用方法と適合性の剤形は、次の参照文献に記載され、それらは全て本明細書に参考として組み込まれる：現代製薬（Modern Pharmaceuticals）、第9章及び第10章（バンカー・アンド・ローズ（Banker & Rhodes）編、1979）；リーバーマン（Lieberman）らの製薬剤形（Pharmaceutical Dosage Forms）：錠剤（Tablets）（1981）；及びアンセル（Ansel）の製薬剤形入門（Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms）、第2版（1976）；標準－放出注射可能な製品（Standard－Release Injectable Products）、J. シニア（J. Senior）及びM. ラッドムスク（M. Radomski）編、インターファーム・プレス（Interpharm Press）；コロラド州デンヴァー（2000）。

10

【0590】

本発明は、さらに、ヒト又は高等哺乳類の通常の生理条件下で本明細書に記載の化合物を放出する、本発明の化合物の形態に関する。この態様の1つの組には、本明細書に記載された類似体の製薬上許容できる塩が含まれる。化合物自体が本明細書に記載の疾患過程を緩和する活性種であるので、配合者は、送達方式や賦形剤などと適合させる目的で、他の形態ではなく特定の塩の形態をした本発明の類似体を選択することができる。

20

【0591】

この態様に関連するのは、本発明の類似体の様々な前駆体又は「プロドラッグ」形態である。本発明の化合物を、それ自体は本明細書に記載のメラノコルチン受容体リガンドではないが、代わりに、ヒト又は高等哺乳類の体に送達されたときに、通常の体の機能、とりわけ胃や血清中に存在する酵素による触媒作用を受ける化学反応を起こす形態をした本発明の類似体である化学種として配合されることが望ましい場合があり、この化学反応によって親類似体が放出される。あるいは、前記「プロドラッグ」形態は、活性形態のメラノコルチン受容体リガンドを放出する変化を生じる前に、血液／脳関門を超えてもよい。用語「プロドラッグ」とは、生体内で活性医薬品に変化するこれらの種に関する。

30

【0592】

（使用方法）

本発明はまた、1以上のメラノコルチン受容体MC-3又はMC-4によって媒介又はメラノコルチン受容体によって調節される哺乳類の疾患又は症状を制御する方法に関し、この方法は、本発明による1以上のメラノコルチン受容体リガンドを含む有効量の組成物をヒト又は高等哺乳類に投与する工程を含む。

【0593】

本発明のメラノコルチン受容体リガンドは、複数の部位を制御できるように送達できるので、複数の病態を同時に調節することができる。MC-3又はMC-4受容体を刺激する拮抗物質又は作用物質によって影響される疾患の非限定例は、肥満症及びその他の体重疾患、とりわけ拒食症及び悪液質である。そのため本発明のメラノコルチン受容体リガンドを利用することは、体重疾患から生じる種々の疾患、病態、症状又は症候群、とりわけインスリン抵抗性、グルコース不耐性、2型糖尿病、冠状動脈疾患、血圧上昇、高血圧、異脂肪血症、癌（例えば、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、胆嚢癌、大腸癌）、月経不順、多毛症、不妊症、胆嚢疾患、拘束性肺疾患、睡眠時無呼吸症、痛風、変形性関節症、及び血栓塞栓疾患に影響する。

40

MC-3及びMC-4受容体リガンドはまた、行動、記憶（学習を含む）、循環器機能、炎症、敗血症、心臓性及び血液量減少性ショック、性的機能不全、ペニスの勃起、筋肉

50

の萎縮、神経の成長及び修復、子宮内胎児成長などに関連する疾患の治療に有効である。

【0594】

本発明のメラノコルチン受容体リガンドは、別個の化学物質であるが、送達方法又は使用方法は、他の適した薬物送達システムと組み合わせることができる。例えば、本発明の化合物に有用な薬物送達技術は、生物関門を通じて輸送可能な活性分子に対する化合物の共役である（例えば、ツロコビッチ（Zlokovic）B. V. の薬学研究（Pharmaceutical Research）、第12巻、1395～1406ページ（1995）を参照）。具体的な例は、血液脳関門をまたぐ輸送を達成するために、本発明の化合物とインスリン断片とのカップリングを構築するものである（フクタ（Fukuta）M. らの薬学研究（Pharmaceutical Research）第11巻、1681～1688ページ（1994年））。本発明の化合物に適した薬剤送達に関する技術の一般的な論評については、ツロコビッチ（Zlokovic）B. V. の薬学研究（Pharmaceutical Research）、第12巻、1395～1406ページ（1995）、並びにパルドリッジ（Pardridge）WM. 薬学的毒性（Pharmacol.Toxicol.）、第71巻、3～10ページ（1992）を参照のこと。

【0595】

（手順）

機能活性（インビトロプレスクリーニング）は、当該技術分野において既知の種々の方法を用いて評価できる。例えば、上記の引用（iv）にて記載されるような第2のメッセンジャーcAMPの測定、サイトセンサ・マイクロフィジオメータ（Cytosensor Microphysiometer）技術（ボイフィールド（Boyfield）ら、1996年）による評価、本発明の化合物を単独で用いる又は天然もしくは合成MSH-ペプチドを組み合わせる用いることによる評価。

【0596】

本発明の化合物は、その他のメラノコルチン受容体と比較して、MC-4及び／又はMC-3と優先的に（すなわち、選択的に）相互作用する。化合物をヒト又は他の動物に投与するときには、投与に随伴する副作用の数を最少限に抑えるために、選択性が特に重要になる。化合物のMC-3／MC-4選択性は、本明細書では、MC-3（EC₅₀-MC-3）／MC-4（EC₅₀-MC-4）受容体に関する化合物のEC₅₀に対する、MC-1受容体（「EC₅₀-MC-1」）に関する化合物のEC₅₀の比率として定義され、EC₅₀の値は前述のように測定される。その式は以下の通りである：

$$\text{MC-3 選択性} = [\text{EC}_{50} - \text{MC-1}] / [\text{EC}_{50} - \text{MC-3}]$$

$$\text{MC-4 選択性} = [\text{EC}_{50} - \text{MC-1}] / [\text{EC}_{50} - \text{MC-4}]$$

【0597】

本発明の目的では、受容体リガンド（類似体）は、上記の比率「MC-3選択性」が少なくとも約10であるときに、本明細書で「MC-3受容体を選択的」と定義される。他の処理、方法、又は組成物では、この値は、少なくとも約100であるが、本発明のさらに別の実施形態では、選択性は少なくとも約500である。

【0598】

化合物は、上記の比率「MC-3選択性」が少なくとも約10であるときに、「MC-4受容体を選択的」と定義される。他の処理、方法、又は組成物では、この値は、少なくとも約100であるが、本発明のさらに別の実施形態では、選択性は少なくとも約500である。

【0599】

「発明を実施するための最良の形態」において引用した全ての文書は、関連する部分において、参考として本明細書に組み込まれ、いかなる文書の引用も、本発明に関する先行技術であることの容認と考えられるべきではない。

本発明の特定の実施形態を例示し記載したが、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく他の様々な変更及び修正を実施できることが、当業者には自明であろう。したがって、本発明の範囲内にあるそのような全ての変更及び修正を、添付の特許請求の範囲で扱うものとする。

【手続補正書】

【提出日】平成17年7月12日(2005.7.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

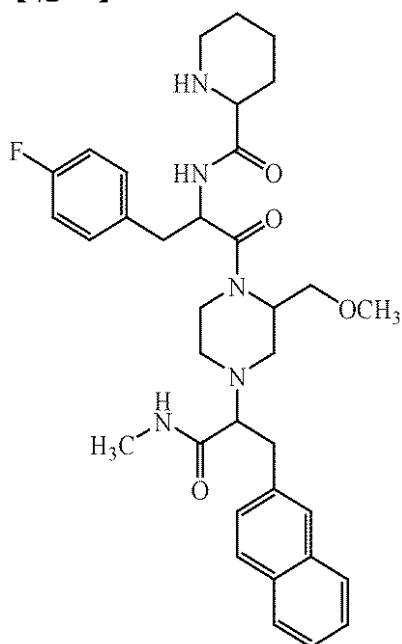
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式の構造：

【化1】

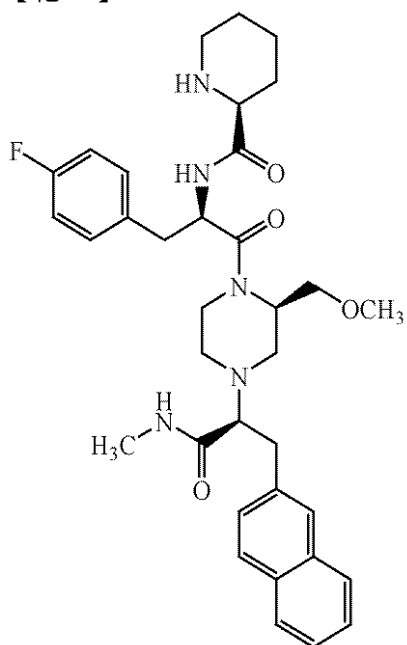


を有し、それら全てのジアステレオ異性体 (diastereomeric isomers) を含むことを特徴とする化合物。

【請求項2】

次式の構造：

【化 2】

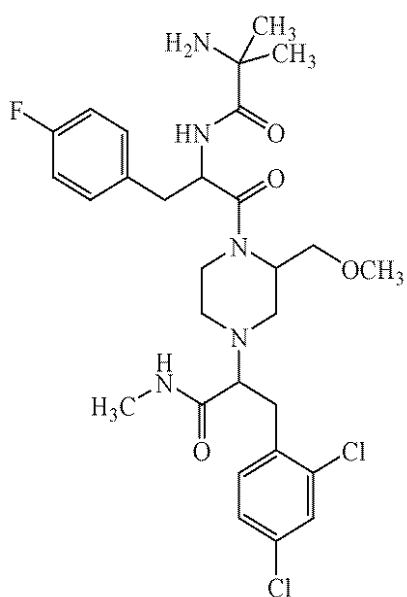


を有することを特徴とする化合物。

【請求項 3】

次式の構造：

【化 3】

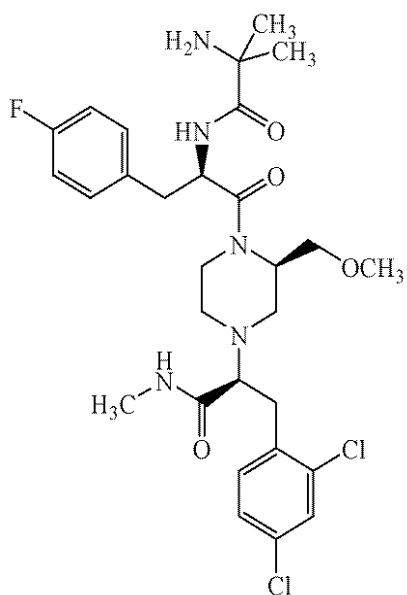


を有し、それら全てのジアステレオ異性体を含むことを特徴とする化合物。

【請求項 4】

次式の構造：

【化 4】

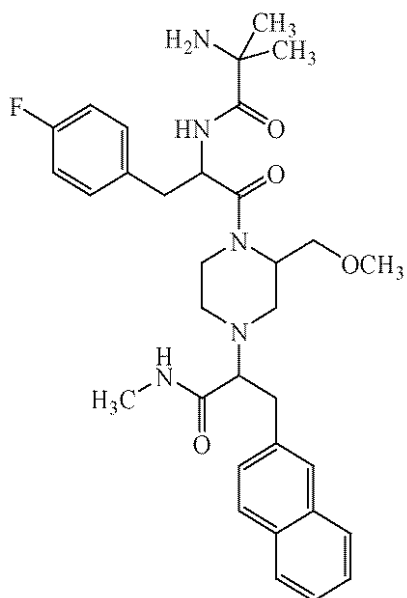


を有することを特徴とする化合物。

【請求項 5】

次式の構造：

【化 5】

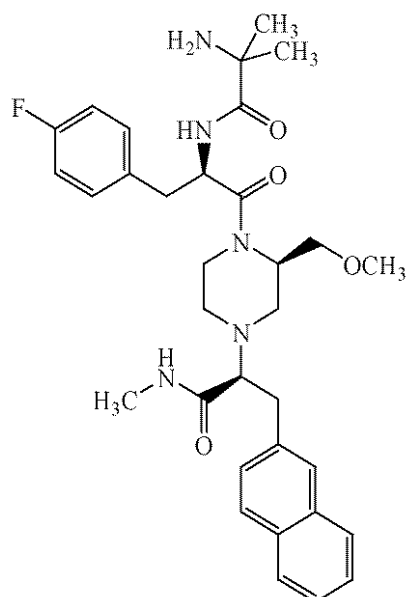


を有し、それら全てのジアステレオ異性体を含むことを特徴とする化合物。

【請求項 6】

次式の構造：

【化 6】

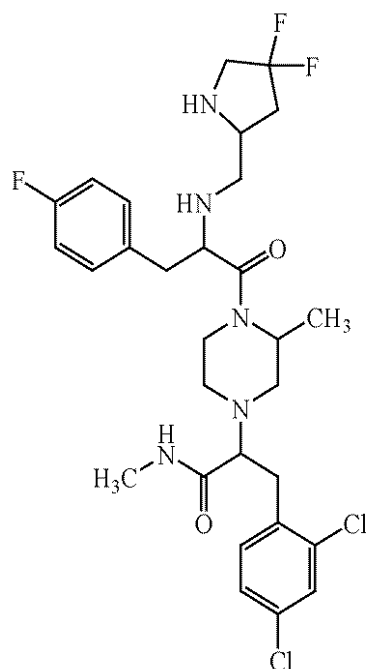


を有することを特徴とする化合物。

【請求項 7】

次式の構造：

【化 7】

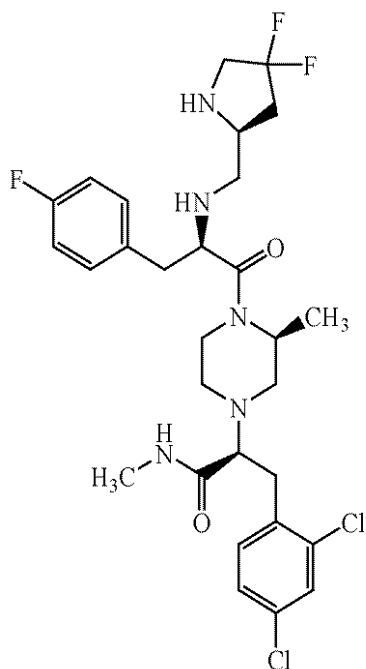


を有し、それら全てのジアステレオ異性体を含むことを特徴とする化合物。

【請求項 8】

次式の構造：

【化 8】

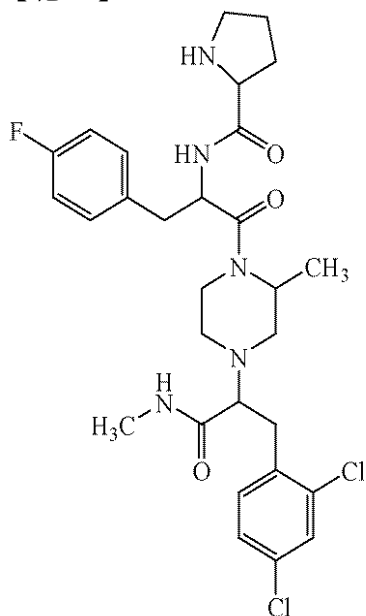


を有することを特徴とする化合物。

【請求項 9】

次式の構造：

【化 9】

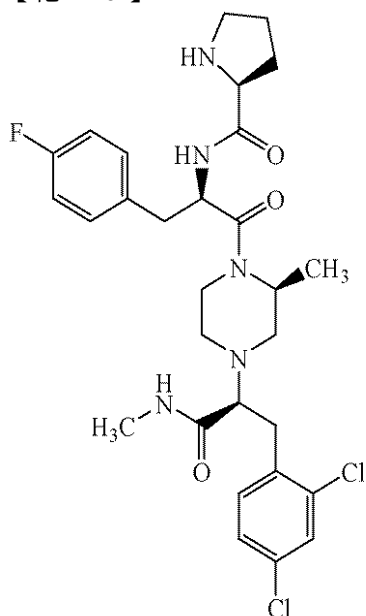


を有し、それら全てのジアステレオ異性体を含むことを特徴とする化合物。

【請求項 10】

次式の構造：

【化 10】



を有することを特徴とする化合物。

【請求項 11】

次の群：

ピペリジン-2-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-[2-メトキシメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イルエチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；

2-{4-[2-(2-アミノ-2-メチルプロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル}-3-(2,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-プロピオンアミド；

2-{4-[2-(2-アミノ-2-メチルプロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-N-メチル-プロピオンアミド；

3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-{4-[2-(4,4-ジフルオロピロリジン-2-イルメチル)アミノ]-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル}-3-メチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-プロピオンアミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]2-メチル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

から選択され、それら全てのジアステレオ異性体を含むことを特徴とする化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、向上した活性を提供する、4置換窒素原子含有環を有するメラノコルチン（MC）受容体リガンドに関する。これらのリガンドは、好ましくは、他のメラノコルチン受容体（特にMC-1受容体）と比較してMC-3及び／又はMC-4受容体を選択性を示し、医薬組成物及び治療方法において使用するのに適している。

【背景技術】

【0002】

メラノコルチンペプチド（メラノコルチン）は、MC受容体に結合してそれを刺激する、動物及びヒトにおける天然のペプチドホルモンである。メラノコルチンの例が、 α -MSH（メラノサイト刺激ホルモン）、 β -MSH、 γ -MSH、ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）、及びこれらのペプチド断片である。MSHは、主として末梢の色素形成を調節する能力で知られ、ACTHは、ステロイド新生を誘発することで知られている。メラノコルチンペプチドはまた、その他の多数の生理的効果を媒介する。それらは、意欲、学習、記憶、行動、炎症、体温、痛みの感知、血圧、心拍数、血管の調子、ナトリウム利尿、脳の血流、神経成長及び修復、胎盤の発達、アルドステロン合成及び放出、サイロキシン放出、精子形成、卵巣重量、プロラクチン及びFSH分泌、女性における子宮出血、皮脂及びフェロモンの分泌、性活動、ペニスの勃起、血糖レベル、子宮内胎児成長、食物に動機付けられた行動、並びに分娩に関連したその他の事象に影響を及ぼすことが報告されている。

【0003】

MC-4及びMC-3受容体は、摂食行動の調節に関与すると考えられている脳の領域である視床下部に局在している。MC-3/MC-4受容体を選択性を示す化合物は、げっ歯類において脳血管内及び末梢に注入すると食物摂取を変化させることが示された。具体的には、作用物質は摂食を低下させることが示され、拮抗物質は摂食を増加させることが示された。MC-4及びMC-3受容体の役割は、哺乳類の体重調節の制御にあるものと定義された。MC-3受容体は、摂食効率及び脂肪への燃料貯蔵の分配に影響を及ぼし、MC-4受容体は、食物摂取及び考えられるエネルギー消費を調節すると考えられている。ゆえに、これらの受容体のサブタイプは、独特の相補的な経路を通じて体重を減少させるものと思われる。したがって、MC-3及びMC-4受容体の両方を刺激する化合物は、MC-3又はMC-4受容体のいずれかに選択的な化合物よりも体重減少効果が高いことがある。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

肥満、拒食症、及び悪液質のような体重疾患は、重大な国民の健康の問題として広く認識されており、これらの疾患を治療できる化合物及び医薬組成物が必要とされている。

本出願人らは、驚くべきことにMC-4及び／又はMC-3受容体のサブタイプに高い親和性を有し、典型的には、その他のメラノコルチン受容体サブタイプ、特にMC-1サブタイプと比較して、これらのMC受容体を選択的な化合物の部類を発見した。

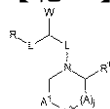
【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、アルキル置換された複素環を含む化合物に関する。化合物は、それらの全てのエナンチオマー及びジアステレオマー形態並びにそれらの製薬上許容できる塩を含み、次式を有する：

【0006】

【化1】



式中、Lは、連結単位を表し、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択される：

- a) $-(R^2)_p(CH=CH)_q-$ ；
- b) $-(R^2)_y(X)_zC(Y)_w(X)_z(R^2)_y-$ ；
- c) $-(R^2)_y(X)_zS(Y)_k(X)_z(R^2)_y-$ ；
- d) $-(R^2)_y(Z)_mNR^4(Z)_m(R^2)_y-$ ；
- e) $-(R^2)_y(O)_zP(T)_k(O)_z(R^2)_y-$ ；

式中、Tは、 $=O$ 、 $-OR^4$ 、及びこれらの混合物であり；式中、Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ であり；Yは、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^4$ 、 $-R^4$ 及びこれらの混合物であり；Zは、 $=N-$ 、 $-NR^4-$ 、及びこれらの混合物であり；指数kは0～2であり；指数mは0又は1であり；指数pは0～12であり；指数qは0～3であり；指数wは0～2であり；指数yは0又は1であり；指数zは0又は1であり；

各 R^2 は独立して、次式で表される置換又は非置換メチレン単位である：

【0007】

【化2】



式中、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され：

i) 水素；

ii) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル：

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

iii) $-[C(R^{11})_2]_nCOR^4$ ；

iv) $-[C(R^{11})_2]_nCOOR^4$ ；

v) $-[C(R^{11})_2]_nCOCH=CH_2$ ；

vi) $-[C(R^{11})_2]_nC(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

vii) $-[C(R^{11})_2]_nCON(R^4)_2$ ；

viii) $-[C(R^{11})_2]_nCONR^4N(R^4)_2$ ；

ix) $-[C(R^{11})_2]_nCN$ ；

x) $-[C(R^{11})_2]_nCNO$ ；

xi) $-[C(R^{11})_2]_nCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCB r_3$ ；

xii) $-[C(R^{11})_2]_nN(R^4)_2$ ；

xiii) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4COR^4$ ；

xiv) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4CN$ ；

xv) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

xvi) $-[C(R^{11})_2]_nNHN(R^4)_2$ ；

xvii) $-[C(R^{11})_2]_nNHOR^4$ ；

xviii) $-[C(R^{11})_2]_nNCS$ ；

xix) $-[C(R^{11})_2]_nNO_2$ ；

xx) $-[C(R^{11})_2]_nOR^4$ ；

xxi) $-[C(R^{11})_2]_nOCN$ ；

xxii) $-[C(R^{11})_2]_nOCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nOCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nOCB r_3$ ；

xxiii) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；

xxiv) $-[C(R^{11})_2]_nSO_3M$ ；

xxv) $-[C(R^{11})_2]_nOSO_3M$ ；

xxvi) $-[C(R^{11})_2]_nSCN$ ；

xxvii) $-[C(R^{11})_2]_nSO_2N(R^4)_2$ ；

xxviii) $-[C(R^{11})_2]_nSO_2R^4$ ；

xxix) $-[C(R^{11})_2]_nP(O)(OR^4)R^4$ ；

$x x x) - [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$;

$x x x i)$ 式 $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル (haloalkyl) ;

$x x x i i)$ 同一炭素原子からの R^{3a} 及び R^{3b} 単位であって、一緒になって、3～8個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 及び R^{3b} 単位 ;

$x x x i i i)$ 第1の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位であって、第2の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位と一緒に、3～8個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 及び R^{3b} 単位 ;

$x x x i v)$ 及びこれらの混合物 ;

式中、 R^4 単位は、本明細書の以下で定義される通りであり、いずれか2つの R^4 単位は、一緒になって、3～8個の炭素原子を含む置換又は非置換炭素環を形成でき ; R^9 は、 R^4 、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり ; 各 R^{11} は、水素又は R^1 であり ; 指数 n は0～10の値を有する。

【0008】

R^4 単位は、ヒドロカルビル単位であり、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択される :

i) 水素 ;

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル :

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル ;

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル ;

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル ;

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル ;

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール ;

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環 ;

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール ;

h) 及びこれらの混合物 ;

i i i) いずれか2つの R^4 単位は、一緒になって、3～8個の炭素原子を含む置換又は非置換炭素環を形成できる ;

R は、次から成る群から選択される置換又は非置換ヒドロカルビル単位である :

a) 非芳香族炭素環 ;

b) 芳香族炭素環 ;

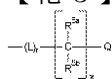
c) 非芳香族複素環 ;

d) 芳香族複素環 ;

W は次式を有するペンダント単位 (pendant unit) であり :

【0009】

【化3】



式中、指数 r は0又は1であり、指数 x は0～10である ;

Q は次のものであり :

a) 水素 ; b) $-N(R^4)_2$;

c) $-OR^4$;

d) 次から成る群から選択される置換又は非置換単位を含む単位 :

i) 非芳香族炭素環 ;

i i) 芳香族炭素環 ;

i i i) 非芳香族複素環 ;

i v) 芳香族複素環 ;

ここで、前記環の数は1～3である ;

R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択される

i) 水素 ;

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル:

- a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル;
- b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル;
- c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル;
- d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル;
- e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール;
- f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環;
- g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール;
- h) 及びこれらの混合物;

i i i) $- [C(R^{11})_2]_n COR^4$;

i v) $- [C(R^{11})_2]_n COOR^4$;

v) $- [C(R^{11})_2]_n COCH=CH_2$;

v i) $- [C(R^{11})_2]_n C(=NR^4)N(R^4)_2$;

v i i) $- [C(R^{11})_2]_n CON(R^4)_2$;

v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n CONR^4N(R^4)_2$;

i x) $- [C(R^{11})_2]_n CN$;

x) $- [C(R^{11})_2]_n CNO$;

x i) $- [C(R^{11})_2]_n CF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n C$

Br_3 ;

x i i) $- [C(R^{11})_2]_n N(R^4)_2$;

x i i i) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4COR^4$;

x i v) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4CN$;

x v) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$;

x v i) $- [C(R^{11})_2]_n NHN(R^4)_2$;

x v i i) $- [C(R^{11})_2]_n NHOR^4$;

x v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n NCS$;

x i x) $- [C(R^{11})_2]_n NO_2$;

x x) $- [C(R^{11})_2]_n OR^4$;

x x i) $- [C(R^{11})_2]_n OCN$;

x x i i) $- [C(R^{11})_2]_n OCF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCB$

Br_3 ;

x x i i i) F 、 Cl 、 Br 、 I 、及びこれらの混合物;

x x i v) $- [C(R^{11})_2]_n SO_3M$;

x x v) $- [C(R^{11})_2]_n OSO_3M$;

x x v i) $- [C(R^{11})_2]_n SCN$;

x x v i i) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2N(R^4)_2$;

x x v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2R^4$;

x x i x) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$;

x x x) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$;

x x x i) 式 $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル;

x x x i i) 一緒になって、3～10個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{5a} 及び R^{5b} ;

x x x i v) 及びこれらの混合物;

R^4 単位は、本明細書にて上記で定義される通りであり、いずれか2つの R^4 単位は、一緒になって、3～8個の炭素原子を含む置換又は非置換炭素環を形成できる;

R^1 は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 環状アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルケニル、又は $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ であり; R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり; 指数 n は、本明細書において上記で定義されるように0～10の値を有し;

A 、 A^1 、及び A^2 は、それぞれの成分が独立して、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-C(=O)-$

—、—C(=S)—、—C(R⁶)₂—、—C(R⁶)₂C(R⁶)₂—、—CR⁶=、—N=、—NR⁶—から成る群から選択される環成分であるか、又は2つのA単位が隣接原子もしくはA単位と一緒にあって、式—N=N—、—N—NR⁶—、—CR⁶=N—、—C=N—、及びこれらの混合物を有する結合を形成でき；指数jは0又は1であり；

R⁶は水素、R⁴、又は次式を有するペンダント単位W¹である：

【0 0 1 0】

【化 4】



式中、指数rは0又は1に等しい；

R^{7a}及びR^{7b}はそれぞれ独立して、次から成る群から選択される

i) 水素；

ii) 次から成る群から選択されるC₁～C₁₂ヒドロカルビル：

a) C₁～C₁₂直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) C₃～C₁₂置換又は非置換シクロアルキル；

c) C₂～C₁₂直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) C₃～C₁₂置換又は非置換シクロアルケニル；

e) C₆～C₁₂置換又は非置換アリール；

f) C₁～C₁₂置換又は非置換複素環；

g) C₃～C₁₂置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

iii) —[C(R¹¹)₂]_nCOR⁴；

iv) —[C(R¹¹)₂]_nCOOR⁴；

v) —[C(R¹¹)₂]_nCOCH=CH₂；

vi) —[C(R¹¹)₂]_nC(=NR⁴)N(R⁴)₂；

vii) —[C(R¹¹)₂]_nCON(R⁴)₂；

viii) —[C(R¹¹)₂]_nCONR⁴N(R⁴)₂；

ix) —[C(R¹¹)₂]_nCN；

x) —[C(R¹¹)₂]_nCNO；

xi) —[C(R¹¹)₂]_nCF₃、—[C(R¹¹)₂]_nCCl₃、—[C(R¹¹)₂]_nC

Br₃；

xii) —[C(R¹¹)₂]_nN(R⁴)₂；

xiii) —[C(R¹¹)₂]_nNR⁴COR⁴；

xiv) —[C(R¹¹)₂]_nNR⁴CN；

xv) —[C(R¹¹)₂]_nNR⁴C(=NR⁴)N(R⁴)₂；

xvi) —[C(R¹¹)₂]_nNHN(R⁴)₂；

xvii) —[C(R¹¹)₂]_nNHOR⁴；

xviii) —[C(R¹¹)₂]_nNCS；

xix) —[C(R¹¹)₂]_nNO₂；

xx) —[C(R¹¹)₂]_nOR⁴；

xxi) —[C(R¹¹)₂]_nOCN；

xxii) —[C(R¹¹)₂]_nOCF₃、—[C(R¹¹)₂]_nOCCl₃、—[C(R¹¹)₂]_nOCBr₃；

xxiii) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；

xxiv) —[C(R¹¹)₂]_nSO₃M；

xxv) —[C(R¹¹)₂]_nOSO₃M；

xxvi) —[C(R¹¹)₂]_nSCN；

xxvii) —[C(R¹¹)₂]_nSO₂N(R⁴)₂；

xxviii) —[C(R¹¹)₂]_nSO₂R⁴；

$\text{x x i x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)\text{R}^4$;
 $\text{x x x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$;
 $\text{x x x i})$ 式 $- [\text{C}(\text{R}^9)_2]_n \text{C}(\text{R}^9)_3$ を有するハロアルキル ;
 $\text{x x x i i})$ 及びこれらの混合物 ;
 R^8 は次から成る群から選択される ;
 $\text{i})$ 水素 ;
 $\text{i i})$ $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 非芳香族炭素環 ;
 $\text{i i i})$ $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ 芳香族炭素環 ;
 $\text{i v})$ $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ 非芳香族複素環 ;
 $\text{v})$ $\text{C}_3 \sim \text{C}_{13}$ 芳香族複素環 ;
 $\text{v i}) - \text{C}(\text{Y})\text{R}^4$;
 $\text{v i i}) - \text{C}(\text{Y})_2\text{R}^4$;
 $\text{v i i i}) - \text{C}(\text{Y})\text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{i x}) - \text{C}(\text{Y})\text{NR}^4\text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x}) - \text{CN}$;
 $\text{x i}) - \text{CNO}$;
 $\text{x i i}) - [\text{C}(\text{R}^9)_2]\text{C}(\text{R}^9)_2$;
 $\text{x i i i}) - \text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x i v}) - \text{NR}^4\text{CN}$;
 $\text{x v}) - \text{NR}^4\text{C}(\text{Y})\text{R}^4$;
 $\text{x v i}) - \text{NR}^4\text{C}(\text{Y})\text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x v i i}) - \text{NHN}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x v i i i}) - \text{NHOR}^4$;
 $\text{x i x}) - \text{NCS}$;
 $\text{x x}) - \text{NO}_2$;
 $\text{x x i}) - \text{OR}^4$;
 $\text{x x i i}) - \text{OCN}$;
 $\text{x x i i i}) - \text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$;
 $\text{x x i v}) - \text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、及びこれらの混合物 ;
 $\text{x x v}) - \text{SCN}$;
 $\text{x x v i}) - \text{SO}_3\text{M}$;
 $\text{x x v i i}) - \text{OSO}_3\text{M}$;
 $\text{x x v i i i}) - \text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x x i x}) - \text{SO}_2\text{R}^4$;
 $\text{x x x}) - \text{P}(\text{O})\text{M}_2$; $\text{x x x i}) - \text{PO}_2$;
 $\text{x x x i i}) - \text{P}(\text{O})(\text{OM})_2$;
 $\text{x x x i i i})$ 及びこれらの混合物

式中、 R^4 単位は、本明細書にて上記で定義される通りであり、いずれか 2 つの R^4 単位は、一緒になって、3～8 個の炭素原子を含む置換又は非置換炭素環を形成できる。

【0011】

前述及びその他の目的、特徴、並びに利点は、以下の詳細な説明及び添付の特許請求の範囲を読めば当業者には明らかになる。特に指定のない限り、本明細書のパーセンテージ、比率、及び割合は、全て重量による。温度は、特に指定しない限り、全て摂氏 (°C) で示す。引用される文献は、全て関連部分において本明細書に参考として組み込まれる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明はメラノコルチン (MC) 受容体リガンドに関する。ペプチドのメラノコルチン (MC) の部類は、広範囲の生理学的効果を媒介する。天然 MC リガンドの相互作用を調節する合成ペプチド及びペプチド模倣物質は、様々な程度の選択性及び結合性を有する。本発明は、MC 1、MC 2、及び MC 5 受容体における相互作用を最小限に抑える一方で

、MC 4 受容体に選択的な、あるいはMC 4 及びMC 3 受容体の両方に選択的なリガンドを対象とする。

【0013】

本発明の目的では、用語「ヒドロカルビル」とは、本明細書では、炭素原子及び水素原子で構成されるあらゆる有機単位又は有機部分として定義される。このヒドロカルビルという用語には、本明細書で後述する複素環が含まれる。様々な非置換の非複素環式ヒドロカルビル単位の例としては、ペンチル、3-エチルオクタニル、1, 3-ジメチルフェニル、シクロヘキシル、シス-3-ヘキシル、7, 7-ジメチルビシクロ[2. 2. 1]-ヘプタン-1-イル、及びナフト-2-イルが挙げられる。

【0014】

「ヒドロカルビル」の定義には、芳香族（アリール）及び非芳香族炭素環が含まれており、それらの非限定例としては、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、ビシクロ[0. 1. 1]-ブタニル、ビシクロ[0. 1. 2]-ペンタニル、ビシクロ[0. 1. 3]-ヘキサニル（ツジャンル）、ビシクロ[0. 2. 2]-ヘキサニル、ビシクロ[0. 1. 4]-ヘプタニル（カラニル）、ビシクロ[2. 2. 1]-ヘプタニル（ノルボラニル）、ビシクロ[0. 2. 4]-オクタニル（カリオフィレニル（caryophyllenyl））、スピロペンタニル、ジシクロペンタンスピラニル（dicyclopentanespiranyl）、デカリニル、フェニル、ベンジル、ナフチル、インデニル、2H-インデニル、アズレニル、フェナントリル、アントリル、フルオレニル、アセナフチレニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニルなどが挙げられる。

【0015】

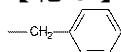
用語「複素環」には、芳香族（ヘテロアリール）及び非芳香族複素環の双方が含まれ、それらの非限定的な例としては：ピロリル、2H-ピロリル、3H-ピロリル、ピラゾリル、2H-イミダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾイル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、2H-ピラン-2-オン-イル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、s-トリアジニル、4H-1, 2-オキサジニル、2H-1, 3-オキサジニル、1, 4-オキサジニル、モルホリニル、アゼピニル、オキセピニル、4H-1, 2-ジアゼピニル、インデニル、2H-インデニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インドリル、3H-インドリル、1H-インドリル、ベンゾオキサゾリル、2H-1-ベンゾピラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、2H-1, 4-ベンゾオキサジニル、ピロリジニル、ピロリニル、キノキサリニル、フラニル、チオフェニル、ベンズイミダゾリルなどが挙げられ、これらそれぞれは置換又は無置換であってよい。

【0016】

「アルキレンアリール」という用語によって定義される単位の例は、次式を有するベンジル単位である：

【0017】

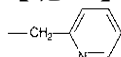
【化5】



一方、「アルキレンヘテロアリール」という用語によって定義される単位の例は、次式を有する2-ピコリル単位である：

【0018】

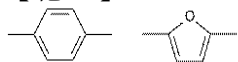
【化6】



用語「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」は、連結基の一部として作用し得るアリール及びヘテロアリール単位、例えば次式を有する単位である：

【0019】

【化7】



これらはそれぞれ、アリーレン及びヘテロアリーレン単位を表す。

【0020】

用語「置換（された）」は、本明細書全体を通して使用される。用語「置換（された）」とは、「ヒドロカルビル部分の1個の水素原子、2個の水素原子、又は3個の水素原子と置き換えることのできる部分又は単位を包含する。また置換（された）とは、新しい部分又は単位を形成するために2つの隣接する炭素上の水素原子の置き換えを包含することができる。」ものと本明細書で定義される。例えば、単一の水素原子の置き換えを必要とする置換単位には、ハロゲン、ヒドロキシルなどが挙げられる。2個の水素原子の置き換えとしては、カルボニル、オキシイミノなどが挙げられる。隣接炭素原子からの2個の水素原子の置き換えとしては、エポキシなどが挙げられる。3個の水素原子の置き換えとしては、シアノなどが挙げられる。エポキシド単位は、隣接炭素上の水素原子の置き換えを必要とする置換単位の一例である。置換（された）という用語は、本明細書全体を通して、ヒドロカルビル部分、とりわけ芳香環、アルキル鎖が、置換基によって置き換えられた1個又は複数個の水素原子をもつことができることを示すために使用される。ある部分が「置換（された）」と記載されるときには、いずれの数の水素原子が置き換えられていてもよい。例えば、4-ヒドロキシフェニルは、「置換芳香族炭素環」であり、(N, N-ジメチル-5-アミノ)オクタニルは、「置換C₈アルキル単位」であり、3-グアニジノプロピルは「置換C₃アルキル単位」であり、2-カルボキシピリジニルは、「置換ヘテロアリール単位」である。

【0021】

次は、ヒドロカルビル単位が「置換（された）」と記載される場合に水素原子との置き換えとして作用し得る、以降でR¹⁰としても示される単位の非限定例である。R¹⁰の非限定例としては、次が挙げられる：

i) - [C(R⁴)₂]_p(CH=CH)_qR⁴；式中、pは0～12であり；qは0～12である；

ii) - [C(R¹¹)₂]_nC(X)R⁴；

iii) - [C(R¹¹)₂]_nC(X)₂R⁴；

iv) - [C(R¹¹)₂]_nC(X)CH=CH₂；

v) - [C(R¹¹)₂]_nC(X)N(R⁴)₂；

vi) - [C(R¹¹)₂]_nC(X)NR⁴N(R⁴)₂；

vii) - [C(R¹¹)₂]_nCN；

viii) - [C(R¹¹)₂]_nCNO；

ix) - CF₃、-CCl₃、-CBr₃；

x) - [C(R¹¹)₂]_nN(R⁴)₂；

xi) - [C(R¹¹)₂]_nNR⁴CN；

xii) - [C(R¹¹)₂]_nNR⁴C(X)R⁴；

xiii) - [C(R¹¹)₂]_nNR⁴C(X)N(R⁴)₂；

xiv) - [C(R¹¹)₂]_nNHN(R⁴)₂；

xv) - [C(R¹¹)₂]_nNHOR⁴；

xvi) - [C(R¹¹)₂]_nNCS；

xvii) - [C(R¹¹)₂]_nNO₂；

xviii) - [C(R¹¹)₂]_nOR⁴；

xix) - [C(R¹¹)₂]_nOCN；

xx) - [C(R¹¹)₂]_nOCF₃、-OCCl₃、-OCBr₃；

xxi) - F、-Cl、-Br、-I、及びこれらの混合物；

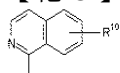
xxii) - [C(R¹¹)₂]_nSCN；

$\text{xxiii}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_3\text{M};$
 $\text{xxiv}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OSO}_3\text{M};$
 $\text{xxv}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2;$
 $\text{xxvi}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_2\text{R}^4;$
 $\text{xxvii}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)\text{R}^4;$
 $\text{xxviii}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2;$
 $\text{xxix})$ 及びこれらの混合物;

式中、 R^4 及び R^{11} は本明細書にて以下で定義され; M は水素、又は塩形成陽イオンであり; X は本明細書にて以下で定義される。適した塩生成陽イオンとしては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムなどが挙げられる。アルキレンアリアル単位の非限定例には、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルが挙げられる。本発明の目的では、 R^{10} 部分を有する化学式、例えば次式において:

【0022】

【化8】



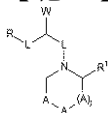
用語「置換(された)」とは、1以上の水素原子の置換と同様のことを表す。

【0023】

本発明の化合物は、次式によって表されるコア骨格を有する化合物の全てのエナチオマー及びジアステレオマー形態並びに製薬上許容できる塩を含む:

【0024】

【化9】



式中、 L は、それぞれが独立して、次から成る群から選択される連結単位を表す:

- a) $-(\text{R}^2)_p (\text{CH}=\text{CH})_q -;$
- b) $-(\text{R}^2)_y (\text{X})_z \text{C}(\text{Y})_w (\text{X})_z (\text{R}^2)_y -;$
- c) $-(\text{R}^2)_y (\text{X})_z \text{S}(\text{Y})_k (\text{X})_z (\text{R}^2)_y -;$
- d) $-(\text{R}^2)_y (\text{Z})_m \text{NR}^4 (\text{Z})_m (\text{R}^2)_y -;$
- e) $-(\text{R}^2)_y (\text{O})_z \text{P}(\text{T})_k (\text{O})_z (\text{R}^2)_y -;$

式中、 T は、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^4$ 、及びこれらの混合物であり; 式中 X は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ であり; Y は、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NR}^4$ 、 $-\text{R}^4$ 、及びこれらの混合物であり; Z は、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 及びこれらの混合物であり; 指数 k は $0 \sim 2$ であり; 指数 m は 0 又は 1 であり; 指数 p は $0 \sim 12$ であり; 指数 q は $0 \sim 3$ であり; 指数 w は $0 \sim 2$ であり; 指数 y は 0 又は 1 であり; 指数 z は 0 又は 1 である。

【0025】

各 R^2 は独立して、次式で表される置換又は非置換メチレン単位である:

【0026】

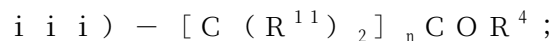
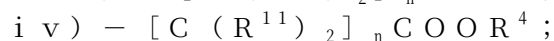
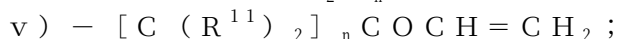
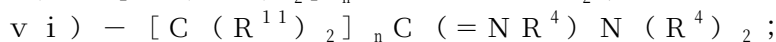
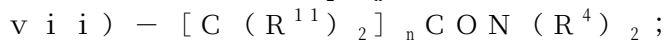
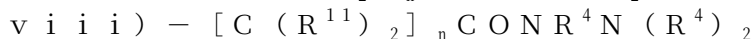
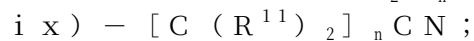
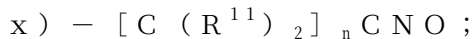
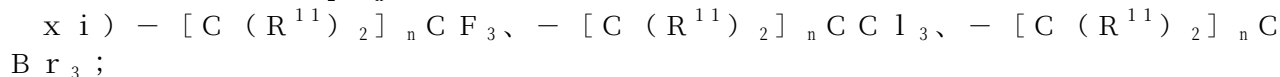
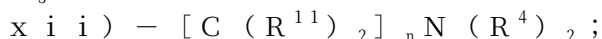
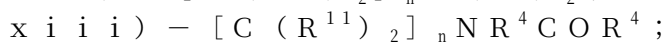
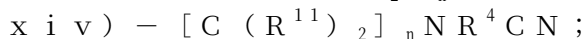
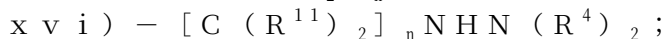
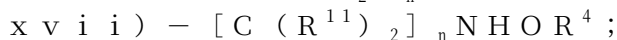
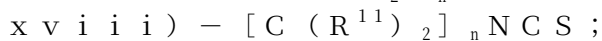
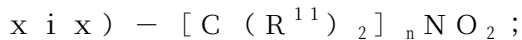
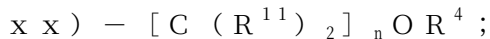
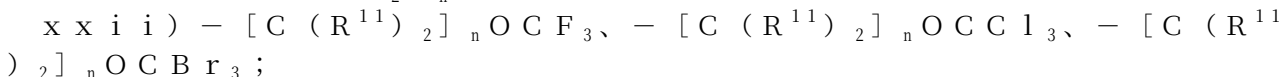
【化10】



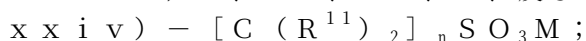
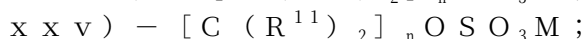
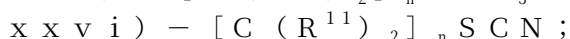
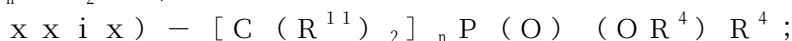
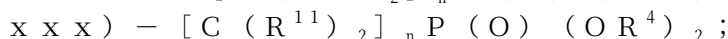
式中、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択される:

- i) 水素;
- ii) 次から成る群から選択される $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ ヒドロカルビル:
 - a) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル;
 - b) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル;
 - c) $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル;
 - d) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル;

- e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；
 f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；
 g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；
 h) 及びこれらの混合物；



$x x i i i) F, Cl, Br, I$ 、及びこれらの混合物；



$x x x i i)$ 同一炭素原子からの R^{3a} 及び R^{3b} 単位であって、一緒になって、3～8個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 及び R^{3b} 単位；

$x x x i i i)$ 第1の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位であって、第2の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位と一緒に、3～8個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 及び R^{3b} 単位；

$x x x i v)$ 及びこれらの混合物；

R^9 は、 R^4 、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；各 R^{11} は水素又は R^{10} であり；指数 n は0～10の値を有する。

【0027】

R^4 単位は、ヒドロカルビル単位であり、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択される：

i) 水素；

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル：

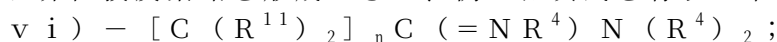
a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

- c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；
- d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；
- e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；
- f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；
- g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；
- h) 及びこれらの混合物；

【0028】

本明細書全体を通じて、2以上の R^4 単位が本明細書の上記のような部分を含む場合はいつも、いずれか2つの前記 R^4 単位は、一緒になって、3～8個の炭素原子を含む置換又は非置換炭素環を形成できる、例えば次式を有する単位は：



次式を有する単位：

【0029】

【化11】



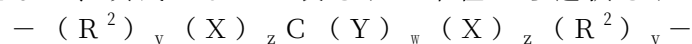
又は次式を有する単位を表すことができる：

【0030】

【化12】



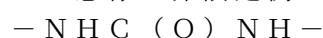
連結単位の態様の1つは、ペプチド及びペプチド模倣物質連結基に関し、それぞれが独立して、次式によって表される単位から選択される：



式中、 X は $-NR^4-$ であり； Y は、 $=O$ 、 $=NR^4$ 、及びこれらの混合物であり、それらの特定実施形態は、 $-CH_2NR^4CH_2-$ ； $-NR^4-$ ； $-NR^4CH_2-$ ； $-NR^4C(O)NR^4-$ ； $-NR^4C(=NR^4)NR^4-$ から成る群から選択される L 単位を含む。

【0031】

この態様の非限定例としては、次式を有する尿素単位：



次式：



又は次式を有するアミド単位：



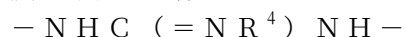
式中、 R^2 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである；

次式を有するアミン単位：



式中、 R^2 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである；

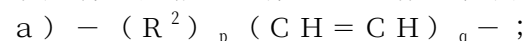
及び次式を有するグアニジン単位が挙げられる：



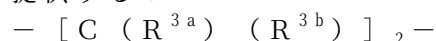
式中、 R^4 は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソペンチル、ベンジル、及びこれらの混合物から成る群から選択される。

【0032】

本発明の連結基の第2の態様は、次式を有する連結単位に関する：



式中、指数 q は0であり、指数 p は2以上であり、それによって次式を有する連結単位を提供する：

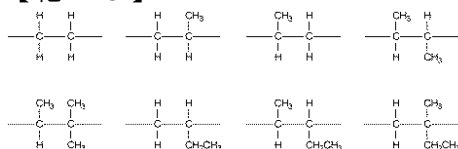


それらの第1の組は、指数 p が2に等しい場合に形成される連結基に関するものであり

、その非限定例は次式を有する：

【0033】

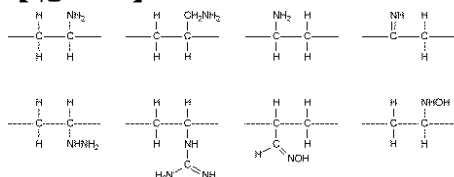
【化13】



連結単位のこの態様の別の組は、1以上のR^{3a}及びR^{3b}単位を含み、水素結合を形成できるL単位に関するものであり、その非限定例は、次式を有する窒素原子含有単位を含む：

【0034】

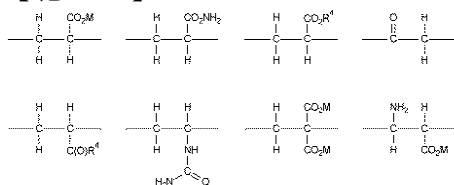
【化14】



連結基のこの態様の別の組は、カルボニル単位を含むR^{3a}及びR^{3b}単位に関するものであり、その非限定例は、次式を有する単位を含む：

【0035】

【化15】



Lの別の態様は、次式を有するスルホンアミド連結単位に関するものであり：



前記単位は、本明細書にて以下で定義されるようなW単位の1つの態様を提供する。

【0036】

本発明のメラノコルチン受容体リガンドのいくつかのカテゴリに関する骨格は、次から成る群から選択される連結単位Lを含む：

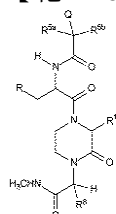
- i) $-\text{C}(\text{O})-$ ；
- ii) $-\text{CH}_2-$ ；
- iii) $-\text{NH}-$ ；
- iv) $-\text{HNC}(\text{O})-$ ；
- v) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ；及び
- vi) $-\text{O}-$ 。

【0037】

例えば、本明細書にて以下でさらに記載されるようなカテゴリI化合物の第1の態様を含むメラノコルチン受容体リガンドは、次式を有し：

【0038】

【化16】



連結単位 $-\text{C}(\text{O})-$ ； $-\text{CH}_2-$ ；及び $-\text{HNC}(\text{O})-$ を利用する。配合者は、本

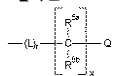
発明の化合物を含む官能性単位を連結する又はつなぐために、本明細書に記載される連結単位のいずれかから選択してもよい。

【0039】

Wは次式を有するペンダント単位であり：

【0040】

【化17】



式中、指数 r は 0 又は 1 であり、指数 x は 0 ～ 10 である。

【0041】

Qは次のものである：

a) 水素；

b) $-N(R^4)_2$ ；

c) $-OR^4$ ；

d) 次から成る群から選択される置換又は非置換単位を含む単位：

i) 非芳香族炭素環；

ii) 芳香族炭素環；

iii) 非芳香族複素環；

iv) 芳香族複素環；

ここで、前記環の数は 1 ～ 3 である；

R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択される

i) 水素；

ii) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル：

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

iii) $-[C(R^{11})_2]_n COR^4$ ；

iv) $-[C(R^{11})_2]_n COOR^4$ ；

v) $-[C(R^{11})_2]_n COCH=CH_2$ ；

vi) $-[C(R^{11})_2]_n C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

vii) $-[C(R^{11})_2]_n CON(R^4)_2$ ；

viii) $-[C(R^{11})_2]_n CONR^4N(R^4)_2$ ；

ix) $-[C(R^{11})_2]_n CN$ ；

x) $-[C(R^{11})_2]_n CNO$ ；

xi) $-[C(R^{11})_2]_n CF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_n CCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_n C$

Br_3 ；

xii) $-[C(R^{11})_2]_n N(R^4)_2$ ；

xiii) $-[C(R^{11})_2]_n NR^4COR^4$ ；

xiv) $-[C(R^{11})_2]_n NR^4CN$ ；

xv) $-[C(R^{11})_2]_n NR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

xvi) $-[C(R^{11})_2]_n NHN(R^4)_2$ ；

xvii) $-[C(R^{11})_2]_n NHOR^4$ ；

xviii) $-[C(R^{11})_2]_n NCS$ ；

xix) $-[C(R^{11})_2]_n NO_2$ ；

xx) $-[C(R^{11})_2]_n OR^4$ ；

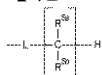
$\text{x x i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{O C N}$;
 $\text{x x i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{O C F}_3$ 、 $- [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{O C C l}_3$ 、 $- [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{O C B r}_3$;
 $\text{x x i i i}) \text{ F、C l、B r、I、及びこれらの混合物}$;
 $\text{x x i v}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{S O}_3 \text{M}$;
 $\text{x x v}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{O S O}_3 \text{M}$;
 $\text{x x v i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{S C N}$;
 $\text{x x v i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{S O}_2 \text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x x v i i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{S O}_2 \text{R}^4$;
 $\text{x x i x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{O R}^4) \text{R}^4$;
 $\text{x x x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{O R}^4)_2$;
 $\text{x x x i})$ 式 $- [\text{C}(\text{R}^9)_2]_n \text{C}(\text{R}^9)_3$ を有するハロアルキル ;
 $\text{x x x i i})$ 一緒になって、3～10個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{5a} 及び R^{5b} ;
 $\text{x x x i v})$ 及びこれらの混合物 ;
 R^9 は、 R^4 、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり ; 各 R^{11} は水素又は R^{10} であり ; 指数 n は 0～10 の値を有する。

【0042】

W の第 1 の態様は、次式を有する単位を含む :

【0043】

【化 18】



式中、Q は水素である。この態様の第 1 の組は、L についてアミド及びアミン連結単位を利用する :

i) $-\text{NHC}(\text{O})-$;

i i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$; 及び

i i i) $-\text{NHCH}_2-$;

これらは、水素又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 直鎖又は分枝鎖ヒドロカルビルに等しい R^{5a} 及び R^{5b} 単位と一緒にする場合、アルキル及びアルケニルアミド及びアミンを含む W 単位を提供する。W 単位の第 1 の態様の第 1 の組を含むこれらアルキル及びアルケニルアミド及びアミンの非限定例は、次を含む :

i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;

i i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$;

i i i) $-\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$;

i v) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

v) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$;

v i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

v i i) $-\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$;

v i i i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$; 及び

x i x) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 。

【0044】

この態様の第 2 の組は、 R^{5a} 及び R^{5b} 単位に関するものであり、前記単位はまた上記 R^{5a} 及び R^{5b} 単位の定義から、次の単位を含む :

i i i) $-\text{C O R}^4$;

x i i) $-\text{N}(\text{R}^4)_2$; 及び

x x) $-\text{O R}^4$;

式中、 R^4 は水素及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである。W 単位の第 1 の態様のこの組の非限定例としては、次が挙げられる :

i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$;

【 0 0 4 5 】

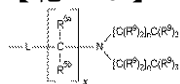
【 0 0 4 6 】

$$\text{---L---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^{\text{fa}} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}^{\text{fb}} \end{array} \right] \text{---N(R}^{\text{d}}\text{)}_2$$

【 0 0 4 7 】

【 0 0 4 8 】

【化 2 0】



式中、Qは $-N(R^4)_2$ であり、 R^4 は $-[C(R^9)_2]_n-C(R^9)_3$ であり；指数nは0～10であり；指数xは1又は2である。この態様の第1の組は、Lについてアミド及びアミン連結単位を利用する：

- i) $-NHC(O)-$ ；
- ii) $-NHC(O)CH_2-$ ；及び
- iii) $-NHCH_2-$ ；

W単位の第3の態様のこの組の非限定例は次を含む：

- i) $-NHC(O)CFH_2$ ；
- ii) $-NHC(O)CF_2H$ ；
- iii) $-NHC(O)CF_3$ ；
- iv) $-NHC(O)CH_2CF_2H$ ；
- v) $-NHC(O)CH_2CF_3$ ；及び
- vi) $-NHC(O)CClH_2$ 。

【0049】

この態様の第2の組は、Lについてアミン連結単位を利用する：

- i) $-NH-$ ；

W単位の第3の態様のこの組の非限定例は次を含む：

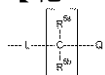
- i) $-NHCFH_2$ ；
- ii) $-NHC F_2H$ ；及び
- iii) $-NHC F_3$ 。

【0050】

本発明に従うW単位の第4の態様は、次式を有する単位に関するものである：

【0051】

【化 2 1】



式中、Lは、連結単位 $-(X)_zC(Y)_w(X)_z-$ のいずれかの組を含むことができ、式中、各Xは $-NH-$ であり；Yは、 $=O$ 又は $=NH$ であり；各指数zは独立して0又は1であり；指数wは1又は2であり； R^{9a} 及び R^{9b} はそれぞれ独立して次のものであり：

- i) 水素；
- ii) $-COR^4$ ；
- iii) $-COOR^4$ ；
- iv) $-N(R^4)_2$ ；
- v) $-CON(R^4)_2$ ；又は
- vi) $-NHCOR^4$ ；

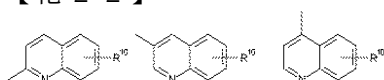
Q単位は4～9個の炭素原子を含む複素環である。

【0052】

W単位の第3の態様に従うQ単位の第1の組は、次式を有する置換及び非置換キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、及びキノリン-4-イル単位に関する：

【0053】

【化 2 2】

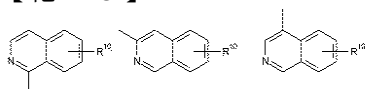


W単位の第3の態様に従うQ単位の第2の組は、次式を有する置換及び非置換イソキノ

リン-1-イル、イソキノリン-3-イル、及びイソキノリン (isoquinolin) -4-イル単位に関する：

【0054】

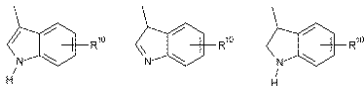
【化23】



W単位の第3の態様に従うQ単位の第3の組は、次式を有する置換及び非置換〔5, 6〕縮合環系、とりわけ1H-インドリン-3-イルに関する：

【0055】

【化24】



W単位の第3の態様に従うQ単位の第4の組は、次から成る群から選択される環を含有する、置換及び非置換、飽和及び不飽和5員窒素含有環に関する：

i) 次式を有するイミダゾリジン：

【0056】

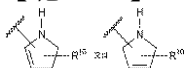
【化25】



ii) 次式を有するピロリン：

【0057】

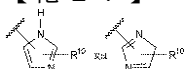
【化26】



iii) 次式を有するイミダゾール：

【0058】

【化27】



iv) 次式を有するイミダゾリン：

【0059】

【化28】



v) 次式を有するピラゾリン：

【0060】

【化29】



及び

vi) 次式を有する1H-[1, 2, 4]トリアゾール：

【0061】

【化30】



ここで、上記Q単位のいずれかは、任意に、窒素原子を通して結合されることができるか、又は窒素原子にて置換されることができる。

【0062】

Q 単位の第 4 の態様の第 5 の組は、1 を超える種類のヘテロ原子を含む複素環又は飽和複素環に関するものであり、その非限定例としては、モルホリン、ピペラジン、ピロリジン、ジオキサン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピペリジンなどが挙げられる。

【0063】

本発明に従う W 単位の第 5 の態様は、次式を有する単位に関するものである：

【0064】

【化 3 1】



式中、L は次式を有する連結単位を含む：

a) $- [C(R^3)_2]_p (CH=CH)_q$ ；又は

b) $-(X)_z C(Y)_w (X)_z$ ；

式中、各 X は、 $-NH-$ であり；Y は、 $=O$ 又は $=NH$ であり；指数 p は 0 ～ 12 であり；指数 q は 0 又は 1 であり；各指数 z は独立して 0 又は 1 であり；指数 w は 1 又は 2 であり； R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して次のものであり：

i) 水素；

ii) $-COR^4$ ；

iii) $-COOR^4$ ；

iv) $-N(R^4)_2$ ；

v) $-CON(R^4)_2$ ；又は

vi) $-NHCOR^4$ ；

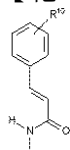
Q 単位は、4 ～ 12 個の炭素原子を含む置換もしくは非置換炭素環式単位、又は置換もしくは非置換アリール単位である。

【0065】

この態様の第 1 の組は、次式を有する W 単位に関するものである：

【0066】

【化 3 2】



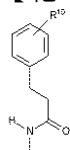
式中、 R^{10} は、水素に関して 1 以上の置換を含み、その置換は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、及びメトキシから成る群から選択される。W 単位の第 5 の態様の第 1 の組を含む W 単位の非限定例としては、3-（4-ヒドロキシフェニル）-アクリルアミド、3-（4-フルオロフェニル）-アクリルアミド、3-（4-クロロフェニル）-アクリルアミドなどが挙げられる。この態様はまた、非置換の例である 3-フェニル-アクリルアミドを含む。

【0067】

この態様の第 2 の組は、次式を有する W 単位に関するものである：

【0068】

【化 3 3】



式中、 R^{10} は、水素 (hydrogen) に関して 1 以上の置換を含み、その置換は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、及びメトキシから成る群から選択される。W 単位の第 5 の態様の第 1 の組を含む W 単位の非限定例としては、3-（4-ヒドロキシフェニル）-プロピオンアミド、3-（4-フルオロフェ

ニル)ープロピオンアミド、3-(4-クロロフェニル)ープロピオンアミドなどが挙げられる。この態様はまた、非置換の例である3-フェニループロピオンアミドを含む。

【0069】

本発明に従うW単位の第6の態様は、次式を有する単位に関するものである：

【0070】

【化34】



式中、Lは、連結単位 $-(X)_zC(Y)_w(X)_z-$ のいずれかの組を含むことができ、式中、各Xは $-NH-$ であり；Yは、 $=O$ 又は $=NH$ であり；各指数zは、独立して0又は1であり；指数wは、1又は2であり； R^{5a} 及び R^{5b} は、それぞれ独立して次のものであり：

i) 水素；又は

ii) $C_1 \sim C_{10}$ 置換もしくは非置換、直鎖、分枝鎖もしくは環状ヒドロカルビル；

Q単位は、Qの第4の態様に関して記載されるような4～9個の炭素原子を含む複素環である。

【0071】

W単位の第8の態様は、次式を有する単位を含む：

【0072】

【化35】



式中、 R^{5a} 及び R^{5b} は、一緒になって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルから成る群から選択される環を形成する。

【0073】

この態様の第1の組は、Qが $-NH_2$ である単位に関し、それらの非限定例は、次式を有するW単位を含む：

【0074】

【化36】



これは、本明細書にて以下でさらに例示される。

【0075】

W単位の第9の態様は、スルホンアミド連結単位を含み、このW単位は次式を有する：

【0076】

【化37】



Rは、次から成る群から選択される置換又は非置換ヒドロカルビル単位である：

a) 非芳香族炭素環；

b) 芳香族炭素環；

c) 非芳香族複素環；

d) 芳香族複素環；

ここで、R単位を含む環の水素を置換する前記単位は、次から成る群から選択される：

i) $C_1 \sim C_{20}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換ヒドロカルビル；

ii) ハロゲン；

iii) $-N(R^4)_2$ ；

$i v)$ $-COR^4$;
 $v)$ $-COOR^4$;
 $vi)$ シアノ ;
 $vii)$ ニトロ ;
 $viii)$ ヒドロキシ ;
 $ix)$ $C_1 \sim C_4$ アルコキシ ;
 $x)$ 次式 $-[C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル ;
 $xi)$ 及びこれらの混合物 ;
 式中、 R^4 、 R^9 及び指数 n は本明細書において上記で定義される。

【0077】

R 単位の第 1 の態様は、置換及び非置換アリール単位に関するものであり、この単位は、フェニル、ベンジル、ナフチレン-2-イル、及びナフチレン-2-イルメチルを含む。

【0078】

この態様の第 1 の組は、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-メチルフェニル、及び 4-アセトキシフェニルから成る群から選択される R 単位を包含する。

【0079】

この態様の第 2 の組は、ナフチレン-1-イル、2-ナフチレン-2-イル、ナフタレン-1-イルメチル、ナフタレン-2-イルメチル、及び 1-ヒドロキシナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される R 単位を包含する。

【0080】

R 単位の第 2 の態様は、置換及び非置換ヘテロアリール単位に関するものであり、ここで R 単位は、置換又は非置換キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、及びテトラヒドロイソキノリニルを含む。

【0081】

この態様の第 1 の組は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル及び 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルである R 単位を包含する。

【0082】

この態様の第 2 の組は、6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、及び 6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルである R 単位を包含する。

【0083】

R の別の態様は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル単位を含むフェニル環に関するものであり、これらの非限定例としては、4-メチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、並びに混合アルキル環、とりわけ 2-メチル-4-イソプロピルが挙げられる。

【0084】

R のなおさらなる態様は、チオフェニル、フラニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、及びピリジニルから成る群から選択される置換又は非置換ヘテロアリール環に関する。

【0085】

R^1 は、次から成る群から選択される置換又は非置換単位である：

- $i)$ $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖アルキル ;
- $ii)$ $C_3 \sim C_8$ 環状アルキル ;
- $iii)$ $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖アルケニル ; 及び
- $iv)$ $-[C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$

式中、 R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；水素と置換できる単位は、本明細書において上記で定義され；指数 n は 0 ~ 10 の値を有する。

【0086】

R^1 の第1の態様は、非置換低級アルキル ($C_1 \sim C_4$) R^1 単位、例えばメチル、エチル、イソプロピル、 n -プロピル、 n -ブチル、2-ブチル (1-メチルプロピル)、アリルなどに関する。

【0087】

R^1 の第2の態様は、非置換 $C_5 \sim C_8$ 直鎖アルキル単位； n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、及び n -オクチルに関する。

【0088】

R^1 の第3の態様は、非置換環状アルキル、例えばシクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、2-メチルシクロブチル、3-メチルシクロブチル、シクロブチルメチル、2-シクロブチルエチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチルなどに関する。

【0089】

R^1 の第4の態様は、ハロアルキル単位である置換単位に関し、例えば第1の組は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、及び $-CCl_3$ から成る群から選択される R^1 単位に関する。

【0090】

R^1 の第5の態様は、置換低級アルキル単位に関する。この態様の第1の組は、アルコキシ単位で置換される R^1 単位に関するものであり、例えば R^1 単位は、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、プロポキシメチル、プロポキシエチル、及びプロポキシプロピルから成る群から選択される。

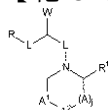
【0091】

(メラノコルチン受容体リガンド環骨格)

本発明の骨格は次式によって表され：

【0092】

【化38】



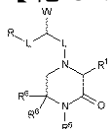
それぞれは、窒素含有環を含み、この環はさらに A 、 A^1 及び A^2 環成分を有し、それらのそれぞれは独立して、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(R^6)_2C(R^6)_2-$ 、 $-CR^6=$ 、 $-N=$ 、 $-NR^6-$ から成る群から選択されるか、又は2つの A 単位が隣接原子もしくは別の A 単位と一緒にあって、式 $-N=N-$ 、 $-N-NR^6-$ 、 $-CR^6=N-$ 、 $-C=N-$ 、及びこれらの混合物を有する結合を形成でき；指数 j は0又は1に等しい。

【0093】

例えば、 A は、 $-C(=O)-$ を含み、 A^1 単位は、 $-C(R^6)_2-$ を含み、 A^2 単位は、 $-NR^6-$ を含み、それによって次式を有するケトペラジン骨格を提供する：

【0094】

【化39】



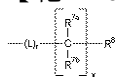
式中、 R^6 は、本明細書において以下で定義される。

【0095】

R^6 は水素、 R^4 、又は次式を有するペンダント単位 W^1 である：

【0096】

【化 40】



式中、指数 r は 0 又は 1 に等しい；

R^{7a} 及び R^{7b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択される

i) 水素；

ii) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル；

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

iii) $- [C(R^{11})_2]_n COR^4$ ；

iv) $- [C(R^{11})_2]_n COOR^4$ ；

v) $- [C(R^{11})_2]_n COCH=CH_2$ ；

vi) $- [C(R^{11})_2]_n C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

vii) $- [C(R^{11})_2]_n CON(R^4)_2$ ；

viii) $- [C(R^{11})_2]_n CONR^4N(R^4)_2$ ；

ix) $- [C(R^{11})_2]_n CN$ ；

x) $- [C(R^{11})_2]_n CNO$ ；

xi) $- [C(R^{11})_2]_n CF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n C$

Br_3 ；

xii) $- [C(R^{11})_2]_n N(R^4)_2$ ；

xiii) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4COR^4$ ；

xiv) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4CN$ ；

xv) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

xvi) $- [C(R^{11})_2]_n NHN(R^4)_2$ ；

xvii) $- [C(R^{11})_2]_n NHOR^4$ ；

xviii) $- [C(R^{11})_2]_n NCS$ ；

xix) $- [C(R^{11})_2]_n NO_2$ ；

xx) $- [C(R^{11})_2]_n OR^4$ ；

xxi) $- [C(R^{11})_2]_n OCN$ ；

xxii) $- [C(R^{11})_2]_n OCF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCB$

Br_3 ；

xxiii) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；

xxiv) $- [C(R^{11})_2]_n SO_3M$ ；

xxv) $- [C(R^{11})_2]_n OSO_3M$ ；

xxvi) $- [C(R^{11})_2]_n SCN$ ；

xxvii) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2N(R^4)_2$ ；

xxviii) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2R^4$ ；

xxix) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$ ；

xxx) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$ ；

xxxi) 式 $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル；

xxxii) 及びこれらの混合物；

R^4 は、本明細書にて上記で定義される通りであり； R^9 は、 R^4 、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；各 R^{11} は、水素又は R^{10} であり；指数 n は 0 ～ 10 の値を有する。

【0097】

R^8 は、次から成る群から選択される：

- i) 水素；
- i i) $C_3 \sim C_8$ 非芳香族炭素環；
- i i i) $C_6 \sim C_{14}$ 芳香族炭素環；
- i v) $C_1 \sim C_7$ 非芳香族複素環；
- v) $C_3 \sim C_{13}$ 芳香族複素環；
- v i) $-C(Y)R^4$ ；
- v i i) $-C(Y)_2R^4$ ；
- v i i i) $-C(Y)N(R^4)_2$ ；
- i x) $-C(Y)NR^4N(R^4)_2$ ；
- x) $-CN$ ；
- x i) $-CNO$ ；
- x i i) $-[C(R^9)_2]C(R^9)_2$ ；
- x i i i) $-N(R^4)_2$ ；
- x i v) $-NR^4CN$ ；
- x v) $-NR^4C(Y)R^4$ ；
- x v i) $-NR^4C(Y)N(R^4)_2$ ；
- x v i i) $-NHN(R^4)_2$ ；
- x v i i i) $-NHOR^4$ ；
- x i x) $-NCS$ ；
- x x) $-NO_2$ ；
- x x i) $-OR^4$ ；
- x x i i) $-OCN$ ；
- x x i i i) $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ ；
- x x i v) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、及びこれらの混合物；
- x x v) $-SCN$ ；
- x x v i) $-SO_3M$ ；
- x x v i i) $-OSO_3M$ ；
- x x v i i i) $-SO_2N(R^4)_2$ ；
- x x i x) $-SO_2R^4$ ；
- x x x) $-[C(R^{11})_2]_nP(O)(OR^4)R^4$ ；
- x x x i) $-[C(R^{11})_2]_nP(O)(OR^4)_2$ ；
- x x x i i) 及びこれらの混合物；

式中、 R^4 、 M 、 Y 、及び指数 x は、本明細書にて上記で定義された通りである。

【0098】

W^1 の第1の状態は、次式を有する単位に関するものである：

【0099】

【化41】



式中、 R^8 は次から成る群から選択される単位である：

- a) $C_6 \sim C_{14}$ 芳香族炭素環：（上記の基（i i i））；又は
- b) $C_3 \sim C_{13}$ 芳香族複素環：（上記の基（v））；

及び R^{7a} は、次から成る群から選択される：

- a) 水素；
- b) $-COR^4$ ；
- c) $-COOR^4$ ；
- d) $-CON(R^4)_2$ ；及び

e) $-N(R^4)_2$;

ここで、 R^8 のこの態様に関して、各 R^4 は独立して、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、メトキシ、及びこれらの混合物である。指数 x は1又は2に等しい。

【0100】

W^1 のこの態様に使用するのに適した R^8 単位としては、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、(2,3-ジフルオロフェニル)メチル、(2,4-ジフルオロフェニル)メチル、(3,4-ジフルオロフェニル)メチル、(3,5-ジフルオロフェニル)メチル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(2,3-ジクロロフェニル)メチル、(2,4-ジクロロフェニル)メチル、(3,4-ジクロロフェニル)メチル、(3,5-ジクロロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される単位が挙げられる。

【0101】

本発明のこの態様の組は、次式を有する単位に関し：

【0102】

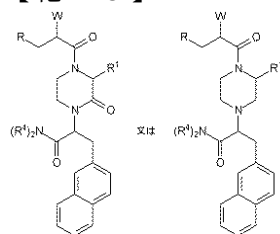
【化42】



R^{7a} がアミドである骨格、例えば次式を有する化合物：

【0103】

【化43】

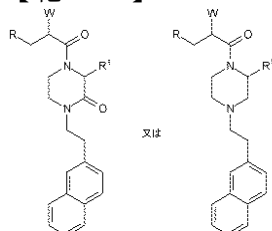


を包含し、

R^{7a} 及び R^{7b} がそれぞれ水素である骨格、例えば：

【0104】

【化44】



に関する。

【0105】

W^1 単位の第2の態様は、 R^{7a} 単位を含み、それは次式を有する短鎖アルキル又はアルケニル（低級ヒドロカルビル）エステル：

$-C(O)OR^4$ ；

これらの非限定例は、 $-C(O)OCH_3$ ； $-C(O)OCH_2CH_3$ ； $-C(O)OCH_2CH_2CH_3$ ； $-C(O)OCH_2CH_2CH_2CH_3$ ； $-C(O)OCH(CH_3)_2$ ； $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$ ； $-C(O)OCH_2CH=CHCH_3$ ； $-C(O)OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ； $-C(O)OCH_2C(CH_3)_3$ など；並びに次式を有する短鎖置換又は非置換アミドである：

$-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$

これらの非限定例は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ； $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；などである。

【0106】

W^1 単位の第3の態様は、次式を有するグアニジン及びグアニジン模倣物質である単位を含む：

【0107】

【化45】



R^{7a} は、次から成る群から選択される単位である：

- a) $-\text{C}(\text{Y})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ ；
- b) $-\text{C}(\text{Y})\text{NR}^{12}\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ；
- c) $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{Y})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ；及び
- d) $-\text{NHN}(\text{R}^{12})_2$ ；

式中、Y は、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NR}^{14}$ 、及びこれらの混合物であり、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立して、水素、メチル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、及びこれらの混合物であり；指数 x は 0～5 であり； R^8 は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3, 4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される。

【0108】

この態様の別の組は、 R^{7a} が次から成る群から選択される：

- i) 水素；
- ii) $-\text{CO}_2\text{H}$ ；
- iii) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ；
- iv) $-\text{CONH}_2$ ；
- v) $-\text{CONHCH}_3$ ；
- vi) $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ；
- vii) $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})$ ；
- viii) $-\text{CONCH}(\text{CH}_3)_2$ ；
- ix) $-\text{CONH}(\text{C}_3\text{H}_5)$ ；
- x) $-\text{CONHCH}_2(\text{C}_3\text{H}_5)$ ；

R^8 が、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3, 4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択されるような W^1 単位に関する。

【0109】

W^1 の別の態様は、 $-\text{NR}^6-$ 単位を含む A、 A^1 、又は A^2 単位に関するものであり、 R^6 は、式 $-\text{CH}_2\text{R}^8$ を有し、ここで R^8 は、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、及びナフト-2-イルから成る群から選択さ

れる。

【0110】

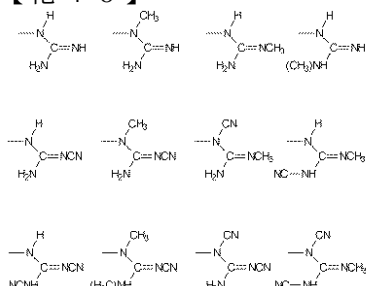
R^{7a} 単位が式：

$-NR^{12}C(NR^{14})N(R^{13})_2$ を有する W^1 の非限定例は；

次から成る群から選択される：

【0111】

【化46】



W^1 単位に関する場合の本発明の第4の態様は、次式を有する5員環 W^1 単位である：

$-(CH_2)_x-R^8$

式中、指数 x は、0、1、2、又は3であり、 R^8 は次から成る群から選択される：

i) 次式を有するトリアゾリル：

【0112】

【化47】



ii) 次式を有するテトラゾリル：

【0113】

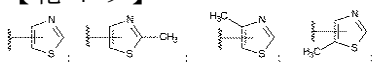
【化48】



iii) 次式を有する、チアゾリル、2-メチルチアゾリル、4-メチルチアゾリル (mentylthiazolyl)、5-メチルチアゾリル：

【0114】

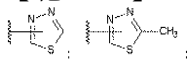
【化49】



iv) 次式を有する、1, 3, 4-チアジアゾリル、2-メチル-1, 3, 4-チアジアゾリル：

【0115】

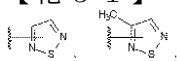
【化50】



v) 次式を有する、1, 2, 5-チアジアゾリル、3-メチル-1, 2, 5-チアジアゾリル：

【0116】

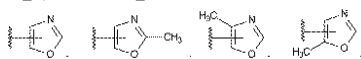
【化51】



vi) 次式を有する、オキサゾリル、2-メチルオキサゾリル、4-メチルオキサゾリル、5-メチルオキサゾリル：

【0117】

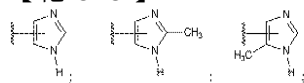
【化 5 2】



v i i) 次式を有する、イミダゾリル、2-メチルイミダゾリル、5-メチルイミダゾリル：

【0 1 1 8】

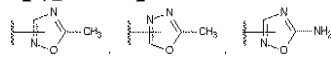
【化 5 3】



v i i i) 次式を有する、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾリル、2-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾリル、5-アミノ-1, 2, 4-オキサジアゾリル：

【0 1 1 9】

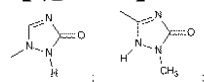
【化 5 4】



i x) 次式を有する、1, 2-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-3-オン-1-イル、2-メチル-1, 2-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-3-オン-5-イル：

【0 1 2 0】

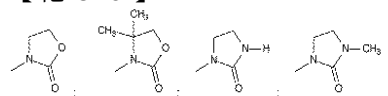
【化 5 5】



x) 次式を有する、オキサゾリジン-2-オン-3-イル；4, 4-ジメチルオキサゾリジン-2-オン-3-イル；イミダゾリジン-2-オン-1-イル；1-メチルイミダゾリジン-2-オン-1-イル：

【0 1 2 1】

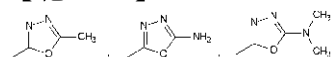
【化 5 6】



x i) 次式を有する、2-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾリル、2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾリル、2-(N, N-ジメチルアミノ)-1, 3, 4-オキサジアゾリル：

【0 1 2 2】

【化 5 7】



受容体リガンドのこの第1のカテゴリのW¹の第4の態様は、少なくとも1つの窒素を有する置換及び非置換、飽和及び不飽和6員環を含むR⁵単位に関するものであり、それらの非限定例としては、ピリジニル、ピリダジニル、ピラミジニル、ピラジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ピペリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピペラジニル、モルホリニルなどが挙げられる。

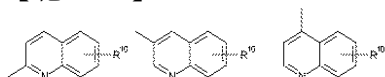
【0 1 2 3】

受容体リガンドのこの第1のカテゴリのW¹の第5の態様は、置換及び非置換縮合複素環、

例えば次式を有するキノリン-2-イル、キノリン-3-イル、及びキノリン-4-イル単位：

【0124】

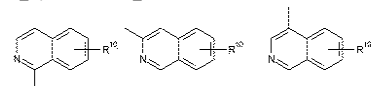
【化58】



次式を有する置換及び非置換イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、及びイソキノリン (isoquinolin) -4-イル単位：

【0125】

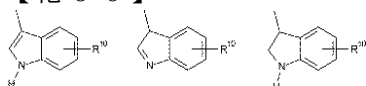
【化59】



並びに非置換 [5, 6] 縮合環系、とりわけ次式を有する 1H-インドリン-3-イルを含む R⁵ 単位に関するものである：

【0126】

【化60】



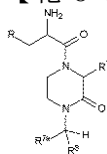
本発明の類似体（化合物）は、配合者が本明細書で明確に例示されていない類似体の調製に合理的な合成計画を適用する際に役立つ、いくつかのカテゴリーに分類される。カテゴリーへの分類は、本明細書に記載される物質のいずれかの組成についての効果の増減を意味するものではない。本発明のメラノコルチン受容体リガンドは、環 A 単位の選択によってカテゴリーに区別される。しかし、1つの環骨格に適した調製計画及び合成ルートは、他の環系又は環置換基に適しているか又は適合可能であってもよい。

【0127】

本発明のカテゴリーの非限定例としては、2-オキソ-3-ヒドロカルビル-ピペラジンを含むカテゴリー I 類似体を含み、この第 1 の態様は、次式を有する：

【0128】

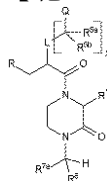
【化61】



カテゴリー I I 類似体は、次式を有する 2-オキソ-3-ヒドロカルビル-ピペラジンを含む：

【0129】

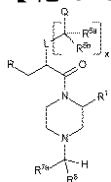
【化62】



カテゴリー I I I は、次式を有する 3-ヒドロカルビル-ピペラジンに関する：

【0130】

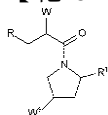
【化 6 3】



カテゴリー I V は、次式を有する 2-ヒドロカルビル-ピロリジンを含む：

【0 1 3 1】

【化 6 4】

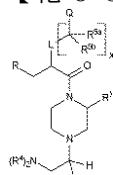


本発明の骨格の他の非限定例としては、以下が挙げられる：

次式を有する 2-ヒドロカルビル-4-β-アミノヒドロカルビル-ピペラジン：

【0 1 3 2】

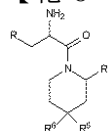
【化 6 5】



次式を有する 2-ヒドロカルビル-4, 4-二置換-ピペリジン：

【0 1 3 3】

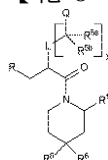
【化 6 6】



次式を有する 2-ヒドロカルビル-4, 4-二置換-ピペリジン：

【0 1 3 4】

【化 6 7】

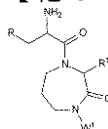


及び

次式を有する 2-オキソ-3-ヒドロカルビル-[1, 4]ジアゼパン：

【0 1 3 5】

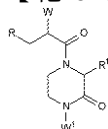
【化 6 8】



本発明に従うカテゴリー I のメラノコルチン受容体リガンドは、次式の一般骨格を有する 2-オキソ-3-ヒドロカルビル-ピペラジンを含む：

【0 1 3 6】

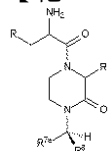
【化 6 9】



カテゴリー I の第 1 の態様は、W が $-NH_2$ である類似体を含み、この類似体は、次式を有する骨格を有する：

【0 1 3 7】

【化 7 0】



式中、R は本明細書にて上述されるような置換又は非置換アリール単位であり、 R^1 、 R^{7a} 及び R^8 の非限定例は、本明細書では表 I にて以下に示される。

【0 1 3 8】

【表 1 - 1】

(表 I)

番号	R¹	R⁷ᵃ	R⁸
1	メチル	$-C(O)NH_2$	ナフチレン-2-イルメチル
2	エチル	$-C(O)NH_2$	ナフチレン-2-イルメチル
3	プロピル	$-C(O)NH_2$	ナフチレン-2-イルメチル
4	イソプロピル	$-C(O)NH_2$	ナフチレン-2-イルメチル
5	ブチル	$-C(O)NH_2$	ナフチレン-2-イルメチル
6	シクロプロピル	$-C(O)NH_2$	ナフチレン-2-イルメチル
7	シクロプロピルメチル	$-C(O)NH_2$	ナフチレン-2-イルメチル
8	アリル	$-C(O)NH_2$	ナフチレン-2-イルメチル
9	ブタ-2-エニル	$-C(O)NH_2$	ナフチレン-2-イルメチル
10	プロパルギル	$-C(O)NH_2$	ナフチレン-2-イルメチル
11	メチル	$-C(O)NHCH_3$	ナフチレン-2-イルメチル
12	エチル	$-C(O)NHCH_3$	ナフチレン-2-イルメチル
13	プロピル	$-C(O)NHCH_3$	ナフチレン-2-イルメチル
14	イソプロピル	$-C(O)NHCH_3$	ナフチレン-2-イルメチル
15	ブチル	$-C(O)NHCH_3$	ナフチレン-2-イルメチル
16	シクロプロピル	$-C(O)NHCH_3$	ナフチレン-2-イルメチル
17	シクロプロピルメチル	$-C(O)NHCH_3$	ナフチレン-2-イルメチル
18	アリル	$-C(O)NHCH_3$	ナフチレン-2-イルメチル
19	ブタ-2-エニル	$-C(O)NHCH_3$	ナフチレン-2-イルメチル
20	プロパルギル	$-C(O)NHCH_3$	ナフチレン-2-イルメチル
21	メチル	$-C(O)N(CH_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
22	エチル	$-C(O)N(CH_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
23	プロピル	$-C(O)N(CH_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
24	イソプロピル	$-C(O)N(CH_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
25	ブチル	$-C(O)N(CH_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
26	シクロプロピル	$-C(O)N(CH_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
27	シクロプロピルメチル	$-C(O)N(CH_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
28	アリル	$-C(O)N(CH_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
29	ブタ-2-エニル	$-C(O)N(CH_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
30	プロパルギル	$-C(O)N(CH_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
31	メチル	$-C(O)NH(CH_2CH_2F)$	ナフチレン-2-イルメチル
32	エチル	$-C(O)NH(CH_2CH_2F)$	ナフチレン-2-イルメチル
33	プロピル	$-C(O)NH(CH_2CH_2F)$	ナフチレン-2-イルメチル
34	イソプロピル	$-C(O)NH(CH_2CH_2F)$	ナフチレン-2-イルメチル
35	ブチル	$-C(O)NH(CH_2CH_2F)$	ナフチレン-2-イルメチル
36	シクロプロピル	$-C(O)NH(CH_2CH_2F)$	ナフチレン-2-イルメチル
37	シクロプロピルメチル	$-C(O)NH(CH_2CH_2F)$	ナフチレン-2-イルメチル
38	アリル	$-C(O)NH(CH_2CH_2F)$	ナフチレン-2-イルメチル
39	ブタ-2-エニル	$-C(O)NH(CH_2CH_2F)$	ナフチレン-2-イルメチル
40	プロパルギル	$-C(O)NH(CH_2CH_2F)$	ナフチレン-2-イルメチル

【0 1 3 9】

【表 1 - 2】

(表 1 の続き)

番号	R ¹	R ^{2a}	R ²
41	メチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
42	エチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
43	プロピル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
44	イソプロピル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
45	ブチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
46	シクロプロピル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
47	シクロプロピルメチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
48	アリル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
49	ブター-2-エニル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
50	プロパルギル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
51	メチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
52	エチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
53	プロピル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
54	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
55	ブチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
56	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
57	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
58	アリル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
59	ブター-2-エニル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
60	プロパルギル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
61	メチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
62	エチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
63	プロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
64	イソプロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
65	ブチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
66	シクロプロピル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
67	シクロプロピルメチル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
68	アリル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
69	ブター-2-エニル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
70	プロパルギル	-C(O)N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
71	メチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
72	エチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
73	プロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
74	イソプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
75	ブチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
76	シクロプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
77	シクロプロピルメチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
78	アリル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
79	ブター-2-エニル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル
80	プロパルギル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(4-クロロフェニル)メチル

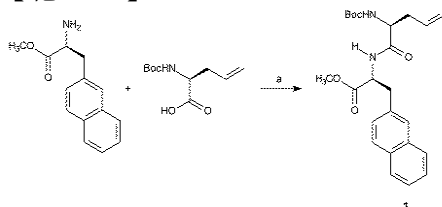
カテゴリー I の第 1 の態様の化合物を、本明細書にて以下のスキーム I に概要される手順によって適して調製できる。

【0140】

(スキーム I)

【0141】

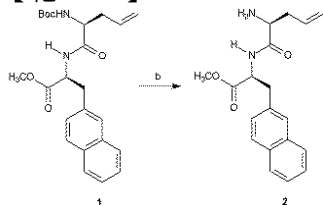
【化71】



試薬及び条件：(a) EDCI、HOBT、NMM；室温、3時間。

【0142】

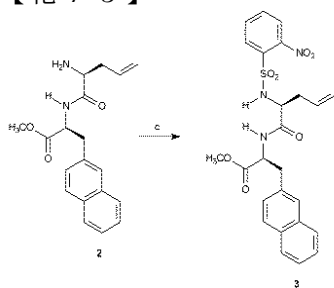
【化72】



試薬及び条件：(b) TFA；室温、3時間。

【0143】

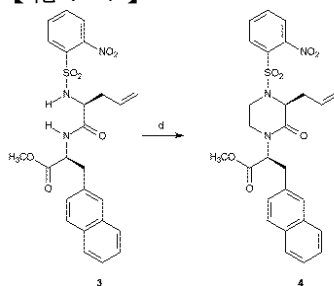
【化 7 3】



試薬及び条件：（c）塩化 2-ニトロフェニルスルホニル、 Et_3N ；室温、10 時間

【0 1 4 4】

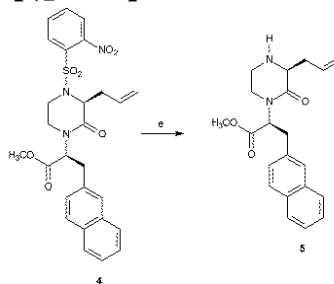
【化 7 4】



試薬及び条件：（d）1, 2-ジブロモエタン、 K_2CO_3 、DMF；65℃、12 時間

【0 1 4 5】

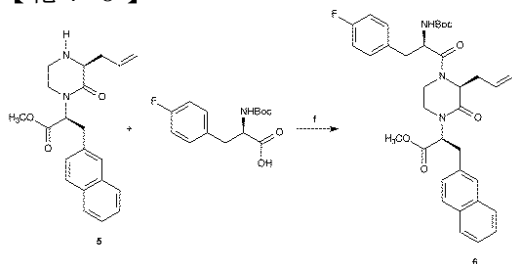
【化 7 5】



試薬及び条件：（e）4-メルカプトフェノール、 K_2CO_3 、DMF；室温、18 時間

【0 1 4 6】

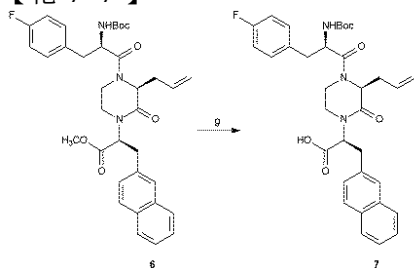
【化 7 6】



試薬及び条件：（f）PyBOP、TEA、 CH_2Cl_2 ；室温、20 時間。

【0 1 4 7】

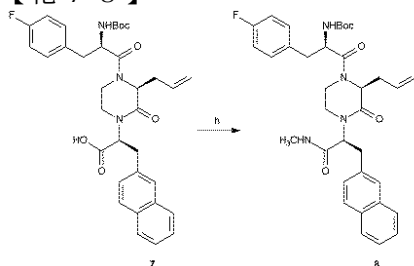
【化 77】



試薬及び条件：(g) LiOH、THF/MeOH/H₂O；室温、3時間。

【0148】

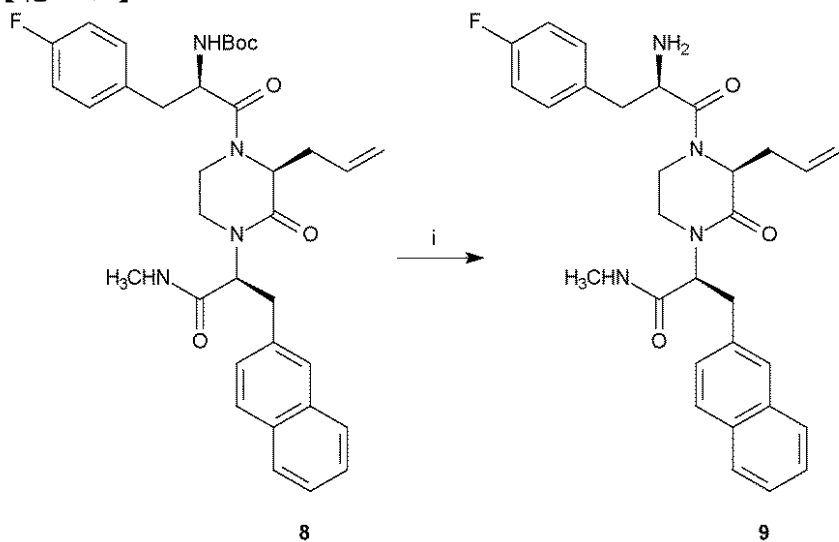
【化 78】



試薬及び条件：(h) NH₂CH₃、EDCI、HOBT、NMM、DMF；室温、18時間。

【0149】

【化 79】



【0150】

試薬及び条件：(i) TFA、CH₂Cl₂；室温、45分間。

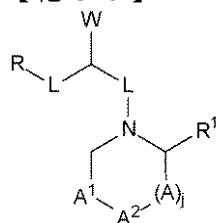
【0151】

以下に本発明の好ましい態様を列記する。

1. 下記の構造：

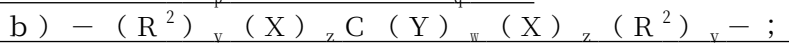
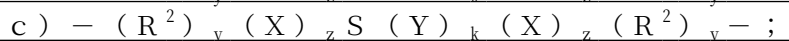
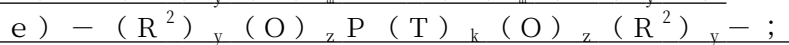
【0152】

【化 80】



【0153】

式中、Lは、連結単位を表し、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択され：

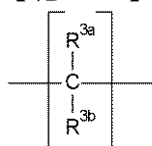


式中、Tは、=O、-OR⁴、及びこれらの混合物であり；式中、Xは、-O-、-S-、-NR⁴-であり；Yは、=O、=S、=NR⁴、-R⁴、及びこれらの混合物であり；Zは、=N-、-NR⁴-、及びこれらの混合物であり；指数kは0～2であり；指数mは0又は1であり；指数pは0～12であり；指数qは0～3であり；指数wは0～2であり；指数yは0又は1であり；指数zは0又は1であり；

各R²は独立して、次式で表される置換又は非置換メチレン単位であり：

【0154】

【化81】



【0155】

式中、R^{3a}及びR^{3b}はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され：

i) 水素；

i i) 次から成る群から選択されるC₁～C₁₂ヒドロカルビル：

a) C₁～C₁₂直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) C₃～C₁₂置換又は非置換シクロアルキル；

c) C₂～C₁₂直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

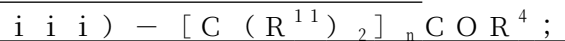
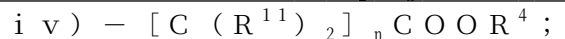
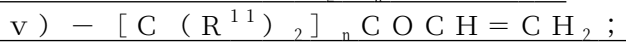
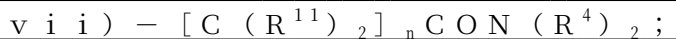
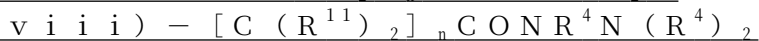
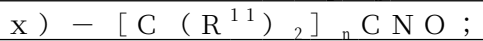
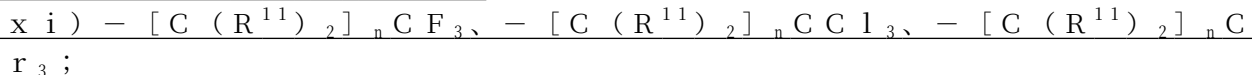
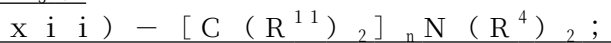
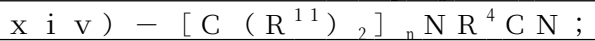
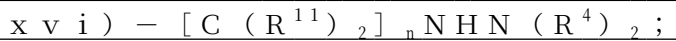
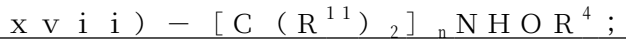
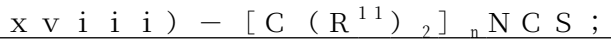
d) C₃～C₁₂置換又は非置換シクロアルケニル；

e) C₆～C₁₂置換又は非置換アリール；

f) C₁～C₁₂置換又は非置換複素環；

g) C₃～C₁₂置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；



$\text{x x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OR}^4$;
 $\text{x x i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OCN}$;
 $\text{x x i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OCF}_3$ 、 $- [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OCCl}_3$ 、 $- [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OCBr}_3$;

$\text{x x i i i}) \text{F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物}$;

$\text{x x i v}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_3\text{M}$;

$\text{x x v}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OSO}_3\text{M}$;

$\text{x x v i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SCN}$;

$\text{x x v i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$;

$\text{x x v i i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_2\text{R}^4$;

$\text{x x i x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)\text{R}^4$;

$\text{x x x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$;

$\text{x x x i})$ 式 $- [\text{C}(\text{R}^9)_2]_n \text{C}(\text{R}^9)_3$ を有するハロアルキル (haloalkyl) ;

$\text{x x x i i})$ 同一炭素原子からの R^{3a} 及び R^{3b} 単位であって、一緒になって、3～8個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 及び R^{3b} 単位単位 ;

$\text{x x x i i i})$ 第1の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位であって、第2の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位と一緒に、3～8個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 又は R^{3b} 単位 ;

$\text{x x x i v})$ 及びこれらの混合物 ;

R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり ; 各 R^{11} は水素又は R^{10} であり ; 指数 n は0～10の値を有し、

R^4 単位は、ヒドロカルビル単位であり、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択され :

i) 水素 ;

i i) 次から成る群から選択される $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ ヒドロカルビル :

a) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル ;

b) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル ;

c) $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル ;

d) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル ;

e) $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換アリール ;

f) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換複素環 ;

g) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール ;

h) 及びこれらの混合物 ;

R は、次から成る群から選択される置換又は非置換ヒドロカルビル単位であり :

a) 非芳香族炭素環 ;

b) 芳香族炭素環 ;

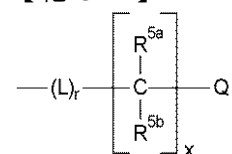
c) 非芳香族複素環 ;

d) 芳香族複素環 ;

W は次式を有するペンダント単位 (pendant unit) であり :

【0156】

【化82】



【0157】

式中、指数 r は0又は1であり、指数 x は0～10であり ;

Q は次のものであり :

a) 水素；

b) $-N(R^4)_2$ ；

c) $-OR^4$ ；

d) 次から成る群から選択される置換又は非置換単位を含む単位：

i) 非芳香族炭素環；

ii) 芳香族炭素環；

iii) 非芳香族複素環；

iv) 芳香族複素環；

ここで、前記環の数は1～3である；

R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され

i) 水素；

ii) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル：

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル (heterocyclyl)；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール (heteroaryl)；

h) 及びこれらの混合物；

iii) $-[C(R^{11})_2]_nCOR^4$ ；

iv) $-[C(R^{11})_2]_nCOOR^4$ ；

v) $-[C(R^{11})_2]_nCOCH=CH_2$ ；

vi) $-[C(R^{11})_2]_nC(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

vii) $-[C(R^{11})_2]_nCON(R^4)_2$ ；

viii) $-[C(R^{11})_2]_nCONR^4N(R^4)_2$ ；

ix) $-[C(R^{11})_2]_nCN$ ；

x) $-[C(R^{11})_2]_nCNO$ ；

xi) $-[C(R^{11})_2]_nCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCBBr_3$ ；

xii) $-[C(R^{11})_2]_nN(R^4)_2$ ；

xiii) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4COR^4$ ；

xiv) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4CN$ ；

xv) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

xvi) $-[C(R^{11})_2]_nNHN(R^4)_2$ ；

xvii) $-[C(R^{11})_2]_nNHOR^4$ ；

xviii) $-[C(R^{11})_2]_nNCS$ ；

xix) $-[C(R^{11})_2]_nNO_2$ ；

xx) $-[C(R^{11})_2]_nOR^4$ ；

xxi) $-[C(R^{11})_2]_nOCN$ ；

xxii) $-[C(R^{11})_2]_nOCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nOCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nOCBBr_3$ ；

xxiii) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；

xxiv) $-[C(R^{11})_2]_nSO_3M$ ；

xxv) $-[C(R^{11})_2]_nOSO_3M$ ；

xxvi) $-[C(R^{11})_2]_nSCN$ ；

xxvii) $-[C(R^{11})_2]_nSO_2N(R^4)_2$ ；

xxviii) $-[C(R^{11})_2]_nSO_2R^4$ ；

xxix) $-[C(R^{11})_2]_nP(O)(OR^4)R^4$ ；

xxx) $-[C(R^{11})_2]_nP(O)(OR^4)_2$ ；

x x x i) 式 $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル；

x x x i i) R^{5a} 及び R^{5b} は一緒になって、3～10個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる；

x x x i i i) 及びこれらの混合物；

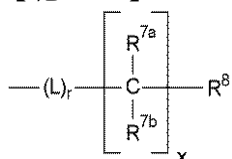
R^1 は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 環状アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルケニル、又は $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ であり； R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；指数 n は、本明細書において上記で定義されるように0～10の値を有し；

A 、 A^1 、及び A^2 は、それぞれの成分が独立して、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(R^6)_2C(R^6)_2-$ 、 $-CR^6=$ 、 $-N=$ 、 $-NR^6-$ から成る群から選択される環成分であるか、又は2つの A 単位が隣接原子もしくは単位と一緒にあって、式 $-N=N-$ 、 $-N-NR^6-$ 、 $-CR^6=N-$ 、 $-C=N-$ 、及びこれらの混合物を有する結合を形成でき；指数 j は0又は1であり；

R^6 は水素、 R^4 、又は次式を有するペンダント単位 W^1 であり；

【0158】

【化83】



【0159】

式中、指数 r は0又は1に等しく；

R^{7a} 及び R^{7b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され

i) 水素；

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル；

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

i i i) $- [C(R^{11})_2]_n COR^4$ ；

i v) $- [C(R^{11})_2]_n COOR^4$ ；

v) $- [C(R^{11})_2]_n COCH=CH_2$ ；

v i) $- [C(R^{11})_2]_n C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

v i i) $- [C(R^{11})_2]_n CON(R^4)_2$ ；

v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n CONR^4N(R^4)_2$ ；

i x) $- [C(R^{11})_2]_n CN$ ；

x) $- [C(R^{11})_2]_n CNO$ ；

x i) $- [C(R^{11})_2]_n CF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CBr_3$ ；

x i i) $- [C(R^{11})_2]_n N(R^4)_2$ ；

x i i i) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4COR^4$ ；

x i v) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4CN$ ；

x v) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

x v i) $- [C(R^{11})_2]_n NHN(R^4)_2$ ；

x v i i) $- [C(R^{11})_2]_n NHOR^4$ ；

$\text{x v i i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{NCS};$
 $\text{x i x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{NO}_2;$
 $\text{x x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OR}^4;$
 $\text{x x i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OCN};$
 $\text{x x i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OCF}_3、- [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OCCl}_3、- [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OCBr}_3;$
 $\text{x x i i i}) \text{F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物};$
 $\text{x x i v}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_3\text{M};$
 $\text{x x v}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OSO}_3\text{M};$
 $\text{x x v i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SCN};$
 $\text{x x v i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2;$
 $\text{x x v i i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_2\text{R}^4;$
 $\text{x x i x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)\text{R}^4;$
 $\text{x x x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2;$
 $\text{x x x i}) \text{式} - [\text{C}(\text{R}^9)_2]_n \text{C}(\text{R}^9)_3 \text{を有するハロアルキル};$
 $\text{x x x i i}) \text{及びこれらの混合物};$
 $\text{R}^8 \text{は次から成る群から選択され};$
 $\text{i}) \text{水素};$
 $\text{i i}) \text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{非芳香族炭素環};$
 $\text{i i i}) \text{C}_6 \sim \text{C}_{14} \text{芳香族炭素環};$
 $\text{i v}) \text{C}_1 \sim \text{C}_7 \text{非芳香族複素環};$
 $\text{v}) \text{C}_3 \sim \text{C}_{13} \text{芳香族複素環};$
 $\text{v i}) - \text{C}(\text{Y})\text{R}^4;$
 $\text{v i i}) - \text{C}(\text{Y})_2\text{R}^4;$
 $\text{v i i i}) - \text{C}(\text{Y})\text{N}(\text{R}^4)_2;$
 $\text{i x}) - \text{C}(\text{Y})\text{NR}^4\text{N}(\text{R}^4)_2;$
 $\text{x}) - \text{CN};$
 $\text{x i}) - \text{CNO};$
 $\text{x i i}) - [\text{C}(\text{R}^9)_2]_n \text{C}(\text{R}^9)_2;$
 $\text{x i i i}) - \text{N}(\text{R}^4)_2;$
 $\text{x i v}) - \text{NR}^4\text{CN};$
 $\text{x v}) - \text{NR}^4\text{C}(\text{Y})\text{R}^4;$
 $\text{x v i}) - \text{NR}^4\text{C}(\text{Y})\text{N}(\text{R}^4)_2;$
 $\text{x v i i}) - \text{NHN}(\text{R}^4)_2;$
 $\text{x v i i i}) - \text{NHOR}^4;$
 $\text{x i x}) - \text{NCS};$
 $\text{x x}) - \text{NO}_2;$
 $\text{x x i}) - \text{OR}^4;$
 $\text{x x i i}) - \text{OCN};$
 $\text{x x i i i}) - \text{OCF}_3、- \text{OCCl}_3、- \text{OCBr}_3;$
 $\text{x x i v}) - \text{F、- Cl、- Br、- I、及びこれらの混合物};$
 $\text{x x v}) - \text{SCN};$
 $\text{x x v i}) - \text{SO}_3\text{M};$
 $\text{x x v i i}) - \text{OSO}_3\text{M};$
 $\text{x x v i i i}) - \text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2;$
 $\text{x x i x}) - \text{SO}_2\text{R}^4;$
 $\text{x x x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)\text{R}^4;$
 $\text{x x x i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2;$
 $\text{x x x i i}) \text{及びこれらの混合物};$
 $\text{各 R}^{10} \text{は独立して次から選択され};$

i) $- [C(R^4)_2]_p (CH=CH)_q R^4$; 式中、 p は 0 ~ 12 であり; q は 0 ~ 12 である;

ii) $- C(X)R^4$;

iii) $- C(X)_2R^4$;

iv) $- C(X)CH=CH_2$;

v) $- C(X)N(R^4)_2$;

vi) $- C(X)NR^4N(R^4)_2$;

vii) $- CN$;

viii) $- CNO$;

ix) $- CF_3$ 、 $- CCl_3$ 、 $- CBr_3$;

x) $- N(R^4)_2$;

xi) $- NR^4CN$;

xii) $- NR^4C(X)R^4$;

xiii) $- NR^4C(X)N(R^4)_2$;

xiv) $- NHN(R^4)_2$;

xv) $- NHOR^4$;

xvi) $- NCS$;

xvii) $- NO_2$;

xviii) $- OR^4$;

xix) $- OCN$;

xx) $- OCF_3$ 、 $- OCCl_3$ 、 $- OCB r_3$;

xxi) $- F$ 、 $- Cl$ 、 $- Br$ 、 $- I$ 及びこれらの混合物;

xxii) $- SCN$;

xxiii) $- SO_3M$;

xxiv) $- OSO_3M$;

xxv) $- SO_2N(R^4)_2$;

xxvi) $- SO_2R^4$;

xxvii) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$;

xxviii) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$;

xxix) 及びこれらの混合物;

式中、 M は水素又は塩形成陽イオンである;

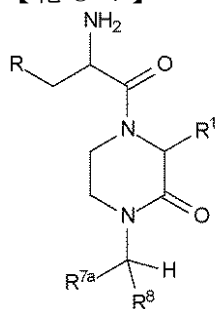
を有し、それら全てのエナンチオマー及びジアステレオマー形態並びにそれらの製薬上許容できる塩を含むことを特徴とする化合物。

2. 次の構造:

i)

【0160】

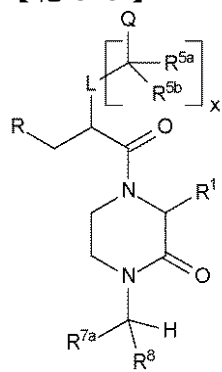
【化84】



ii)

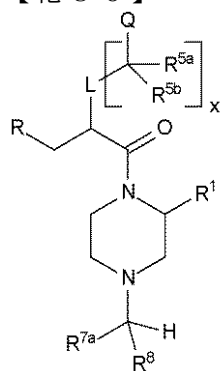
【0161】

【化 8 5】

i i i)

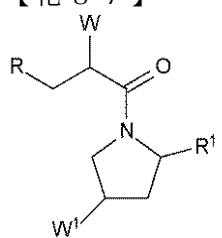
【 0 1 6 2 】

【化 8 6】

i v)

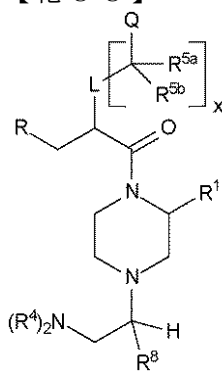
【 0 1 6 3 】

【化 8 7】

v)

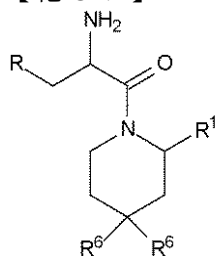
【 0 1 6 4 】

【化 8 8】

v i)

【 0 1 6 5 】

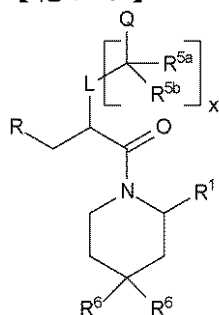
【化 8 9】



v i i)

【 0 1 6 6 】

【化 9 0】

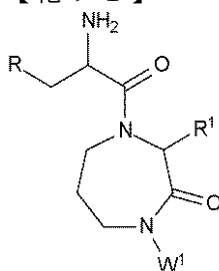


及び

v i i i)

【 0 1 6 7 】

【化 9 1】



【 0 1 6 8 】

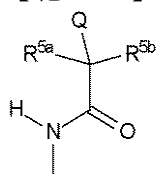
から選択されることを特徴とする前記 1. に記載の化合物。

【 0 1 6 9 】

3. Wが次式の構造：

【 0 1 7 0 】

【化 9 2】



【 0 1 7 1 】

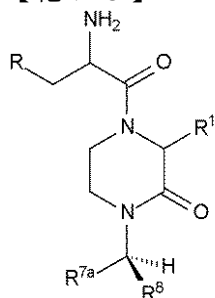
R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して、水素、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、及びこれらの混合物である；を有することを特徴とする前記 1. 又は 2. のいずれかに記載の化合物。

【 0 1 7 2 】

4. 次式の構造：

【 0 1 7 3 】

【化 9 3】



【0174】

式中、Rは、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、及び4-クロロフェニルから成る群から選択され；

R¹は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、2-メチルアリル、ブタ-2-エニル、及びプロパルギルから成る群から選択され；

R⁷ᵃは次から成る群から選択され

i) 水素；

ii) -CO₂H；

iii) -CO₂CH₃；

iv) -CONH₂；

v) -CONHCH₃；

vi) -CON(CH₃)₂；

vii) -CONH(CH₂CH₂F)；

viii) -CONCH(CH₃)₂；

ix) -CONH(C₃H₅)；

x) -CONHCH₂(C₃H₅)；

R⁸は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3, 4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される；

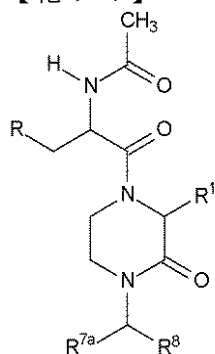
を有することを特徴とする前記1.に記載の化合物。

【0175】

5. 次式の構造：

【0176】

【化 9 4】



【0177】

式中、Rは、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、及び4-クロロフェニルから成る群から選択され；

R^1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、2-メチルアリル、
 ブタ-2-エニル、及びプロパルギルから成る群から選択され；

R^{7a} は次から成る群から選択され

i) 水素；

ii) $-CO_2H$ ；

iii) $-CO_2CH_3$ ；

iv) $-CONH_2$ ；

v) $-CONHCH_3$ ；

vi) $-CON(CH_3)_2$ ；

vii) $-CONH(CH_2CH_2F)$ ；

viii) $-CONCH(CH_3)_2$ ；

ix) $-CONH(C_3H_5)$ ；

x) $-CONHCH_2(C_3H_5)$ ；

R^8 は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3,4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される；

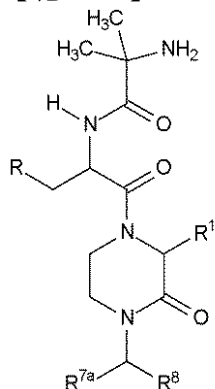
を有することを特徴とする前記1.に記載の化合物。

【0178】

6. 次式の構造：

【0179】

【化95】



【0180】

式中、 R は、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、及び4-クロロフェニルから成る群から選択され；

R^1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、2-メチルアリル、ブタ-2-エニル、及びプロパルギルから成る群から選択され；

R^{7a} は次から成る群から選択され

i) 水素；

ii) $-CO_2H$ ；

iii) $-CO_2CH_3$ ；

iv) $-CONH_2$ ；

v) $-CONHCH_3$ ；

v i) - CON (CH₃)₂ ;

v i i) - CONH (CH₂CH₂F) ;

v i i i) - CONCH (CH₃)₂ ;

i x) - CONH (C₃H₅) ;

x) - CONHCH₂ (C₃H₅) ;

R⁸は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3,4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される；

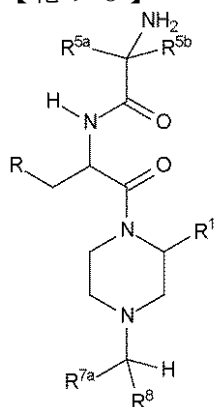
を有することを特徴とする前記 1. に記載の化合物。

【0181】

7. 次式の構造：

【0182】

【化96】



【0183】

式中、Rは、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、及び4-クロロフェニルから成る群から選択され； R¹は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、2-メチルアリル、ブタ-2-エニル、及びプロパルギルから成る群から選択され；

R^{7a}は次から成る群から選択され

i) 水素；

i i) - CO₂H；

i i i) - CO₂CH₃；

i v) - CONH₂；

v) - CONHCH₃；

v i) - CON (CH₃)₂；

v i i) - CONH (CH₂CH₂F)；

v i i i) - CONCH (CH₃)₂；

i x) - CONH (C₃H₅)；

x) - CONHCH₂ (C₃H₅)；

R⁸は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3,4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される；

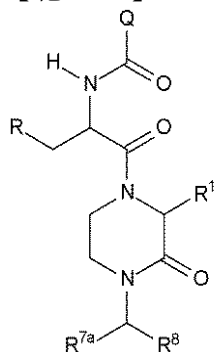
を有することを特徴とする前記 1. に記載の化合物。

【0184】

8. 次式の構造：

【0185】

【化97】



【0186】

式中、Qは、ピロリジン-2-イル、1-アミノシクロプロパー-1-イル、アゼチジン-2-イル、ピペリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、チオフェン-2-イル、フラン-2-イル、ピラン-4-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、テトラヒドロイソキノリン-1-イル、テトラヒドロイソキノリン-3-イル、イソキノリン-2-イル、及びイソキノリン-3-イルから成る群から選択され

Rは、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、及び4-クロロフェニルから成る群から選択され；

R¹は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、2-メチルアリル、ブター-2-エニル、及びプロパルギルから成る群から選択され；

R^{7a}は次から成る群から選択され

i) 水素；

ii) -CO₂H；

iii) -CO₂CH₃；

iv) -CONH₂；

v) -CONHCH₃；

vi) -CON(CH₃)₂；

vii) -CONH(CH₂CH₂F)；

viii) -CONCH(CH₃)₂；

ix) -CONH(C₃H₅)；

x) -CONHCH₂(C₃H₅)；

R⁸は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3, 4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される；

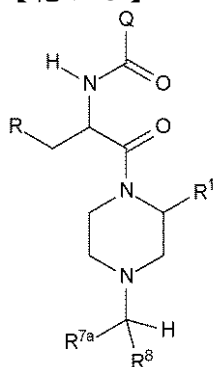
を有することを特徴とする前記1.に記載の化合物。

【0187】

9. 次式の構造：

【0188】

【化 98】



【0189】

式中、Qは、ピロリジン-2-イル、1-アミノシクロプロパ-1-イル、アゼチジン-2-イル、ピペリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、チオフェン-2-イル、フラン-2-イル、ピラン-4-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、テトラヒドロイソキノリン-1-イル、テトラヒドロイソキノリン-3-イル、イソキノリン-2-イル、及びイソキノリン-3-イルから成る群から選択され

Rは、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、及び4-クロロフェニルから成る群から選択され；

R¹は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、

2-メチルアリル、ブタ-2-エニル、及びプロパルギルから成る群から選択され；

R⁷ᵃは次から成る群から選択され

i) 水素；

ii) -CO₂H；

iii) -CO₂CH₃；

iv) -CONH₂；

v) -CONHCH₃；

vi) -CON(CH₃)₂；

vii) -CONH(CH₂CH₂F)；

viii) -CONCH(CH₃)₂；

ix) -CONH(C₃H₅)；

x) -CONHCH₂(C₃H₅)；

R⁸は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3,4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される；

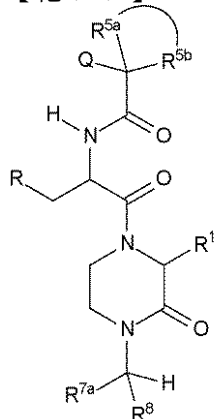
を有することを特徴とする前記1.に記載の化合物。

【0190】

10. 次式の構造：

【0191】

【化 9 9】



【0192】

式中、Qは次から成る群から選択され

i) $-\text{CO}_2\text{H}$;

ii) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;

iii) $-\text{CONH}_2$; 及び

iv) $-\text{CONHCH}_3$;

R^1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、

2-メチルアリル、ブタ-2-エニル、及びプロパルギルから成る群から選択され ;

R^{5a} 及び R^{5b} は一緒になって、3~7個の原子を有する環を形成し ;

R^{7a} は次から成る群から選択され

i) 水素 ;

ii) $-\text{CO}_2\text{H}$;

iii) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;

iv) $-\text{CONH}_2$;

v) $-\text{CONHCH}_3$;

vi) $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$;

vii) $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})$;

viii) $-\text{CONCH}(\text{CH}_3)_2$;

ix) $-\text{CONH}(\text{C}_3\text{H}_5)$;

x) $-\text{CONHCH}_2(\text{C}_3\text{H}_5)$;

R^8 は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3,4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される ;

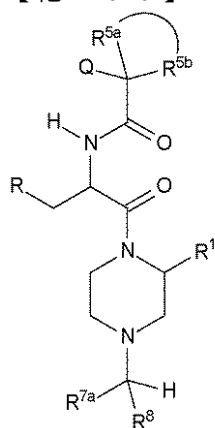
を有することを特徴とする前記1.に記載の化合物。

【0193】

11. 次式の構造 :

【0194】

【化 1 0 0】



【0 1 9 5】

式中、Qは次から成る群から選択され

i) $-\text{CO}_2\text{H}$;

ii) $-\text{CO}_2\text{H}$;

iii) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;

iiii) $-\text{CONH}_2$; 及び

v) $-\text{CONHCH}_3$;

R¹は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、2-メチルアリル、ブタ-2-エニル、及びプロパルギルから成る群から選択され ;

R^{5a}及びR^{5b}は一緒になって、3～7個の原子を有する環を形成し ;

R^{7a}は次から成る群から選択され

i) 水素 ;

ii) $-\text{CO}_2\text{H}$;

iii) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;

iv) $-\text{CONH}_2$;

v) $-\text{CONHCH}_3$;

vi) $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$;

vii) $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})$;

viii) $-\text{CONCH}(\text{CH}_3)_2$;

ix) $-\text{CONH}(\text{C}_3\text{H}_5)$;

x) $-\text{CONHCH}_2(\text{C}_3\text{H}_5)$;

R⁸は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3,4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される ;

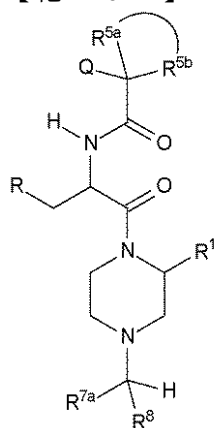
を有することを特徴とする前記 1. に記載の化合物。

【0 1 9 6】

12. 次式の構造 :

【0 1 9 7】

【化 1 0 1】



【0 1 9 8】

式中、Qは次から成る群から選択され

i) $-\text{CO}_2\text{H}$;

ii) $-\text{CO}_2\text{H}$;

iii) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;

iiii) $-\text{CONH}_2$; 及び

v) $-\text{CONHCH}_3$;

R¹は、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、プロポキシメチル、プロポキシエチル、及びプロポキシプロピルから成る群から選択され;

R⁵ᵃ及びR⁵ᵇは一緒になって、3～7個の原子を有する環を形成し;

R⁷ᵃは次から成る群から選択され

i) 水素;

ii) $-\text{CO}_2\text{H}$;

iii) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;

iv) $-\text{CONH}_2$;

v) $-\text{CONHCH}_3$;

vi) $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$;

vii) $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})$;

viii) $-\text{CONCH}(\text{CH}_3)_2$;

ix) $-\text{CONH}(\text{C}_3\text{H}_5)$;

x) $-\text{CONHCH}_2(\text{C}_3\text{H}_5)$;

R⁸は、ベンジル、(2-クロロフェニル)メチル、(3-クロロフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、(3,4-ジクロロフェニル)メチル、(2-フルオロフェニル)メチル、(3-フルオロフェニル)メチル、(4-フルオロフェニル)メチル、及びナフタレン-2-イルメチルから成る群から選択される;

を有することを特徴とする前記1.に記載の化合物。

13. 次から成る群:

2-(S)-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオンイル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-プロピオンアミド;

2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-(2-フルオロエチル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

3 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 4 - ナフタレン - 2 - イル - ブチルアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - N - (2 - フルオロエチル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 R - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 S - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 S - チアゾール - 4 - イル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 R - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 S - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - イソプロピル - 3 S - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - (S) - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - N - イソプロピル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - (S) - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (S) - (2 - クロロフェニル) - N - イソプロピル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - (S) - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (S) - (3 - シアノフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - (S) - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (S) - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - (S) - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - N - イソプロピル - 3 - (S) - p - トリル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - (S) - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (S) - (4 - クロロフェニル) - N - エチル - プロピオンアミド ;

N - アリル - 2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - (S) - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (S) - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - フルオロエチル) - プロピオンアミドトリフルオロアセテート ;

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - (S) - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (S) - (4 - シア

ノフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド; 2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル} - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド;

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル} - N - (2 - フルオロエチル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド;

3 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - N - メチル - 4 - ナフタレン - 2 - イル - ブチルアミド;

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド;

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - フルオロエチル) - プロピオンアミド;

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - (S) - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル} - N - イソプロピル - 3 - (S) - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド;

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (4 - イソプロポキシフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド;

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド;

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 2 - オキソ - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 4 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - ブチルアミド;

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 [2 - [2 - シクロプロピル - メチル - 4 - (1 - メチルカルバモイル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 R - (4 - フルオロベンジル) - 2 - { 4 - [1 - メチルカルバモイル - 2 S - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - 3 - オキソ - 2 S - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - エチル) - アミド;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - { 4 - [1 - アリルカルバモイル - 2 S - (4 - クロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソ - 2 S - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 1 R - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - { 4 - [2 S - (4 - クロロフェニル) - 1 - フェニルカルバモイル - エチル] - 3 - オキソ - 2 S - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 1 R - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - { 4 - [2 S - (4 - クロロフェニル) - 1 - エチルカルバモイル - エチル] - 3 - オキソ - 2 S - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 1 S - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - [4 - (1 - アリルカルバモイル - 2 S - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - 3 - オキソ - 2 S - プロピル - ピペラジン - 1 - イル] - 1 R - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 { 1 R - (4 - フルオロベンジル) - 2 - [4 S - (2 -

ナフタレン-2-イル-1-フェニルカルバモイル-エチル)-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸(1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(4-イソプロポキシ-フェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸[2-{4-[2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

[2-{4-[2S-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1R-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸メチルエステル；

[2-{4-[2S-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1R-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸メチルエステル；

ピロリジン-2-カルボン酸[2-[4-(1-エチルカルバモイル-2S-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル]-1R-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸[2-{4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸{1-(4-フルオロベンジル)-2-[2-メチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸[2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-シクロプロピル-メチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド；

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド；

2-{4-[3-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルアミノ-アセチルアミノ)-プロピオニル]-3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド；

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-3-(S)-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-シクロプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド；

2-{3-シクロプロピルメチル-4-[3-(R)-(4-フルオロフェニル)-2-(S)-(2-メチルアミノ-アセチルアミノ)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド；

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-3-(S)-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-ブチル-3-(S)-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド；

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-3-(S)-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-ベンジル-3-(S)-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド；

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-(S)-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N

－イソプロピル－3－（S）－ナフタレン－2－イル－プロピオンアミド；

2－{4－[2－アセチルアミノ－3－（R）－（4－クロロフェニル）－プロピオニル]－3－（S）－シクロプロピルメチル－2－オキソ－ピペラジン－1－イル}－N－イソプロピル－3－（S）－ナフタレン－2－イル－プロピオンアミド；

2－{4－[2－アセチルアミノ－3－（R）－（4－クロロフェニル）－プロピオニル]－3－（S）－イソブチル－2－オキソ－ピペラジン－1－イル}－N－イソプロピル－3－（S）－ナフタレン－2－イル－プロピオンアミド；

2－{4－[2－アセチルアミノ－3－（R）－（4－クロロフェニル）－プロピオニル]－3－（S）－イソプロピル－2－オキソ－ピペラジン－1－イル}－N－イソプロピル－3－（S）－ナフタレン－2－イル－プロピオンアミド；

2－アミノ－N－[2－[2－（S）－シクロプロピルメチル－4－（1－イソプロピルカルバモイル－2－（S）－ナフタレン－2－イル－エチル）－3－オキソ－ピペラジン－1－イル]－1R－（4－フルオロベンジル）－2－オキソ－エチル]－2－エチル－ブチルアミド；

2－{4－[2－アセチルアミノ－3－（R）－（4－フルオロフェニル）－プロピオニル]－2－オキソ－3－（S）－プロピル－ピペラジン－1－イル}－3－（S）－（1H－インドール－2－イル）－N－メチル－プロピオンアミド；

2－{4－[2－アセチルアミノ－3－（R）－（4－フルオロフェニル）－プロピオニル]－2－オキソ－3－（S）－プロピル－ピペラジン－1－イル}－N－イソプロピル－3－（S）－ナフタレン－2－イル－プロピオンアミド；

2－{4－[2－アセチルアミノ－3－（R）－（4－フルオロフェニル）－プロピオニル]－3－（S）－イソブチル－2－オキソ－ピペラジン－1－イル}－N－イソプロピル－3－（S）－ナフタレン－2－イル－プロピオンアミド；

2－{4－[2－アセチルアミノ－3－（R）－（4－フルオロフェニル）－プロピオニル]－3－（S）－イソプロピル－2－オキソ－ピペラジン－1－イル}－N－イソプロピル－3－（S）－ナフタレン－2－イル－プロピオンアミド；

シクロプロパンカルボン酸 [2－[2－（S）－シクロプロピルメチル－4－（S）－（1－イソプロピル－カルバモイル－2－ナフタレン－2－イル－エチル）－3－オキソ－ピペラジン－1－イル]－1－（R）－（4－フルオロベンジル）－2－オキソ－エチル]－アミド；

2－{4－[2－アセチルアミノ－3－（R）－（4－クロロフェニル）－プロピオニル]－3－（S）－シクロヘキシルメチル－2－オキソ－ピペラジン－1－イル}－N－イソプロピル－3S－ナフタレン－2－イル－プロピオンアミド；

2－{4－[2－アセチルアミノ－3－（R）－（4－フルオロフェニル）－プロピオニル]－3－（S）－ブチル－2－オキソ－ピペラジン－1－イル}－N－イソプロピル－3－（S）－ナフタレン－2－イル－プロピオンアミド；

2－{4－[2－アセチルアミノ－3－（R）－（4－フルオロフェニル）－プロピオニル]－2－オキソ－3－（S）－プロピル－ピペラジン－1－イル}－N－メチル－3－（S）－ナフタレン－1－イル－プロピオンアミド；

2－{3－（S）－シクロプロピルメチル－4－[3－（R）－（4－フルオロフェニル）－2－（2－メトキシ－アセチルアミノ）－プロピオニル]－2－オキソ－ピペラジン－1－イル}－N－イソプロピル－3－（S）－ナフタレン－2－イル－プロピオンアミド；

2－{3－（S）－シクロプロピルメチル－4－[2－（2，2－ジフルオロ－アセチルアミノ）－3－（R）－（4－フルオロフェニル）－プロピオニル]－2－オキソ－ピペラジン－1－イル}－N－イソプロピル－3－（S）－ナフタレン－2－イル－プロピオンアミド；

2－{4－[2－（2－シアノ－アセチルアミノ）－3－（R）－（4－フルオロフェニル）－プロピオニル]－3－（S）－シクロプロピル－メチル－2－オキソ－ピペラジン－1－イル}－N－イソプロピル－3－（S）－ナフタレン－2－イル－プロピオン

アミド；及び

2 - { 3 - シクロプロピルメチル - 4 - [3 - (R) - (4 - フルオロフェニル) - 2 S - (2 - メチルアミノ - アセチルアミノ) - プロピオニル] - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - イソプロピル - 3 - (S) - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド；

から選択されることを特徴とする前記 1. に記載の化合物。

14. 次から成る群：

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル (mmethyl) - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオン酸メチルエステル；

2 - { 4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル (mmethyl) - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオン酸；

N - [2 - { 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 3 - オキソ - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - イソニコチンアミド；

1 - アミノ - シクロプロパンカルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 3 - オキソ - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド；

1 - メチルアミノ - シクロプロパンカルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 3 - オキソ - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド；

1 - アミノ - シクロプロパンカルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - カルバモイル - エチル] - 3 - オキソ - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド；

1 - メチルアミノ - シクロプロパンカルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 3 - オキソ - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド；

2 - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド；

2 - { 4 - [2 - アセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - メチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド；

2 - { 4 - [2 - アセチルアミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) - プロピオニル] - 3 - メチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド；

2 - { 4 - [2 - アセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド；

2 - { 4 - [2 - アセチルアミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド；

2 - { 4 - [2 - アセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド；

2 - { 4 - [2 - アセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シクロプロピルメチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド

2 - { 4 - [2 - アセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3

－（１－メチルエチル）－２－オキソ－ピペラジン－１－イル}－N－メチル－３－ナフタレン－２－イルプロピオンアミド；

２－{４－[２－アセチルアミノ－３－（４－フルオロフェニル）プロピオニル]－３－（１－メチルエチル）－２－オキソ－ピペラジン－１－イル}－N－シクロプロピル－３－ナフタレン－２－イルプロピオンアミド；

２－{４－[２－アセチルアミノ－３－（４－クロロフェニル）プロピオニル]－３－プロピル－２－オキソ－ピペラジン－１－イル}－N－シクロプロピル－３－ナフタレン－２－イルプロピオンアミド；

２－アミノ－N－{１－（４－クロロベンジル）－２－[４－（２－ナフタレン－２－イル－エチル）－３－オキソ－２－プロピル－ピペラジン－１－イル]－２－オキソ－エチル}－２－メチル－プロピオンアミド；

１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－カルボン酸{１－（４－クロロベンジル）－２－[４－（２－ナフタレン－２－イル－エチル）－３－オキソ－２－プロピル－ピペラジン－１－イル]－２－オキソ－エチル}－アミド；

N－（２－フルオロエチル）－２－{４－[３－（４－フルオロフェニル）－２－イソプロピルアミノ－プロピオニル]－２－オキソ－３－プロピル－ピペラジン－１－イル}－３－ナフタレン－２－イル－プロピオンアミド；

２－{４－[２－エチルアミノ－３－（４－フルオロフェニル）－プロピオニル]－２－オキソ－３－プロピル－ピペラジン－１－イル}－N－（２－フルオロエチル）－３－ナフタレン－２－イル－プロピオンアミド；

２－{４－[２－アミノ－３－（４－フルオロフェニル）－プロピオニル]－２－オキソ－３－プロピル－ピペラジン－１－イル}－N－（２－フルオロエチル）－３－ナフタレン－２－イル－プロピオンアミド；

N－（２－フルオロエチル）－２－{４－[３－（４－フルオロフェニル）－２－メチルアミノ－プロピオニル]－２－オキソ－３－プロピル－ピペラジン－１－イル}－３－ナフタレン－２－イル－プロピオンアミド；

２－{４－[２－アミノ－３－（４－フルオロフェニル）－プロピオニル]－３－エチル－ピペラジン－１－イル}－３－ナフタレン－２－イル－プロピオンアミド；

２－{４－[２－アミノ－３－（４－フルオロフェニル）－プロピオニル]－３－エチル－ピペラジン－１－イル}－N－メチル－３－ナフタレン－２－イル－プロピオンアミド；

２－{４－[２－アミノ－３－（４－フルオロフェニル）－プロピオニル]－３－プロピル－ピペラジン－１－イル}－N－メチル－３－ナフタレン－２－イル－プロピオンアミド；

２－アミノ－１－[４－（２－ジメチルアミノ－１－ナフタレン－２－イルメチル－エチル）－２－プロピル－ピペラジン－１－イル]－３－（４－フルオロフェニル）－プロパン－１－オン；

２－{４－[２－アミノ－３－（４－クロロフェニル）－プロピオニル]－３－エチル－ピペラジン－１－イル}－N－メチル－３－ナフタレン－２－イル－プロピオンアミド；

２－{４－[２－アミノ－３－（４－フルオロフェニル）－プロピオニル]－３－プロピル－ピペラジン－１－イル}－３－（４－クロロフェニル）－N－メチル－プロピオンアミド；

２－{４－[２－アミノ－３－（４－フルオロフェニル）－プロピオニル]－３－プロピル－ピペラジン－１－イル}－３－（２－クロロフェニル）－N－メチル－プロピオンアミド；

２－{４－[２－アミノ－３－（４－フルオロフェニル）－プロピオニル]－３－プロピル－ピペラジン－１－イル}－３－（３－クロロフェニル）－N－メチル－プロピオンアミド；

２－{４－[２－アミノ－３－（４－フルオロフェニル）－プロピオニル]－３－プロピル－ピペラジン－１－イル}－３－（２，４－ジクロロフェニル）－N－メチル－プロ

2- { 4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) - 3- (4-フル

オロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (2 - クロロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 4 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - プチルアミド;

2 - {4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (2 - フルオロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (2 - フルオロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (3 - フルオロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (4 - フルオロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シクロプロピルメチル - ピペラジン - 1 - イル} - N - イソプロピル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - シクロプロピルメチル - ピペラジン - 1 - イル} - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - N - (2 - フルオロエチル) - プロピオンアミド;

2 - {4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - N - イソプロピル - プロピオンアミド; 及び

2 - {4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - フルオロエチル) - プロピオンアミド;

から選択されることを特徴とする前記 1. に記載の化合物。

【0199】

15. 次から成る群:

ピロリジン - 2 - カルボン酸 {1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - [2 - エチル - 4 - (1 - メチル - カルバモイル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソーエチル} - アミド;

2 - [2 - [2 - エチル - 4 - (1 - メチルカルバモイル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチルカルバモイル] - ピロリジン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ;

5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - [2 - エチル - 4 - (1 - メチルカルバモイル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

アゼチジン - 2 - カルボン酸 [2 - [2 - エチル - 4 - (1 - メチルカルバモイル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

アゼチジン - 3 - カルボン酸 [2 - [2 - エチル - 4 - (1 - メチルカルバモイル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

N - [2 - { 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - イソニコチンアミド ;

N - [2 - { 4 - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - エチル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - イソニコチンアミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - エチル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

1 - アミノ - シクロプロパンカルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - エチル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

N - [2 - { 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 - フルオロエチルカルバモイル) - エチル] - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - イソニコチンアミド ;

N - [2 - { 4 - [2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - イソニコチンアミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - { 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - プロピル] - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミド ;

2 - { 4 - [2 - アミノスルホニルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオン] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - { 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - アミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - アミド ;

ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - { 4 - [2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - プロピル - ピペ

ラジン-1-イル} - 2-オキソ-エチル) - アミド ;

N - [2 - { 4 - [2 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル } - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - イソニコチンアミド ;

ピロリジン-2-カルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル } - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド ;

4-アミノ-シクロヘキサカルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル } - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド ;

ピロリジン-2-カルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル } - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド ;

ピロリジン-2-カルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 1-イソプロピルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル } - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド ;

ピロリジン-2-カルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (3-クロロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル } - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド ;

ピロリジン-2-カルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル } - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド ;

ピロリジン-2-カルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (2-クロロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル } - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド ;

ピロリジン-2-カルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル } - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド ;

ピロリジン-2-カルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (4-クロロフェニル) - 1 - (2-フルオロエチルカルバモイル) - エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル } - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド ; ピロリジン-2-カルボン酸 (1 - (4-フルオロベンジル) - 2 - { 4 - [2 - (2-フルオロフェニル) - 1-メチル-カルバモイル-エチル] - 2-メチル-ピペラジン-1-イル } - 2-オキソ-エチル) - アミド ;

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-エチル-ピペラジン-1-イル } - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド ;

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 (cyclopropanecarboxylic acid) { 2 - { 4 - { 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 1-メチル-カルバモイル-エチル] - 2-メチル-ピペラジン-1-イル } - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド ;

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 (cyclopropanecarboxylic acid) { 2 - { 4 - { 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-メチル-ピペラジン-1-イル } - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド ;

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (4-クロロフェニル) - 1 - (2-フルオロエチルカルバモイル) - エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル } - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド ;

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2 - { 4 - [2 - (4-クロロフェニル) - 1 - (2-フルオロエチルカルバモイル) - エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル } - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド ;

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル} - 1- (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド;

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル} - 1- (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド;

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル} - 1- (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド;

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル} - 1- (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド;

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 (1- (4-フルオロベンジル) - 2- {4- [2- (2-フルオロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-メチル-ピペラジン-1-イル} - 2-オキソ-エチル) - アミド;

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1-メチル-カルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル} - 1- (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド;

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル} - 1- (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - アミド;

2- {3-エチル-4- [3- (4-フルオロフェニル) - 2- (2-メトキシ-アセチルアミノ) - プロピオニル] - ピペラジン-1-イル} - N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

[2- [2-エチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル) - ピペラジン-1-イル] - 1- (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - カルバミン酸メチルエステル;

3- (3, 4-ジクロロフェニル) - 2- {4- [3- (4-フルオロフェニル) - 2- (2-メチル-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ) - プロピオニル] - 3-メチル-ピペラジン-1-イル} - N-メチル-プロピオンアミド;

3- (3, 4-ジクロロフェニル) - 2- {4- [3- (4-フルオロフェニル) - 2- (2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ) - プロピオニル] - 3-メチル-ピペラジン-1-イル} - N-メチル-プロピオンアミド;

3- (3, 4-ジクロロフェニル) - 2- {4- [2- (2-ジメチルアミノ-アセチルアミノ) - 3- (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3-メチル-ピペラジン-1-イル} - N-メチル-プロピオンアミド;

2- {4- [3- (4-フルオロフェニル) - 2-メチルアミノ-プロピオニル] - 2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} - 3-ナフタレン-2-イル-N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - プロピオンアミド;

[2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル} - 1- (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - カルバミン酸メチルエステル;

[2- {4- [2- (2-クロロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル} - 1- (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - カルバミン酸メチルエステル;

[2- {4- [2- (4-クロロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル} - 1- (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - カルバミン酸メチルエステル;

[2- {4- [2- (3-クロロフェニル) - 1-メチルカルバモイル-エチル] - 2-プロピル-ピペラジン-1-イル} - 1- (4-フルオロベンジル) - 2-オキソ-エチル] - カルバミン酸メチルエステル;

チル] -カルバミン酸メチルエステル；

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - {4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - N - メチル - プロピオンアミド；

3 - (3 - クロロフェニル) - 2 - {4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - N - メチル - プロピオンアミド；

3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - {4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - N - メチル - プロピオンアミド；

{1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - [4 - (1 - メチルカルバモイル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル} - カルバミン酸メチルエステル；

2 - {4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド；

2 - {4 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチルアミノ - プロピオニル] - 3 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド；

2 - {4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - メチルアミノ - アセチルアミノ) - プロピオニル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル} - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド；及び

[2 - {4 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸メチルエステル；

から選択されることを特徴とする前記 1. に記載の化合物。

【0200】

16. 次から成る群：

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 {1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - {4 - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソ - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 {1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - {4 - [2 - (2 - クロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソ - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 {1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - {4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソ - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 {1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - {4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソ - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 {1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - {4 - [2 - (2 - クロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソ - 2 - シクロプロピルメチル - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 {1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - {4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソ - 2 - シクロプロピルメチル - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 {1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - {4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソ - 2 - シクロプロピルメチル - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 {1 - (4 - クロロベ

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(3-クロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 { 1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(3-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-シ

2- { 4- [2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル] -3-メト

キシメチル－ピペラジン－1－イル}－3－(3－クロロフェニル)－N－メチル－プロ
ピオンアミド；

2－{4－[2－アミノ－3－(4－フルオロフェニル)－プロピオニル]－3－メト
キシメチル－ピペラジン－1－イル}－3－(4－クロロフェニル)－N－メチル－プロ
ピオンアミド；

2－{4－[2－アミノ－3－(4－フルオロフェニル)－プロピオニル]－3－メト
キシメチル－ピペラジン－1－イル}－3－(2, 4－ジクロロフェニル)－N－メチル
－プロピオンアミド；

2－{4－[2－アミノ－3－(4－フルオロフェニル)－プロピオニル]－3－メト
キシメチル－ピペラジン－1－イル}－3－N－メチル－3－ナフタレン－2－イル－プ
ロピオンアミド；

2－{4－[2－アミノ－3－(4－クロロフェニル)－プロピオニル]－3－メトキシ
メチル－ピペラジン－1－イル}－3－(2－クロロフェニル)－N－メチル－プロピ
オンアミド；

2－{4－[2－アミノ－3－(4－クロロフェニル)－プロピオニル]－3－メトキシ
メチル－ピペラジン－1－イル}－3－(3－クロロフェニル)－N－メチル－プロピ
オンアミド；

2－{4－[2－アミノ－3－(4－クロロフェニル)－プロピオニル]－3－メトキシ
メチル－ピペラジン－1－イル}－3－(4－クロロフェニル)－N－メチル－プロピ
オンアミド；

2－{4－[2－アミノ－3－(4－クロロフェニル)－プロピオニル]－3－メトキシ
メチル－ピペラジン－1－イル}－3－(2, 4－ジクロロフェニル)－N－メチル－
プロピオンアミド；

2－{4－[2－アミノ－3－(4－クロロフェニル)－プロピオニル]－3－メトキシ
メチル－ピペラジン－1－イル}－3－N－メチル－3－ナフタレン－2－イル－プロ
ピオンアミド；

2－{4－[2－アミノ－3－(4－フルオロフェニル)－プロピオニル]－3－メト
キシメチル－ピペラジン－1－イル}－3－(2－フルオロフェニル)－N－メチル－プ
ロピオンアミド；

2－{4－[2－アミノ－3－(4－フルオロフェニル)－プロピオニル]－3－メト
キシメチル－ピペラジン－1－イル}－3－(3－フルオロフェニル)－N－メチル－プ
ロピオンアミド；

2－{4－[2－アミノ－3－(4－フルオロフェニル)－プロピオニル]－3－メト
キシメチル－ピペラジン－1－イル}－3－(2－フルオロフェニル)－N－メチル－プ
ロピオンアミド；

2－{4－[2－アミノ－3－(4－フルオロフェニル)－プロピオニル]－3－メト
キシメチル－ピペラジン－1－イル}－3－(2, 4－ジフルオロフェニル)－N－メチ
ル－プロピオンアミド；及び

2－{4－[2－アミノ－3－(4－フルオロフェニル)－プロピオニル]－3－メト
キシメチル－ピペラジン－1－イル}－3－N－メチル－3－ナフタレン－2－イル－プ
ロピオンアミド；

から選択されることを特徴とする前記 1. に記載の化合物。

【0201】

17. 次から成る群：

ピロリジン－2－カルボン酸 {1－(4－フルオロベンジル)－2－[2－メトキシ
メチル－4－(1－メチルカルバモイル－2－ナフタレン－2－イル－エチル)－ピペラ
ジン－1－イル]－2－オキソ－エチル}－アミド；

1－アミノ－シクロプロパンカルボン酸 [2－{4－[2－(3, 4－ジクロロフェニ
ル)－1－メチルカルバモイル－エチル]－2－メトキシメチル－ピペラジン－1－イル
}－1－(4－フルオロベンジル)－2－オキソ－エチル]－アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] アミド；

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシ-メチルピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

{1- (4-フルオロベンジル) -2- [2-メトキシメチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル) -ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -カルバミン酸メチルエステル；

2- {4- [3- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

{1- (4-フルオロ-ベンジル) -2- [2-メトキシメチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン (maphthalen) -2-イル-エチル) -ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -カルバミン酸エチルエステル；

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロ-ベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド；

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチル-カルバモイル-エチル] -2-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロ-ベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド；

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチル-カルバモイル-エチル] -2-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロ-ベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド；

3- (4-クロロフェニル) -2- {4- [3- (4-フルオロフェニル) -2-メチルアミノ-プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-プロピオンアミド；

3- (4-クロロフェニル) -N- (2-フルオロ-エチル) -2- {4- [3- (4-フルオロフェニル) -2-メチルアミノ-プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -プロピオンアミド；及び

3- (4-クロロフェニル) -2- {4- [3- (4-フルオロフェニル) -2-メチルアミノ-プロピオニル] -3-メトキシ-メチル-ピペラジン-1-イル} -N- (2, 2-トリフルオロエチル) -プロピオンアミド；

から選択されることを特徴とする前記 1. に記載の化合物。

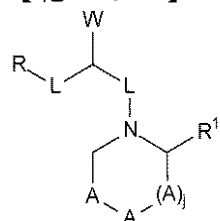
【0202】

18. 次の A および B：

A) 有効量の 1 以上の化合物であって、それら全てのエナンチオマー及びジアステレオマー形態並びにそれらの製薬上許容できる塩を含み、前記化合物が次式を有する化合物：

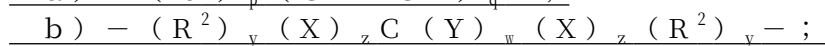
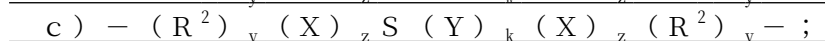
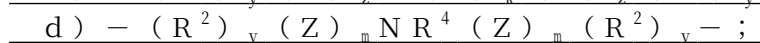
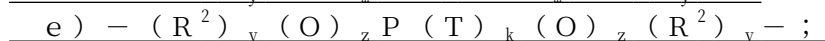
【0203】

【化102】



【0204】

(式中、Lは、連結単位を表し、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択され：

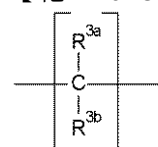


式中、Tは、=O、-OR⁴及びこれらの混合物であり；式中、Xは、-O-、-S-、-NR⁴-であり；Yは、=O、=S、=NR⁴、-R⁴及びこれらの混合物であり；Zは、=N-、-NR⁴-、及びこれらの混合物であり；指数kは0～2であり；指数mは0又は1であり；指数pは0～12であり；指数qは0～3であり；指数wは0～2であり；指数yは0又は1であり；指数zは0又は1であり；

各R²は独立して、次式で表される置換又は非置換メチレン単位であり：

【0205】

【化103】



【0206】

式中、R^{3a}及びR^{3b}はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され：

i) 水素；

ii) 次から成る群から選択されるC₁～C₁₂ヒドロカルビル：

a) C₁～C₁₂直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) C₃～C₁₂置換又は非置換シクロアルキル；

c) C₂～C₁₂直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

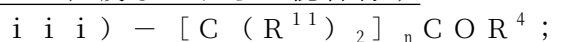
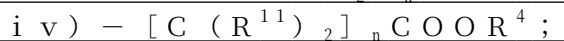
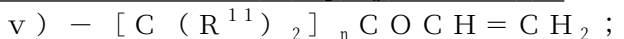
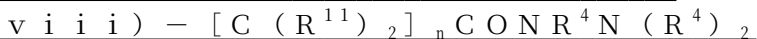
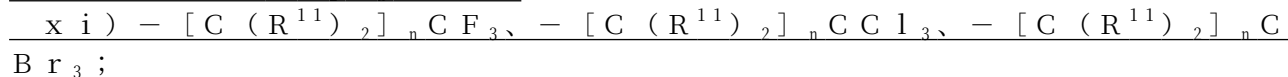
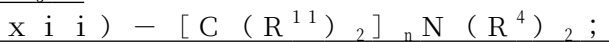
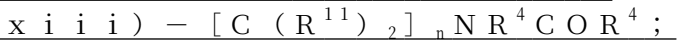
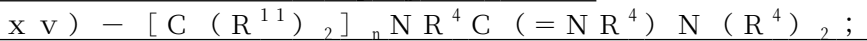
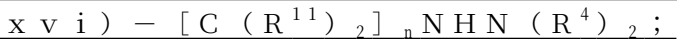
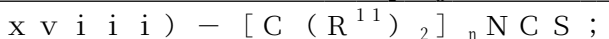
d) C₃～C₁₂置換又は非置換シクロアルケニル；

e) C₆～C₁₂置換又は非置換アリール；

f) C₁～C₁₂置換又は非置換複素環；

g) C₃～C₁₂置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；



$\text{x x i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OCN};$
 $\text{x x i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OCF}_3、- [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OCCl}_3、- [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OCBr}_3;$

$\text{x x i i i}) \text{F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物};$

$\text{x x i v}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_3\text{M};$

$\text{x x v}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OSO}_3\text{M};$

$\text{x x v i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SCN};$

$\text{x x v i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2;$

$\text{x x v i i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_2\text{R}^4;$

$\text{x x i x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)\text{R}^4;$

$\text{x x x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2;$

$\text{x x x i})$ 式 $- [\text{C}(\text{R}^9)_2]_n \text{C}(\text{R}^9)_3$ を有するハロアルキル;

$\text{x x x i i})$ 同一炭素原子からの R^{3a} 及び R^{3b} 単位であって、一緒になって、3～8個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 及び R^{3b} 単位;

$\text{x x x i i i})$ 第1の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位であって、第2の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位と一緒に、3～8個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 又は R^{3b} 単位;

$\text{x x x i v})$ 及びこれらの混合物;

R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり; 各 R^{11} は水素又は R^{10} であり; 指数 n は0～10の値を有し、

R^4 単位は、ヒドロカルビル単位であり、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択され:

i) 水素;

i i) 次から成る群から選択される $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ ヒドロカルビル:

a) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル;

b) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル;

c) $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル;

d) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル;

e) $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換アリール;

f) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換複素環;

g) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール;

h) 及びこれらの混合物;

R は、次から成る群から選択される置換又は非置換ヒドロカルビル単位であり:

a) 非芳香族炭素環;

b) 芳香族炭素環;

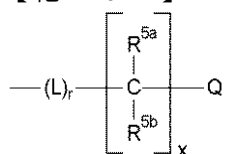
c) 非芳香族複素環;

d) 芳香族複素環;

W は次式を有するペンダント単位であり:

【0207】

【化104】



【0208】

式中、指数 r は0又は1であり、指数 x は0～10であり;

Q は次のものであり:

a) 水素;

b) $-\text{N}(\text{R}^4)_2$;

c) $-OR^4$;

d) 次から成る群から選択される置換又は非置換単位を含む単位:

i) 非芳香族炭素環;

i i) 芳香族炭素環;

i i i) 非芳香族複素環;

i v) 芳香族複素環;

ここで、前記環の数は1～3である;

R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され

i) 水素;

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル:

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル;

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル;

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル;

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル;

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール;

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル (heterocyclyl);

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール (heteroaryl);

h) 及びこれらの混合物;

i i i) $-[C(R^{11})_2]_nCOR^4$;

i v) $-[C(R^{11})_2]_nCOOR^4$;

v) $-[C(R^{11})_2]_nCOCH=CH_2$;

v i) $-[C(R^{11})_2]_nC(=NR^4)N(R^4)_2$;

v i i) $-[C(R^{11})_2]_nCON(R^4)_2$;

v i i i) $-[C(R^{11})_2]_nCONR^4N(R^4)_2$;

i x) $-[C(R^{11})_2]_nCN$;

x) $-[C(R^{11})_2]_nCNO$;

x i) $-[C(R^{11})_2]_nCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCB r_3$;

x i i) $-[C(R^{11})_2]_nN(R^4)_2$;

x i i i) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4COR^4$;

x i v) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4CN$;

x v) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$;

x v i) $-[C(R^{11})_2]_nNHN(R^4)_2$;

x v i i) $-[C(R^{11})_2]_nNHOR^4$;

x v i i i) $-[C(R^{11})_2]_nNCS$;

x i x) $-[C(R^{11})_2]_nNO_2$;

x x) $-[C(R^{11})_2]_nOR^4$;

x x i) $-[C(R^{11})_2]_nOCN$;

x x i i) $-[C(R^{11})_2]_nOCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nOCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nOCB r_3$;

x x i i i) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物;

x x i v) $-[C(R^{11})_2]_nSO_3M$;

x x v) $-[C(R^{11})_2]_nOSO_3M$;

x x v i) $-[C(R^{11})_2]_nSCN$;

x x v i i) $-[C(R^{11})_2]_nSO_2N(R^4)_2$;

x x v i i i) $-[C(R^{11})_2]_nSO_2R^4$;

x x i x) $-[C(R^{11})_2]_nP(O)(OR^4)R^4$;

x x x) $-[C(R^{11})_2]_nP(O)(OR^4)_2$;

x x x i) 式 $-[C(R^9)_2]_nC(R^9)_3$ を有するハロアルキル;

x x x i i) 一緒になって、3～10個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できるR

^{5a} 及び R^{5b} ;

x x x i i i) 及びこれらの混合物 ;

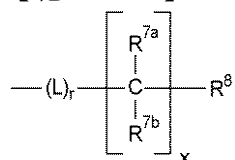
R^1 は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 環状アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルケニル、又は $-[C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ であり ; R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり ; 指数 n は、本明細書において上記で定義されるように $0 \sim 10$ の値を有し ;

A 、 A^1 、及び A^2 は、それぞれの成分が独立して、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(R^6)_2 C(R^6)_2-$ 、 $-CR^6=$ 、 $-N=$ 、 $-NR^6-$ から成る群から選択される環成分であるか、又は 2 つの A 単位が隣接原子もしくは単位と一緒にあって、式 $-N=N-$ 、 $-N-NR^6-$ 、 $-CR^6=N-$ 、 $-C=N-$ 、及びこれらの混合物を有する結合を形成でき ; 指数 j は 0 又は 1 であり ;

R^6 は水素、 R^4 、又は次式を有するペンダント単位 W^1 であり :

【0209】

【化105】



【0210】

式中、指数 r は 0 又は 1 に等しく ;

R^{7a} 及び R^{7b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され

i) 水素 ;

ii) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル :

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル ;

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル ;

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル ;

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル ;

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール ;

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル ;

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール ;

h) 及びこれらの混合物 ;

iii) $-[C(R^{11})_2]_n COR^4$;

iv) $-[C(R^{11})_2]_n COOR^4$;

v) $-[C(R^{11})_2]_n COCH=CH_2$;

vi) $-[C(R^{11})_2]_n C(=NR^4)N(R^4)_2$;

vii) $-[C(R^{11})_2]_n CON(R^4)_2$;

viii) $-[C(R^{11})_2]_n CONR^4N(R^4)_2$;

ix) $-[C(R^{11})_2]_n CN$;

x) $-[C(R^{11})_2]_n CNO$;

xi) $-[C(R^{11})_2]_n CF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_n CCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_n CB_r_3$;

xii) $-[C(R^{11})_2]_n N(R^4)_2$;

xiii) $-[C(R^{11})_2]_n NR^4COR^4$;

xiv) $-[C(R^{11})_2]_n NR^4CN$;

xv) $-[C(R^{11})_2]_n NR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$;

xvi) $-[C(R^{11})_2]_n NHN(R^4)_2$;

xvii) $-[C(R^{11})_2]_n NHOR^4$;

xviii) $-[C(R^{11})_2]_n NCS$;

xix) $-[C(R^{11})_2]_n NO_2$;

$\text{x x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OR}^4$;
 $\text{x x i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OCN}$;
 $\text{x x i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OCF}_3$ 、 $- [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OCCl}_3$ 、 $- [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OCBr}_3$;
 $\text{x x i i i}) \text{F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物}$;
 $\text{x x i v}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_3\text{M}$;
 $\text{x x v}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{OSO}_3\text{M}$;
 $\text{x x v i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SCN}$;
 $\text{x x v i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x x v i i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_2\text{R}^4$;
 $\text{x x i x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)\text{R}^4$;
 $\text{x x x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$;
 $\text{x x x i})$ 式 $- [\text{C}(\text{R}^9)_2]_n \text{C}(\text{R}^9)_3$ を有するハロアルキル ;
 $\text{x x x i i})$ 及びこれらの混合物 ;
 R^8 は次から成る群から選択され ;
 $\text{i})$ 水素 ;
 $\text{i i}) \text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 非芳香族炭素環 ;
 $\text{i i i}) \text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ 芳香族炭素環 ;
 $\text{i v}) \text{C}_1 \sim \text{C}_7$ 非芳香族複素環 ;
 $\text{v}) \text{C}_3 \sim \text{C}_{13}$ 芳香族複素環 ;
 $\text{v i}) - \text{C}(\text{Y})\text{R}^4$;
 $\text{v i i}) - \text{C}(\text{Y})_2\text{R}^4$;
 $\text{v i i i}) - \text{C}(\text{Y})\text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{i x}) - \text{C}(\text{Y})\text{NR}^4\text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x}) - \text{CN}$;
 $\text{x i}) - \text{CNO}$;
 $\text{x i i}) - [\text{C}(\text{R}^9)_2]_n \text{C}(\text{R}^9)_2$;
 $\text{x i i i}) - \text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x i v}) - \text{NR}^4\text{CN}$;
 $\text{x v}) - \text{NR}^4\text{C}(\text{Y})\text{R}^4$;
 $\text{x v i}) - \text{NR}^4\text{C}(\text{Y})\text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x v i i}) - \text{NHN}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x v i i i}) - \text{NHOR}^4$;
 $\text{x i x}) - \text{NCS}$;
 $\text{x x}) - \text{NO}_2$;
 $\text{x x i}) - \text{OR}^4$;
 $\text{x x i i}) - \text{OCN}$;
 $\text{x x i i i}) - \text{OCF}_3$ 、 $- \text{OCCl}_3$ 、 $- \text{OCBr}_3$;
 $\text{x x i v}) - \text{F}$ 、 $- \text{Cl}$ 、 $- \text{Br}$ 、 $- \text{I}$ 、及びこれらの混合物 ;
 $\text{x x v}) - \text{SCN}$;
 $\text{x x v i}) - \text{SO}_3\text{M}$;
 $\text{x x v i i}) - \text{OSO}_3\text{M}$;
 $\text{x x v i i i}) - \text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x x i x}) - \text{SO}_2\text{R}^4$;
 $\text{x x x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)\text{R}^4$;
 $\text{x x x i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$;
 $\text{x x x i i})$ 及びこれらの混合物 ;
各 R^{10} は独立して次から選択され ;
 $\text{i}) - [\text{C}(\text{R}^4)_2]_p (\text{CH}=\text{CH})_q \text{R}^4$; 式中、 p は0～12であり ; q は0～12である ;

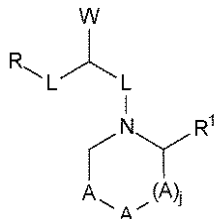
$\text{ii}) - \text{C}(\text{X})\text{R}^4$;
 $\text{iii}) - \text{C}(\text{X})_2\text{R}^4$;
 $\text{iv}) - \text{C}(\text{X})\text{CH}=\text{CH}_2$;
 $\text{v}) - \text{C}(\text{X})\text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{vi}) - \text{C}(\text{X})\text{NR}^4\text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{vii}) - \text{CN}$;
 $\text{viii}) - \text{CNO}$;
 $\text{ix}) - \text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$;
 $\text{x}) - \text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{xi}) - \text{NR}^4\text{CN}$;
 $\text{xii}) - \text{NR}^4\text{C}(\text{X})\text{R}^4$;
 $\text{xiii}) - \text{NR}^4\text{C}(\text{X})\text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{xiv}) - \text{NHN}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{xv}) - \text{NHOR}^4$;
 $\text{xvi}) - \text{NCS}$;
 $\text{xvii}) - \text{NO}_2$;
 $\text{xviii}) - \text{OR}^4$;
 $\text{ixx}) - \text{OCN}$;
 $\text{xx}) - \text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$;
 $\text{xxi}) - \text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 及びこれらの混合物 ;
 $\text{xxii}) - \text{SCN}$;
 $\text{xxiii}) - \text{SO}_3\text{M}$;
 $\text{xxiv}) - \text{OSO}_3\text{M}$;
 $\text{xxv}) - \text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{xxvi}) - \text{SO}_2\text{R}^4$;
 $\text{xxvii}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)\text{R}^4$;
 $\text{xxviii}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$;
 $\text{xxix})$ 及びこれらの混合物 ;
 式中、Mは水素又は塩形成陽イオンである ; 並びに
 B) 1以上の製薬上許容できる賦形剤 ;
 を含むことを特徴とする組成物。

【0211】

19. ヒト及び高等哺乳類における肥満を制御する方法であって、前記方法が、1以上の化合物を含む組成物をヒト又は高等哺乳類に投与する工程を含み、前記化合物は、それら全てのエナンチオマー及びジアステレオマー形態並びにそれらの製薬上許容できる塩を含み、前記化合物が次式の構造 :

【0212】

【化106】



【0213】

式中、Lは、連結単位を表し、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択され :

$\text{a}) - (\text{R}^2)_p(\text{CH}=\text{CH})_q-$;
 $\text{b}) - (\text{R}^2)_y(\text{X})_z\text{C}(\text{Y})_w(\text{X})_z(\text{R}^2)_y-$;
 $\text{c}) - (\text{R}^2)_y(\text{X})_z\text{S}(\text{Y})_k(\text{X})_z(\text{R}^2)_y-$; $\text{d}) - (\text{R}^2)_y(\text{Z})_m\text{NR}^4$

$(Z)_m(R^2)_y-$;

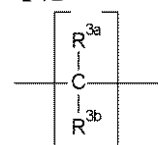
$e)-(R^2)_y(O)_zP(T)_k(O)_z(R^2)_y-$;

式中、Tは、 $=O$ 、 $-OR^4$ 及びこれらの混合物であり；式中、Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ であり；Yは、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^4$ 、 $-R^4$ 及びこれらの混合物であり；Zは、 $=N-$ 、 $-NR^4-$ 、及びこれらの混合物であり；指数kは0～2であり；指数mは0又は1であり；指数pは0～12であり；指数qは0～3であり；指数wは0～2であり；指数yは0又は1であり；指数zは0又は1であり；

各 R^2 は独立して、次式で表される置換又は非置換メチレン単位であり：

【0214】

【化107】



【0215】

式中、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され：

i) 水素；

ii) 次から成る群から選択される $C_1\sim C_{12}$ ヒドロカルビル：

a) $C_1\sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3\sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2\sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3\sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6\sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1\sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；

g) $C_3\sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

iii) $-[C(R^{11})_2]_nCOR^4$ ；

iv) $-[C(R^{11})_2]_nCOOR^4$ ；

v) $-[C(R^{11})_2]_nCOCH=CH_2$ ；

vi) $-[C(R^{11})_2]_nC(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

vii) $-[C(R^{11})_2]_nCON(R^4)_2$ ；

viii) $-[C(R^{11})_2]_nCONR^4N(R^4)_2$ ；

ix) $-[C(R^{11})_2]_nCN$ ；

x) $-[C(R^{11})_2]_nCNO$ ；

xi) $-[C(R^{11})_2]_nCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCB r_3$ ；

xii) $-[C(R^{11})_2]_nN(R^4)_2$ ；

xiii) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4COR^4$ ；

xiv) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4CN$ ；

xv) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

xvi) $-[C(R^{11})_2]_nNHN(R^4)_2$ ；

xvii) $-[C(R^{11})_2]_nNHOR^4$ ；

xviii) $-[C(R^{11})_2]_nNCS$ ；

xix) $-[C(R^{11})_2]_nNO_2$ ； xx) $-[C(R^{11})_2]_nOR^4$ ；

xxi) $-[C(R^{11})_2]_nOCN$ ；

xxii) $-[C(R^{11})_2]_nOCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nOCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nOCBr_3$ ；

xxiii) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；

xxiv) $-[C(R^{11})_2]_nSO_3M$ ；

xxv) $-[C(R^{11})_2]_nOSO_3M$ ；

$\text{x x v i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SCN};$

$\text{x x v i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2;$

$\text{x x v i i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{SO}_2\text{R}^4;$

$\text{x x i x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)\text{R}^4;$

$\text{x x x}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2;$

$\text{x x x i})$ 式 $-\text{[C}(\text{R}^9)_2]_n \text{C}(\text{R}^9)_3$ を有するハロアルキル;

$\text{x x x i i})$ 同一炭素原子からの R^{3a} 及び R^{3b} 単位であって、一緒になって、3～8個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 及び R^{3b} 単位;

$\text{x x x i i i})$ 第1の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位であって、第2の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位と一緒に、3～8個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 又は R^{3b} 単位;

$\text{x x x i v})$ 及びこれらの混合物;

R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり; 各 R^{11} は水素又は R^{10} であり; 指数 n は0～10の値を有し、

R^4 単位は、ヒドロカルビル単位であり、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択され:

i) 水素;

i i) 次から成る群から選択される $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ ヒドロカルビル:

a) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル;

b) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル;

c) $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル;

d) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル;

e) $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換アリール;

f) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換複素環;

g) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール;

h) 及びこれらの混合物;

R は、次から成る群から選択される置換又は非置換ヒドロカルビル単位であり:

a) 非芳香族炭素環;

b) 芳香族炭素環;

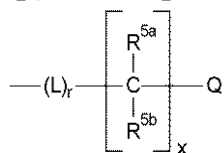
c) 非芳香族複素環;

d) 芳香族複素環;

W は次式を有するペンダント単位であり:

【0216】

【化108】



【0217】

式中、指数 r は0又は1であり、指数 x は0～10であり;

Q は次のものであり:

a) 水素;

b) $-\text{N}(\text{R}^4)_2$;

c) $-\text{OR}^4$;

d) 次から成る群から選択される置換又は非置換単位を含む単位:

i) 非芳香族炭素環;

i i) 芳香族炭素環;

i i i) 非芳香族複素環;

i v) 芳香族複素環;

ここで、前記環の数は1～3である；

R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され

i) 水素；

ii) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル；

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

iii) $- [C(R^{11})_2]_n COR^4$ ；

iv) $- [C(R^{11})_2]_n COOR^4$ ；

v) $- [C(R^{11})_2]_n COCH=CH_2$ ；

vi) $- [C(R^{11})_2]_n C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

vii) $- [C(R^{11})_2]_n CON(R^4)_2$ ；

viii) $- [C(R^{11})_2]_n CONR^4N(R^4)_2$ ；

ix) $- [C(R^{11})_2]_n CN$ ；

x) $- [C(R^{11})_2]_n CNO$ ；

xi) $- [C(R^{11})_2]_n CF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CBr_3$ ；

xii) $- [C(R^{11})_2]_n N(R^4)_2$ ；

xiii) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4COR^4$ ；

xiv) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4CN$ ；

xv) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

xvi) $- [C(R^{11})_2]_n NHN(R^4)_2$ ；

xvii) $- [C(R^{11})_2]_n HOR^4$ ；

xviii) $- [C(R^{11})_2]_n NCS$ ；

xix) $- [C(R^{11})_2]_n NO_2$ ；

xx) $- [C(R^{11})_2]_n OR^4$ ；

xxi) $- [C(R^{11})_2]_n OCN$ ；

xxii) $- [C(R^{11})_2]_n OCF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCB r_3$ ；

xxiii) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；

xxiv) $- [C(R^{11})_2]_n SO_3M$ ；

xxv) $- [C(R^{11})_2]_n OSO_3M$ ；

xxvi) $- [C(R^{11})_2]_n SCN$ ；

xxvii) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2N(R^4)_2$ ；

xxviii) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2R^4$ ；

xxix) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$ ；

xxx) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$ ；

xxxi) 式 $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル；

xxxii) 一緒になって、3～10個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{5a} 及び R^{5b} ；

xxxiii) 及びこれらの混合物；

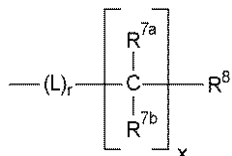
R^1 は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 環状アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルケニル、又は $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ であり； R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；指数 n は、本明細書において上記で定義されるように0～10の値を有し；

A 、 A^1 、及び A^2 は、それぞれの成分が独立して、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(R^6)_2C(R^6)_2-$ 、 $-CR^6=$ 、 $-N=$ 、 $-NR^6-$ から成る群から選択される環成分であるか、又は 2 つの A 単位が隣接原子もしくは単位と一緒にあって、式 $-N=N-$ 、 $-N-NR^6-$ 、 $-CR^6=N-$ 、 $-C=N-$ 、及びこれらの混合物を有する結合を形成でき；指数 j は 0 又は 1 であり；

R^6 は水素、 R^4 、又は次式を有するペンダント単位 W^1 であり：

【0218】

【化109】



【0219】

式中、指数 r は 0 又は 1 に等しく；

R^{7a} 及び R^{7b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され

i) 水素；

ii) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル：

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

iii) $-[C(R^{11})_2]_nCOR^4$ ；

iv) $-[C(R^{11})_2]_nCOOR^4$ ；

v) $-[C(R^{11})_2]_nCOCH=CH_2$ ；

vi) $-[C(R^{11})_2]_nC(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

vii) $-[C(R^{11})_2]_nCON(R^4)_2$ ；

viii) $-[C(R^{11})_2]_nCONR^4N(R^4)_2$ ；

ix) $-[C(R^{11})_2]_nCN$ ；

x) $-[C(R^{11})_2]_nCNO$ ；

xi) $-[C(R^{11})_2]_nCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nCB r_3$ ；

xii) $-[C(R^{11})_2]_nN(R^4)_2$ ；

xiii) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4COR^4$ ；

xiv) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4CN$ ；

xv) $-[C(R^{11})_2]_nNR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

xvi) $-[C(R^{11})_2]_nNHN(R^4)_2$ ；

xvii) $-[C(R^{11})_2]_nNHOR^4$ ；

xviii) $-[C(R^{11})_2]_nNC S$ ；

xix) $-[C(R^{11})_2]_nNO_2$ ；

xx) $-[C(R^{11})_2]_nOR^4$ ；

xxi) $-[C(R^{11})_2]_nOCN$ ；

xxii) $-[C(R^{11})_2]_nOCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nOCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_nOCB r_3$ ；

xxiii) F 、 Cl 、 $B r$ 、 I 、及びこれらの混合物；

xxiv) $-[C(R^{11})_2]_nSO_3M$ ；

$\underline{\text{x x v}) - [C(R^{11})_2]_n \text{O S O}_3 \text{M};}$
 $\underline{\text{x x v i}) - [C(R^{11})_2]_n \text{S C N};}$
 $\underline{\text{x x v i i}) - [C(R^{11})_2]_n \text{S O}_2 \text{N}(R^4)_2;}$
 $\underline{\text{x x v i i i}) - [C(R^{11})_2]_n \text{S O}_2 \text{R}^4;}$
 $\underline{\text{x x i x}) - [C(R^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{O R}^4) \text{R}^4;}$
 $\underline{\text{x x x}) - [C(R^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{O R}^4)_2;}$
 $\underline{\text{x x x i}) \text{式} - [C(R^9)_2]_n \text{C}(R^9)_3 \text{を有するハロアルキル};}$
 $\underline{\text{x x x i i}) \text{及びこれらの混合物};}$
 $\underline{\text{R}^8 \text{は次から成る群から選択され};}$
 $\underline{\text{i}) \text{水素};}$
 $\underline{\text{i i}) C}_3 \sim \text{C}_8 \text{非芳香族炭素環};}$
 $\underline{\text{i i i}) C}_6 \sim \text{C}_{14} \text{芳香族炭素環};}$
 $\underline{\text{i v}) C}_1 \sim \text{C}_7 \text{非芳香族複素環};}$
 $\underline{\text{v}) C}_3 \sim \text{C}_{13} \text{芳香族複素環};}$
 $\underline{\text{v i}) - C(Y) \text{R}^4;}$
 $\underline{\text{v i i}) - C(Y)_2 \text{R}^4;}$
 $\underline{\text{v i i i}) - C(Y) \text{N}(R^4)_2;}$
 $\underline{\text{i x}) - C(Y) \text{N R}^4 \text{N}(R^4)_2;}$
 $\underline{\text{x}) - \text{C N};}$
 $\underline{\text{x i}) - \text{C N O};}$
 $\underline{\text{x i i}) - [C(R^9)_2] \text{C}(R^9)_2;}$
 $\underline{\text{x i i i}) - \text{N}(R^4)_2;}$
 $\underline{\text{x i v}) - \text{N R}^4 \text{C N};}$
 $\underline{\text{x v}) - \text{N R}^4 \text{C}(Y) \text{R}^4;}$
 $\underline{\text{x v i}) - \text{N R}^4 \text{C}(Y) \text{N}(R^4)_2;}$
 $\underline{\text{x v i i}) - \text{N H N}(R^4)_2;}$
 $\underline{\text{x v i i i}) - \text{N H O R}^4;}$
 $\underline{\text{x i x}) - \text{N C S};}$
 $\underline{\text{x x}) - \text{N O}_2;}$
 $\underline{\text{x x i}) - \text{O R}^4;}$
 $\underline{\text{x x i i}) - \text{O C N};}$
 $\underline{\text{x x i i i}) - \text{O C F}_3、-\text{O C C l}_3、-\text{O C B r}_3;}$
 $\underline{\text{x x i v}) - \text{F}、-\text{C l}、-\text{B r}、-\text{I}、\text{及びこれらの混合物};}$
 $\underline{\text{x x v}) - \text{S C N};}$
 $\underline{\text{x x v i}) - \text{S O}_3 \text{M};}$
 $\underline{\text{x x v i i}) - \text{O S O}_3 \text{M};}$
 $\underline{\text{x x v i i i}) - \text{S O}_2 \text{N}(R^4)_2;}$
 $\underline{\text{x x i x}) - \text{S O}_2 \text{R}^4;}$
 $\underline{\text{x x x}) - [C(R^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{O R}^4) \text{R}^4;}$
 $\underline{\text{x x x i}) - [C(R^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{O R}^4)_2;}$
 $\underline{\text{x x x i i}) \text{及びこれらの混合物};}$
 $\underline{\text{各 R}^{10} \text{は独立して次から選択され};}$
 $\underline{\text{i}) - [C(R^4)_2]_p (\text{C H}=\text{C H})_q \text{R}^4; \text{式中、p は } 0 \sim 1 \text{ 2 であり; q は } 0 \sim 1 \text{ 2 である};}$
 $\underline{\text{i i}) - C(X) \text{R}^4;}$
 $\underline{\text{i i i}) - C(X)_2 \text{R}^4;}$
 $\underline{\text{i v}) - C(X) \text{C H}=\text{C H}_2;}$
 $\underline{\text{v}) - C(X) \text{N}(R^4)_2;}$
 $\underline{\text{v i}) - C(X) \text{N R}^4 \text{N}(R^4)_2;}$
 $\underline{\text{v i i}) - \text{C N};}$

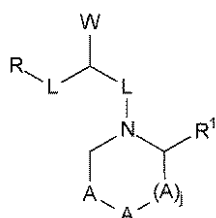
$\text{v i i i}) - \text{C N O};$
 $\text{i x}) - \text{C F}_3, - \text{C C l}_3, - \text{C B r}_3;$
 $\text{x}) - \text{N}(\text{R}^4)_2;$
 $\text{x i}) - \text{N R}^4 \text{C N};$
 $\text{x i i}) - \text{N R}^4 \text{C}(\text{X}) \text{R}^4;$
 $\text{x i i i}) - \text{N R}^4 \text{C}(\text{X}) \text{N}(\text{R}^4)_2;$
 $\text{x i v}) - \text{N H N}(\text{R}^4)_2;$
 $\text{x v}) - \text{N H O R}^4;$
 $\text{x v i}) - \text{N C S};$
 $\text{x v i i}) - \text{N O}_2;$
 $\text{x v i i i}) - \text{O R}^4;$
 $\text{x i x}) - \text{O C N};$
 $\text{x x}) - \text{O C F}_3, - \text{O C C l}_3, - \text{O C B r}_3;$
 $\text{x x i}) - \text{F}, - \text{C l}, - \text{B r}, - \text{I}$ 及びこれらの混合物;
 $\text{x x i i}) - \text{S C N};$
 $\text{x x i i i}) - \text{S O}_3 \text{M};$
 $\text{x x i v}) - \text{O S O}_3 \text{M};$
 $\text{x x v}) - \text{S O}_2 \text{N}(\text{R}^4)_2;$
 $\text{x x v i}) - \text{S O}_2 \text{R}^4;$
 $\text{x x v i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{O R}^4) \text{R}^4;$
 $\text{x x v i i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n \text{P}(\text{O})(\text{O R}^4)_2;$
 $\text{x x i x})$ 及びこれらの混合物;
 式中、Mは水素又は塩形成陽イオンである;
 を有することを特徴とする方法。

【0220】

20. ヒト及び高等哺乳類における食欲を制御する方法であって、前記方法が、1以上の化合物を含む組成物をヒト又は高等哺乳類に投与する工程を含み、前記化合物が、それら全てのエナンチオマー及びジアステレオマー形態並びにそれらの製薬上許容できる塩を含み、前記化合物が次式の構造：

【0221】

【化110】



【0222】

式中、Lは、連結単位を表し、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択され：

- $\text{a}) - (\text{R}^2)_p (\text{C H} = \text{C H})_q -;$
 $\text{b}) - (\text{R}^2)_y (\text{X})_z \text{C}(\text{Y})_w (\text{X})_z (\text{R}^2)_y -;$
 $\text{c}) - (\text{R}^2)_y (\text{X})_z \text{S}(\text{Y})_k (\text{X})_z (\text{R}^2)_y -;$
 $\text{d}) - (\text{R}^2)_y (\text{Z})_m \text{N R}^4 (\text{Z})_m (\text{R}^2)_y -;$
 $\text{e}) - (\text{R}^2)_y (\text{O})_z \text{P}(\text{T})_k (\text{O})_z (\text{R}^2)_y -;$

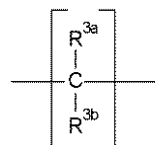
式中、Tは、 $= \text{O}$ 、 $- \text{O R}^4$ 及びこれらの混合物であり；式中、Xは、 $- \text{O} -$ 、 $- \text{S} -$ 、 $- \text{N R}^4 -$ であり；Yは、 $= \text{O}$ 、 $= \text{S}$ 、 $= \text{N R}^4$ 、 $- \text{R}^4$ 及びこれらの混合物であり；Zは、 $= \text{N} -$ 、 $- \text{N R}^4 -$ 、及びこれらの混合物であり；指数kは0～2であり；指数mは0又は1であり；指数pは0～12であり；指数qは0～3であり；指数wは0～2であ

り；指数 y は 0 又は 1 であり；指数 z は 0 又は 1 であり；

各 R^2 は独立して、次式で表される置換又は非置換メチレン単位であり：

【0 2 2 3】

【化 1 1 1】



【0 2 2 4】

式中、 R^{3a} 及び R^{3b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され：

i) 水素；

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル：

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

i i i) $-[C(R^{11})_2]_n COR^4$ ；

i v) $-[C(R^{11})_2]_n COOR^4$ ；

v) $-[C(R^{11})_2]_n COCH=CH_2$ ；

v i) $-[C(R^{11})_2]_n C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

v i i) $-[C(R^{11})_2]_n CON(R^4)_2$ ；

v i i i) $-[C(R^{11})_2]_n CONR^4N(R^4)_2$ ；

i x) $-[C(R^{11})_2]_n CN$ ；

x) $-[C(R^{11})_2]_n CNO$ ；

x i) $-[C(R^{11})_2]_n CF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_n CCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_n CBr_3$ ；

x i i) $-[C(R^{11})_2]_n N(R^4)_2$ ；

x i i i) $-[C(R^{11})_2]_n NR^4COR^4$ ；

x i v) $-[C(R^{11})_2]_n NR^4CN$ ；

x v) $-[C(R^{11})_2]_n NR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

x v i) $-[C(R^{11})_2]_n NHN(R^4)_2$ ；

x v i i) $-[C(R^{11})_2]_n NHOR^4$ ；

x v i i i) $-[C(R^{11})_2]_n NCS$ ；

x i x) $-[C(R^{11})_2]_n NO_2$ ；

x x) $-[C(R^{11})_2]_n OR^4$ ；

x x i) $-[C(R^{11})_2]_n OCN$ ；

x x i i) $-[C(R^{11})_2]_n OCF_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_n OCCl_3$ 、 $-[C(R^{11})_2]_n OCB r_3$ ；

x x i i i) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；

x x i v) $-[C(R^{11})_2]_n SO_3M$ ；

x x v) $-[C(R^{11})_2]_n OSO_3M$ ；

x x v i) $-[C(R^{11})_2]_n SCN$ ；

x x v i i) $-[C(R^{11})_2]_n SO_2N(R^4)_2$ ；

x x v i i i) $-[C(R^{11})_2]_n SO_2R^4$ ；

x x i x) $-[C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$ ；

x x x) $-[C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$ ；

x x x i) 式 $-[C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル；

x x x i i) 同一炭素原子からの R^{3a} 及び R^{3b} 単位であって、一緒になって、3～8 個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 及び R^{3b} 単位；

x x x i i i) 第 1 の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位であって、第 2 の R^2 単位からの R^{3a} 又は R^{3b} 単位と一緒に、3～8 個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{3a} 又は R^{3b} 単位；

x x x i v) 及びこれらの混合物；

R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；各 R^{11} は水素又は R^{10} であり；指数 n は 0～10 の値を有し、

R^4 単位は、ヒドロカルビル単位であり、それらのそれぞれは独立して、次から成る群から選択され；

i) 水素；

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル；

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換複素環；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

R は、次から成る群から選択される置換又は非置換ヒドロカルビル単位であり；

a) 非芳香族炭素環；

b) 芳香族炭素環；

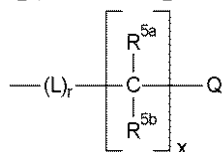
c) 非芳香族複素環；

d) 芳香族複素環；

W は次式を有するペンダント単位であり；

【0 2 2 5】

【化 1 1 2】



【0 2 2 6】

式中、指数 r は 0 又は 1 であり、指数 x は 0～10 であり；

Q は次のものであり；

a) 水素；

b) $\text{---N}(R^4)_2$ ；

c) ---OR^4 ；

d) 次から成る群から選択される置換又は非置換単位を含む単位；

i) 非芳香族炭素環；

i i) 芳香族炭素環；

i i i) 非芳香族複素環；

i v) 芳香族複素環；

ここで、前記環の数は 1～3 である；

R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され

i) 水素；

i i) 次から成る群から選択される $C_1 \sim C_{12}$ ヒドロカルビル；

a) $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $C_6 \sim C_{12}$ 置換又は非置換アリール； f) $C_1 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル；

g) $C_3 \sim C_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

i i i) $- [C(R^{11})_2]_n CO R^4$ ；

i v) $- [C(R^{11})_2]_n COOR^4$ ；

v) $- [C(R^{11})_2]_n COCH=CH_2$ ；

v i) $- [C(R^{11})_2]_n C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

v i i) $- [C(R^{11})_2]_n CON(R^4)_2$ ；

v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n CONR^4N(R^4)_2$ ；

i x) $- [C(R^{11})_2]_n CN$ ；

x) $- [C(R^{11})_2]_n CNO$ ；

x i) $- [C(R^{11})_2]_n CF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n CBr_3$ ；

x i i) $- [C(R^{11})_2]_n N(R^4)_2$ ；

x i i i) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4COR^4$ ；

x i v) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4CN$ ；

x v) $- [C(R^{11})_2]_n NR^4C(=NR^4)N(R^4)_2$ ；

x v i) $- [C(R^{11})_2]_n NHN(R^4)_2$ ；

x v i i) $- [C(R^{11})_2]_n NHOR^4$ ；

x v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n NCS$ ；

x i x) $- [C(R^{11})_2]_n NO_2$ ；

x x) $- [C(R^{11})_2]_n OR^4$ ；

x x i) $- [C(R^{11})_2]_n OCN$ ；

x x i i) $- [C(R^{11})_2]_n OCF_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCCl_3$ 、 $- [C(R^{11})_2]_n OCB r_3$ ；

x x i i i) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；

x x i v) $- [C(R^{11})_2]_n SO_3M$ ；

x x v) $- [C(R^{11})_2]_n OSO_3M$ ；

x x v i) $- [C(R^{11})_2]_n SCN$ ；

x x v i i) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2N(R^4)_2$ ；

x x v i i i) $- [C(R^{11})_2]_n SO_2R^4$ ；

x x i x) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$ ；

x x x) $- [C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$ ；

x x x i) 式 $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル；

x x x i i) 一緒になって、3～10個の原子を含む炭素環又は複素環を形成できる R^{5a} 及び R^{5b} ；

x x x i i i) 及びこれらの混合物；

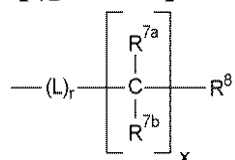
R^1 は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 環状アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルケニル、又は $- [C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ であり； R^9 は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、及びこれらの混合物であり；指数 n は、本明細書において上記で定義されるように 0～10 の値を有し；

A 、 A^1 、及び A^2 は、それぞれの成分が独立して、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(R^6)_2C(R^6)_2-$ 、 $-CR^6=$ 、 $-N=$ 、 $-NR^6-$ から成る群から選択される環成分であるか、又は 2 つの A 単位が隣接原子もしくは単位と一緒に、式 $-N=N-$ 、 $-N-NR^6-$ 、 $-CR^6=N-$ 、 $-C=N-$ 、及びこれらの混合物を有する結合を形成でき；指数 j は 0 又は 1 であり；

R^6 は水素、 R^4 、又は次式を有するペンダント単位 W^1 であり：

【0227】

【化113】



【0228】

式中、指数 r は 0 又は 1 に等しく；

R^{7a} 及び R^{7b} はそれぞれ独立して、次から成る群から選択され

i) 水素；

ii) 次から成る群から選択される $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ ヒドロカルビル；

a) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルキル；

b) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルキル；

c) $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ 直鎖又は分枝鎖の、置換又は非置換アルケニル；

d) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換シクロアルケニル；

e) $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換アリール；

f) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換ヘテロシクリル；

g) $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$ 置換又は非置換ヘテロアリール；

h) 及びこれらの混合物；

iii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{COR}^4$ ；

iv) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{COOR}^4$ ；

v) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{COCH=CH}_2$ ；

vi) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{C(=NR}^4)\text{N(R}^4)_2$ ；

vii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{CON(R}^4)_2$ ；

viii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{CONR}^4\text{N(R}^4)_2$ ；

ix) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{CN}$ ；

x) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{CNO}$ ；

xi) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{CF}_3$ 、 $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{CCl}_3$ 、 $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{CBr}_3$ ；

xii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{N(R}^4)_2$ ；

xiii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{NR}^4\text{COR}^4$ ；

xiv) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{NR}^4\text{CN}$ ；

xv) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{NR}^4\text{C(=NR}^4)\text{N(R}^4)_2$ ；

xvi) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{NHN(R}^4)_2$ ；

xvii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{NHOR}^4$ ；

xviii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{NCS}$ ；

xix) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{NO}_2$ ；

xx) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{OR}^4$ ；

xxi) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{OCN}$ ；

xxii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{OCF}_3$ 、 $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{OCCl}_3$ 、 $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{OCBr}_3$ ；

xxiii) F、Cl、Br、I、及びこれらの混合物；

xxiv) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{SO}_3\text{M}$ ；

xxv) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{OSO}_3\text{M}$ ；

xxvi) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{SCN}$ ；

xxvii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{SO}_2\text{N(R}^4)_2$ ；

xxviii) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{SO}_2\text{R}^4$ ；

xxix) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{P(O)(OR}^4)\text{R}^4$ ；

xxx) $\text{---[C(R}^{11})_2]_n\text{P(O)(OR}^4)_2$ ；

x x x i) 式 - $[C(R^9)_2]_n C(R^9)_3$ を有するハロアルキル ;

x x x i i) 及びこれらの混合物 ;

R^8 は次から成る群から選択され ;

i) 水素 ;

i i) $C_3 \sim C_8$ 非芳香族炭素環 ;

i i i) $C_6 \sim C_{14}$ 芳香族炭素環 ;

i v) $C_1 \sim C_7$ 非芳香族複素環 ;

v) $C_3 \sim C_{13}$ 芳香族複素環 ;

v i) $-C(Y)R^4$;

v i i) $-C(Y)_2R^4$;

v i i i) $-C(Y)N(R^4)_2$;

i x) $-C(Y)NR^4N(R^4)_2$;

x) $-CN$;

x i) $-CNO$;

x i i) $-[C(R^9)_2]C(R^9)_2$;

x i i i) $-N(R^4)_2$;

x i v) $-NR^4CN$;

x v) $-NR^4C(Y)R^4$;

x v i) $-NR^4C(Y)N(R^4)_2$;

x v i i) $-NHN(R^4)_2$;

x v i i i) $-NHOR^4$;

x i x) $-NCS$;

x x) $-NO_2$;

x x i) $-OR^4$;

x x i i) $-OCN$;

x x i i i) $-OCF_3$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$;

x x i v) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、及びこれらの混合物 ;

x x v) $-SCN$;

x x v i) $-SO_3M$;

x x v i i) $-OSO_3M$;

x x v i i i) $-SO_2N(R^4)_2$;

x x i x) $-SO_2R^4$;

x x x) $-[C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)R^4$;

x x x i) $-[C(R^{11})_2]_n P(O)(OR^4)_2$;

x x x i i) 及びこれらの混合物 ;

各 R^{10} は独立して次から選択され ;

i) $-[C(R^4)_2]_p (CH=CH)_q R^4$; 式中、 p は 0 ~ 12 であり ; q は 0 ~ 12 である ;

i i) $-C(X)R^4$;

i i i) $-C(X)_2R^4$;

i v) $-C(X)CH=CH_2$;

v) $-C(X)N(R^4)_2$;

v i) $-C(X)NR^4N(R^4)_2$;

v i i) $-CN$;

v i i i) $-CNO$;

i x) $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$;

x) $-N(R^4)_2$;

x i) $-NR^4CN$;

x i i) $-NR^4C(X)R^4$;

x i i i) $-NR^4C(X)N(R^4)_2$;

$\text{x i v}) - \text{NHN}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x v}) - \text{NHOR}^4$;
 $\text{x v i}) - \text{NCS}$;
 $\text{x v i i}) - \text{NO}_2$;
 $\text{x v i i i}) - \text{OR}^4$;
 $\text{x i x}) - \text{OCN}$;
 $\text{x x}) - \text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$;
 $\text{x x i}) - \text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 及びこれらの混合物 ;
 $\text{x x i i}) - \text{SCN}$;
 $\text{x x i i i}) - \text{SO}_3\text{M}$;
 $\text{x x i v}) - \text{OSO}_3\text{M}$;
 $\text{x x v}) - \text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$;
 $\text{x x v i}) - \text{SO}_2\text{R}^4$;
 $\text{x x v i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)\text{R}^4$;
 $\text{x x v i i i}) - [\text{C}(\text{R}^{11})_2]_n\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$;
 $\text{x x i x})$ 及びこれらの混合物 ;
 式中、Mは水素又は塩形成陽イオンである ;
 を有することを特徴とする方法。

【0229】

21. ヒトの1以上のMCH-4媒介疾患を制御する方法であって、前記疾患が、インスリン耐性、グルコース不耐性、2型糖尿病、冠動脈疾患、血圧上昇、高血圧、異脂肪血症、子宮内膜癌、子宮頸部癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、胆嚢癌、結腸癌、生理不順、多毛症、不妊症、胆嚢疾患、拘束型肺疾患、睡眠時無呼吸症、痛風、変形性関節症、及び血栓塞栓症から成る群から選択され、前記方法が、前記1.に記載の1以上の化合物を含む組成物をヒトに投与する工程を含むこと特徴とする方法。

【0230】

22. ヒトの1以上のMCH-4媒介疾患を制御する方法であって、前記疾患が、行動疾患、記憶疾患及び学習疾患、心臓血管機能、炎症、敗血症、心臓性及び血液量減少性ショック、性的機能不全、ペニスの勃起、筋萎縮、神経成長及び修復、子宮内胎児成長から成る群から選択され、前記方法が、前記1.に記載の1以上の化合物を含む組成物をヒトに投与する工程を含む事の特徴とする方法。

【0231】

23. ヒトの1以上の疾患を制御する方法であって、前記疾患が、行動疾患、記憶疾患及び学習疾患、心臓血管機能、炎症、敗血症、心臓性及び血液量減少性ショック、性的機能不全、ペニスの勃起、筋萎縮、神経成長及び修復、子宮内胎児成長から成る群から選択され、前記方法が、有効量のMC-3及び／又はMC-4受容体リガンドをヒトに投与する工程を含み、前記リガンドが受容体拮抗物質として作用し、前記リガンドが前記1.に記載の化合物であることを特徴とする方法。

【0232】

24. ヒトの1以上の疾患を制御する方法であって、前記疾患が、インスリン耐性、グルコース不耐性、2型糖尿病、冠動脈疾患、血圧上昇、高血圧、異脂肪血症、子宮内膜癌、子宮頸部癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、胆嚢癌、結腸癌、生理不順、多毛症、不妊症、胆嚢疾患、拘束型肺疾患、睡眠時無呼吸症、痛風、変形性関節症、及び血栓塞栓症から成る群から選択され、前記方法が、有効量のMC-3及び／又はMC-4受容体リガンドをヒトに投与する工程を含み、前記リガンドが受容体拮抗物質として作用し、前記リガンドが前記1.に記載の化合物であることを特徴とする方法。

【実施例】

【0233】

(実施例1)

2- {3-アリル-4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル

]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド (9)

【0234】

(S, S)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタ-4-エノイルアミノ)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (1) の調製: 2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタ-4-エン酸 (3.8 g、18.0 mmol) 及び 2-(S)-アミノ-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (4.1 g、18.0 mmol) の DMF (40 mL) 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.1 g、23.4 mmol)、N-メチルモルホリン (9.1 g、90.0 mmol) 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (4.5 g、23.4 mmol) を連続的に添加し、反応混合物を 3 時間攪拌する。反応物を水性 NH_4Cl でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣をシリカゲル (ヘキサン/酢酸エチル、1:1) で精製し、6.4 g (84% 収率) の所望の生成物を得る。

【0235】

(S, S)-2-(2-アミノ-ペンタ-4-エノイルアミノ)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (2) の調製: (S, S)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタ-4-エノイルアミノ)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、1、(6.2 g、14.64 mmol) の塩化メチレン (40 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加する。反応混合物を 3 時間攪拌し、溶媒及び過剰のトリフルオロ酢酸を減圧化で除去する。残渣を高真空下で数時間乾燥させ、6.35 g の所望の生成物の粗トリフルオロアセテート塩を得て、それをさらに精製することなく使用する。

【0236】

(S, S)-3-ナフタレン-2-イル-2-[2-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-ペンタ-4-エノイルアミノ]-プロピオン酸メチルエステル (3) の調製: (S, S)-2-(2-アミノ-ペンタ-4-エノイルアミノ)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル塩、2、(4.2 g) の CHCl_3 (50 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3.8 g、38 mmol) 及び塩化 2-ニトロフェニルスルホニル (2.5 g、11.5 mmol) を添加する。反応物を 10 時間攪拌した後、10% の水性 HCl でクエンチする。溶媒をデカントし、水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、それをシリカ (ヘキサン/EtOAc、3:2) で精製し、3.84 g の所望の生成物を得る。

【0237】

(S, S)-2-[3-アリル-4-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニル)-2-オキソ-ピペラジン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (4) の調製: (S, S)-3-ナフタレン-2-イル-2-[2-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-ペンタ-4-エノイルアミノ]-プロピオン酸メチルエステル、3、(3.6 g、7.0 mmol) 及び 1,2-ジブromoエタン (13.2 g、70.0 mmol) の DMF (40 mL) 溶液に、炭酸カリウム (9.6 g、70.0 mmol) を添加する。反応懸濁液を 65°C で 12 時間攪拌し、10% の水性 HCl でクエンチし、EtOAc で抽出した。抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、残渣をシリカゲル (ヘキサン/EtOAc、1:2) で精製し、3.7 g (97% 収率) の所望の生成物を得る。

【0238】

(S, S)-2-(3-アリル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (5) の調製: (S, S)-2-[3-アリル-4-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニル)-2-オキソ-ピペラジン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、4、(4.8 g、8.9 mmol) 及び 4-メルカプトフェノール (4.5 g、35.7 mmol) の DMF (35 mL)

L) 溶液に、炭酸カリウム (7.4 g、53.4 mmol) を添加する。反応混合物を 18 時間攪拌した後、飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、EtOAc (200 mL) で抽出する。抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、明黄色油を得て、それをシリカゲル (ヘキサン/EtOAc、1:1 から EtOAc/MeOH、10:1) で精製し、2.45 g (79% 収率) の所望の生成物を得る。

【0239】

(S)-2-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (6) の調製: (S, S)-2-(3-アリル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、5、(500 mg、1.42 mmol) の CH_2Cl_2 (5.0 mL) 溶液に、2-(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオン酸 (473 mg、1.67 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノール-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) (960 mg、1.85 mmol) 及びトリエチルアミン (169 mg、1.67 mmol) を添加する。反応混合物を 20 時間攪拌し、10% NaHCO_3 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出する。抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲル (ヘキサン/酢酸エチル、4:1 から 3:2) で精製し、0.745 g (85% 収率) の所望の生成物を得る。

【0240】

(S)-2-{3-(S)-アリル-4-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸 (7) の調製: (S)-2-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、6、(200 mg、0.324 mmol) の THF (1 mL) / CH_3OH (0.5 mL) / H_2O (0.5 mL) 混合物溶液に、LiOH (43 mg、1.78 mmol) を添加する。反応混合物を 3 時間攪拌し、1 N の HCl で pH 3 まで酸性化し、EtOAc で抽出する。抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、高真空下で乾燥させて、定量的収率の所望の生成物を得て、それをさらに精製することなく使用する。

【0241】

(2-(R)-{2-(S)-アリル-4-[1-(S)-(メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イルエチル)]-3-オキソ-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (8) の調製: (S)-2-{3-(S)-アリル-4-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸、7、(195 mg) の DMF (3 mL) 溶液に、メチルアミン (2 M、0.175 mL、0.35 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (57 mg、0.42 mmol)、N-メチルモルホリン (162 mg、1.6 mmol) 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (80 mg、0.42 mmol) を連続的に添加し、反応混合物を 18 時間攪拌する。次いで反応物を水性 NH_4Cl でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、得られた残渣をシリカゲル (ヘキサン/酢酸エチル、1:1) で精製し、0.183 g (88% 収率) の所望の生成物を得る。

【0242】

2-(S)-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド (9) の調製: (2-(R)-{2-(S)-ア

リル-4-[1-(S)-(メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イルエチル)]-3-オキソ-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル、8、(32mg、0.052mmol)のCH₂Cl₂(1mL)溶液に、トリフルオロ酢酸を添加する。反応混合物を45分間攪拌し、減圧下で濃縮して、得られた残渣を逆相HPLCで精製し、27mgの所望の生成物のトリフルオロ酢酸塩を得る。

【0243】

カテゴリーIの第1の態様に包含される類似体の調製に関する上記の実施例において、2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタ-4-エン酸を、化合物1の調製に使用する。R¹が本明細書にて上記で定義されるような他の単位を含むカテゴリーIの第1の態様内に包含される他の類似体は、2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタ-4-エン酸の代わりに、例えば2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸、2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-酪酸、2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタン酸、2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸、2-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロプロピル-プロピオン酸などの適切な出発物質で置換することによって調製できる。配合者はまた、反対の立体化学を含む環を調製するために、例えば2-(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタ-4-エン酸の使用から得られるものを選択してもよく、又はさらなる組として、配合者は、ラセミ混合物、例えば2-(R, S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタ-4-エン酸から得られる類似体を得ることを望む場合がある。

【0244】

本明細書に上述され、表I及びスキームIの両方において例示されるように、配合者は、ナフチレン-2-イルメチル(R⁸単位)の代替を選択してもよい。適した基の非限定例としては、ベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジル、3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2,4-ジフルオロベンジル、3,5-ジフルオロベンジル、3,4-ジフルオロベンジル、2-トリフルオロメチルベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチルベンジル、4-フェニルベンジル、イソキノリン-6-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イルなどが挙げられる。

【0245】

さらに、R^{7a}単位としては、例えば-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₂CH₂F)、-C(O)NHCH₂(C₃H₅)などを挙げるができる。

【0246】

さらに、R単位は、配合者の選択を反映するために変更されることができ、例えば2-(R)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸は、4-フルオロフェニルR単位を4-クロロフェニルR単位で置きかえるために、2-(R)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸で置きかえることができる。他の適した置き換えの非限定例としては、2-(R)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸、2-(R)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロピオン酸、2-(R)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ-3-(4-メチルフェニル)プロピオン酸、2-(R)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸、2-(R)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオン酸などが挙げられる。

【0247】

これらの変形及び組は、スキームIにて本明細書で上述された1以上の試薬又は出発物

質の置き換えによって行うことができる。

【0248】

次は、カテゴリーI類似体の第1の態様を含む化合物の非限定例である。

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , 回転異性体) δ 8.02~8.22 (m, 0.4H)、6.95~7.50 (m, 7H)、5.52 (dd、 $J=11.5$ 、5.2 Hz、0.75H)、5.41 (dd、 $J=10.8$ 、6.3 Hz、0.25H)、4.02~4.76 (m, 1.3H)、4.28~4.46 (m, 0.7H)、3.40~3.74 (m, 2H)、2.66 3.30 (m, 9H)、1.12~1.44 (m, 2H)、0.86~1.08 m、0.6H)、0.75~0.85 (m, 4.4H); MS (ESMS) m/z 537.2、539.2、541.2 ($M+H$)⁺、 Cl_2 同位体パターン。

【0249】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N- (2-フルオロエチル) -3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: MS (ESMS) m/z 563.5 ($M+H$)⁺。

【0250】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) δ 6.90~7.90 (m, 11H)、5.30~5.60 (m, 1H)、2.60~4.00 (m, 13H)、0.80~1.60 (m, 2H)、-0.49~0.2 (m, 5H); MS (ES-MS) m/z 531 ($M+1$)。

【0251】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) δ 7.00~8.00 (m, 11H)、4.57 (m, 1H)、4.10~4.30 (m, 2H)、2.60~3.75 (m, 12H)、1.85 (bs, 2H)、1.25~1.50 (m, 2H)、0.40~0.60 (m, 3H); MS (ES-MS) m/z 592 ($M+1$)。

【0252】

3- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-4-ナフタレン-2-イル-ブチルアミド。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) 6.80~7.80 (m, 11H)、2.40~3.60 (m, 16H)、0.92 (m, 2H)、0.32 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 、75 MHz) 172.01、168.22、167.37、134.53、133.59、132.64、131.56、131.47、129.46、128.50、127.94、127.54、127.16、126.15、116.18、115.89、56.38、51.07、41.18、39.00、38.46、37.87、37.27、34.33、31.22、26.58、18.80、13.55; MS (ES-MS) m/z 533 ($M+1$)。

【0253】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) 7.00~8.00 (m, 11H)、4.57 (m, 1H)、4.10~4.30 (m, 2H)、2.60~3.75 (m, 12H)、1.85 (bs, 2H)、1.25~1.50 (m, 2H)、0.40~0.60 (m, 3H); MS (ES-MS) m/z 592 ($M+1$)。

【0254】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.85~7.54、(m、4H); 7.54~7.37、(m、3H); 7.28~7.17、(m、2H); 7.07~6.96、(m、2H); 4.67~4.55、(m、1H); 3.65~2.93、(m、10H); 2.86~2.69、(m、4H); 1.89~1.84、(m、2H)、1.04~0.78、(m、2H); 0.63~0.26、(m、4H)。 ^{13}C NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 171.02、170.91、168.77、167.03、167.00、164.32、161.06、134.27、133.73、132.80、131.52、131.41、131.06、129.93、128.12、127.60、127.49、127.32、127.02、126.24、125.71、115.76、115.48、56.28、56.15、50.71、46.25、46.17、41.49、41.32、36.60、34.41、34.23、26.26、26.14、25.26、18.41、18.38、12.58。MS (ESI) m/e 519 [M+1]。

【0255】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N- (2-フルオロエチル) -3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.84~7.68、m、4H; 7.50~7.31、m、5H; 7.15~7.08、m、2H; 4.77~4.57、m、2H; 4.42~4.34、m、1H; 4.27~4.17、m、1H; 4.11~4.05、m、5H; 3.82~2.79、m、11H; 2.59~2.52、m、0.5H; 1.77~1.30、m、2.5H; 1.21~1.13、m、2H; 0.85~0.83、t、(J=7.13 Hz)、3H; ^{13}C NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 170.76、169.75、169.54、134.16、133.80、132.78、132.65、132.32、131.76、131.59、130.02、127.99、127.49、126.06、125.65、115.84、115.71、115.55、82.86、82.73、69.53、69.25、52.75、50.88、50.43、49.44、40.36、39.69、39.44、36.63、34.12、33.87、31.89、31.02、19.19、19.02、12.95、12.85。MS (ESI) m/e 536 [M+1]。

【0256】

2- {4- [2-アミノ-3R- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3S-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3S-チアゾール-4-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.94 (d、H、J=1.52 Hz) 7.49~7.41 (m、3H) 7.28~7.08 (m、2H) 7.01 (t、1H、J=8.71 Hz) 5.52 (q、1H、J=6.95 Hz) 4.76 (t、1H、J=6.69 Hz) 4.68 (t、1H、J=7.60 Hz) 3.76~3.64 (m、2H) 3.62~3.46 (m、2H) 3.17~3.01 (m、4H) 2.74 (s、3H) 1.54~2.9 (m、2H) 1.08~0.91 (m、2H) 0.85 (t、3H、J=7.58 Hz) MS (ESI) m/z 475 (M+H⁺、100)。

【0257】

2- {4- [2-アミノ-3R- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3S-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3S-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.80~7.68 (m、3H) 7.59~7.55 (m、1H) 7.49~7.41 (m、2H) 7.19~7.07 (m、2H) 6.96 (t、3H、J=8.38 Hz) 6.42 (d、1H、J=7.57 Hz) 5.51~5.42 (m、1H) 3.69~2

. 78 (m, 11H) 1.18 (d, 2H, $J = 6.566$ Hz) 1.09~1.00 (m, 6H) 0.3~0.1 (m, 5H) MS (ESI) m/z 559 ($M+H^+$, 100)。

【0258】

2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -N-イソプロピル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.50~6.97 (m, 7H) 5.49~5.38 (m, 1H) 4.63~4.60 (m, 1H) 4.21~4.37 (m, 1H) 4.08~3.85 (m, 1H) 3.74~3.61 (m, 2H) 3.44~2.89 (m, 6H) 1.48~1.09 (m, 10H) 0.93~0.77 (m, 3H) MS (ESI) m/z 565 ($M+H^+$, 100)。

【0259】

2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S) - (2-クロロフェニル) -N-イソプロピル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.42~6.93 (m, 8H) 5.59~5.43 (m, 1H) 4.73~4.61 (m, 1H) 4.06~3.88 (m, 2H) 3.72~3.53 (M, 4H) 3.42~3.21 (m, 2H) 3.14~2.91 (m, 2H) 1.48~0.74 (m, 13H) MS (ESI) m/z 531 ($M+H^+$, 100)。

【0260】

2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S) - (3-シアノフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.67~6.54 (m, 3H) 7.52~7.43 (m, 1H) 7.38~7.18 (m, 2H) 7.16~6.94 (m, 2H) 5.58~5.38 (m, 1H) 4.75~4.60 (m, 1H) 4.38~4.27 (m, 1H) 3.76~3.63 (m, 2H) 3.62~3.43 (m, 2H) 3.20~3.01 (m, 2H) 2.98~2.86 (m, 2H) 2.74 (s, 3H) 1.45~1.14 (m, 4H) 0.93~0.74 (m, 3H) MS (ESI) m/z 494 ($M+H^+$, 100)。

【0261】

2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S) - (3, 4-ジメトキシフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.32 (q, 2H, $J = 1.97$ Hz) 7.12 (t, 2H, $J = 8.74$) 6.87~6.71 (m, 3H) 5.51 (q, 1H, $J = 5.50$ Hz) 4.70~4.58 (m, 1H) 3.85~3.76 (m, 6H) 3.68~3.45 (m, 1H) 3.28~2.79 (m, 8H) 2.74 (s, 3H) 1.39~1.06 (m, 4H) 0.86~0.72 (m, 3H) MS (ESI) m/z 529 ($M+H^+$, 100)。

【0262】

2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3- (S) -p-トリル-プロピオンアミド: ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.28~6.82 (m, 8H) 6.42 (d, 1H, $J = 7.68$ Hz) 5.88 (d, 1H, $J = 6.72$) 5.39~5.09 (m, 2H) 4.78~4.51 (m, 2H) 4.09~3.73 (m, 4H) 3.55~2.60 (m, 6H) 2.52~2.15 (m, 6H) 1.43~0.59 (m, 7H) MS (ESI) m/z 511 ($M+H^+$, 100)。

【0263】

2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S) - (4-クロロフェニル) -N-エチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.39~6.97 (m, 8H) 5.53~5.35 (m, 2H) 5.02~4.58 (m, 4H) 3.71~2.87 (m, 10H) 1.50~0.55 (m, 10H) MS (ESI) m/z 517 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)。

【0264】

N-アリル-2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.92~6.92 (m, 11H) 5.98~5.52 (m, 5H) 5.31~5.05 (m, 3H) 4.68~4.42 (m, 2H) 3.92~2.70 (m, 6H) 1.20~0.21 (m, 7H) MS (ESI) m/z 545 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)。

【0265】

N-アリル-2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.98~6.92 (m, 11H) 5.75~5.40 (m, 3H) 5.05~4.00 (m, 2H) 3.82~2.78 (m, 11H) 1.38~0.28 (m, 7H) MS (ESI) m/z 601 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)。

【0266】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N- (2-フルオロエチル) -プロピオンアミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.35~6.85 (m, 8H)、5.52 (m, 1H)、4.69~4.35 (m, 4H)、3.62~2.88 (m, 10H)、1.36~1.17 (m, 2H)、0.84 (m, 5H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 172.1、171.9、170.2、168.4、168.1、164.9、163.3、136.9、136.8、134.1、132.9、132.8、132.3、132.3、132.0、131.9、131.3、131.3、129.8、129.8、117.4、117.3、117.1、116.9、83.8、83.7、82.7、82.5、59.3、57.8、57.5、57.4、52.5、52.3、42.9、42.8、42.7、41.3、41.2、39.3、38.3、37.8、36.8、35.8、35.5、35.1、20.0、19.9、14.4、14.3; MS m/z (ESI): 535 ($\text{M}+\text{H}$, 100)、537 ($\text{M}+2+\text{H}$, 37)。

【0267】

2- {4- [2-アミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (S) - (4-シアノフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD 、OD、300 MHz) δ 7.71~7.62 (m, 2H) 7.50~7.42 (m, 2H) 7.38~7.30 (m, 2H) 7.18~7.10 (m, 2H) 5.57~5.41 (m, 1H) 4.71 (t, 1H, $J=6.60\text{ Hz}$) 3.74~3.64 (m, 1H) 3.62~3.46 (m, 4H) 3.18~3.07 (m, 4H) 2.74 (s, 3H) 1.42~1.28 (m, 2H) 1.26~1.13 (m, 2H) 0.81 (s, 3H) MS (ESI) m/z 493 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)。

【0268】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N- (2-フルオロエチル) -3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.42~8.63 (m, 0.6H)、7.62~7.91 (m, 4H)、7.35~7.60

(m、3 H)、7.13～7.35 (m、2 H)、6.93～7.13 (m、2 H)、5.55～5.80 (m、1 H)、4.16～4.71 (m、4 H)、2.68～3.74 (m、10 H)、0.75～1.11 (m、2 H)、0.18～0.74 (m、5 H)；¹³C NMR (75 MHz、CD₃OD、回転異性体) δ 172.58、172.48、170.40、168.60、168.33、165.89、162.64、135.76、135.29、134.38、133.08、132.97、132.59、132.48、131.50、131.47、131.02、129.72、129.16、129.06、128.90、128.67、128.54、127.80、127.29、117.33、117.05、84.62、84.50、82.40、82.28、59.46、57.95、57.74、52.65、52.31、43.21、42.97、41.67、41.39、39.46、38.55、38.15、36.79、36.68、36.18、35.83、19.97、14.11；MS (ESMS) m/z 551.5 (M+H)⁺。

【0269】

次は、R^{7a}が水素であるカテゴリーIのこの態様のさらなる組の非限定例である：

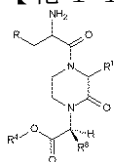
4-[2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオニル]-1-(2-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-プロピル-ピペラジン-2-オン：¹H NMR (300 MHz、CD₃OD、回転異性体) δ 7.73～7.89 (m、3 H)、7.62 (s、1 H)、7.15～7.55 (m、7 H)、4.68～4.87 (m、1.3 H)、4.32～4.57 (m、0.7 H)、3.92～4.10 (m、1 H)、3.52～3.74 (m、1 H)、3.28～3.51 (m、1 H)、2.74～3.26 (m、7 H)、1.38～1.72 (m、2 H)、0.92～1.37 (m、2 H)、0.74～0.91 (m、3 H)；¹³C NMR (75 MHz、CD₃OD、回転異性体) δ 169.61、168.62、168.23、167.87、137.74、137.68、135.38、134.32、134.20、133.94、132.80、132.43、130.76、130.54、129.65、129.57、129.15、128.89、128.84、128.76、127.68、127.62、127.05、59.59、57.16、52.04、51.69、49.54、49.31、47.88、47.12、41.66、39.03、38.30、36.21、35.63、34.60、34.39、20.65、20.60、14.63；MS (ESMS) m/z 478.3、480.3 (M+H)⁺、Cl 同位体パターン。

【0270】

カテゴリーIの第2の態様は、Wが-NH₂である類似体を含み、この類似体は、次式を有する骨格を有する：

【0271】

【化114】



式中、Rは本明細書にて上述されるような置換又は非置換アリール単位であり、R¹、R⁴、及びR⁸の非限定例は、本明細書では表IIにて以下に記載される。

【0272】

【表 2】

(表 1)

番号	R ¹	R ²	R ³
81	メチル	-H	ナフチレン-2-イルメチル
82	エチル	-H	ナフチレン-2-イルメチル
83	プロピル	-H	ナフチレン-2-イルメチル
84	イソプロピル	-H	ナフチレン-2-イルメチル
85	ブチル	-H	ナフチレン-2-イルメチル
86	シクロプロピル	-H	ナフチレン-2-イルメチル
87	シクロプロピルメチル	-H	ナフチレン-2-イルメチル
88	アリル	-H	ナフチレン-2-イルメチル
89	ブタ-2-エニル	-H	ナフチレン-2-イルメチル
90	プロパルギル	-H	ナフチレン-2-イルメチル
91	メチル	-H	(4-クロロフェニル)メチル
92	エチル	-H	(4-クロロフェニル)メチル
93	プロピル	-H	(4-クロロフェニル)メチル
94	イソプロピル	-H	(4-クロロフェニル)メチル
95	ブチル	-H	(4-クロロフェニル)メチル
96	シクロプロピル	-H	(4-クロロフェニル)メチル
97	シクロプロピルメチル	-H	(4-クロロフェニル)メチル
98	アリル	-H	(4-クロロフェニル)メチル
99	ブタ-2-エニル	-H	(4-クロロフェニル)メチル
100	プロパルギル	-H	(4-クロロフェニル)メチル
101	メチル	-CH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
102	エチル	-CH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
103	プロピル	-CH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
104	イソプロピル	-CH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
105	ブチル	-CH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
106	シクロプロピル	-CH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
107	シクロプロピルメチル	-CH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
108	アリル	-CH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
109	ブタ-2-エニル	-CH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
110	プロパルギル	-CH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
111	メチル	-CH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
112	エチル	-CH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
113	プロピル	-CH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
114	イソプロピル	-CH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
115	ブチル	-CH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
116	シクロプロピル	-CH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
117	シクロプロピルメチル	-CH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
118	アリル	-CH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
119	ブタ-2-エニル	-CH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
120	プロパルギル	-CH ₃	(4-クロロフェニル)メチル

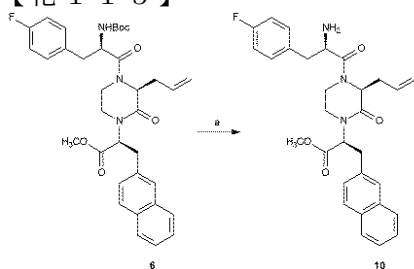
カテゴリー I の第 2 の態様を含む化合物を、本明細書にて以下でスキーム I I にて概略される手順によって調製でき、このスキームは、この態様を含むエステル類似体を形成するために中間体 6 のような中間体の脱保護、並びにこのような対応するエステル類似体の遊離酸類似体への加水分解を含む。

【0273】

(スキーム I I)

【0274】

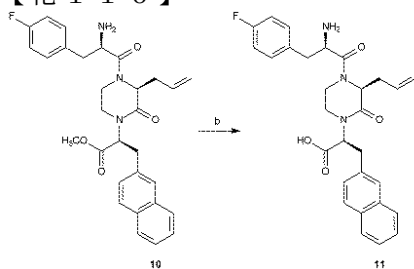
【化 115】



試薬及び条件：(a) TFA、CH₂Cl₂；室温、45分間。

【0275】

【化 116】



試薬及び条件：(b) LiOH、THF/MeOH/H₂O；室温、3時間。

【0276】

(実施例 2)

2-〔3-アリル-4-〔2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-2-オキソペピラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (10)

【0277】

2-(S)-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(10)の調製：(S)-2-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、6、(200mg、0.324mmol)のCH₂Cl₂(1mL)溶液に、トリフルオロ酢酸を添加する。反応混合物を45分間攪拌し、減圧下で濃縮して、得られた残渣を逆相HPLCで精製し、所望の生成物のトリフルオロアセテート塩を得る。

【0278】

(実施例3)

2-{3-アリル-4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸(11)}

【0279】

2-(S)-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸(11)の調製：2-{3-アリル-4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、10、(168mg、0.324mmol)のTHF(1mL)/CH₃OH(0.5mL)/H₂O(0.5mL)混合物溶液に、LiOH(43mg、1.78mmol)を添加する。反応混合物を3時間攪拌し、1NのHClでpH3まで酸性化し、EtOAcで抽出する。抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、高真空下で乾燥させて、定量的収率の所望の生成物を得る。

【0280】

次は、本発明のカテゴリ- I に包含される他のメラノコルチン受容体リガンドの非限定例である。

2-(S)-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2-(S)-{3-(S)-メチル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2-(S)-{3-(S)-エチル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2-(S)-{3-(S)-エチル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2-(S)-{3-(S)-プロピル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2-(S)-{3-(S)-プロピル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2-(S)-{3-(S)-イソ-プロピル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2-(S)-{3-(S)-シクロプロピルメチル-4-[2-(R)-アミノ-3-

(4-フルオロフェニル)プロピオニル] - 2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2-(S)-{3-(S)-イソブチル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル] - 2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2-(S)-{3-(S)-プロパルギル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル] - 2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2-(S)-{3-(S)-ベンジル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル] - 2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2-(S)-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル] - 2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N, N-ジメチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル] - 3-(S)-イソプロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N-シクロプロピルメチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル] - 3-(S)-イソプロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N-シクロプロピルメチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル] - 3-(S)-プロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオンアミド;

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル] - 3-(S)-アリル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N-メチル-3-フェニル-プロピオンアミド;

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル] - 3-(S)-メチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル] - 3-(S)-プロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N-(2-フルオロエチル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル] - 3-(S)-プロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N-(2-ヒドロキシエチル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル] - 3-(S)-プロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N-(2-ジメチルアミノエチル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド;

2-(S)-{4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル] - 3-(S)-プロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N-メチル-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオンアミド;

2-(S)-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル] - 2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド; 及び

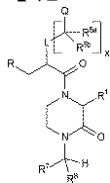
2-(S)-{3-(S)-アリル-4-[2-(R)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル] - 2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。

【0281】

本発明に従うカテゴリー I I メラノコルチン受容体リガンドは、次式を有する一般骨格を有する 2-オキソ-3-ヒドロカルビル-ピペラジンを含む:

【0282】

【化117】



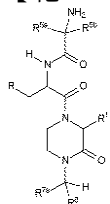
式中、指数 x は 0 又は 1 であることができる。

【0283】

カテゴリー I I の第 1 の態様は、次式を有する骨格をもつ類似体を含む：

【0284】

【化118】



式中、R は本明細書にて上記で定義されるような置換又は非置換アリール単位であり、 R^1 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^7 及び R^8 の非限定例は、本明細書にて以下で表 I I I にて与えられる。

【0285】

【表3-1】

(表 I I I)

番号	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ⁷	R ⁸
121	メチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
122	エチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
123	プロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
124	イソプロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
125	ブチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
126	tert-ブチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
127	シクロプロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
128	シクロプロピルメチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
129	アリル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
130	ブタ-2-エニル	-H	-H	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
131	メチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
132	エチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
133	プロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
134	イソプロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
135	ブチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
136	tert-ブチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
137	シクロプロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
138	シクロプロピルメチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
139	アリル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
140	ブタ-2-エニル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
141	メチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
142	エチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
143	プロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
144	イソプロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
145	ブチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
146	tert-ブチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
147	シクロプロピル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
148	シクロプロピルメチル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
149	アリル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
150	ブタ-2-エニル	-H	-H	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
151	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
152	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
153	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
154	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
155	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
156	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
157	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
158	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
159	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
160	ブタ-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
161	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
162	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
163	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
164	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
165	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
166	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
167	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
168	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
169	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
170	ブタ-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
171	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
172	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
173	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
174	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
175	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
176	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
177	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル

【0286】

【表 3 - 4】

(表 1 I I の続き)

番号	R ¹	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ^{1d}
292	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
293	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
294	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
295	ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
296	tert-ブチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
297	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
298	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
299	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
300	ブタ-2-エニル	-CH ₃	-CH ₃	-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル

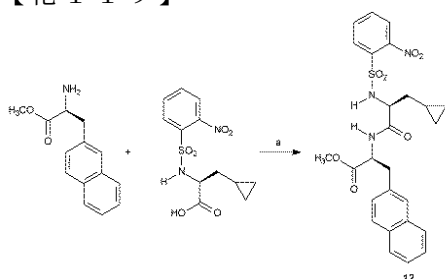
カテゴリー I I 類似体の第 1 の態様を含む化合物を、本明細書にて以下のスキーム I I I にて概要される手順によって調製できる。

【0289】

(スキーム I I I)

【0290】

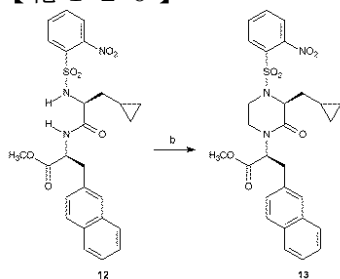
【化119】



試薬及び条件：(a) EDCI、HOBt、NMM；室温、4時間。

【0291】

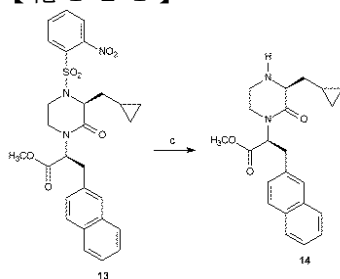
【化120】



試薬及び条件：(b) 1, 2-ジブロモエタン、K₂CO₃、DMF；65℃、15時間。

【0292】

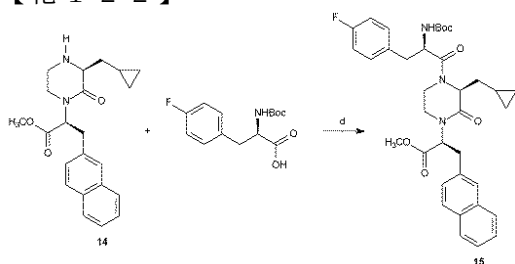
【化121】



試薬及び条件：(c) 4-メルカプトフェノール、K₂CO₃、DMF；室温、15時間。

【0293】

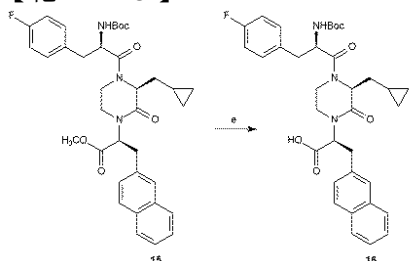
【化 1 2 2】



試薬及び条件：(d) PyBOP、TEA、CH₂Cl₂；室温、10時間。

【0 2 9 4】

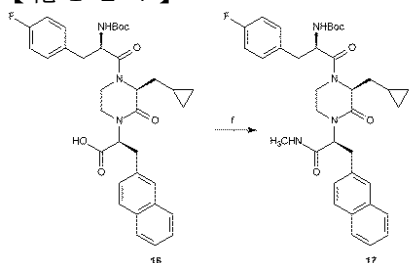
【化 1 2 3】



試薬及び条件：(e) LiOH、THF/MeOH/H₂O；室温、4時間。

【0 2 9 5】

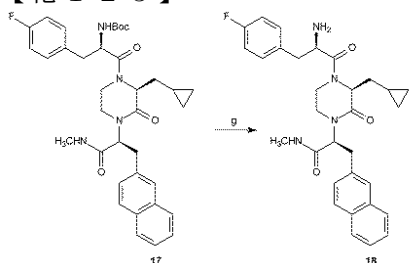
【化 1 2 4】



試薬及び条件：(f) NH₂CH₃、EDCI、HOBT、NMM；室温、3時間。

【0 2 9 6】

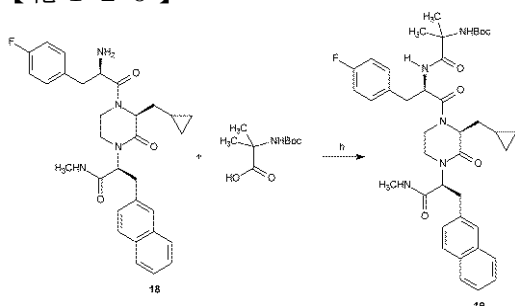
【化 1 2 5】



試薬及び条件：(g) TFA/アニソール/CH₂Cl₂；室温、3分間。

【0 2 9 7】

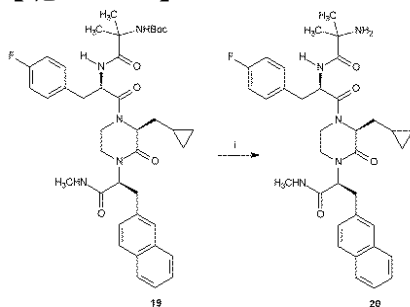
【化 1 2 6】



試薬及び条件：(h) EDCI、HOBT、NMM；室温、3時間。

【0298】

【化127】



試薬及び条件：(i) TFA／アニソール／CH₂Cl₂；室温、1時間。

【0299】

(実施例4)

2-〔4-[2-(2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド(20)

【0300】

3-シクロプロピル-2-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-プロピオン酸は次のように調製できる：2-アミノ-3-シクロプロピルプロピオン酸(1.0g、7.74mmol)及びトリエチルアミン(2.3g、10.4mmol)のTHF/H₂O(10mL/20mL)溶液に、塩化2-ニトロベンゼンスルホン(2.3g、10.4mmol)を0℃で添加する。反応混合物を室温で15時間攪拌し、THFを減圧下で除去する。次いで残存水層を濃HClで酸性化し、酢酸エチルで抽出する。合わせた酢酸エチル抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、2.5gのN-保護されたアミノ酸を、直接使用するのに適した純度で得る。この手順は、R¹単位の供給源として使用されるその他のアミノ酸に適している。¹H NMR(300MHz、CD₃OD) δ 8.10~8.19(m、1H)、7.76~7.90(m、3H)、4.10~4.18(m、1H)、1.71~1.84(m、1H)、1.56~1.67(m、1H)、0.73~0.88(m、1H)、0.28~0.50(m、2H)、0.00~0.20(m、2H)；¹³C NMR(75MHz、CD₃OD) δ 173.56、148.10、134.10、133.86、132.52、130.42、124.80、57.10、37.83、7.23、4.04、3.48；MS(ESMS)m/z 315.0(M+H)⁺。

【0301】

2-[3-シクロプロピル-2-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-プロピオニルアミノ]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(12)の調製：シクロプロピル-2-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-プロピオン酸(7.74mmol)のDMF(10mL)溶液に、2-(S)-アミノ-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(3.1g、11.7mmol)、N-メチルモルホリン(4.67g、46.27mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(17.76mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(1.93g、10.07mmol)を連続的に添加する。得られた混合物を4時間攪拌し、水性NH₄Clでクエンチし、酢酸エチルで抽出する。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を、シリカゲル(ヘキサン/酢酸エチル、1:1)で精製し、3.46g(85%収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) δ 8.04(dd、J=7.7、1.4Hz、1H)、7.42~7.68(m、9H)、7.24(dd、J=8.4、1.5Hz、1H)、6.94(d、J=8.1Hz、1H)、6.20(d、J=6.9Hz、1H)、4.84~4.96(m、1H)、3.98~4.07(m、1H)、3.71(s、3H)、3.29(dd、J=14.0、5.6Hz、1H)、3.14(dd、J=14.0、

7. 4 Hz、1 H)、1. 62~1. 72 (m、1 H)、1. 23~1. 42 (m、1 H)、0. 02~0. 40 (m、3 H)、-0. 14~-0. 02 (、2 H) ; ^{13}C NMR (75 MHz、 CDCl_3) δ 171. 74、170. 45、147. 91、134. 02、133. 73、133. 61、133. 18、132. 70、131. 07、128. 55、128. 32、127. 89、127. 41、126. 54、126. 12、125. 76、58. 59、53. 56、52. 74、38. 34、37. 55、6. 86、4. 38 ; MS (ESMS) m/z 526. 1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0302】

2- [3-シクロプロピルメチル-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-2-オキソピペラジン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(13)の調製：2- [3-シクロプロピル-2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-プロピオニルアミノ]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル12 (3. 46 g、6. 59 mmol) 及び1, 2-ジブromoエタン (12. 38 g、65. 9 mmol) のDMF (40 mL) 溶液に、炭酸カリウム (9. 10 g、65. 8 mmol) を添加する。反応混合物を65℃で15時間攪拌し、冷却し、 NH_4Cl 水溶液でクエンチする。次いで混合物をEtOAcで数回抽出し、合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、シリカゲル(ヘキサン/EtOAc、1:2)で精製し、3. 57 g (98%収率)の所望の生成物を得る。 ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD) δ 8. 01~8. 08 (m、1 H)、7. 58~7. 84 (m、7 H)、7. 43~7. 52 (m、2 H)、7. 35 (dd、 $J=8. 4$ Hz、1 H)、5. 38 (dd、 $J=11. 7$ 、4. 8 Hz、1 H)、4. 33~4. 44 (m、1 H)、3. 76~3. 88 (m、1 H)、3. 69 (s、3 H)、3. 21~3. 66 (m、4 H)、2. 99~3. 14 (m、1 H)、1. 40~1. 53 (m、1 H)、1. 02~1. 16 (m、1 H)、-0. 14~-0. 02 (m、3 H)、-0. 34~-0. 20 (m、2 H) ; MS (ESMS) m/z 552. 2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0303】

2-(3-シクロプロピルメチル-2-オキソピペラジン-1-イル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(14)の調製：2- [3-シクロプロピルメチル-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-2-オキソピペラジン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、13、(3. 56 g、6. 46 mmol) 及び4-メルカプトフェノール (4. 07 g、32. 3 mmol) の CH_3CN (50 mL) 溶液に、炭酸カリウム (8. 91 g、64. 6 mmol) を添加する。反応混合物を15時間攪拌した後、10% NaHCO_3 溶液でクエンチし、EtOAcで数回抽出する。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、明黄色油を得て、それをシリカゲル(ヘキサン/EtOAc、1:1からEtOAc/MeOH、10:1)で精製し、2. 10 g (89%収率)の所望の生成物を得る。 ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD) δ 7. 76~7. 86 (m、3 H)、7. 71 (s、1 H)、7. 37~7. 52 (m、3 H)、5. 27 (dd、 $J=11. 7$ 、4. 8 Hz、1 H)、3. 79 (s、3 H)、3. 25~3. 60 (m、4 H)、2. 88~3. 06 (m、2 H)、2. 62~2. 75 (m、1 H)、1. 56~1. 68 (m、1 H)、1. 16~1. 29 (m、1 H)、0. 01~0. 25 (m、3 H)、-0. 19~-0. 08 (m、2 H) ; ^{13}C NMR (75 MHz、MeOD) δ 171. 55、171. 01 M、134. 88、133. 78、132. 74、128. 15、127. 52、127. 45、127. 11、126. 11、125. 64、59. 42、58. 92、51. 78、46. 77、41. 23、36. 59、33. 97、6. 63、3. 72、3. 46 ; MS (ESMS) m/z 367. 2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0304】

2-{4-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(15)の調製：2-(3-

シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、14、(528mg、1.44mmol)のCH₂Cl₂(5.0mL)溶液に、2-(R)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸(489mg、1.67mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノール-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(951mg、1.83mmol)及びトリエチルアミン(174mg、1.72mmol)を添加する。反応混合物を10時間攪拌した後、10%NaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで数回抽出する。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、それをシリカゲル(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル、1:1)で精製し、651mg(71%収率)の所望の生成物を得る。¹H

NMR(300MHz、CDCl₃、回転異性体)δ7.66~7.85(m、3H)、7.55(s、1H)、7.39~7.53(m、2H)、7.28~7.38(m、1H)、7.04~7.18(m、2H)、6.86~7.01(m、2H)、5.63(dd、J=11.4、5.4Hz、0.5H)、5.47(dd、J=11.4、5.4Hz、0.5H)、5.28~5.38(m、0.5H)、4.82~4.98(m、1H)、4.56~4.80(m、1H)、4.30~4.43(m、0.5H)、3.75~3.91(m、4H)、3.50~3.62(m、1H)、2.92~3.36(m、4H)、2.64~2.88(m、2H)、1.38(s、5H)、1.35(s、4H)、0.91~1.18(m、2H)、-0.64~0.17(m、5H);¹³C

NMR(75MHz、CDCl₃、回転異性体)δ170.69、170.54、169.37、168.55、167.10、155.09、154.84、134.05、133.71、133.53、133.49、132.60、132.41、131.79、131.28、131.17、130.89、130.79、128.74、128.66、127.94、127.86、127.73、127.63、127.50、127.03、126.63、126.57、126.14、115.94、115.66、115.56、115.28、80.34、79.87、58.82、57.26、56.42、52.76、51.66、51.32、44.08、42.79、41.36、39.92、38.75、37.43、36.72、36.58、34.92、34.54、28.44、7.12、4.74、4.69、4.34、4.31;MS(ESMS)m/z632.2(M+H)⁺。

【0305】

2-{4-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸(16)の調製:2-{4-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、15、(531mg、0.842mmol)のTHF(5mL)/CH₃OH(1mL)/H₂O(2mL)の混合物溶液に、LiOH(100mg、4.17mmol)を添加する。反応混合物を4時間攪拌した後、1NのHClでpH3まで酸性化し、EtOAcで数回抽出する。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、高真空下で乾燥させ、定量的収率の遊離酸を得て、それをさらに精製することなく直接使用する。¹H NMR(300MHz、CD₃OD、回転異性体)δ7.72~7.87(m、3H)、7.68(s、1H)、7.37~7.53(m、3H)、7.12~7.28(m、2H)、6.99~7.06(m、2H)、5.54~5.66(m、1H)、4.52~4.80(m、1.5H)、3.82~4.38(m、1.5H)、3.18~3.64(m、4H)、2.70~3.02(m、3H)、0.80~1.43(m、11H)、-0.78~0.10(m、5H);¹³C NMR(75MHz、CD₃OD、回転異性体)δ171.68、171.58、170.23、169.29、167.86、163.70、156.08、134.69、134.57、133.71、133.14、132.70、131.26、131.15

、130.73、130.64、128.19、128.12、127.55、127.38、127.29、127.07、126.12、125.64、79.61、79.34、58.68、57.04、56.18、52.13、51.65、43.21、42.29、41.29、38.61、37.32、37.21、36.27、34.23、33.93、27.50、27.41、6.45、3.92、3.66、3.33；MS (ESMS) m/z 618.2 (M+H)⁺。

【0306】

[2-[2-シクロプロピルメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(17)の調製：2-{4-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸、16、(114mg、0.18mmol)のDMF(2mL)溶液に、メチルアミン(2M、0.11mL、0.22mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(53mg、0.39mmol)、N-メチルモルホリン(63mg、0.62mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(41mg、0.21mmol)を連続的に添加する。反応混合物を3時間攪拌し、水性NH₄Clでクエンチし、酢酸エチルで数回抽出する。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、それをシリカゲル(ヘキサン/酢酸エチル、1:4)で精製し、108mg(93%収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR(300MHz、CD₃OD、回転異性体)δ 7.73~7.86(m、3H)、7.70(s、1H)、7.38~7.52(m、3H)、7.14~7.30(m、2H)、6.91~7.04(m、2H)、5.54~5.72(m、1H)、4.50~4.78(m、2H)、4.28~4.40(m、0.3H)、4.03~4.15(m、0.7H)、3.72~3.81(m、0.3H)、3.58~3.68(m、0.3H)、3.42~3.53(m、2H)、3.12~3.32(m、2H)、2.70~3.00(m、6H)、1.41(s、5H)、1.34(s、4H)、0.66~1.30(m、2H)、-0.60~-0.12(m、4.3H)、-0.80~-0.68(m、0.7H)；MS (ESMS) m/z 631.3 (M+H)⁺。

【0307】

2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド(18)の調製：[2-[2-シクロプロピルメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル、17、(105mg、0.16mmol)を、TFA/アニソール/CH₂Cl₂(45:5:50、2mL)混合物に溶解する。反応混合物を3分間攪拌し、減圧下で濃縮して、残渣を逆相HPLCで精製し、所望の化合物のTFA塩を得た。MS (ESMS) m/z 531.2 (M+H)⁺。

【0308】

{1-[2-[2-シクロプロピルメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-1-メチル-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(19)の調製：2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド、18、(44mg、0.068mmol)のDMF(1mL)の溶液に、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-プロピオン酸(44mg、0.079mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(20mg、0.148mmol)、N-メチルモルホリン(41mg、0.41mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル

カルボジイミド (16 mg、0.083 mmol) を連続的に添加する。反応混合物を 3 時間攪拌し、水性 NH_4Cl でクエンチし、酢酸エチルで数回抽出する。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、それをシリカゲル ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 、13:1) で精製し、45 mg (93% 収率) の所望の生成物を得る。MS (ESMS) m/z 716.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0309】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド (20) の調製 {1- [2- [2-シクロプロピルメチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル) -3-オキソ-ピペラジン-1-イル] -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチルカルバモイル] -1-メチル-エチル} -カルバミン酸 tert-ブチルエステル、19、(45 mg、0.063 mmol) を、TFA/アニソール/ CH_2Cl_2 (45:5:50、1 mL) の混合物に溶解する。反応混合物を 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、残渣を逆相 HPLC 精製で精製し、所望の化合物の TFA 塩を得る。¹H NMR (300 MHz、 CD_3OD 、回転異性体) δ 7.65~7.84 (m、4H)、7.36~7.52 (m、3H)、7.15~7.31 (m、2H)、6.90~7.02 (m、2H)、5.73 (dd、 $J=11.7$ 、5.4 Hz、0.66H)、5.60 (dd、 $J=11.4$ 、5.4 Hz、0.33H)、5.01~5.14 (m、0.66H)、4.65~4.75 (m、0.33H)、4.24~4.36 (m、0.33H)、4.01~4.14 (m、0.66H)、3.82~3.98 (m、0.66H)、3.14~3.68 (m、5H)、2.73~3.10 (m、6H)、1.25~1.60 (m、7H)、0.78~0.95 (m、1H)、-0.56~-0.15 (m、4H)、-0.76~-0.62 (m、1H)；¹³C NMR (75 MHz、 CD_3OD 、回転異性体) δ 171.66、171.04、170.86、170.34、169.54、169.29、167.78、163.81、160.57、134.36、133.70、132.74、132.21、131.22、131.11、130.89、130.78、128.16、127.69、127.51、127.31、127.10、126.17、125.70、115.47、115.14、114.85、58.73、56.98、56.84、56.42、56.32、51.61、50.96、48.75、42.12、41.62、37.86、37.47、37.25、36.46、36.36、34.57、34.35、25.32、23.05、22.91、22.73、6.56、3.96、3.73、3.40；MS (ESMS) m/z 616.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0310】

3-シクロプロピル-2- (S) - (2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ) -プロピオン酸が化合物 12 の調製に使用される上記実施例は、カテゴリ-II の第 1 の態様によって包含される類似体の 1 つの組を提供する。 R^1 が他の単位を含むカテゴリ-II の第 1 の態様内に包含される他の実施例は、3-シクロプロピル-2- (S) - (2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ) -プロピオン酸の代わりに適切な出発物質、例えばシクロプロピル-2- (S) - (ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ) -酢酸、2- (S) - (2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ) -酪酸などに置換することによって適して調製できる。配合者はまた、反対の立体化学を含む環を調製するために、例えば 3-シクロプロピル-2- (R) - (2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ) -プロピオン酸の使用から得られるものを選択してもよく、又はさらなる組として、配合者は、ラセミ混合物、例えば 3-シクロプロピル-2- (R, S) - (2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ) -プロピオン酸から得られる類似体を得ようとする場合がある。

【0311】

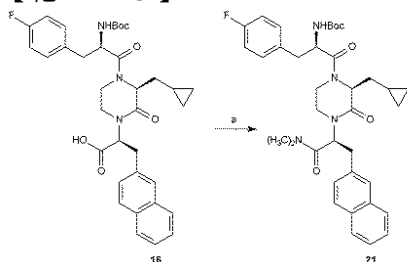
例えば、 R^{7a} が変化する本発明の本態様の他の組を、本明細書の以下にて、中間体 16 のような化合物から開始するスキーム IV にて概要される手順によって調製できる。

【0312】

(スキームIV)

【0313】

【化128】



試薬及び条件：(a) $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ 、EDCI、HOBT、NMM；室温、4時間。

【0314】

次は、本発明に従うカテゴリIIの第1の態様を含む化合物の非限定例である。

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチルプロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N- (2-フルオロエチル) -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン-アミド： ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD 、回転異性体) δ 8.40~8.61 (m、0.6H)、7.53~7.92 (m、4H)、7.38~7.57 (m、3H)、7.15~7.36 (m、2H)、6.90~7.10 (m、2H)、5.60~5.87 (m、1H)、5.46~5.58 (m、0.4H)、5.01~5.15 (m、0.6H)、4.21~4.78 (m、3H)、3.88~4.15 (m、1H)、3.16~3.76 (m、7H)、2.80~3.13 (m、2H)、1.35~1.59 (m、6H)、0.76~1.27 (m、2H)、-0.76~-0.09 (m、5H)； ^{13}C NMR (75 MHz、 CD_3OD 、回転異性体) δ 173.62、172.82、172.60、172.41、171.92、171.13、170.90、169.45、165.45、165.38、162.81、162.21、162.15、135.84、135.26、134.33、134.22、134.18、133.86、133.84、132.76、132.65、132.39、132.29、129.74、129.26、129.12、129.06、128.86、128.69、128.61、127.73、127.26、117.04、116.68、116.40、84.51、82.29、60.39、58.50、58.05、57.85、53.24、52.55、43.70、43.32、41.66、41.38、39.50、38.92、38.84、38.08、37.90、36.24、36.11、24.45、24.27、24.19、8.20、8.10、5.49、5.29、4.90；MS (ESMS) m/z 648.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0315】

3- {4- [2- (2-アミノ-2-メチルプロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-4-ナフタレン-2-イル-ブチルアミド。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) 6.80~7.80 (m、11H)、5.06 (m、2H)、4.58 (m、1H)、2.50~3.50 (m、13H)、1.54 (m、6H)、0.91 (m、2H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 、75 MHz) 171.90、171.79、169.93、168.70、134.59、133.58、132.62、131.43、131.22、128.45、127.90、127.56、127.26、126.61、126.08、115.80、115.51、57.61、56.03、50.70、40.98、38.69、38.01、37.62、34.05、26.54、24.42、24.18、23.21、18.73、13.50；MS (ES-MS) m/z 618 ($\text{M}+1$)。

【0316】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz) 7.81~7.70、m、4H; 7.48~7.39、m、3H; 7.25、m、2H; 6.98、m、2H; 5.67~5.56、m、1H; 5.06、m、0.75H、4.57、m、0.75H; 4.23~3.96、m、1H; 3.82~3.63、m、1.25H; 3.44~3.16、m、4H; 3.00~2.76、m、6.5H; 1.54、s、3H; 1.47、s、3H; 1.35~0.92、m、2.25H; 0.41~0.27、m、5H. ^{13}C NMR (CD_3OD 、300 MHz) 171.68、171.05、170.13、169.33、160.58、134.28、133.75、132.82、132.43、131.20、131.10、128.12、127.57、127.33、127.05、126.20、125.69、115.16、114.88、58.43、56.93、56.11、56.01、50.90、41.72、41.43、36.57、34.49、34.14、25.28、23.04、22.89、22.70、18.59、18.36、12.63. MS (ESI) m/z 604 [M+1].

【0317】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N- (2-フルオロエチル) -プロピオンアミドトリフルオロアセテート. ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.28 (m、6H)、7.03 (m、2H)、5.53 (m、1H)、5.08 (t、1H、 $J=7.8\text{ Hz}$)、4.66 (t、1H、 $J=6.6\text{ Hz}$)、4.53 (m、1H)、4.37 (m、1H)、3.98 (m、1H)、3.65~3.00 (m、9H)、1.55 (s、3H)、1.45 (s、3H)、1.29 (m、2H)、0.80 (m、5H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 173.5、172.5、172.0、171.1、165.4、163.0、162.5、162.2、137.1、134.3、134.1、133.9、132.8、132.7、132.2、130.1、117.0、116.7、116.5、84.5、82.3、60.2、58.5、58.1、57.8、57.7、53.1、52.6、43.4、43.1、41.6、41.3、39.7、38.8、38.1、36.9、36.0、35.5、35.4、24.6、24.3、20.5、20.2、14.6; MS m/z (ESI): 620 (M+H、100)、622 (M+2+H、37).

【0318】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3- (S) -シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) 7.63~7.53 (m、3H) 7.43 (s、1H) 7.33~7.23 (m、3H)、7.20~7.13 (m、2H)、7.00~6.87 (m、2H) 6.84~6.76 (m、1H) 6.68 (t、1H、 $J=8.29\text{ Hz}$) 5.78 (d、1H、 $J=7.25\text{ Hz}$) 5.68 (d、1H、 $J=7.70\text{ Hz}$) 5.24~5.04 (m、2H) 4.92~4.76 (m、2H) 4.69 (t、1H、 $J=5.90\text{ Hz}$) 4.22~4.10 (m、1H) 3.95~3.78 (m、2H) 3.64 (t、2H、 $J=6.75\text{ Hz}$) 3.54~3.46 (m、2H) 2.70 (d、2H、 $J=6.98\text{ Hz}$) 1.52 (s、6H) 1.04~0.92 (m、3H) 0.91 (d、4H、 $J=2.654\text{ Hz}$) MS (ESI) m/z 625 (M+H⁺、100).

【0319】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}

－3－（4－イソプロポキシフェニル）－N－メチル－プロピオンアミド：¹H NMR（300MHz、CD₃OD）δ 0.76（m、3H）、1.29（m、6H、CH（CH₃）₂）、1.46、1.562（2つの一重線、6H、NH₂C（CH₃）₂C（O）、回転異性体）、2.73、2.80（2つの一重線、3H、CH₃NHC（O）、回転異性体）、3.06（m、5H）、3.33（m、4H）、3.63（m、1H）、5.10（m、2H）、5.48（m、1H）、6.83（m、2H）、7.02（m、2H）、7.14（m、2H）、7.30（m、1H）；¹⁹F NMR（282MHz、CD₃OD、回転異性体を含む）δ 45.26；¹³C NMR（75MHz、CD₃OD、回転異性体を含む）δ 132.8、132.7、132.4、131.4、119.0、117.3、116.7、116.5、111.8、71.3、61.3、60.0、57.9、57.6、43.3、43.0、38.5、38.0、35.8、35.1、31.5、39.9、26.7、25.3、22.8、20.2、14.6；MS m/e 612（M+1）。

【0320】

2－{4－[2－（2－アミノ－2－メチル－プロピオニルアミノ）－3－（4－フルオロフェニル）－プロピオニル]－2－オキソ－3－プロピル－ピペラジン－1－イル}－3－（4－ベンジルオキシフェニル）－N－メチル－プロピオンアミド：¹H NMR（300MHz、CD₃OD）δ 0.78（m、3H）、1.24（m、2H）、1.462、1.56（2つの一重線、6H、NH₂C（CH₃）₂C（O）、回転異性体）、2.73、2.81（2つの一重線、3H、CH₃NHC（O）、回転異性体）、3.00（m、5H）、3.17（m、3H）、3.62（m、1H）、3.963（m、1H）、4.65（m、1H）、5.06（m、3H）、5.47（m、1H）、6.93（m、2H）、7.03（m、2H）、7.162（m、2H）、7.03（m、3H）、7.40（m、4H）；¹⁹F NMR（282MHz、CD₃OD、回転異性体を含む）δ 45.31；¹³C NMR（75MHz、CD₃OD、回転異性体を含む）δ 132.8、131.4、129.9、129.3、128.9、116.7、116.5、116.3、71.4、61.3、58.0、57.6、52.1、43.4、43.0、38.5、35.8、35.2、31.5、26.7、25.3、20.2、14.6；MS m/e 660（M+1）。

【0321】

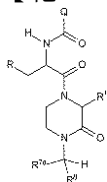
2－{4－[2－（2－アミノ－2－メチル－プロピオニルアミノ）－3－（4－フルオロフェニル）－プロピオニル]－2－オキソ－3－プロピル－ピペラジン－1－イル}－4－（4－クロロフェニル）－N－メチル－ブチルアミドTFA。¹H NMR（CD₃OD、回転異性体を含む）δ 7.14（m、6H）、6.88（m、2H）、5.00（m、1H）、4.00（m、1H）、3.46（m、1H）、3.25（m、2H）、2.93（m、4H）、2.58、2.53（2つの一重線、3H、CH₃NHC（O）、回転異性体）、2.42（m、2H）、1.94（m、2H）、1.56（m、2H）、1.42、1.39、1.32、1.28（4つの一重線、6H、NH₂C（CH₃）₂C（O）、回転異性体）、1.05（m、2H）、0.76（m、3H）；¹³C NMR（CD₃OD、回転異性体を含む）δ 173.2、173.0、172.0、171.4、165.4、162.2、141.1、134.2、133.5、132.8、132.7、131.5、130.0、116.8、116.5、113.3、58.5、57.5、57.3、53.2、52.5、43.9、42.3、38.2、36.8、35.8、33.0、31.3、26.7、24.6、24.3、20.7、14.5；MS m/z（ESI）：602（M+H、100）、604（M+2+H、37）。

【0322】

本発明のカテゴリ－IIメラノコルチン受容体リガンドの第2の態様は、次式を有する一般骨格を有する2－オキソ－3－ヒドロカルビル－ピペラジンを含む：

【0323】

【化 1 2 9】



式中、Rは、本明細書にて上記で定義されるような置換又は非置換アリールであり、R¹、R^{7a}、R⁸及びQの非限定例は、本明細書の以下にて、表IVで与えられる。THQ-3-イルは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルを表す。

【0 3 2 4】

【表 4-1】

(表 IV)

番号	R ¹	Q	R ^{7a}	R ⁸
300	メチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
301	エチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
302	プロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
303	イソプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
304	シクロプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
305	シクロプロピルメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
306	アリル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
307	メチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
308	エチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
309	プロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
310	イソプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
311	シクロプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
312	シクロプロピルメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
313	アリル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
314	メチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
315	エチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
316	プロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
317	イソプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
318	シクロプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
319	シクロプロピルメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
320	アリル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
321	メチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
322	エチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
323	プロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
324	イソプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
325	シクロプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
326	シクロプロピルメチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
327	アリル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
328	メチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
329	エチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
330	プロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
331	イソプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
332	シクロプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
333	シクロプロピルメチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
334	アリル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
335	メチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
336	エチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
337	プロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
338	イソプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
339	シクロプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
340	シクロプロピルメチル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
341	アリル	THQ-3-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
342	メチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
343	エチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
344	プロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
345	イソプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
346	シクロプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
347	シクロプロピルメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
348	アリル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
349	メチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
350	エチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
351	プロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
352	イソプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
353	シクロプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
354	シクロプロピルメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
355	アリル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
356	メチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル

【0 3 2 5】

【表 4 - 2】

(表 1 V の続き)

番号	R ¹	Q	R ^{2a}	R ^{2b}
357	エチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
358	プロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
359	イソプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
360	シクロプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
361	シクロプロピルメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
362	アリル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
363	メチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
364	エチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
365	プロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
366	イソプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
367	シクロプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
368	シクロプロピルメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
369	アリル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
370	メチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
371	エチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
372	プロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
373	イソプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
374	シクロプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
375	シクロプロピルメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
376	アリル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
377	メチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
378	エチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
379	プロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
380	イソプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
381	シクロプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
382	シクロプロピルメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
383	アリル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
384	メチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
385	エチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
386	プロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
387	イソプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
388	シクロプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
389	シクロプロピルメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
390	アリル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
391	メチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
392	エチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
393	プロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
394	イソプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
395	シクロプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
396	シクロプロピルメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
397	アリル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
398	メチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
399	エチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
400	プロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
401	イソプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
402	シクロプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
403	シクロプロピルメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
404	アリル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
405	メチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
406	エチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
407	プロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
410	イソプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
411	シクロプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
412	シクロプロピルメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
413	アリル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
414	メチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
415	エチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル

【0326】

【表 4 - 3】

(表 1 V の続き)

番号	R ¹	Q	R ^{2a}	R ^{2b}
416	プロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
417	イソプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
418	シクロプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
419	シクロプロピルメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
420	アリル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
421	メチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
422	エチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
423	プロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
424	イソプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
425	シクロプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
426	シクロプロピルメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
427	アリル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル

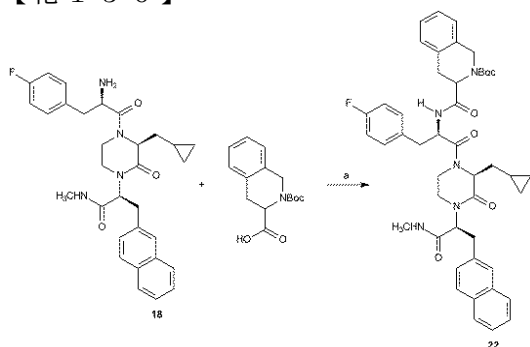
カテゴリー II の第 2 の態様を含む化合物を、例えば 18 のような化合物を出発物質として利用する、カテゴリー I を含む最終類似体から、以下のスキーム V に従って適して調製できる。

【0327】

(スキーム V)

【0328】

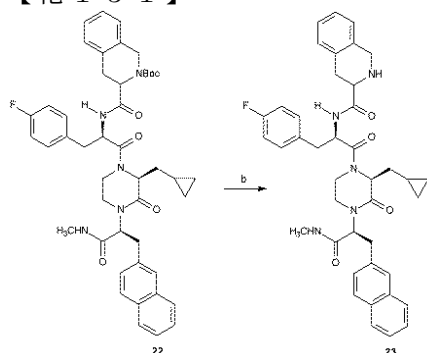
【化 130】



試薬及び条件：(a) EDCI、HOBT、NMM；室温、3 時間。

【0329】

【化 1 3 1】



試薬及び条件：（b）TFA／アニソール／CH₂Cl₂；室温、1時間。

【0 3 3 0】

（実施例 5）

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2- [2-シクロプロピルメチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1- (4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド (23)

【0 3 3 1】

3- [2- [2-シクロプロピルメチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1- (4-フルオロベンジル (fluorobenzyl))-2-オキソ-エチルカルバモイル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (22) の調製：2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド、18、(44 mg、0.068 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 tert-ブチルエステル (21 mg、0.079 mmol)、1-ヒドロキシベンゾートリアゾール (20 mg、0.148 mmol)、N-メチルモルホリン (41 mg、0.41 mmol) 及び 1- (3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド (16 mg、0.083 mmol) を連続的に添加する。反応混合物を 3 時間攪拌し、水性 NH₄Cl でクエンチし、酢酸エチルで数回抽出する。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、それをシリカゲル (CH₂Cl₂/CH₃OH、13:1) で精製し、所望の生成物を得る。

【0 3 3 2】

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2- [2-シクロプロピルメチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1- (4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド (23) の調製：3- [2- [2-シクロプロピルメチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1- (4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル、22、(50 mg、0.064 mmol) を、TFA／アニソール／CH₂Cl₂ (45:5:50、1 mL) の混合物に溶解する。反応混合物を 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、残渣を逆相 HPLC 精製で精製し、所望の化合物の TFA 塩を得る。

【0 3 3 3】

ピロリジン-2-カルボン酸 (1R- (4-フルオロベンジル)-2- {4- [1-メチルカルバモイル-2S- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド：¹H NMR (CD₃OD、300 MHz) δ 7.60 (d、2H、J = 7.95 Hz) 7.4

6 (d、2 H、 $J=7.87$ Hz) 7.34~7.18 (m、2 H) 7.08~6.94 (m、2 H) 5.58 (q、1 H、 $J=5.61$ Hz) 5.13 (t、1 H、 $J=7.76$ Hz) 4.69 (t、1 H、 $J=6.58$ Hz) 4.23 (t、1 H、 $J=6.69$ Hz) 4.10~3.88 (m、2 H) 3.71~3.44 (m、2 H) 3.23~2.83 (m、4 H) 2.74 (s、3 H) 2.41~2.25 (m、2 H) 2.09~1.68 (m、6 H) 1.29~1.08 (m、2 H) 0.84~0.63 (m、3 H) MS (ESI) m/z 634 ($M+H^+$ 、100)。

【0334】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [1-アリルカルバモイル-2 S- (4-クロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2 S-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1 R- (4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド： ^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz) δ 7.40~6.92 (m、8 H)、5.92~5.73 (m、1 H)、5.56~5.38 (m、2 H)、5.25~4.50 (m、3 H)、4.28~2.84 (m、1 H)、2.45~2.25 (m、2 H)、2.12~1.69 (m、4 H)、1.51~0.72 (m、7 H)、MS (ESI) m/z 626 ($M+H^+$ 、100)。

【0335】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2 S- (4-クロロフェニル)-1-フェニルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2 S-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1 R- (4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド： ^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz) δ 8.13~6.82 (m、13 H) 5.12~4.62 (m、2 H) 4.50~2.68 (m、12 H) 2.30~1.48 (m、4 H) 1.35~0.58 (m、8 H) MS (ESI) m/z 684 ($M+H^+$ 、100)。

【0336】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2 S- (4-クロロフェニル)-1-エチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2 S-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1 S- (4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド： ^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz) δ 7.42~6.93 (m、8 H) 5.62~5.31 (m、1 H) 5.13 (t、1 H、 $J=7.77$ Hz) 4.80~3.88 (m、2 H) 3.71~2.76 (m、10 H) 2.51~1.55 (m、8 H) 1.40~0.65 (m、8 H) MS (ESI) m/z 614 ($M+H^+$ 、100)。

【0337】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- [4- (1-アリルカルバモイル-2 S-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-2 S-プロピル-ピペラジン-1-イル]-1 R- (4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド： ^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz) δ 5.99~5.50 (m、3 H) 5.28~4.50 (m、3 H) 4.28~2.72 (m、13 H) 2.41~1.62 (m、4 H) 1.20 (t、2 H、 $J=7.102$ Hz) 1.06~0.82 (m、2 H) 0.70~0.21 (m、3 H) (ESI) m/z 642 ($M+H^+$ 、100)。

【0338】

ピロリジン-2-カルボン酸 {1 R- (4-フルオロベンジル)-2- [4 S- (2-ナフタレン-2-イル-1-フェニルカルバモイル-エチル)-3-オキソ-2 S-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド： ^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz) δ 7.92~6.88 (m、16 H) 5.90~5.65 (m、2 H) 5.28~4.51 (m、5 H) 4.28~2.78 (m、7 H) 2.42~2.20 (m、2 H) 2.08~1.70 (m、4 H) 1.48~0.23 (m、5 H) (ESI) m/z 678 ($M+H^+$ 、100)。

【0339】

ピロリジン-2-カルボン酸 (1- (4-フルオロベンジル)-2- {4- [2- (4-イソプロポキシフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2-

プロピル-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.789 (m, 3H)、1.768 (m, 6H, CH(CH₃)₂)、1.789 (m, 1H)、1.974 (m, 2H)、2.333 (m, 2H)、2.743、2.805 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、3.001 (m, 3H)、3.173 (m, 3H)、3.340 (m, 2H)、3.659 (m, 1H)、4.024 (m, 1H)、4.232 (m, 1H)、4.560 (m, 1H)、4.679 (m, 1H)、5.135 (t, 1H)、5.473 (m, 1H)、6.826 (m, 2H)、7.039 (m, 2H)、7.136 (m, 2H)、7.316 (m, 1H)；¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD、回転異性体を含む) δ 45.392；¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD、回転異性体を含む) δ 165.4、163.6、163.1、162.2、158.7、133.9、133.6、132.8、132.7、132.5、132.4、131.5、131.4、129.8、120.5、117.3、117.1、116.7、116.4、71.3、61.3、57.9、57.6、52.1、43.3、43.0、38.5、36.9、35.8、35.3、35.2、31.5、26.7、25.3、22.8、20.4、20.2、14.6；MS m/e 724 (M+1)。

【0340】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-{4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.791 (m, 3H)、1.276 (m, 2H)、1.802 (m, 1H)、1.963 (m, 2H)、2.369 (m, 1H)、2.741、2.803 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、3.029 (m, 3H)、3.147 (m, 3H)、3.454 (m, 1H)、3.653 (m, 1H)、4.228 (m, 1H)、5.060 (m, 3H)、5.463 (m, 1H)、6.949 (m, 2H)、7.045 (m, 2H)、7.179 (m, 3H)、7.329 (m, 3H)、7.429 (m, 3H)；¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD、回転異性体を含む) δ 45.451；¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD、回転異性体を含む) δ 165.5、162.2、159.7、139.1、133.9、133.6、132.8、132.7、132.5、132.4、131.6、131.5、130.4、129.9、129.3、128.9、117.0、116.8、116.5、116.4、71.4、61.4、60.1、58.5、58.1、57.6、52.7、52.1、43.4、43.0、38.5、35.8、35.1、31.5、26.7、25.3、20.4、20.2、14.6；MS m/e 673 (M+1)。

【0341】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[4-(1-エチルカルバモイル-2S-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル]-1R-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド：¹H NMR (CD₃OD、300 MHz) δ 7.79~6.89 (m, 11H) 5.69~5.45 (m, 1H) 5.09 (t, 1H, J=7.87 Hz) 4.57 (t, 1H, J=6.67 Hz) 4.28~2.70 (m, 13H) 2.08~1.62 (m, 4H) 1.20~0.16 (m, 10H) (ESI) m/z 630 (M+H⁺, 100)。

【0342】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドトリフルオロアセテート：¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.17 (m, 6H)、6.92 (m, 2H)、5.38 (m, 1H)、5.01 (t, 1H, J=7.9 Hz)、4.57 (t, 1H, J=6.7 Hz)、4.44 (m, 1H)、4.26 (m, 1H)、4.10 (m, 1H)、3.88 (m, 1H)、3.43~2.75 (m, 11H)、

2. 22 (m, 1H)、1. 89~1. 61 (m, 3H)、1. 15 (m, 2H)、0. 69 (m, 5H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 172. 3、172. 1、171. 9、171. 7、171. 0、169. 7、169. 5、165. 5、162. 9、162. 2、137. 2、134. 2、133. 9、133. 6、132. 8、132. 7、132. 5、132. 3、132. 2、130. 0、117. 1、116. 8、116. 5、84. 6、82. 4、61. 3、60. 2、58. 1、57. 9、57. 7、52. 7、52. 1、47. 8、43. 5、43. 0、41. 6、41. 3、39. 7、39. 3、38. 5、37. 0、35. 9、35. 3、31. 6、25. 3、20. 4、20. 2、14. 6; MS m/z (ESI): 632 (M+H, 100)、634 (M+2+H, 37)。

【0343】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド: ^1H NMR (300 MHz、MeOD、回転異性体を含む) δ 7. 40~4. 49 (m, 2H)、7. 17~7. 35 (m, 3H)、6. 92~7. 10 (m, 2H)、5. 39~5. 55 (m, 1H)、5. 08~5. 20 (m, 1H)、4. 65~4. 74 (m, 1H)、4. 15~4. 30 (m, 1H)、3. 99~4. 12 (m, 1H)、3. 42~3. 69 (m, 1H)、2. 89~3. 40 (m, 7H)、2. 81 (s, 0. 6H)、2. 74 (s, 2. 4H)、2. 26~2. 42 (m, 1H)、1. 69~2. 10 (m, 3H)、1. 15~1. 62 (m, 2H)、0. 69~1. 13 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz、 CDCl_3) δ 171. 00、171. 88、171. 82、171. 68、170. 92、169. 80、169. 52、169. 40、165. 47、162. 78、162. 30、162. 23、139. 44、133. 85、133. 81、133. 66、132. 82、132. 71、132. 62、132. 49、132. 38、132. 24、132. 00、117. 03、116. 79、116. 51、61. 32、60. 05、57. 59、57. 55、52. 11、52. 68、52. 11、47. 76、43. 34、42. 98、42. 90、39. 53、39. 34、38. 54、37. 08、35. 96、35. 11、34. 85、31. 59、26. 82、25. 29、20. 45、20. 25、14. 66; (ESMS) m/z 634. 2、636. 2、638. 2 (M+H) $^+$ 、 Cl_2 同位体パターン。

【0344】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド: ^1H NMR (300 MHz、MeOD、回転異性体) δ 7. 40~4. 49 (m, 2H)、7. 17~7. 35 (m, 3H)、6. 92~7. 10 (m, 2H)、5. 39~5. 55 (m, 1H)、5. 08~5. 20 (m, 1H)、4. 65~4. 74 (m, 1H)、4. 15~4. 30 (m, 1H)、3. 99~4. 12 (m, 1H)、3. 42~3. 69 (m, 1H)、2. 89~3. 40 (m, 7H)、2. 81 (s, 0. 6H)、2. 74 (s, 2. 4H)、2. 26~2. 42 (m, 1H)、1. 69~2. 10 (m, 3H)、1. 15~1. 62 (m, 2H)、0. 69~1. 13 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz、 CDCl_3) δ 171. 00、171. 88、171. 82、171. 68、170. 92、169. 80、169. 52、169. 40、165. 47、162. 78、162. 30、162. 23、139. 44、133. 85、133. 81、133. 66、132. 82、132. 71、132. 62、132. 49、132. 38、132. 24、132. 00、117. 03、116. 79、116. 51、61. 32、60. 05、57. 59、57. 55、52. 11、52. 68、52. 11、47. 76、43. 34、42. 98、42. 90、39. 53、39. 34、38. 54、37. 08、35. 96、35. 11、34. 85、31. 59、26. 82、25. 29、20. 45、

20. 25、14. 66；(ESMS) m/z 634. 2、636. 2、638. 2 (M+H)⁺、C1₂同位体パターン。

【0345】

次は、カテゴリーI Iの第2の態様に包含される化合物の非限定例である。

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-メチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-アリル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-イソプロピル-4-(1-メチル-カルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-メチル-4-(1-メチルカルバモイル-4-クロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-4-クロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-アリル-4-(1-メチルカルバモイル-4-クロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-イソプロピル-4-(1-メチル-カルバモイル-4-クロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-メチル-4-(1-メチルカルバモイル-3, 4-ジクロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-3, 4-ジクロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-アリル-4-(1-メチルカルバモイル-3, 4-ジクロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[2-イソプロピル-4-(1-メチル-カルバモイル-3, 4-ジクロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[2-メチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[2-アリル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[2-イソプロピル-4-(1-メチル-カルバ

モイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[2-メチル-4-(1-メチルカルバモイル-4-クロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-4-クロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[2-アリル-4-(1-メチルカルバモイル-4-クロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[2-イソプロピル-4-(1-メチルカルバモイル-4-クロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[2-メチル-4-(1-メチルカルバモイル-3,4-ジクロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-3,4-ジクロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[2-アリル-4-(1-メチルカルバモイル-3,4-ジクロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド；及び

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[2-イソプロピル-4-(1-メチルカルバモイル-3,4-ジクロロフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド。

【0346】

次は、R^{7a}が水素である化合物の実施例である：

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD、回転異性体) δ 7.74~7.88 (m, 3H)、7.68 (s, 1H)、7.18~7.54 (m, 11H)、5.04~5.28 (m, 1H)、4.78~4.88 (m, 1H)、4.31~4.47 (m, 2H)、3.88~4.25 (m, 3H)、3.31~3.66 (m, 2H)、2.70~3.30 (m, 8H)、0.92~1.86 (m, 4H)、0.76~0.88 (m, 3H)；¹³C NMR (75 MHz, MeOD、回転異性体) δ 171.62、171.43、170.49、169.64、169.30、168.78、137.81、137.65、136.72、136.15、135.42、135.35、134.70、134.51、134.22、132.70、132.42、132.05、131.91、130.35、130.10、129.77、129.64、129.54、129.16、129.10、129.04、128.86、128.78、128.09、127.62、127.56、127.01、59.98、56.94、56.66、56.54、51.82、51.65、49.74、49.41、48.28、47.22、45.78、41.56、39.92、38.68、37.21、36.17、35.42、34.66、34.43、31.38、31.29、20.74、20.50、14.56；MS (ESMS) m/z 637.3、639.3 (M+H)⁺、C1同位体パターン。

【0347】

2-アミノ-N-{1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エ

チル} - 2 - メチル - プロピオンアミド : ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , 回転異性体) δ 7.74 ~ 7.88 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.36 ~ 7.54 (m, 3H), 7.14 ~ 7.35 (m, 4H), 5.07 ~ 5.18 (m, 0.7H), 4.93 ~ 5.03 (m, 0.3H), 4.73 ~ 4.84 (m, 1H), 4.30 ~ 4.41 (m, 0.3H), 3.86 ~ 4.09 (m, 2H), 3.38 ~ 3.64 (m, 2H), 2.68 ~ 3.26 (m, 6H), 0.91 ~ 1.82 (m, 10H), 0.74 ~ 0.88 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD, 回転異性体) δ 173.35, 172.93, 171.80, 171.61, 170.49, 168.78, 137.78, 137.65, 136.84, 136.36, 135.41, 135.35, 134.61, 134.43, 134.22, 132.58, 132.29, 130.30, 130.03, 129.64, 129.53, 129.10, 128.86, 128.75, 127.62, 127.55, 127.00, 59.97, 58.48, 56.90, 52.24, 49.69, 49.24, 48.24, 47.22, 41.58, 39.36, 38.25, 37.19, 36.08, 35.45, 34.64, 34.43, 24.57, 24.42, 24.25, 20.71, 20.52, 14.56; MS (ESMS) m/z 563.3, 565.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, Cl 同位体パターン。

【0348】

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(2-クロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(3-クロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(2-クロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(3-クロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(2-クロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(3-クロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸 { 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - { 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) - エチル] - 3 - オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-

1-イル] - 2-オキソ-エチル} - アミド。

【0349】

次は、 R^{7a} 及び R^{7b} がそれぞれ水素であり、 R^8 単位が、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、及びナフト-2-イルから成る群から選択される類似体の非限定例である。

【0350】

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(3, 4-ジクロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(2-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(3-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(4-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(2-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(3-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(4-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(3, 4-ジクロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(2-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(3-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(4-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(2-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(3-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル} - アミド；

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(4-クロロベンジル)-エチル]-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル} - アミド；

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(3,

4-ジクロロベンジル)-エチル)-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]
]-2-オキソ-エチル}-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(2-
クロロベンジル)-エチル)-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2
-オキソ-エチル}-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(3-
クロロベンジル)-エチル)-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2
-オキソ-エチル}-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(4-
クロロベンジル)-エチル)-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2
-オキソ-エチル}-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(2-
クロロベンジル)-エチル)-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1
-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(3-
クロロベンジル)-エチル)-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1
-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(4-
クロロベンジル)-エチル)-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1
-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(3,
4-ジクロロベンジル)-エチル)-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]
]-2-オキソ-エチル}-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(2-
クロロベンジル)-エチル)-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2
-オキソ-エチル}-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(3-
クロロベンジル)-エチル)-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2
-オキソ-エチル}-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(4-
クロロベンジル)-エチル)-3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-2
-オキソ-エチル}-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(2-
クロロベンジル)-エチル)-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-
1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド;

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(3-
クロロベンジル)-エチル)-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-
1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド; 及び

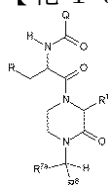
ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(4-
クロロベンジル)-エチル)-3-オキソ-2-シクロプロピルメチル-ピペラジン-
1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド。

【0351】

この態様のさらなる組は、次式を有する化合物を含む:

【0352】

【化132】



式中、Rは、本明細書にて上記で定義されるような置換又は非置換アリールであり、 R^1 、 R^{7a} 及び R^8 の非限定例は、本明細書の上記で表IVにて提供され、この化合物は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCCH_3$ 、及び $N(CH_3)_2$ から成る群から選択されるQ単位を含む。

【0353】

カテゴリーIIの第2の態様のこの組の非限定例としては以下が挙げられる：

[2- {4- [2S- (4-クロロフェニル) -1-イソプロピルカルバモイル-エチル] -3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1R- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -カルバミン酸メチルエステル： ^1H NMR (MeOH, 300 MHz) δ 7.49~7.38 (m, 2H)、7.33~7.24 (m, 2H)、7.23~7.14 (m, 2H)、7.06~6.92 (m, 2H)、5.44~5.29 (m, 1H)、4.95~4.74 (m, 1H)、4.73 (t, 1H, $J=6.62$ Hz)、4.07~3.90 (m, 1H)、3.62 (s, 3H)、3.37~2.87 (m, 8H)、1.29~1.04 (m, 8H)、0.89~0.67 (m, 3H)；MS (ESI) m/z 623 ($M+H^+$, 100)。

【0354】

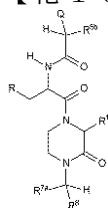
[2- {4- [2S- (4-クロロフェニル) -1-イソプロピルカルバモイル-エチル] -3-オキソ-2S-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1R- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -カルバミン酸メチルエステル： ^1H NMR (MeOH, 300 MHz) δ 7.19~7.03 (m, 6H)、6.94~6.80 (m, 2H)、5.26 (q, 2H, $J=5.90$ Hz)、4.68 (t, 1H, $J=7.31$ Hz)、4.58 (t, 1H, $J=6.65$ Hz)、3.94~3.78 (m, 4H)、3.48 (s, 3H)、3.24~2.74 (m, 4H)、1.93 (s, 6H)、1.14~1.03 (m, 2H)、1.01 (q, 2H, $J=3.357$ Hz)、0.63 (s, 3H)；MS (ESI) m/z 589 ($M+H^+$, 100)。

【0355】

カテゴリーIIの第3の態様は、次式を有する骨格をもつ類似体を含む：

【0356】

【化133】



式中、Rは 本明細書にて上述されるような置換又は非置換アリール単位であり、 R^1 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^8 及びQの非限定例は、本明細書の以下で表Vにて定義される。

【0357】

【表 5-1】

(表 V)

番号	R ¹	R ^{2b}	Q	R ^{2a}	R ²
428	メチル	--H	--H	--C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
429	エチル	--H	--H	--C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
430	プロピル	--H	--H	--C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
431	イソプロピル	--H	--H	--C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
432	シクロプロピル	--H	--H	--C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
433	シクロプロピルメチル	--H	--H	--C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
434	アリル	--H	--H	--C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
435	メチル	--H	--CH ₃	--C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
436	エチル	--H	--CH ₃	--C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
437	プロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
438	イソプロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
439	シクロプロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
440	シクロプロピルメチル	--H	--CH ₃	--C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
441	アリル	--H	--CH ₃	--C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
442	メチル	--H	--H	--C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
443	エチル	--H	--H	--C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
444	プロピル	--H	--H	--C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
445	イソプロピル	--H	--H	--C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
446	シクロプロピル	--H	--H	--C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
447	シクロプロピルメチル	--H	--H	--C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
448	アリル	--H	--H	--C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
449	メチル	--H	--CH ₃	--C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
450	エチル	--H	--CH ₃	--C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
451	プロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
452	イソプロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
453	シクロプロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
454	シクロプロピルメチル	--H	--CH ₃	--C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
455	アリル	--H	--CH ₃	--C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
456	メチル	--H	--H	--C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
457	エチル	--H	--H	--C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
458	プロピル	--H	--H	--C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
459	イソプロピル	--H	--H	--C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
460	シクロプロピル	--H	--H	--C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
461	シクロプロピルメチル	--H	--H	--C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
462	アリル	--H	--H	--C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
463	メチル	--H	--CH ₃	--C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
464	エチル	--H	--CH ₃	--C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
465	プロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
466	イソプロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
467	シクロプロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
468	シクロプロピルメチル	--H	--CH ₃	--C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
469	アリル	--H	--CH ₃	--C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
470	メチル	--H	--H	--C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
471	エチル	--H	--H	--C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
472	プロピル	--H	--H	--C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
473	イソプロピル	--H	--H	--C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
474	シクロプロピル	--H	--H	--C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
475	シクロプロピルメチル	--H	--H	--C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
476	アリル	--H	--H	--C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
477	メチル	--H	--CH ₃	--C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
478	エチル	--H	--CH ₃	--C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
479	プロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
480	イソプロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
481	シクロプロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
482	シクロプロピルメチル	--H	--CH ₃	--C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
483	アリル	--H	--CH ₃	--C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
484	メチル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル

【0358】

【表 5-2】

(表 V の続き)

番号	R ¹	R ^{2b}	Q	R ^{2a}	R ²
485	エチル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
486	プロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
487	イソプロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
488	シクロプロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
489	シクロプロピルメチル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
490	アリル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
491	メチル	--H	--H	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
492	エチル	--H	--H	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
493	プロピル	--H	--H	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
494	イソプロピル	--H	--H	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
495	シクロプロピル	--H	--H	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
496	シクロプロピルメチル	--H	--H	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
497	アリル	--H	--H	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
498	メチル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
499	エチル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
500	プロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
501	イソプロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
502	シクロプロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
503	シクロプロピルメチル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
504	アリル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
505	メチル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
506	エチル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
507	プロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
508	イソプロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
509	シクロプロピル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
510	シクロプロピルメチル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
511	アリル	--H	--CH ₃	--C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル

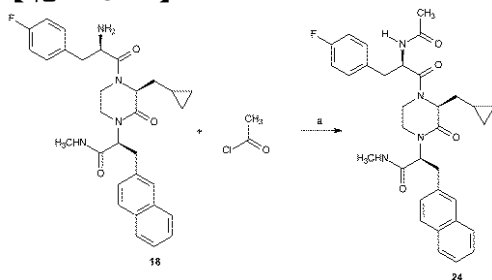
カテゴリー I I の第 3 の態様を含む化合物を、カテゴリー I を含む最終類似体から、例えば表 I からの類似体 9 に対応する 18 のような化合物を出発物質として利用して、以下のスキーム V I に従って適して調製できる。

【0359】

(スキーム V I)

【0360】

【化 1 3 4】



試薬及び条件：(a) TEA、 CH_2Cl_2 ； 0°C 、3時間。

【0361】

(実施例6)

2-〔4-〔2-アセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル〕-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド(24)

【0362】

2-〔4-〔2-アセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル〕-3-シクロプロピル-メチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド(24)の調製：2-〔4-〔2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル〕-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド、18、(100mg、0.155mmol)及びトリエチルアミン(20mg、0.2mmol)の CH_2Cl_2 (5mL)の 0°C 溶液に、塩化アセチル(13.4mg、0.17mmol)を滴下する。反応物を室温まで加温させ、1時間攪拌させる。反応物を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、水、次いでブラインで抽出し、乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得て、それをシリカゲルで精製し、所望の生成物を得る。 ^{13}C NMR(CDCl_3 、75MHz)、170.12、169.90、169.82、169.49、169.35、167.70、134.07、133.67、132.57、131.64、128.65、127.83、127.80、127.70、127.51、127.23、127.15、126.64、126.15、115.87、115.79、115.60、115.51、58.65、57.40、56.61、56.43、50.61、50.09、42.76、41.96、41.55、39.84、38.39、37.77、36.89、34.65、34.09、26.59、23.26、23.07、7.20、7.12、4.83、4.69、4.45；MS、(ES-MS) m/z 573 ($M+1$)。

【0363】

カテゴリーIIのこの態様の他の非限定例は以下を含む：

2-〔4-〔2-アセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル〕-2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。 ^1H -NMR(CDCl_3 、300MHz) 7.82~7.90(m、3H)、7.2~7.55(m、6H)、7.00~7.14(m、2H)、5.12~5.18(m、1H)、2.80~3.45(m、8H)、2.60~2.70(m、3H)、2.10~2.15(m、5H)、1.75~1.90(m、3H)、1.59~1.70(m、2H)、1.0~1.30(m、2H)、0.80~0.90(m、3H)；MS(ES-MS) m/z 547 ($M+1$)。

【0364】

2-〔4-〔3-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルアミノ-アセチルアミノ)-プロピオニル〕-3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。 ^1H NMR(CDCl_3 、300MHz) 7.00~8.00(m、11H)、5.01(m、1H)、4.64(t、1H、J

= 6.6 Hz)、2.60~3.80 (m、17H)、1.20~1.40 (m、2H)、0.31 (t、J=7.2 Hz、3H) ; MS (ES-MS) m/z 592 (M+1)。

【0365】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-シクロプロピル-3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド : ^1H NMR (CDCl₃、300 MHz) δ 7.84~7.71 (m、3H)、7.56 (s、1H)、7.51~7.39 (m、3H)、7.15~7.04 (m、2H)、6.99~6.88 (m、2H) 6.50 (t、1H、J=11.67 Hz) 6.29 (d、1H、J=2.37 Hz) 5.32 (q、1H、J=6.70 Hz) 5.04~4.87 (m、1H) 4.73 (t、1H、J=6.65 Hz) 3.53~3.14 (m、4H) 2.97~2.63 (m、4H) 1.99 (s、1H) 1.95 (s、3H) 1.14 (p、3H、J=18.236 Hz) 0.88~0.58 (m、4H) 0.49 (q、4H、J=10.755 Hz)。

【0366】

2- {3-シクロプロピルメチル-4- [3- (R) - (4-フルオロフェニル) -2- (S) - (2-メチルアミノ-アセチルアミノ) -プロピオニル] -2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド : ^1H NMR (CDCl₃、300 MHz) δ 7.97 (d、1H、J=7.40) 7.78~7.61 (m、3H) 7.53 (s、1H) 7.46~7.33 (m、3H) 7.06 (q、2H、J=5.33 Hz) 6.97 (q、2H、J=3.14 Hz) 6.91~6.79 (m、1H) 6.33~6.18 (m、1H) 5.42 (q、1H、J=6.86 Hz) 5.29 (q、1H、J=6.88 Hz) 5.03 (d、1H、J=7.75 Hz) 4.92 (d、1H、J=7.49 Hz) 4.73 (t、1H、5.32) 3.37~2.94 (m、2H) 2.60~2.70 (m、2H) 2.63 (d、3H、J=6.07 Hz) 1.32~1.21 (m、1H) 1.08 (d、2H、J=6.59 Hz) 1.00 (q、4H、J=6.570 Hz) 0.21~0.18 (m、4H) MS (ESI) m/z 629 (M+H⁺、100)。

【0367】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-ブチル-3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド : ^1H NMR (CDCl₃、300 MHz) δ 7.61~7.46 (m、3H) 7.38~7.32 (m、1H) 7.28~7.17 (m、2H) 7.09~7.04 (m、1H) 6.89~6.79 (m、2H) 6.72~6.64 (m、2H) 5.13~5.02 (m、1H) 4.79~4.63 (m、1H) 4.53 (t、1H、J=6.64 Hz) 3.47~3.31 (m、2H) 3.25~2.84 (m、4H) 2.69~2.46 (m、4H) 1.67 (s、3H) 1.26~1.12 (m、2H) 1.07~0.89 (m、4H) 0.67~0.58 (m、3H) 0.53~0.40 (m、2H) 0.31~0.23 (m、3H) MS (ESI) m/z 602 (M+H⁺、100)。

【0368】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -2-オキソ-3- (S) -プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-ベンジル-3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド : ^1H NMR (CDCl₃、300 MHz) δ 7.78~7.61 (m、3H) 7.53~7.46 (m、1H) 7.42~7.32 (m、2H) 7.16~7.08 (m、3H) 7.03~6.98 (m、3H) 6.33~6.25 (m、1H) 6.00 (d、1H、J=8.24) 5.32~5.21 (m、2H) 4.70 (t、1H、J=6.70 Hz) 4.42~4.08 (m、2H) 3.61~3.05 (m、6H) 2.82 (d、2H、J=7.21 Hz) 1.79

(s、3H) 1.21~1.08 (m、2H) 0.73~0.58 (m、2H) 0.49~0.38 (m、3H) MS (ESI) m/z 636 (M+H⁺、100)。

【0369】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R) - (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3- (S) -シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド：¹H NMR (CDCl₃、300MHz) δ 7.69~7.58 (m、3H) 7.46 (s、1H) 7.38~7.29 (m、2H) 7.01~6.89 (m、3H) 6.84~6.75 (m、2H) 6.13 (d、1H、J=8.85Hz) 5.70 (d、1H、J=7.29Hz) 4.98~4.82 (m、2H) 4.74 (t、1H、J=5.82Hz) 3.99~3.83 (m、2H) 3.78~3.59 (m、2H) 3.33~3.09 (m、4H) 2.95~2.72 (m、2H) 1.75 (s、3H) 1.48 (s、6H) 1.06~0.92 (m、5H) MS (ESI) m/z 600 (M+H⁺、100)。

【0370】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R) - (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3- (S) -シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド：¹H NMR (CDCl₃、300MHz) δ 7.68~7.52 (m、3H) 7.43 (s、1H) 7.36~7.24 (m、3H) 6.92 (d、2H、J=19.21Hz) 6.83 (d、2H、J=14.83Hz) 6.07 (d、1H、J=7.72Hz) 5.72 (d、1H、J=6.89Hz) 5.17~5.09 (m、2H) 4.69 (t、1H、J=5.92Hz) 3.94~3.70 (m、1H) 3.33~3.01 (m、4H) 2.92~2.58 (m、4H) 1.75 (s、2H) 1.71 (s、3H) 1.43 (s、6H) 1.08~0.83 (m、5H) MS (ESI) m/z 617 (M+H⁺、100)。

【0371】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R) - (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3- (S) -イソブチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミドの調製：¹H NMR (CDCl₃、300MHz) δ 7.83~7.71 (m、3H) 7.58 (s、1H) 7.53~7.41 (m、3H) 7.33~7.19 (m、2H) 7.10~6.98 (m、2H) 6.05 (d、1H、J=8.20Hz) 5.94 (d、1H、J=7.75Hz) 5.37~5.19 (m、1H) 4.12~3.98 (m、2H) 3.62~3.49 (m、1H) 3.38~3.04 (m、4H) 2.91 (d、2H、J=7.22Hz) 2.84~2.74 (m、2H) 1.94 (s、1H) 1.89 (s、2H) 1.18~1.04 (m、6H) MS (ESI) m/z 618 (M+H⁺、100)。

【0372】

2- {4- [2-アセチルアミノ-3- (R) - (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3- (S) -イソプロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -N-イソプロピル-3- (S) -ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド：¹H NMR (CDCl₃、300MHz) δ 7.82~7.71 (m、3H) 7.58 (s、1H) 7.49~7.41 (m、2H) 7.28~7.18 (m、3H) 7.14~7.06 (m、2H) 6.07~5.94 (m、2H) 5.14~4.99 (m、1H) 5.09~4.99 (m、1H) 4.68 (d、1H、J=7.050Hz) 4.08~3.96 (m、H) 3.78~3.57 (m、2H) 3.49~3.21 (m、4H) 3.09~2.84 (m、2H) 2.76~2.68 (m、1H) 1.86 (s、3H) 1.64 (s、6H) 1.09 (t、6H、J=6.577Hz) MS (ESI) m/z 605 (M+H⁺、100)。

【0373】

2-アミノ-N- [2- [2- (S) -シクロプロピルメチル-4- (1-イソプロピルカルバモイル-2- (S) -ナフタレン-2-イル-エチル) -3-オキソ-ピペラジ

ン-1-イル]-1R-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-2-エチル-ブチルアミド：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.81~7.67 (m, 3H) 7.58 (s, 1H) 7.49~7.38 (m, 2H) 7.22~7.12 (m, 1H) 7.08~7.00 (m, 1H) 6.99~6.87 (m, 3H) 6.32 (t, 1H, J=9.62 Hz) 5.5 (q, 1H, J=6.23 Hz) 5.38 (q, 1H, J=6.89 Hz) 4.81 (t, 1H, J=5.31 Hz) 4.11~3.89 (m, 1H) 3.61~3.04 (m, 4H) 3.00~2.91 (m, 2H) 2.89~2.78 (m, 2H) 2.03~1.74 (m, 6H) 1.42~1.30 (m, 1H) 1.22~0.98 (m, 6H) 0.95~0.75 (m, 6H) 0.10~0.03 (m, 5H) MS (ESI) m/z 671 (M+H⁺, 100)。

【0374】

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-2-オキソ-3-(S)-プロピル-ピペラジン-1-イル}-3-(S)-(1H-インドール-2-イル)-N-メチル-プロピオンアミド：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.21 (s, 1H)、7.56 (d, 1H, J=7.72 Hz)、7.49~6.86 (m, 8H)、6.47 (d, 1H, J=8.02 Hz)、5.37~5.24 (m, 1H)、5.02~4.91 (m, 1H)、4.79 (t, 1H, J=6.53 Hz)、3.32~3.08 (m, 4H)、2.93 (d, 2H, J=7.31 Hz)、2.84 (d, 2H, J=4.76 Hz)、2.76 (d, 3H, J=4.61 Hz)、1.95 (s, 3H)、1.39~1.22 (m, 2H)、0.94~0.80 (m, 2H)、0.78~0.68 (m, 3H)。

【0375】

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-2-オキソ-3-(S)-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.84~7.68 (m, 3H)、7.56 (s, 1H)、7.52~7.41 (m, 2H)、7.16~6.88 (m, 5H)、6.37~6.20 (m, 1H)、6.01~5.80 (m, 1H)、5.34~5.23 (m, 1H)、5.03~4.72 (m, 2H)、4.16~3.94 (m, 1H)、3.50~3.07 (m, 4H)、2.91 (d, 2H, J=7.50 Hz)、2.85 (d, 2H, J=6.95 Hz)、1.92 (s, 3H)、1.18~1.02 (m, 10H)、0.54~0.45 (m, 3H)；MS (ESI) m/z 589 (M+H⁺, 100)。

【0376】

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-3-(S)-イソブチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.83~7.70 (m, 3H) 7.56 (s, 1H) 7.52~7.40 (m, 2H) 7.14~7.02 (m, 3H) 6.98~6.86 (m, 2H) 6.05 (d, 1H, J=8.30 Hz) 5.94 (d, 1H, J=7.57 Hz) 5.35~5.20 (m, 2H) 5.00~4.82 (m, 1H) 4.10~3.85 (m, 1H) 3.58~3.05 (m, 4H) 2.94~2.83 (m, 2H) 2.79~2.68 (m, 2H) 1.88 (s, 3H) 1.61 (s, 6H) 1.17~0.59 (m, 9H) MS (ESI) m/z 603 (M+H⁺, 100)。

【0377】

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-3-(S)-イソプロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.82~7.70 (m, 3H) 7.58 (s, 1H) 7.49~7.41 (m, 2H) 7.17~7.08 (m, 2H) 7.02~6.88 (m, 3H) 6.29 (d, 1H, J=7.65 Hz) 6.03 (t, 1H, J=9.05 Hz) 5

. 34~5. 19 (m, 1H) 5. 09~4. 98 (m, 1H) 4. 67 (d, 1H, $J = 6. 97 \text{ Hz}$) 4. 24~3. 93 (m, 2H) 3. 78~3. 53 (m, 2H) 3. 41~3. 13 (m, 2H) 3. 09~2. 69 (m, 2H) 2. 02~1. 83 (m, 4H) 1. 66 (s, 6H) 1. 12~1. 02 (m, 6H) MS (ESI) m/z 589 ($M+H^+$, 100)。

【0378】

シクロプロパンカルボン酸 [2-[2-(S)-シクロプロピルメチル-4-(S)-(1-イソプロピル-カルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-3-オキソ-ピペラジン-1-イル]-1-(R)-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド： ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7. 812~7. 68 (m, 3H) 7. 58 (s, 1H) 7. 52~7. 39 (m, 3H) 7. 34~7. 28 (m, 2H) 7. 14~7. 01 (m, 2H) 6. 97~6. 87 (m, 2H) 6. 18 (d, 1H, $J = 8. 36 \text{ Hz}$) 5. 86 (d, 1H, $J = 7. 37$) 5. 12~4. 95 (m, 1H) 4. 87 (t, 1H, $J = 5. 87$) 4. 10~3. 92 (m, 1H) 3. 84~3. 70 (m, 1H) 3. 42~2. 97 (m, 4H) 3. 05~2. 94 (m, 2H) 2. 90~2. 79 (m, 2H) 1. 73 (s, 8H) 1. 24~1. 02 (m, 5H) 0. 92~0. 81 (m, 1H) 0. 78~0. 66 (m, 2H) MS (ESI) m/z 627 ($M+H^+$, 100)。

【0379】

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-クロロフェニル)-プロピオンイル]-3-(S)-シクロヘキシルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3S-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド： ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7. 82~7. 70 (m, 3H) 7. 58 (s, 1H) 7. 54~7. 39 (m, 2H) 7. 36~7. 19 (m, 3H) 7. 12~7. 05 (m, 2H) 6. 06 (d, 1H, $J = 8. 17 \text{ Hz}$) 5. 97 (d, 1H, $J = 7. 55 \text{ Hz}$) 5. 36~5. 17 (m, 2H) 5. 00~4. 84 (m, 1H) 4. 10~3. 92 (m, 1H) 3. 39~3. 02 (m, 4H) 2. 91 (d, 2H, $J = 7. 13 \text{ Hz}$) 2. 88~2. 75 (m, 2H) 1. 87 (s, 3H) 1. 73~1. 40 (m, 11H) 1. 18~0. 87 (m, 11H) MS (ESI) m/z 660 ($M+H^+$, 100)。

【0380】

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-3-(S)-ブチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド： ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7. 75~6. 70 (m, 11H) 6. 14 (d, 1H, $J = 7. 56 \text{ Hz}$) 5. 94 (d, 1H, $J = 8. 13 \text{ Hz}$) 5. 29~5. 10 (m, 1H) 4. 95~4. 60 (m, 2H) 4. 09~3. 82 (m, 1H) 3. 60~3. 04 (m, 4H) 2. 91~2. 58 (m, 4H) 1. 89~1. 41 (m, 5H) 1. 22~0. 46 (m, 13H) MS (ESI) m/z 603 ($M+H^+$, 100)。

【0381】

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-2-オキソ-3-(S)-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-(S)-ナフタレン-1-イル-プロピオンアミド： ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8. 04~6. 70 (m, 11H) 6. 65 (d, 1H, $J = 11. 0 \text{ Hz}$) 6. 34 (d, 1H, $J = 8. 21 \text{ Hz}$) 5. 46~5. 32 (m, 1H) 5. 01~4. 88 (m, 1H) 4. 62 (t, 1H, $J = 6. 86 \text{ Hz}$) 3. 70~3. 42 (m, 4H) 3. 32~3. 12 (m, 4H) 2. 92 (d, 3H, $J = 7. 74 \text{ Hz}$) 2. 86~2. 72 (m, 3H) 2. 66 (d, 2H, $J = 4. 60 \text{ Hz}$) 1. 28~0. 78 (m, 4H)。

【0382】

2-{3-(S)-シクロプロピルメチル-4-[3-(R)-(4-フルオロフェニ

ル) - 2 - (2-メトキシ-アセチルアミノ) - プロピオニル] - 2-オキソ-ピペラジン-1-イル} - N-イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.80~7.68 (m, 3H) 7.58 (s, 1H) 7.48~7.41 (m, 2H) 7.17~7.05 (m, 3H) 6.98~6.88 (m, 2H) 5.89 (t, 2H, $J=9.03\text{ Hz}$) 5.44 (q, 1H, $J=12.67\text{ Hz}$) 5.32~5.23 (m, 1H) 5.11~5.01 (m, 2H) 4.86 (t, 1H, $J=5.82\text{ Hz}$) 4.12~3.98 (m, 2H) 3.87~3.72 (m, 2H) 3.37 (d, 3H, $J=7.07\text{ Hz}$) 3.08~2.98 (m, 2H) 2.91~2.82 (m, 2H) 2.04 (s, 6H) 1.41~1.29 (m, 2H) 1.17 (d, 4H, $J=6.083\text{ Hz}$) 1.09 (t, 1H, $J=5.435\text{ Hz}$) MS (ESI) m/z 630 ($M+H^+$, 100)。

【0383】

2-{3-(S)-シクロプロピルメチル-4-[2-(2,2-ジフルオロ-アセチルアミノ)-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.81~7.68 (m, 3H) 7.58 (s, 1H) 7.49~7.41 (m, 2H) 7.14~7.02 (m, 3H) 6.98~6.89 (m, 2H) 5.98 (d, 1H, $J=1.22\text{ Hz}$) 5.81 (d, 1H, $J=1.09\text{ Hz}$) 5.63 (d, 1H, $J=1.06\text{ Hz}$) 5.38 (q, 1H, $J=6.63\text{ Hz}$) 5.28 (q, 1H, $J=7.00\text{ Hz}$) 5.12~4.93 (m, 1H) 4.84 (t, 1H, $J=5.96\text{ Hz}$) 3.54~3.15 (m, 4H) 3.07~2.98 (m, 2H) 2.97~2.84 (m, 2H) 1.16 (d, 2H, $J=6.552\text{ Hz}$) 1.08 (t, 6H, $J=5.804\text{ Hz}$) 0.18~0.12 (m, 5H) MS (ESI) m/z 636 ($M+H^+$, 100)。

【0384】

2-{4-[2-(2-シアノ-アセチルアミノ)-3-(R)-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-(S)-シクロプロピル-メチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.76~7.58 (m, 3H) 7.53 (s, 1H) 7.44~7.30 (m, 3H) 7.28~7.18 (m, 2H) 7.03 (q, 2H, $J=5.31\text{ Hz}$) 6.95~6.78 (m, 1H) 6.28 (d, 1H, $J=7.72\text{ Hz}$) 6.18 (d, 1H, $J=7.56\text{ Hz}$) 5.45 (q, 1H, $J=6.84\text{ Hz}$) 5.12~4.98 (m, 1H) 4.72 (t, 1H, $J=5.55\text{ Hz}$) 3.94~3.77 (m, 2H) 3.48~2.65 (m, 6H) 1.49 (s, 6H) 1.38 (s, 6H) 1.05 (t, 1H, $J=6.552\text{ Hz}$) 0.97 (q, 4H, $J=3.723\text{ Hz}$) MS (ESI) m/z 643 ($M+H^+$, 100)。

【0385】

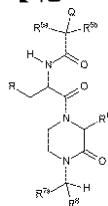
2-{3-シクロプロピルメチル-4-[3-(R)-(4-フルオロフェニル)-2-S-(2-メチルアミノ-アセチルアミノ)-プロピオニル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-イソプロピル-3-(S)-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.97 (d, 1H, $J=7.40$) 7.78~7.61 (m, 3H) 7.53 (s, 1H) 7.46~7.33 (m, 3H) 7.06 (q, 2H, $J=5.33\text{ Hz}$) 6.97 (q, 2H, $J=3.14\text{ Hz}$) 6.91~6.79 (m, 1H) 6.33~6.18 (m, 1H) 5.42 (q, 1H, $J=6.86\text{ Hz}$) 5.29 (q, 1H, $J=6.88\text{ Hz}$) 5.03 (d, 1H, $J=7.75\text{ Hz}$) 4.92 (d, 1H, $J=7.49\text{ Hz}$) 4.73 (t, 1H, $J=5.32$) 3.37~2.94 (m, 2H) 2.60~2.70 (m, 2H) 2.63 (d, 3H, $J=6.07\text{ Hz}$) 1.32~1.21 (m, 1H) 1.08 (d, 2H, $J=6.59\text{ Hz}$) 1.00 (q, 4H, $J=6.570\text{ Hz}$) 0.21~0.18 (m, 4H) MS (ESI) m/z 629 ($M+H^+$, 100)。

【0386】

カテゴリー I I の第 4 の態様は、次式を有する骨格をもつ類似体を含む：

【0387】

【化135】



式中、R は本明細書にて上述されるような置換又は非置換アリール単位であり、R¹、R⁴、R^{5b}、R⁸ 及び Q の非限定例は、本明細書の以下で表 V I にて定義される。

【0388】

【表6-1】

(表 V I)

番号	R ¹	R ^{7a}	R ^{8a}	R ^{8b}	Q	R ⁸
511	メチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
512	エチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
513	プロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
514	イソプロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
515	シクロプロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
516	シクロプロピルメチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
517	アリル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
518	メチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
519	エチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
520	プロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
521	イソプロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
522	シクロプロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
523	シクロプロピルメチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
524	アリル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
525	メチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
526	エチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
527	プロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
528	イソプロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
529	シクロプロピル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
530	シクロプロピルメチル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
531	アリル	-CO ₂ H	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
532	メチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
533	エチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
534	プロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
535	イソプロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
536	シクロプロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
537	シクロプロピルメチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
538	アリル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
539	メチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
540	エチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
541	プロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
542	イソプロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
543	シクロプロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
544	シクロプロピルメチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
545	アリル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
546	メチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
547	エチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
548	プロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
549	イソプロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
550	シクロプロピル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
551	シクロプロピルメチル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
552	アリル	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
553	メチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
554	エチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
555	プロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
556	イソプロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
557	シクロプロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
558	シクロプロピルメチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
559	アリル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
560	メチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
561	エチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
562	プロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
563	イソプロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
564	シクロプロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
565	シクロプロピルメチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
566	アリル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
567	メチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル

【0389】

【表 6 - 2】

(表V I の続き)

番号	R ¹	R ^{7a}	R ^{8a}	R ¹⁰	Q	R ⁹
568	エチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
569	プロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
570	イソプロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
571	シクロプロピル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
572	シクロプロピルメチル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
573	アリル	-CO ₂ H	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
574	メチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
575	エチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
576	プロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
577	イソプロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
578	シクロプロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
579	シクロプロピルメチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
580	アリル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
581	メチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3,4-ジクロロフェニル)メチル
582	エチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3,4-ジクロロフェニル)メチル
583	プロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3,4-ジクロロフェニル)メチル
584	イソプロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3,4-ジクロロフェニル)メチル
585	シクロプロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3,4-ジクロロフェニル)メチル
586	シクロプロピルメチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3,4-ジクロロフェニル)メチル
587	メチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
588	エチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
589	プロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
590	イソプロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
591	シクロプロピル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
592	シクロプロピルメチル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
593	アリル	-CO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル

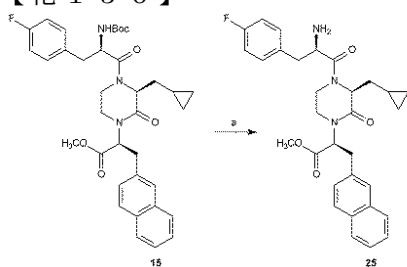
カテゴリー I I の第 4 の態様を含む化合物を、本明細書にて以下のスキーム V I I に概要されるように、15 のような中間体化合物から出発して適して調製できる。

【0390】

(スキーム V I I)

【0391】

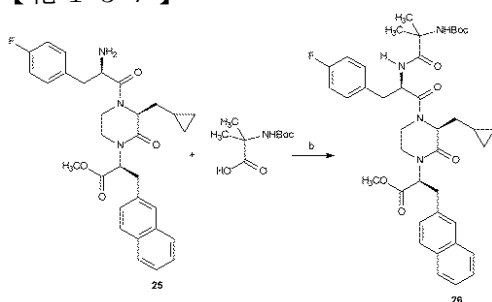
【化136】



試薬及び条件：(a) T F A / アニソール / C H ₂ C l ₂ ; 室温、3 分間。

【0392】

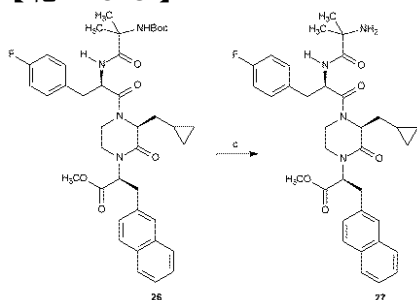
【化137】



試薬及び条件：(b) E D C I、H O B t、N M M ; 室温、3 時間。

【0393】

【化138】



試薬及び条件：(c) T F A / アニソール / C H ₂ C l ₂ ; 室温、3 分間。

【0394】

(実施例 7)

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル (mmethyl) -プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (27)}

【0395】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (25) の調製: 2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、15、(531mg、0.842mmol) の溶液を、TFA/アニソール/CH₂Cl₂ (45:5:50、10mL) の混合物に溶解する。反応混合物を3分間攪拌し、減圧下で濃縮して、残渣を逆相HPLCで精製し、所望の化合物のTFA塩を得た。

【0396】

2- {4- [2- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (26) の調製: 2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、25、(37mg、0.068mmol) のDMF (1mL) 溶液に、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-プロピオン酸 (202mg、0.079mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (20mg、0.148mmol)、N-メチルモルホリン (41mg、0.41mmol) 及び1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド (16mg、0.083mmol) を連続的に添加する。反応混合物を3時間攪拌し、水性NH₄Clでクエンチし、酢酸エチルで数回抽出する。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、それをシリカゲル (CH₂Cl₂/CH₃OH、13:1) で精製し、所望の生成物を得る。

【0397】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル (mmethyl) -プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (27) の調製: 2- {4- [2- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、26、(45mg、0.063mmol) の溶液を、TFA/アニソール/CH₂Cl₂ (45:5:50、2mL) の混合物に溶解する。反応混合物を3分間攪拌し、減圧下で濃縮して、残渣を逆相HPLCで精製し、所望の化合物のTFA塩を得る。

【0398】

カテゴリーIIの第4の態様のさらなる組を、カルボキシであるR^{7a}単位に関するものであり、これはスキームVIIIIに概要されるように、対応するエステルから調製できる。

【0399】

(スキームVIIII)

【0400】

【 0 4 0 1 】

$$\frac{2 - \{ 4 - [2 - (2 - \text{アミノ} - 2 - \text{メチル (mmethyl) - プロピオニルアミノ) } - 3 - (4 - \text{フルオロフェニル) - プロピオニル}] - 3 - \text{シクロプロピルメチル} - 2 - \text{オキソ} - \text{ピペラジン} - 1 - \text{イル} \} - 3 - \text{ナフタレン} - 2 - \text{イル} - \text{プロピオン酸 (28)}$$

【 0 4 0 2 】

【 0 4 0 3 】

【 0 4 0 4 】

【表 7 - 3】

(表 V I I の続き)

番号	R ¹	R ^{2a} /R ^{2b} 置	Q	R ^{3a}	R ^{3b}
709	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
709	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
710	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
711	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
712	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
713	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₃) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル

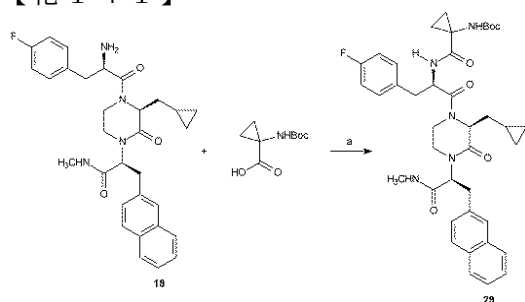
カテゴリー I I メラノコルチン受容体リガンドの第 5 の態様を含む化合物を、本明細書の以下でスキーム I X にて概要されるように、中間体化合物 18 から出発して適して調製できる。

【0407】

(スキーム I X)

【0408】

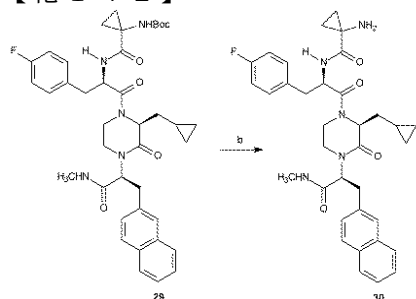
【化 141】



試薬及び条件：(a) EDCI、HOBT、NMM；室温、3 時間。

【0409】

【化 142】



試薬及び条件：(b) TFA／アニソール／CH₂Cl₂；室温、1 時間。

【0410】

(実施例 9)

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2-[2-シクロプロピルメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イルエチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド (30)

【0411】

{1-[2-[2-シクロプロピルメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イルエチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]シクロプロピル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (29) の調製：2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド、18、(62 mg、0.12 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 (28.5 mg、0.14 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (36 mg、0.266 mmol)、N-メチルモルホリン (74 mg、0.74 mmol) 及び 1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド (29 mg、0.15 mmol) を連続的に添加する。反応混合物を 3 時間攪拌し、水性 NH₄Cl でクエンチし、酢酸エチルで数回抽出する。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾

過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、それをシリカゲル ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 、13 : 1) で精製し、所望の生成物を得る。

【0412】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- [2-シクロプロピルメチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イルエチル) ピペラジン-1-イル] -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド (30) の調製: {1- [2- [2-シクロプロピルメチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イルエチル) -ピペラジン-1-イル] -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチルカルバモイル] シクロプロピル} -カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、29、(63 mg、0.09 mmol) を、TFA/アニソール/ CH_2Cl_2 (45 : 5 : 50、2 mL) 混合物に溶解した。反応混合物を1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、残渣を逆相HPLC精製で精製し、所望の化合物のTFA塩を得た。

【0413】

N- [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -イソニコチンアミドHCl : ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 9.01 (br s、2H)、8.32 (d、2H、 $J=5.7\text{ Hz}$)、7.39~7.31 (m、6H)、7.04 (m、2H)、5.44 (m、1H)、5.31 (m、1H)、4.75 (m、1H)、4.05 (m、1H)、3.77~3.51 (m、2H)、3.30~3.00 (m、5H)、2.83、2.74 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、1.44~0.83 (m、7H) ; ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 172.0、171.9、171.4、171.3、170.7、169.0、165.0、164.4、162.8、150.6、145.0、137.1、137.0、133.9、133.7、133.5、133.3、132.6、132.5、132.1、132.0、131.7、129.8、126.5、126.0、116.8、116.7、116.5、116.4、73.7、72.6、62.3、59.8、58.0、57.4、53.4、52.8、49.7、48.1、43.9、43.3、42.7、42.6、39.5、38.8、38.1、36.7、35.5、35.3、34.7、26.6、20.2、20.0、19.7、14.3、9.4 ; MS m/z (ESI) : 608 ($M+H$ 、60)、610 ($M+2+H$ 、20)、630 ($M+Na+H$ 、100)。

【0414】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -3-オキソ-2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート : ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.26 (m、6H)、7.03 (m、2H)、5.48 (m、1H)、5.06 (m、1H)、4.67 (m、1H)、3.99 (m、1H)、3.61 (m、1H)、3.26~2.93 (m、6H)、2.80、2.74 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、1.62 (m、1H)、1.39~1.20 (m、5H)、0.79 (m、5H) ; ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 171.9、171.7、171.5、170.7、170.5、169.0、164.2、162.6、162.5、136.8、133.8、133.6、132.3、131.9、131.8、129.6、116.6、116.5、116.3、116.2、59.6、57.5、57.4、57.2、52.6、52.1、42.9、42.5、39.3、38.3、37.6、36.5、36.3、35.5、35.0、34.8、26.4、20.1、19.8、14.2、13.5、13.3、13.2 ; MS m/z (ESI) : 586 ($M+H$ 、80)、588 ($M+2+H$ 、28)、338 (100)。

【0415】

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル)

ル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 3 - オキソ - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.16 (m、6H)、6.90 (m、2H)、5.36 (m、1H)、4.98 (m、1H)、4.55 (m、1H)、3.88 (m、1H)、3.48 (m、1H)、3.15 ~ 2.83 (m、6H)、2.68、2.62 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.58、2.55 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{CH}_2 - \text{CH}_2)\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、1.52 (m、1H)、1.36 (m、3H)、1.11 (m、2H)、0.68 (m、5H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 171.9、171.8、171.6、171.4、170.5、169.5、164.2、162.6、162.4、162.1、136.8、133.8、133.7、132.4、132.3、131.9、131.8、129.6、116.6、116.4、116.3、116.1、59.7、57.4、57.2、52.6、52.0、43.6、43.0、42.5、39.2、38.3、37.6、36.5、35.5、35.0、34.8、32.8、32.7、26.4、20.1、19.8、14.2、13.4、13.2; MS m/z (ESI): 600 (M+H、80)、602 (M+2+H、37)。

【0416】

1 - アミノ - シクロプロパンカルボン酸 [2 - {4 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - カルバモイル - エチル] - 3 - オキソ - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD 、300MHz、回転異性体を含む) δ 7.28 (m、1H)、7.11 (m、4H)、6.87 (m、2H)、5.43 (m、1H)、4.92 (m、1H)、4.53 (m、1H)、3.88 (m、1H)、3.38 (m、1H)、3.26 ~ 3.06 (m、3H)、2.83 (m、3H)、2.63、2.58 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、1.45 (m、1H)、1.23 ~ 1.17 (m、5H)、0.65 (m、5H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 171.7、171.5、171.3、171.2、170.7、170.4、168.9、164.2、162.7、162.6、162.5、136.4、136.3、134.8、134.7、133.9、133.7、133.6、133.5、132.3、131.9、130.3、128.4、119.0、116.5、116.4、116.3、116.2、134.1、1332.7、132.6、132.3、130.7、128.8、117.0、116.8、116.5、59.6、57.1、56.0、52.6、52.1、43.3、42.9、42.3、38.9、38.2、37.6、36.6、36.3、35.4、32.7、32.3、26.5、20.1、19.9、14.2、13.6、13.4、13.3; MS m/z (ESI): 620 (M+H、60)、602 (M+2+H、40)。

【0417】

1 - メチルアミノ - シクロプロパンカルボン酸 [2 - {4 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] - 3 - オキソ - 2 - プロピル - ピペラジン - 1 - イル} - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - アミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.22 (m、1H)、7.04 (m、4H)、6.81 (m、2H)、5.35 (m、1H)、4.88 (m、1H)、4.46 (m、1H)、3.76 (m、1H)、3.29 ~ 3.00 (m、4H)、2.77 (m、3H)、2.73、2.57 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.51、2.46 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{CH}_2 - \text{CH}_2)\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、1.41 (m、1H)、1.25 (m、3H)、1.08 (m、2H)、0.59 (m、5H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 172.0、171.0、170.0、165.5、162.2、136.7、135.2、135.1、134.1、132.8、132.7、130.7、128.8、116.8、116.5、60.1、57.5、56.5、52.9、52.4、

44. 143. 8、42. 7、38. 1、37. 0、35. 9、33. 3、32. 7、26. 9、20. 5、20. 3、14. 6、13. 8；MS m/z (ESI)：634 (M+H、100)、606 (M+2+H、70)。

【0418】

2-〔4-〔2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。¹H NMR (CDCl₃、300MHz) 7.00~8.00 (m、11H)、4.57 (m、1H)、4.10~4.30 (m、2H)、2.60~3.75 (m、12H)、1.85 (bs、2H)、1.25~1.50 (m、2H)、0.40~0.60 (m、3H)；MS (ES-MS) m/z 592 (M+1)。

【0419】

次は、本発明のメラノコルチン受容体リガンドのカテゴリ-Ⅱに従う類似体の非限定例である。

N-(2-フルオロエチル)-2-〔4-〔3-(4-フルオロフェニル)-2-メチルアミノ-プロピオニル]-2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド：¹H NMR (300MHz、MeOD、回転異性体) δ 8.38~8.86 (m、0.3H)、7.77~7.89 (m、3H)、7.62~7.72 (m、1H)、7.38~7.58 (m、3H)、7.15~7.30 (m、2H)、6.94~7.11 (m、2H)、5.52~5.65 (m、1H)、4.20~4.68 (m、4H)、3.16~3.68 (m、8H)、2.56~3.04 (m、5H)、0.72~1.14 (m、2H)、0.18~0.66 (m、5H)；¹³C NMR (75MHz、MeOD、回転異性体) δ 172.23、169.85、167.14、162.39、135.65、135.03、134.10、132.90、132.79、130.66、129.45、128.91、128.83、128.63、128.32、127.57、127.04、117.10、116.81、84.29、82.07、59.79、58.32、57.87、43.58、42.84、41.42、41.14、39.31、37.13、36.63、35.69、35.47、32.34、19.78、13.86；MS (ESMS) m/z 565.4 (M+H)⁺。

【0420】

N-(2-フルオロエチル)-2-〔4-〔3-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-プロピオニル]-2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド：¹H NMR (300MHz、CD₃OD、回転異性体) δ 8.36~8.46 (m、0.6H)、7.70~7.92 (m、3H)、7.34~7.65 (m、4H)、7.16~7.33 (m、2H)、6.94~7.10 (m、2H)、5.57 (dd、J=12.3、5.1Hz、1H)、4.71 (dd、J=10.8、5.1Hz、1H)、4.46~4.60 (m、2H)、4.32~4.44 (m、1H)、3.36~3.37 (m、5H)、3.09~3.32 (m、4H)、2.90~3.04 (m、1H)、2.50~2.64 (m、1H)、1.23~1.36 (m、6H)、0.60~1.14 (m、2H)、0.14~0.58 (m、5H)；¹³C NMR (75MHz、CD₃OD、回転異性体) δ 172.49、170.00、167.27、165.92、162.65、135.88、135.28、134.36、133.28、133.18、132.65、132.54、130.90、129.71、129.18、129.04、128.88、128.54、127.85、127.32、117.81、117.30、117.01、84.56、82.34、58.54、58.36、56.22、51.53、43.77、43.26、41.67、41.40、38.02、35.96、35.77、20.62、20.02、19.24、14.10；MS (ESMS) m/z 593.3 (M+H)⁺。

【0421】

2-〔4-〔2-エチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-2-

ーオキソー3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -N-(2-フルオロエチル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD 、回転異性体) δ 8.60~8.70 (m, 0.15H)、8.37~8.48 (m, 0.75H)、7.75~7.89 (m, 3H)、7.61~7.74 (m, 1H)、7.36~7.59 (m, 3H)、7.14~7.30 (m, 2H)、6.94~7.11 (m, 2H)、5.60 (dd, $J=11.8$, 5.0 Hz, 1H)、4.17~4.72 (m, 4H)、3.12~3.70 (m, 7H)、2.74~3.08 (m, 3H)、2.50~2.64 (m, 1H)、1.30 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)、0.12~1.16 (m, 7H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD 、回転異性体) δ 172.48、170.06、168.18、167.47、165.91、163.15、162.65、135.85、135.28、134.37、133.16、133.06、132.56、132.46、131.03、130.99、129.69、129.16、129.06、128.87、128.56、127.82、127.30、117.83、117.55、117.34、117.05、84.55、82.34、59.48、59.35、58.64、58.32、58.20、57.36、43.57、43.34、43.21、41.67、41.39、39.72、37.81、37.63、37.01、35.97、35.74、20.00、14.10、12.07; MS (ESI) m/z 579.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0422】

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-メチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド;

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]-3-メチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド;

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド;

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]-3-エチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド;

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-プロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド;

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-シクロプロピルメチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド;

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-(1-メチルエチル)-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド;

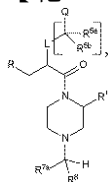
2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]-3-(1-メチルエチル)-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-シクロプロピル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド;

2-{4-[2-アセチルアミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]-3-プロピル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-N-シクロプロピル-3-ナフタレン-2-イルプロピオンアミド;

本発明に従うカテゴリー I I I のメラノコルチン受容体リガンドは、次式を有する一般骨格を有する 2-ヒドロカルビル-ピペラジンを含む:

【0423】

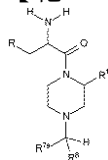
【化 1 4 3】



この第 1 の態様は、次式を有する化合物を含む：

【0 4 2 4】

【化 1 4 4】



式中、R は、本明細書にて上述されるような置換フェニル単位であり、 R^1 、 R^{7a} 、及び R^8 の非限定例は、本明細書にて以下の表 V I I I にて、及び後に続く実施例にて定義される。

【0 4 2 5】

【表 8 - 1】

(表 V I I I)

番号	R^1	R^{7a}	R^8
714	メチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	ナフチレン-2-イルメチル
715	エチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	ナフチレン-2-イルメチル
716	プロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	ナフチレン-2-イルメチル
717	イソプロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	ナフチレン-2-イルメチル
718	シクロプロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	ナフチレン-2-イルメチル
719	シクロプロピルメチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	ナフチレン-2-イルメチル
720	アリル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	ナフチレン-2-イルメチル
721	メチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
722	エチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
723	プロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
724	イソプロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
725	シクロプロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
726	シクロプロピルメチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
727	アリル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
728	メチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	(2-クロロフェニル)メチル
729	エチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	(2-クロロフェニル)メチル
730	プロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	(2-クロロフェニル)メチル
731	イソプロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	(2-クロロフェニル)メチル
732	シクロプロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	(2-クロロフェニル)メチル
733	シクロプロピルメチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	(2-クロロフェニル)メチル
734	アリル	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	(2-クロロフェニル)メチル
735	メチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	ナフチレン-2-イルメチル
736	エチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	ナフチレン-2-イルメチル
737	プロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	ナフチレン-2-イルメチル
738	イソプロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	ナフチレン-2-イルメチル
739	シクロプロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	ナフチレン-2-イルメチル
740	シクロプロピルメチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	ナフチレン-2-イルメチル
741	アリル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	ナフチレン-2-イルメチル
742	メチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
743	エチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
744	プロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
745	イソプロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
746	シクロプロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
747	シクロプロピルメチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
748	アリル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
749	メチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	(2-クロロフェニル)メチル
750	エチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	(2-クロロフェニル)メチル
751	プロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	(2-クロロフェニル)メチル
752	イソプロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	(2-クロロフェニル)メチル
753	シクロプロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	(2-クロロフェニル)メチル
754	シクロプロピルメチル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	(2-クロロフェニル)メチル
755	アリル	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$	(2-クロロフェニル)メチル
756	メチル	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
757	エチル	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
758	プロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
759	イソプロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
760	シクロプロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
761	シクロプロピルメチル	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
762	アリル	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	ナフチレン-2-イルメチル
763	メチル	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
764	エチル	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
765	プロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
766	イソプロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
767	シクロプロピル	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
768	シクロプロピルメチル	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
769	アリル	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
770	メチル	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	(2-クロロフェニル)メチル

【0 4 2 6】

【表 8 - 2】

(表 V I I の続き)

番号	R ¹	R ^{2a}	R ³
771	エチル	-C(O)N(CH ₂) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
772	プロピル	-C(O)N(CH ₂) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
773	イソプロピル	-C(O)N(CH ₂) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
774	シクロプロピル	-C(O)N(CH ₂) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
775	シクロプロピルメチル	-C(O)N(CH ₂) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
776	アリル	-C(O)N(CH ₂) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
777	メチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
778	エチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
779	プロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
780	イソプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
781	シクロプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
782	シクロプロピルメチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
783	アリル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	ナフチレン-2-イルメチル
784	メチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
785	エチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
786	プロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
787	イソプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
788	シクロプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
789	シクロプロピルメチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
790	アリル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
791	メチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(2-クロロフェニル)メチル
792	エチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(2-クロロフェニル)メチル
793	プロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(2-クロロフェニル)メチル
794	イソプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(2-クロロフェニル)メチル
795	シクロプロピル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(2-クロロフェニル)メチル
796	シクロプロピルメチル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(2-クロロフェニル)メチル
797	アリル	-C(O)NH(CH ₂ CH ₂ F)	(2-クロロフェニル)メチル
798	メチル	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
799	エチル	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
800	プロピル	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
801	メチル	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
802	エチル	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
803	プロピル	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
804	メチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
805	エチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
806	プロピル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
807	メチル	-C(O)N(CH ₂) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
808	エチル	-C(O)N(CH ₂) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
809	プロピル	-C(O)N(CH ₂) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
810	メチル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
811	エチル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
812	プロピル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
813	メチル	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
814	エチル	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
815	プロピル	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル

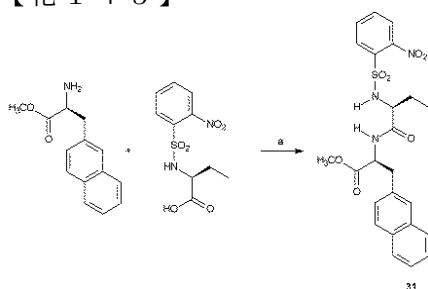
カテゴリー I I の第 1 の態様の化合物を、本明細書にて以下のスキーム X に概要される手順によって適して調製できる。

【0427】

(スキーム X)

【0428】

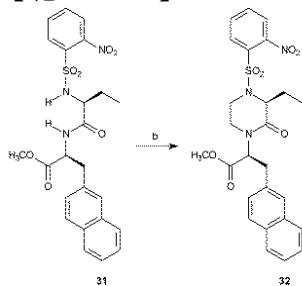
【化145】



試薬及び条件：(a) EDCI、HOBT、NMM、DMF；0℃、18時間。

【0429】

【化146】

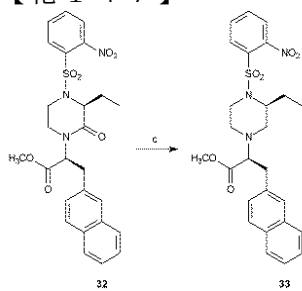


試薬及び条件：(b) 1, 2-ジブロモエタン、K₂CO₃、DMF；60℃、17時間。

。

【0430】

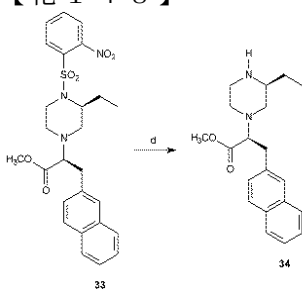
【化 1 4 7】



試薬及び条件：（c） BH_3 ： THF 、 CH_2Cl_2 ； -20°C 、15時間。

【0 4 3 1】

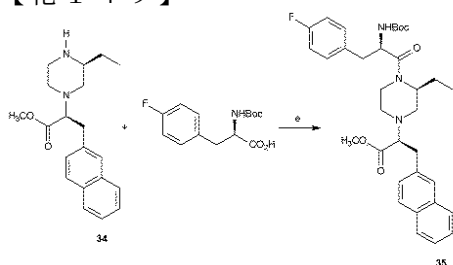
【化 1 4 8】



試薬及び条件：（d）4-メルカプトフェノール、 K_2CO_3 、 DMF ；室温、6時間。

【0 4 3 2】

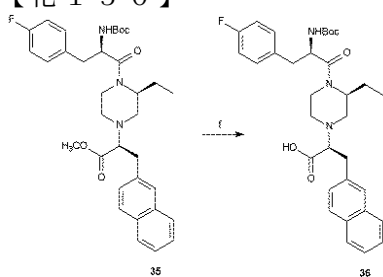
【化 1 4 9】



試薬及び条件：（e） HATU 、 NMM 、 DMF ； 0°C 、18時間。

【0 4 3 3】

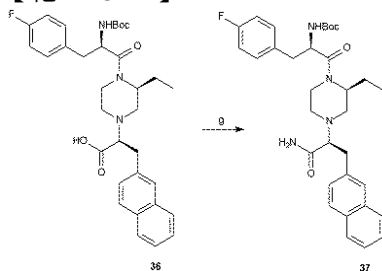
【化 1 5 0】



試薬及び条件：（f） LiOH 、 $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ；室温、18時間。

【0 4 3 4】

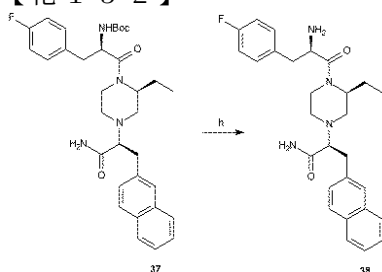
【化 1 5 1】



試薬及び条件：(g) TOT T、 NH_4Cl 、DIEA、DMF；室温、1時間。

【0 4 3 5】

【化 1 5 2】



試薬及び条件：(h) HCl、ジオキサン；室温、1時間。

【0 4 3 6】

(実施例 10)

2-〔4-〔2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミドHCl (38)：

【0 4 3 7】

3-ナフタレン-2-イル-2-〔2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-ブチル-アミノ〕-プロピオン酸メチルエステル (31) の調製：2-アミノ-3-ナフテン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩 (1401 g、53.2 mmol) 及び 2-(2-ニトロベンゼンスルホニル-アミノ)-酪酸 (19.7 g、68.4 mmol) 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (13.4 g、106.4 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (12.3 g、63.9 mmol) を、無水DMF (75 mL) に溶解する。反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン (17.5 mL、160.0 mmol) を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (100 mL) 及び水 (800 mL) を添加し、有機層をデカントする。水層をEtOAc (3×200 mL) で抽出し、有機層を合わせ、水 (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、26.6 g (定量的収率) の所望の生成物を得る。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ)：7.90 (d, $J=10.2$ Hz, 1H)、7.76~7.65 (m, 4H)、7.55~7.38 (m, 5H)、7.12~7.08 (m, 1H)、6.67 (d, $J=11.7$ Hz, 1H)、6.05 (d, $J=11.7$ Hz, 1H)、4.72 (四重線, $J=7.3$ Hz, 1H)、3.88~3.79 (m, 1H)、3.60 (s, 3H)、3.20 (2つの四重線, $J=14.6$, 7.3 Hz, 1H)、1.75~1.45 (m, 2H)、.070 (t, $J=11.7$ Hz, 3H)； ^{13}C NMR, δ 175.0、171.0、148.0、134.0、133.8、133.6、133.2、132.9、130.9、130.3、128.7、128.4、128.0、127.6、126.7、126.3、125.8、59.3、53.8、52.9、38.4、36.9、31.9、26.8、9.8。

【0 4 3 8】

2-[3-エチル-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-2-オキソペラジン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(32)の調製: 3-ナフタレン-2-イル-2-[2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-ブチルアミノ]-プロピオン酸メチルエステル、31、(26.6g、53.2mmol)の無水DMF(100mL)の溶液に、1,2-ジブロモエタン(100.0g、532.0mmol)及び炭酸カリウム(66.1g、479.0mmol)を添加する。反応混合物を60℃で一晩加熱する。反応混合物を氷浴で冷却し、pHを1MのKHSO₄で約3に調整する。反応混合物をEtOAc(3×300mL)で抽出する。有機層を合わせ、水(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、得られた残渣をシリカ(ヘキサン:EtOAc 1:1; EtOAc中の5%MeOH)にて精製し、27.4g(98%収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR(CDC1₃, δ): 8.02~7.90(m, 1H)、7.84~7.70(m, 3H)、7.64~7.58(m, 3H)、7.55~7.50(m, 1H)、7.50~7.40(m, 2H)、7.30(d, J=6.0Hz, 1H)、5.35(dd, J=12.0, 4.8Hz, 1H)、4.25(t, J=7.2Hz, 1H)、3.78~3.68(m, 1H)、3.65(s, 3H)、3.52(dd, J=15.0, 6.0Hz, 1H)、3.30~3.10(m, 4H)、1.58~1.50(m, 1H)、1.42~1.38(m, 1H)、0.56(t, J=7.2Hz, 3H); ¹³C NMR, δ 170.5, 167.8, 148.0, 134.2, 134.0, 133.6, 133.1, 132.6, 132.3, 130.9, 128.5, 127.9, 127.7, 127.5, 126.9, 126.5, 126.0, 124.6。

【0439】

2-[3-エチル-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-ペラジン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸(prppionic acid)メチルエステル(33)の調製: 2-[3-エチル-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-2-オキソペラジン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、32、(5.3g、10.0mmol)の無水THF(10mL)溶液に、1.0Mのボラン-テトラヒドロフラン錯体(32.0mL)を-20℃で添加する。反応混合物をこの温度で一晩攪拌する。メタノール(3mL)を反応混合物に-20℃で添加し、この溶液を20分間攪拌させる。追加のメタノール(6mL)を添加し、反応混合物を室温まで加温させる。溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカ(EtOAc/ヘキサン:1:1)で精製し、4.1g(68%収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR(CDC1₃, δ): 8.04~7.98m、(1H)、7.80~7.72(m, 3H)、7.61~7.52(m, 4H)、7.45~7.38(m, 2H)、7.28(d, J=9.6Hz, 1H)、3.78(t, J=6.0Hz, 1H)、3.64(d, J=11.0Hz, 1H)、3.50(s, 3H)、3.48(t, J=7.2Hz, 1H)、3.24~3.10(m, 2H)、3.10~2.95(m, 1H)、2.90(t, J=11.0Hz, 1H)、2.66(d, J=2.4Hz)、2.38~2.20(m, 1H)、1.61~1.48(m, 1H)、1.48~1.32(m, 1H)、0.58(t, J=9.6Hz, 3H); ¹³C NMR, δ 171.7, 148.0, 135.9, 134.2, 133.7, 132.4, 132.0, 130.9, 128.0, 127.7, 127.6, 126.2, 125.6, 124.4, 69.0, 56.4, 53.8, 51.3, 47.0, 41.9, 35.2, 22.2, 10.7。

【0440】

2-(3-エチルペラジン-1-イル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(34)の調製: 2-[3-エチル-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-ペラジン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸(prppionic acid)メチルエステル、33、(4.1g、8.0mmol)の無水DMF(40mL)溶液に、炭酸カリウム(6.7g、48.2mmol)及び4-メルカプトフェノール(3.0g、24.1mmol)を添加する。反応混合物を室温で6時間攪拌し、氷浴

で冷却し、1 MのHClでpHを約3に調整する。反応混合物をEt₂O (4×100 mL)で抽出し、有機層を合わせ、1 MのHCl (100 mL)で抽出する。次いで有機層を廃棄する。水層を合わせ、氷浴で冷却し、pHをK₂CO₃で約10に調整した。水層をEtOAc (4×125 mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させる。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、2.1 g (80%収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃, δ): 7.84~7.75 (m, 3H)、7.70 (s, 1H)、7.50~7.38 (m, 2H)、7.35 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H)、3.60 (s, 3H)、3.55~3.50 (m, 1H)、3.30~3.24 (m, 1H)、3.18~3.08 (m, 1H)、3.05~2.75 (m, 5H)、2.70~2.55 (m, 1H)、2.50 (dd, J=10.4, 4.1 Hz, 1H)、2.04 (t, J=10.4 Hz, 1H)、1.52~1.32 (M, 2H)、1.00 (t, J=8.3 Hz, 3H); ¹³C NMR, δ 171.8, 135.9, 133.7, 132.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 126.1, 125.6, 120.8, 70.0, 57.3, 54.3, 52.9, 51.3, 46.4, 35.7, 27.5, 10.6。

【0441】

2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (35) の調製: 2- (3-エチル-ピペラジン-1-イル) -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、34、(2.1 g、6.4 mmol) 及びN-Boc-D-4-フルオロフェニルアラニン (1.9 g、6.8 mmol) 及びO- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) (4.9 g、12.9 mmol) を、無水DMF (20 mL) に溶解する。この反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン (0.75 mL、6.8 mmol) を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (75 mL) 及び水 (300 mL) を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc (3×150 mL) で抽出する。合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、シリカ (EtOAc/ヘキサン、1:2) で精製し、3.5 g (91%収率) の所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃, δ): 7.82~7.75 (m, 3H)、7.62 (s, 1H)、7.52~7.40 (m, 2H)、7.34 (m, 1H)、7.22~7.25 (m, 2H)、7.02~6.92 (m, 2H)、5.75~5.62 (M, 1H)、5.18 (d, J=7.7 Hz, 0.5H)、4.90 (四重線, J=7.7 Hz, 1H)、4.750~4.62 (m, 0.5H)、4.50~4.25 (m, 1H)、3.64 (d, J=9.7 Hz, 3H)、3.58~3.38 (m, 1.5H)、3.30~2.90 (m, 6H)、2.90~2.70 (m, 1H)、2.62~2.25 (d, J=11.6 Hz, 1H)、2.15~2.00 (m, 1H)、1.78~1.50 (m, 1.5H)、1.42 (s, 9H)、1.35~1.20 (m, 1H)、0.6 (t, J=9.7 Hz, 2H); ¹³C NMR, δ 174.2, 171.6, 171.0, 170.2, 164.0, 160.2, 156, 135.7, 133.7, 132.4, 131.4, 131.3, 128.1, 127.8, 127.6, 127.5, 126.2, 125.7, 115.7, 115.5, 115.4, 115.3, 79.9, 68.9, 68.7, 55.9, 54.1, 53.7, 51.4, 51.2, 51.0, 47.5, 46.6, 40.1, 39.1, 38.1, 35.4, 28.5, 22.9, 21.9, 10.6, 10.0。

【0442】

2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸 (36) の調製: LiOH (0.61 g、25.5 mmol) を、2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロ

ピオニル] - 3 - エチル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオン酸メチルエステル、35、(3.5 g、5.9 mmol) の THF / H₂O (2 : 1、36 mL) 冷溶液に添加する。反応混合物を一晩攪拌する。反応混合物を氷浴で冷却し、1 M の HCl で pH を 3 に調整する。水層を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させる。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、3.4 g (98 % 収率) の所望の生成物を得る。

【0443】

[2 - [4 - (1 - カルバモイル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - 2 - エチル - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (37) の調製：2 - {4 - [2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオン酸、36、(0.3 g、0.5 mmol) 及び 2 - (1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルイソチオウロニウムテトラフルオロボレート (TOTT) (0.24 g、0.8 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に、塩化アンモニウム (0.06 g、1.0 mmol) 及び DIEA (0.2 mL、1.0 mmol) を添加する。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで塩化アンモニウムの飽和溶液 (30 mL) を添加する。反応混合物を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出し、次いで合わせた有機層を 2 M の HCl (2 × 10 mL)、水 (2 × 10 mL)、重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (2 × 10 mL)、水 (2 × 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させる。溶液を減圧下で濃縮して、0.26 g (87 % 収率) の所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃, δ) : 7.75 ~ 7.55 (m、4 H)、7.38 ~ 7.20 (m、3 H)、7.10 ~ 7.00 (m、2 H)、6.90 ~ 6.80 (m、2 H)、6.40 ~ 6.00 (m、1 H)、5.55 ~ 5.25 (m、1 H)、4.45 ~ 4.18 (m、1 H)、3.60 ~ 2.00 (m、10 H)、1.80 ~ 1.32 (m、2 H)、1.32 ~ 1.18 (m、11 H)、0.70 ~ 0.55 (m、3 H) ; ¹³C NMR、δ 175.0、172.0、171.0、170.0、164.0、160.0、155.2、137.3、133.8、132.6、132.4、131.5、131.4、131.3、131.2、131.1、128.4、128.0、127.8、126.4、125.8、116.0、115.8、115.7、115.6、115.4、80.4、80.0、70.6、70.3、60.7、55.5、51.8、51.4、51.1、50.8、50.4、41.9、40.2、39.2、38.0、37.9、32.6、28.6、23.3、22.4、21.4、14.5、10.9、10.3。

【0444】

2 - {4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - エチル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド HCl (38) の調製：[2 - [4 - (1 - カルバモイル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - 2 - エチル - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル、37、(0.26 g、0.5 mmol) を、ジオキサン (7 mL) 中の 4 M の HCl に溶解する。反応混合物を 60 分間攪拌し、次いで 1, 2 - ジクロロエタン (7 mL) を添加する。溶液を減圧下で濃縮して、0.24 g (定量的収率) の所望の生成物を得る。

【0445】

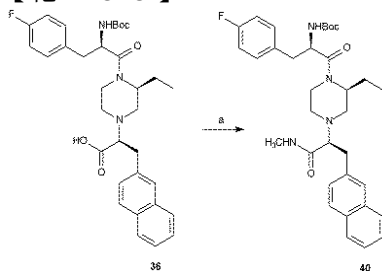
R^{7a} の他の組は、スキーム X I に概要されるように中間体 36 から得ることができる。

【0446】

(スキーム X I)

【0447】

【化 1 5 3】

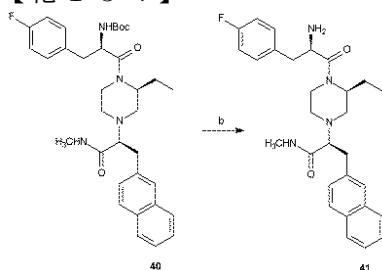


試薬及び条件：（a） CH_3NH_2 、PyBOP、TEA、 CH_2Cl_2 ；室温、18時間

。

【0 4 4 8】

【化 1 5 4】



試薬及び条件：（b） HCl 、 CH_2Cl_2 ；室温、1時間。

【0 4 4 9】

（実施例 1 1）

2-〔4-〔2-アミノ-3-（4-フルオロフェニル）-プロピオニル〕-3-エチル-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミド塩酸塩（4 1）

【0 4 5 0】

〔2-〔2-エチル-4-（1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル）-ピペラジン-1-イル〕-1-（4-フルオロベンジル）-2-オキソ-エチル〕-カルバミン酸 tert-ブチルエステル（4 0）の調製：2-〔4-〔2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-（4-フルオロフェニル）-プロピオニル〕-3-エチル-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸、3 6、（1.7 g、3.0 mmol）及びベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノール-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（PyBOP）（2.0 g、3.8 mmol）の無水ジクロロメタン（10 mL）の冷溶液に、THF中の2 Mのメチルアミン溶液（1.5 mL、3.0 mmol）及びトリエチルアミン（1.0 mL、7.4 mmol）を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc（50 mL）及び水（200 mL）を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc（3×100 mL）で抽出する。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗生成物を、シリカ（EtOAc／ヘキサン、1：1）で精製し、1.3 g（73%収率）の所望の生成物を得る。 ^1H NMR（ CDCl_3 、300 MHz、 δ ）：7.75～7.65（m、3H）、7.55（s、1H）、7.39～7.29（m、2H）、7.29～7.2（m、1H）、7.10～7.02（m、2H）、6.90～6.82（m、2H）、6.51～6.30（m、1H）、5.31（d、 $J=10.4$ Hz、1H）、4.85～4.15（m、2.5H）、3.55～3.12（m、3H）、3.00～2.05（m、10H）、1.85～1.45（m、10H）、0.7（m、3H）； ^{13}C NMR、（ CDCl_3 、300 MHz） δ 174.0、172.0、171.0、170.0、163.9、160.6、155.2、137.4、133.8、132.4、131.5、131.4、131.3、131.2、128.4、128.

0、127.8、126.4、125.8、116.0、115.7、115.4、80.0、70.9、70.7、60.7、55.4、52.1、51.2、51.0、50.5、49.8、41.9、40.2、39.4、38.0、32.4、28.6、26.3、23.3、22.3、21.4、14.5、10.810.3。

【0451】

2-〔4-〔2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル〕-3-エチル-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミド塩酸塩(41)の調製：〔2-〔2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル〕-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル〕-カルバミン酸tert-ブチルエステル、40、を、ジオキサン(20mL)中の4MのHClに溶解する。反応混合物を1時間攪拌し、次いで1,2-ジクロロエタン(20mL)を添加する。溶媒を減圧下で除去して、1.1g(99%収率)の所望の生成物を得る。

【0452】

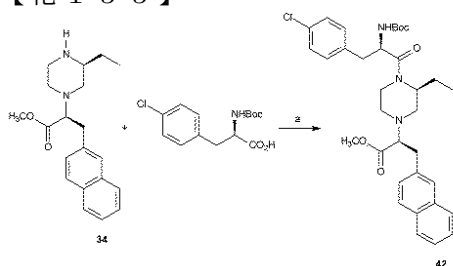
スキームXIIは、R単位としての4-フルオロフェニルを4-クロロフェニルで置き換えたものを示す。

【0453】

(スキームXII)

【0454】

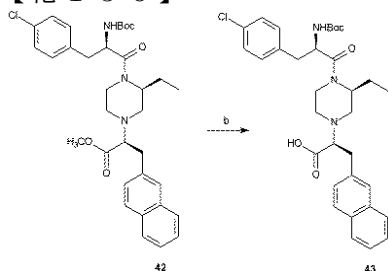
【化155】



試薬及び条件：(a) HATU、NMM、DMF；0℃、18時間。

【0455】

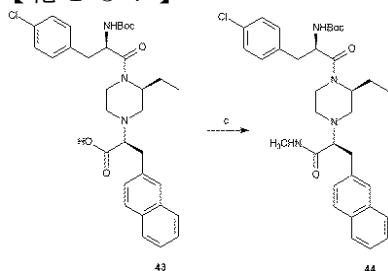
【化156】



試薬及び条件：(b) LiOH、THF/H₂O；室温、18時間。

【0456】

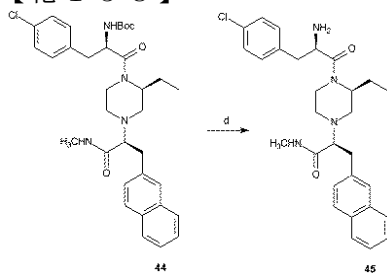
【化157】



試薬及び条件：(c) CH₂NH₂、PyBOP、TEA、THF；0℃、18時間。

【0457】

【化158】



試薬及び条件：(d) 4 NのHCl、ジオキサン；室温、1時間。

【0458】

(実施例12)

2-〔4-〔2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミドHCl (45)

【0459】

2-〔4-〔2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(42)の調製：2-(3-エチル-ピペラジン-1-イル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、34、(0.52g、1.6mmol)及びBoc-D-4-クロロフェニルアラニン(0.5g、1.7mmol)及びO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロ-ホスフェート(1.2g、3.2mmol)を、無水DMF(20mL)に溶解する。反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン(0.35mL、3.2mmol)を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc(75mL)及び水(100mL)を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc(3×50mL)で抽出する。全ての有機層を合わせ、水(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。有機層を減圧下で濃縮して、1.0g(定量的収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR(CDCl₃, δ)：7.70~7.65(m, 3H)、7.52(s, 1H)、7.35~7.32(m, 2H)、7.22~7.13(m, 4H)、7.07~7.02(m, 2H)、5.59(dd, J=13.5, 8.7Hz, 1H)、4.74(q, J=7.5Hz, 1H)、2.28~4.21(m, 1H)、3.53(d, J=12.3Hz, 3H)、3.42~3.08(m, 2H)、3.04~2.81m, 4H)、2.80(s, 1H)、2.75(s, 3H)、2.64~2.60(m, 1H)、2.46(t, J=10.5Hz, 1H)、2.20~2.05(m, 1H)、1.55~1.40(m, 1H)、1.18(s, 9H)、0.54~0.47(m, 2H)；¹³C NMR, δ 171.6、170.5、170.0、162.9、155.0、150.7、135.8、135.2、133.6、132.8、132.4、131.1、131.2、128.9、128.7、128.6、128.0、127.7、127.6、126.2、125.6、124.5、120.4、79.7、68.9、60.5、55.8、53.7、51.4、51.0、47.4、47.0、41.5、40.0、39.0、38.7、38.0、36.6、35.3、35.0、31.6、28.4、22.8、21.8、21.1、14.3、10.5、10.0。

【0460】

2-〔4-〔2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオニル〕-3-エチル-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸(43)の調製：LiOH(0.2g、7.9mmol)を、2-〔4-〔2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオニル〕-3-エチル-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メ

チルエステル、42、(1.0 g、1.6 mmol)のTHF/H₂O(2/1、30 mL)冷溶液に添加する。反応混合物を一晩攪拌する。反応混合物を氷浴で冷却し、1 MのHClでpHを3に調整する。水層をEtOAc(3×75 mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させる。有機層を減圧下で濃縮して、1.0 g(定量的収率)の所望の生成物を得る。

【0461】

{1-(4-クロロベンジル)-2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]}-2-オキソ-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(44)の調製：2-{4-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオンイル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸、43、(1.0 g、1.6 mmol)及びPyBOP(1.1 g、2.0 mmol)の無水ジクロロメタン(10 mL)冷溶液に、2 MのメチルアミンのTHF溶液(0.9 mL、1.6 mmol)及びトリエチルアミン(0.6 mL、3.9 mmol)を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc(50 mL)及び水(100 mL)を添加し、有機層をデカントし、水層をEtOAc(3×75 mL)で抽出する。全ての有機層を合わせ、ブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、シリカ(EtOAc/ヘキサン、1:1)で精製し、1.0 g(定量的収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR(CDCl₃、300 MHz)：δ 7.72~7.50(m、4H)、7.29~7.14(m、4H)、7.10~7.04(m、2H)、7.00~6.97(m、3H)、5.60~5.51(m、1H)、4.73~4.66(m、1H)、4.30~4.11(m、1H)、3.45~3.26(m、2H)、3.15~3.05(m、1H)、2.86~2.79(m、3H)、2.75~2.59(m、5H)、2.56~2.47(m、1H)、2.43~2.29(m、1H)、2.05~2.01(m、1H)、1.61(s、9H)、0.64~0.54(m、2)；¹³C NMR、(CDCl₃、75 MHz)：δ 171.9、170.3、170.0、155.0、137.4、137.2、135.3、135.1、133.6、132.8、132.2、131.2、131.1、131.0、128.7、128.6、128.4、127.9、127.8、127.6、127.5、126.4、126.0、125.4、124.7、118.6、110.4、79.6、69.9、55.4、50.9、50.2、46.4、39.8、37.9、32.0、32.6、28.4、26.5、26.1、23.0、22.0、10.6、10.0。

【0462】

2-{4-[2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオンイル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミドHCl(45)の調製：{1-(4-クロロベンジル)-2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]}-2-オキソ-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル、44、(1.0 g、1.6 mmol)を、ジオキサン(20 mL)中の4 MのHClに溶解する。反応混合物を60分間攪拌し、次いで1,2-ジクロロエタン(20 mL)を添加する。溶媒を減圧下で除去して、1 g(定量的収率)の所望の生成物を得る。

【0463】

次は、本発明に従うカテゴリーIIIの第1の態様を含む類似体の非限定例である。

2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド：¹H NMR(300 MHz、ppm、CD₃OD)、回転異性体：δ 7.78~7.76、m、3H；7.65、s、1H；7.43~7.31、m、5H；7.11~7.15、m、2H；4.72~4.67、m、0.5H、4.54~4.49、m、1H；4.34~4.29、m、0.5H；3.64~3.54、m、1H；3.42~3.31、m、3H；3.26~2.98、m、7H；2.88~2.81、m、1H；2.

7.1 ~ 2.58, m, 5H; 1.58 ~ 1.23, m, 2H; 1.08, m, 2H; 0.78 ~ 0.72, m, 3H. 炭素¹³NMR (300 MHz, ppm, CD₃OD)、回転異性体: δ 171.10, 170.57, 166.91, 164.36, 161.12, 135.57, 135.05, 133.79, 132.66, 131.78, 131.66, 131.54, 131.44, 130.00, 127.82, 127.74, 127.42, 127.29, 125.95, 125.89, 125.48, 125.37, 116.01, 115.80, 115.51, 54.31, 52.91, 52.08, 50.90, 50.60, 49.84, 40.98, 37.92, 37.11, 36.31, 34.33, 34.29, 31.86, 30.99, 24.70, 19.17, 18.99, 12.80, 12.86. MS (ESI) m/z 505 [M+1].

【0464】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート: ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 回転異性体を含む 7.34 ~ 7.08 (m, 8H), 4.72 ~ 4.37 (m, 2H), 3.68 ~ 3.41 (m, 2H), 3.23 ~ 2.84 (m, 8H), 2.67, 2.62 (2つの一重線, 3H, CH₃NHC(O), 回転異性体), 2.40 ~ 1.68 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.90 (m, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz, 回転異性体を含む) δ 173.0, 172.0, 169.0, 166.0, 162.8, 162.7, 162.3, 138.3, 137.6, 134.1, 133.8, 133.4, 133.3, 133.2, 133.1, 132.3, 131.6, 129.9, 129.8, 117.6, 117.4, 117.3, 117.1, 112.3, 71.1, 70.9, 55.8, 54.3, 53.6, 52.5, 52.2, 51.2, 50.3, 38.7, 37.9, 34.9, 33.5, 32.6, 26.3, 20.8, 20.6, 14.6, 14.5; MS m/z (ESI): 489 (M+H, 100), 491 (M+2+H, 37).

【0465】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート: ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, 回転異性体を含む) δ 7.21 ~ 6.94 (m, 8H), 4.53 ~ 4.13 (m, 2H), 3.39 ~ 3.26 (m, 1H), 3.04 ~ 2.57 (m, 7H), 2.51, 2.49 (2つの一重線, 3H, CH₃NHC(O), 回転異性体), 2.36 (m, 2H), 1.98 ~ 1.47 (m, 1H), 1.31 ~ 1.11 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.67 (t, 3H, J = 7.1 Hz); ¹³C NMR (CD₃OD, 5 MHz, 回転異性体を含む) δ 173.2, 173.0, 168.3, 166.0, 162.7, 137.8, 137.6, 135.6, 133.4, 133.3, 133.2, 133.1, 131.6, 130.9, 129.7, 129.6, 128.3, 117.6, 117.4, 117.3, 117.1, 114.1, 69.4, 69.2, 56.2, 54.6, 53.6, 52.5, 52.1, 51.9, 43.2, 39.9, 38.8, 38.0, 33.5, 32.5, 26.2, 20.8, 20.6, 14.7; MS m/z (ESI): 489 (M+H, 100), 491 (M+2+H, 37).

【0466】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート: ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, 回転異性体を含む) δ 7.22 ~ 6.96 (m, 8H), 4.93 ~ 4.21 (m, 2H), 3.50 ~ 3.13 (m, 2H), 2.97 ~ 2.79 (m, 6H), 2.57, 2.53 (2つの一重線, 3H, CH₃NHC(O), 回転異性体), 2.45 (m, 2H), 2.12 ~ 1.55 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 0.79 (t

、3 H、 $J = 7.1$ Hz) ; ^{13}C NMR (CD_3OD 、75 MHz、回転異性体を含む) δ 172.7、172.4、168.5、166.0、162.7、142.5、142.0、135.5、135.4、133.4、133.3、133.1、133.0、131.6、131.2、130.8、129.1、128.1、127.9、117.6、117.4、117.3、117.1、71.0、70.8、56.0、54.6、53.7、52.5、52.2、51.7、42.9、39.7、38.7、37.9、35.4、35.2、33.5、32.6、26.2、20.8、20.6、14.7、14.6 ; MS m/z (ESI) : 489 ($M+H$ 、100)、491 ($M+2+H$ 、37)。

【0467】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (2,4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート : ^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.44 (m、1 H)、7.33~7.14 (m、4 H)、7.12 (m、2 H)、4.69~4.25 (m、2 H)、3.56~3.40 (m、1 H)、3.29~2.78 (m、7 H)、2.70、2.67 (2つの一重線、3 H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.55~2.38 (m、2 H)、2.12~1.60 (m、1 H)、1.42~1.25 (m、2 H)、1.10 (m、2 H)、0.87 (t、3 H、 $J = 7.3$ Hz) ; ^{13}C NMR (CD_3OD 、75 MHz、回転異性体を含む) δ 173.0、172.9、168.5、166.0、162.7、136.9、136.6、136.4、134.5、134.4、133.4、133.3、133.2、133.1、131.6、130.5、128.5、117.6、117.4、117.3、117.2、69.2、68.9、56.2、54.7、53.8、52.5、52.1、51.9、43.1、39.8、38.8、38.0、33.5、32.9、32.8、32.6、26.2、20.8、20.6、14.7、14.6 ; MS m/z (ESI) : 523 ($M+H$ 、100)、525 ($M+2+H$ 、70)。

【0468】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N- (2-フルオロエチル) -プロピオンアミドトリフルオロアセテート : ^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.40~7.17 (m、8 H)、4.76~4.29 (m、4 H)、3.69~3.37 (m、4 H)、3.25~2.88 (m、4 H)、2.75~2.34 (m、2 H)、1.92 (m、2 H)、1.63~1.18 (m、3 H)、1.24 (m、2 H)、0.96 (t、3 H、 $J = 7.2$ Hz) ; ^{13}C NMR (CD_3OD 、75 MHz、回転異性体を含む) δ 172.6、172.0、168.5、166.0、162.7、162.4、138.6、138.2、133.9、133.7、133.3、133.1、132.3、131.6、129.8、117.6、117.4、117.1、84.5、82.3、71.0、70.9、55.9、54.6、53.6、52.5、51.6、47.8、42.8、41.3、41.0、39.6、38.6、37.9、35.1、34.7、33.6、32.7、27.8、27.7、20.8、20.7、14.7、14.6 ; MS m/z (ESI) : 521 ($M+H$ 、60)、523 ($M+2+H$ 、20)、258 (100)。

【0469】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド : ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD) δ 0.865 (t、3 H、 $J = 6.9$ Hz)、1.128 (m、2 H)、1.411 (m、2 H)、2.681、2.719 (2つの一重線、3 H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.856 (m、3 H)、3.072 (m、5 H)、3.338 (m、3 H)、3.529 (d、1 H、 $J = 12.9$)、4.465 (d、1 H、 $J = 12.9$)、4.515 (m、2 H)、4.705 (

t、1H、J=7.2)、7.103 (m、4H)、7.300 (m、4H) ; ^{19}F NMR (282 MHz、 CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 42.462、46.229、46.726 ; ^{13}C NMR (75 MHz、 CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 165.9、164.8、162.7、161.4、133.3、133.1、133.0、129.8、125.5、117.5、117.3、117.2、117.0、116.5、116.2、69.9、69.6、56.2、54.6、53.7、52.4、52.1、52.0、43.3、40.0、38.7、33.4、32.5、29.2、29.0、26.3、26.2、20.7、20.6、14.7、14.6 ; MS m/e 473 (M+1)。

【0470】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド : ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD) δ 0.921 (t、3H)、1.200 (m、2H)、1.511 (m、2H)、2.643、2.687 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.948 (m、3H)、3.056 (m、5H)、3.334 (m、3H)、3.650 (d、1H)、4.349 (d、1H)、4.518 (m、2H)、4.732 (t、1H)、6.993 (m、3H)、7.140 (m、1H)、 δ 7.325 (m、4H) ; ^{19}F NMR (282 MHz、 CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 42.462、46.229、46.726 ; ^{13}C NMR (75 MHz、 CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 166.2、165.9、162.7、142.9、133.3、133.2、133.1、133.0、131.6、131.4、131.3、126.5、117.6、117.4、117.3、117.1、117.0、114.7、114.6、114.4、114.3、71.1、70.9、56.0、54.5、53.6、52.5、52.1、51.8、43.1、39.8、37.9、35.5、33.5、32.6、26.2、20.8、20.6、14.6、14.5 ; MS m/e 473 (M+1)。

【0471】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド : ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD) δ 0.91 (t、3H、J=6.9)、1.16 (m、2H)、1.48 (m、2H)、2.63、2.67 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.88 (m、3H)、3.08 (m、5H)、3.36 (m、3H)、3.60 (d、1H)、4.31 (d、1H、J=12.9)、4.54 (m、2H)、4.711 (t、1H)、7.01 (m、2H)、7.15 (m、4H)、7.32 (m、2H) ; ^{19}F NMR (282 MHz、 CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 46.718、47.167、47.378 ; ^{13}C NMR (75 MHz、 CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 166.2、165.9、162.7、142.9、133.3、133.2、133.1、133.0、131.6、131.4、131.3、126.5、117.6、117.5、117.4、117.2、117.1、114.7、114.6、114.4、114.3、71.1、70.9、56.1、54.5、53.6、52.5、52.2、51.8、50.3、43.0、39.9、37.9、35.5、33.5、32.7、26.2、20.8、20.6、14.7、14.6 ; MS m/e 473 (M+1)。

【0472】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3,4-ジフルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド : ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD) δ 0.918 (t、3H、J=7.2)、1.154 (m、2H)、1.439 (m、2H)、2.66、2.70 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.871 (m、3H)、3.160 (m、5H)、3.34 (m、3H)、3.590 (d、1H、J=13.2)

、4.30 (d、1H、 $J=13.8$)、4.52 (m、2H)、4.713 (t、1H)、7.00 (m、1H)、7.155 (m、4H)、7.32 (m、2H)； ^{13}C NMR (75MHz、 CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 165.9、162.7、150.1、137.9、137.6、133.3、133.2、133.1、133.0、131.6、127.1、119.5、119.3、118.4、118.2、117.6、117.3、117.2、117.1、71.1、70.9、56.1、54.6、53.7、52.5、52.2、51.8、50.2、43.2、38.8、37.9、34.9、33.6、32.7、26.2、20.8、20.6、14.7、14.6；MS m/e 491 ($M+1$)。

【0473】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3,4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド： ^1H NMR (300MHz、 CD_3OD 、回転異性体) δ 7.37~7.46 (m、2H)、7.28~7.37 (m、2H)、7.07~7.18 (m、3H)、4.73 (t、 $J=7.4\text{Hz}$ 、1H)、4.50~4.61 (m、1.5H)、4.26~4.38 (m、0.5H)、3.58~3.68 (m、0.5H)、3.38~3.47 (m、0.5H)、3.14~3.28 (m、1H)、2.78~3.14 (m、6H)、2.71 (s、1.33H)、2.66 (s、1.66H)、2.50~2.65 (m、2H)、1.26~1.72 (m、2H)、1.01~1.26 (m、2H)、0.85~0.94 (m、3H)； ^{13}C NMR (75MHz、 CD_3OD 、回転異性体) δ 170.79、170.35、167.04、166.95、164.40、161.14、161.04、131.89、131.28、131.72、131.59、131.49、131.32、130.28、130.19、130.14、129.14、116.02、115.81、115.72、115.53、69.30、69.02、54.46、53.04、52.25、50.89、50.57、50.01、41.14、38.07、37.20、36.39、33.13、33.06、31.94、31.08、24.73、19.25、19.06、13.11、13.04；MS (ESMS) m/z 523.4、525.4、527.6 ($M+H$) $^+$ 、 Cl_2 同位体パターン。

【0474】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3,4-ジクロロフェニル) -N- (2-フルオロエチル) -プロピオンアミド： ^1H NMR (300MHz、 CD_3OD 、回転異性体) δ 7.38~7.47 (m、2H)、7.28~7.38 (m、2H)、7.06~7.19 (m、3H)、4.73 (t、 $J=7.5\text{Hz}$ 、1H)、4.19~4.62 (m、4H)、3.36~3.70 (m、3H)、2.75~3.24 (m、7H)、2.56~2.71 (m、2H)、1.28~1.76 (m、2H)、1.03~1.26 (m、2H)、0.91 (t、 $J=7.1\text{Hz}$ 、3H)； ^{13}C NMR (75MHz、 CD_3OD 、回転異性体) δ 170.49、169.86、167.06、166.98、164.38、161.13、160.82、160.32、139.16、138.68、131.92、131.78、131.67、131.60、131.48、131.34、130.38、130.23、130.04、129.17、116.02、115.82、115.74、115.53、82.90、80.67、69.14、68.95、54.35、53.06、52.18、50.91、50.69、49.98、41.09、39.76、39.48、37.98、37.08、36.38、33.10、32.89、32.00、31.14、19.27、19.09、13.11、13.03；MS (ESMS) m/z 555.4、557.4、559.6 ($M+H$) $^+$ 、 Cl_2 同位体パターン。

【0475】

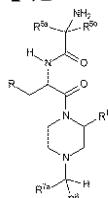
2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3,4-ジクロロフェニル) -N-イソプロピル

2- { 4- [2- アミノ- 3- (4- フルオロフェニル) - プロピオンイル] - 3- シクロプロピルメチル- ピペラジン- 1- イル } - N- イソプロピル- 3- ナフタレン- 2- イル- プロピオンアミド : MS (E SMS) e / z 5 4 5 . 5 (M + H) ⁺

2 - { 4 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオンイル } - 3 - エチル - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - N - メチルプロピオンアミド。

カテゴリー I I I の第 2 の態様は、次式を有する化合物を含む：

【化 1 5 9】



て定義される。

【 0 4 7 9 】

【表 9 - 1】

(表 IX)

番号	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ²
816	メチル	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
817	エチル	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
818	プロピル	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
819	イソプロピル	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
820	シクロプロピル	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
821	シクロプロピルメチル	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
822	アリル	-H	-H	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
823	メチル	-H	-H	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
824	エチル	-H	-H	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
825	プロピル	-H	-H	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
826	イソプロピル	-H	-H	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
827	シクロプロピル	-H	-H	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
828	シクロプロピルメチル	-H	-H	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
829	アリル	-H	-H	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
830	メチル	-H	-H	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
831	エチル	-H	-H	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
832	プロピル	-H	-H	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
833	イソプロピル	-H	-H	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
834	シクロプロピル	-H	-H	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
835	シクロプロピルメチル	-H	-H	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
836	アリル	-H	-H	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
837	メチル	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
838	エチル	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
839	プロピル	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
840	イソプロピル	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
841	シクロプロピル	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
842	シクロプロピルメチル	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
843	アリル	-H	-H	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
844	メチル	-H	-H	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
845	エチル	-H	-H	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
846	プロピル	-H	-H	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
847	イソプロピル	-H	-H	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
848	シクロプロピル	-H	-H	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
849	シクロプロピルメチル	-H	-H	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
850	アリル	-H	-H	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
851	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
852	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
853	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
854	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
855	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
856	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
857	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
858	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
859	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
860	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
861	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
862	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
863	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
864	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
865	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
866	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
867	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
868	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
869	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
870	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
871	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
872	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル

【0 4 8 0】

【表 9 - 2】

(表 I X の続き)

番号	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ²
873	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
874	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
875	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
876	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
877	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
878	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
879	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
880	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
881	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
882	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
883	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
884	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
885	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
886	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
887	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
888	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
889	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
890	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
891	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
892	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
893	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
894	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
895	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
896	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
897	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
898	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
899	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
900	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
901	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
902	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
903	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
904	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
905	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
906	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
907	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
908	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
909	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
910	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
911	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
912	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
913	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
914	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
915	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
916	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
917	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
918	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
919	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
920	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
921	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
922	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
923	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
924	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
925	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
926	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
927	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
928	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
929	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル

【0 4 8 1】

【表 9 - 3】

(表 I X の続き)

番号	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ²
930	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
931	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
932	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
933	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
934	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2-クロロフェニル)メチル
935	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
936	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
937	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
938	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
939	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
940	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
941	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(3-クロロフェニル)メチル
942	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
943	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
944	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
945	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
946	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
947	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
948	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(4-クロロフェニル)メチル
949	メチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
950	エチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
951	プロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
952	イソプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
953	シクロプロピル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
954	シクロプロピルメチル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
955	アリル	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル

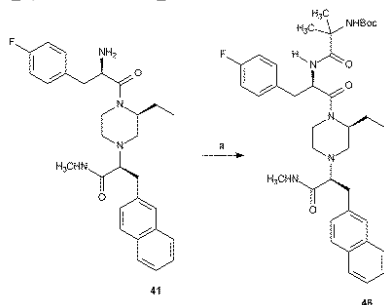
カテゴリー I I の第 2 の態様の化合物を、化合物 4 1 のような類似体から出発して本明細書にて以下のスキーム X I I I に概要される手順によって適して調製できる。

【0 4 8 2】

(スキーム X I I I)

【0 4 8 3】

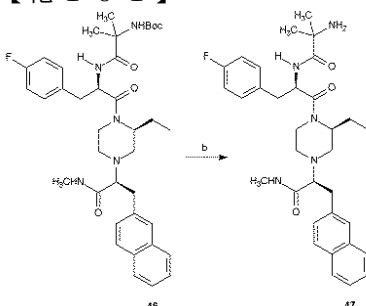
【化 1 6 0】



試薬及び条件：（a）N-Boc-AlB、EDCI、HOBT、NMM；DMF；0℃、18時間。

【0 4 8 4】

【化 1 6 1】



試薬及び条件：（b）HCl、ジオキサン；室温、1時間。

【0 4 8 5】

（実施例 13）

2-〔4-〔2-（2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ）-3-（4-フルオロフェニル）-プロピオニル〕-3-エチル-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド（47）

【0 4 8 6】

{1-〔2-〔2-エチル-4-（1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル）-ピペラジン-1-イル〕-1-（4-フルオロベンジル）-2-オキソ-エチルカルバモイル〕-1-メチル-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル（46）の調製：2-〔4-〔2-アミノ-3-（4-フルオロフェニル）-プロピオニル〕-3-エチル-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド塩酸塩、41、（0.3g、0.6mmol）及びtert-ブチルオキシカルボニル-α-アミノイソ酪酸（AlB）（0.12g、0.6mmol）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチル-カルボジイミド（0.22g、1.1mmol）及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（0.1g、0.7mmol）を、無水DMF（2.5mL）に溶解する。反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン（0.2mL、1.7mmol）を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc（25mL）及び水（75mL）を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc（3×30mL）で抽出する。全ての有機層を合わせ、水（2×50mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカ（EtOAc／ヘキサン、2／1）で精製し、0.7gの所望の化合物を得る。¹H NMR（CDCl₃、δ）：7.80～7.58（m、4H）、7.42～7.22（m、3H）、7.20～7.00（m、2H）、6.98～6.50（m、2H）、5.40～4.98（m、1.5H）、4.70～3.90（m、1H）、3.75～3.02（m、3.5H）、3.00～2.56（m、7H）、2.42～2.35（m、1H）、2.18～1.95（m、2.5H）、1.50～1.12（m、18H）、.095～0.75（m、3H）；¹³C NMR、δ 174.4、172.1、171.9、170.3、169.6、163.7、162.0、154.6、137.3、133.7、132.3、131.4、

130.8、128.1、127.8、127.6、126.2、125.6、115.7、115.4、115.2、80.0、70.2、56.7、55.3、50.9、50.0、49.9、41.8、39.5、38.5、37.9、32.7、32.4、28.5、28.3、26.1、25.5、25.3、23.1、22.1、10.6、10.1。

【0487】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド (47) の調製: {1- [2- [2-エチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル) -ピペラジン-1-イル] -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチルカルバモイル] -1-メチル-エチル} -カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、46、(0.4 g、0.6 mmol) を、ジオキサン (12 mL) 中の 4 M の塩化水素に溶解し、室温で 1 時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (12 mL) を添加する。有機層を減圧下で濃縮して、生成物の粗 HCl 塩を得て、次いでそれを分取 HPLC によって精製し、生成物の TFA 塩 (0.28 g、0.35 mmol、62% 収率) を得る。少量の生成物を、NaHCO₃ で処理することによって遊離塩基に変換し、NMR スペクトルを得る。¹H NMR (CDCl₃、300 MHz): δ 8.25~8.15 (m、1H)、7.82~7.75 (m、4H)、7.45~7.15 (m、6H)、7.00~6.95 (m、2H)、5.12~4.98 (m、1H)、4.52 (s、0.5H)、4.32 (d、J=8.3 Hz、0.5H)、3.65~3.28 (m、3H)、3.08~2.50 (m、10H)、2.35~2.20 (m、1H)、1.88~1.58 (m、5H)、1.32 (d、J=3.34 Hz、3H)、1.15 (d、J=18.4 Hz、4H)、0.8 m、3 H); ¹³C NMR、(CDCl₃、300 MHz) δ 177.0、172.3170.7、170.0、165.0、161.5、137.6、133.9、132.5、131.5、131.4、128.4、128.3、128.0、127.8、127.7、126.4、125.8、115.9、115.7、115.5、70.8、55.5、51.3、50.9、49.9、39.8、38.1、32.6、29.3、26.3、23.3、22.5、10.9、10.4; HR FAB (ポジティブ) m/e 576.3349 (C₃₃H₄₂FN₅O₃ (M+H)⁺ についての計算値)、実測値 576.3339。

【0488】

次は、カテゴリー I I I の第 2 の態様を含む他の化合物を形成するための手順の非限定例である。

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミドの調製: 2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド HCl (0.22 g、0.4 mmol) 及び *tert*-ブチルオキシカルボニル-α-アミノイソ酪酸 (AIB) (0.09 g、0.5 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド (0.17 g、0.9 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.07 g、0.5 mmol) を、無水 DMF (2.5 mL) に溶解する。反応混合物を 0℃ まで冷却し、次いで N-メチルモルホリン (0.14 mL、1.3 mmol) を添加する。この反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (25 mL) 及び水 (100 mL) を添加し、有機層を分離する。水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出し、有機層を合わせ、水 (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、0.22 g (77% 収率) の所望の生成物を得て、それをさらに精製することなく使用する。¹H NMR (CDCl₃、300 MHz) δ 7.80~7.64 (m、4H)、7.45~7.30 (m、3H)、7.20~7.10 (2H)、6.95~6.85 (m、2H)、6.65~6.32 (m、1H)、5.50~5.02 (m、2H)、4.78~4.00 (m、1H)、3.70~3.10

(m、3H)、3.02~2.64 (m、6H)、2.50~2.35 (m、1H)、2.15~1.76 (m、1H)、1.55~1.21 (m、18H)、0.75~0.65 (m、3H) ; ^{13}C NMR、(CDCl_3 、300MHz) δ 174.5、174.4、174.0、170.0、169.8、163.7、160.4、155.0、137.0、133.6、132.3、131.4、131.3、131.2、131.0、130.8、128.1、127.8、127.6、126.6、126.2、125.6、125.3、118.4、115.8、115.7、115.6、115.5、115.2、110.8、80.0、70.2、69.9、56.9、56.7、55.4、51.5、51.2、51.0、50.1、49.9、41.8、39.6、37.8、32.6、28.5、28.3、26.7、26.0、25.6、23.1、22.2、10.7、10.1。

【0489】

上記で得られた粗生成物 (0.22g、0.33mmol) を、ジオキサン (10mL) 中の4Mの塩化水素に溶解し、室温で1時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (10mL) を添加する。溶液を減圧下で濃縮して、残渣を得て、それを分取HPLC (塩交換についてw/TFA) によって精製し、0.17g (64%収率) の所望の生成物を得る。少量の生成物を、 NaHCO_3 で処理することによって遊離塩基に変換し、NMRスペクトルを得た。 ^1H NMR (CDCl_3 、 δ) : 8.18~8.02 (m、1H)、7.78~7.58 (m、4H)、7.40~7.25 (2H)、7.12~7.04 (m、2H)、6.98~6.80 (2H)、6.46 (s、0.5H)、6.15 (s、0.5H)、5.66~5.45 (m、1H)、5.10~4.82 (m、1H)、4.49 (br s、0.5H)、4.28 (d、 $J=13.0\text{Hz}$ 、0.5H)、3.60~3.12 (m、3H)、3.00~2.58 (m、5H)、2.51~2.39 (m、1H)、2.28~2.00 (1H)、1.80~1.43 (m、m、5H)、1.32~1.00 (m、7H)、0.75~0.63 (m、3H)。HRFAB (ポジティブ) m/e 562.3193 ($\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{FN}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についての計算値)、実測値 562.3216。

【0490】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-ピペラジン-1-イル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテートの調製：アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-エチル-ピペラジン-1-イル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート (0.3g、0.43mmol) 及び t-ブチルオキシカルボニル- α -アミノイソ酪酸 (AIB) (88mg、0.43mmol)、1- (3-ジメチルアミノ-プロピル) -3-エチルカルボジイミド (124mg、0.65mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (117mg、0.86mmol) を、無水DMF (2.5mL) に溶解する。この反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン (0.25mL、2.3mmol) を添加する。この反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (25mL) 及び水 (100mL) を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc (3×30mL) で抽出し、有機層を合わせ、水 (2×50mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、0.3gの所望の生成物を得て、それをさらに精製することなく使用する。

【0491】

上記で得られた粗生成物を、TFA/DCM/ H_2O (1/2/0.1、10mL) に溶解し、室温で1時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (10mL) を添加する。溶液を減圧下で濃縮して、残渣を得て、それを分取HPLC (塩交換についてw/TFA) によって精製し、0.167g (59%収率) の所望の生成物を得る。 ^1H NMR (CDCl_3 、300MHz) δ 7.45~7.41 (m、2H)、7.32~7.27 (m、2H)、7.17~7.00 (m、3H)、5.16 (t、 $J=8.1\text{Hz}$ 、1H)、4

. 43 (br s, 0.5H)、4.28 (d, $J=13.5$ Hz, 0.5H)、3.95 (d, $J=14.1$ Hz, 0.5H)、3.63 (m, 0.5H)、3.42~3.21 (m, 8H)、3.22~2.81 (m, 6H)、2.84~2.66 (m, 3H)、2.52~2.43 (m, 2H)、2.20~2.13 (m, 1H)、1.82~1.66 (m, 2H)、1.60~1.42 (m, 6H)、0.80 0 0.72 (m, 3H)。HRFAB (ポジティブ) m/e 594.241399 ($C_{29}H_{38}Cl_2FN_5O_3$ ($M+H$)⁺ についての計算値)、実測値 594.240266。

【0492】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メチル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテートの調製：2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メチル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド (505mg, 0.71mmol) 及び t-ブチルオキシカルボニル- α -アミノイソ酪酸 (AIB) (144mg, 0.71mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド (200mg, 1.07mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (193mg, 1.42mmol) を、無水DMF (2.0mL) に溶解する。この反応混合物を 0℃まで冷却し、次いで N-メチルモルホリン (0.3mL, 2.7mmol) を添加する。この反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (25mL) 及び水 (100mL) を添加し、有機層を分離する。水層を EtOAc (3×30mL) で抽出し、有機層を合わせ、水 (2×50mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、0.31g の所望の生成物を得て、それをさらに精製することなく使用する。

【0493】

上記で得られた粗生成物を、TFA/DCM/H₂O (1/2/0.1, 8mL) に溶解し、室温で1時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (8mL) を添加し、この溶液を減圧下で濃縮して、残渣を得て、それを分取HPLC (塩交換について w/TFA) によって精製し、0.250g (59%収率) の所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.32~7.30 (m, 4H)、7.21~7.18 (m, 2H)、7.12~7.06 (m, 2H)、5.10 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、4.77 (br s, 0.5H)、4.40 (d, $J=12.6$ Hz, 0.5H)、4.10~3.95 (m, 1H)、3.61~3.42 (m, 2H)、3.35~3.32 (m, 2H)、3.26~3.25 (m, 1.5H)、3.15~2.90 (m, 4.5H)、2.78~2.56 (m, 6H)、2.00~1.95 (m, 0.5H)、1.59 (s, 4H)、1.50 (br s, 3.5H)、1.41 (br s, 1.5H)、1.27~1.23 (m, 1.5H) ; ¹³C NMR δ 174.0、173.0、172.0、165.5、162.2、162.0、137.2、134.1、132.9、132.3、130.0、117.0、116.7、71.1、58.5、56.5、52.3、50.9、50.2、50.0、46.5、41.6、38.8、38.0、35.1、26.3、24.6、24.2、17.0、15.9。HRFAB (ポジティブ) m/e 546.264721 ($C_{28}H_{37}ClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺ についての計算値)、実測値 546.262559。

【0494】

次は、カテゴリー I I I の第2の態様を含む化合物の非限定例である。

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メチル-ピペラジン-1-イル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート：¹H NMR (CD₃OD, 300MHz δ) : 7.47~7.42 (m, 2H)、7.30 (br s, 2H)、7.18~7.06 (m, 3H)、5.11~5.04 (m, 1H)、4.34~4.30 (m, 0.5H)、3.98~3.93 (m, 1H)、3.36~

3. 34 (m、6H)、3. 11~2. 90 (m、5. 5H)、2. 69~2. 30 (m、4H)、1. 98~1. 84 (0. 5H)、1. 60 (s、3H)、1. 51~1. 48 (m、3H)、1. 36~1. 22 (m、3H)、1. 11~1. 09 (m、1. 5H)。HRFAB (ポジティブ) m/e 580. 225749 ($C_{28}H_{36}Cl_2FN_5O_3$ (M+H)⁺についての計算値)、実測値 580. 225133。

【0495】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドHCl。 ¹H NMR (CD₃OD、300MHz、回転異性体を含む) δ 7. 23 (m、5H)、7. 12 (m、1H)、6. 99 (m、2H)、5. 08 (m、1H)、4. 54~4. 29 (m、1H)、4. 00~3. 79 (m、1H)、3. 62~3. 41 (m、6H)、3. 02 (m、4H)、2. 54、2. 50 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2. 32 (m、1H)、1. 93 (m、1H)、1. 62 (m、1H)、1. 54、1. 51、1. 42 (3つの一重線、6H、NH₂C(CH₃)₂C(O)、回転異性体)、1. 11 (m、1H)、0. 86 (m、3H)；¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 173. 2、172. 8、172. 1、171. 7、167. 6、164. 4、162. 8、138. 1、135. 7、133. 8、132. 6、132. 5、131. 5、130. 8、129. 2、129. 0、116. 8、116. 7、116. 5、116. 4、74. 2、70. 7、70. 3、70. 2、69. 4、69. 2、68. 3、67. 5、67. 1、64. 7、64. 5、62. 8、62. 3、62. 1、58. 5、58. 3、54. 6、53. 8、53. 0、52. 2、52. 0、50. 7、50. 4、40. 0、38. 8、37. 7、36. 5、34. 4、32. 8、32. 2、26. 3、24. 4、24. 3、24. 1、20. 4、20. 2、18. 5、15. 6、14. 6、14. 1；MS m/z (ESI)：574 (M+H、100)、608 (M+2+H、30)。

【0496】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドHCl：¹H NMR (CD₃OD、300MHz、回転異性体を含む) δ 7. 46~7. 31 (m、6H)、7. 15 (m、2H)、5. 27 (m、1H)、4. 70~4. 45 (m、1H)、4. 14 (m、1H)、3. 87~3. 51 (m、6H)、3. 21 (m、4H)、2. 73、2. 70 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2. 42 (m、1H)、2. 07 (m、1H)、1. 73、1. 60 (2つの一重線、6H、NH₂C(CH₃)₂C(O)、回転異性体)、1. 25 (m、2H)、1. 05 (m、3H)；¹³C NMR (CD₃OD、75MHz、回転異性体を含む) δ 173. 5、172. 0、168. 8、165. 5、162. 2、135. 8、135. 2、134. 9、134. 1、132. 8、132. 7、132. 6、130. 3、116. 8、116. 5、74. 0、72. 9、71. 0、62. 6、58. 6、53. 3、52. 3、40. 5、39. 1、37. 9、34. 5、33. 1、32. 5、26. 5、24. 6、24. 3、20. 7、20. 4、14. 4；MS m/z (ESI)：574 (M+H、100)、576 (M+2+H、37)。

【0497】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート：¹H NMR (CD₃OD、300MHz、回転異性体を含む) δ 7. 83 (m、1H)、7. 47 (m、5H)、7. 25 (m、2H)、5. 35 (m、1H)、4. 84~4. 52 (m、1H)、4. 19~3. 90 (m、1H)、3. 76~3. 62 (m、1H)、3. 48~2. 92 (m、9H)、2. 86、2. 82 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)。

O)、回転異性体)、2.50~2.05 (m、1H)、1.87 (m、1H)、1.77、1.70、1.64 (3つの一重線、6H、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、1.26 (m、2H)、1.07 (m、3H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、75 MHz、回転異性体を含む) δ 173.0、172.9、172.0、171.8、171.5、171.4、165.4、162.2、137.3、136.8、135.6、134.3、134.1、133.5、133.4、132.9、132.8、132.7、131.0、130.0、129.8、128.4、128.3、117.0、116.7、116.4、69.3、58.5、55.9、54.9、53.7、52.4、51.0、50.4、42.5、39.3、39.2、38.1、33.4、33.2、33.0、32.5、26.3、24.6、24.5、24.3、20.7、20.6、14.6; MS m/z (ESI): 574 (M+H、100)、576 (M+2+H、30)。

【0498】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (2,4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート。 ^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.44 (m、1H)、7.28 (m、4H)、7.05 (m、2H)、5.14 (m、1H)、4.51~4.30 (m、1H)、3.98~3.66 (m、1H)、3.48~3.36 (m、1H)、3.23~2.82 (m、8H)、2.69 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.55 (m、1H)、2.19~1.78 (m、1H)、1.64 (m、1H)、1.57 (3つの一重線、6H、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、1.07 (m、2H)、0.86 (m、3H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、75 MHz、回転異性体を含む) δ 173.3、173.2、172.8、172.5、172.0、165.4、162.2、136.7、136.3、134.7、134.6、134.5、134.3、134.1、132.9、132.8、132.7、130.5、130.4、69.1、69.0、58.5、56.1、55.0、53.9、52.4、51.3、42.8、39.4、38.2、33.1、32.9、32.7、32.6、26.3、24.6、24.5、24.3、20.6、14.6; MS m/z (ESI): 608 (M+H、100)、610 (M+2+H、30)。

【0499】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -4- (4-クロロフェニル) -N-メチル-ブチルアミドトリフルオロアセテート: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.13 (m、6H)、6.87 (m、2H)、4.96 (m、1H)、4.43~4.10 (m、1H)、3.85~3.70 (m、1H)、3.53~3.10 (m、4H)、3.01~2.81 (m、4H)、2.63 (bs、3H)、2.50 (m、2H)、2.08 (m、2H)、1.79~1.70 (m、2H)、1.43、1.31 (2つの一重線、6H、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、0.96~0.74 (m、5H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 173.5、172.0、169.0、165.4、162.2、140.4、134.0、133.7、132.8、132.7、131.5、130.1、116.8、116.5、69.7、69.3、58.5、54.5、52.9、52.3、50.9、40.4、37.9、32.4、30.5、30.2、27.8、26.7、24.6、24.3、20.4、14.4; MS m/z (ESI): 588 (M+H、100)、590 (M+2+H、37)。

【0500】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メチル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート: ^1H NM

R (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7. 29 ~ 7. 09 (m、8H)、5. 11 (m、1H)、4. 70 ~ 4. 30 (m、1H)、4. 00 (m、1H)、3. 50 (m、1H)、3. 17 ~ 3. 00 (m、7H)、2. 67 (bs、5H)、2. 38 ~ 1. 90 (m、1H)、1. 60、1. 52、1. 49 (3つの一重線、6H、NH₂C(CH₃)₂C(O)、回転異性体)、1. 33 (m、1H)、1. 06 (m、1H) ; ¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 173. 0、172. 1、171. 6、165. 5、164. 7、162. 2、161. 5、134. 1、133. 2、132. 9、130. 3、125. 6、117. 0、116. 7、116. 4、69. 8、58. 5、56. 8、56. 4、52. 3、51. 3、46. 9、42. 2、38. 9、38. 6、38. 1、29. 4、29. 1、26. 3、24. 6、24. 3、17. 0、16. 0 ; MS m/z (ESI) : 530 (M+H、100)。

【0501】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド : ¹H NMR (300MHz、CD₃OD) δ 0. 861 (m、3H)、1. 027 (m、2H)、1. 445、1. 508、1. 627 (3つの一重線、6H、NH₂C(CH₃)₂C(O)、回転異性体)、2. 545 (t、1H)、2. 655、2. 696 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、3. 082 (m、5H)、3. 440 (t、1H)、3. 674 (m、1H)、3. 959 (d、1H、J=13. 8)、4. 282 (d、1H、J=13. 5)、4. 905 (m、1H)、5. 131 (m、1H)、7. 069 (m、4H)、7. 271 (m、4H) ¹⁹F NMR (282MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 43. 059、44. 958、45. 830 ; ¹³C NMR (75MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 165. 4、164. 8、162. 7、162. 2、161. 5、134. 3、164. 0、133. 2、132. 8、132. 7、130. 3、129. 9、126. 6、125. 5、117. 0、116. 7、116. 4、91. 8、69. 9、58. 8、56. 1、55. 1 54. 0、52. 3、51. 3、43. 1、39. 6、38. 2、33. 1、32. 6、29. 3、26. 2、24. 7、24. 5、24. 3、20. 6、14. 6 ; MS m/e 558 (M+1)。

【0502】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3-フルオロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド : ¹H NMR (300MHz、CD₃OD) δ 1. 113 (m、3H)、1. 380 (m、2H)、1. 720、1. 743、1. 816 (3つの一重線、6H、NH₂C(CH₃)₂C(O)、回転異性体)、2. 680 (t、1H)、2. 854、2. 900 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、3. 281 (m、5H)、3. 352 (m、3H)、3. 492 (t、1H)、3. 845 (t、1H)、4. 333 (d、1H)、4. 600 (d、1H)、4. 863 (m、1H)、5. 389 (m、1H)、7. 266 (m、5H)、7. 519 (m、3H) ¹⁹F NMR (282MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 44. 806、47. 319、47. 342 ; ¹³C NMR (75MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 132. 9、132. 8、132. 6、131. 4、131. 3、126. 6、117. 5、117. 2、117. 0、116. 7、116. 6、116. 4、114. 7、114. 5、114. 4、114. 3、71. 1、71. 0、56. 2、55. 0、53. 9、52. 3、43. 1、39. 6、39. 4、38. 1、35. 6、35. 2、33. 1、32. 3、26. 2、24. 6、24. 5、24. 3、14. 6 ; MS m/e 560 (M+1) ; MS m/e 560 (M+1)。

【0503】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-

フルオロフェニル) - N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.895 (m, 3H)、1.183 (m, 2H)、1.454、1.513、1.585 (3つの一重線、6H、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.630、2.669 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、3.0461 (m, 6H)、3.195 (m, 2H)、3.480 (m, 1H)、4.607 (m, 1H)、5.164 (m, 1H)、7.041 (m, 4H)、7.220 (m, 2H)、7.313 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 43.995、44.249、46.696、47.232; ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 165.4、162.2、135.4、134.7、134.2、132.8、132.7、132.5、132.4、117.1、116.7、116.5、116.4、116.2、113.6、71.3、58.5、54.9、53.7、52.4、42.3、38.1、34.9、34.6、33.1、32.6、26.3、24.6、24.5、24.3、20.7、20.6、14.5; MS m/e 560 ($M+1$)。

【0504】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) - 3- (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3-プロピル-ピペラジン-1-イル} - 3- (3,4-ジフルオロフェニル) - N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.887 (m, 3H)、1.108 (m, 2H)、1.350、1.515、1.583 (3つの一重線、6H、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.293 (t, 1H)、2.649、2.691 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、3.051 (m, 5H)、3.166 (m, 3H)、3.325 (m, 2H)、3.715 (m, 1H)、4.029 (d, 1H)、4.327 (d, 1H)、5.161 (m, 1H)、7.035 (m, 3H)、7.170 (m, 2H)、7.298 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 44.732; ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 162.5、162.0、134.3、132.8、132.7、127.2、119.6、119.4、118.5、118.3、117.0、116.6、116.4、71.1、58.5、56.0、55.0、53.9、52.3、51.1、42.8、39.3、38.1、35.0、33.2、32.7、26.2、24.6、24.5、24.2、20.6、14.6; MS m/e 578 ($M+1$)。

【0505】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) - 3- (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3-プロピル-ピペラジン-1-イル} - 3- (2,5-ジフルオロフェニル) - N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.852 (m, 3H)、1.055 (m, 2H)、1.397 (m, 1H)、1.765 (m, 1H)、1.988 (m, 1H)、2.360 (m, 1H)、2.510 (m, 1H)、2.632、2.700 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.869 (m, 3H)、3.071 (m, 4H)、4.249 (m, 1H)、4.502 (m, 1H)、5.167 (m, 1H)、7.043 (m, 5H)、7.293 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 37.110、41.494、45.143、45.873; ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 132.8、132.7、119.1、117.0、116.7、116.4、69.6、61.4、56.2、55.0、54.1、52.1、51.5、43.3、39.7、38.6、33.2、32.6、31.6、29.1、26.3、25.3、20.6、14.6; MS m/e 676 ($M+1$)。

【0506】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) - 3- (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル}

—N—イソプロピル—3—ナフタレン—2—イル—プロピオンアミド：¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 7.73～7.91 (m、3H)、7.69 (s、1H)、7.42～7.55 (m、2H)、7.21～7.42 (m、3H)、6.94～7.18 (m、2H)、5.09～5.31 (m、1H)、4.57～4.78 (m、1H)、4.32～4.49 (m、0.5H)、4.04～4.21 (m、0.5H)、3.76～4.20 (m、1H)、3.52～3.76 (m、1H)、3.15～3.42 (m、5H)、2.88～3.10 (m、3H)、2.50～2.83 (m、1H)、2.14～2.30 (m、0.5H)、1.62～1.85 (m、1H)、1.53～1.62 (m、3H)、1.42～1.53 (m、3H)、1.18～1.41 (m、1H)、0.98～1.14 (m、3H)、0.58～0.84 (m、3.5H)、0.25～0.58 (m、2.5H)、—0.18～0.09 (m、2H)；¹³C NMR (75 MHz、MeOD) δ 173.08、172.77、172.25、171.52、170.25、169.51、165.42、162.76、162.20、136.31、135.36、134.31、134.17、132.81、132.71、129.60、129.02、128.89、127.59、127.15、117.03、116.73、116.68、116.39、71.13、58.50、56.27、54.60、54.03、52.59、52.38、51.53、50.17、42.81、42.39、39.32、38.97、37.99、36.12、35.82、35.16、24.63、24.30、23.00、22.61、22.51、9.27、9.10、5.63、4.79；MS (ESMS) e/z 630.8 (M+H)⁺。

【0507】

2—{4—[2—(2—アミノ—2—メチル—プロピオニルアミノ)—3—(4—フルオロフェニル)—プロピオニル]—3—シクロプロピルメチル—ピペラジン—1—イル}—N—メチル—3—ナフタレン—2—イル—プロピオンアミド：¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 7.73～7.92 (m、3H)、7.69 (s、1H)、7.40～7.58 (m、2H)、7.18～7.40 (m、3H)、6.95～7.16 (m、2H)、5.08～5.30 (m、1H)、4.62～4.77 (m、0.5H)、4.32～4.46 (m、0.5H)、4.04～4.18 (m、0.5H)、3.81～3.94 (m、0.5H)、3.64～3.75 (m、0.5H)、3.48～3.61 (m、0.5H)、2.85～3.40 (m、8H)、2.68～2.79 (m、0.5H)、2.43～2.68 (m、3H)、1.99～2.11 (m、0.5H)、1.12～1.78 (m、8H)、0.48～0.62 (m、0.5H)、0.21～0.48 (m、2.5H)、—0.21～0.00 (m、2H)；¹³C NMR (75 MHz、CDCl₃) δ 173.11、172.78、172.19、172.02、171.51、136.58、136.07、135.36、134.31、132.79、129.44、129.04、128.91、127.60、127.07、117.06、116.77、116.67、116.39、71.24、58.50、56.40、54.56、54.18、52.55、52.37、51.55、50.17、49.74、42.41、39.38、39.01、36.03、35.84、35.66、35.08、26.33、24.63、24.54、24.30、24.24、9.23、9.07、5.62、5.55、4.70；MS (ESMS) e/z 602.6 (M+H)⁺。

【0508】

2—{4—[2—(2—アミノ—2—メチル—プロピオニルアミノ)—3—(4—フルオロフェニル)—プロピオニル]—3—プロピル—ピペラジン—1—イル}—3—(3,4—ジクロロフェニル)—N—(2—フルオロエチル)—プロピオンアミド：¹H NMR (300 MHz、CD₃OD、回転異性体) δ 7.39～7.48 (m、2H)、7.25～7.34 (m、2H)、7.12～7.21 (m、1H)、6.95～7.12 (m、2H)、5.08～5.22 (m、1H)、4.20～4.58 (m、3H)、3.93～4.02 (m、0.66H)、3.68～3.78 (m、0.33H)、3.38～3.60 (m、3H)、2.71～3.20 (m、8H)、2.49～2.63 (m、

1 H)、1.84~1.94 (m、0.33 H)、1.62~1.72 (m、0.66 H)、1.40~1.59 (m、7 H)、0.94~1.36 (m、2 H)、0.83~0.93 (m、3 H); MS (ESMS) m/z 640.6、642.6、644.5 ($M+H$)⁺、C1₂同位体パターン。

【0509】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3,4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド: ¹H NMR (300 MHz、CD₃OD、回転異性体) δ 7.38~7.4 (m、2 H)、7.23~7.45 (m、2 H)、3.97~7.18 (m、3 H)、5.05~5.20 (m、1 H)、4.44~4.55 (m、0.66 H)、4.27 (d、J=13.2 Hz、0.33 H)、3.94 (d、J=13.2 Hz、0.66 H)、3.59~3.70 (m、0.33 H)、2.74~3.28 (m、8 H)、2.71 (s、1.25 H)、2.67 (s、1.75 H)、2.36~2.49 (m、1 H)、2.06~2.20 (m、0.33 H)、1.25~1.73 (m、8.66 H)、0.94~1.22 (m、2 H)、0.86 (t、J=6.9 Hz、3 H); MS (ESMS) m/z 608.4、610.6、612.3 ($M+H$)⁺、C1₂同位体パターン。

【0510】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (3,4-ジクロロフェニル) -N-イソプロピル-プロピオンアミド: ¹H NMR (300 MHz、CD₃OD、回転異性体) δ 7.38~7.49 (m、2 H)、7.24~7.36 (m、2 H)、6.98~7.21 (m、3 H)、5.10~5.24 (m、1 H)、4.47~4.58 (m、0.66 H)、4.24~4.35 (m、0.33 H)、3.84~4.15 (m、1.66 H)、3.68~3.78 (m、0.33 H)、2.75~3.32 (m、7 H)、2.43~2.57 (m、1.60 H)、2.20~2.33 (m、0.4 H)、1.85~1.95 (m、0.40 H)、1.64~1.77 (m、0.60 H)、1.41~1.61 (m、7 H)、0.83~1.30 (m、12 H); MS (ESMS) m/z 636.4、638.7、640.8 ($M+H$)⁺、C1₂同位体パターン。

【0511】

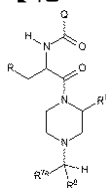
2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-プロピル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N- (2-フルオロエチル) -プロピオンアミドトリフルオロアセテート: ¹H NMR (CD₃OD、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.49~7.36 (m、6 H)、7.24 (m、2 H)、5.33 (m、1 H)、4.76~4.38 (m、3 H)、4.22~3.93 (m、1 H)、3.72~3.53 (m、3 H)、3.36~3.08 (m、6 H)、2.90 (m、2 H)、2.58~2.13 (m、1 H)、1.92 (m、1 H)、1.74、1.69、1.66、1.61 (4つの一重線、6 H、NH₂C(CH₃)₂C(O)、回転異性体)、1.27 (m、3 H)、1.07 (m、3 H); ¹³C NMR (CD₃OD、75 MHz、回転異性体を含む) δ 173.0、172.9、172.0、171.5、165.5、162.2、138.4、137.8、134.3、134.0、132.8、132.7、132.4、129.9、117.0、116.7、116.4、84.4、82.2、71.0、58.5、55.8、55.0、53.9、52.4、51.0、42.5、41.3、41.0、39.3、39.1、38.1、35.1、34.7、33.2、32.7、24.6、24.5、24.3、20.7、20.6、14.6; MS m/z (ESI): 606 ($M+H$ 、100)、608 ($M+2+H$ 、37); C₃₅H₄₄ClF₈N₅O₇についての分析計算値0.5 TFA: C、48.52; H、5.03; N、7.86、実測値: C、48.43; H、4.82; N、7.84。

【0512】

カテゴリー I I I の第 3 の態様は、次式を有する化合物を含む：

【0513】

【化162】



式中、Rは、本明細書にて上記で定義されるような置換フェニル単位であり、R¹、R⁷_a、R⁸、及びQの非限定例は、本明細書にて以下の表X I Iにて、及び後に続く実施例にて定義される。

【0514】

【表10-1】

(表X I I)

番号	R ¹	R ^{7a}	Q	R ⁸
956	メチル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
957	エチル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
958	プロピル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
959	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
960	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
961	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
962	アリル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
963	メチル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
964	エチル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
965	プロピル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
966	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
967	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
968	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
969	アリル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
970	メチル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
971	エチル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
972	プロピル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
973	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
974	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
975	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
976	アリル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
977	メチル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
978	エチル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
979	プロピル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
980	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
981	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
982	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
983	アリル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
984	メチル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
985	エチル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
986	プロピル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
987	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
988	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
989	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
990	アリル	-C(O)NHCH ₃	ピロリジン-2-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
991	メチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	ナフチレン-2-イルメチル
992	エチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	ナフチレン-2-イルメチル
993	プロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	ナフチレン-2-イルメチル
994	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	ナフチレン-2-イルメチル
995	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	ナフチレン-2-イルメチル
996	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	ナフチレン-2-イルメチル
997	アリル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	ナフチレン-2-イルメチル
998	メチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(2-クロロフェニル)メチル
999	エチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1000	プロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1001	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1002	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1003	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1004	アリル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1005	メチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1006	エチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1007	プロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1008	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1009	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1010	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1011	アリル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1012	メチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパ-1-イル	(4-クロロフェニル)メチル

【0515】

【表 10-2】

(表 X I の続き)

番号	R ¹	R ²	Q	R ³
1013	エチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパン-1-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1014	プロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパン-1-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1015	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパン-1-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1016	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパン-1-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1017	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパン-1-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1018	アリル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパン-1-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1019	メチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパン-1-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1020	エチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパン-1-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1021	プロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパン-1-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1022	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパン-1-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1023	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパン-1-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1024	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパン-1-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1025	アリル	-C(O)NHCH ₃	1-アミノシクロプロパン-1-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1026	メチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
1027	エチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
1028	プロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
1029	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
1030	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
1031	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
1032	アリル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	ナフチレン-2-イルメチル
1033	メチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1034	エチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1035	プロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1036	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1037	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1038	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1039	アリル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2-クロロフェニル)メチル
1040	メチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1041	エチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1042	プロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1043	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1044	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1045	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1046	アリル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(3-クロロフェニル)メチル
1047	メチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1048	エチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1049	プロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1050	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1051	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1052	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1053	アリル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(4-クロロフェニル)メチル
1054	メチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1055	エチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1056	プロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1057	イソプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1058	シクロプロピル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1059	シクロプロピルメチル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1060	アリル	-C(O)NHCH ₃	アゼチジン-2-イル	(2,4-ジクロロフェニル)メチル

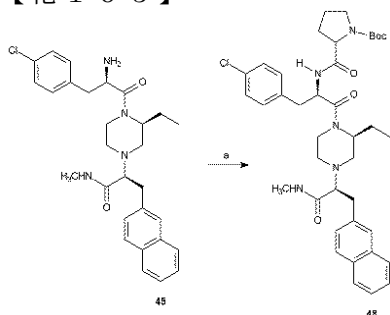
カテゴリー I I I の第 3 の態様の化合物を、本明細書にて以下でスキーム X I V に示されるように、このカテゴリーの第 1 の態様からの最終類似体、例えば化合物 45 を出発点として利用して、本明細書にて以下で概要される手順によって適して調製できる。

【0516】

(スキーム X I V)

【0517】

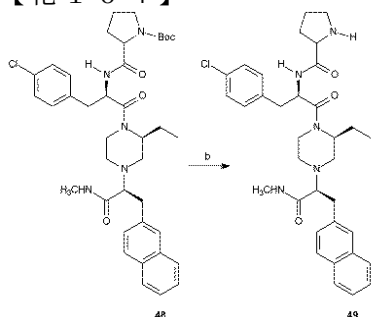
【化 163】



試薬及び条件：(a) N-Boc-プロリン、EDCI、HOBT、NMM；DMF；0℃、18時間。

【0518】

【化 164】



試薬及び条件：(b) 4 NのHCl、ジオキサン；室温、1時間。

【0519】

(実施例14)

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミドトリフルオロアセテート (49)

【0520】

2-[2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)ピペラジン-1-イル]-4-クロロベンジル]-2-オキソ-エチルカルバモイル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (48) の調製：2-{4-[2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミドHCl、45、(0.5 g、0.7 mmol) 及び Boc-L-プロリン (0.17 g、0.78 mmol)、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド (0.19 g、1.4 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.16 g、0.86 mmol) を、無水DMF (2.5 mL) に溶解する。反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン (0.6 mL、5.3 mmol) を添加する。この反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (25 mL) 及び水 (75 mL) を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc (3×50 mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、水 (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、0.5 gの所望の生成物を得る。

【0521】

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミドトリフルオロアセテート (49) の調製：2-[2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)ピペラジン-1-イル]-4-クロロベンジル]-2-オキソ-エチルカルバモイル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、48、(0.5 g) を、ジオキサン (10 mL) 中の4 Mの塩化水素に溶解し、室温で1時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (10 mL) を添加する。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、粗生成物を分取HPLCによって精製し、所望の生成物を得る。少量の生成物を、NaHCO₃で処理することによって遊離塩基に変換し、NMRスペクトルを得る。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz δ) : 8.22~8.17 (m, 1H)、7.82~7.47 (m, 4H)、7.47~7.35 (m, 3H)、7.29~7.12 (m, 3H)、6.61~6.45 (m, 1H)、5.13 (四重線、J=8.1 Hz、0.5H)、5.02 (四重線、J=6.9 Hz、0.5H)、4.45 (br s、0.5H)、4.34~4.30 (m, 0.5H)、3.75~3.70 (m, 1H)、3.66~3.63 (m, 2H)、3.50 (br s、1H)、3.40~3.15 (m, 3H)、3.02~2.83 (m, 5H)、2.81~2.75 (m, 4H)、2.50~2.11 (m, 4H)、1.83~1.75 (m, 2H)、1.70~1.44 (4H)、0.79~0.73 (m, 2H) ; ¹³C NMR、δ 117.4、7、172.1、170.4、137.7、135.2、133.7、132.2、131.3、131.1、129.0、128.7、128.2、127.9、127.7、126.2、125.6、70.8、60.7、55.2、52.1、51.3、50.9、50.3、50.0、49.5、49.2、47.5、41.9、39.9、38.7、38.7、32.4、31.8、31.1、30.9、26.2、23.3、22.4、14.5、10.8、10.0 ; HR FAB (ポジティブ) m/e 604.305443 (C₃₄H₄₂ClN₅O₃ (M+H)⁺についての計算値)、実測値 604.308207。

【0522】

次は、カテゴリーIIIの第3の態様で包含される他の類似体を調製するための手順の

非限定例である。

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(1-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドの調製：2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミド HCl、41、(0.3 g、0.6 mmol) 及び Boc-L-プロリン (0.13 g、0.6 mmol)、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド (0.13 g、1.1 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.16 g、0.86 mmol) を、無水 DMF (2.5 mL) に溶解する。反応混合物を 0℃ まで冷却し、次いで N-メチルモルホリン (0.2 mL、1.7 mmol) を添加する。この反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (25 mL) 及び水 (75 mL) を添加し、有機層を分離する。水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、水 (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、0.39 g の所望の生成物を得る。

【0523】

上記で得られた粗生成物を、ジオキサン (10 mL) 中の 4 M の塩化水素に溶解し、室温で 1 時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (10 mL) を添加する。有機層を減圧下で濃縮して、生成物の粗 HCl 塩を得て、次いでそれを分取 HPLC によって精製し、生成物の TFA 塩 (0.2 g、0.23 mmol、42% 収率) を得た。少量の生成物を、NaHCO₃ で処理することによって遊離塩基に変換し、NMR スペクトルを得た。¹H NMR (CDCl₃、300 MHz δ) : 7.75~7.55 (m、4H)、7.40~7.22 (m、3H)、7.12~7.02 (m、2H)、6.92~6.80 (m、2H)、6.50~6.28 (m、1H)、5.10~4.90 (m、1H)、4.58~4.20 (m、1H)、3.79~3.20 (m、4H)、3.10~2.60 (m、9H)、2.50~2.30 (m、1H)、2.22~1.50 (m、11H)、0.80~0.68 (m、3)。HRFAB (ポジティブ) m/e 588.3350 (C₃₄H₄₂FN₅O₃ (M+H)⁺ についての計算値)。

【0524】

5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドトリフルオロアセテートの調製：2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミド塩酸塩 (0.78 g、0.83 mmol) 及び L-ピログルタミン酸 (0.11 g、0.83 mmol)、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド (0.19 g、1.0 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.22 g、1.66 mmol) を、無水 DMF (4 mL) に溶解する。反応混合物を 0℃ まで冷却し、次いで N-メチルモルホリン (methyilmorpholine) (0.6 mL、5.46 mmol) を添加する。反応混合物を 3~4 時間攪拌する。EtOAc (30 mL) 及び水 (100 mL) を添加し、有機層を分離する。水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出する。有機層を合わせ、水 (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、それを分取 HPLC によって精製し、0.14 g の所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃、300 MHz δ) : 7.83~7.78 (m、3H)、7.69 (s、1H)、7.48~7.45 (m、2H)、7.35~7.28 (m、3H)、7.10~7.00 (m、2H)、5.20~5.11 (m、1H)、4.69 (br s、0.5H)、4.50 (d、J=13.9 Hz、0.5H)、4.19~4.17 (m、1.5H)、3.96~3.85 (m、1H)、3.74 (t、J=8.4 Hz、0.5H)、3.58~3.54 (m、0.5H)、3.44~3.26 (m、8H)、3.11~2.91 (m、3H)、2.85~2.74 (m、0.5H)、2.57~2.51 (m、3H)、2.36~2.22 (m、3H)、2.12~2.09 (m

、0.5H)、3.96~1.85~1.76 (m、1.5H)、1.73~1.61 (m、1H)、0.87~0.76 (m、3H) ; ^{13}C NMR、(CDCl_3 、75MHz) δ 118.2、176.0、175.0、173.0、172.0、168.0、166.0、163.0、135.4、134.5、134.3、134.1、134.0、133.0、132.9、132.8、129.9、129.7、129.6、129.1、129.0、128.6、127.8、127.5、127.3、117.1、116.8、116.5、71.4、71.0、58.1、56.2、53.6、53.4、51.9、51.5、51.0、40.6、39.8、38.3、37.6、35.45、30.9、27.2、26.5、24.1、23.4、11.0 ; HR FAB (ポジティブ) m/e 602.314258 ($\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{FN}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についての計算値)。

【0525】

アゼチジン-2-カルボン酸 [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドの調製。2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミド、41、(0.78g、0.83mmol) 及び Boc-L-アゼチジン-2-カルボン酸 (0.17g、0.83mmol)、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド (0.19g、1.0mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.22g、1.66mmol) を、無水DMF (2mL) に溶解する。反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン (0.6mL、5.46mmol) を添加する。反応混合物を4時間攪拌する。EtOAc (30mL) 及び水 (100mL) を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc (3×30mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、水 (2×50mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。溶液を減圧下で濃縮して、所望の生成物を得て、それをさらに精製することなく使用する。

【0526】

2-[2-[2-エチル-4-(1-メチル-カルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル-カルバモイル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルをDCM/TFE/H₂O (2/1/0.1) (10mL) に溶解し、室温で1時間攪拌する。1,2-ジクロロエタン (10mL) を添加する。有機層を合わせ、水 (2×50mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、それを分取HPLCによって精製し、32mgの所望の生成物を得る。(HCS3621-118)。 ^1H NMR (CDCl_3 、300MHz、 δ) : 7.90~7.84 (m、3H)、7.75 (s、1H)、7.54~7.51 (m、2H)、7.43~7.34 (m、3H)、7.18~7.08 (m、2H)、5.30~5.25 (m、1H)、5.06~5.00 (m、1.5H)、4.59 (bs s、0.5H)、4.43 (d、J=14.2Hz、0.5H)、4.21~4.11 (m、1.5H)、4.00~3.91 (m、1H)、3.80~3.69 (m、1H)、3.55 (t、J=7.5Hz、0.5H)、3.40~3.38 (m、3H)、3.32~3.20 (m、4H)、3.17~2.75 (m、6H)、2.73~2.67 (m、1.5H)、2.51~2.24 (m、1.5H)、2.02~1.54 (m、2.5H)、0.88~0.77 (m、3H) ; ^{13}C NMR、(CDCl_3 、75MHz) δ 172.0、169.0、165.4、162.3、136.8、136.1、135.4、134.2、133.9、133.0、132.8、132.7、129.5、129.4、129.0、128.9、127.6、127.1、127.0、117.1、116.8、116.5、71.3、60.2、57.1、54.2、52.4、52.0、51.9、50.5、50.0、49.9、49.7、49.1、45.5、42.2、39.7、38.5、35.9、35.7、26.3、25.3、24.0、23.4、11.1 ; HR FAB (ポジティブ) m/e 5

74. 319344 ($C_{33}H_{40}FN_5O_3$ ($M+H$)⁺についての計算値)、実測値574. 320780。

【0527】

アゼチジン-3-カルボン酸 [2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドトリフルオロアセテートの調製：2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミド、41、(0. 78 g、0. 83 mmol) 及び Boc-アゼチジン-3-カルボン酸 (0. 17 g、0. 83 mmol)、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド (0. 19 g、1. 0 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0. 22 g、1. 66 mmol) を、無水 DMF (2 mL) に溶解する。反応混合物を 0℃ まで冷却し、次いで N-メチルモルホリン (0. 6 mL、5. 46 mmol) を添加する。反応混合物を 3~4 時間攪拌する。EtOAc (30 mL) 及び水 (100 mL) を添加し、有機層を分離する。水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、水 (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させる。溶液を減圧下で濃縮して、所望の生成物を得て、それをさらに精製することなく使用する。

【0528】

3-[2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを DCM/TFE/H₂O (2/1/0. 1) (10 mL) に溶解し、室温で 1 時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (10 mL) を添加し、溶媒を減圧下で除去し、残渣を得て、それを分取 HPLC によって精製し、300 mg の所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 7. 71~7. 64 (m, 3H)、7. 55~7. 54 (m, 1H)、7. 40~7. 31 (m, 2H)、7. 26~7. 13 (m, 3H)、6. 97~6. 87 (m, 3)、5. 00 (t, J=7. 7 Hz, 1H)、4. 46 (br s, 0. 5H)、4. 32 (d, J=13. 8 Hz, 0. 5H)、4. 08~3. 86 (m, 6H)、3. 68~3. 63 (m, 0. 5H)、3. 60~3. 49 (m, 1. 5H)、3. 47~3. 41 (m, 0. 5H)、3. 25~3. 00 (m, 2H)、3. 14~3. 03 (m, 3H)、2. 98~2. 65 (m, 5. 5H)、2. 54~2. 35 (m, 3H)、1. 77~1. 56 (m, 1. 5H)、1. 55~1. 36 (m, 0. 5)、0. 69~0. 58 (m, 3H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 175. 0、173. 0、172. 0、166. 0、163. 0、135. 4、134. 1、133. 0、132. 9、132. 8、132. 7、129. 7、129. 5、129. 4、129. 0、128. 9、128. 8、128. 7、127. 7、127. 6、127. 3、127. 1、117. 1、116. 8、116. 5、71. 3、71. 2、56. 8、53. 9、53. 4、52. 2、52. 0、51. 9、50. 7、50. 3、50. 1、50. 0、49. 1、41. 6、39. 7、38. 4、37. 0、35. 7、26. 4、24. 0、23. 4、11. 1 ; HR FAB (ポジティブ) m/e 574. 317945 ($C_{33}H_{40}FN_5O_3$ ($M+H$)⁺についての計算値)、実測値574. 319344。

【0529】

次は、カテゴリー III の第 3 の態様を含むその他の類似体の非限定例である。

N-[2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-イソニコチンアミドトリフルオロアセテート：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) : 8. 85 (s, 2H)、8. 20~7. 00 (m, 10H)、5. 40~5. 30 (m, 1H)、4. 50~4. 05 (m, 2H)、3. 70~2. 88 m, 8H)、2. 80~2. 65 (m, 4H)、1. 90~1. 05 (m, 6H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 175. 0、167. 0、149. 1、148. 0、

146.0、138.0、134.0、133.0、132.4、130.1、124.8、116.9、71.6、55.7、52.8、51.2、50.3、50.0、49.7、46.4、41.0、39.0、38.3、34.9、26.4、17.1、15.9。HRFAB (ポジティブ) m/e 566.233421 ($C_{30}H_{33}ClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺ についての計算値)、実測値 566.231196。

【0530】

N-[2-{4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-エチル-ピペラジン-1-イル}] -1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-イソニコチンアミドトリフルオロアセテート：¹H NMR (CD_3OD 、300MHz)： δ 8.80 (s、1H)、7.97 (s、1H)、7.39~7.30 (m、5H)、7.10~7.02 (m、4H)、5.40 (br s、1H)、4.60 (br s、1H)、4.45~4.38 (m、0.5H)、4.18~4.10 (m、0.5H)、3.70 (br s、0.5H)、3.60~3.52 (m、1H)、3.42~2.85 (m、9H)、2.78~2.60 (m、3H)、2.40~2.30 (1H)、1.98~1.78 (m、2H)、1.62~1.52 (m、1H)、0.78~0.74 (m、3H)；¹³C NMR (CD_3OD 、75MHz) δ 175.0、174.0、172.0、166.5、165.5、162.2、148.2、148.0、140.2、139.1、134.1、133.7、133.0、132.9、132.7、132.3、132.0、131.8、130.8、125.2、117.1、116.8、116.6、91.0、70.7、57.1、53.8、53.4、53.0、52.6、52.2、50.8、50.3、50.0、49.7、41.8、39.5、38.8、38.3、34.4、26.4、24.0、23.4、11.1。HRFAB (ポジティブ) m/e 614.210099 ($C_{31}H_{34}Cl_2FN_5O_3$ ($M+H$)⁺ についての計算値)、実測値 614.210894。

【0531】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-{4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}] -1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドトリフルオロアセテート：

¹H NMR (CD_3OD 、300MHz)： δ 7.65~7.60 (m、2H)、7.49 (s、2H)、7.36~7.25 (m、3H)、5.33~5.30 (m、1.5H)、4.92 (br s、0.5H)、4.56~4.42 (m、1.5H)、4.21~4.18 (m、1H)、3.66~3.62 (m、1H)、3.59~3.48 (m、5H)、3.45~3.17 (m、7H)、2.85~2.82 (m、4H)、2.56 (br s、1.5H)、2.25~2.02 (m、3.5H)、1.52~1.50 (m、1.5H)、1.32~1.26 (m、1H)；¹³C NMR (CD_3OD 、75MHz)： δ 174.0、170.0、165.5、162.2、140.3、139.8、133.9、133.5、132.9、131.8、130.7、117.0、116.7、116.5、113.3、70.9、70.8、61.4、56.6、56.4、52.0、51.2、50.3、50.0、49.7、49.4、47.7、46.8、42.0、39.2、38.5、34.9、34.7、31.6、26.3、25.3、17.1、16.0。HRFAB (ポジティブ) m/e 592.225749 ($C_{29}H_{36}Cl_2FN_5O_3$ ($M+H$)⁺ についての計算値)、実測値 592.224706。

【0532】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-{4-[2-(4-クロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}] -1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドトリフルオロアセテート：¹H NMR (CD_3OD 、 δ)：7.32~7.30 (m、4H)、7.21~7.18 (m、2H)、7.10~7.03 (m、2H)、5.18~5.10 (m、1H)、4.79 (br s、0.5H)、4.42 (d、J=13.5Hz、0.5H)、4.25 (t、J=7.5Hz、1H)、4.10~4.00 (m、1.5H)、3.60~3.57 (m、1H)

、3.50～3.43 (m, 1H)、3.42～3.27 (m, 6H)、3.20～2.89 (m, 4.5H)、2.82～2.75 (m, 0.5H)、2.63 (d, J=9.0 Hz, 4H)、2.46～2.30 (m, 1H)、2.08～1.75 (m, 4H)、1.38 (d, J=5.7 Hz, 1.5H)、1.12 (d, J=5.7 Hz, 1.5H) ; ^{13}C NMR δ 174.0、170.0、165.5、162.5、162.2、137.4、134.3、133.9、132.9、132.5、130.0、119.9、117.0、116.8、116.5、116.0、71.0、61.4、56.3、52.0、50.9、50.3、50.0、49.7、47.7、46.5、41.5、39.1、38.4、38.0、35.1、31.6、26.3、25.3、17.0、16.0。HRFAB (ポジティブ) m/e 558.264721 ($\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{ClFN}_5\text{O}_3$ (M+H)⁺ についての計算値)、実測値 558.263046。

【0533】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-エチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。 ^1H NMR (CD_3OD , δ) : 7.45～7.41 (m, 2H)、7.32～7.28 (m, 2H)、7.17～7.01 (m, 3H)、5.22～5.15 (m, 1H)、4.49 (br s, 0.5H)、4.35～4.21 (m, 1.5)、4.02 (d, J=13.2 Hz, 0.5H)、3.67 (br s, 0.5)、3.46～3.25 (m, 5H)、3.20～2.84 (m, 6H)、2.80～2.52 (m, 5H)、2.38～2.26 (m, 1H)、2.05～1.54 (m, 6H)、0.82～0.73 (m, 3H) ; ^{13}C NMR δ 173.0、172.0、171.0、170.0、169.0、165.4、162.2、140.8、140.1、133.9、133.4、132.9、131.8、131.7、130.7、117.0、116.7、116.4、70.8、61.4、57.3、54.4、52.6、52.1、52.0、50.3、50.0、49.7、49.4、49.1、47.7、42.5、39.6、39.1、38.5、34.7、34.5、31.6、26.3、25.2、24.0、23.4、11.1。HRFAB (ポジティブ) m/e 606.241399 ($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_3$ (M+H)⁺ についての計算値)、実測値 606.240332。

【0534】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-エチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート : ^1H NMR (CD_3OD , δ) : 7.55～6.90 (m, 7H)、5.18～4.22 (m, 3.5H)、4.02～3.90 (m, 0.5H)、3.70～2.15 (m, 17H)、1.88～1.12 (m, 6H)、0.80～0.6 (m, 2H)。HRFAB (ポジティブ) m/e 592.225749 ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_3$ (M+H)⁺ についての計算値)、実測値 592.224973。

【0535】

N- [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1- (2-フルオロエチルカルバモイル) -エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -イソニコチンアミド HCl : ^1H NMR (CD_3OD , 回転異性体を含む) δ 9.11 (br s, 2H)、8.42 (br s, 2H)、7.46～7.32 (m, 6H)、7.11 (m, 2H)、5.41 (m, 1H)、4.72～4.11 (m, 4H)、3.94～3.17 (m, 12H)、2.40～0.98 (m, 7H) ; ^{13}C NMR (CD_3OD , 回転異性体を含む) δ 171.9、167.9、165.5、162.3、145.4、135.0、133.8、132.9、132.6、130.4、130.0、126.9、116.9、116.7、84.2、82.0、71.1、54.4、53.3、52.9、51.4、50.7、41.5、41.2、40.4、38.1、34.4、33.2、32.6、20.4、14.4 ; MS

m/z (ESI) : 626 (M+H, 100)、628 (M+2+H, 37)。

【0536】

N-[2-{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-イソニコチンアミド HCl : ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 8.85 (d, 2H, $J=5.0\text{ Hz}$)、8.20 (d, 2H, $J=5.5\text{ Hz}$)、7.31 (s, 1H)、7.19~7.11 (m, 4H)、6.86 (m, 2H)、5.15 (m, 1H)、4.45~4.14 (m, 1H)、3.78 (m, 1H)、3.16 (m, 1H)、3.34 (m, 4H)、3.07~2.99 (m, 5H)、2.43、2.38 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC(O)}$ 、回転異性体)、2.10~0.70 (m, 7H) ; ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 171.9、168.0、165.5、165.4、162.3、151.1、145.0、136.6、136.0、134.6、134.1、133.8、132.9、130.9、129.1、127.0、117.2、116.9、116.7、69.2、68.7、54.5、53.9、53.0、51.7、51.2、40.3、39.2、38.1、37.2、33.1、32.5、32.2、26.6、20.7、20.4、14.4 ; MS m/z (ESI) : 628 (M+H, 100)、630 (M+2+H, 70)。

【0537】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2-{4-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-プロピル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドトリフルオロアセテート。 ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.11 (m, 6H)、6.85 (m, 2H)、4.97 (m, 1H)、4.43~4.07 (m, 2H)、3.87~3.68 (m, 1H)、3.49~3.08 (m, 4H)、3.00~2.80 (m, 4H)、2.61 (bs, 3H)、2.47 (m, 2H)、2.17~2.03 (m, 4H)、1.82~1.44 (m, 6H)、1.00~0.72 (m, 5H) ; ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 172.0、170.0、168.8、165.5、140.3、133.8、132.8、131.5、130.1、116.8、116.5、70.0、61.4、54.4、51.9、51.1、47.7、40.3、38.2、32.4、31.5、30.4、26.7、25.3、20.4、14.4 ; MS m/z (ESI) : 600 (M+H, 100)、602 (M+2+H, 37)。

【0538】

2-{4-[2-アミノスルホニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) 6.80~8.00 (m, 11H)、4.62 (m, 1H)、4.41 (m, 1H)、3.91 (m, 1H)、2.90~3.50 (m, 10H)、2.46 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 3H)、1.58 (m, 2H)、0.80~1.50 (m, 5H) ; ^{13}C NMR (CDCl_3 、75 MHz) 171.58、166.73、138.61、132.85、131.34、131.29、131.18、128.98、128.49、127.93、127.83、126.82、126.56、116.09、115.80、68.56、53.79、52.28、47.97、47.54、38.92、38.40、34.09、30.50、26.40、19.10、13.54 ; MS (ES-MS) m/z 584 (M+1)。

【0539】

ピロリジン-2-カルボン酸 (1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(2-フルオロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド : ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.84 (t, 3H)、1.055 (m, 2H)、1.39 (m, 2H)、1.83 (m, 5H)、2.36 (m, 2H)、2.67、2.70 (2つの一重線、3H、C

H₃NHC(O)、回転異性体)、3.02 (m、8H)、3.95 (m、1H、J = 12.3)、4.22 (m、1H)、4.49 (m、1H)、5.17 (m、1H)、7.07 (m、4H)、7.27 (m、4H) ; ¹⁹F NMR (282 MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 42.67、42.69、44.86、45.59 ; ¹³C NMR (75 MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 133.2、132.8、129.9、125.5、117.0、116.7、116.4、69.8、61.4、56.1、55.0、54.1、52.0、51.4、50.2、47.7、43.1、39.7、38.6、32.6、31.6、29.3、29.0、26.2、25.3、20.6、14.6 ; MS m/e 572 (M+1)。

【0540】

ピロリジン-2-カルボン酸(1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(4-フルオロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド : ¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 0.90 (t、3H)、1.12 (m、2H)、1.53 (m、2H)、1.78 (m、2H)、1.98 (m、5H)、2.36 (m、1H)、2.60、2.64 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.85 (m、1H)、3.05 (m、8H)、3.33 (m、8H)、3.55 (m、1H)、4.24 (m、1H)、4.74 (m、1H)、5.19 (m、1H)、7.05 (m、4H)、7.22 (m、2H)、7.31 (m、2H) ; ¹⁹F NMR (282 MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 44.92、45.29、45.38、46.17 ; ¹³C NMR (75 MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 165.5、162.9、162.2、134.9、133.9、132.8、132.6、132.5、117.1、116.7、116.6、116.5、116.3、71.3、61.4、55.5、54.7、52.0、50.3、41.8、38.4、34.8、34.6、33.2、32.5、31.6、26.4、25.3、20.7、20.5、14.5 ; MS m/e 570 (M+1)。

【0541】

ピロリジン-2-カルボン酸(1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド : ¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 0.929 (m、3H)、1.179 (m、2H)、1.53 (m、2H)、1.776 (m、2H)、1.97 (m、5H)、2.34 (m、2H)、2.63、2.67 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.79 (m、1H)、3.04 (m、8H)、3.33 (m、8H)、3.689 (m、1H)、4.69 (m、1H)、5.19 (m、1H)、7.04 (m、1H)、7.18 (m、3H)、7.31 (m、3H) ; ¹⁹F NMR (282 MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 19.44、19.98、22.28、22.61、45.27、46.08 ; ¹³C NMR (75 MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 171.6、171.3、169.4、169.2、164.4、162.8、162.3、162.1、133.7、132.7、132.6、132.5、132.5、127.0、119.4、119.3、119.3、118.4、118.2、118.1、116.7、116.6、116.4、116.3、70.7、70.6、61.1、54.6、51.8、50.5、49.9、49.6、49.4、38.2、34.5、32.4、31.3、26.1、25.0、25.0、20.3、14.3 ; MS m/e 589 (M+1)。

【0542】

N-[2-{4-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-イソニコチンアミド : ¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 0.90 (t、3H)、1.140 (m、2H)、1.52 (m、2H)、1.79 (m、1H)、1.96 (m、1H)、2.61、2.67 (2つの一重線、3H、CH₃

NHC (O)、回転異性体)、3.03 (m、3H)、3.22 (m、5H)、3.33 (m、3H)、3.78 (m、1H)、4.77 (m、1H)、5.33 (m、1H)、7.12 (m、5H)、7.35 (m、2H)、8.16 (d、2H、J=5.7、2-pyr-H)、8.93 (d、2H、J=4.2、3-pyr-H)；¹⁹F NMR (282 MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 22.322、22.354、22.787、45.402、46.214；¹³C NMR (75 MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 165.5、150.1、149.9、145.6、145.4、134.2、132.9、132.8、132.7、127.2、124.2、119.7、119.4、119.3、118.7、118.3、118.2、117.1、116.8、116.5、114.6、71.4、71.1、56.1、54.4、53.8、52.7、52.6、51.1、50.8、42.7、39.5、38.4、34.6、33.3、32.7、26.3、20.7、20.6、14.6；MS m/e 596 (M+1)。

【0543】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (2, 5-ジフルオロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド：¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 0.847 (m、3H)、1.264 (m、2H)、1.427 (m、5H)、1.450 (m、5H)、1.853 (m、3H)、2.037 (m、1H)、2.696、2.732 (2つの一重線、3H、CH₃NHC (O)、回転異性体)、2.944 (m、3H)、3.466 (m、3H)、3.750 (m、1H)、4.210 (m、2H)、5.280 (m、1H)、7.049 (m、5H)、7.294 (m、2H)；¹⁹F NMR (282 MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 37.012、41.402、44.910、45.792；¹³C NMR (75 MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 132.8、117.0、116.7、116.4、69.6、58.5、55.2、52.3、50.2、38.2、32.6、26.2、24.7、24.3、20.6、14.6；MS m/e 688 (M+1)。

【0544】

4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド：¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 0.890 (m、3H)、1.094 (m、2H)、1.470 (m、2H)、1.680 (m、4H)、1.813 (m、4H)、2.489 (m、2H)、2.659、2.776 (2つの一重線、3H、CH₃NHC (O)、回転異性体)、2.894 (m、2H)、3.012 (m、3H)、3.989 (m、1H)、4.295 (m、1H)、4.531 (m、1H)、5.112 (m、1H)、7.024 (m、3H)、7.159 (m、2H)、7.294 (m、3H)；¹⁹F NMR (282 MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 18.657、19.025、21.450、21.721、44.742、45.624；¹³C NMR (75 MHz、CD₃OD、回転異性体を含む) δ 132.7、127.1、119.6、119.3、118.3、116.9、116.6、116.3、71.2、56.0、55.0、54.1、51.6、51.1、42.8、40.8、39.9、38.5、35.0、33.2、32.7、28.6、26.3、26.0、20.6、14.6；HRMS m/e C₃₃H₄₄F₃N₅O₃ (M+1) についての計算値：616.347451、実測値：616.349725。

【0545】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド：¹H NMR (300 MHz、MeOD、回転異性体) δ 7.39~7.48 (m、2H)、7.24~7.36 (m、2H)

)、6.99~7.20 (m、3H)、5.08~5.26 (m、1H)、4.48~4.60 (m、0.66H)、4.18~4.38 (m、1.33H)、3.95~4.07 (m、0.66H)、3.64~3.74 (m、0.33H)、3.21~3.32 (m、1H)、2.76~3.19 (m、6H)、2.71 (s、1.4H)、2.66 (s、1.6H)、1.59~2.10 (m、3.7H)、1.35~1.54 (m、1H)、0.99~1.28 (m、2H)、0.83~0.93 (m、3H); ^{13}C NMR (75 MHz、MeOD、回転異性体) δ 171.93、171.62、170.64、169.72、169.44、165.46、163.16、162.68、162.21、161.71、133.96、133.61、133.45、132.90、132.73、132.24、131.93、131.80、130.74、117.04、116.76、116.47、70.70、70.63、61.35、55.66、54.86、53.98、52.06、51.98、50.57、49.99、49.35、47.73、41.99、39.65、38.80、38.47、34.60、34.47、33.18、32.55、31.64、26.38、25.28、20.67、20.57、14.55; MS (ESMS) m/z 620.4、622.4、624.6 ($M+H$)⁺、 Cl_2 同位体パターン。

【0546】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-イソプロピルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド: ^1H NMR (300 MHz、MeOD、回転異性体) δ 7.39~7.50 (m、2H)、7.24~7.36 (m、2H)、7.00~7.21 (m、3H)、5.11~5.28 (m、1H)、4.48~4.59 (m、0.6H)、4.17~4.36 (m、1.4H)、3.84~4.05 (m、1.6H)、3.70~3.81 (m、0.4H)、2.76~3.26 (m、8H)、2.46~2.63 (m、1.4H)、2.22~2.41 (m、1.6H)、1.62~2.28 (m、4H)、1.42~1.57 (m、1H)、0.83~1.37 (m、12H); MS (ESMS) m/z 648.5、650.6、652.1 ($M+H$)⁺、 Cl_2 同位体パターン。

【0547】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (3-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドジヒドロクロリド。 ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.10~6.80 (m、8H)、4.98 (m、1H)、4.42~3.97 (m、3H)、3.73~3.30 (m、7H)、2.88 (m、4H)、2.40、2.36 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.19 (m、1H)、1.80~1.45 (m、6H)、0.98~0.68 (m、5H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 171.8、169.5、167.5、165.4、162.2、138.3、135.9、133.9、132.9、132.8、131.8、131.0、129.5、129.2、117.1、116.8、116.5、114.1、74.5、71.1、70.6、69.5、62.6、61.4、54.7、54.0、53.5、51.8、51.2、47.8、40.2、38.2、34.7、32.5、31.6、26.6、25.3、20.7、20.4、14.4; MS m/z (ESI): 586 ($M+H$ 、100)、588 ($M+2+H$ 、37)。

【0548】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドジヒドロクロリド。 ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.18 (m、6H)、6.92 (m、2H)、5.04 (m、1H)、4.48~3.82 (m、3H)、3.56~3.16 (m、8H)、3.01

(m、4 H)、2.46、2.42 (2つの一重線、3 H、CH₃NHC (O)、回転異性体)、2.23 (m、1 H)、1.89~1.61 (m、4 H)、1.30~1.00 (m、3 H)、0.77 (m、3 H) ; ¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 171.8、170.0、168.0、165.5、162.2、135.0、134.9、134.0、132.9、132.8、132.7、130.3、117.1、116.8、116.5、97.8、97.5、74.5、71.1、70.6、69.5、62.6、61.4、54.7、52.1、51.9、51.1、50.6、47.8、40.3、38.3、34.4、32.5、31.6、26.6、25.4、20.7、20.4、14.4 ; MS m/z (ESI) : 586 (M+H、100)、588 (M+2+H、30)。

【0549】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (2-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.29 (m、1 H)、7.05 (m、5 H)、7.85 (m、2 H)、4.95 (m、1 H)、4.33~4.19 (m、1 H)、4.00 (m、1 H)、3.83~3.50 (m、1 H)、3.32~3.14 (m、1 H)、3.06~2.65 (m、10 H)、2.48 (m、1 H)、2.44、2.41 (2つの一重線、3 H、CH₃NHC (O)、回転異性体)、2.11 (m、1 H)、1.79~1.44 (m、4 H)、1.21 (m、1 H)、0.90 (m、2 H)、0.65 (m、3 H) ; ¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 173.0、172.5、172.4、172.0、168.6、168.5、165.4、162.3、137.5、137.0、135.6、134.0、133.5、133.4、133.0、132.8、132.7、131.0、129.9、129.8、128.4、128.3、117.0、116.7、116.4、69.4、69.3、61.4、56.0、54.8、53.8、52.1、51.1、47.7、42.8、39.7、38.5、33.5、33.3、33.1、32.5、31.6、26.3、25.3、20.6、14.6 ; MS m/z (ESI) : 586 (M+H、100)、588 (M+2+H、30)。

【0550】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (2,4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.45 (m、1 H)、7.28 (m、4 H)、7.06 (dd、2 H、J=17.6、8.8 Hz)、5.16 (m、1 H)、4.14~4.23 (m、2 H)、4.04~3.69 (m、1 H)、3.54~3.36 (m、1 H)、3.28~2.69 (m、9 H)、2.69、2.65 (2つの一重線、3 H、CH₃NHC (O)、回転異性体)、2.35 (m、2 H)、1.98 (m、4 H)、1.63~1.41 (m、2 H)、1.07 (m、2 H)、0.86 (m、3 H) ; ¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 172.5、172.0、171.9、169.1、169.0、165.5、162.3、136.7、136.4、136.1、134.8、134.6、134.5、134.0、133.9、133.0、132.9、132.7、130.5、130.4、128.6、128.5、117.0、116.7、116.4、69.2、69.0、61.4、56.1、54.9、54.0、52.1、51.2、47.7、42.8、39.7、39.3、38.6、33.2、32.9、32.7、32.6、31.6、26.3、25.3、20.6、14.6 ; MS m/z (ESI) : 620 (M+H、100)、622 (M+2+H、70)。

【0551】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1- (2-フルオロエチルカルバモイル) -エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1-

— (4-フルオロベンジル) — 2-オキソ-エチル] — アミドトリフルオロアセテート。
 ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.12~7.03 (m, 6H)、6.88 (m, 2H)、5.00 (m, 1H)、4.41~4.01 (m, 4H)、3.90~3.60 (m, 1H)、3.34~2.57 (m, 12H)、2.47~2.13 (m, 2H)、1.84~1.53 (m, 4H)、1.32 (m, 1H)、1.00 (m, 3H)、0.71 (m, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 172.0、171.7、171.5、169.0、165.5、162.2、138.5、137.9、134.0、133.8、132.8、132.7、132.4、129.9、129.8、117.0、116.7、116.4、84.5、82.3、71.1、61.4、55.9、54.9、54.0、52.1、51.0、47.7、42.7、41.3、41.0、39.6、39.2、38.5、35.1、34.7、33.3、32.7、31.6、25.3、20.7、20.6、14.6; MS m/z (ESI): 618 (M+H, 100)、620 (M+2+H, 37)。

【0552】

ピロリジン-2-カルボン酸 {1- (4-フルオロベンジル) — 2- {4- [2- (2-フルオロフェニル) — 1-メチル-カルバモイル-エチル] — 2-メチル-ピペラジン-1-イル} — 2-オキソ-エチル} — アミドトリフルオロアセテート。 ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.27~7.03 (m, 8H)、5.13 (m, 1H)、4.69~4.30 (m, 1H)、4.24 (m, 1H)、3.99 (m, 1H)、3.49 (m, 2H)、3.16~3.00 (m, 8H)、2.65 (m, 5H)、2.38 (m, 1H)、2.00 (m, 4H)、1.30 (m, 1H)、1.05 (m, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 171.9、171.5、169.6、165.5、164.7、162.3、161.5、133.9、133.3、132.9、130.2、125.7、117.0、116.7、116.4、113.2、69.9、61.4、56.7、56.4、52.0、51.3、47.8、46.9、42.2、39.2、38.5、31.6、29.3、29.2、26.3、25.3、17.1、16.0; MS m/z (ESI): 542 (M+H, 100)。

【0553】

ピロリジン-2-カルボン酸 {1- (4-フルオロベンジル) — 2- [2-メチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル) — ピペラジン-1-イル] — 2-オキソ-エチル} — アミド: ^1H NMR (300 MHz, MeOD、回転異性体) δ 7.60~7.89 (m, 3H)、7.69 (s, 1H)、7.42~7.53 (m, 2H)、7.25~7.38 (m, 3H)、7.01~7.16 (m, 2H)、5.06~5.22 (m, 1H)、4.76~4.90 (m, 0.4H)、4.40~4.55 (m, 0.6H)、4.04~4.33 (m, 2H)、3.61~3.89 (m, 1H)、2.66~3.33 (m, 7H)、2.51~2.63 (m, 3H)、2.28~2.46 (m, 1H)、1.70~2.02 (m, 3H)、1.32~1.49 (m, 1.4H)、1.09~1.25 (m, 1.6H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD、回転異性体) δ 172.40、171.96、170.75、170.50、169.73、165.49、162.79、162.25、135.37、134.37、133.90、133.86、132.90、129.63、129.50、129.05、128.94、128.73、127.66、127.26、117.01、116.78、116.53、71.30、61.35、56.20、52.01、50.26、50.51、50.14、47.75、46.33、41.18、39.13、38.36、37.69、35.82、31.60、26.38、25.31、17.03、15.93; MS (ESMS) m/z 574.4 (M+H) $^+$ 。

【0554】

ピロリジン-2-カルボン酸 {1- (4-フルオロベンジル) — 2- [4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル) — 2-プロピル-ピペラジン-1-イル] — 2-オキソ-エチル} — アミド。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) 7

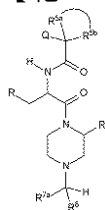
． 42～7. 89 (m、6 H)、7. 19～7. 34 (m、3 H)、6. 96～7. 10 (m、2 H)、4. 00～4. 90 (m、6 H)、3. 30～3. 90 (m、8 H)、2. 80～3. 20 (m、3 H)、2. 50～2. 75 (m、3 H)、2. 36 (m、1 H)、1. 60～2. 10 (m、5 H)、1. 25 (m、2 H)、0. 95 (m、3 H)；MS (ES-MS) m/z 602 (M+1)。

【0555】

カテゴリー I I I のメラノコルチン受容体リガンドの第4の態様は、R^{5a}及びR^{5b}が一緒になって、3～10個の原子を有する炭素環又は複素環を形成するような化合物に関するものであり、前記化合物は、次式を有する一般骨格を有する：

【0556】

【化165】



【表 11-2】

(表 X I I の続き)

番号	R ¹	R ^{2a} /R ^{2b} 環	G	R ^{3a}	R ^{3b}
1118	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1119	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₂) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1120	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₂) ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1121	-CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1122	-CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1123	-CH ₂	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1124	-CH ₂	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1125	-CH ₂	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1126	-CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1127	-CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1128	-CH ₂ CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1129	-CH ₂ CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1130	-CH ₂ CH ₂	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1131	-CH ₂ CH ₂	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1132	-CH ₂ CH ₂	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1133	-CH ₂ CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1134	-CH ₂ CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1135	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1136	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1137	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1138	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1139	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1140	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1141	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1142	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1143	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1144	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1145	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1146	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1147	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1148	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1149	-CH ₂ (C ₆ H ₅)	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1150	-CH ₂ (C ₆ H ₅)	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1151	-CH ₂ (C ₆ H ₅)	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1152	-CH ₂ (C ₆ H ₅)	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1153	-CH ₂ (C ₆ H ₅)	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1154	-CH ₂ (C ₆ H ₅)	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1155	-CH ₂ (C ₆ H ₅)	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1156	-CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1157	-CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1158	-CH ₂	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1159	-CH ₂	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1160	-CH ₂	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1161	-CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1162	-CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1163	-CH ₂ CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1164	-CH ₂ CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1165	-CH ₂ CH ₂	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1166	-CH ₂ CH ₂	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1167	-CH ₂ CH ₂	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1168	-CH ₂ CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1169	-CH ₂ CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1170	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1171	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1172	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロペンチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1173	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-2-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1174	-CH ₂ CH=CH ₂	アゼチジン-3-イル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル

【0559】

【表 11-3】

(表 X I I の続き)

番号	R ¹	R ^{2a} /R ^{2b} 環	G	R ^{3a}	R ^{3b}
1175	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1176	-CH ₂ CH=CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1177	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロプロピル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1178	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロブチル	-NH ₂	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1179	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロプロピル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1180	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	シクロブチル	-NHCH ₃	-C(O)N(CH ₂) ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル

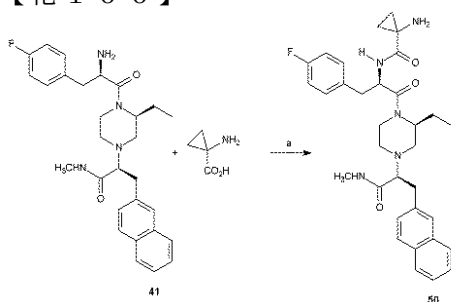
カテゴリー I I I の第 4 の態様の化合物を、本明細書にて以下でスキーム X V I I に示されるように、このカテゴリーの第 1 の態様からの最終類似体、例えば化合物 41 を出発点として利用して、本明細書にて以下で概要される手順によって適して調製できる。

【0560】

(スキーム X V)

【0561】

【化 166】



試薬及び条件：(a) EDCI HOBT、NMM、DMF；0℃、18時間。

【0562】

(実施例 15)

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-エチル-ピペラジン-1-イル} -1-

(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド(50)

【0563】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸[2-{4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-エチル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド(50)の調製:アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルプロピオンアミド、41、(0.3g、0.43mmol)及び1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸(87mg、0.43mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド(124mg、0.65mmol)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(117mg、0.86mmol)を、無水DMF(2.5mL)中に溶解する。反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン(0.25mL、2.3mmol)を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc(25mL)及び水(75mL)を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc(3×30mL)で抽出する。全ての有機層を合わせ、水(2×50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、生成物をトリフルオロ酢酸、ジクロロメタン、及び水(1:2:0.1)の混合物に溶解し、室温で1時間攪拌する。1,2-ジクロロエタン(10mL)を添加し、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を分取HPLCで精製し、232mg(71%収率)の所望の化合物を得る。¹H NMR(CD₃OD、330MHz):δ 7.55~6.90(m、7H)、5.18~4.22(m、3.5H)、4.02~3.90(m、0.5H)、3.70~2.15(m、1.7H)、1.88~1.12(m、6H)、0.80~0.6(m、2H)。HRFAB(ポジティブ)m/e 592.225749(C₂₉H₃₆Cl₂FN₅O₃(M+H)⁺についての計算値)、実測値592.224973。

【0564】

次は、カテゴリーIIIの第4の態様を含む化合物の非限定例である。

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸{2-{4-{2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-カルバモイル-エチル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドトリフルオロアセテート:¹H NMR(CD₃OD、300MHz))δ 7.46~7.40-(m、2H)、7.26~7.05(m、5H)、5.11~5.07(m、1H)、4.31(d、J=12.8Hz、0.5H)、4.01~3.92(m、1H)、3.44~3.38(m、0.5H)、3.35~3.33(m、4H)、3.11~2.95(m、8H)、2.68~2.66(m、5H)、2.33~2.29(m、1H)、1.80~1.32(m、6H)。HRFAB(ポジティブ)m/e 578.210099(C₂₈H₃₄Cl₂FN₅O₃(M+H)⁺についての計算値)、実測値578.207967。

【0565】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸{2-{4-{2-(4-クロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドトリフルオロアセテート:¹H NMR(CD₃OD、300MHz))δ 7.33~7.23(m、4H)、7.21~7.18(m、2H)、7.10~7.05(m、2H)、5.08(t、J=7.8Hz、1H)、4.77(br s、0.5H)、4.40(d、J=12.6Hz、0.5H)、4.05~4.00(m、1H)、3.68~3.60(m、0.5H)、3.50~3.40(m、0.5H)、3.34~3.24(m、3H)、3.20~2.80(m、8H)、2.66~2.60(m、4H)、1.98~1.90(m、0.5H)、1.69~1.60(m、1H)、1.55~1.40(m、5H)、1.13~1.00(m、1.5H);¹³C NMR(CD₃OD、75MHz))δ 174.0、173.0、172.0、171.0、165.5、162.5、162.2、162.0、137.4、134.0、132.8、132.4、130.0、116.8、71.1、56.3、52.3、50.9、50.3、50.0、49.7、46.4、41.4、

38.7、38.0、36.7、35.0、26.4、17.0、15.9、13.9。
HRFAB (ポジティブ) m/z 544.249071 ($C_{28}H_{35}ClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺ についての計算値)、実測値 544.248512。

【0566】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1- (2-フルオロエチルカルバモイル) -エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD_3OD 、300 MHz) δ 7.50~7.38 (m、6H)、7.25 (m、2H)、5.33 (m、1H)、4.76~4.49 (m、3H)、4.23~3.90 (m、1H)、3.73~3.54 (m、2H)、3.40~3.01 (m、8H)、2.83 (m、1H)、2.52~2.04 (m、1H)、1.90~1.06 (m、11H)；¹³C NMR (CD_3OD 、75 MHz) δ 172.2、171.8、171.5、170.9、165.5、162.2、138.5、137.8、134.2、134.0、133.8、132.7、132.6、132.4、129.9、117.1、116.7、116.5、84.5、82.2、71.0、55.9、54.9、53.7、52.3、51.0、42.5、41.3、41.0、39.2、38.0、36.7、35.1、34.7、33.2、32.7、20.8、20.6、14.6、13.9、13.8；MS m/z (ESI)：604 ($M+H$ 、100)、606 ($M+2+H$ 、37)。

【0567】

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1- (2-フルオロエチルカルバモイル) -エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD_3OD 、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.50~7.40 (m、6H)、7.27 (dd、2H、 $J=18.9$ 、 10.1 Hz)、5.36 (m、1H)、4.76~4.49 (m、3H)、4.22~3.94 (m、1H)、3.70~3.57 (m、2H)、3.35~3.04 (m、8H)、2.90 (s、3H)、2.83 (m、1H)、2.48~2.07 (m、1H)、1.94~1.05 (m、11H)；¹³C NMR (CD_3OD 、75 MHz、回転異性体を含む) δ 172.4、172.0、171.6、169.6、165.5、162.4、138.6、138.0、134.3、132.8、132.4、129.9、117.0、116.7、116.4、113.7、84.5、82.3、71.1、55.9、55.0、53.8、52.3、51.1、44.0、42.6、41.3、41.0、39.3、39.1、38.0、35.1、34.7、33.3、32.7、20.6、14.6、13.8；MS m/z (ESI)：618 ($M+H$ 、100)、620 ($M+2+H$ 、37)。

【0568】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD_3OD 、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.39~7.09 (m、8H)、5.22 (m、1H)、4.66~4.38 (m、1H)、4.14~3.75 (m、1H)、3.56~2.89 (m、10H)、2.75、2.72 (2つの一重線、3H、 $CH_3NHC(O)$ 、回転異性体)、2.37~0.95 (m、11H)；¹³C NMR (CD_3OD 、75 MHz、回転異性体を含む) δ 172.5、172.2、171.8、170.9、170.5、165.3、162.2、138.6、137.8、134.1、132.7、132.3、129.9、129.8、117.1、116.7、116.5、71.2、55.9、54.9、53.7、52.3、50.9、42.4、39.2、38.0、36.7、35.1、34.8、33.1、32.6、26.3、20.7、20.6、14.6、13.9、13.8；MS m/z (ESI)：

572 (M+H, 100)、574 (M+2+H, 37)。

【0569】

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。

^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.46~7.16 (m、8H)、5.30 (m、1H)、4.77~4.47 (m、1H)、4.24~3.87 (m、1H)、3.74 (m、1H)、3.43~3.04 (m、8H)、2.86、2.85 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.81、2.77 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.58~2.00 (Im、1H)、1.83~1.02 (m、11H)； ^{13}C NMR (CD_3OD 、75 MHz、回転異性体を含む) δ 172.1、171.7、171.2、169.8、165.5、162.2、138.4、137.5、134.2、133.8、132.8、132.7、132.4、130.0、129.8、117.1、116.8、116.5、71.1、55.8、54.9、53.6、52.3、50.7、44.1、42.2、39.1、37.9、35.0、34.8、33.3、33.2、32.6、26.3、20.7、20.6、14.5、13.8、13.6；MS m/z (ESI)：586 (M+H, 100)、588 (M+2+H, 37)。

【0570】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。

^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.45 (m、1H)、7.26 (m、4H)、7.06 (m、2H)、5.12 (m、1H)、4.57~4.35 (m、1H)、4.05~3.63 (m、2H)、3.41~2.87 (m、6H)、2.68、2.64 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.28~1.74 (m、1H)、1.65~0.77 (m、11H)； ^{13}C NMR (CD_3OD 、75 MHz、回転異性体を含む) δ 172.2、171.9、171.0、170.6、165.4、162.5、162.2、136.5、136.3、135.4、135.0、134.5、134.1、132.9、132.8、132.6、130.6、130.5、128.7、128.5、119.9、117.1、116.8、116.5、69.0、68.9、55.9、54.7、52.3、50.8、42.2、39.2、38.0、36.7、33.0、32.7、32.5、26.4、20.7、20.6、14.6、14.0、13.8；MS m/z (ESI)：606 (M+H, 100)、608 (M+2+H, 70)。

【0571】

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミドトリフルオロアセテート。 ^1H NMR (CD_3OD 、300 MHz、回転異性体を含む) δ 7.55 (m、1H)、7.39 (m、4H)、7.19 (m、3H)、5.25 (m、1H)、4.59~4.36 (m、1H)、4.06~3.75 (m、1H)、3.57~2.98 (m、9H)、2.98、2.85、2.77 (3つの一重線、6H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 及び $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.65 (m、1H)、2.24~0.94 (m、11H)； ^{13}C NMR (CD_3OD 、75 MHz、回転異性体を含む) δ 172.8、172.6、172.0、171.6、169.6、136.8、136.3、134.5、134.1、132.8、130.4、128.5、117.3、116.7、116.4、69.2、69.1、63.6、56.3、55.0、52.4、52.2、51.6、44.1、43.2、39.7、39.2、38.0、36.0、33.2、33.0、32.8、32.6、26.3、20.6、14.7、13.

8、13.6; MS m/z (ESI): 620 (M+H, 100)、622 (M+2+H, 70)。

【0572】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 (1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-[2-(2-フルオロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミドトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.27~7.03 (m, 8H)、5.07 (t, 1H, J=7.7 Hz)、4.68~4.33 (m, 1H)、3.99 (m, 1H)、3.52 (m, 1H)、3.19~2.97 (m, 7H)、2.74~2.63 (m, 5H)、2.37~1.82 (m, 1H)、1.66 (m, 1H)、1.49~1.29 (m, 4H)、1.01 (m, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 172.2、171.8、170.9、165.5、164.7、162.2、161.4、134.1、133.3、132.8、130.3、125.7、117.0、116.8、116.4、65.8、56.6、56.4、52.3、51.2、46.8、42.0、38.8、38.5、38.0、36.7、29.3、26.3、17.0、15.9、13.9; MS m/z (ESI): 528 (M+H, 100)。

【0573】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2-{4-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-カルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.880 (m, 3H)、1.177 (m, 2H)、1.393 (m, 2H)、1.444 (m, 2H)、1.493 (m, 2H)、1.651 (m, 1H)、2.631、2.669 (2つの一重線, 3H, CH₃NHC(O)、回転異性体)、3.182 (m, 3H)、3.206 (m, 3H)、3.753 (m, 1H)、4.692 (m, 1H)、5.129 (m, 1H)、7.040 (m, 3H)、7.145 (m, 2H)、7.288 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD、回転異性体を含む) δ 19.561、20.168、22.322、22.663、45.202、46.12; ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD、回転異性体を含む) δ 163.3、162.8、162.2、137.8、137.1、134.2、134.1、132.9、132.7、132.6、127.2、119.6、119.4、118.5、118.4、118.3、118.2、117.1、116.7、116.4、71.1、114.7、71.0、56.1、54.9、52.3、51.2、50.3、50.1、42.9、38.0、36.7、34.9、33.1、32.7、26.3、20.7、20.6、14.6、13.9、13.8; MS m/e 674 (M+1)。

【0574】

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2-{4-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]-2-プロピル-ピペラジン-1-イル}-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.902 (m, 3H)、1.091 (m, 2H)、1.481 (m, 4H)、1.655 (m, 2H)、1.753 (m, 1H)、 δ 2.273 (m, 1H)、2.653、2.713 (2つの一重線, 3H, CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.707 (m, 5H)、3.046 (m, 4H)、3.166 (m, 1H)、4.580 (m, 1H)、5.160 (m, 1H)、7.045 (m, 3H)、7.142 (m, 2H)、7.278 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD、回転異性体を含む) δ 18.901、19.388、21.878、22.176、45.099、45.884; ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD、回転異性体を含む) δ 134.3、132.8、132.7、127.1、119.6、119.4、118.2、117.0、116.7、116.4、71.1、56.1、55.0、53.8、52.3、51.3、50.2、44.0、43.0、39.2、38.0、35.0、34.6、33.2、32.7、26.2、20.6、14.6、13.7; M

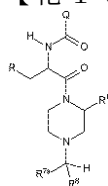
S m/e 588 (M+1)。

【0575】

カテゴリー I I I の第 5 の態様は、次式を有する化合物を含む：

【0576】

【化167】



式中、Rは、本明細書にて上述されるような置換フェニル単位であり、R¹、R^{7a}、R⁸及びQの非限定例は、本明細書にて以下の表XIVにて、及び後に続く実施例にて定義される。

【0577】

【表12-1】

(表XIV)

番号	R ¹	Q	R ^{7a}	R ⁸
1181	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1182	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
1183	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
1184	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1185	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1186	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1187	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1188	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1189	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
1190	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1191	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1192	-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1193	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1194	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
1195	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
1196	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1197	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1198	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1199	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1200	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1201	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
1202	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1203	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1204	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1205	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1206	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
1207	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
1208	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1209	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1210	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1211	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1212	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1213	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
1214	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1215	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1216	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1217	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1218	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
1219	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
1220	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1221	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1222	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1223	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1224	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1225	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
1226	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1227	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1228	-CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1229	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1230	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2-クロロフェニル)メチル
1231	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3-クロロフェニル)メチル
1232	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1233	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1234	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NH ₂	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1235	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1236	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1237	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル

【0578】

【表 12-2】

(表 X I V の続き)

番号	R ¹	Q	R ^{2a}	R ^B
1238	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1239	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1240	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3,4-ジクロロフェニル)メチル
1241	-CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1242	-CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1243	-CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
1244	-CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1245	-CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1246	-CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3,4-ジクロロフェニル)メチル
1247	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1248	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1249	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
1250	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1251	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1252	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3,4-ジクロロフェニル)メチル
1253	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1254	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1255	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
1256	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1257	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1258	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3,4-ジクロロフェニル)メチル
1259	-CH ₂ CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1260	-CH ₂ CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2-クロロフェニル)メチル
1261	-CH ₂ CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3-クロロフェニル)メチル
1262	-CH ₂ CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1263	-CH ₂ CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1264	-CH ₂ CH ₃	-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	-C(O)NHCH ₃	(3,4-ジクロロフェニル)メチル

次は、カテゴリー I I I の第 5 の態様を含む化合物の非限定例である。

2-〔3-エチル-4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-メトキシアセチルアミノ)-プロピオニル]-ピペラジン-1-イル]-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミドの調製：2-〔4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル]-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド HCl (0.3 g, 0.6 mmol) 及びメトキシ酢酸 (0.05 mL, 0.6 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (0.22 g, 1.1 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.1 g, 0.7 mmol) を無水 DMF (2.5 mL) に溶解する。反応混合物を 0℃ まで冷却し、次いで N-メチルモルホリン (0.2 mL, 1.7 mmol) を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (25 mL) 及び水 (75 mL) を添加し、有機層を分離し、水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出する。有機抽出物を合わせ、水 (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、得られた粗生成物を分取 HPLC によって精製し、0.18 g (44% 収率) の所望の生成物のトリフルオロアセテート塩を得る。¹H NMR (CD₃OD, δ) : 7.88~7.68 (m, 4H)、7.49~7.00 (m, 7H)、5.25~5.12 (m, 1H)、4.98~4.92 (m, 4H)、4.70 (br s, 0.5H)、4.52 (d, J=13.0 Hz, 0.5H)、4.18 (d, J=10.4 Hz, 0.5H)、3.96 (dd, J=13.0, 6.5 Hz, 0.5H)、3.86 (s, 2H)、3.75 (t, J=3.9 Hz, 0.5H)、3.61 (d, J=13.0 Hz, 0.5H)、3.52~3.18 (m, 7H)、3.18~2.92 (m, 3H)、2.85~2.78 (m, 0.5H)、2.60~2.45 (m, 2H)、2.12~2.05 (m, 0.5H)、1.98~1.70 (m, 2H)、0.85~0.78 (m, 3H) ; ¹³C NMR, δ 173.0, 172.0, 170.0, 168.0, 166.0, 163.0, 162.0, 135.5, 134.4, 134.1, 133.0, 132.8, 132.7, 129.9, 129.7, 129.6, 129.1, 129.0, 128.6, 127.8, 127.5, 127.3, 117.0, 116.8, 116.5, 72.7, 71.4, 71.0, 60.0, 56.0, 53.4, 51.5, 51.4, 51.1, 51.0, 40.5, 39.9, 38.4, 35.4, 35.3, 26.5, 24.1, 23.4, 11.0, 10.8。HRFAB (ポジティブ) m/e 563.3034 (C₃₂H₃₉FN₄O₄ (M+H)⁺ についての計算値)、実測値 563.3051。

【0579】

〔2-[2-エチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソエチル]-カルバミン酸メチルエステルトリフルオロアセテートの調製：2-〔4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル]-3-エチル-ピペラジン-1-イル]-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド HCl (0.3 g, 0.6 mmol) 及びメトキシ酢酸 (0.05 mL, 0.6 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (0.22 g, 1.1 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.1 g, 0.7 mmol) を無水 DMF (2.5 mL) に溶解する。反応混合物を 0℃ まで冷却し、次いで N-メチルモルホリン (0.2 mL, 1.7 mmol) を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (25 mL) 及び水 (75 mL) を添加し、有機層を分離し、水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出する。有機抽出物を合わせ、水 (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、得られた粗生成物を分取 HPLC によって精製し、0.18 g (44% 収率) の所望の生成物のトリフルオロアセテート塩を得る。¹H NMR (CD₃OD, δ) : 7.88~7.68 (m, 4H)、7.49~7.00 (m, 7H)、5.25~5.12 (m, 1H)、4.98~4.92 (m, 4H)、4.70 (br s, 0.5H)、4.52 (d, J=13.0 Hz, 0.5H)、4.18 (d, J=10.4 Hz, 0.5H)、3.96 (dd, J=13.0, 6.5 Hz, 0.5H)、3.86 (s, 2H)、3.75 (t, J=3.9 Hz, 0.5H)、3.61 (d, J=13.0 Hz, 0.5H)、3.52~3.18 (m, 7H)、3.18~2.92 (m, 3H)、2.85~2.78 (m, 0.5H)、2.60~2.45 (m, 2H)、2.12~2.05 (m, 0.5H)、1.98~1.70 (m, 2H)、0.85~0.78 (m, 3H) ; ¹³C NMR, δ 173.0, 172.0, 170.0, 168.0, 166.0, 163.0, 162.0, 135.5, 134.4, 134.1, 133.0, 132.8, 132.7, 129.9, 129.7, 129.6, 129.1, 129.0, 128.6, 127.8, 127.5, 127.3, 117.0, 116.8, 116.5, 72.7, 71.4, 71.0, 60.0, 56.0, 53.4, 51.5, 51.4, 51.1, 51.0, 40.5, 39.9, 38.4, 35.4, 35.3, 26.5, 24.1, 23.4, 11.0, 10.8。HRFAB (ポジティブ) m/e 563.3034 (C₃₂H₃₉FN₄O₄ (M+H)⁺ についての計算値)、実測値 563.3051。

ル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオアミドHCl、41、(0.3 g、0.6 mmol)の無水DCM(5 mL)の冷溶液に、メチルクロロホルメート(0.1 mL、1.3 mmol)及びDIEA(0.2 mL、1.1 mmol)を添加する。反応混合物をこの温度で2時間攪拌させる。EtOAc(15 mL)及び水(15 mL)を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc(3×20 mL)で抽出する。全ての有機層を合わせ、水(2×20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、生成物を分取HPLCによって精製し、TFA塩(0.14 g、0.21 mmol、35%収率)を得る。少量の生成物を、NaHCO₃で処理することによって遊離塩基に変換し、NMRスペクトルを得た。¹H NMR(CDCl₃, δ): 7.83~7.75 (m、3H)、7.67 (s、1H)、7.46~7.28 (m、3H)、7.17~7.13 (m、2H)、7.00~6.94 (m、2H)、6.60~6.40 (m、0.5H)、5.66~5.63 (m、0.5H)、4.95~4.78 (m、1H)、4.30 (br s、0.5H)、4.32~4.28 (m、0.5H)、3.68 (s、2H)、3.61 (s、1H)、3.50~3.28 (m、3H)、3.00~2.76 (m、8H)、2.55~2.40 (m、2H)、2.19 (td、J=10.4、2.6 Hz、1H)、1.90~1.75 (m、1H)、1.65~1.22 (m、2H)、0.83 (四重線、J=7.2 Hz、3H); ¹³C NMR; δ 171.9、170.3、169.8、163.8、160.5、156.4、137.3、133.7、132.3、132.1、132.0、131.4、131.3、131.2、128.3、127.9、127.8、127.7、126.3、125.7、115.9、115.7、115.4、70.7、70.5、55.4、52.5、51.9、51.7、51.6、51.1、51.0、50.2、49.7、41.8、40.0、39.2、37.9、32.3、26.2、26.0、23.3、22.2、10.8、10.4。HR FAB (ポジティブ) m/e 549.2877 (C₃₁H₃₇FN₄O₄ (M+H)⁺についての計算値)、実測値549.2868。

【0580】

3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-メチル-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-プロピオニル]}-3-メチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート:
¹H NMR(CD₃OD, δ): 7.20~7.16 (m、2H)、7.04 (br s、2H)、6.91~ (m、3H)、4.85 (br s、1H)、4.04 (d J=13.2 Hz、0.5H)、3.76~3.55 (m、1H)、3.12~3.07 (m、7H)、2.81~2.58 (m、6H)、2.44~2.30 (m、6H)、1.58~1.55 (m、0.5H)、1.33~1.22 (m、6H)、1.08~0.95 (m、2H)、0.85~0.83 (m、1H)。HR FAB (ポジティブ) m/e 594.241399 (C₂₉H₃₈Cl₂FN₅O₃ (M+H)⁺についての計算値)、実測値594.238873。

【0581】

3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-プロピオニル]}-3-メチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-プロピオンアミド:
¹H NMR(CD₃OD): δ 7.59~7.54 9m、2H)、7.44 (bs、2H)、7.30~7.19 (m、3H)、5.28~5.19 (m、1H)、4.44 (d、J=12.4 Hz、0.5H)、4.14~3.95 (m、2H)、3.61~3.60 (m、0.5H)、3.48~3.46 (m、3H)、3.32~2.92 (m、7H)、2.82~2.78 (m、4H)、2.72~2.67 (m、5H)、1.97~1.87 (m、0.5H)、1.64 (d、J=7.0 Hz、3H)、1.47~1.34 (m、1.5H)、1.24~1.22 (m、1H); ¹³C NMR(CD₃OD): δ 173.0、172.0、170.0、165.5、162.3、140.3、139.8、133.9、133.5、132.9、131.8、130.8、116.8、70.8、58.6、56.4、51.

8、51.2、50.3、50.0、49.6、46.8、42.0、39.2、38.5、34.6、32.2、26.3、17.2、16.7、16.0。HRFAB（ポジティブ） m/e 580.225749（ $C_{28}H_{36}Cl_2FN_5O_3$ （ $M+H$ ）⁺についての計算値）、実測値580.223868。

【0582】

3-（3，4-ジクロロフェニル）-2-〔4-〔2-（2-ジメチルアミノ-アセチルアミノ）-3-（4-フルオロフェニル）-プロピオンイル〕-3-メチル-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-プロピオンアミド。¹H NMR（ CD_3OD ）： δ 7.68～7.60（m、2H）、7.55～7.45（m、2H）、7.38～7.18（m、3H）、5.39～5.30（m、1H）、4.98～4.91（m、0.5H）、4.58～4.49（m、0.5H）、4.20～4.10（m、3H）、3.72～3.48（m、5H）、3.32～3.08（m、10H）、2.92～2.85（m、5H）、2.58～2.48（m、0.5H）、2.05～1.92（m、0.5H）、1.54～1.48（m、1.5H）、1.30～1.20（m、1.5H）；¹³C NMR δ 174.0、172.0、165.5、162.7、140.3、139.9、133.8、133.5、132.8、131.8、130.7、117.1、116.8、116.5、70.9、70.7、59.4、56.6、56.4、52.0、51.2、50.2、50.0、49.6、49.4、49.1、46.844.8、42.0、39.3、38.5、34.9、34.7、26.3、17.1、16.0。HRFAB（ポジティブ） m/e 580.225749（ $C_{28}H_{36}Cl_2FN_5O_3$ （ $M+H$ ）⁺についての計算値）、実測値580.223768。

【0583】

2-〔4-〔3-（4-フルオロフェニル）-2-メチルアミノ-プロピオンイル〕-2-オキソ-3-プロピル-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-N-（2，2，2-トリフルオロエチル）-プロピオンアミド：¹H NMR（300MHz、MeOD、回転異性体） δ 8.78～8.84（m、0.4H）、7.78～7.91（m、3H）、7.72（s、0.2H）、7.65（s、0.8H）、7.38～7.59（m、3H）、7.13～7.30（m、2H）、6.94～7.11（m、2H）、5.58～5.72（m、1H）、4.52～4.66（m、1.6H）、3.82～4.36（m、2H）、3.40～3.66（m、2H）、3.14～3.32（m、3.4H）、2.78～3.03（m、1.4H）、2.65～2.74（m、0.6H）、2.61（s、0.6H）、2.58（s、2.4H）、0.64～1.16（m、2H）、0.18～0.58（m、5H）；¹³C NMR（75MHz、 $CDCl_3$ ） δ 172.83、170.14、168.35、167.42、165.92、162.82、162.66、162.35、135.67、135.28、134.39、133.1、133.05、132.58、132.46、130.91、130.39、129.76、129.16、129.09、128.90、128.49、128.07、127.86、127.35、117.83、117.54、117.36、117.08、60.63、60.70、59.42、58.46、58.14、57.32、43.90、43.13、42.85、42.36、41.90、41.44、40.98、40.96、39.63、37.38、36.84、35.92、35.75、32.58、20.03、19.88、14.09；MS（ESMS） m/z 601.3（ $M+H$ ）⁺。

【0584】

〔2-〔4-〔2-（3，4-ジクロロフェニル）-1-メチルカルバモイル-エチル〕-2-プロピル-ピペラジン-1-イル〕-1-（4-フルオロベンジル）-2-オキソ-エチル〕-カルバミン酸メチルエステル：¹H NMR（300MHz、MeOD、回転異性体） δ 7.40～7.50（m、2H）、7.23～7.34（m、2H）、7.12～7.21（m、1H）、6.99～7.21（m、2H）、4.78～4.88（m、1H）、4.57～4.68（m、0.6H）、4.28～4.37（m、0.4

H)、4.00~4.10 (m、0.4H)、3.64 (s、3H)、3.44~3.54 (m、0.4H)、2.62~3.32 (m、12H)、2.12~2.28 (m、0.4H)、1.26~1.77 (m、2.5H)、0.94~1.26 (m、1.5H)、0.88 (dd、J=13.2、6.6Hz、3H)；MS (ESMS) m/z 581.4、583.2、585.6 (M+H)⁺、C1₂同位体パターン。

【0585】

[2- {4- [2- (2-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -カルバミン酸メチルエステルトリフルオロアセテート：¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.20 (m、1H)、7.07 (m、5H)、6.85 (m、2H)、4.62 (m、1H)、4.47~4.16 (m、1H)、3.89~3.49 (m、1H)、3.42 (s、3H)、3.25~2.64 (m、9H)、2.45、2.40 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.10~1.60 (m、1H)、1.42~1.23 (m、2H)、0.90~0.66 (m、5H)；¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 172.7、172.5、172.0、170.3、165.4、162.2、159.3、137.0、135.6、134.2、133.5、132.8、132.7、131.1、130.9、130.4、129.9、128.6、128.4、117.0、116.4、69.7、69.3、55.6、54.0、53.7、53.4、53.1、51.5、41.4、40.2、38.8、33.2、32.5、26.4、20.6、20.5、14.6；MS m/z (ESI)：547 (M+H、100)、549 (M+2+H、35)。

【0586】

[2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -カルバミン酸メチルエステルトリフルオロアセテート。¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.45 (m、4H)、7.20 (m、2H)、7.05 (m、2H)、4.84 (m、1H)、4.72~4.03 (m、1H)、4.16~3.76 (m、1H)、3.70 (s、3H)、3.43 (m、1H)、3.24~2.97 (m、8H)、2.66、2.61 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.50~1.89 (m、1H)、1.75~0.99 (m、4H)、0.90 (m、3H)；¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 172.6、172.3、170.9、169.3、164.4、162.8、161.6、161.4、159.1、158.7、137.3、135.9、134.4、134.1、134.0、132.7、132.5、132.2、132.1、130.0、129.7、118.4、116.7、116.5、116.4、116.3、71.3、70.8、55.0、53.9、53.4、53.2、53.1、52.9、51.2、49.9、40.7、39.8、38.4、38.0、34.3、33.0、32.3、26.2、26.1、20.4、20.2、14.3、14.2；MS m/z (ESI)：547 (M+H、100)、549 (M+2+H、35)。

【0587】

[2- {4- [2- (3-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-プロピル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -カルバミン酸メチルエステルトリフルオロアセテート：¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.27 (m、5H)、7.18 (m、1H)、7.05 (m、2H)、4.84 (m、1H)、4.68~4.39 (m、1H)、4.13~3.70 (m、1H)、3.63 (s、3H)、3.38~2.89 (m、9H)、2.66、2.61 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.37~1.81 (m、1H)、1.69 (m、1H)、1.47 (m、1H)、1.11 (m、2H)、0.90 (m、3H)；¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 173.0、172.8、172.0、170.4、165.4、162.2、159.3、141.

7、140.3、135.8、135.6、134.3、132.9、132.8、132.7、131.5、131.3、130.9、129.3、128.7、128.2、117.0、116.7、116.4、71.5、71.0、55.5、54.2、53.8、53.3、53.1、51.3、41.3、40.1、38.7、34.9、33.2、32.5、26.4、20.6、20.5、14.5；MS m/z (ESI)：547 (M+H、100)、549 (M+2+H、35)。

【0588】

3-(4-クロロフェニル)-2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-プロピオニル]-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート：¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.18~7.09 (m、6H)、6.94 (m、2H)、4.97 (m、1H)、4.59~4.29 (m、1H)、3.99~3.66 (m、1H)、3.53~3.28 (m、1H)、3.15~2.75 (m、8H)、2.54、2.49 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.30~1.72 (m、1H)、1.55~1.42 (m、2H)、1.22、1.16 (2つの一重線、6H、NH₂C(CH₃)₂C(O)、回転異性体)、1.01 (m、2H)、0.80 (t、3H、J=7.2 Hz)；¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 179.3、178.9、171.9、171.8、171.3、169.8、164.4、162.8、161.4、161.2、137.6、136.3、134.3、133.8、133.7、132.8、132.7、132.6、132.2、132.1、129.9、129.7、118.4、116.7、116.6、116.4、116.3、73.8、71.3、70.9、55.2、54.2、53.9、51.2、51.0、50.8、50.0、40.9、40.2、38.6、38.3、34.6、34.4、33.2、32.4、28.0、27.9、27.8、26.2、26.1、20.3、20.2、14.4、14.3；MS m/z (ESI)：575 (M+H、100)、577 (M+2+H、30)。

【0589】

3-(3-クロロフェニル)-2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-プロピオニル]-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート：¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.17 (m、5H)、7.07~6.89 (m、3H)、4.98 (m、1H)、4.59~4.30 (m、1H)、4.00~3.66 (m、1H)、3.54~3.27 (m、1H)、3.13~2.75 (m、8H)、2.54、2.49 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)、2.31~1.71 (m、1H)、1.61~1.39 (m、2H)、1.22、1.16 (2つの一重線、6H、NH₂C(CH₃)₂C(O)、回転異性体)、1.02 (m、2H)、0.80 (m、3H)；¹³C NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 179.5、179.1、172.2、172.0、171.5、170.0、165.5、162.2、161.6、161.1、141.5、140.1、135.8、135.6、133.9、132.9、132.8、131.5、131.3、129.3、129.2、128.7、117.1、116.7、116.4、74.0、71.5、71.0、55.5、54.5、54.2、51.5、51.2、51.1、41.2、40.5、38.8、38.5、35.0、34.9、33.4、32.6、28.2、28.1、26.4、20.5、20.4、14.5；MS m/z (ESI)：575 (M+H、100)、577 (M+2+H、30)。

【0590】

3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-プロピオニル]-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-プロピオンアミドトリフルオロアセテート：¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7.46 (d、1H、J=8.8 Hz

)、7.24 (m、4H)、7.04 (dd、2H、 $J=18.2$ 、8.9 Hz)、5.05 (m、1H)、4.59~4.30 (m、1H)、3.93~3.66 (m、1H)、3.54~3.35 (m、1H)、3.18~2.94 (m、6H)、2.77 (m、2H)、2.67、2.62 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.15~1.69 (m、1H)、1.58~1.41 (m、2H)、1.31、1.28、1.25 (3つの一重線、6H、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、1.10 (m、2H)、0.86 (m、3H) ; ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 179.0、178.8、172.2、172.0、171.5、165.5、162.2、136.5、136.4、135.5、135.0、134.6、134.0、133.0、130.6、130.5、128.7、128.5、117.0、116.7、116.4、74.1、69.4、69.0、56.0、54.7、54.2、51.4、51.0、50.9、42.0、40.5、39.1、39.0、33.5、32.8、32.7、32.6、28.3、28.1、26.4、20.6、20.4、14.6 ; MS m/z (ESI) : 609 (M+H、100)、611 (M+2+H、70)。

【0591】

{1-(4-フルオロベンジル)-2-[4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]}-2-オキソ-エチル}-カルバミン酸メチルエステル。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) δ 7.00~7.90 (m、11H)、4.84 (m、1H)、3.80~4.20 (m、1H)、3.99~3.90 (m、14H)、2.66 (m、3H)、1.50~1.80 (m、2H)、1.00~1.40 (m、2H)、0.93 (m、3H) ; MS (ES-MS) m/z 563 (M+1)。

【0592】

2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-プロピオニル]}-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) δ 6.93~7.90 (m、11H)、5.00~5.18 (m、1H)、3.20~3.70 (m、4H)、2.70~3.01 (m、9H)、1.00~1.70 (m、10H)、0.88 (m、3H) ; MS (ES-MS) m/z 591 (M+1)。

【0593】

2-{4-[3-(4-クロロフェニル)-2-メチルアミノ-プロピオニル]}-3-プロピル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) δ 7.000~7.83 (m、11H)、3.20~3.70 (m、4H)、2.40~3.10 (m、10H)、2.05~2.35 (m、5H)、1.00~1.83 (m、4H)、0.91 (m、3H) ; MS (ES-MS) m/z 535 (M+1)。

【0594】

[2-{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メチルカルバモイル-エチル]}-2-プロピル-ピペラジン-1-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル}-カルバミン酸メチルエステルトリフルオロアセテート : ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.47 (d、1H、 $J=8.7$ Hz)、7.26 (m、4H)、7.04 (dd、2H、 $J=16.4$ 、8.1 Hz)、4.81 (m、1H)、4.61~4.33 (m、1H)、4.04~3.56 (m、1H)、3.62 (s、3H)、3.38 (m、1H)、3.20~2.77 (m、8H)、2.68、2.64 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.19~1.72 (m、1H)、1.57~1.39 (m、2H)、1.03 (m、2H)、0.86 (m、3H) ; ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 173.3、173.0、171.0、165.4、162.2、159.3、158.9、136.4、135.2、134.6、134.3、133.0、132.8、132.7、130.6、130.5

、128.7、128.5、116.9、116.7、116.4、69.4、69.1、55.8、54.2、53.9、53.4、53.1、51.2、50.6、41.8、40.2、39.1、38.8、33.2、32.7、32.5、26.4、20.5、14.6；MS m/z (ESI)：581 (M+H、100)、583 (M+2+H、70)

2- {4- [3- (4-フルオロフェニル) -2- (2-メチルアミノ-アセチルアミノ) -プロピオニル] -3-メチル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド： ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD 、回転異性体) δ 7.75~7.89 (m、3H)、7.69 (s、1H)、7.22~7.54 (m、5H)、6.99~7.15 (m、2H)、5.03~5.22 (m、1H)、4.34~4.49 (m、0.6H)、3.42~4.12 (m、6H)、2.48~3.30 (m、9H)、1.85~2.00 (m、1H)、1.02~1.43 (m、3H)；MS (ESMS) m/z 548.4 (M+H) $^+$ 。

【0595】

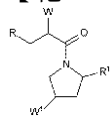
カテゴリー I I I を含む化合物はまた、本明細書にて上述され、本発明に従うカテゴリー I I 類似体の説明における実施例によって提供されるように、 R^{7a} が水素である化合物である。

【0596】

本発明のカテゴリー I V メラノコルチン受容体リガンドは、次式を有する一般骨格を有する2-ヒドロカルビル-ピロリジンを含む：

【0597】

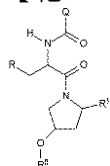
【化168】



その第1の態様は、次式を有するピロリジン類似体を含む：

【0598】

【化169】



式中、R、 R^1 、及び R^8 は本明細書にて上記で定義される。カテゴリー I V の第1の態様を含む化合物を、本明細書以下のスキーム X V I にて概要される手順によって調製できる。出発物質 51 は、本明細書にて以下で示されるように N-Boc-3-(R)-ヒドロキシピロリジンから得ることができる。

【0599】

N-Boc-3-R-ヒドロキシピロリジンの調製：ジ-tert-ブチルジカーボネート (14.0 g、63.1 mmol) を、0℃で、ジクロロメタン (58 mL) に溶解した 3-R-ヒドロキシピロリジン (5.0 g、57.4 mmol) 及びトリエチルアミン (16 mL、114.8 mmol) の攪拌溶液に添加する。得られる溶液を室温まで加温して、4時間攪拌させる。次いで、その溶液をジクロロメタン (50 mL) で希釈して、1 N の HCl で2回、 NaHCO_3 水溶液で2回洗浄する。次いで、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、それ以上精製せずに使用するのに十分に純粋な所望の生成物 (9.9 g、92%) を白色固体として得る。

【0600】

N-Boc-2-S-アシル-4-R-ヒドロキシピロリジンの調製：N-Boc-3-R-ヒドロキシピロリジン (3.0 g、16.0 mmol)、及び TMEDA (6.4 mL、40.1 mmol) の溶液を THF (50 mL) に溶解し、-78℃まで冷却する

。この反応混合物に、シクロヘキサン中の 1.3 M の *sec*-ブチルリチウム (50 mL) の溶液を攪拌しながら添加する。得られる橙色の混合物を -40°C まで加温し、2.75 時間攪拌させる。混合物を再度 -78°C まで冷却し、アシルブロミド (3.1 mL、35.3 mmol) を添加する。この混合物を、4.5 時間にわたって攪拌しながら室温までゆっくり加温する。反応物を NH_4Cl 水溶液でクエンチし、酢酸エチル (150 mL) で抽出する。次いで、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。油分を含む残渣をシリカゲル (CH_2Cl_2 / アセトン、3 : 1) によって精製し、所望の生成物 (2.0 g、56%) を透明な油として得る。

【0601】

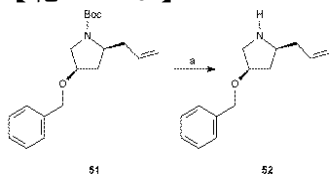
N-Boc-2-(S)-アシル-4-(R)-(ベンジルオキシ)ピロリジンの調製：水素化ナトリウム (408 mg、11.5 mmol) を、N-Boc-2-S-アシル-4-R-ヒドロキシピロリジン (2.0 g、8.8 mmol) の DMF の攪拌溶液に、 0°C にて滴下し、反応混合物を 20 分間攪拌する。次いで DMF (5 mL) 中のベンジルブロミド (2.3 g、13.2 mmol) を添加し、得られた溶液を室温で 5 時間攪拌する。反応物を NH_4Cl 水溶液でクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油を得る。油残渣をシリカゲル (ヘキサン / EtOAc、6 : 1) で精製し、所望の生成物を透明の油として得る。

【0602】

(スキーム XVI)

【0603】

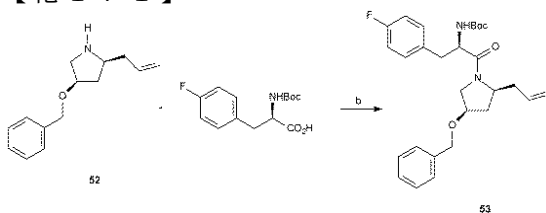
【化170】



試薬及び条件：(a) TFA、 CH_2Cl_2 ；室温、1 時間。

【0604】

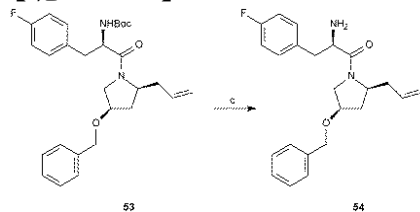
【化171】



試薬及び条件：(b) EDCI、HOBT、NMM、DMF； 0°C 、2.5 時間。

【0605】

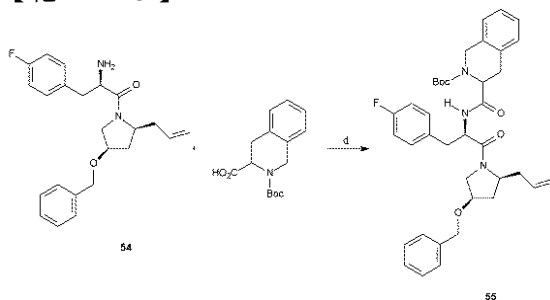
【化172】



試薬及び条件：(c) TFA、 CH_2Cl_2 ；室温、1 時間。

【0606】

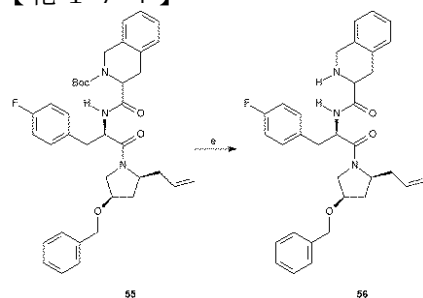
【化 1 7 3】



試薬及び条件：（d）EDCI、HOBT、NMM、DMF；0℃、2.5時間。

【0607】

【化 1 7 4】



試薬及び条件：（e）TFA、CH₂Cl₂；室温、1時間。

【0608】

（実施例 16）

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-(2-アリル-4-ベンジルオキシピロリジン-1-イル)-1-(4-フルオロ (fluor)-ベンジル)-2-オキソエチル]-アミド (56)

【0609】

2-アリル-4-ベンジルオキシピロリジン (52) の調製：2-アリル-4-ベンジルオキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、51、(0.76 g、2.4 mmol) を塩化メチレン (33 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (25 mL) を添加する。反応混合物を1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。MeOH (40 mL) を添加し、溶媒を減圧下で除去して所望の生成物を、ほぼ定量的収率で粘稠な油として得て、それをさらに精製することなく使用する。

【0610】

[2-(2-アリル-4-ベンジルオキシピロリジン-1-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソエチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (53) の調製：2-アリル-4-ベンジルオキシピロリジン 52 (0.52 g、2.4 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、Boc-D-(4-フルオロフェニル)アラニン (0.74 g、2.6 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.73 g、4.8 mmol)、及び N-メチルモルホリン (1.5 g、14.4 mmol)、EDC (0.55 g、2.9 mmol) を 0℃ で添加する。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで室温まで加温し、さらに 1.5 時間攪拌する。反応物を飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチし、混合物を EtOAc (70 mL) で 3 回抽出する。有機層を合わせ、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をシリカ (88/12 ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、0.67 g (58% 収率) の所望の化合物を白色固体として得る。¹H NMR (300 MHz、MeOD、回転異性体) δ 7.20~7.50 (m、6.6 H)、6.52~7.10 (m、2.4 H)、5.58~5.85 (m、1 H)、4.85~5.20 (m、2 H)、4.30~4.61 (m、3 H)、3.11~4.25 (m、5 H)、2.85~3.05 (m、2 H)、2.47~2.80 (m、1 H)、1.83~2.27 (m、2 H)、1.33~1.48 (m、9 H)。

); MS (ESMS) m/z 483.1 ($M+H$)⁺.

【0611】

1-(2-アリル-4-ベンジルオキシ-ピロリジン-1-イル)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロパン-1-オン(54)の調製: [2-(2-アリル-4-ベンジルオキシ-ピロリジン-1-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル、53、(0.67 g、1.4 mmol)を塩化メチレン(21 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(9 mL)を添加する。反応混合物を1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。MeOH(40 mL)を添加し、溶媒を減圧下で除去して所望の生成物を、ほぼ定量的収率で粘稠な油として得て、それをさらに精製することなく使用する。

【0612】

3-[2-(2-アリル-4-ベンジルオキシ-ピロリジン-1-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(55)の調製: DMF(10 mL)中に溶解した1-(2-アリル-4-ベンジルオキシ-ピロリジン-1-イル)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロパン-1-オン、54、(1.4 mmol)の溶液に、N-Boc-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(0.47 g、1.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.43 g、2.8 mmol)、N-メチルモルホリン(0.84 g、8.3 mmol)及び1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド(0.32 g、1.7 mmol)を0℃で添加する。反応混合物0℃で1時間攪拌し、次いで室温まで加温し、さらに1.5時間攪拌する。反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、次いでEtOAc(70 mL)で3回抽出する。有機層を合わせ、飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をシリカで精製し、0.69 g(77%収率)の所望の生成物を白色固体として得る。¹H NMR(300 MHz、MeOD、回転異性体) δ 6.90~7.41(m、13H)、5.55~5.81(m、1H)、4.32~5.12(m、8H)、3.94~4.18(m、2H)、2.75~3.89(m、6H)、2.39~2.64(m、1H)、1.78~2.29(m、2H)、1.20~1.64(m、10H); MS (ESMS) m/z 642.2 ($M+H$)⁺.

【0613】

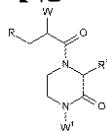
1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸[2-(2-アリル-4-ベンジルオキシ-ピロリジン-1-イル)-1-(4-フルオロ(fluor)-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド(56)の調製: 3-[2-(2-アリル-4-ベンジルオキシ-ピロリジン-1-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル、55、(200 mg)をCH₂Cl₂(3 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を添加する。反応混合物を5時間攪拌して、濃縮する。残渣を逆相HPLCで精製し、50 mgの所望の生成物を得る。¹H NMR(CDC1₃、300 MHz) δ 6.80~7.50(m、13H)、5.75(m、1H)、5.06(m、2H)、4.30~4.70(m、6H)、4.06(m、2H)、3.75(m、1H)、2.90~3.30(m、6H)、2.69(m、1H)、2.23(m、1H)、1.80~2.00(m、2H); MS (ES-MS) m/z 542 ($M+1$).

【0614】

本発明に従うカテゴリーVメラノコルチン受容体リガンドは、次式を有する一般骨格を有する2-オキソ-3-ヒドロカルビル-ピペラジンを含む:

【0615】

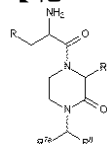
【化 1 7 5】



式中、 R^1 は、置換アルキル単位を含む。カテゴリーVの第1の態様は、次式を有する2-オキソ-3-ヒドロカルビル-ピペラジンを含む：

【0 6 1 6】

【化 1 7 6】



式中、Rは本明細書にて上述されるような置換又は非置換アリール単位であり、 R^1 、 R^{7a} 及び R^8 の非限定例は、本明細書にて以下の表XVに提供される。

【0 6 1 7】

【表 1 3 - 1】

(表XV)

番号	R^1	R^{7a}	R^8
1265	メキシメチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1266	メキシエチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1267	メキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1268	エトキシメチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1269	エトキシエチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1270	エトキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1271	プロポキシメチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1272	プロポキシエチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1273	プロポキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1274	イソ-プロポキシメチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1275	イソ-プロポキシエチル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1276	イソ-プロポキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1277	メキシメチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1278	メキシエチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1279	メキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1280	エトキシメチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1281	エトキシエチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1282	エトキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1283	プロポキシメチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1284	プロポキシエチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1285	プロポキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1286	イソ-プロポキシメチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1287	イソ-プロポキシエチル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1288	イソ-プロポキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
129	メキシメチル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1290	メキシエチル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1291	メキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1292	エトキシメチル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1293	エトキシエチル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1294	エトキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1295	プロポキシメチル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1296	プロポキシエチル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1297	プロポキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1298	イソ-プロポキシメチル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1299	イソ-プロポキシエチル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1300	イソ-プロポキシプロピル	-C(O)NHCH ₃	(2, 4-ジクロロフェニル)メチル
1301	メキシメチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1302	メキシエチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1303	メキシプロピル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1304	エトキシメチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1305	エトキシエチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1306	エトキシプロピル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1307	プロポキシメチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1308	プロポキシエチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1309	プロポキシプロピル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1310	イソ-プロポキシメチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1311	イソ-プロポキシエチル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1312	イソ-プロポキシプロピル	-C(O)NH ₂	ナフチレン-2-イルメチル
1313	メキシメチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1314	メキシエチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1315	メキシプロピル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1316	エトキシメチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1317	エトキシエチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1318	エトキシプロピル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1319	プロポキシメチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1320	プロポキシエチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1321	プロポキシプロピル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル

【0 6 1 8】

【表 13-2】

(表 XV の続き)

番号	R ¹	R ² *	R ³
1322	イソプロポキシメチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1323	イソプロポキシエチル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1324	イソプロポキシプロピル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1325	メトキシメチル	-C(O)NH ₂	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1326	メトキシエチル	-C(O)NH ₂	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1327	メトキシプロピル	-C(O)NH ₂	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1328	エトキシメチル	-C(O)NH ₂	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1329	エトキシエチル	-C(O)NH ₂	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1330	エトキシプロピル	-C(O)NH ₂	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1331	プロポキシメチル	-C(O)NH ₂	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1332	プロポキシエチル	-C(O)NH ₂	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1333	プロポキシプロピル	-C(O)NH ₂	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1334	イソプロポキシメチル	-C(O)NH ₂	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1335	イソプロポキシエチル	-C(O)NH ₂	(2,4-ジクロロフェニル)メチル
1336	イソプロポキシプロピル	-C(O)NH ₂	(2,4-ジクロロフェニル)メチル

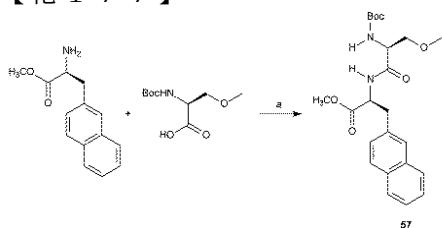
カテゴリー V の第 1 の態様の化合物を、本明細書にて以下のスキーム X V I I に概要される手順によって適して調製できる。

【0619】

(スキーム X V I I)

【0620】

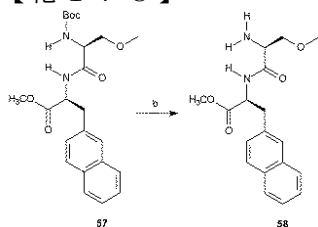
【化177】



試薬及び条件：(a) EDCI、HOBt、NMM、DMF；0℃、18時間。

【0621】

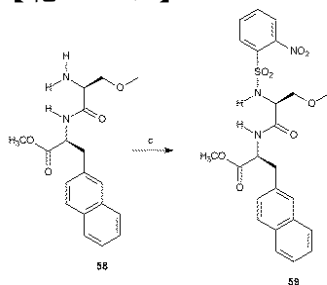
【化178】



試薬及び条件：(b) 4NのHCl、ジオキサン；室温、1時間。

【0622】

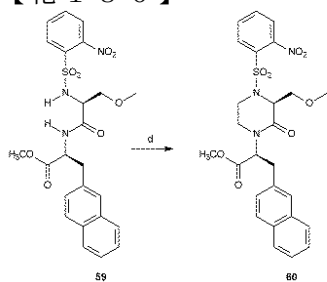
【化179】



試薬及び条件：(c) o-NBS、THF；0℃～室温、15時間。

【0623】

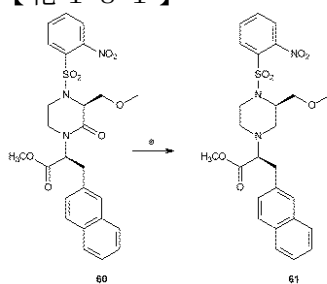
【化 1 8 0】



試薬及び条件：（d）1，2－ジブロモエタン、DMF；60℃、18時間。

【0 6 2 4】

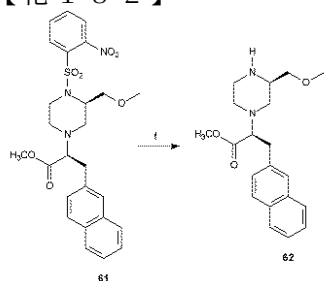
【化 1 8 1】



試薬及び条件：（e） BH_3 ／THF、THF；0℃、18時間。

【0 6 2 5】

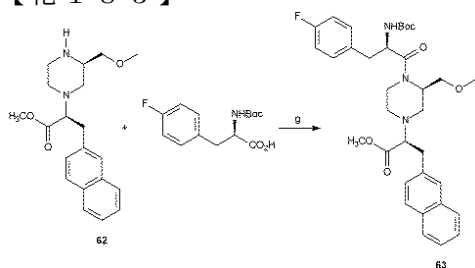
【化 1 8 2】



試薬及び条件：（f）4－メルカプトフェノール、 K_2CO_3 、DMF；室温、5時間。

【0 6 2 6】

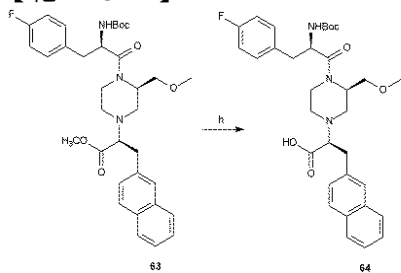
【化 1 8 3】



試薬及び条件：（g）HATU、NMM、DMF；室温、30時間。

【0 6 2 7】

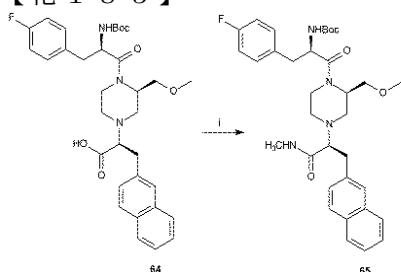
【化 184】



試薬及び条件：(h) LiOH、THF/H₂O；室温、18時間。

【0628】

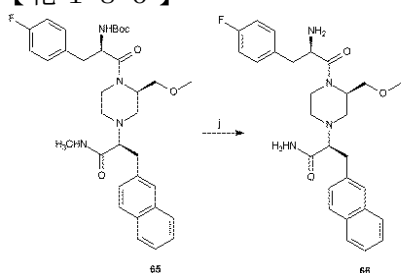
【化 185】



試薬及び条件：(i) CH₃NH₂、PyBOP、TEA、CH₂Cl₂；0℃、18時間

【0629】

【化 186】



試薬及び条件：(j) TFA／アニソール／CH₂Cl₂；室温、1時間。

【0630】

(実施例 17)

2-〔4-〔2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル〕-3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル〕-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド (66)

【0631】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシ-プロピオンイルアミノ)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (57) の調製：ナフチレン-2-イル酢酸メチルエステル HCl (3.3 g、12.5 mmol)、3-メトキシ-2-N-Boc-アミノプロピオン酸 (2.7 g、12.5 mmol) 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (3.4 g、25.0 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.8 g、15.0 mmol) を、無水 DMF (10 mL) に溶解する。この反応混合物を 0℃ まで冷却し、次いで N-メチルモルホリン (4.1 mL、37.5 mmol) を添加する。この反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (75 mL) 及び水 (500 mL) を添加し、有機層を分離する。水層を EtOAc (2×75 mL) で抽出する。有機層を合わせ、水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させる。溶液を減圧下で濃縮して、5.2 g (97% 収率) の所望の生成物

を得る。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3 、 δ) : 7.84~7.72 (m、3 H)、7.60 (s、1 H)、7.50~7.40 (m、2 H)、7.28~7.20 (m、1 H)、5.40 (br s、1 H)、4.94 (四重線、9.0 Hz、1 H)、4.24 (br s、1 H)、3.80 (m、1 H)、3.72 (s、3 H)、3.42 (m、1 H)、3.30 (m、1 H)、3.24 (s、3 H)、1.41 (s、9 H) ; ^{13}C NMR、 δ 171.8、170.4、155.3、133.7、133.6、132.7、128.4、127.9、127.7、126.4、126.0、80.3、72.2、59.1、54.0、53.6、52.6、38.1、28.5。

【0632】

2-(2-アミノ-3-メトキシ-プロピオニルアミノ)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル HCl (58) の調製：2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシ-プロピオニルアミノ)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、57、(5.2 g、12.1 mmol) をジオキサン (40 mL) 中の 4 M の塩化水素に溶解し、室温で 1 時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (40 mL) を添加する。溶液を減圧下で濃縮して、4.43 g (定量的収率) の所望の生成物を得る。

【0633】

2-[3-メトキシ-2-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-プロピオニルアミノ]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (59) の調製：2-(2-アミノ-3-メトキシ-プロピオニルアミノ)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、58、(4.43 g、12.1 mmol) 及び塩化 2-ニトロベンゼンスルホン (2.8 g、12.7 mmol) を、THF (20 mL) に溶解する。混合物を 0℃まで冷却し、トリエチルアミン (5 mL) を反応混合物に添加し、次いで一晩室温で攪拌させる。水 (100 mL) を添加し、反応混合物の pH を 1 M の KHSO_4 で 3 に調整する。溶液を EtOAc (3×100 mL) で抽出し、有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去して、6.4 g (定量的収率) の所望の生成物を得る。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3 、 δ) : 8.02 (m、1 H)、7.8 (m、4 H)、7.60 (m、3 H)、7.48 (m、2 H)、7.33 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.20 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、6.58 (d、J = 6.25 Hz、1 H)、4.57 (四重線、J = 6.25 Hz、1 H)、4.02 (四重線、J = 6.25 Hz、1 H)、3.70 (s、3 H)、3.47 (m、2 H)、3.44 (m、2 H)、3.49 (s、3 H) ; ^{13}C NMR、 δ 171.5、168.7、147.9、134.2、133.6、133.5、133.2、132.7、131.0、128.4、128.3、127.9、127.5、126.5、126.1、125.9、72.3、59.1、56.6、53.8、52.7、38.0。

【0634】

2-[3-メトキシメチル-4-(2-ニトロ-ベンゼンスルホン)-2-オキソペラジン-1-イル]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル (60) の調製：1, 2-ジブromoエタン (11 mL、125 mmol) 及び K_2CO_3 (15.5 g、112.3 mmol) を、2-[3-メトキシ-2-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-プロピオニルアミノ]-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、59、(6.4 g、12.4 mmol) の無水 DMF (30 mL) 溶液に添加する。反応混合物を 60℃で一晩攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、pH を 1 M の KHSO_4 を用いて 3 に調整する。溶液を EtOAc (3×100 mL) で抽出し、有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去して、5.6 g (85% 収率) の所望の生成物を得る。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3 、 δ) : 7.89 (m、1 H)、7.70 (m、3 H)、7.57 (m、3 H)、7.47 (m、1 H)、7.41 (m、2 H)、7.30 (d、J = 8.6 Hz、1 H)、5.39 (m、1 H)、4.37 (s、3 H)、3.62 (m、4 H)、3.46 (m、2 H)、3.35 (m、1 H)、3.20 (m、2 H)、3.13 (s、3 H) ; ^{13}C NMR、 δ 170.4、

1 6 5. 7、1 5 6. 5、1 4 7. 9、1 3 4. 2、1 3 4. 1、1 3 3. 6、1 3 3. 4、1 3 2. 6、1 3 2. 4、1 3 0. 8、1 2 8. 4、1 2 7. 8、1 2 7. 7、1 2 7. 2、1 2 6. 4、1 2 6. 0、1 2 4. 6、7 4. 1、6 5. 0、5 8. 9、5 8. 1、5 2. 7、4 4. 3、4 1. 8、3 4. 3。

【0 6 3 5】

2-〔3-メトキシメチル-4-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(61)の調製：2-〔3-メトキシメチル-4-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニル)-2-オキソ-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、60、(5.6 g、10.4 mmol)の無水THF(10 mL)溶液に、1.0 Mのボラン-テトラヒドロフラン錯体(31.2 mL)を-20℃で添加する。反応混合物をこの温度で一晩攪拌する。メタノール(3 mL)を反応混合物に-20℃で添加し、20分間攪拌させる。メタノール(6 mL)を添加し、反応混合物を室温まで加温させる。溶媒を減圧下で除去し、生成物をシリカ(EtOAc/ヘキサン：1：1)で精製し、3.5 g(64%収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR(CDCl₃, δ)：8.05(m, 1H)、7.75(m, 3H)、7.62(m, 4H)、7.50(m, 2H)、7.30(dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H)、3.94(t, J=6.3 Hz, 1H)、3.66(s, 3H)、3.58(t, J=6.8 Hz, 1H)、3.30~2.95(m, 7H)、2.82(s, 3H)、2.79(m, 2H)、2.40(dt, J=12.7, 4.3 Hz, 1H)；¹³C NMR, δ 171.8、148.0、136.0、134.1、133.7、132.4、132.0、131.5、128.1、127.9、127.7、126.3、125.8、124.5、69.5、68.7、58.7、53.8、52.8、51.6、46.6、42.8、35.4。

【0 6 3 6】

2-(3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(62)の調製：2-〔3-メトキシメチル-4-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル〕-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、61、(3.5 g、6.67 mmol)の無水DMF(40 mL)の溶液に、炭酸カリウム(5.5 g、40.0 mmol)及び4-メルカプトフェノール(2.5 g、20.0 mmol)を添加する。反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで氷浴で冷却し、1 MのHClでpHを3まで調整する。反応混合物をEt₂O(4×100 mL)で抽出する。全ての有機層を合わせ、1 MのHCl(100 mL)で抽出する。全ての水層を合わせ、氷浴で冷却し、pHをK₂CO₃で10まで調整する。水層をEtOAc(4×125 mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去して、2.2 g(97%収率)の所望の生成物を得る。¹H NMR(CDCl₃, δ)：7.85~7.78(m, 3H)、7.65(s, 1H)、7.54~7.40(m, 2H)、7.35(dd, J=7.2, 2.4 Hz, 1H)、3.59(s, 3H)、3.56(dd, J=6.0, 2.5 Hz, 1H)、3.40~3.10(m, 5H)、3.38(s, 3H)、3.05~2.78(m, 5H)、2.59(dt, J=7.2, 2.5 Hz, 1H)、2.20(t, J=10.8 Hz, 1H)；¹³C NMR, δ 171.8、135.9、133.7、132.5、128.2、127.9、127.8、126.2、125.7、74.8、69.9、59.4、55.2、52.3、51.4、50.8、45.6、35.8。

【0 6 3 7】

2-{4-〔2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオニル〕-3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル}-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル(63)の調製：2-(3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、62、(2.2 g、6.4 mmol)及びN-Boc-(4-フルオロ)フェニルアラニン(1.9 g、6.8 mmol)及びO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N,

N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (4.9 g、12.9 mmol) を無水DMF (20 mL) に溶解する。この反応混合物を0℃まで冷却し、次いでN-メチルモルホリン (0.75 mL、6.8 mmol) を添加する。この反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (75 mL) 及び水 (300 mL) を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc (3×150 mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカ (EtOAc/ヘキサン: 1:1) で精製し、3.6 g (92%収率) の所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃, δ): 7.72~7.58 (m, 3H)、7.44 (s, 1H)、7.40~7.22 (m, 2H)、7.15 (d, J=8.2 Hz, 1H)、7.10~6.98 (m, 2H)、6.82 (t, J=8.2 Hz, 2H)、5.88~5.64 (m, 1H)、4.82~4.50 (m, 1.5H)、4.18 (d, J=12.3 Hz, 0.5H)、3.58~3.44 (m, 3H)、3.42~3.30 (m, 1.5H)、3.08~3.72 (m, 10H)、2.68~2.45 (m, 2H)、2.40~2.18 (m, 1H)、1.70 (d, J=12.3 Hz, 0.5H)、1.35~1.25 (m, 1H)、1.30 (s, 9H); ¹³C NMR, δ 171.8、171.4、170.4、163.9、160.2、153.0、152.8、136.0、133.6、132.6、132.3、131.4、127.9、127.7、127.5、126.2、125.6、115.5、115.2、115.1、115.0、79.5、79.2、69.6、68.9、68.3、68.1、60.3、58.6、58.3、53.7、52.0、51.2、48.8、46.5、45.6、42.3、40.0、38.7、35.3、28.4。

【0638】

2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸 (64) の調製: LiOH (0.71 g、29.7 mmol) を、2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル、63、(3.6 g、5.9 mmol) のTHF/H₂O (2/1、60 mL) の冷溶液に添加する。反応混合物を一晩攪拌する。反応混合物を氷浴で冷却し、1MのHClでpHを3まで調整する。水層をEtOAc (3×100 mL) で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶液を減圧下で濃縮して、3.7 g (100%収率) の所望の生成物を得る。

【0639】

{1- (4-フルオロベンジル) -2- [2-メトキシメチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル) -ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -カルバミン酸tert-ブチルエステル (65) の調製: 2- {4- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸、64、(2.7 g、4.3 mmol) 及びPyBOP (2.9 g、5.6 mmol) の無水ジクロロメタン (15 mL) の冷溶液に、THF (4.4 mL、8.8 mmol) 及びトリエチルアミン (1.5 mL、10.7 mmol) 中の2Mのメチルアミン溶液を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (50 mL) 及び水 (200 mL) を添加し、有機層を分離する。水層をEtOAc (3×100 mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶液を減圧下で濃縮して、2.6 g (100%収率) の所望の生成物を得る。¹H NMR (CDCl₃, δ): 7.62~7.50 (m, 3H)、7.45 (s, 1H)、7.35~7.12 (m, 3H)、7.05~6.92 (m, 2H)、6.82~6.70 (m, 2H)、5.45 (dd, J=20.5、8.2 Hz, 0.5H)、4.75~4.45 (m, 1H)、4.05 (d, J=12.3 Hz, 0.5H)、3.5~3.20 (m, 1H)、3.20~3.08 (m, 1H)、3.08~2.98 (m, 1H)、2.92 (

s、8H)、2.84~2.64(m、2H)、2.55(br s、2H)、2.40~1.85(m、1H)、1.6(s、7H)、1.22(d、J=6.6Hz、7H) ; ^{13}C NMR、 δ 171.6、171.4、171.2、170.2、163.5、160.3、154.9、137.3、137.2、132.6、132.3、132.1、131.2、127.6、127.5、126.0、125.4、115.4、115.1、114.9、79.5、79.3、70.2、69.6、69.3、58.9、58.8、53.3、51.2、49.8、49.6、48.7、48.3、46.3、42.9、39.8、38.9、38.6、33.6、28.3、26.5、26.4、25.8、25.7。

【0640】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミドHCl (66) の調製: {1- (4-フルオロベンジル) 2- [2-メトキシメチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル) -ピペラジン-1-イル] -2オキソ-エチル} -カルバミン酸tert-ブチルエステル、65を、ジオキサン(60mL)中の4MのHClに溶解する。反応混合物を90分間攪拌し、次いで1, 2-ジクロロエタン(60mL)を添加する。溶液を減圧下で濃縮して、3.6g (98%収率) の所望の生成物を得る。

【0641】

次は、本発明のカテゴリ-Vの第1の態様を含む類似体の非限定例である。

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (4-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.33~7.09(m、8H)、4.77~4.20(m、2H)、3.58~3.38(m、3H)、3.30(s、3H)、3.25~2.70(m、9H)、2.67、2.64(2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC(O)}$ 、回転異性体)、2.20~1.65(m、1H) ; ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 173.0、172.5、170.3、169.0、165.9、162.6、162.2、161.7、138.8、138.0、134.0、133.7、133.3、133.2、132.3、131.8、131.5、129.9、129.8、117.5、117.3、117.2、117.1、71.9、71.0、59.9、59.7、55.3、52.6、52.4、43.6、40.1、38.6、37.9、35.3、26.3 ; MS m/z (ESI) : 491 (M+H、100)、493 (M+2+H、37)。

【0642】

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド ;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (3-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド ;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (2, 4-ジクロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド ;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド ;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -3- (2-クロロフェニル) -N-メチル-プロピオンアミド ;

2- {4- [2-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシ

シメチルーピペラジン-1-イル} - 3 - (3-クロロフェニル) - N-メチループロピオンアミド；

2 - {4 - [2-アミノ-3 - (4-クロロフェニル) - プロピオニル] - 3-メトキシシメチルーピペラジン-1-イル} - 3 - (4-クロロフェニル) - N-メチループロピオンアミド；

2 - {4 - [2-アミノ-3 - (4-クロロフェニル) - プロピオニル] - 3-メトキシシメチルーピペラジン-1-イル} - 3 - (2, 4-ジクロロフェニル) - N-メチループロピオンアミド；

2 - {4 - [2-アミノ-3 - (4-クロロフェニル) - プロピオニル] - 3-メトキシシメチルーピペラジン-1-イル} - 3 - N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド；

2 - {4 - [2-アミノ-3 - (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3-メトキシシメチルーピペラジン-1-イル} - 3 - (2-フルオロフェニル) - N-メチループロピオンアミド；

2 - {4 - [2-アミノ-3 - (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3-メトキシシメチルーピペラジン-1-イル} - 3 - (3-フルオロフェニル) - N-メチループロピオンアミド；

2 - {4 - [2-アミノ-3 - (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3-メトキシシメチルーピペラジン-1-イル} - 3 - (2-フルオロフェニル) - N-メチループロピオンアミド；

2 - {4 - [2-アミノ-3 - (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3-メトキシシメチルーピペラジン-1-イル} - 3 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - N-メチループロピオンアミド；及び

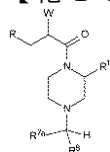
2 - {4 - [2-アミノ-3 - (4-フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3-メトキシシメチルーピペラジン-1-イル} - 3 - N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド。

【0643】

カテゴリーVの第2の態様は、次式を有する化合物に関する：

【0644】

【化187】



それらの第1の組は、式-NHC(O)Qを有するW単位に関し、式中、Rは本明細書にて上述されるような置換又は非置換アリール単位であり、R¹、R^{7a}、R⁸及びQの非限定例は、本明細書にて以下の表XVIに提供される。

【0645】

(發 XVI)

[illegible]

【 0 6 4 6 】

【表 1 4 - 2】

(表 X V I の続き)

番号	R ¹	Q	R ^{2a}	R ^{2b}
1390	エトキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1391	プロキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1392	メトキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1393	エトキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1394	メトキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1395	エトキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NH ₂	(4-クロロフェニル)メチル
1396	メトキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1397	エトキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1398	プロキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1399	メトキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1400	エトキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1401	メトキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1402	エトキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1403	メトキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1404	エトキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1405	プロキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1406	メトキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1407	エトキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1408	メトキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1409	エトキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1410	メトキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1411	エトキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1412	プロキシメチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1413	メトキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1414	エトキシエチル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1415	メトキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1416	エトキシプロピル	2-アミノピロリジン-5-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1417	メトキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1418	エトキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1419	プロキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1420	メトキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1421	エトキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1422	メトキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1423	エトキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1424	メトキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1425	エトキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1426	プロキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1427	メトキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1428	エトキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1429	メトキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1430	エトキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1431	メトキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1432	エトキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1433	プロキシメチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1434	メトキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1435	エトキシエチル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1436	メトキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1437	エトキシプロピル	THQ-3-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1438	メトキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1439	エトキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1440	プロキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1441	メトキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1442	エトキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1443	メトキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1444	エトキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	ナフチレン-2-イルメチル
1445	メトキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1446	エトキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル

【0 6 4 7】

【表 1 4 - 3】

(表 X V I の続き)

番号	R ¹	Q	R ^{2a}	R ^{2b}
1447	プロキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1448	メトキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1449	エトキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1450	メトキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1451	エトキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(3, 4-ジクロロフェニル)メチル
1452	メトキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1453	エトキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1454	プロキシメチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1455	メトキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1456	エトキシエチル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1457	メトキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル
1458	エトキシプロピル	ピロリジン-2-イル	-C(O)NHCH ₃	(4-クロロフェニル)メチル

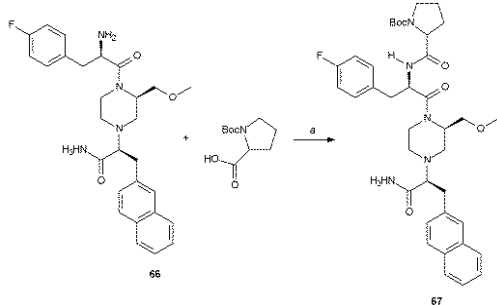
カテゴリー V の第 2 の態様の化合物を、このカテゴリーの第 1 の態様を含む化合物、例えば化合物 6 6 から出発して、本明細書にて以下のスキーム X V I I I に概要される手順によって適して調製できる。

【0 6 4 8】

(スキーム X V I I I)

【0 6 4 9】

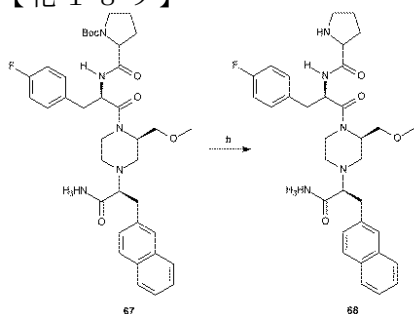
【化 1 8 8】



試薬及び条件：(a) WDC I、HOBT、NMM、DMF；0 °C、18 時間。

【0 6 5 0】

【化 1 8 9】



試薬及び条件：(b) 4 N の HCl、ジオキサン；室温、1 時間。

【0 6 5 1】

(実施例 1 8)

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-[2-メトキシメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド (6 8)

【0 6 5 2】

2-{1-(4-フルオロベンジル)-2-[2-メトキシメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチルカルバモイル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6 7) の調製：2-{4-[2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンイル]-3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド HCl、6 6、(0.36 g、0.55 mmol) 及び BOC-プロリン (0.13 g、0.6 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (0.2 g、1.1 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.1 g、0.7 mmol) を、無水 DMF (1.5 mL) 中に溶解する。反応混合物を 0℃ まで冷却し、次いで N-メチルモルホリン (0.5 mL、4.1 mmol) を添加する。反応混合物を冷蔵庫に一晩置く。EtOAc (25 mL) 及び水 (75 mL) を添加し、有機層を分離する。水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出する。全ての有機層を合わせ、水 (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、0.39 g の所望の生成物を得る。

【0 6 5 3】

ピロリジン-2-カルボン酸 {1-(4-フルオロベンジル)-2-[2-メトキシメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド (6 8) の調製：粗 2-{1-(4-フルオロベンジル)-2-[2-メトキシメチル-4-(1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチルカルバモイル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、6 7 を、ジオキサン (10 mL) 中の 4 M の塩化水素に溶解し、室温で 1 時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタン (10 mL) を添加する。溶媒を減圧下で除去して、生成物の粗塩化水素塩を得て、次いでそれを分取 HPLC によって精製し、0.22 g (54% 収率) の所望の生成物をトリフルオロアセテート塩として得る。少量の生成物を、NaHCO₃ で処理することによって遊離塩基に変換し、NMR スペクトルを得る。¹H NMR (CDCl₃, δ) : 7.80~7.60 (m, 4 H)、7.45~7.25 (m, 3 H)、7.18~7.00 (m, 2 H)、7.00~6.85 (m, 2 H)、6.32~6.28 (m, 0.5 H)、5.08~4.92 (m, 1 H)、4.78~4.69 (、0.5 H)、4.10 (d、J=13.0 Hz、0.5 H)、3.70~3.58 (m, 1 H)、3.58~3.15 (m, 8 H)、2.98~2.46 (m, 11 H)、2.28~2.15 (m, 0.5 H)、2.15~1.50 (m, 8 H)。HRFAB (ポジティブ) m/e 604.3299 (C₃₄H₄₂FN₅O₄ (M+H)⁺ についての計算値)、実測値 604.3292。

【0 6 5 4】

次は、カテゴリーVの種々の態様に従う他の化合物の非限定例である。

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド: ^1H NMR (CD_3OD , δ): 7.47~7.41 (m, 2H)、7.28~7.25 (m, 2H)、7.16~7.12 (m, 1H)、7.08~7.02 (m, 2H)、5.11 (t, $J=15.0\text{ Hz}$, 1H)、4.63 (br s, 0.5H)、4.25 (d, $J=13.5\text{ Hz}$, 0.5H)、3.95 (d, $J=12.9\text{ Hz}$, 0.5H)、3.74~3.66 (m, 0.5H)、3.58 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 0.5H)、3.47~3.40 (m, 0.5H)、3.38~3.30 (m, 1H)、3.32 (s, 3H)、3.26~3.17 (m, 4H)、3.02~2.89 (m, 6.5H)、2.80~2.68 (m, 4H)、2.53~2.46 (m, 1H)、2.12 (t, $J=11.1\text{ Hz}$, 0.5H)、1.70~1.51 (m, 2H)、1.46~1.31 (m, 3H)。HRFAB (ポジティブ) m/e 608.220664 ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についての計算値)、実測値 608.218817。

【0655】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロベンジル) -2-オキソ-エチル] アミド: ^1H NMR (CD_3OD , δ): 7.46~7.42 (m, 2H)、7.32~7.26 (m, 2H)、7.17~7.14 (m, 1H)、7.09~7.04 (m, 2H)、5.17 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H)、4.65 (br s, 0.5H)、4.27~4.23 (m, 2H)、4.0 (m, 0.5H)、3.80 (bs, 0.5H)、3.57 (t, $J=9.3\text{ Hz}$, 0.5H)、3.45~3.20 (m, 10H)、3.09~2.89 (m, 6H)、2.78~2.68 (m, 3H)、2.52~2.28 (m, 2H)、2.20~1.72 (m, 4H); HRFAB (ポジティブ) m/e 622.236314 ($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についての計算値)、実測値 622.234445。

【0656】

2- {4- [2- (2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ) -3- (4-フルオロフェニル) -プロピオニル] -3-メトキシ-メチルピペラジン-1-イル} -N-メチル-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド: ^1H NMR (CDCl_3 , δ): 8.08 (t, $J=6.7\text{ Hz}$, 1H)、7.74~7.64 (m, 3H)、7.40~7.25 (m, 3H)、7.10~7.04 (m, 2H)、6.95~6.88 (m, 2H)、4.98 (四重線, $J=6.7\text{ Hz}$, 1H)、4.84 (四重線, $J=6.7\text{ Hz}$, 1H)、4.68~4.58 (m, 1H)、4.18~4.12 (m, 1H)、3.65~3.55 (m, 1H)、3.46~3.30 (m, 4H)、3.28~3.20 (m, 3H)、2.95~2.70 (m, 5H)、2.78~2.60 (m, 5H)、2.58~2.45 (m, 2H)、2.20~2.02 (m, 2H)、1.65 (dd, $J=10.6, 3.99\text{ Hz}$, 1H)、1.25~1.22 (m, 4H); HRFAB (ポジティブ) m/e 592.3299 ($\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{FN}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についての計算値)、実測値 592.3354。

【0657】

{1- (4-フルオロベンジル) -2- [2-メトキシメチル-4- (1-メチルカルバモイル-2-ナフタレン-2-イル-エチル) -ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -カルバミン酸メチルエステル: ^1H NMR (CDCl_3 , δ): 7.75~7.6 (m, 3H)、7.58 (s, 1H)、7.50~7.42 (m, 2H)、7.42~7.38 (m, 1H)、7.08~7.00 (m, 2H)、6.90~6.82 (m, 2H)、5.55 (t, $J=8.2\text{ Hz}$, 0.5H)、4.82~4.68 (m, 1H)、4.62~4.55 (m, 0.5H)、4.15 (d, $J=13.0\text{ Hz}$, 0.5H)、3.58 (s, 2H)、3.52 (m, 2H)、3.43~3.28 (m, 3H)、

3. 28 ~ 3. 20 (m, 3H)、3. 15 (2H)、2. 98 ~ 2. 72 (m, 4H)、2. 72 ~ 2. 58 (m, 4H)、2. 58 ~ 2. 42 (m, 1H)、2. 32 ~ 2. 20 (m, 0. 5H)、2. 12 ~ 2. 00 (m, 0. 5H)、1. 60 (dd, J = 13. 0、2. 6 Hz、0. 5H) ; HR FAB (ポジティブ) m/e 565. 2826 ($C_{31}H_{37}FN_4O_5$ (M+H)⁺についての計算値)、実測値 565. 2806 ; 元素分析 : $C_{31}H_{37}FN_4O_5$ についての計算値。(1. 23 TFA) (MW. 704. 57) : C 57. 01%、H 5. 47%、N 7. 95%、実測値 : C 57. 03%、H 5. 33%、N 7. 97%。

【0658】

2 - {4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - プロピオニル] - 3 - メトキシメチル - ピペラジン - 1 - イル} - N - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド。¹H NMR (CDCl₃, δ) : 8. 08 ~ 7. 95 (m, 3H)、7. 88 (d, J = 9. 4 Hz、1H)、7. 70 ~ 7. 60 (m, 2H)、7. 52 (d, J = 9. 4 Hz、1H)、7. 48 ~ 7. 38 (m, 2H)、7. 21 (t, J = 4. 7 Hz、2H)、5. 28 ~ 5. 18 (m, 1H)、5. 15 ~ 4. 98 (m, 2H)、5. 02 (s, 3H)、4. 55 (d, J = 9. 4 Hz、0. 5H)、4. 28 (d, J = 9. 4 Hz、0. 5H)、4. 15 ~ 4. 05 (m, 1H)、3. 92 ~ 3. 05 (m, 12. 5H)、2. 85 ~ 2. 62 (m, 3H)、2. 20 (d, J = 7. 0 Hz、0. 5H)、2. 02 ~ 1. 95 (m, 1H)、1. 52 ~ 1. 40 (m, 5H) ; HR FAB (ポジティブ) m/e 593. 3139 ($C_{33}H_{41}FN_4O_5$ (M+H)⁺についての計算値)、実測値 593. 3157 ; 元素分析 : $C_{33}H_{41}FN_4O_5$ についての計算値、(1. 28 TFA) (MW. 738. 51) : C 57. 83%、H 5. 77%、N 7. 59%、実測値 : C 57. 83%、H 5. 70%、N 7. 77%。

【0659】

{1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - [2 - メトキシメチル - 4 - (1 - メチルカルバモイル - 2 - ナフタレン (naphthalen) - 2 - イル - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル} - カルバミン酸エチルエステル。¹H NMR (CDCl₃, δ) : 7. 72 ~ 7. 64 (m, 3H)、7. 5 (s, 1H)、7. 36 ~ 7. 30 (m, 2H)、7. 30 ~ 7. 26 (m, 1H)、7. 06 ~ 7. 02 (m, 2H)、6. 90 ~ 6. 72 (dt, J = 9. 8、2. 6 Hz、2H)、6. 33 (s, 0. 5H)、5. 50 ~ 5. 45 (m, 1H)、5. 25 (s, 3H)、4. 82 ~ 4. 60 (m, 1. 5H)、4. 20 ~ 3. 98 (m, 2H)、3. 58 ~ 3. 49 (m, 1H)、3. 48 ~ 3. 35 (m, 6H)、3. 30 ~ 3. 18 (m, 4H)、2. 96 ~ 2. 84 (m, 3H)、2. 75 ~ 2. 62 (m, 3. 5H)、2. 58 ~ 2. 44 (m, 1H)、2. 28 ~ 2. 20 (m, 0. 5H)、2. 12 ~ 1. 98 (m, 0. 5H)、1. 59 (d, J = 9. 8 Hz、0. 5H) ; HR FAB (ポジティブ) m/e 579. 2982 ($C_{32}H_{39}FN_4O_5$ (M+H)⁺についての計算値)、実測値 579. 2980 ; 元素分析 : $C_{32}H_{39}FN_4O_5$ についての計算値、(0. 95 TFA) (MW. 686. 61) : C 59. 29%、H 5. 86%、N 8. 16%、実測値 : C 59. 29%、H 5. 98%、N 8. 14%。

【0660】

2 - {4 - [2 - (2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - プロピオニル] - 3 - メトキシメチル - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - プロピオンアミド : ¹H NMR (CD₃OD、回転異性体を含む) δ 7. 55 ~ 7. 42 (m, 6H)、7. 29 (m, 2H)、5. 34 (t, 1H, J = 7. 6 Hz)、5. 00 ~ 4. 60 (m, 1H)、4. 35 ~ 4. 13 (m, 1H)、3. 93 ~ 3. 82 (m, 1H)、3. 65 (m, 2H)、3. 52、3. 50 (2つの一重線、3H、CH₃OCH₂、回転異性体)、3. 45 ~ 3. 05 (m, 8H)、2. 89、2. 85 (2つの一重線、3H、CH₃NHC(O)、回転異性体)

、2.68～2.16 (m、1H)、1.79、1.74、1.69 (3つの一重線、6H、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)； ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 173.2、173.0、172.5、171.9、171.3、165.5、162.4、162.2、161.9、137.8、137.0、134.3、134.1、134.0、133.0、132.9、132.8、132.4、130.1、129.9、119.9、117.0、116.8、116.5、72.7、72.1、70.0、59.8、59.7、58.5、54.4、52.6、52.4、52.0、50.8、43.4、39.8、39.2、38.0、35.1、35.0、26.4、24.6、24.3；MS m/z (ESI)：576 (M+H、100)、578 (M+2+H、37)。

【0661】

ピロリジン-2-カルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチルカルバモイル-エチル] -2-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロ-ベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド： ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.55～7.43 (m、6H)、7.29 (m、2H)、5.39 (t、1H、 $J=7.7\text{Hz}$)、5.06～4.58 (m、1H)、4.48 (t、1H、 $J=7.2\text{Hz}$)、4.40～4.22 (m、1H)、3.94～3.82 (m、2H)、3.67 (m、2H)、3.54、3.51 (2つの一重線、3H、 CH_3OCH_2 、回転異性体)、3.49 (m、2H)、3.24 (m、6H)、2.90、2.86 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.73～2.56 (m、2H)、2.27～2.01 (m、4H)； ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 172.5、171.8、171.7、169.4、169.1、164.4、162.8、162.0、137.9、137.0、134.0、133.7、132.7、132.6、132.2、132.1、129.8、129.6、116.7、116.5、116.4、116.3、72.3、71.7、70.7、61.1、59.6、59.5、54.4、52.1、52.0、51.9、51.8、50.5、50.0、47.5、43.3、39.6、39.3、38.2、34.8、31.4、31.3、26.2、26.1、25.1、25.0；MS m/z (ESI)：588 (M+H、100)、590 (M+2+H、37)。

【0662】

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチル-カルバモイル-エチル] -2-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロ-ベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド： ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.41～7.26 (m、6H)、7.17 (m、2H)、5.18 (t、1H、 $J=7.8\text{Hz}$)、4.83～4.38 (m、1H)、4.18～3.93 (m、1H)、3.72 (m、1H)、3.45 (m、2H)、3.36、3.35 (2つの一重線、3H、 CH_3OCH_2 、回転異性体)、3.24～2.89 (m、8H)、2.75、2.72 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.45～1.95 (m、1H)、1.74～1.43 (m、4H)； ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 173.0、172.4、172.2、171.6、171.0、170.5、165.5、162.4、162.2、138.3、137.4、134.2、132.9、132.8、132.7、132.4、130.0、129.9、117.1、116.8、116.5、72.4、71.7、71.0、59.8、59.7、54.7、52.5、52.4、52.0、50.6、43.6、40.1、39.1、37.9、36.7、35.1、26.4、13.9、13.8；MS m/z (ESI)：574 (M+H、100)、576 (M+2+H 37)。

【0663】

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 [2- {4- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチル-カルバモイル-エチル] -2-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル} -1- (4-フルオロ-ベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド： ^1H NMR

(CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.46~7.31 (m, 6H)、7.19 (dd, 2H, $J=15.6, 7.0\text{ Hz}$)、5.26 (m, 1H)、4.86~4.42 (m, 1H)、4.18~3.98 (m, 1H)、3.73 (m, 2H)、3.41、3.40 (2つの一重線、3H、 CH_3OCH_2 、回転異性体)、3.21~3.07 (m, 8H)、2.87 (m, 1H)、2.84、2.83 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.80、2.78 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{CH}_2-\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.43~1.97 (m, 1H)、1.80~1.61 (m, 4H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 172.9、172.3、172.1、171.4、169.8、165.5、162.2、138.3、137.4、134.2、133.0、132.9、132.7、132.4、130.0、129.9、117.0、116.8、116.5、113.6、72.5、71.8、71.0、59.7、54.7、52.4、52.0、50.7、44.1、43.6、40.1、39.1、37.9、35.1、33.2、26.4、13.7; MS m/z (ESI): 588 (M+H, 100)、590 (M+2+H, 37)。

【0664】

3-(4-クロロフェニル)-2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-メチルアミノプロピオニル]-3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル}-N-メチルプロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.32~7.08 (m, 8H)、4.65 (m, 1H)、4.27 (m, 1H)、3.57 (m, 2H)、3.26 (s, 3H)、3.25~2.84 (m, 8H)、2.69、2.68 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.64 (s, 3H)、2.44 (m, 1H)、2.09 (m, 1H)、1.31 (m, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 173.0、169.0、165.9、162.7、139.0、138.1、133.6、133.5、133.4、132.3、131.4、129.9、129.7、117.6、117.3、117.1、71.8、71.6、70.9、60.4、59.6、59.4、55.5、52.4、50.7、43.6、40.0、38.3、37.1、35.3、33.1、32.7、26.3; MS m/z (ESI): 505 (M+H, 100)、507 (M+2+H, 37)。

【0665】

3-(4-クロロフェニル)-N-(2-フルオロエチル)-2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-メチルアミノプロピオニル]-3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル}-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.40~7.17 (m, 8H)、4.75 (m, 1H)、4.56~4.29 (m, 2H)、3.70~3.26 (m, 8H)、3.38、3.35 (2つの一重線、3H、 CH_3OCH_2 、回転異性体)、3.07~2.92 (m, 4H)、2.77、2.72 (2つの一重線、3H、 $\text{CH}_3\text{NHC}(4\text{-F-Bn})\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、2.57 (m, 1H)、2.22 (m, 1H)、1.48 (m, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 172.8、168.8、139.0、133.6、133.4、133.3、132.3、131.3、129.8、117.6、117.3、84.6、82.4、71.7、70.9、60.5、59.4、55.5、51.8、43.7、41.2、41.0、40.1、38.2、34.7、33.1; MS m/z (ESI): 537 (M+H, 100)、539 (M+2+H, 37)。

【0666】

3-(4-クロロフェニル)-2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-2-メチルアミノプロピオニル]-3-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル}-N-(2,2-トリフルオロエチル)-プロピオンアミド: ^1H NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 7.42~7.03 (m, 8H)、4.75 (m, 1H)、4.19 (m, 1H)、4.83 (m, 2H)、3.54 (m, 2H)、3.35~3.16 (m, 2H)、3.22、3.21 (2つの一重線、3H、 CH_3OCH_2 、回転異性体)、3.10 (m, 1H)、3.93~2.76 (m, 5H)、2.61、2.58 (2つの一重線

、 3H 、 $\text{CH}_3\text{NHC}(4-\text{F}-\text{Bn})\text{C}(\text{O})$ 、回転異性体)、 2.38 (m、 1H)、 2.11 (m、 1H)、 1.30 (m、 1H)； ^{13}C NMR (CD_3OD 、回転異性体を含む) δ 173.5 、 168.8 、 165.9 、 162.7 、 138.9 、 138.7 、 133.6 、 133.5 、 133.4 、 132.3 、 131.4 、 129.8 、 128.0 、 124.3 、 117.6 、 117.3 、 117.0 、 113.3 、 71.6 、 71.0 、 70.8 、 60.4 、 59.5 、 59.4 、 55.4 、 52.6 、 51.4 、 51.2 、 43.9 、 41.5 、 41.0 、 40.1 、 38.2 、 35.1 、 34.1 、 33.1 ；MS m/z (ESI)： 573 ($\text{M}+\text{H}$ 、 100)、 575 ($\text{M}+2+\text{H}$ 、 37)。

【0667】

(製剤)

本発明はまた、本発明によるメラノコルチン受容体リガンドを含む、組成物又は製剤に関する。一般に、本発明の組成物は：

- a) 有効量の、本発明の1以上のメラノコルチン受容体リガンド；及び
- b) 1以上の製薬上許容できる賦形剤を含む。

【0668】

本発明の組成物は、通常は単位剤形で提供される。本発明の目的では、「単位剤形」は、有効量の1以上のメラノコルチン受容体リガンドを含むものとして本明細書では定義される。本発明の組成物は、実施形態の1つでは、約 1mg ～約 750mg の1以上のメラノコルチン受容体リガンドを含有し、他の実施形態では、組成物はそれぞれ、約 3mg ～約 500mg 、又は約 5mg ～約 300mg を含む。

【0669】

本発明の目的では、用語「賦形剤」及び「キャリア」は、本発明の説明全体を通じて交換可能に使用されており、これらの用語は、本明細書では、「安全且つ有効な医薬組成物の配合を実施する際に使用される成分」として定義される。

【0670】

配合者には、賦形剤が、主に安全で、安定で、機能的な医薬品の送達の際に役立つように使用されており、送達のための総合的なビヒクルの一部として機能するだけでなく、活性成分の受容体による効果的な吸収を達成するための手段としても機能することが理解される。賦形剤は、不活性充填剤と同様の単純且つ直接的な役割を果たしてもよく、又は本明細書で使用される賦形剤が、成分を確実に胃まで安全に送達するためのpH安定化システムもしくはコーティングの一部であってもよい。また、配合者は、本発明の化合物が高い細胞活性、薬物動態学的特性、並びに高い経口生物学的利用能を有するという事実の利点を活用することもできる。

【0671】

製薬上許容できる賦形剤又はその構成成分として働くことが可能な物質の非限定例は、糖類、とりわけラクトース、グルコース、及びスクロース、ソルビトール、マンニトール；デンプン類、とりわけコーンスターチ及び馬鈴薯デンプン；セルロース及びその誘導体、とりわけカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及びメチルセルロース；粉末状トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ステアリン酸及びステアリン酸マグネシウムのような固体滑沢剤；植物油；プロピレングリコール、グリセリン、及びポリエチレングリコール；寒天；アルギン酸；湿潤剤及び滑沢剤、とりわけラウリル硫酸ナトリウム；着色剤；着香剤；打錠剤；安定剤；酸化防止剤；防腐剤；発熱物質を含まない水；等張生理食塩水；並びに緩衝剤である。

【0672】

標準的な製薬処方技術は、レミントン (Remington) の薬学 (Pharmaceutical Sciences) (マック・パブリッシング・カンパニー (Mack Publishing Company)、ペンシルベニア州イーストン) の最新版、並びにペプチド及びタンパク質薬の送達 (Peptide and Protein Drug Delivery) (マーセル・デッカー (Marcel Dekker)、ニューヨーク、1991) に開示されている。本発明の組成物を製造するのに有用な剤形、又は本明細書の以下に

記載されるような使用方法と適合性の剤形は、次の参照文献に記載され、それらは全て本明細書に参考として組み込まれる：現代製薬（Modern Pharmaceuticals）、第9章及び第10章（バンカー・アンド・ローズ（Banker & Rhodes）編、1979）；リーバーマン（Lieberman）らの製薬剤形（Pharmaceutical Dosage Forms）：錠剤（Tablets）（1981）；及びアンセル（Ansel）の製薬剤形入門（Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms）、第2版（1976）；標準－放出注射可能な製品（Standard－Release Injectable Products）、J. シニア（J. Senior）及びM. ラッドムスク（M. Radomsk）編、インターファーム・プレス（Interpharm Press）；コロラド州デンヴァー（2000）。

【0673】

本発明は、さらに、ヒト又は高等哺乳類の通常の生理条件下で本明細書に記載の化合物を放出する、本発明の化合物の形態に関する。この態様の1つの組には、本明細書に記載された類似体の製薬上許容できる塩が含まれる。化合物自体が本明細書に記載の疾患過程を緩和する活性種であるので、配合者は、送達方式や賦形剤などと適合させる目的で、他の形態ではなく特定の塩の形態をした本発明の類似体を選択することができる。

【0674】

この態様に関連するのは、本発明の類似体の様々な前駆体又は「プロドラッグ」形態である。本発明の化合物を、それ自体は本明細書に記載のメラノコルチン受容体リガンドではないが、代わりに、ヒト又は高等哺乳類の体に送達されたときに、通常の体の機能、とりわけ胃や血清中に存在する酵素による触媒作用を受ける化学反応を起こす形態をした本発明の類似体である化学種として配合されることが望ましい場合があり、この化学反応によって親類似体が放出される。あるいは、前記「プロドラッグ」形態は、活性形態のメラノコルチン受容体リガンドを放出する変化を生じる前に、血液／脳関門を超えてもよい。用語「プロドラッグ」とは、生体内で活性医薬品に変化するこれらの種に関する。

【0675】

（使用方法）

本発明はまた、1以上のメラノコルチン受容体MC-3又はMC-4によって媒介又はメラノコルチン受容体によって調節される哺乳類の疾患又は症状を制御する方法に関し、この方法は、本発明による1以上のメラノコルチン受容体リガンドを含む有効量の組成物をヒト又は高等哺乳類に投与する工程を含む。

【0676】

本発明のメラノコルチン受容体リガンドは、複数の部位を制御できるように送達できるので、複数の病態を同時に調節することができる。MC-3又はMC-4受容体を刺激する拮抗物質又は作用物質によって影響される疾患の非限定例は、肥満症及びその他の体重疾患、とりわけ拒食症及び悪液質である。そのため本発明のメラノコルチン受容体リガンドを利用することは、体重疾患から生じる種々の疾患、病態、症状又は症候群、とりわけインスリン抵抗性、グルコース不耐性、2型糖尿病、冠状動脈疾患、血圧上昇、高血圧、異脂肪血症、癌（例えば、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、胆嚢癌、大腸癌）、月経不順、多毛症、不妊症、胆嚢疾患、拘束性肺疾患、睡眠時無呼吸症、痛風、変形性関節症、及び血栓塞栓疾患に影響する。

MC-3及びMC-4受容体リガンドはまた、行動、記憶（学習を含む）、循環器機能、炎症、敗血症、心臓性及び血液量減少性ショック、性的機能不全、ペニスの勃起、筋肉の萎縮、神経の成長及び修復、子宮内胎児成長などに関連する疾患の治療に有効である。

【0677】

本発明のメラノコルチン受容体リガンドは、別個の化学物質であるが、送達方法又は使用方法は、他の適した薬物送達システムと組み合わせることができる。例えば、本発明の化合物に有用な薬物送達技術は、生物関門を通じて輸送可能な活性分子に対する化合物の共役である（例えば、ツロコビッチ（Zlokovic）B. V. の薬学研究（Pharmaceutical Research）、第12巻、1395～1406ページ（1995）を参照）。具体的な例は、血液脳関門をまたぐ輸送を達成するために、本発明の化合物とインスリン断片とのカップリングを構築するものである（フクタ（Fukuta）M. らの薬学研究（Pharmaceutical R

es.) 第11巻、1681～1688ページ(1994年))。本発明の化合物に適した薬剤送達に関する技術の一般的な論評については、ツロコビッチ(Zlokovic) B. V. の薬学研究(Pharmaceutical Research)、第12巻、1395～1406ページ(1995)、並びにパルドリッジ(Pardridge) WM. 薬学的毒性(Pharmacol.Toxicol.)、第71巻、3～10ページ(1992)を参照のこと。

【0678】

(手順)

機能活性(インビトロプレスクリーニング)は、当該技術分野において既知の種々の方法を用いて評価できる。例えば、上記の引用(iv)にて記載されるような第2のメッセンジャーcAMPの測定、サイトセンサ・マイクロフィジオメータ(Cytosensor Microphysiometer)技術(ボイフィールド(Boyfield)ら、1996年)による評価、本発明の化合物を単独で用いる又は天然もしくは合成MSH-ペプチドを組み合わせて用いることによる評価。

【0679】

本発明の化合物は、その他のメラノコルチン受容体と比較して、MC-4及び/又はMC-3と優先的に(すなわち、選択的に)相互作用する。化合物をヒト又は他の動物に投与するときには、投与に随伴する副作用の数を最少限に抑えるために、選択性が特に重要になる。化合物のMC-3/MC-4選択性は、本明細書では、MC-3(EC_{50} -MC-3)/MC-4(EC_{50} -MC-4)受容体に関する化合物の EC_{50} に対する、MC-1受容体(「 EC_{50} -MC-1」)に関する化合物の EC_{50} の比率として定義され、 EC_{50} の値は前述のように測定される。その式は以下の通りである：

$$MC-3 \text{ 選択性} = [EC_{50} - MC-1] / [EC_{50} - MC-3]$$

$$MC-4 \text{ 選択性} = [EC_{50} - MC-1] / [EC_{50} - MC-4]$$

【0680】

本発明の目的では、受容体リガンド(類似体)は、上記の比率「MC-3選択性」が少なくとも約10であるときに、本明細書で「MC-3受容体に選択的」と定義される。他の処理、方法、又は組成物では、この値は、少なくとも約100であるが、本発明のさらに別の実施形態では、選択性は少なくとも約500である。

【0681】

化合物は、上記の比率「MC-3選択性」が少なくとも約10であるときに、「MC-4受容体に選択的」と定義される。他の処理、方法、又は組成物では、この値は、少なくとも約100であるが、本発明のさらに別の実施形態では、選択性は少なくとも約500である。

【0682】

「発明を実施するための最良の形態」において引用した全ての文書は、関連する部分において、参考として本明細書に組み込まれ、いかなる文書の引用も、本発明に関する先行技術であることの容認と考えられるべきではない。

本発明の特定の実施形態を例示し記載したが、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく他の様々な変更及び修正を実施できることが、当業者には自明であろう。したがって、本発明の範囲内にあるそのような全ての変更及び修正を、添付の特許請求の範囲で扱うものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 03/33402															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/495 A61K31/496 C07D241/08 C07D401/12 C07D295/18 C07D403/12																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K 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 practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, WPI Data																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 02/076947 A (SCHERING CO (US)) 3 October 2002 (2002-10-03) page 4, line 28 - line 33 claims 13,14,17-29; example 5 compounds 75, 87,74,83 and 88, table 1, pages 18-22</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 02/48124 A (HOFFMANN LA ROCHE AG (CH)) 20 June 2002 (2002-06-20) page 1, line 7; claims; examples 138,169,177-238</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 02/059108 A (ELI LILLY & CO (US)) 1 August 2002 (2002-08-01) page 3, line 24 - line 25 claims</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">----- -/-- -----</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 02/076947 A (SCHERING CO (US)) 3 October 2002 (2002-10-03) page 4, line 28 - line 33 claims 13,14,17-29; example 5 compounds 75, 87,74,83 and 88, table 1, pages 18-22	1-24	X	WO 02/48124 A (HOFFMANN LA ROCHE AG (CH)) 20 June 2002 (2002-06-20) page 1, line 7; claims; examples 138,169,177-238	1-24	X	WO 02/059108 A (ELI LILLY & CO (US)) 1 August 2002 (2002-08-01) page 3, line 24 - line 25 claims	1-24		----- -/-- -----	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	WO 02/076947 A (SCHERING CO (US)) 3 October 2002 (2002-10-03) page 4, line 28 - line 33 claims 13,14,17-29; example 5 compounds 75, 87,74,83 and 88, table 1, pages 18-22	1-24															
X	WO 02/48124 A (HOFFMANN LA ROCHE AG (CH)) 20 June 2002 (2002-06-20) page 1, line 7; claims; examples 138,169,177-238	1-24															
X	WO 02/059108 A (ELI LILLY & CO (US)) 1 August 2002 (2002-08-01) page 3, line 24 - line 25 claims	1-24															
	----- -/-- -----																
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.																	
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is 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(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle 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 "A" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 12 March 2004		Date of mailing of the international search report 21.09.04															
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cortés, J															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/33402

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/059107 A (ELI LILLY & CO (US)) 1 August 2002 (2002-08-01) the whole document	1-24
X	WO 02/059095 A (ELI LILLY & CO (US)) 1 August 2002 (2002-08-01) the whole document	1-24
X	WO 02/070511 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO (US)) 12 September 2002 (2002-09-12) the whole document	1-24
X	US 4 251 438 A (UPJOHN CO (US)) 17 February 1981 (1981-02-17) examples 8,9,11,12,15,19,20,22-25,30-35,69-74,76,77	1-5,18
X	WO 01/05331 A (ADHEREX TECHNOLOGIES INC (CA)) 26 July 2001 (2001-07-26) page 7, line 5 figure 13B	1-3,18, 21,24
X	EP 1 122 242 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD (JP)) 8 August 2001 (2001-08-08) claims; examples	1,18,21, 24
X	WO 00/66558 A (SCHERING CO (US)) 9 November 2000 (2000-11-09) claims; examples	1,18,22, 23
X	WO 02/079194 A (SCHERING CO (US)) 10 October 2002 (2002-10-10) claims; examples	1,18,22, 23
X	WO 98/52929 A (PFIZER LTD (US)) 26 November 1998 (1998-11-26) claims; examples	1,18,22, 23
X	WO 02/064576 A (CV THERAPEUTICS INC (US)) 22 August 2002 (2002-08-22) compounds in lines 6 and 18, page 57	1,18
X	WO 98/05292 A (SCHERING CO (US)) 12 February 1998 (1998-02-12) claims; examples	1,18
X	WO 96/31478 A (SCHERING CO (US)) 10 October 1996 (1996-10-10) claims; examples	1,18

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/33402

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YAMASHITA, TETSUSHI ET AL: "Synthesis and opiate activity of pseudo-tetrapeptides containing chiral piperazin-2-one and piperazine derivatives" XP002273240 retrieved from STN Database accession no. 128:102361 abstract & CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN (1997), 45(12), 1940-1944, -----</p>	1,2,4
X	<p>DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MOON, M. W. ET AL: "Piperazinone enkephalin analogs" XP002273241 retrieved from STN Database accession no. 96:211131 abstract & PEPT.: SYNTH., STRUCT., FUNCT., PROC. AM. PEPT. SYMP., 7TH (1981), 641-4. EDITOR(S): RICH, DANIEL H.;GROSS, ERHARD. PUBLISHER: PIERCE CHEM. CO., ROCKFORD, ILL., -----</p>	1-3,5
X	<p>DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; GROSZKOWSKI, STEFAN ET AL: "Synthesis of 1,4-bis(pyrrolidineacyl)piperazines, 1,4-bis(piperidineacyl)-2-methylpiperazine s and their quaternary salts" XP002273242 retrieved from STN Database accession no. 80:27206 abstract & ROCZNIKI CHEMII (1973), 47(6), 1277-80, -----</p>	1
P,X	<p>WO 03/009850 A (AMGEN INC (US)) 6 February 2003 (2003-02-06) page 6, line 22 - line 23 claims -----</p>	1-24
P,X	<p>WO 03/031410 A (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC (US)) 17 April 2003 (2003-04-17) page 1, line 5 claims -----</p>	1-24
P,X	<p>WO 02/085925 A (PROCTER & GAMBLE CO (US)) 31 October 2002 (2002-10-31) page 1, line 5; claims -----</p>	1-24
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/33402

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	WO 03/061660 A (ELI LILLY & CO (US)) 31 July 2003 (2003-07-31) the whole document -----	1-24
P,X	WO 03/022835 A (SCHERING CO (US)) 20 March 2003 (2003-03-20) claims; examples -----	1,18,21, 24
P,X	WO 03/035627 A (PFIZER INC (US)) 1 May 2003 (2003-05-01) claims 1-14; examples -----	1-3,18, 22,23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/33402

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: -
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 19-24 are directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☒ Claims Nos.: 1-3 (partly), 18-24 (partly)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3(partly), 4-17, 18-24(partly)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 19-24 are directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-3 (partly), 18-24 (partly)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT).

For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claims is impossible.

Consequently, the search has been restricted to compounds of the formulae i), ii), iii) and v) of claim 2 and the formulae of claims 4-11 as well as the piperazine derivatives of claims 12-17 which seem to be encompassed by the mentioned formulae.

Claims 1-3 and 18-24 have only been searched partly, i.e. only insofar they refer to the compounds of the above mentioned formulae.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3 (partly), 4-17, 18-24 (partly)
piperazine derivatives of formulae i), ii), iii) and v) of
claim 2 and claims 4-11

2. claims: 1-3 (partly), 18-24 (partly)
pyrrolidine derivatives of formula iv) of claim 2

3. claims: 1-3 (partly), 18-24 (partly)
piperidine derivatives of formulae vi) and vii) of claim 2

4. claims: 1-3 (partly), 18-24 (partly)
1,4-diazepanes of formula viii) of claim 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/33402

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02076947	A	03-10-2002	BR 0208150 A	02-03-2004
			CA 2441239 A1	03-10-2002
			CZ 20032538 A3	17-12-2003
			EP 1370528 A1	17-12-2003
			NO 20034169 A	18-11-2003
			SK 11662003 A3	02-03-2004
			WO 02076947 A1	03-10-2002
			US 2003105094 A1	05-06-2003
WO 0248124	A	20-06-2002	AU 2962602 A	24-06-2002
			BR 0116201 A	02-03-2004
			CA 2430601 A1	20-06-2002
			WO 0248124 A2	20-06-2002
			EP 1343775 A2	17-09-2003
			JP 2004519438 T	02-07-2004
			US 2002143020 A1	03-10-2002
WO 02059108	A	01-08-2002	CA 2431996 A1	01-08-2002
			CA 2432985 A1	01-08-2002
			EP 1370558 A1	17-12-2003
			EP 1368340 A1	10-12-2003
			JP 2004523529 T	05-08-2004
			JP 2004523530 T	05-08-2004
			WO 02059117 A1	01-08-2002
			WO 02059108 A1	01-08-2002
			US 2004092507 A1	13-05-2004
			US 2004082590 A1	29-04-2004
WO 02059107	A	01-08-2002	CA 2433025 A1	01-08-2002
			EP 1368339 A1	10-12-2003
			JP 2004521117 T	15-07-2004
			WO 02059107 A1	01-08-2002
WO 02059095	A	01-08-2002	CA 2432988 A1	01-08-2002
			EP 1358163 A1	05-11-2003
			JP 2004524297 T	12-08-2004
			WO 02059095 A1	01-08-2002
WO 02070511	A	12-09-2002	CA 2437594 A1	12-09-2002
			CA 2438272 A1	10-10-2002
			CA 2439691 A1	12-09-2002
			EP 1370211 A2	17-12-2003
			EP 1363898 A1	26-11-2003
			EP 1363631 A2	26-11-2003
			HU 0303484 A2	28-01-2004
			WO 02070511 A1	12-09-2002
			WO 02079146 A2	10-10-2002
			WO 02069905 A2	12-09-2002
			US 2003069169 A1	10-04-2003
			US 2003096827 A1	22-05-2003
			US 2003092732 A1	15-05-2003
US 4251438	A	17-02-1981	US 4593098 A	03-06-1986
WO 0105331	A	25-01-2001	AU 6000200 A	05-02-2001
			WO 0105331 A1	25-01-2001
EP 1122242	A	08-08-2001	AU 754529 B2	21-11-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/33402

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1122242	A	AU 5654499 A	10-04-2000
		BR 9914018 A	03-07-2001
		CA 2345146 A1	30-03-2000
		EP 1122242 A1	08-08-2001
		JP 3390744 B2	31-03-2003
		US 2004010037 A1	15-01-2004
		US 6673799 B1	06-01-2004
		CN 1129581 B	03-12-2003
		WO 0017163 A1	30-03-2000
		JP 2003137873 A	14-05-2003
		PL 346795 A1	25-02-2002
		RU 2221785 C2	20-01-2004
WO 0066558	A	09-11-2000	AU 4500900 A
			17-11-2000
			BR 0010304 A
			13-02-2002
			CA 2371583 A1
			09-11-2000
			CZ 20013940 A3
			17-04-2002
			EP 1175401 A1
			30-01-2002
			HU 0202867 A2
			28-01-2003
			JP 2002543185 T
			17-12-2002
			NO 20015366 A
WO 02079194	A	10-10-2002	03-01-2002
			PL 351388 A1
			07-04-2003
			SK 15692001 A3
			02-07-2002
			TR 200103214 T2
			21-03-2002
			WO 0066558 A1
			09-11-2000
			US 6391865 B1
			21-05-2002
			ZA 200108868 A
			27-01-2003
			BR 0208398 A
			15-06-2004
WO 9852929	A	26-11-1998	CA 2442227 A1
			10-10-2002
			CZ 20032636 A3
			17-12-2003
			EP 1373256 A1
			02-01-2004
			NO 20034311 A
			26-11-2003
			SK 11962003 A3
			02-03-2004
			WO 02079194 A1
			10-10-2002
			US 2003008877 A1
			09-01-2003
			US 2004157854 A1
WO 02064576	A	22-08-2002	12-08-2004
			AT 269852 T
			15-07-2004
			AU 7644998 A
			11-12-1998
			BR 9809648 A
			11-07-2000
			CA 2290501 A1
			26-11-1998
			DE 69824724 D1
			29-07-2004
			WO 9852929 A1
			26-11-1998
			EP 0983251 A1
			08-03-2000
WO 02064576	A	22-08-2002	HR 980267 A1
			28-02-1999
			JP 2000513024 T
			03-10-2000
			US 6514975 B1
			04-02-2003
			ZA 9804158 A
			19-11-1999
WO 02064576	A	22-08-2002	US 6573264 B1
			03-06-2003
			CA 2426535 A1
			22-08-2002
			EP 1339701 A1
			03-09-2003
			HU 0303552 A2
			28-04-2004
WO 02064576	A	22-08-2002	JP 2004518725 T
			24-06-2004
			NO 20031784 A
			23-04-2003
			NO 20031797 A
WO 02064576	A	22-08-2002	19-06-2003
			WO 02064576 A1
			22-08-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/33402

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02064576	A		US 2003216409 A1	20-11-2003
			US 2004029889 A1	12-02-2004
WO 9805292	A	12-02-1998	US 5889006 A	30-03-1999
			AT 233260 T	15-03-2003
			AU 724001 B2	07-09-2000
			AU 3899997 A	25-02-1998
			BR 9711119 A	23-11-1999
			CA 2261725 A1	12-02-1998
			CN 1232462 A ,B	20-10-1999
			CZ 9900366 A3	16-06-1999
			DE 69719354 D1	03-04-2003
			DE 69719354 T2	04-12-2003
			EP 0938483 A2	01-09-1999
			ES 2193391 T3	01-11-2003
			HK 1018776 A1	29-08-2003
			HU 9902827 A2	28-08-2000
			ID 18003 A	19-02-1998
			JP 2000501117 T	02-02-2000
			KR 2000029947 A	25-05-2000
			NO 990551 A	07-04-1999
			NZ 333801 A	28-04-2000
			PL 331534 A1	19-07-1999
			SK 15599 A3	13-03-2000
			TR 9900255 T2	21-07-1999
			WO 9805292 A2	12-02-1998
			US 6043255 A	28-03-2000
			ZA 9707011 A	06-02-1998
WO 9631478	A	10-10-1996	AU 719990 B2	18-05-2000
			AU 5527996 A	23-10-1996
			BR 9604787 A	07-07-1998
			CA 2217499 A1	10-10-1996
			CZ 9703165 A3	18-03-1998
			EP 0819121 A1	21-01-1998
			HU 9800456 A2	28-06-1999
			IL 117798 A	25-11-2001
			JP 3038017 B2	08-05-2000
			JP 10511981 T	17-11-1998
			NO 974610 A	08-12-1997
			NZ 306665 A	28-01-2000
			PL 322689 A1	16-02-1998
			SK 135597 A3	08-07-1998
			TW 462968 B	11-11-2001
			WO 9631478 A1	10-10-1996
			US 6214827 B1	10-04-2001
			US 5801175 A	01-09-1998
WO 03009850	A	06-02-2003	US 2003220324 A1	27-11-2003
			CA 2454903 A1	06-02-2003
			EP 1417190 A1	12-05-2004
			WO 03009850 A1	06-02-2003
WO 03031410	A	17-04-2003	WO 03031410 A1	17-04-2003
			US 2003158209 A1	21-08-2003
WO 02085925	A	31-10-2002	CA 2444599 A1	31-10-2002
			CZ 20032806 A3	18-02-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/33402

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02085925	A	EP 1390361 A2	25-02-2004
		NO 20034774 A	29-12-2003
		SK 13222003 A3	06-04-2004
		WO 02085925 A2	31-10-2002
		US 2003109556 A1	12-06-2003
WO 03061660	A	31-07-2003	WO 03061660 A1
			31-07-2003
WO 03022835	A	20-03-2003	CA 2459311 A1
			20-03-2003
			EP 1423381 A1
			02-06-2004
			WO 03022835 A1
			20-03-2003
			US 2004132736 A1
			08-07-2004
WO 03035627	A	01-05-2003	CA 2463272 A1
			01-05-2003
			EP 1438298 A1
			21-07-2004
			WO 03035627 A1
			01-05-2003
			US 2004034034 A1
			19-02-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	5/24	(2006.01)	A 6 1 P	5/24
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	15/06	(2006.01)	A 6 1 P	15/06
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	15/08
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/06
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/12
			C 0 7 M	7:00

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,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,EG,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,M N,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA ,ZM,ZW

(72)発明者 ティアン シンロン

アメリカ合衆国 4 5 0 4 0 オハイオ州 メーソン ノース マラード コーブ 4 3 9 2

(72)発明者 ウィースロウ アダム メーザー

アメリカ合衆国 4 5 0 4 0 オハイオ州 メーソン エメリー レイク レーン 3 6 8 0

(72)発明者 アニーオディル コルソン

アメリカ合衆国 4 5 4 0 オハイオ州 ラブランド キャリッジ ラン サークル 9 2 8 6

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC15 CC34 DD02 DD03 DD12 DD15 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC30 BC50 GA07 GA08 GA16 MA01 MA04

NA05 NA14 ZA02 ZA15 ZA22 ZA36 ZA42 ZA54 ZA59 ZA70

ZA75 ZA81 ZA94 ZA96 ZB11 ZB26 ZB35 ZC03 ZC31 ZC33

ZC35 ZC42

【要約の続き】

ソープチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シク

ロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、アリル、1-メチルアリル、2-メチルアリル、ブタ-2-エニル、及びプロパルギル (propargyl) から成る群から選択され； R^{7a} は、水素、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、及び $-CON(CH_3)_2$ から成る群から選択され； R^8 は、ベンジル、置換ベンジル、又はナフタレン-2-イルメチルである。