

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3676790号
(P3676790)

(45) 発行日 平成17年7月27日(2005.7.27)

(24) 登録日 平成17年5月13日(2005.5.13)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 K 5/062

C O 7 K 5/062

A 6 1 K 31/138

A 6 1 K 31/138

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/4168

A 6 1 K 31/4168

A 6 1 K 31/4174

A 6 1 K 31/4174

請求項の数 9 (全 166 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-271592 (P2003-271592)

(22) 出願日 平成15年7月7日(2003.7.7)

(62) 分割の表示 特願平11-504026の分割

原出願日 平成10年6月5日(1998.6.5)

(65) 公開番号 特開2004-67685 (P2004-67685A)

(43) 公開日 平成16年3月4日(2004.3.4)

審査請求日 平成15年8月1日(2003.8.1)

(31) 優先権主張番号 60/050,764

(32) 優先日 平成9年6月25日(1997.6.25)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 593141953

ファイザー・インク

アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー
ヨーク・イースト・42nd・ストリート
・235

(74) 代理人 100089705

弁理士 社本 一夫

(74) 代理人 100071124

弁理士 今井 庄亮

(74) 代理人 100076691

弁理士 増井 忠式

(74) 代理人 100075236

弁理士 栗田 忠彦

(74) 代理人 100075270

弁理士 小林 泰

最終頁に続く

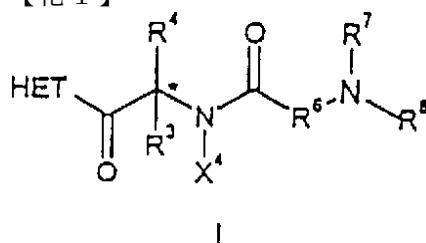
(54) 【発明の名称】 成長ホルモン分泌促進薬としてのジペプチド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

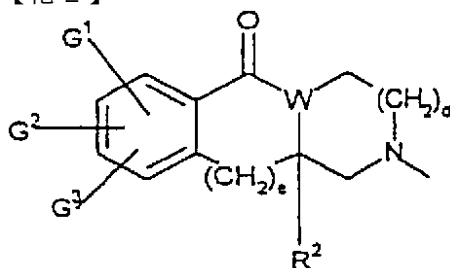
式

【化1】



(式中、H E Tは、

【化 2】



で示される複素環式残基であり；

d は、0、1 または 2 であり；

e は、1 または 2 であり；

W は、CH または N であり；

G^1 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、フェニル、カルボキシル、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルであって、1 個若しくはそれ以上のフェニル、1 個若しくはそれ以上のハロゲンまたは 1 個若しくはそれ以上のヒドロキシ基で独立して置換されていてよいもの、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルコキシであって、1 個若しくはそれ以上のフェニル、1 個若しくはそれ以上のハロゲンまたは 1 個若しくはそれ以上のヒドロキシ基で独立して置換されていてよいもの、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルチオ、フェノキシ、 $-\text{COO}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、N、N-ジ- $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルアミノ、 $-(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ アルケニルであって、1 個若しくはそれ以上のフェニル、1 個若しくはそれ以上のハロゲンまたは 1 個若しくはそれ以上のヒドロキシ基で独立して置換されていてよいもの、 $-(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ アルキニルであって、1 個若しくはそれ以上のフェニル、1 個若しくはそれ以上のハロゲンまたは 1 個若しくはそれ以上のヒドロキシ基で独立して置換されていてよいもの、 $-(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキルであって、1 個若しくはそれ以上の $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル基、1 個若しくはそれ以上のハロゲンまたは 1 個若しくはそれ以上のヒドロキシ基で独立して置換されていてよいもの、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルアミノカルボニル、またはジ- $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルアミノカルボニルであり；

G^2 および G^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルであって、1～3 個のハロ基で独立して置換されていてよいもの、および $-(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルコキシであって、1～3 個のハロ基で独立して置換されていてよいものから成る群より選択され；

R^2 は、水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $-(\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキル- $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル- A^1 または A^1 であり；

但し、 R^2 の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{OX}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$ 、 $-\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})A^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{X}^6)$ 、 CF_3 、 CN 、または 1 個、2 個若しくは 3 個の独立して選択されるハロ基で置換されていてよく；

R^3 は、 A^1 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ アルキル、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル- A^1 、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル- $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_5)$ アルキル- X^1 、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_5)$ アルキル、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_5)$ アルキル- $X^1 - (\text{C}_0 - \text{C}_5)$ アルキル- A^1 および $-(\text{C}_1 - \text{C}_5)$ アルキル- $X^1 - (\text{C}_1 - \text{C}_5)$ アルキル- $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ シクロアルキルから成る群より選択され；

但し、 R^3 の定義中のアルキル基は、 $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OX}^3$ 、1 個、2 個、3 個、4 個若しくは 5 個の独立して選択されるハロ基、または 1 個、2 個若しくは 3 個の独立して選択される $-\text{OX}^3$ 基で置換されていてよく；

X^1 は、O、 $\text{S}(\text{O})_m$ 、 $-\text{N}(\text{X}^2)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^2)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CX}^2=\text{CX}^2-$ 、 $-\text{N}(\text{X}^2)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{X}^2)-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり；

R^4 は、水素であり；

10

20

30

40

50

X^4 は、水素または $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

R^6 は $-C(CH_3)_2-$ であり；および

R^7 および R^8 は、それぞれ独立して、水素または置換されていてよい $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

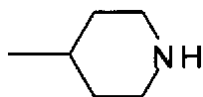
但し、 R^7 および R^8 の定義中の置換されていてよい $(C_1 - C_6)$ アルキルは、 A^1 、 $-C(O)O-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、1～5個のハロ基、1～3個のヒドロキシ基、1～3個の $-O-C(O)(C_1 - C_{10})$ アルキル基、または1～3個の $(C_1 - C_6)$ アルコキシ基で独立して置換されていてよく；もしくは

R^7 および R^8 は、一緒になって、 $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$ を形成することができ； 10

但し、 L は、 $C(X^2)(X^2)$ 、 $S(O)_m$ または $N(X^2)$ であり；または

R^6 、 R^7 、 R^8 およびこれらに囲まれた窒素原子が一緒になって

【化3】



を形成し；

それぞれの場合の A^1 は、独立して、 $(C_5 - C_7)$ シクロアルケニル；フェニル；酸素、硫黄および窒素から成る群より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有して 20
いてよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の4～8員環；および窒素、硫黄および酸素から成る群より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有してよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5員または6員環に縮合した、窒素、硫黄および酸素から成る群より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有してよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5員または6員環から成る二環式環系から成る群より選択され；

それぞれの場合の A^1 は、独立して、一方のまたは A^1 が二環式環系であるならば場合により両方の環上に最大3個までの置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基は、独立して、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 OCF_2H 、 CF_3 、 CH_3 、 OCH_3 、 $-OX^6$ 、 $-C(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-C(O)OX^6$ 、オキソ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ニトロ、シアノ、ベンジル、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、1H-テトラゾール-5-イル、フェニル、フェノキシ、フェニルアルキルオキシ、ハロフェニル、メチレンジオキシ、 $-N(X^6)(X^6)$ 、 $-N(X^6)C(O)(X^6)$ 、 $-S(O)_2N(X^6)(X^6)$ 、 $-N(X^6)S(O)_2$ -フェニル、 $-N(X^6)S(O)_2X^6$ 、 $-CONX^{11}X^{12}$ 、 $-S(O)_2NX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6S(O)_2X^{12}$ 、 $-NX^6CONX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6S(O)_2NX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6C(O)X^{12}$ 、イミダゾリル、チアゾリルおよびテトラゾリルから成る群より選択され、但し、 A^1 がメチレンジオキシで置換されていてよいならば、それは、1個のメチレンジオキシでしか置換されることができないという条件付きであり； 30

但し、 X^{11} は、水素または置換されていてよい $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

X^{11} について定義された置換されていてよい $(C_1 - C_6)$ アルキルは、フェニル、 40
フェノキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、1～5個のハロ基、1～3個のヒドロキシ基、1～3個の $(C_1 - C_{10})$ アルカノイルオキシ基、または1～3個の $(C_1 - C_6)$ アルコキシ基で独立して置換されていてよく；

X^{12} は、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、フェニル、チアゾリル、イミダゾリル、フリルまたはチエニルであり、但し、 X^{12} が水素でない場合、基 X^{12} は、Cl、F、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよいという条件付きであり；または

X^{11} および X^{12} は、一緒になって、 $-(CH_2)_r-L^1-(CH_2)_r-$ を形成し；

L^1 は、 $C(X^2)(X^2)$ 、 O 、 $S(O)_m$ または $N(X^2)$ であり；

それぞれの場合の r は、独立して、1、2 または 3 であり；

それぞれの場合の X^2 は、独立して、水素、置換されていてよい ($C_1 - C_6$) アルキルまたは置換されていてよい ($C_3 - C_7$) シクロアルキルであり、但し、 X^2 の定義中の置換されていてよい ($C_1 - C_6$) アルキルおよび置換されていてよい ($C_3 - C_7$) シクロアルキルは、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(O)OX^3$ 、1～5 個のハロ基、または 1～3 個の OX^3 基で独立して置換されていてよく；

それぞれの場合の X^3 は、独立して、水素または ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

それぞれの場合の X^6 は、独立して、水素、置換されていてよい ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) ハロゲン化アルキル、置換されていてよい ($C_3 - C_7$) シクロアルキル、($C_3 - C_7$) ハロゲン化シクロアルキルであり、但し、 X^6 の定義中の置換されていてよい ($C_1 - C_6$) アルキルおよび置換されていてよい ($C_3 - C_7$) シクロアルキルは、($C_1 - C_4$) アルキル、ヒドロキシ、($C_1 - C_4$) アルコキシ、カルボキシル、 $CONH_2$ 、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、カルボン酸 ($C_1 - C_4$) アルキルエステルまたは 1H-テトラゾール-5-イルで独立して一または二置換されていてよく；または

1 個の原子上に 2 個の X^6 基があり、両方の X^6 が独立して ($C_1 - C_6$) アルキルである場合、それら 2 個の ($C_1 - C_6$) アルキルは、結合していてよく、それら 2 個の X^6 基が結合している原子と一緒にあって、酸素、硫黄または NX^7 を環メンバーとして有していてよい 4～9 員環を形成していてよく；

X^7 は、水素、またはヒドロキシで置換されていてよい ($C_1 - C_6$) アルキルであり；そして

それぞれの場合の m は、独立して、0、1 または 2 であり；

但し、 X^6 および X^{12} は、 $C(O)X^6$ 、 $C(O)X^{12}$ 、 $S(O)_2X^6$ または $S(O)_2X^{12}$ の形で $C(O)$ または $S(O)_2$ に結合した場合、水素ではありえないという条件付きである)

を有する化合物またはその立体異性体混合物、そのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、または該化合物、混合物、もしくは異性体の薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2】

R^4 が、水素であり； X^4 が水素であり；

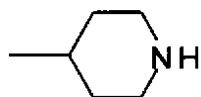
R^6 が $-C(CH_3)_2-$ であり；

R^7 が水素または ($C_1 - C_3$) アルキルであり；もしくは

R^8 が水素、または 1 個若しくは 2 個のヒドロキシ基で置換されていてよい ($C_1 - C_3$) アルキルであり；または

R^6 、 R^7 、 R^8 およびこれらに囲まれた窒素原子が一緒になって

【化 4】



を形成する；

請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体混合物、そのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、または該化合物、混合物、もしくは異性体の薬学的に許容しうる塩。

【請求項 3】

R^6 が $-C(CH_3)_2-$ であり；そして

R^3 が、チエニル- CH_2-O-CH_2- 、ピリジル- CH_2-O-CH_2- 、チアゾリル- CH_2-O-CH_2- 、1-インドリル- CH_2- 、2-インドリル- CH_2- 、3-インドリル- CH_2- 、1-ナフチル- CH_2- 、2-ナフチル- CH_2- 、1-ベンズイミダゾリル- CH_2- 、2-ベンズイミダゾリル- CH_2- 、フェニル- ($C_1 - C$

10

20

30

40

50

4) アルキル、2-ピリジル- ($C_1 - C_4$) アルキル-、3-ピリジル- ($C_1 - C_4$) アルキル-、4-ピリジル- ($C_1 - C_4$) アルキル-、フェニル- $CH_2 - S - CH_2 -$ 、チエニル- ($C_1 - C_4$) アルキル-、フェニル- ($C_0 - C_3$) アルキル- $O - CH_2 -$ 、フェニル- $CH_2 - O -$ フェニル- $CH_2 -$ 、フェニル- $O - CH_2 - CH_2 -$ および3-ベンゾチエニル- $CH_2 -$ から成る群より選択され；

但し、 R^3 について定義の基の1個または複数のアリール部分が、それぞれ、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、メチレンジオキシ、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCF_2H および CF_3 から成る群より独立して選択される請求項2に記載の化合物またはその立体異性体混合物、そのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、または該化合物、混合物、もしくは異性体の薬学的に許容しうる塩。

10

【請求項4】

R^4 が水素であり；

R^6 が- $C(CH_3)_2 -$ であり；

R^7 および R^8 が、それぞれ水素であり；そして

R^3 が、3-インドリル- $CH_2 -$ 、1-ナフチル- $CH_2 -$ 、2-ナフチル- $CH_2 -$ 、フェニル- ($C_1 - C_4$) アルキル-、2-ピリジル- ($C_1 - C_4$) アルキル-、3-ピリジル- ($C_1 - C_4$) アルキル-、4-ピリジル- ($C_1 - C_4$) アルキル-、フェニル- $CH_2 - S - CH_2 -$ 、チエニル- ($C_2 - C_4$) アルキル-、フェニル- ($C_0 - C_3$) アルキル- $O - CH_2 -$ 、3-ベンゾチエニル- $CH_2 -$ 、チエニル- $CH_2 - O - CH_2 -$ 、チアゾリル- $CH_2 - O - CH_2 -$ 、ピリジル- $CH_2 - O - CH_2 -$ およびフェニル- $O - CH_2 - CH_2 -$ から成る群より選択され；

20

但し、 R^3 について定義の基の1個または複数のアリール部分が、それぞれ、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、メチレンジオキシ、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCF_2H および CF_3 から成る群より独立して選択される請求項3に記載の化合物またはその立体異性体混合物、そのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、または該化合物、混合物、もしくは異性体の薬学的に許容しうる塩。

【請求項5】

R^3 が、フェニル- $CH_2 - O - CH_2 -$ 、フェニル- $CH_2 - S - CH_2 -$ 、ピリジル- $CH_2 - O - CH_2 -$ 、チエニル- $CH_2 - O - CH_2 -$ 、チアゾリル- $CH_2 - O - CH_2 -$ 、フェニル- (CH_2) $_3 -$ または3-インドリル- $CH_2 -$ であり；

30

ここにおいて、置換基 R^3 を有する炭素原子は、(R) 立体配置を有し；

但し、 R^3 について定義の基のアリール部分が、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_2H 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より独立して選択され；そして

R^6 が- $C(CH_3)_2 -$ である；

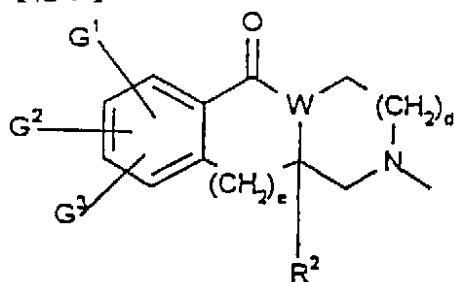
請求項4に記載の化合物またはその立体異性体混合物、そのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、または該化合物、混合物、もしくは異性体の薬学的に許容しうる塩。

40

【請求項6】

HETが

【化 5】



である請求項 5 に記載の化合物またはその立体異性体混合物、そのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、または該化合物、混合物、もしくは異性体の薬学的に許容しうる塩。

【請求項 7】

W が N であり； d が 1 であり； e が 0 または 1 であり；

R² が、水素、(C₁ - C₅) アルキルまたは -(C₀ - C₂) アルキル-(C₃ - C₈) シクロアルキルであり；

但し、R² の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基が、1 個、2 個または 3 個のフルオロ基で置換されていてよく；

G¹ が、水素、ハロ、ヒドロキシ、-(C₁ - C₂) アルキルであって、1 ~ 3 個のハロ基で独立して置換されていてよいもの、または-(C₁ - C₂) アルコキシであって、1 ~ 3 個のハロ基で独立して置換されていてよいものであり；

G² が、水素、ハロ、ヒドロキシ、-(C₁ - C₂) アルキルであって、1 ~ 3 個のハロ基で独立して置換されていてよいもの、または-(C₁ - C₂) アルコキシであって、1 ~ 3 個のハロ基で独立して置換されていてよいものであり；そして

G³ が水素である請求項 6 に記載の化合物またはその立体異性体混合物、そのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、または該化合物、混合物、もしくは異性体の薬学的に許容しうる塩。

【請求項 8】

R² が、水素、または 1 ~ 3 個のフルオロ基で置換されていてよい (C₁ - C₃) アルキルであり；

R³ が、3-インドリル-CH₂ -, フェニル-(CH₂)₃ -, フェニル-CH₂ -O-CH₂ - およびチアゾリル-CH₂ -O-CH₂ - から成る群より選択され、但し、R³ について定義された基のアリール部分が 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、メチレンジオキシ、F、Cl、CH₃、OCH₃、OCF₃、OCF₂H および CF₃ から成る群より選択され；そして

G¹、G² および G³ が、それぞれ独立して、水素、Cl または F である請求項 7 に記載の化合物またはその立体異性体混合物、そのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、または該化合物、混合物、もしくは異性体の薬学的に許容しうる塩。

【請求項 9】

化合物が、2-アミノ-N-[1-(R)-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキソ-2-(9-オキソ-1, 2, 4a, 9-テトラヒドロ-4H-3, 9a-ジアザフルオレン-3-イル)-エチル]-2-メチルプロピオンアミドである請求項 8 に記載の化合物、または該化合物の薬学的に許容しうる塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、成長ホルモン分泌促進薬であり、しかも骨粗鬆症および／または虚弱の治療および予防に有用であるジペプチド化合物に関する。

【0002】

発明の背景

下垂体から分泌される成長ホルモン（GH）は、成長しうる体組織全ての成長を刺激する。更に、成長ホルモンは、身体の代謝過程への次の基本的な作用を有することが知られている。

【0003】

1. ほとんど全ての体細胞での増加したタンパク質合成速度；
2. 体細胞での減少した炭水化物利用速度；および
3. 増加した遊離脂肪酸代謝およびエネルギーのための脂肪酸利用。

【0004】

成長ホルモンの欠損は、様々な医学的障害を引起こす。子供の場合、それは小人症を引起こす。成人の場合、後天性GH欠損症の結末には、除脂肪体重の激減および全体脂肪の、特に体幹部での随伴増加が含まれる。減少した骨格筋および心筋の量および筋力は、運動能力を有意に低下させる。骨密度も減少する。外因性成長ホルモンの投与は、代謝変化の多くを逆転させることが示されている。治療の更に別の利点には、LDLコレステロールの減少および向上した心理的満足状態が含まれている。

10

【0005】

増加した成長ホルモンレベルが望まれる場合、その課題は、概して、外因性成長ホルモンを与えることによってまたは成長ホルモン生産および／または放出を刺激する薬剤を投与することによって解決された。どちらの場合も、化合物のペプチジル種は、注射によって投与される必要がある。最初は、成長ホルモン源は、死体からの下垂体抽出物であった。これは、高価な製品をもたらし、しかも、下垂体の源に関係した疾患を成長ホルモン受容者に伝播することがある危険をもちいた（例えば、ヤーコプークロイツフェルト病）。最近、組換え体成長ホルモンが入手可能になって、疾患伝播の危険はもはや全くなかったが、それはなお、注射または鼻腔内噴霧によって与えられるべき極めて高価な製品である。

20

【0006】

大部分のGH欠損症は、GHの下垂体合成の根本的な欠損ではなく、GH放出の欠損によって引起こされる。したがって、血清GHレベルを正常にするための別の戦略は、ソマトロピンを産生する腺下垂体細胞からのその放出を刺激することによる。GH分泌を増加させることは、脳および視床下部の種々の神経伝達系を刺激するまたは阻害することによって達成できる。結果として、下垂体GH分泌を刺激する合成成長ホルモン放出薬の開発が続けられており、それには、高価で且つ不便なGH置換療法にまさるいくつかの利点がありうる。生理的調節経路に沿って作用することにより、最も望ましい薬剤は、拍動性GH分泌を刺激すると考えられ、外因性GH投与の望ましくない副作用に関係していた過度のGHレベルは、そのままの負のフィードバックループによって避けられると考えられる。

30

【0007】

GH分泌の生理学および薬理的刺激物質には、アルギニン、L-3, 4-ジヒドロキシフェニルアラニン（L-DOPA）、グルカゴン、バソプレシン、およびインスリンに誘発される低血糖症、並びに睡眠および運動などの活動が含まれ、これらは、何等かの方法で視床下部に作用することによって間接的に成長ホルモンを下垂体から放出させて、おそらくは、ソマトスタチン分泌を減少させるかまたは、既知の分泌促進薬である成長ホルモン放出因子（GHRF）若しくは未知の内因性成長ホルモン放出ホルモンまたはこれら全ての分泌を増加させる。

40

【0008】

肥満症は、糖尿病の主な危険因子であり、NIDDM患者の大部分は肥満である。どちらの状態も、高い循環インスリンレベルおよび抑制されたGHレベルを特徴とする。GH欠損成人（Jorgensen, J.O.L., ら, Lancet 1:1221(1989)）、肥満女性（Richelsen, B., ら, Am J Physiol, 266:E211(1994)）および年配者（Rudman, D., ら, Horm Res 36 (補遺 1):73(1991)）のGH治療は、除脂肪体重、肝臓および筋肉量を増加させるが、脂肪量

50

を減少させることが分かっている。したがって、肥満症のGH療法は、GHの催糖尿病作用がなければ興味深いと考えられる。

【0009】

外因性GH投与に代わるものは、内因性GH分泌を刺激する療法である。GHの実質的な下垂体予備が、下垂体完全GH欠損症患者および年配者で存在するので、減少した血清GHレベルは分泌減退によることが分かっている。

【0010】

いくつかの臨床的状态（肥満症、老化、グルココルチコイド抑制）でのGHの分泌減退は、GHRHによる刺激に対して比較的抵抗性である（Gertz, B.J., ら, J Clin Endocrinol Metab, 79:745(1994); Arvat, E., ら, J Clin Endocrinol Metab, 79:1440(1994); Maccario, M., ら, Metabolism, 44:134(1995)）。対照的に、これら患者でのGHRPの投与またはGHRHおよびGHRPの組合せ投与は、強いGH応答を引起すことがありうる（Aloi, J.A., ら, J Clin Endocrinol Metab, 79:943;(1994)）。GHRPの単一投薬実験は、循環インスリンまたはグルコースレベルへの急性作用がないことを示している。インスリンおよびグルコースは、概して、好ましくない変化の不存在を証明することを除いて、慢性の実験において観察されていない（Jacks, T., ら, J Endocrinol. 143:399(1993)）。

【0011】

本発明より前には、血糖調節を改善するためのGHRPまたはGHRP模擬体の使用は、具体的に調べられていない。本発明の式Iの化合物の投与を含む哺乳動物のインスリン抵抗性を治療する方法は、GHRPへのGH分泌応答が可能な機能性視床下部下垂体軸を有するおよびインスリンを分泌可能な膵β細胞を有する患者で選択的に行なわれる。

【0012】

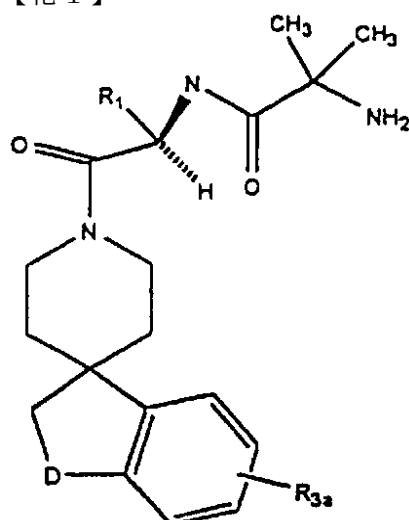
GRFに関係した類似のペプチジル化合物または米国特許第4,411,890号のペプチドなどの内因性成長ホルモンの放出を刺激する他の化合物が開発されている。これらペプチドは、成長ホルモンよりかなり小さいが、種々のプロテアーゼになお感受性である。大部分のペプチドと同様、それらの経口の生物学的利用能の可能性は低い。

【0013】

WO94/13696号は、成長ホルモンの放出を促進するいくつかのスピロペリジンおよび類似体に関する。そこで記載されている好ましい化合物は、下記の一般的な構造を有する。

【0014】

【化1】

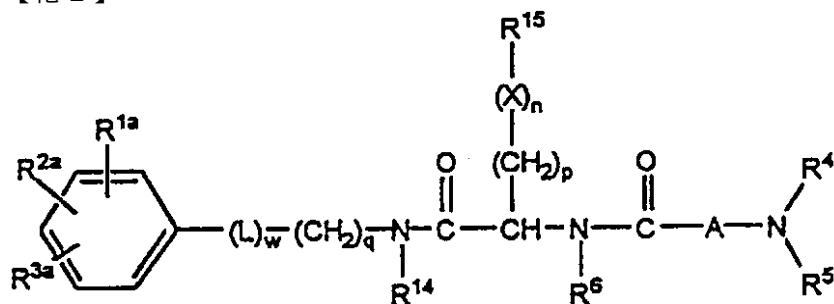


【0015】

WO94/11012号は、成長ホルモンの放出を促進するいくつかのジペチドに関する。これらジペチドは、一般的な構造

【0016】

【化2】



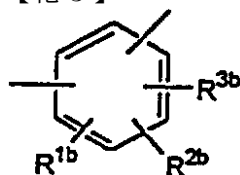
10

【0017】

(式中、Lは、

【0018】

【化3】



【0019】

である)

を有する。

WO94/11012号およびWO94/13696号の化合物は、副甲状腺ホルモンまたはビスリン酸塩との組合せでの骨粗鬆症の治療で有用であると報告されている。

【0020】

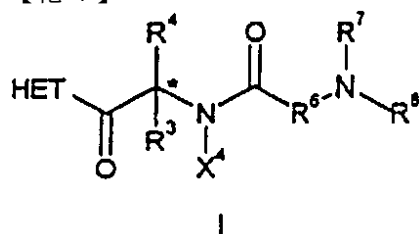
PCT公開WO97/09060号は、哺乳動物のインスリン抵抗性の治療における成長ホルモン放出ホルモンまたは機能性類似体の使用を開示している。

発明の要旨

本発明は、式

【0021】

【化4】



【0022】

(式中、HETは、

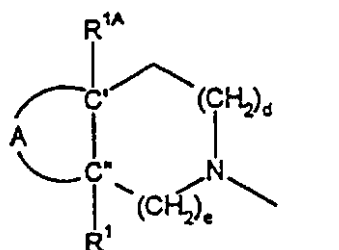
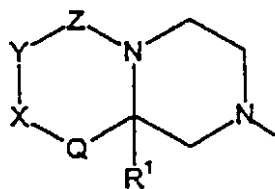
【0023】

20

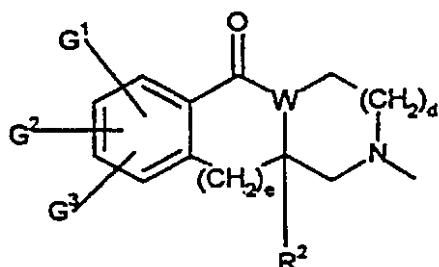
30

40

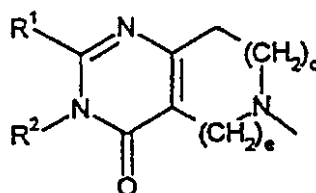
【化 5】



10



および



【 0 0 2 4 】

から成る群より選択される複素環式残基であり；

d は、 0 、 1 または 2 であり；

e は、1 または 2 であり；

A は二価の基であって、

$$-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$$
$$-NR^2-S(O)_2-NR^2-$$
$$-O-C(O)-\bar{N}R^2-$$
$$-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-,$$
$$-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-$$
$$-C(O)-NR^2-C(R^9R^{10})-$$
$$-C(R^9R^{10})-NR^2-C(O)-,$$
$$-C(R^9R^{10}) - C(R^9R^{10}) - C(R^9R^{10}) -$$
$$-S(O)_2 - C(R^9R^{10}) - C(R^9R^{10}) -$$
$$-C(R^9R^{10})-O-C(O)-,$$
$$-\text{C}(\text{R}^9\text{R}^{10})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^9\text{R}^{10})-$$
$$-NR^2-C(O)-C(R^9R^{10})-$$
$$-O-C(O)-C(R^9R^{10})-$$
$$-C(R^9R^{10})-C(O)-NR^2-$$
$$-C(O)-NR^2-C(O)-$$
$$-C(R^9R^{10})-C(O)-O-$$
$$-C(O) - NR^2 - C(R^9R^{10}) - C(R^9R^{10}) -$$
$$-C(O) - O - C(R^9 R^{10}) -$$
$$= C_1(B^9 B^{10}) = C_2(B^9 B^{10}) = C_3(B^9 B^{10}) = C_4(B^9 B^{10}) =$$
$$= S(O)_{\alpha} = NR^2 - C(B^9 B^{10}) = C(B^9 B^{10}) =$$
$$-C_1(R^9R^{10}) - C_2(R^9R^{10}) - NR^2 - C_3(O) -$$
$$-C_1(B^9 B^{10}) - C_2(B^9 B^{10}) - O - C_3(O) -$$
$$-N B^2 - C(O) = C(B^9 B^{10}) = C(B^9 B^{10}) =$$
$$= \mathbf{N} \mathbf{B}^2 = \mathbf{S} \cdot (\mathbf{O})_2 = \mathbf{C} \cdot (\mathbf{B}^9 \mathbf{B}^{10}) = \mathbf{C} \cdot (\mathbf{B}^9 \mathbf{B}^{10}) =$$
$$-Q = C_1(Q) = C_1(B^9 B^{10}) = C_1(B^9 B^{10}) =$$
$$-C_1(R^9R^{10}) - C_2(R^9R^{10}) - C_3(0) - NR^2 -$$
$$= C_1(R^9 R^{10}) = C_1(R^9 R^{10}) = C_1(O) = \dots$$

30

40

50

$-C(R^9R^{10})-NR^2-C(O)-O-$
 $-C(R^9R^{10})-O-C(O)-NR^2-$
 $-C(R^9R^{10})-NR^2-C(O)-NR^2-$
 $-NR^2-C(O)-O-C(R^9R^{10})-$
 $-NR^2-C(O)-NR^2-C(R^9R^{10})-$
 $-NR^2-S(O)_2-NR^2-C(R^9R^{10})-$
 $-O-C(O)-NR^2-C(R^9R^{10})-$
 $-C(O)-N=C(R^{11})-NR^2-$
 $-C(O)-NR^2-C(R^{11})=N-$
 $-C(R^9R^{10})-NR^{12}-C(R^9R^{10})-$
 $-NR^{12}-C(R^9R^{10})-$
 $-NR^{12}-C(R^9R^{10})-C(R^9R^{10})-$
 $-C(O)-O-C(R^9R^{10})-C(R^9R^{10})-$
 $-NR^2-C(R^{11})=N-C(O)-$
 $-C(R^9R^{10})-C(R^9R^{10})-NR^{12}-$
 $-C(R^9R^{10})-NR^{12}-$
 $-N=C(R^{11})-NR^2-C(O)-$
 $-C(R^9R^{10})-C(R^9R^{10})-NR^2-S(O)_2-$
 $-C(R^9R^{10})-C(R^9R^{10})-S(O)_2-NR^2-$
 $-C(R^9R^{10})-C(R^9R^{10})-C(O)-O-$
 $-C(R^9R^{10})-S(O)_2-C(R^9R^{10})-$
 $-C(R^9R^{10})-C(R^9R^{10})-S(O)_2-$
 $-O-C(R^9R^{10})-C(R^9R^{10})-$
 $-C(R^9R^{10})-C(R^9R^{10})-O-$
 $-C(R^9R^{10})-C(O)-C(R^9R^{10})-$
 $-C(O)-C(R^9R^{10})-C(R^9R^{10})-$ および
 $-C(R^9R^{10})-NR^2-S(O)_2-NR^2-$

10

20

から成る群より選択される基であり、但し、上記の基の左手側はC"に連結し、上記の基の右手側はC'に連結していて；

Qは、共有結合またはCH₂であり；

30

Wは、CHまたはNであり；

Xは、CR⁹R¹⁰、C=CH₂またはC=Oであり；

Yは、CR⁹R¹⁰、OまたはNR²であり；

Zは、C=O、C=SまたはS(O)₂であり；

G¹は、水素、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、フェニル、カルボキシル、
 $-CONH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ アルキルであって、1個若しくはそれ以上のフェニル、
1個若しくはそれ以上のハロゲンまたは1個若しくはそれ以上のヒドロキシ基で独立して
置換されていてよいもの、 $-(C_1-C_4)$ アルコキシであって、1個若しくはそれ以上の
フェニル、1個若しくはそれ以上のハロゲンまたは1個若しくはそれ以上のヒドロキシ基
で独立して置換されていてよいもの、 $-(C_1-C_4)$ アルキルチオ、フェノキシ、 $-CO$
 $O(C_1-C_4)$ アルキル、N、N-ジ- $-(C_1-C_4)$ アルキルアミノ、 $-(C_2-C_6)$ アル
ケニルであって、1個若しくはそれ以上のフェニル、1個若しくはそれ以上のハロゲン
または1個若しくはそれ以上のヒドロキシ基で独立して置換されていてよいもの、 $-(C$
 $_2-C_6)$ アルキニルであって、1個若しくはそれ以上のフェニル、1個若しくはそれ以上
のハロゲンまたは1個若しくはそれ以上のヒドロキシ基で独立して置換されていてよいも
の、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキルであって、1個若しくはそれ以上の (C_1-C_4) アル
キル基、1個若しくはそれ以上のハロゲンまたは1個若しくはそれ以上のヒドロキシ基で
独立して置換されていてよいもの、 $-(C_1-C_4)$ アルキルアミノカルボニル、またはジ
 $-(C_1-C_4)$ アルキルアミノカルボニルであり；

40

G²およびG³は、それぞれ独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、 $-(C_1-C_4)$ アルキ

50

ルであって、1～3個のハロ基で独立して置換されていてよいもの、および—(C₁—C₄)アルコキシであって、1～3個のハロ基で独立して置換されていてよいものから成る群より選択され；

R¹は、水素、—CN、

- (CH₂)_qN(X⁶)C(O)X⁶、
- (CH₂)_qN(X⁶)C(O)(CH₂)_t—A¹、
- (CH₂)_qN(X⁶)S(O)₂(CH₂)_t—A¹、
- (CH₂)_qN(X⁶)S(O)₂X⁶、
- (CH₂)_qN(X⁶)C(O)N(X⁶)(CH₂)_t—A¹、
- (CH₂)_qN(X⁶)C(O)N(X⁶)(X⁶)、
- (CH₂)_qC(O)N(X⁶)(X⁶)、
- (CH₂)_qC(O)N(X⁶)(CH₂)_t—A¹、
- (CH₂)_qC(O)OX⁶、
- (CH₂)_qC(O)O(CH₂)_t—A¹、
- (CH₂)_qOX⁶、
- (CH₂)_qOC(O)X⁶、
- (CH₂)_qOC(O)(CH₂)_t—A¹、
- (CH₂)_qOC(O)N(X⁶)(CH₂)_t—A¹、
- (CH₂)_qOC(O)N(X⁶)(X⁶)、
- (CH₂)_qC(O)X⁶、
- (CH₂)_qC(O)(CH₂)_t—A¹、
- (CH₂)_qN(X⁶)C(O)OX⁶、
- (CH₂)_qN(X⁶)S(O)₂N(X⁶)(X⁶)、
- (CH₂)_qS(O)_mX⁶、
- (CH₂)_qS(O)_m(CH₂)_t—A¹、
- (C₁—C₁₀)アルキル、—(CH₂)_t—A¹、
- (CH₂)_q—(C₃—C₇)シクロアルキル、
- (CH₂)_q—Y¹—(C₁—C₆)アルキル、
- (CH₂)_q—Y¹—(CH₂)_t—A¹または
- (CH₂)_q—Y¹—(CH₂)_t—(C₃—C₇)シクロアルキルであり；

但し、R¹の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基は、(C₁—C₄)アルキル、ヒドロキシ、(C₁—C₄)アルコキシ、カルボキシル、—CONH₂、—S(O)_m(C₁—C₆)アルキル、—CO₂(C₁—C₄)アルキルエステル、1H-テトラゾール-5-イル、または1個、2個若しくは3個のフルオロ基で置換されていてよく；

Y¹は、O、S(O)_m、—C(O)NX⁶—、—CH=CH—、—C≡C—、—N(X⁶)C(O)—、—C(O)NX⁶—、—C(O)O—、—OC(O)N(X⁶)—または—OC(O)—であり；

qは、0、1、2、3または4であり；

tは、0、1、2または3であり；

R¹の定義中の(CH₂)_q基および(CH₂)_t基は、ヒドロキシ、(C₁—C₄)アルコキシ、カルボキシル、—CONH₂、—S(O)_m(C₁—C₆)アルキル、—CO₂(C₁—C₄)アルキルエステル、1H-テトラゾール-5-イル、1個、2個若しくは3個のフルオロ基、または1個若しくは2個の(C₁—C₄)アルキル基で置換されていてよく；

R^{1A}は、水素、F、Cl、Br、I、(C₁—C₆)アルキル、フェニル(C₁—C₃)アルキル、ピリジル(C₁—C₃)アルキル、チアゾリル(C₁—C₃)アルキルおよびチエニル(C₁—C₃)アルキルから成る群より選択され、但し、R^{1A}は、ヘテロ原子がC"に隣接している場合、F、Cl、BrまたはIではないという条件付きであり；

R²は、水素、(C₁—C₈)アルキル、—(C₀—C₃)アルキル—(C₃—C₈)シクロアルキル、—(C₁—C₄)アルキル—A¹またはA¹であり；

但し、R²の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、—C(O)

10

20

30

40

50

OX^6 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$ 、 $-\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{A}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{X}^6)$ 、 CF_3 、 CN 、または 1 個、2 個若しくは 3 個の独立して選択されるハロ基で置換されていてよく；

R^3 は、 A^1 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル $-\text{A}^1$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ アルキル $-\text{X}^1-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ アルキル $-\text{X}^1-(\text{C}_0-\text{C}_5)$ アルキル $-\text{A}^1$ および $-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ アルキル $-\text{X}^1-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ アルキル $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキルから成る群より選択され；

但し、 R^3 の定義中のアルキル基は、 $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OX}^3$ 、1 個、2 個、3 個、4 個若しくは 5 個の独立して選択されるハロ基、または 1 個、2 個若しくは 3 個の独立して選択される $-\text{OX}^3$ 基で置換されていてよく；

X^1 は、 O 、 $\text{S}(\text{O})_m$ 、 $-\text{N}(\text{X}^2)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^2)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CX}^2=\text{CX}^2-$ 、 $-\text{N}(\text{X}^2)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{X}^2)-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり；

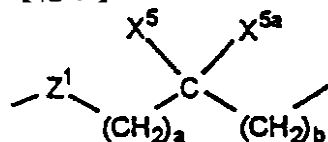
R^4 は、水素、 (C_1-C_6) アルキルまたは (C_3-C_7) シクロアルキルであり、または R^4 は、 R^3 およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、 (C_5-C_7) シクロアルキル； (C_5-C_7) シクロアルケニル；酸素、硫黄および窒素から成る群より独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する部分飽和若しくは完全飽和の 4～8 員環を形成するかまたは、窒素、硫黄および酸素から成る群より独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有してよい部分飽和、完全不飽和または完全飽和の 5 員または 6 員環に縮合した部分飽和または完全飽和の 5 員または 6 員環から成る二環式環系であり；

X^4 は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、または X^4 は、 R^4 と、 X^4 が結合している窒素原子および R^4 が結合している炭素原子と一緒に、5～7 員環を形成し；

R^6 は結合であるかまたは

【0025】

【化 6】



【0026】

であり；

但し、 a および b は、それぞれ独立して、0、1、2または3であり；

X^5 および X^{5a} は、それぞれ独立して、水素、 CF_3 、 A^1 および置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルから成る群より選択され；

X^5 および X^{5a} の定義中の置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルは、 A^1 、 OX^2 、 $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OX}^2$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{X}^2)(\text{X}^2)$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^2)(\text{X}^2)$ から成る群より選択される置換基で置換されていてよく；または

X^5 または X^{5a} を有する炭素は、 R^7 および R^8 を有する窒素原子と一緒に 1 個または 2 個のアルキレン橋を形成し、ここにおいて、アルキレン橋はそれぞれ、1～5 個の炭素原子を含有し、但し、1 個のアルキレン橋が形成される場合、 X^5 または X^{5a} の一方だけが炭素原子上にあり、 R^7 または R^8 の一方だけが窒素原子上にあるという条件付きであり、更に、2 個のアルキレン橋が形成される場合、 X^5 および X^{5a} は炭素原子上にありえないし、 R^7 および R^8 は窒素原子上にありえないという条件付きであり；または

X^5 は、 X^{5a} およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、部分飽和または完全飽和の 3～7 員環、または酸素、硫黄および窒素から成る群より独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する部分飽和または完全飽和の 4～8 員環を形成し；または

X^5 は、 X^{5a} およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、窒素、硫黄および酸素から成る群より独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有してよい部分飽和

10

20

30

40

50

、完全飽和または完全不飽和の5員または6員環に縮合した、窒素、硫黄および酸素から成る群より独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有してよい部分飽和または完全飽和の5員または6員環から成る二環式環系を形成し；

Z^1 は、結合、Oまたは $N-X^2$ であり、但し、aおよびbが両方とも0である場合、 Z^1 は $N-X^2$ またはOではないという条件付きであり；

R^7 および R^8 は、それぞれ独立して、水素または置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルであり；

但し、 R^7 および R^8 の定義中の置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルは、 A^1 、 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、1～5個のハロ基、1～3個のヒドロキシ基、1～3個の $-O-C(O)(C_1-C_{10})$ アルキル基、または1～3個の (C_1-C_6) アルコキシ基で独立して置換されていてよく；または

R^7 および R^8 は、一緒になって、 $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$ を形成することができ；

但し、Lは、 $C(X^2)(X^2)$ 、 $S(O)_m$ または $N(X^2)$ であり；

R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、水素、フルオロ、ヒドロキシ、および1～5個のハロ基で独立して置換されていてよい (C_1-C_5) アルキルから成る群より選択され；

R^{11} は、 (C_1-C_5) アルキル；およびフェニルであって、 (C_1-C_5) アルキル、ハロおよび (C_1-C_5) アルコキシから成る群よりそれぞれ独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよいものから成る群より選択され；

R^{12} は、 (C_1-C_5) アルキルスルホニル、 (C_1-C_5) アルカノイルおよび (C_1-C_5) アルキルから成る群より選択され、但し、そのアルキル部分は、1～5個のハロ基で独立して置換されていてよく；

それぞれの場合の A^1 は、独立して、 (C_5-C_7) シクロアルケニル；フェニル；酸素、硫黄および窒素から成る群より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有してよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の4～8員環；および窒素、硫黄および酸素から成る群より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有してよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5員または6員環に縮合した、窒素、硫黄および酸素から成る群より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有してよい部分飽和、完全不飽和または完全飽和の5員または6員環から成る二環式環系から成る群より選択され；

それぞれの場合の A^1 は、独立して、一方のまたは A^1 が二環式環系であるならば場合により両方の環上に最大3個までの置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基は、独立して、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 OCF_2H 、 CF_3 、 CH_3 、 OCH_3 、 $-OX^6$ 、 $-C(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-C(O)OX^6$ 、オキソ、 (C_1-C_6) アルキル、ニトロ、シアノ、ベンジル、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、1H-テトラゾール-5-イル、フェニル、フェノキシ、フェニルアルキルオキシ、ハロフェニル、メチレンジオキシ、 $-N(X^6)(X^6)$ 、 $-N(X^6)C(O)(X^6)$ 、 $-S(O)_2N(X^6)(X^6)$ 、 $-N(X^6)S(O)_2$ -フェニル、 $-N(X^6)S(O)_2X^6$ 、 $-CONX^{11}X^{12}$ 、 $-S(O)_2NX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6S(O)_2X^{12}$ 、 $-NX^6CONX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6S(O)_2NX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6C(O)X^{12}$ 、イミダゾリル、チアゾリルおよびテトラゾリルから成る群より選択され、但し、 A^1 がメチレンジオキシで置換されていてよいならば、それは、1個のメチレンジオキシでしか置換されることができないという条件付きであり；

但し、 X^{11} は、水素または置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルであり；

X^{11} について定義された置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルは、フェニル、フェノキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、1～5個のハロ基、1～3個のヒドロキシ基、1～3個の (C_1-C_{10}) アルカノイルオキシ基、または1～3個の (C_1-C_6) アルコキシ基で独立して置換されていてよく；

X^{12} は、水素、 (C_1-C_6) アルキル、フェニル、チアゾリル、イミダゾリル、フリルまたはチエニルであり、但し、 X^{12} が水素でない場合、基 X^{12} は、Cl、F、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよいという条件付きであり；または

10

20

30

40

50

X^{11} および X^{12} は、一緒になって、 $-(CH_2)_r-L^1-(CH_2)_r-$ を形成し；

L^1 は、 $C(X^2)(X^2)$ 、 O 、 $S(O)_m$ または $N(X^2)$ であり；

それぞれの場合の r は、独立して、1、2または3であり；

それぞれの場合の X^2 は、独立して、水素、置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルまたは置換されていてよい (C_3-C_7) シクロアルキルであり、但し、 X^2 の定義中の置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルおよび置換されていてよい (C_3-C_7) シクロアルキルは、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)OX^3$ 、1～5個のハロ基、または1～3個の OX^3 基で独立して置換されていてよく；

それぞれの場合の X^3 は、独立して、水素または (C_1-C_6) アルキルであり；

それぞれの場合の X^6 は、独立して、水素、置換されていてよい (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) ハロゲン化アルキル、置換されていてよい (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_3-C_7) ハロゲン化シクロアルキルであり、但し、 X^6 の定義中の置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルおよび置換されていてよい (C_3-C_7) シクロアルキルは、 (C_1-C_4) アルキル、ヒドロキシ、 (C_1-C_4) アルコキシ、カルボキシル、 $CONH_2$ 、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、カルボン酸 (C_1-C_4) アルキルエステルまたは1H-テトラゾール-5-イルで独立して一または二置換されていてよく；または

1個の原子上に2個の X^6 基があり、両方の X^6 が独立して (C_1-C_6) アルキルである場合、それら2個の (C_1-C_6) アルキルは、結合してよく、それら2個の X^6 基が結合している原子と一緒にあって、酸素、硫黄または NX^7 を環メンバーとして有していてよい4～9員環を形成してよく；

X^7 は、水素、またはヒドロキシで置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルであり；

それぞれの場合の m は、独立して、0、1または2であり；

但し、 X^6 および X^{12} は、 $C(O)X^6$ 、 $C(O)X^{12}$ 、 $S(O)_2X^6$ または $S(O)_2X^{12}$ の形で $C(O)$ または $S(O)_2$ に結合した場合、水素ではありえないという条件付きであり；そして

R^6 が結合である場合、 L は $N(X^2)$ であり、 $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$ の定義中の r はそれぞれ、独立して、2または3である）

を有する化合物またはその立体異性体混合物、そのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、またはこのような化合物、その混合物または異性体のプロドラッグ、またはこのような化合物、混合物、異性体またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0027】

本明細書中、“化合物”という用語は、特に断らない限り、それらの立体異性体混合物、そのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、またはこのような化合物、その混合物または異性体のプロドラッグ、またはその化合物、混合物、異性体またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を包含する。

【0028】

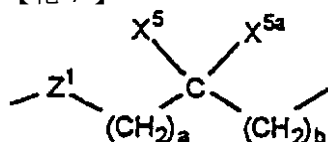
A群化合物と称される前述の化合物の好ましい群は、

R^4 が、水素またはメチルであり； X^4 が水素であり；

R^6 が

【0029】

【化7】



【0030】

であり；

但し、 Z^1 が結合であり、 a が0または1であり； X^5 および X^{5a} がそれぞれ独立して、

水素、 CF_3 、フェニルおよび置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルから成る群より選択され；

X^5 および X^{5a} の定義中の置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルが、 OX^2 または A^1 で置換されていてよく；

X^5 または X^{5a} の定義中の A^1 が、イミダゾリル、フェニル、インドリル、p-ヒドロキシフェニル、(C_5-C_7) シクロアルキル、 $-\text{S}(\text{O})_m$ (C_1-C_6) アルキル、 $-\text{N}(\text{X}^2)$ (X^2) または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^2)$ (X^2) であり；

R^7 が水素または (C_1-C_3) アルキルであり；または

X^5 および R^7 が一緒になって、(C_1-C_5) アルキレン橋を形成し；そして

R^8 が水素、または 1 個若しくは 2 個のヒドロキシ基で置換されていてよい (C_1-C_3) アルキルである式 I の化合物である。 10

【0031】

B 群と称される A 群化合物の中で好ましい群の化合物は、b が 0 であり； X^5 および X^{5a} がそれぞれ独立して、水素、(C_1-C_3) アルキルおよびヒドロキシ (C_1-C_3) アルキルから成る群より選択され；そして

R^3 が、チエニル- $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、ピリジル- $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、チアゾリル- $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、1-インドリル- CH_2- 、2-インドリル- CH_2- 、3-インドリル- CH_2- 、1-ナフチル- CH_2- 、2-ナフチル- CH_2- 、1-ベンズイミダゾリル- CH_2- 、2-ベンズイミダゾリル- CH_2- 、フェニル- (C_1-C_4) アルキル、2-ピリジル- (C_1-C_4) アルキル、3-ピリジル- (C_1-C_4) アルキル、4-ピリジル- (C_1-C_4) アルキル、フェニル- $\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、チエニル- (C_1-C_4) アルキル、フェニル- (C_0-C_3) アルキル- $\text{O}-\text{CH}_2-$ 、フェニル- $\text{CH}_2-\text{O}-\text{フェニル}-\text{CH}_2-$ 、フェニル- $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ および 3-ベンゾチエニル- CH_2- から成る群より選択され； 20

但し、 R^3 について定義の基の 1 個または複数のアリール部分が、それぞれ、1~3 個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、メチレンジオキシ、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCF_2H および CF_3 から成る群より独立して選択される A 群の化合物である。

【0032】

C 群と称される B 群化合物の中で好ましい群の化合物は、 30

R^4 が水素であり；a が 0 であり；

X^5 および X^{5a} がそれぞれ独立して、水素、メチルまたはヒドロキシメチルから成る群より選択され、但し、 X^5 が水素である場合、 X^{5a} が水素ではないという条件付きであり；

R^7 および R^8 が、それぞれ水素であり；そして

R^3 が、3-インドリル- CH_2- 、1-ナフチル- CH_2- 、2-ナフチル- CH_2- 、フェニル- (C_1-C_4) アルキル、2-ピリジル- (C_1-C_4) アルキル、3-ピリジル- (C_1-C_4) アルキル、4-ピリジル- (C_1-C_4) アルキル、フェニル- $\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、チエニル- (C_2-C_4) アルキル、フェニル- (C_0-C_3) アルキル- $\text{O}-\text{CH}_2-$ 、3-ベンゾチエニル- CH_2- 、チエニル- $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、チアゾリル- $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、ピリジル- $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ および フェニル- $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ から成る群より選択され； 40

但し、 R^3 について定義の基の 1 個または複数のアリール部分が、それぞれ、1~3 個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、メチレンジオキシ、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCF_2H および CF_3 から成る群より独立して選択される B 群の化合物である。

【0033】

D 群と称される C 群化合物の中で好ましい群の化合物は、

R^1 が、 $-(\text{CH}_2)_t-\text{A}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキルまたは (C_1-C_{10}) アルキルであり；

R^1 の定義中の A^1 が、フェニル、ピリジル、チアゾリルまたはチエニルであって、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_2H 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より独立して選択され；

R^1 の定義中のシクロアルキル基およびアルキル基が、 (C_1-C_4) アルキル、ヒドロキシ、 (C_1-C_4) アルコキシ、または1～3個のフルオロ原子で置換されていてよく；
qが1または2であり；tが1または2であり；

R^3 が、フェニル- CH_2-O-CH_2- 、フェニル- CH_2-S-CH_2- 、ピリジル- CH_2-O-CH_2- 、チエニル- CH_2-O-CH_2- 、チアゾリル- CH_2-O-CH_2- 、フェニル- $(CH_2)_3-$ または3-インドリル- CH_2- であり；

ここにおいて、置換基 R^3 を有する炭素原子は、(R)-立体配置を有し；

但し、 R^3 について定義の基のアリール部分が、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_2H 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より独立して選択され；そして

X^5 および X^{5a} がそれぞれメチルであるC群の化合物である。

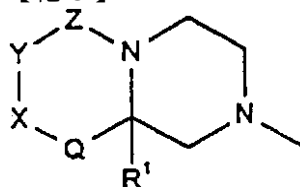
【0034】

E群と称されるD群化合物の中で好ましい群の化合物は、

HETが

【0035】

【化8】



【0036】

であるD群の化合物である。

F群と称されるE群化合物の中で好ましい群の化合物は、

Zが $S(O)_2$ であり；Qが共有結合であり；Xが CH_2 であり；そして

Yが CH_2 または NR^2 であり；

R^2 が、水素、 (C_1-C_5) アルキルまたは $-(C_0-C_2)$ アルキル- (C_3-C_8) シクロアルキルであり；

但し、 R^2 の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基が、1個、2個または3個のフルオロ基で置換されていてよいE群の化合物である。

【0037】

G群化合物と称されるF群化合物の中で好ましい群の化合物は、Yが CH_2 であるF群の化合物である。

H群と称されるG群化合物の中で好ましい群の化合物は、

R^1 が $-CH_2-A^1$ であり、但し、 A^1 が、フェニル、ピリジルまたはチアゾリルであって、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_2H 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より選択され；そして

R^3 が、3-インドリル- CH_2- 、フェニル- $(CH_2)_3-$ 、フェニル- CH_2-O-CH_2- およびチアゾリル- CH_2-O-CH_2- から成る群より選択され、但し、 R^3 について定義された基のアリール部分が、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、メチレンジオキシ、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCF_2H および CF_3 から成る群より選択されるG群の化合物である。

【0038】

H群の好ましい化合物は、2-アミノ-N-[2-(3a-ベンジル-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チア-5,7a-ジアザインデン-5-イル)-1-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミドの3a(R,S),1(R)ジアステレオマー混合物、3a(R),1(R)ジアステレオマーまたは3a(S),

10

20

30

40

50

1 (R) ジアステレオマーである。

【0039】

I 群と称される E 群化合物の中で好ましいもう一つの群の化合物は、

Z が $C=O$ であり；Q が共有結合であり；X が CH_2 であり；そして Y が NR^2 であり；
 R^2 が、水素、 (C_1-C_5) アルキルまたは $-(C_0-C_2)$ アルキル $-(C_3-C_8)$ シクロアルキルであり；

但し、 R^2 の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基が、1 個、2 個または 3 個のフルオロ基で置換されていてよい E 群の化合物である。

【0040】

J 群と称される I 群化合物の中で好ましい群の化合物は、

R^1 が $-CH_2-A^1$ であり、但し、 A^1 が、フェニル、ピリジルまたはチアゾリルであって、1～3 個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_2H 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より選択され；

R^2 が、水素、または 1～3 個のフルオロ基で置換されていてよい (C_1-C_3) アルキルであり；そして

R^3 が、3-インドリル $-CH_2-$ 、フェニル $-(CH_2)_3-$ 、フェニル $-CH_2-O-CH_2-$ およびチアゾリル $-CH_2-O-CH_2-$ から成る群より選択され、但し、 R^3 について定義された基のアリール部分が、1～3 個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、メチレンジオキシ、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCF_2H および CF_3 から成る群より選択される I 群の化合物である。

【0041】

J 群の好ましい化合物は、2-アミノ-N-[2-(8a-ベンジル-2-メチル-3-オキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-イル)-1-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミドの 8a (R, S), 1 (R) ジアステレオマー混合物、8a (R), 1 (R) ジアステレオマーまたは 8a (S), 1 (R) ジアステレオマーである。

【0042】

K 群と称される E 群化合物の中で好ましいもう一つの群の化合物は、

Z が $C=O$ であり；Q が共有結合であり；X が CH_2 であり；そして Y が O である E 群の化合物である。

【0043】

L 群と称される K 群化合物の中で好ましい群の化合物は、

R^1 が $-CH_2-A^1$ であり、但し、 A^1 が、フェニル、ピリジルまたはチアゾリルであって、1～3 個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_2H 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より選択され；そして

R^3 が、3-インドリル $-CH_2-$ 、フェニル $-(CH_2)_3-$ 、フェニル $-CH_2-O-CH_2-$ およびチアゾリル $-CH_2-O-CH_2-$ から成る群より選択され、但し、 R^3 について定義された基のアリール部分が、1～3 個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、メチレンジオキシ、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCF_2H および CF_3 から成る群より選択される K 群の化合物である。

【0044】

M 群と称される L 群化合物の中で好ましい群の化合物は、化合物が、

2-アミノ-N-[2-(8a-ベンジル-3-オキソテトラヒドロオキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-7-イル)-1-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド、

2-アミノ-N-[1-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-2-(3-オキソ-8a-チアゾール-4-イルメチルテトラヒドロオキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-7-イル)-エチル]-2-メチルプロピオンアミドおよび

2-アミノ-N-[1-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-2-(3-オキソ-8a-ピリジン-3-イルメチルテトラヒドロオキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-7-イル

10

20

30

40

50

）－エチル］－２－メチルプロピオンアミド

から成る群より選択される化合物の 8 a (R, S), 1 (R) ジアステレオマー混合物、
8 a (R), 1 (R) ジアステレオマーまたは 8 a (S), 1 (R) ジアステレオマーで
ある場合である。

【0045】

N群と称される E 群化合物の中で好ましいもう一つの群の化合物は、

Z が C=O または S (O)₂ であり；Q が共有結合であり；X が C=O であり；そして
Y が N R² であり；

R² が、水素、(C₁－C₅) アルキルまたは－(C₀－C₂) アルキル－(C₃－C₈) シ
クロアルキルであり；

但し、R² の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基が、1 個、2 個または 3 個の
フルオロ基で置換されていてよい E 群の化合物である。

【0046】

O 群と称される N 群化合物の中で好ましい群の化合物は、

Z が C=O であり；R¹ が－CH₂－A¹ であり、但し、R¹ の定義中の A¹ がフェニルま
たはピリジルであって、このフェニルまたはピリジルが 1～3 個の置換基で置換されてい
てよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、CH₃、OCH₃、OCF₂H、OC
F₃ および CF₃ から成る群より選択され；そして

R³ が、フェニル－CH₂－O－CH₂－、ピリジル－CH₂－O－CH₂－、フェニル－
(CH₂)₃－、3－インドリル－CH₂－またはチアゾリル－CH₂－O－CH₂－であり
、但し、R³ について定義された基のアリール部分が、1～3 個の置換基で置換されてい
てよく、それぞれの置換基が、独立して、メチレンジオキシ、F、Cl、CH₃、OCH₃
、OCF₃、OCF₂H および CF₃ から成る群より選択される N 群の化合物である。

【0047】

P 群と称される O 群化合物の中で好ましい群の化合物は、

R² が水素または (C₁－C₃) アルキルであり、但し、そのアルキル基が、1～3 個の
フルオロ基で置換されていてよい O 群の化合物である。

【0048】

Q 群と称される P 群化合物の中で好ましい群の化合物は、

R³ がフェニル－CH₂－O－CH₂－またはフェニル－(CH₂)₃－であり、但し、R³
の定義中のフェニルが、1～3 個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、
独立して、メチレンジオキシ、F、Cl、CH₃、OCH₃、OCF₃、OCF₂H および C
F₃ から成る群より選択される P 群の化合物である。

【0049】

R 群と称される Q 群化合物の中で好ましい群の化合物は、

R¹ が－CH₂－A¹ であり、但し、A¹ が、フェニル、2－ピリジル、3－ピリジルであ
って、1～3 個のフルオロ基または 1～3 個のクロロ基で置換されていてよく；

R² がメチルまたはエチルであって、但し、そのエチル基は、1～3 個のフルオロ基で
置換されていてよく；そして

R³ がフェニル－CH₂－O－CH₂－であり、但し、そのフェニルが、1～3 個のフル
オロ基、1～3 個のクロロ基、または 1～2 個の CF₃ 基で置換されていてよい Q 群の化
合物である。

【0050】

R 群の好ましい化合物は、2－アミノ－N－{1－(2, 4－ジフルオロベンジルオキ
シメチル)－2－[1, 3－ジオキソ－8 a－ピリジン－3－イルメチル－2－(2, 2
, 2－トリフルオロエチル)－ヘキサヒドロイミダゾ [1, 5－a] ピラジン－7－イル
]－2－オキソエチル}－2－メチルプロピオンアミドの 1 (R), 8 a (R, S) ジア
ステレオマー混合物、1 (R), 8 a (R) ジアステレオマーまたは 1 (R), 8 a (S
) ジアステレオマーである。

【0051】

10

20

30

40

50

S群と称されるR群化合物の中で好ましい群の化合物は、

R^1 が $-CH_2-A^1$ であり、但し、 A^1 がフェニルであって、1～2個のクロロ基または1～2個のフルオロ基で置換されていてよく；

R^2 がメチルまたは $-CH_2CF_3$ であり；そして

R^3 がフェニル $-CH_2-O-CH_2-$ であって、1～3個のフルオロ基、1～3個のクロロ基、または1～2個の CF_3 基で置換されていてよいR群の化合物である。

【0052】

T群と称されるS群化合物の中で好ましい群の化合物は、

2-アミノ-N-[2-(8a-(R, S)-ベンジル-2-メチル-1, 3-ジオキソヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル)-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド、 10

2-アミノ-N-{1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-[8a-(R, S)-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-1, 3-ジオキソヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミドおよび

2-アミノ-N-{2-[8a-(R, S)-ベンジル-1, 3-ジオキソ-2-(2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド

から成る群より選択されるS群の化合物である。

【0053】

次の化合物は、T群化合物の中で特に好ましい。

2-アミノ-N-[2-(8a-(R)-ベンジル-2-メチル-1, 3-ジオキソヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル)-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド；

2-アミノ-N-[2-(8a-(S)-ベンジル-2-メチル-1, 3-ジオキソヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル)-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド；

2-アミノ-N-{1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-[8a-(R)-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-1, 3-ジオキソヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド； 30

2-アミノ-N-{1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-[8a-(S)-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-1, 3-ジオキソヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド；

2-アミノ-N-{2-[8a-(R)-ベンジル-1, 3-ジオキソ-2-(2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド；および

2-アミノ-N-{2-[8a-(S)-ベンジル-1, 3-ジオキソ-2-(2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド。 40

【0054】

U群と称されるR群化合物の中で好ましいもう一つの群の化合物は、

R^1 が $-CH_2-A^1$ であり、但し、 A^1 が2-ピリジルであって、1～2個のクロロ基で置換されていてよく；

R^2 がメチルまたは $-CH_2CF_3$ であり；そして

R^3 がフェニル $-CH_2-O-CH_2-$ であって、1～3個のフルオロ基、1～3個のクロロ基、または1～2個の CF_3 基で置換されていてよいR群の化合物である。

【0055】

V群と称されるU群化合物の中で好ましい群の化合物は、

10

20

30

40

50

2-アミノ-N-[1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-(2-メチル-1, 3-ジオキソ-8a-(R, S)-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド、

2-アミノ-N-{1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-[1, 3-ジオキソ-8a-(R, S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド、

2-アミノ-N-{1-(R)-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシメチル)-2-[1, 3-ジオキソ-8a-(R, S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド、

10

2-アミノ-N-[2-[1, 3-ジオキソ-8a-(R, S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソ-1-(R)-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシメチル)-エチル]-2-メチルプロピオンアミドまたは

2-アミノ-N-{1-(R)-(4-クロロベンジルオキシメチル)-2-[1, 3-ジオキソ-8a-(R, S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド

であるU群の化合物である。

20

【0056】

次の化合物は、V群化合物の中で特に好ましい。

2-アミノ-N-[1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-(2-メチル-1, 3-ジオキソ-8a-(R)-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド；

2-アミノ-N-[1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-(2-メチル-1, 3-ジオキソ-8a-(S)-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド；

2-アミノ-N-{1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-[1, 3-ジオキソ-8a-(R)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド；

30

2-アミノ-N-{1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-[1, 3-ジオキソ-8a-(S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド；

2-アミノ-N-{1-(R)-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシメチル)-2-[1, 3-ジオキソ-8a-(R)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド；

40

2-アミノ-N-{1-(R)-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシメチル)-2-[1, 3-ジオキソ-8a-(S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド；

2-アミノ-N-[2-[1, 3-ジオキソ-8a-(R)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソ-1-(R)-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシメチル)-エチル]-2-メチルプロピオンアミド；

2-アミノ-N-[2-[1, 3-ジオキソ-8a-(S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピ

50

ラジン-7-イル] - 2-オキソ-1-(R) - (2-トリフルオロメチルベンジルオキシメチル) - エチル} - 2-メチルプロピオンアミド;

2-アミノ-N- {1-(R) - (4-クロロベンジルオキシメチル) - 2-[1, 3-ジオキソ-8a-(R) - ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - ヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-イル] - 2-オキソエチル} - 2-メチルプロピオンアミド; および

2-アミノ-N- {1-(R) - (4-クロロベンジルオキシメチル) - 2-[1, 3-ジオキソ-8a-(S) - ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - ヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-イル] - 2-オキソエチル} - 2-メチルプロピオンアミド。

10

【0057】

W群と称されるE群化合物の中で好ましいもう一つの群の化合物は、

ZがC=Oであり; Qが共有結合であり; XがC=Oであり; そしてYがCH₂であるE群の化合物である。

【0058】

X群と称されるW群化合物の中で好ましい群の化合物は、

R¹が-CH₂-A¹であり、但し、A¹が、フェニル、ピリジルまたはチアゾリルであって、1~3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、フルオロ、クロロ、メチル、OCH₃、OCF₂H、OCF₃およびCF₃から成る群より選択され; そして

20

R³が、3-インドリル-CH₂-、フェニル-(CH₂)₃-、フェニル-CH₂-O-CH₂-およびチアゾリル-CH₂-O-CH₂-から成る群より選択され、但し、R³について定義された基のアリール部分が、1~3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、メチレンジオキシ、F、Cl、CH₃、OCH₃、OCF₃、OCF₂HおよびCF₃から成る群より選択されるW群の化合物である。

【0059】

X群の好ましい化合物は、2-アミノ-N- {1-ベンジルオキシメチル-2-[8a-(4-フルオロベンジル)-6, 8-ジオキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-オキソエチル} - 2-メチルプロピオンアミドの1(R), 8a(R, S)ジアステレオマー混合物、1(R), 8a(R)ジアステレオマーまたは1(R), 8a(S)ジアステレオマーである。

30

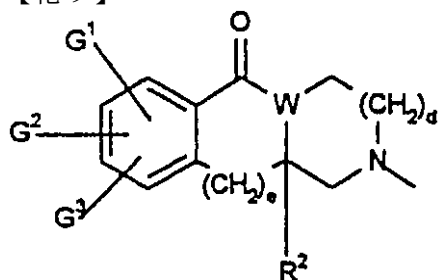
【0060】

Y群と称されるD群化合物の中で好ましいもう一つの群の化合物は、

HETが

【0061】

【化9】



40

【0062】

であるD群の化合物である。

Z群と称されるY群化合物の中で好ましい群の化合物は、

WがNであり; dが1であり; eが0または1であり;

R²が、水素、(C₁-C₅)アルキルまたは-(C₀-C₂)アルキル-(C₃-C₈)シクロアルキルであり;

50

但し、 R^2 の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基が、1個、2個または3個のフルオロ基で置換されていてよく；

G^1 が、水素、ハロ、ヒドロキシ、 $-(C_1-C_2)$ アルキルであって、1～3個のハロ基で独立して置換されていてよいもの、または $-(C_1-C_2)$ アルコキシであって、1～3個のハロ基で独立して置換されていてよいものであり；

G^2 が、水素、ハロ、ヒドロキシ、 $-(C_1-C_2)$ アルキルであって、1～3個のハロ基で独立して置換されていてよいもの、または $-(C_1-C_2)$ アルコキシであって、1～3個のハロ基で独立して置換されていてよいものであり；そして

G^3 が水素であるY群の化合物である。

【0063】

AA群と称されるZ群化合物の中で好ましい群の化合物は、

R^2 が、水素、または1～3個のフルオロ基で置換されていてよい (C_1-C_3) アルキルであり；

R^3 が、3-インドリル- CH_2 -、フェニル- $(CH_2)_3$ -、フェニル- CH_2-O-CH_2 -およびチアゾリル- CH_2-O-CH_2 -から成る群より選択され、但し、 R^3 について定義された基のアリール部分が1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、メチレンジオキシ、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCF_2H および CF_3 から成る群より選択され；そして

G^1 、 G^2 および G^3 が、それぞれ独立して、水素、ClまたはFであるZ群の化合物である。

【0064】

AA群の好ましい化合物は、2-アミノ-N-[1-(R)-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキソ-2-(9-オキソ-1,2,4a,9-テトラヒドロ-4H-3,9a-ジアザフルオレン-3-イル)-エチル]-2-メチルプロピオンアミドである。

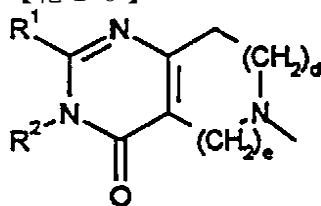
【0065】

AB群と称されるC群化合物の中で好ましいもう一つの群の化合物は、

HETが

【0066】

【化10】



【0067】

であるC群の化合物である。

AC群と称されるAB群化合物の中で好ましい群の化合物は、

X^5 および X^{5a} がそれぞれメチルであり；dが1であり；eが1であり；

R^1 が、 $-(CH_2)_t-A^1$ 、 $-(CH_2)_q-(C_3-C_7)$ シクロアルキルまたは (C_1-C_{10}) アルキルであり；

R^1 の定義中の A^1 が、フェニル、ピリジル、チアゾリルまたはチエニルであって、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_2H 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より選択され；

R^1 の定義中のシクロアルキル基およびアルキル基が、 (C_1-C_4) アルキル、ヒドロキシ、 (C_1-C_4) アルコキシまたは1～3個のフルオロ基で置換されていてよく；

tが1または2であり；qが1または2であり；そして

R^2 が、水素、 (C_1-C_5) アルキルまたは $-(C_0-C_2)$ アルキル- (C_3-C_8) シ

10

20

30

40

50

クロアルキルであり；

但し、 R^2 の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基が、1個、2個または3個のフルオロ基で置換されていてよいA B群の化合物である。

【0068】

A D群と称されるA C群化合物の中で好ましい群の化合物は、

R^1 が (C_1-C_6) アルキルであって、1～3個のフルオロ基で置換されていてよく；

R^2 が、水素、または1～3個のフルオロ基で置換されていてよい (C_1-C_3) アルキルであり；そして

R^3 が、3-インドリル- CH_2 -、フェニル- $(CH_2)_3$ -、フェニル- CH_2-O-CH_2 -およびチアゾリル- CH_2-O-CH_2 -から成る群より選択され、但し、 R^3 について定義された基のアリール部分が1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、メチレンジオキシ、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCF_2H および CF_3 から成る群より選択されるA C群の化合物である。

【0069】

A D群の好ましい化合物は、2-アミノ-N-[2-(2,3-ジメチル-4-オキシ-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-1-(R)- (1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-2-メチルプロピオンアミドである。

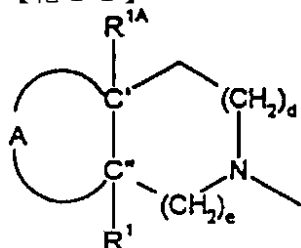
【0070】

A E群と称されるD群化合物の中で好ましいもう一つの群の化合物は、

H E Tが

【0071】

【化11】



【0072】

であるD群の化合物である。

A F群と称されるA E群化合物の中で好ましい群の化合物は、

Aが $-NR^2-C(O)-O-$ であり；dが1であり；eが1であり；

R^1 が、 $-(CH_2)_t-A^1$ 、 $-(CH_2)_q-(C_3-C_7)$ シクロアルキルまたは (C_1-C_{10}) アルキルであり；

R^1 の定義中の A^1 が、フェニル、ピリジル、チアゾリルまたはチエニルであって、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_2H 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より選択され；

R^1 の定義中のシクロアルキル基およびアルキル基が、 (C_1-C_4) アルキル、ヒドロキシ、 (C_1-C_4) アルコキシまたは1～3個のフルオロ基で置換されていてよく；

tが1または2であり；qが1または2であり；

R^{1A} が水素またはメチルであり；そして

R^2 が、水素、 (C_1-C_5) アルキル、 $-(C_0-C_2)$ アルキル- (C_3-C_8) シクロアルキルまたは (C_1-C_2) アルキル- A^1 であり、但し、 R^2 の定義中の A^1 がピリジルであり；

R^2 の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基が、1～3個のフルオロ基で置換されていてよいA E群の化合物である。

【0073】

A G群と称されるA F群化合物の中で好ましい群の化合物は、

10

20

30

40

50

R^1 が $-CH_2-A^1$ であり、但し、 A^1 が、フェニル、ピリジルまたはチアゾリルであって、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_2H 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より選択され；

R^2 が、水素、または1～3個のフルオロ基で置換されていてよい(C_1-C_3)アルキルであり；

R^3 が、3-インドリル- CH_2- 、フェニル- $(CH_2)_3-$ 、フェニル- CH_2-O-CH_2- およびチアゾリル- CH_2-O-CH_2- から成る群より選択され、但し、 R^3 について定義された基のアリール部分が1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、メチレンジオキシ、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCF_2H および CF_3 から成る群より選択され；そして

R^{1A} が水素であるAF群の化合物である。

10

【0074】

AH群と称されるAG群化合物の中で好ましい群の化合物は、化合物が、

3a-7a-2-アミノ-N-[2-(3a-ベンジル-2-オキソヘキサヒドロオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-5-イル)-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド、

3a-7a-2-アミノ-N-[1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-(3-メチル-2-オキソ-3a-ピリジン-3-イルメチルヘキサヒドロオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-5-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド、

3a-7a-2-アミノ-N-[2-(3a-ベンジル-3-メチル-2-オキソヘキサヒドロオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-5-イル)-1-(R)-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミドおよび

20

3a-7a-2-アミノ-N-[1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-2-(2-オキソ-3a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-5-イル)-エチル]-2-メチルプロピオンアミドの3a(R,S)-7a(R,S)ジアステレオマー混合物、3a(R)-7a(R)ジアステレオマー、3a(S)-7a(S)ジアステレオマー、3a(R)-7a(S)ジアステレオマーまたは3a(S)-7a(R)ジアステレオマーであるAG群の化合物である。

【0075】

AI群と称されるAE群化合物の中で好ましいもう一つの群の化合物は、

30

Aが、 $-C(O)-NR^2-CH_2-$ 、 $-C(O)-O-CH_2-$ 、 $-C(O)-NR^2-C(O)-$ 、 $-CH_2-NR^{12}-CH_2-$ または $-C(O)-NR^2-CH_2-CH_2-$ であり；

dが1であり；eが1であり；

R^1 が、 $-(CH_2)_t-A^1$ 、 $-(CH_2)_q-(C_3-C_7)$ シクロアルキルまたは(C_1-C_{10})アルキルであり；

R^1 の定義中の A^1 が、フェニル、ピリジル、チアゾリルまたはチエニルであって、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_2H 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より選択され；

R^1 の定義中のシクロアルキル基およびアルキル基が、(C_1-C_4)アルキル、ヒドロキシ、(C_1-C_4)アルコキシまたは1～3個のフルオロ基で置換されていてよく；

40

tが1または2であり；qが1または2であり；

R^{1A} が水素またはメチルであり；そして

R^2 が、水素、(C_1-C_5)アルキル、 $-(C_0-C_2)$ アルキル- (C_3-C_8) シクロアルキルであり；

但し、 R^2 の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基が、1～3個のフルオロ基で置換されていてよいAE群の化合物である。

【0076】

AJ群と称されるAI群化合物の中で好ましい群の化合物は、

R^1 が $-CH_2-A^1$ であり、但し、 A^1 が、フェニル、ピリジルまたはチアゾリルであって

50

て、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、CH₃、OCH₃、OCF₂H、OCF₃およびCF₃から成る群より選択され；

R²が、水素、または1～3個のフルオロ基で置換されていてよい（C₁–C₃）アルキルであり；

R³が、3-インドリル–CH₂–、フェニル–(CH₂)₃–、フェニル–CH₂–O–CH₂–およびチアゾリル–CH₂–O–CH₂–から成る群より選択され、但し、R³について定義された基のアリール部分が1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、メチレンジオキシ、F、Cl、CH₃、OCH₃、OCF₃、OCF₂HおよびCF₃から成る群より選択され；そして

R^{1A}が水素であるA I群の化合物である。

10

【0077】

A K群と称されるA J群化合物の中で好ましい群の化合物は、化合物が、

2-アミノ–N–[1–(R)–(1H-インドール–3-イルメチル)–2–(2-メチル–1, 3-ジオキソオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピリジン–5-イル)–2-オキソエチル]–2-メチルプロピオンアミド、

2-アミノ–N–[2–(3a-ベンジル–3-オキソオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピリジン–5-イル)–1-ベンジルオキシメチル–2-オキソエチル]–2-メチルプロピオンアミドの3a(R, S), 1(R)ジアステレオマー混合物、3a(R), 1(R)ジアステレオマーまたは3a(S), 1(R)ジアステレオマー、

2-アミノ–N–[2–(3a-ベンジル–3-オキソヘキサヒドロフロ[3, 4-c]ピリジン–5-イル)–1-ベンジルオキシメチル–2-オキソエチル]–2-メチルプロピオンアミドの3a(R, S), 1(R)ジアステレオマー混合物、3a(R), 1(R)ジアステレオマーまたは3a(S), 1(R)ジアステレオマー、

20

N–[2–(2-アセチル–3a-ベンジルオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピリジン–5-イル)–(1H-インドール–2-イルメチル)–2-オキソエチル]–2-アミノ–2-メチルプロピオンアミドの3a(R, S), 1(R)ジアステレオマー混合物、3a(R), 1(R)ジアステレオマーまたは3a(S), 1(R)ジアステレオマー、および

2-アミノ–N–[2–(8a-ベンジル–7-メチル–8-オキソオクタヒドロ[2, 7]ナフチリジン–2-イル)–1-ベンジルオキシメチル–2-オキソエチル]–2-メチルプロピオンアミドの8a(R, S), 1(R)ジアステレオマー混合物、8a(R), 1(R)ジアステレオマーまたは8a(S), 1(R)ジアステレオマーから成る群より選択されるA J群の化合物である。

30

【0078】

A L群と称されるA E群化合物の中で好ましいもう一つの群の化合物は、

R¹が、–(CH₂)_t–A¹、–(CH₂)_q–(C₃–C₇)シクロアルキルまたは(C₁–C₁₀)アルキルであり；

R¹の定義中のA¹が、フェニル、ピリジル、チアゾリルまたはチエニルであって、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、CH₃、OCH₃、OCF₂H、OCF₃およびCF₃から成る群より選択され；

40

R¹の定義中のシクロアルキル基およびアルキル基が、(C₁–C₄)アルキル、ヒドロキシ、(C₁–C₄)アルコキシまたは1～3個のフルオロ基で置換されていてよく；

tが1または2であり；qが1または2であり；

R^{1A}が水素またはメチルであり；

R²が、水素、(C₁–C₅)アルキルまたは–(C₀–C₂)アルキル–(C₃–C₈)シクロアルキルであり；

但し、R²の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基が、1～3個のフルオロ基で置換されていてよく；

dが1であり；eが1であり；そして

R⁹およびR¹⁰が、それぞれ水素であるA E群の化合物である。

50

【0079】

AM群と称されるAL群化合物の中で好ましい群の化合物は、

R^1 が $-CH_2-A^1$ であり、但し、 A^1 が、フェニル、ピリジルまたはチアゾリルであって、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_2H 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より選択され；

R^2 が、水素、または1～3個のフルオロ基で置換されていてよい(C_1-C_3)アルキルであり；そして

R^3 が、3-インドリル- CH_2- 、フェニル- $(CH_2)_3-$ 、フェニル- CH_2-O-CH_2- およびチアゾリル- CH_2-O-CH_2- から成る群より選択され、但し、 R^3 について定義された基のアリール部分が1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、メチレンジオキシ、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCF_2H および CF_3 から成る群より選択され；そして

R^{1A} が水素であるAL群の化合物である。

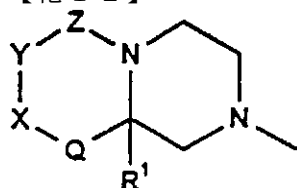
【0080】

AN群と称されるC群化合物の中で好ましいもう一つの群の化合物は、

HETが

【0081】

【化12】



【0082】

であり；

Zが $C=O$ または SO_2 であり；Qが共有結合であり；Xが $C=O$ であり；Yが NR^2 であり；

R^2 が、水素、(C_1-C_5)アルキルまたは $-(C_0-C_2)$ アルキル- (C_3-C_8) シクロアルキルであり；

但し、 R^2 の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基が、1個、2個または3個のフルオロ基で置換されていてよく；

R^1 が水素であり；そして

R^3 が、フェニル- CH_2-O-CH_2- 、ピリジル- CH_2-O-CH_2- 、フェニル- $(CH_2)_3-$ 、3-インドリル- CH_2- およびチアゾリル- CH_2-O-CH_2- から成る群より選択され、但し、 R^3 について定義された基のアリール部分が1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、メチレンジオキシ、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCF_2H および CF_3 から成る群より選択されるC群の化合物である。

【0083】

AO群と称されるAN群化合物の中で好ましい群の化合物は、Zが $C=O$ であり； R^1 が水素、または1～3個のフルオロ基で置換されていてよい(C_1-C_3)アルキルであるAN群の化合物である。

【0084】

AP群と称されるAO群化合物の中で好ましい群の化合物は、 R^3 が、3-インドリル- CH_2- 、フェニル- $(CH_2)_3-$ 、フェニル- CH_2-O-CH_2- およびチアゾリル- CH_2-O-CH_2- から成る群より選択され、但し、 R^3 について定義された基のアリール部分が1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、メチレンジオキシ、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCF_2H および CF_3 から成る群より選択されるAO群の化合物である。

【0085】

10

20

30

40

50

A P群の好ましい化合物は、8 a - (R, S) - 2 - アミノ - N - [1 - (R) - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 2 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 7 - イル) - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルプロピオンアミドである。

【0086】

A P群のより好ましい化合物は、8 a - (R) - 2 - アミノ - N - [1 - (R) - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 2 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 7 - イル) - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルプロピオンアミドである。

【0087】

10

A P群のもう一つのより好ましい化合物は、8 a - (S) - 2 - アミノ - N - [1 - (R) - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 2 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 7 - イル) - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルプロピオンアミドである。

【0088】

本発明は、更に、

ヒトまたは他の動物、特に、イヌ、ネコおよびウマなどの内因性成長ホルモンのレベルを増加させる方法であって、そのヒトまたは他の動物に、有効量の式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

薬学的に許容しうる担体および有効量の式 I の化合物を含む医薬組成物；

20

ヒトまたは他の動物の成長ホルモンの内因的生産または放出を増加させるのに有用な医薬組成物であって、薬学的に許容しうる担体、有効量の式 I の化合物、および GHRP - 6、ヘキサレリン (Hexarelin)、GHRP - 1、成長ホルモン放出因子 (GRF)、IGF - 1、IGF - 2 および B - HT 9 2 0 から成る群より選択される成長ホルモン分泌促進薬またはその類似物を含む上記医薬組成物；

骨粗鬆症および／または虚弱を治療するまたは予防する方法であって、このような治療または予防を必要としているヒトまたは他の動物、特に、イヌ、ネコおよびウマなどに、骨粗鬆症および／または虚弱を治療するまたは予防する場合に有効である量の式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

成長ホルモンによって治療されうるまたは予防されうる疾患または状態を治療するまたは予防する方法であって、このような治療または予防を必要としているヒトまたは他の動物に、内因性成長ホルモンの放出を促進させる場合に有効である量の式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

30

前述の方法の疾患または状態が、うっ血性心不全、老化に関係した虚弱、または肥満症である場合の好ましい方法；

前述の方法の疾患または状態が、うっ血性心不全または老化に関係した虚弱である場合の好ましい方法；

骨折修復を促進させ、大手術後のタンパク質異化反応を弱化させ、AIDS または癌などの慢性疾患による悪液質およびタンパク質減損を減少させ、創傷治癒を促進させ、または熱傷患者または大手術を受けた患者の回復を促進させる方法であって、このような治療を必要としている哺乳動物に、内因性成長ホルモンの放出を促進させる場合に有効である量の式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

40

前述の方法が、大手術を受けた患者の回復を促進させるためのまたは骨折修復を促進させるための好ましい方法；

筋力、運動性、皮膚厚さの維持、代謝的ホメオスタシスまたは腎臓ホメオスタシスを向上させる方法であって、このような治療を必要としているヒトまたは他の動物に、内因性成長ホルモンの放出を促進させる場合に有効である量の式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

骨粗鬆症および／または虚弱の治療または予防の方法であって、骨粗鬆症および／または虚弱のヒトまたは他の動物、特に、イヌ、ネコおよびウマなどに、有効量のビスホスホ

50

ン酸塩化合物および式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

前述の方法のビスホスホン酸塩化合物がアレンドロネートまたはイバンドロネートである好ましい方法；

骨粗鬆症および／または虚弱の治療または予防の方法であって、骨粗鬆症および／または虚弱のヒトまたは他の動物、特に、イヌ、ネコおよびウマなどに、有効量のエストロゲンすなわち Premarina および式 I の化合物、および場合によりプロゲステロンを投与することを含む上記方法；

骨粗鬆症および／または虚弱の治療方法であって、骨粗鬆症および／または虚弱のヒトまたは他の動物、特に、イヌ、ネコおよびウマなどに、有効量のカルシトニンおよび式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

10

I G F-1 を欠損したヒトまたは他の動物、特に、イヌ、ネコおよびウマなどの I G F-1 レベルを増加させる方法であって、I G F-1 欠損症のヒトまたは他の動物に、式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

骨粗鬆症および／または虚弱の治療方法であって、骨粗鬆症および／または虚弱のヒトまたは他の動物、特に、イヌ、ネコおよびウマなどに、有効量のエストロゲンアゴニストまたはアンタゴニストおよび式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

前述の方法のエストロゲンアゴニストまたはアンタゴニストが、タモキシフェン、ドロキシフェン、ラロキシフェンまたはイドキシフェン、

シス-6-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール；

20

(-)-シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール；

シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール；

シス-1-[6'-ピロロジノエトキシ-3'-ピリジル]-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン；

1-(4'-ピロリジノエトキシフェニル)-2-(4"-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン；

シス-6-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール；または

30

1-(4'-ピロリジノールエトキシフェニル)-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンである好ましい方法；

ヒト以外の動物の成長を促進させ且つその屠体品質を向上させる方法であって、その動物に、有効量の式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

ヒト以外の動物の飼育効率を増大させる方法であって、その動物に、有効量の式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

雌哺乳動物の乳汁生産を増加させる方法であって、その雌哺乳動物に、有効量の式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

小豚頭数を増加させ、雌豚の妊娠率を増加させ、小豚の生存率を増加させ、小豚の体重を増加させまたは小豚の筋線維寸法を増加させる方法であって、雌豚または小豚に、有効量の式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

40

筋量を増加させる方法であって、このような治療を必要としているヒト、またはイヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ヒツジおよび魚などの他の動物に、一定量の式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

成長ホルモンを欠損した子供の成長を促進させる方法であって、成長ホルモンを欠損した子供に、式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

うっ血性心不全、肥満症、または老化に関係した虚弱の治療または予防の方法であって、それらを必要としているヒトまたは他の動物に、有効量の機能性ソマトスタチンアンタゴニストおよび式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

前述の方法の機能性ソマトスタチンアンタゴニストが α -2 アドレナリン作用性アゴニ

50

ストであり、他の動物が、イヌ、ネコまたはウマなどである好ましい方法；

前述の方法の α -2アドレナリン作用性アゴニストが、クロニジン、キシラジンまたはメデトミジンである好ましい方法；

哺乳動物のインスリン抵抗性を治療する方法であって、その哺乳動物に、有効量の式 I の化合物を投与することを含む上記方法；

前述の方法のインスリン抵抗性に関係した状態が、I 型糖尿病、II 型糖尿病、高血糖症、グルコース寛容減損またはインスリン抵抗性症候群である場合の；またはインスリン抵抗性に関係した状態が、肥満症または老齢に関係している場合の好ましい方法；

ヒトまたは他の動物、特に、イヌ、ネコおよびウマなどの成長ホルモンの内因的生産または放出を増加させる方法であって、有効量の式 I の化合物、および GHRP-6、ヘキサレリン、GHRP-1、成長ホルモン放出因子 (GRF)、IGF-1、IGF-2 および B-HT 920 から成る群より選択される成長ホルモン分泌促進薬またはその類似物を投与することを含む上記方法；

10

骨粗鬆症および／または虚弱を治療するまたは予防するのに有用な医薬組成物であって、薬学的に許容しうる担体、一定量のビスホスホン酸塩化合物、および一定量の式 I の化合物を含む上記医薬組成物；

骨粗鬆症および／または虚弱を治療するまたは予防するのに有用な医薬組成物であって、薬学的に許容しうる担体、一定量のエストロゲンすなわち Premarin (登録商標)、一定量の式 I の化合物、および場合により、一定量のプロゲステロンを含む上記医薬組成物；

20

骨粗鬆症および／または虚弱を治療するのに有用な医薬組成物であって、薬学的に許容しうる担体、一定量のカルシトニン、および一定量の式 I の化合物を含む上記医薬組成物；

うつ血性心不全、肥満症、または老化に関係した虚弱を治療・予防するのに有用な医薬組成物であって、薬学的に許容しうる担体、一定量の α -2アドレナリン作用性アゴニスト、および一定量の式 I の化合物を含む上記医薬組成物；

前述の組成物の α -2アドレナリン作用性アゴニストが、クロニジン、キシラジンまたはメデトミジンである好ましい医薬組成物；および

内因性成長ホルモンのレベルを増加させる方法であって、それらを必要としているヒトまたは他の動物に、有効量の機能性ソマトスタチンアンタゴニストおよび式 I の化合物を投与することを含む上記方法を提供する。

30

【0089】

もう一つの態様において、本発明は、筋力、運動性、皮膚厚さの維持、代謝的ホメオスタシスおよび腎臓ホメオスタシスを向上させる方法であって、このような治療を必要としているヒトまたは他の動物、特に、イヌ、ネコおよびウマなどに、内因性成長ホルモンの放出を促進させる場合に有効である量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む上記方法を提供する。

【0090】

本化合物は、様々な生理学的条件下で安定である成長ホルモンの放出を促進し、非経口、鼻腔または経口経路によって投与できる。

40

E A 群と称される E 群化合物の中で好ましいもう一つの群の化合物は、

Z が $C=O$ であり；Q が共有結合であり；

Y が CR^9R^{10} であり、

但し、Y の定義中の R^9 が、水素、フルオロ、ヒドロキシ、および 1～3 個のフルオロ基で置換されていてよい (C_1-C_2) アルキルから成る群より選択され；そして Y の定義中の R^{10} が、水素、フルオロ、および 1～3 個のフルオロ基で置換されていてよい (C_1-C_2) アルキルから成る群より選択され、但し、 R^9 がヒドロキシである場合、 R^{10} はフルオロでありえないという条件付きであり；そして

X が CHR^9 であり、

50

但し、Xの定義中の R^9 が、水素、フルオロ、ヒドロキシ、および1～3個のフルオロ基で置換されていてよい(C_1-C_2)アルキルから成る群より選択される化合物またはその立体異性体混合物、それらのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、またはこのような化合物、それらの混合物または異性体のプロドラッグ、またはこのような化合物、混合物、異性体またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を含む。

【0091】

EB群と称されるEA群化合物の中で好ましい群の化合物は、

R^1 が $-CH_2-A^1$ であり、但し、 A^1 が、フェニル、ピリジルまたはチアゾリルであって、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_2H 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より選択され；そして

R^3 が、3-インドリル- CH_2- 、フェニル- $(CH_2)_3-$ 、フェニル- CH_2-O-CH_2- およびチアゾリル- CH_2-O-CH_2- から成る群より選択され、但し、 R^3 について定義された基のアリール部分が1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_2H 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より選択される化合物またはそれらの立体異性体混合物、それらのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、またはこのような化合物、それらの混合物または異性体のプロドラッグ、またはこのような化合物、混合物、異性体またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を含む。

【0092】

EC群と称されるEB群化合物の中で好ましい群の化合物は、

Xが CH_2 であり；

Yが CR^9R^{10} であり、

但し、Yの定義中の R^9 および R^{10} が、独立して、水素、フルオロ、および1～3個のフルオロ基で置換されていてよい(C_1-C_2)アルキルから成る群より選択される化合物またはそれらの立体異性体混合物、それらのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、またはこのような化合物、それらの混合物または異性体のプロドラッグ、またはこのような化合物、混合物、異性体またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を含む。

【0093】

ED群と称されるEC群の中で好ましい群の化合物は、化合物が、

2-アミノ-N-[2-(8a-ベンジル-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル)-1-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミドまたは

2-アミノ-N-[1-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-2-(6-オキソ-8a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-2-メチルプロピオンアミドの8a(R, S), 1(R)ジアステレオマー混合物、8a(R), 1(R)ジアステレオマーまたは8a(S), 1(R)ジアステレオマーである化合物またはこのような化合物のプロドラッグ、またはこのような化合物またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を含む。

【0094】

J群の中で好ましいもう一つの群の化合物は、化合物が、

2-アミノ-N-{1-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-2-[3-オキソ-8a-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-エチル}-2-メチルプロピオンアミド；

2-アミノ-N-{1-ベンジルオキシメチル-2-[8a-(2, 4-ジフルオロベンジル)-3-オキソ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド；

10

20

30

40

50

2-アミノ-N-[1-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-2-(3-オキソ-8a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)-エチル]-2-メチルプロピオンアミド；または

2-アミノ-N-[1-ベンジルオキシメチル-2-(2-エチル-3-オキソ-8a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミドの8a(R,S), 1(R)ジアステレオマー混合物、8a(R), 1(R)ジアステレオマーまたは8a(S), 1(R)ジアステレオマーである化合物またはこのような化合物のプロドラッグ、またはこのような化合物またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を含む。

【0095】

QA群と称されるQ群化合物の中で好ましいもう一つの群の化合物は、

R^1 が $-CH_2-A^1$ であり、但し、 A^1 が、フェニル、2-ピリジルまたは3-ピリジルであって、1～3個のF、1～3個のClで置換されていてよく；

R^2 がメチルまたはエチルであって、但し、エチル基が1～3個のFで置換されていてよく；そして

R^3 がフェニル- $(CH_2)_3$ -であって、但し、フェニルが1～3個のF、1～3個のClまたは1～2個の CF_3 で置換されていてよい化合物またはそれらの立体異性体混合物、それらのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、またはこのような化合物、それらの混合物または異性体のプロドラッグ、またはこのような化合物、混合物、異性体またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を含む。

【0096】

QB群と称されるQA群化合物の中で好ましい群の化合物は、

R^1 が $-(CH_2)-A^1$ であり、但し、 A^1 が2-ピリジルであって、1～2個のClで置換されていてよく；そして

R^2 がメチルまたは $-CH_2CF_3$ である化合物またはそれらの立体異性体混合物、それらのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、またはこのような化合物、それらの混合物または異性体のプロドラッグ、またはこのような化合物、混合物、異性体またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を含む。

【0097】

QC群と称されるQB群化合物の中で好ましい群の化合物は、化合物が、2-アミノ-N-{1-(R)-[1,3-ジオキソ-8a-(R,S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]-(4-フェニルブチル)}-2-メチルプロピオンアミドである化合物またはこのような化合物のプロドラッグ、またはこのような化合物またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を含む。

【0098】

QC群の中で特に好ましい化合物は、化合物が、2-アミノ-N-{1-(R)-[1,3-ジオキソ-8a-(R)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]-(4-フェニルブチル)}-2-メチルプロピオンアミドである化合物またはこのような化合物のプロドラッグ、またはこのような化合物またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を含む。

【0099】

QC群の中でもう一つ特に好ましい化合物は、化合物が、2-アミノ-N-{1-(R)-[1,3-ジオキソ-8a-(S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]-(4-フェニルブチル)}-2-メチルプロピオンアミドである化合物またはこのような化合物のプロドラッグ、またはこのような化合物またはプロドラッグの薬学的に許

10

20

30

40

50

容しうる塩を含む。

【0100】

A I^A群と称されるA I群化合物の中で好ましいもう一つの群の化合物は、

Aが $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-\text{CH}_2-$ であり；

R¹が、 $-\text{CH}_2-\text{A}^1$ であり、但し、A¹が、フェニル、ピリジルまたはチアゾリルであって、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、CH₃、OCH₃、OCF₂H、OCF₃およびCF₃から成る群より選択され；

R²が、水素または $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ アルキルまたは $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ アルキル $-(\text{C}_3-\text{C}_5)$ シクロアルキルであり、但し、R²の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基が、1～3個のフルオロ基で置換されていてよく；

R³が、3-インドリル $-\text{CH}_2-$ 、フェニル $-(\text{CH}_2)_3-$ 、フェニル $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ およびチアゾリル $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ から成る群より選択され、但し、R³について定義された基のアリール部分が1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、CH₃、OCH₃、OCF₂H、OCF₃およびCF₃から成る群より選択され；そして

R^{1A}が水素である化合物またはそれらの立体異性体混合物、それらのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、またはこのような化合物、それらの混合物または異性体のプロドラッグ、またはこのような化合物、混合物、異性体またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を含む。

【0101】

A I^B群と称されるA I^A群化合物の中で好ましい群の化合物は、化合物が、

2-アミノ-N-[2-(3a-ベンジル-2-シクロプロピル-3-オキソオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド；

2-アミノ-N-[2-(3a-ベンジル-2-メチル-3-オキソオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド；または

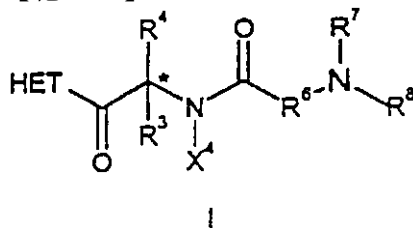
2-アミノ-N-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(2-メチル-3-オキソ-3a-ピリジン-2-イルメチルオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミドの3a(R, S), 7a(R, S)ジアステレオマー混合物、3a(R), 7a(R)ジアステレオマー、3a(S), 7a(S)ジアステレオマー、3a(R), 7a(S)ジアステレオマー、または3a(S), 7a(R)ジアステレオマーである化合物またはこのような化合物のプロドラッグ、またはこのような化合物またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を含む。

【0102】

本発明は、更に、式

【0103】

【化13】



【0104】

(式中、HETは、

【0105】

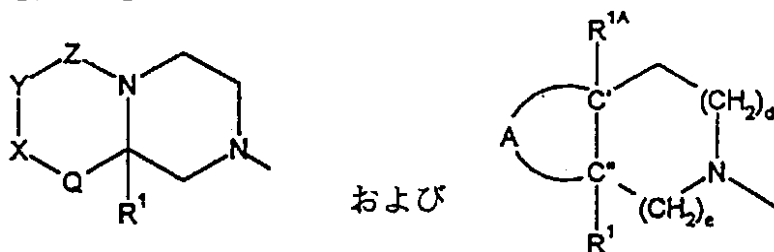
10

20

30

40

【化 1 4】



【0106】

から成る群より選択される複素環式残基であり；

d は、0、1 または 2 であり；

e は、1 または 2 であり；

A は二価の基であって、

—C(R⁹R¹⁰)—NR²—C(O)—、

—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—、

—S(O)₂—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—、

—C(R⁹R¹⁰)—O—C(O)—、

—C(R⁹R¹⁰)—O—C(R⁹R¹⁰)—、

—NR²—C(O)—C(R⁹R¹⁰)—、

—O—C(O)—C(R⁹R¹⁰)—、

—C(R⁹R¹⁰)—C(O)—NR²—、

—C(R⁹R¹⁰)—C(O)—O—、

—C(O)—NR²—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—、

—C(O)—O—C(R⁹R¹⁰)—、

—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—、

—S(O)₂—NR²—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—、

—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—NR²—C(O)—、

—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—O—C(O)—、

—NR²—C(O)—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—、

—NR²—S(O)₂—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—、

—O—C(O)—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—、

—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—C(O)—NR²—、

—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—C(O)—、

—C(R⁹R¹⁰)—NR²—C(O)—O—、

—C(R⁹R¹⁰)—O—C(O)—NR²—、

—C(R⁹R¹⁰)—NR²—C(O)—NR²—、

—NR²—C(O)—O—C(R⁹R¹⁰)—、

—NR²—C(O)—NR²—C(R⁹R¹⁰)—、

—NR²—S(O)₂—NR²—C(R⁹R¹⁰)—、

—O—C(O)—NR²—C(R⁹R¹⁰)—、

—C(R⁹R¹⁰)—NR¹²—C(R⁹R¹⁰)—、

—NR¹²—C(R⁹R¹⁰)—、

—NR¹²—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—、

—C(O)—O—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—、

—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—NR¹²—、

—C(R⁹R¹⁰)—NR¹²—、

—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—NR²—S(O)₂—、

—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—S(O)₂—NR²—、

—C(R⁹R¹⁰)—C(R⁹R¹⁰)—C(O)—O—、

—C(R⁹R¹⁰)—S(O)₂—C(R⁹R¹⁰)—、

10

20

30

40

50

$-\text{C}(\text{R}^9\text{R}^{10})-\text{C}(\text{R}^9\text{R}^{10})-\text{S}(\text{O})_2-$ 、
 $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^9\text{R}^{10})-\text{C}(\text{R}^9\text{R}^{10})-$ 、
 $-\text{C}(\text{R}^9\text{R}^{10})-\text{C}(\text{R}^9\text{R}^{10})-\text{O}-$ 、
 $-\text{C}(\text{R}^9\text{R}^{10})-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{R}^9\text{R}^{10})-$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{R}^9\text{R}^{10})-\text{C}(\text{R}^9\text{R}^{10})-$ および
 $-\text{C}(\text{R}^9\text{R}^{10})-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^2-$

から成る群より選択される基であり、但し、上記の基の左手側はC''に連結し、上記の基の右手側はC'に連結していて；

Qは、共有結合または CH_2 であり；

Wは、CHまたはNであり；

Xは、 $\text{CR}^{9a}\text{R}^{10a}$ 、 $\text{C}=\text{CH}_2$ または $\text{C}=\text{O}$ であり；

Yは、 CR^9R^{10} 、Oまたは NR^2 であり；

Zは、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ または $\text{S}(\text{O})_2$ であり；

R^1 は、水素、 $-\text{CN}$ 、

$-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})\text{X}^6$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_t-\text{A}^1$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_t-\text{A}^1$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{S}(\text{O})_2\text{X}^6$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{CH}_2)_t-\text{A}^1$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{CH}_2)_t-\text{A}^1$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{OX}^6$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_t-\text{A}^1$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{OX}^6$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{OC}(\text{O})\text{X}^6$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_t-\text{A}^1$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{CH}_2)_t-\text{A}^1$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{X}^6$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_t-\text{A}^1$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})\text{OX}^6$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_m\text{X}^6$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_m(\text{CH}_2)_t-\text{A}^1$ 、
 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_t-\text{A}^1$ 、
 $-(\text{CH}_2)_q-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキル、
 $-(\text{CH}_2)_q-\text{Y}^1-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、
 $-(\text{CH}_2)_q-\text{Y}^1-(\text{CH}_2)_t-\text{A}^1$ または
 $-(\text{CH}_2)_q-\text{Y}^1-(\text{CH}_2)_t-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキルであり；

但し、 R^1 の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基は、 (C_1-C_4) アルキル、ヒドロキシ、 (C_1-C_4) アルコキシ、カルボキシル、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキルエステル、1H-テトラゾール-5-イル、または1個、2個若しくは3個のフルオロ基で置換されていてよく；

Y^1 は、O、 $\text{S}(\text{O})_m$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NX}^6-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NX}^6-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)-$ または $-\text{OC}(\text{O})-$ であり；

qは、0、1、2、3または4であり；

tは、0、1、2または3であり；

R^1 の定義中のこの $(\text{CH}_2)_q$ 基および $(\text{CH}_2)_t$ 基は、ヒドロキシ、 (C_1-C_4) ア

10

20

30

40

50

ルコキシ、カルボキシル、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキルエステル、1 H-テトラゾール-5-イル、1個、2個若しくは3個のフルオロ基、または1個若しくは2個の (C_1-C_4) アルキル基で置換されていてよく；

R^{1A} は、水素、F、Cl、Br、I、 (C_1-C_6) アルキル、フェニル (C_1-C_3) アルキル、ピリジル (C_1-C_3) アルキル、チアゾリル (C_1-C_3) アルキルおよびチエニル (C_1-C_3) アルキルから成る群より選択され、但し、 R^{1A} は、ヘテロ原子がC"に隣接している場合、F、Cl、BrまたはIではないという条件付きであり；

R^2 は、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ アルキル $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル $-A^1$ または A^1 であり；

10

但し、 R^2 の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{OX}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$ 、 $-\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})A^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{X}^6)$ 、 CF_3 、 CN 、または1個、2個若しくは3個の独立して選択されるハロ基で置換されていてよく；

R^3 は、 A^1 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル $-A^1$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ アルキル $-X^1-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ アルキル $-X^1-(\text{C}_0-\text{C}_5)$ アルキル $-A^1$ および $-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ アルキル $-X^1-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ アルキル $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキルから成る群より選択され；

但し、 R^3 の定義中のアルキル基は、 $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OX}^3$ 、1個、2個、3個、4個若しくは5個の独立して選択されるハロ基、または1個、2個若しくは3個の独立して選択される $-\text{OX}^3$ 基で置換されていてよく；

20

X^1 は、O、 $\text{S}(\text{O})_m$ 、 $-\text{N}(\text{X}^2)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^2)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CX}^2=\text{CX}^2-$ 、 $-\text{N}(\text{X}^2)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{X}^2)-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり；

R^4 は、水素、 (C_1-C_6) アルキルまたは (C_3-C_7) シクロアルキルであり、または R^4 は、 R^3 およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、 (C_5-C_7) シクロアルキル； (C_5-C_7) シクロアルケニル；酸素、硫黄および窒素から成る群より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する部分飽和若しくは完全飽和の4～8員環を形成するかまたは、窒素、硫黄および酸素から成る群より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有してよい部分飽和、完全不飽和または完全飽和の5員または6員環に縮合した部分飽和または完全飽和の5員または6員環から成る二環式環系であり；

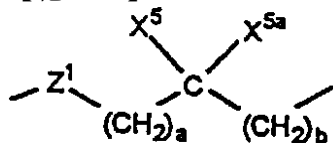
30

X^4 は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、または X^4 は、 R^4 と、 X^4 が結合している窒素原子および R^4 が結合している炭素原子と一緒にあって、5～7員環を形成し；

R^6 は結合であるかまたは

【0107】

【化15】



40

【0108】

であり；

但し、aおよびbは、それぞれ独立して、0、1、2または3であり；

X^5 および X^{5a} は、それぞれ独立して、水素、 CF_3 、 A^1 および置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルから成る群より選択され；

X^5 および X^{5a} の定義中の置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルは、 A^1 、 OX^2 、 $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OX}^2$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{X}^2)(\text{X}^2)$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^2)(\text{X}^2)$ から成る群より選択される置換基で置換されていてよく；または

50

X^5 または X^{5a} を有する炭素は、 R^7 および R^8 を有する窒素原子と一緒に1個または2個のアルキレン橋を形成し、ここにおいて、アルキレン橋はそれぞれ、1～5個の炭素原子を含有し、但し、1個のアルキレン橋が形成される場合、 X^5 または X^{5a} の一方だけが炭素原子上にあり、 R^7 または R^8 の一方だけが窒素原子上にあるという条件付きであり、更に、2個のアルキレン橋が形成される場合、 X^5 および X^{5a} は炭素原子上にありえないし、 R^7 および R^8 は窒素原子上にありえないという条件付きであり；または

X^5 は、 X^{5a} およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、部分飽和または完全飽和の3～7員環、または酸素、硫黄および窒素から成る群より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する部分飽和または完全飽和の4～8員環を形成し；または

X^5 は、 X^{5a} およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、窒素、硫黄および酸素から成る群より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有してよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5員または6員環に縮合した、窒素、硫黄および酸素から成る群より独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有してよい部分飽和または完全飽和の5員または6員環から成る二環式環系を形成し；

10

Z^1 は、結合、Oまたは $N-X^2$ であり、但し、aおよびbが両方とも0である場合、 Z^1 は $N-X^2$ またはOではないという条件付きであり；

R^7 および R^8 は、それぞれ独立して、水素または置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルであり；

但し、 R^7 および R^8 の定義中の置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルは、 A^1 、 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、1～5個のハロ基、1～3個のヒドロキシ基、1～3個の $-O-C(O)(C_1-C_{10})$ アルキル基、または1～3個の (C_1-C_6) アルコキシ基で独立して置換されていてよく；または

20

R^7 および R^8 は、一緒になって、 $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$ を形成することができる；

但し、Lは、 $C(X^2)(X^2)$ 、 $S(O)_m$ または $N(X^2)$ であり；

R^9 、 R^{9a} 、 R^{10} および R^{10a} は、それぞれ独立して、水素、フルオロ、ヒドロキシ、1～5個のハロ基で置換されていてよい (C_1-C_4) アルコキシまたは (C_1-C_5) アルキルであり、但し、 R^9 、 R^{9a} 、 R^{10} または R^{10a} の少なくとも一つが存在して、 (C_1-C_4) アルコキシであるという条件付きであり；

R^{11} は、 (C_1-C_5) アルキル；およびフェニルであって、 (C_1-C_5) アルキル、ハロおよび (C_1-C_5) アルコキシから成る群よりそれぞれ独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよいものから成る群より選択され；

30

R^{12} は、 (C_1-C_5) アルキルスルホニル、 (C_1-C_5) アルカノイルおよび (C_1-C_5) アルキルから成る群より選択され、但し、そのアルキル部分は、1～5個のハロ基で独立して置換されていてよく；

それぞれの場合の A^1 は、独立して、 (C_5-C_7) シクロアルケニル；フェニル；酸素、硫黄および窒素から成る群より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有してよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の4～8員環；および窒素、硫黄および酸素から成る群より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有してよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5員または6員環に縮合した、窒素、硫黄および酸素から成る群より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有してよい部分飽和、完全不飽和または完全飽和の5員または6員環から成る二環式環系から成る群より選択され；

40

それぞれの場合の A^1 は、独立して、一方のまたは A^1 が二環式環系であるならば場合により両方の環上に最大3個までの置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基は、独立して、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 OCF_2H 、 CF_3 、 CH_3 、 OCH_3 、 $-OX^6$ 、 $-C(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-C(O)OX^6$ 、オキソ、 (C_1-C_6) アルキル、ニトロ、シアノ、ベンジル、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、1H-テトラゾール-5-イル、フェニル、フェノキシ、フェニルアルキルオキシ、ハロフェニル、メチレンジオキシ、 $-N(X^6)(X^6)$ 、 $-N(X^6)C(O)(X^6)$ 、 $-S(O)_2N(X^6)(X^6)$ 、 $-N(X^6)S(O)_2$ -フェニル、 $-N(X^6)S(O)_2X^6$ 、 $-CONX^{11}X^{12}$ 、-

50

$S(O)_2NX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6S(O)_2X^{12}$ 、 $-NX^6CONX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6S(O)_2NX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6C(O)X^{12}$ 、イミダゾリル、チアゾリルおよびテトラゾリルから成る群より選択され、但し、 A^1 がメチレンジオキシで置換されていてよいならば、それは、1個のメチレンジオキシでしか置換されることができないという条件付きであり；

但し、 X^{11} は、水素または置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルであり；

X^{11} について定義された置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルは、フェニル、フェノキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、1～5個のハロ基、1～3個のヒドロキシ基、1～3個の (C_1-C_{10}) アルカノイルオキシ基、または1～3個の (C_1-C_6) アルコキシ基で独立して置換されていてよく；

X^{12} は、水素、 (C_1-C_6) アルキル、フェニル、チアゾリル、イミダゾリル、フリルまたはチエニルであり、但し、 X^{12} が水素でない場合、基 X^{12} は、Cl、F、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよいという条件付きであり；または

X^{11} および X^{12} は、一緒になって、 $-(CH_2)_r-L^1-(CH_2)_r-$ を形成し；

L^1 は、 $C(X^2)(X^2)$ 、O、 $S(O)_m$ または $N(X^2)$ であり；

それぞれの場合の r は、独立して、1、2または3であり；

それぞれの場合の X^2 は、独立して、水素、置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルまたは置換されていてよい (C_3-C_7) シクロアルキルであり、但し、 X^2 の定義中の置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルおよび置換されていてよい (C_3-C_7) シクロアルキルは、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)OX^3$ 、1～5個のハロ基、または1～3個の OX^3 基で独立して置換されていてよく；

それぞれの場合の X^3 は、独立して、水素または (C_1-C_6) アルキルであり；

それぞれの場合の X^6 は、独立して、水素、置換されていてよい (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) ハロゲン化アルキル、置換されていてよい (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_3-C_7) ハロゲン化シクロアルキルであり、但し、 X^6 の定義中の置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルおよび置換されていてよい (C_3-C_7) シクロアルキルは、 (C_1-C_4) アルキル、ヒドロキシ、 (C_1-C_4) アルコキシ、カルボキシル、 $CONH_2$ 、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、カルボン酸 (C_1-C_4) アルキルエステルまたは1H-テトラゾール-5-イルで独立して一または二置換されていてよく；または

1個の原子上に2個の X^6 基があり、両方の X^6 が独立して (C_1-C_6) アルキルである場合、それら2個の (C_1-C_6) アルキルは、結合していてよいし、それら2個の X^6 基が結合している原子と一緒にあって、酸素、硫黄または NX^7 を環メンバーとして有していてよい4～9員環を形成していてよく；

X^7 は、水素、またはヒドロキシで置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルであり；

それぞれの場合の m は、独立して、0、1または2であり；

但し、 X^6 および X^{12} は、 $C(O)X^6$ 、 $C(O)X^{12}$ 、 $S(O)_2X^6$ または $S(O)_2X^{12}$ の形で $C(O)$ または $S(O)_2$ に結合した場合、水素ではありえないという条件付きであり；そして

R^6 が結合である場合、 L は $N(X^2)$ であり、 $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$ の定義中の r はそれぞれ、独立して、2または3である)

を有する化合物またはそれらの立体異性体混合物、それらのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、またはこのような化合物、それらの混合物または異性体のプロドラッグ、またはこのような化合物、混合物、異性体またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0109】

ZA群と称されるこの前の段落で開示された化合物の範囲内の好ましい群の化合物は、HETが、

【0110】

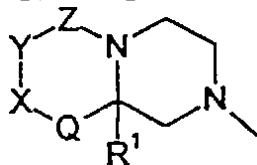
10

20

30

40

【化16】



【0111】

であり；

R^1 が、 $-(CH_2)_t-A^1$ 、 $-(CH_2)_q-(C_3-C_7)$ シクロアルキルまたは (C_1-C_{10}) アルキルであり；

R^1 の定義中の A^1 が、フェニル、ピリジル、チアゾリルまたはチエニルであって、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_2H 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より選択され；

R^1 の定義中のシクロアルキル基およびアルキル基が、 (C_1-C_4) アルキル、ヒドロキシ、 (C_1-C_4) アルコキシまたは1～3個のフルオロ基で置換されていてよく；

qが1または2であり；

tが1または2であり；

R^3 が、フェニル- CH_2-O-CH_2- 、フェニル- CH_2-S-CH_2- 、ピリジル- CH_2-O-CH_2- 、チエニル- CH_2-O-CH_2- 、3-インドリル- CH_2- 、フェニル- $(CH_2)_3-$ およびチアゾリル- CH_2-O-CH_2- から成る群より選択され、但し、置換基 R^3 を有する炭素原子は、(R)-立体配置を有し；

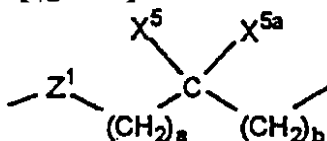
R^3 について定義された基のアリール部分が1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCF_2H および CF_3 から成る群より選択され；

R^4 が水素であり；

R^6 が

【0112】

【化17】



【0113】

であり；但し、 Z^1 が結合であり； X^5 および X^{5a} がそれぞれメチルであり；aおよびbがそれぞれ0であり；

R^7 および R^8 がそれぞれ水素であり；

X^4 が水素である化合物またはそれらの立体異性体混合物、それらのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、またはこのような化合物、それらの混合物または異性体のプロドラッグ、またはこのような化合物、混合物、異性体またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を含む。

【0114】

ZB群と称されるZA群の化合物の中で好ましい群の化合物は、

Zが $C=O$ であり；Qが共有結合であり；

Yが CR^9R^{10} であり、

但し、Yの定義中の R^9 が、水素、フルオロ、ヒドロキシ、1～3個のフルオロ基で置換されていてよい (C_1-C_2) アルコキシおよび (C_1-C_2) アルキルから成る群より選択され；そしてYの定義中の R^{10} が、水素、フルオロ、および1～3個のフルオロ基で置換されていてよい (C_1-C_2) アルキルから成る群より選択され、但し、 R^9 がヒドロキシまたは (C_1-C_2) アルコキシである場合、 R^{10} はフルオロでありえないという条件付きであり；そして

10

20

30

40

50

XがCHR^{9a}であり、

但し、Xの定義中のR⁹が、水素、フルオロ、ヒドロキシ、1～3個のフルオロ基で置換されていてよい(C₁—C₂)アルコキシおよび(C₁—C₂)アルキルから成る群より選択され；

R¹が—CH₂—A¹であり、但し、A¹が、フェニル、ピリジルまたはチアゾリルであって、1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、CH₃、OCH₃、OCF₂H、OCF₃およびCF₃から成る群より選択され；そして

R³が、3-インドリル—CH₂—、フェニル—(CH₂)₃—、フェニル—CH₂—O—CH₂—およびチアゾリル—CH₂—O—CH₂—から成る群より選択され、但し、R³について定義された基のアリール部分が1～3個の置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基が、独立して、F、Cl、CH₃、OCH₃、OCF₂H、OCF₃およびCF₃から成る群より選択される化合物またはそれらの立体異性体混合物、それらのジアステレオマーが豊富な、ジアステレオマーが純粋な、鏡像異性体が豊富なまたは鏡像異性体が純粋な異性体、またはこのような化合物、それらの混合物または異性体のプロドラッグ、またはこのような化合物、混合物、異性体またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を含む。

【0115】

ZC群と称されるZB群の化合物の中で好ましい群の化合物は、化合物が、2-アミノ-N-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(8-メトキシ-6-オキソ-8a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミドの8(R,S), 8a(R,S)ジアステレオマー混合物、8(R), 8a(R)ジアステレオマー、8(S), 8a(S)ジアステレオマー、8(R), 8a(S)ジアステレオマーまたは8(S), 8a(R)ジアステレオマーである化合物またはこのような化合物のプロドラッグ、またはこのような化合物またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を含む。

【0116】

本発明は、更に、ヒトまたは他の動物、特に、イヌ、ネコおよびウマなどを含めた哺乳動物の睡眠障害を治療するまたは予防する方法であって、このようなヒトまたは他の動物に、有効量の式Iの化合物を投与することを含む上記方法を提供する。

【0117】

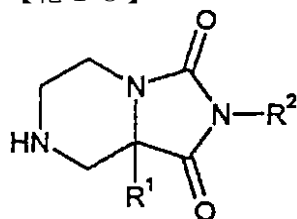
本発明は、更に、2-アミノ-N-{1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-[1,3-ジオキソ-8a-(S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミドのL-酒石酸塩を提供する。

【0118】

本発明は、更に、式

【0119】

【化18】



【0120】

(式中、R¹は、水素、—CN、
—(CH₂)_qN(X⁶)C(O)X⁶、
—(CH₂)_qN(X⁶)C(O)(CH₂)_t—A¹、
—(CH₂)_qN(X⁶)S(O)₂(CH₂)_t—A¹、
—(CH₂)_qN(X⁶)S(O)₂X⁶、
—(CH₂)_qN(X⁶)C(O)N(X⁶)(CH₂)_t—A¹、

10

20

30

40

50

$-(CH_2)_q N(X^6) C(O) N(X^6) (X^6)$ 、
 $-(CH_2)_q C(O) N(X^6) (X^6)$ 、
 $-(CH_2)_q C(O) N(X^6) (CH_2)_t - A^1$ 、
 $-(CH_2)_q C(O) OX^6$ 、
 $-(CH_2)_q C(O) O(CH_2)_t - A^1$ 、
 $-(CH_2)_q OX^6$ 、
 $-(CH_2)_q OC(O) X^6$ 、
 $-(CH_2)_q OC(O) (CH_2)_t - A^1$ 、
 $-(CH_2)_q OC(O) N(X^6) (CH_2)_t - A^1$ 、
 $-(CH_2)_q OC(O) N(X^6) (X^6)$ 、
 $-(CH_2)_q C(O) X^6$ 、
 $-(CH_2)_q C(O) (CH_2)_t - A^1$ 、
 $-(CH_2)_q N(X^6) C(O) OX^6$ 、
 $-(CH_2)_q N(X^6) S(O)_2 N(X^6) (X^6)$ 、
 $-(CH_2)_q S(O)_m X^6$ 、
 $-(CH_2)_q S(O)_m (CH_2)_t - A^1$ 、
 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(CH_2)_t - A^1$ 、
 $-(CH_2)_q - (C_3-C_7)$ シクロアルキル、
 $-(CH_2)_q - Y^1 - (C_1-C_6)$ アルキル、
 $-(CH_2)_q - Y^1 - (CH_2)_t - A^1$ または
 $-(CH_2)_q - Y^1 - (CH_2)_t - (C_3-C_7)$ シクロアルキルであり；

10

20

但し、 R^1 の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基は、 (C_1-C_4) アルキル、ヒドロキシ、 (C_1-C_4) アルコキシ、カルボキシル、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_m (C_1-C_6)$ アルキル、 $-CO_2 (C_1-C_4)$ アルキルエステル、1H-テトラゾール-5-イル、または1個、2個若しくは3個のフルオロ基で置換されていてよく；

Y^1 は、O、 $S(O)_m$ 、 $-C(O)NX^6-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N(X^6)C(O)-$ 、 $-C(O)NX^6-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(X^6)-$ または $-OC(O)-$ であり；

それぞれの場合の m は、0、1 または 2 であり；

q は、0、1、2、3 または 4 であり；

30

t は、0、1、2 または 3 であり；

R^1 の定義中のこの $(CH_2)_q$ 基および $(CH_2)_t$ 基は、ヒドロキシ、 (C_1-C_4) アルコキシ、カルボキシル、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_m (C_1-C_6)$ アルキル、 $-CO_2 (C_1-C_4)$ アルキルエステル、1H-テトラゾール-5-イル、1個、2個若しくは3個のフルオロ基、または1個若しくは2個の (C_1-C_4) アルキル基で置換されていてよく；

それぞれの場合の A^1 は、独立して、 (C_5-C_7) シクロアルケニル；フェニル；酸素、硫黄および窒素から成る群より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有してよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の4～8員環；および窒素、硫黄および酸素から成る群より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有してよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5員または6員環に縮合した、窒素、硫黄および酸素から成る群より独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有してよい部分飽和、完全不飽和または完全飽和の5員または6員環から成る二環式環系から成る群より選択され；

40

それぞれの場合の A^1 は、独立して、一方のまたは A^1 が二環式環系であるならば場合により両方の環上に最大3個までの置換基で置換されていてよく、それぞれの置換基は、独立して、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 OCF_2H 、 CF_3 、 CH_3 、 OCH_3 、 $-OX^6$ 、 $-C(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-C(O)OX^6$ 、オキソ、 (C_1-C_6) アルキル、ニトロ、シアノ、ベンジル、 $-S(O)_m (C_1-C_6)$ アルキル、1H-テトラゾール-5-イル、フェニル、フェノキシ、フェニルアルキルオキシ、ハロフェニル、メチレンジオキシ、 $-N(X^6)(X^6)$ 、 $-N(X^6)C(O)(X^6)$ 、 $-S(O)_2N(X^6)(X^6)$

50

、 $-N(X^6)S(O)_2$ -フェニル、 $-N(X^6)S(O)_2X^6$ 、 $-CONX^{11}X^{12}$ 、 $-S(O)_2NX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6S(O)_2X^{12}$ 、 $-NX^6CONX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6S(O)_2NX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6C(O)X^{12}$ 、イミダゾリル、チアゾリルおよびテトラゾリルから成る群より選択され、但し、 A^1 がメチレンジオキシで置換されていてよいならば、それは、1個のメチレンジオキシでしか置換されることができないという条件付きであり；

但し、 X^{11} は、水素または置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルであり；

X^{11} について定義された置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルは、フェニル、フェノキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、1～5個のハロ基、1～3個のヒドロキシ基、1～3個の (C_1-C_{10}) アルカノイルオキシ基、または1～3個の (C_1-C_6) アルコキシ基で独立して置換されていてよく；

10

X^{12} は、水素、 (C_1-C_6) アルキル、フェニル、チアゾリル、イミダゾリル、フリルまたはチエニルであり、但し、 X^{12} が水素でない場合、基 X^{12} は、 Cl 、 F 、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 および CF_3 から成る群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよいという条件付きであり；または

X^{11} および X^{12} は、一緒になって、 $-(CH_2)_r-L^1-(CH_2)_r-$ を形成し；

L^1 は、 $C(X^2)(X^2)$ 、 O 、 $S(O)_m$ または $N(X^2)$ であり；

それぞれの場合の X^6 は、独立して、水素、置換されていてよい (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) ハロゲン化アルキル、置換されていてよい (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_3-C_7) ハロゲン化シクロアルキルであり、但し、 X^6 の定義中の置換されていてよい (C_1-C_6) アルキルおよび置換されていてよい (C_3-C_7) シクロアルキルは、 (C_1-C_4) アルキル、ヒドロキシ、 (C_1-C_4) アルコキシ、カルボキシル、 $CONH_2$ 、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、カルボン酸 (C_1-C_4) アルキルエステルまたは1H-テトラゾール-5-イルで独立して一または二置換されていてよく；または

20

1個の原子上に2個の X^6 基があり、両方の X^6 が独立して (C_1-C_6) アルキルである場合、それら2個の (C_1-C_6) アルキルは、結合してよいし、それら2個の X^6 基が結合している原子と一緒にあって、酸素、硫黄または NX^7 を環メンバーとして有してよい4～9員環を形成してよく；そして

R^2 は、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 $-(C_0-C_3)$ アルキル- (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-(C_1-C_4)$ アルキル- A^1 または A^1 であり；

但し、 R^2 の定義中のアルキル基およびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、 $-C(O)OX^6$ 、 $-C(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-N(X^6)(X^6)$ 、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)A^1$ 、 $-C(O)(X^6)$ 、 CF_3 、 CN 、または1個、2個若しくは3個の独立して選択されるハロ基で置換されていてよい)

30

を有する化合物を提供する。

【0121】

XA群と称されるこの前の段落内で開示された化合物の中で好ましい群の化合物は、 R^1 が CH_2-A^1 であり、 R^2 が CF_3CH_2- である化合物を含む。

XB群と称されるXA群の化合物の中で好ましい群の化合物は、 A^1 が2-ピリジルである化合物を含む。

【0122】

40

XB群の化合物の中で好ましい化合物は、8a-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1, 3-ジオンである。

【0123】

XB群の化合物の中で好ましいもう一つの化合物は、8a-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1, 3-ジオンのL-酒石酸塩である。

【0124】

本発明は、更に、1, 3-ジオキソ-8a(S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7

50

ーカルボン酸 α -ブチルエステルを製造する方法であって、

8 α -ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1, 3-ジオンとD-酒石酸とを、反応不活性溶媒中において0℃～ほぼ室温で約5分間～約48時間反応させることを含む上記方法を提供する。

【0125】

本発明は、更に、2-アミノ-N-(1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(1, 3-ジオキソ-8 α (S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル)-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩を製造する方法であって、

(a) 8 α -ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1, 3-ジオンとD-酒石酸とを反応不活性溶媒中で反応させて、1, 3-ジオキソ-8 α (S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-カルボン酸 α -ブチルエステルを形成し、

(b) この1, 3-ジオキソ-8 α (S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-カルボン酸 α -ブチルエステルと、3-ベンジルオキシ-2-(2- α -ブチルカルボニルアミノ-2-メチルプロピオニルアミノ)-プロピオン酸とを、第三アミンおよび1-プロパンホスホン酸環状無水物の存在下の反応不活性溶媒中で反応させて、(1-(1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(1, 3-ジオキソ-8 α (S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル)-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 α -ブチルエステルを形成し、そして

(c) この(1-(1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(1, 3-ジオキソ-8 α (S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル)-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 α -ブチルエステルと濃塩酸とを反応不活性溶媒中で反応させて、2-アミノ-N-(1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(1, 3-ジオキソ-8 α (S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル)-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩を形成することを含む上記方法を提供する。

【0126】

発明の詳細な説明

概して、式Iの化合物は、化学技術分野において知られている方法によって製造することができる。式I化合物のいくつかの製造方法を本発明のもう一つの特徴として提供し、次の反応スキームによって詳しく説明する。

【0127】

上の構造式および本出願中において、次の用語は、特に断らない限り、指定された意味を有する。

アルキル基とは、二重結合または三重結合を含有してよい直鎖かまたは分岐状鎖立体配置で表示長さのアルキル基を含む意味である。このようなアルキル基を代表するものは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、第三ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、アリル、エチニル、プロペニル、ブタジエニル、ヘキセニル等である。

【0128】

C₀-アルキルという定義がその定義中にある場合、それは、単共有結合を意味する。

上に規定されたアルコキシ基とは、二重結合または三重結合を含有してよい直鎖かまたは分岐状鎖立体配置で表示長さのアルコキシ基を含む意味である。このようなアルコキシ基を代表するものは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ

10

20

30

40

50

、イソブトキシ、第三ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ、アリルオキシ、2-プロピニルオキシ、イソブテニルオキシ、ヘキセニルオキシ等である。

【0129】

“ハロゲン”または“ハロ”という用語は、ハロゲン原子フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む意味である。

“ハロゲン化アルキル”という用語は、上に定義の1個またはそれ以上のハロゲン原子で置換された上に定義のアルキル基を含む意味である。

【0130】

“ハロゲン化シクロアルキル”という用語は、上に定義の1個またはそれ以上のハロゲン原子で置換されたシクロアルキル基を含む意味である。

“アリール”という用語は、フェニルおよびナフチル、および窒素、硫黄または酸素の1～4個のヘテロ原子を含む芳香族5員および6員環または1～4個のヘテロ原子を含む縮合した5員および／または6員の二環式環を含む意味である。このような複素環式芳香環を代表するものは、ピリジン、チオフェン（チエニルとしても知られる）、フラン、ベンゾチオフェン、テトラゾール、インドール、N-メチルインドール、ジヒドロインドール、インダゾール、N-ホルミルインドール、ベンズイミダゾール、チアゾール、ピリミジンおよびチアジアゾールである。

【0131】

“プロドラッグ”という表現は、投与後に何等かの化学的または生理学的過程（例えば、生理学的pHに達すると、プロドラッグは所望の薬物の形に変換される）によって *in vivo* で薬物を放出する薬物前駆体である化合物を意味する。典型的なプロドラッグは、切断されると、該当する遊離酸を放出し、本発明の化合物のこのような加水分解可能なエステル形成性残基には、カルボン酸置換基（例えば、 R^1 が $-(CH_2)_qC(O)OX^6$ （式中、 X^6 は水素である）である場合、または R^2 または A^1 がカルボン酸を含有する場合）が含まれるが、これらに制限されるわけではなく、ここにおいて、遊離水素は、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_2-C_{12}) アルカノイルオキシメチル、 (C_4-C_9) 1-(アルカノイルオキシ)エチル、5～10個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)エチル、3～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4～7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5～8個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3～9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4～10個の炭素原子を有する1-(N-(アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、 γ -ブチロラクトン-4-イル、ジ-N，N-(C_1-C_2)アルキルアミノ(C_2-C_3)アルキル(β -ジメチルアミノエチルなど)、カルバモイル-(C_1-C_2)アルキル、N，N-ジ(C_1-C_2)アルキルカルバモイル-(C_1-C_2)アルキルおよびペリジノー、ピロリジノーまたはモルホリノ(C_2-C_3)アルキルで置換される。

【0132】

他の典型的なプロドラッグは、ヒドロキシル置換基（例えば、 R^1 がヒドロキシルを含有する場合）の遊離水素が、 (C_1-C_6) アルカノイルオキシメチル、1-((C_1-C_6) アルカノイルオキシ)エチル、1-メチル-1-((C_1-C_6) アルカノイルオキシ)エチル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニルオキシメチル、N-(C_1-C_6)アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、 (C_1-C_6) アルカノイル、 α -アミノ(C_1-C_4)アルカノイル、アリールアセチルおよび α -アミノアシルまたは α -アミノアシル- α -アミノアシルで置換され、但し、この α -アミノアシル残基は、独立して、タンパク質中で見出される天然に存在するL-アミノ酸のいずれか、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1-C_6)アルキル)_2$ またはグリコシル（炭水化物のヘミアセタールのヒドロキシルの脱離によって生じる残基）である式Iのアルコールを放出する。

【0133】

式Iのカルボン酸中のカルボキシル基がエステルで置換されている本発明のプロドラッグ

10

20

30

40

50

グは、そのカルボン酸と適当なアルキルハライドとを、炭酸カリウムなどの塩基の存在下のDMFなどの不活性溶媒中において約0℃～100℃の温度で約1～約24時間一緒にすることによって製造することができる。或いは、その酸と適当なアルコールとを、濃硫酸などの触媒量の酸の存在下において約20℃～120℃の温度で、好ましくは、還流しながら約1時間～約24時間一緒にする。もう一つの方法は、THFなどの不活性溶媒中での酸の反応であり、付随する水の除去を物理的（例えば、ディーン・スタークトラップ）または化学的（例えば、モレキュラーシーブ）手段によって行なう。

【0134】

アルコール官能基がエーテルとして誘導体化された本発明のプロドラッグは、アルコールと適当な臭化アルキルまたはヨウ化アルキルとを、炭酸カリウムなどの塩基の存在下のDMFなどの不活性溶媒中において約0℃～100℃の温度で約1～約24時間一緒にすることによって製造することができる。アルカノイルアミノメチルエーテルは、US 4,997,984号で記載された方法によって、アルコールとビスー（アルカノイルアミノ）メタンとの、触媒量の酸の存在下のTHFなどの不活性溶媒中での反応によって得ることができる。或いは、これら化合物は、Hoffman らにより、J.Org.Chem. 1994,59,3530頁で記載された方法によって製造することができる。

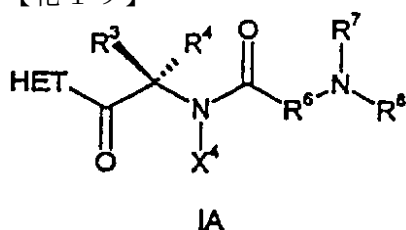
【0135】

上に定義された用語のいくつかは、上の式中で一度ならず見出されうるが、このような場合、それぞれの用語は、他のものから独立して定義されるであろう。

本発明の化合物はいずれも、構造式 I において星印で示される少なくとも1個の不斉中心を有する。追加の不斉中心は、分子上の種々の置換基の性状によって分子上に存在する。このような不斉中心はそれぞれ、2種類の光学異性体を生じるであろうが、このような光学異性体はいずれも、分離された、純粋なまたは部分精製された光学異性体、それらのラセミ体混合物またはジアステレオマー混合物として本発明の範囲内に包含されるものである。星印で示された不斉中心の場合、より活性な、したがってより好ましい異性体の絶対立体化学は式 I A で示されることが判っている。この好ましい絶対配置は、式 I にも当てはまる。

【0136】

【化19】



【0137】

水素のようなR⁴置換基では、不斉中心の空間的配置は、D-アミノ酸の場合に相当する。大部分の場合、これもR配置と称するが、これは、R-またはS-立体化学に配分する場合に用いられるR³およびR⁴の意味によって異なるであろう。

【0138】

本化合物は、概して、無機酸および有機酸を用いて誘導される塩などの、それらの薬学的に許容しうる酸付加塩の形で単離される。このような酸の例は、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、コハク酸、D-酒石酸、L-酒石酸、マロン酸、メタンスルホン酸等である。更に、カルボキシなどの酸性官能基を含有する若干の化合物は、それらの無機塩の形で単離することができ、ここにおいて、その対イオンは、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム等から、更には有機塩基から選択することができる。

【0139】

薬学的に許容しうる塩は、約1当量の式 I の化合物を用い、それを、望まれる塩の適当

10

20

30

40

50

な約1当量の該当する酸と接触させることによって形成される。得られた塩の処理および単離は、当業者に周知である。

【0140】

式Iの成長ホルモン放出性化合物は、成長ホルモン分泌が下垂体レベルでどのように調節されるのか理解するための独特の手段として *in vitro* で有用である。これには、年齢、性別、栄養的因子、グルコース、アミノ酸、脂肪酸、並びに絶食および非絶食状態などの成長ホルモン分泌に影響を与えると考えられるまたは知られている多数の因子の評価での使用が含まれる。更に、本発明の化合物は、他のホルモンが成長ホルモン放出活性をどのように変更するのかについての評価で用いることができる。例えば、ソマトスタチンは成長ホルモン放出を阻害するということが既に確かめられている。

10

【0141】

式Iの化合物は、ヒトを含めた動物に投与されて、*in vivo* で成長ホルモンを放出することができる。それら化合物は、GH欠損症に関係した症状を治療し；食肉生産用に飼育された動物の出生前後の発育を刺激しまたは飼育効率を増大させ且つ屠体品質を向上させ；乳牛の乳汁生産を増加させ；ブタ、牛肉用ウシおよび乳牛などの家畜の発情同期化を改善し；動物の骨組織または創傷の治癒を改善し且つ生体器官を改善するのに有用である。本発明の化合物は、内因性GH分泌を誘導することにより、体組成を変化させ且つ他のGH依存性の代謝、免疫または発育過程を変更するであろう。例えば、本発明の化合物は、ニワトリ、シチメンチョウ、家畜動物（ヒツジ、ブタ、ウマ、ウシ等）および伴侶動物（例えば、イヌ）に与えることができる。これら化合物は、水産養殖において成長を促進させ且つ赤身肉パーセントを向上させるのにも有用でありうる。更に、これら化合物は、下垂体が成長ホルモンを放出できるかどうか直接的に確認する診断用手段として *in vivo* でヒトに投与することができる。例えば、式Iの化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを子供に *in vivo* で投与することができ、そしてこのような投与の前後に得られた血清試料の成長ホルモンについて調べることができる。これら試料それぞれの成長ホルモンの量の比較は、患者の下垂体の成長ホルモンを放出する能力を直接的に確認する手段であると考えられる。

20

【0142】

したがって、本発明は、その範囲内に、活性成分として少なくとも1種類の式Iの化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを、薬学的に許容しうる担体と一緒に含む医薬組成物を包含する。場合により、それら医薬組成物は、少なくとも1種類の式Iの化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグ、または異なった活性を示す別の化合物、例えば、抗生物質またはコクシジウム抑制薬（例えば、モネンシン）成長促進薬または骨粗鬆症を治療する薬剤の他に、または組合せが効力を増強し且つ副作用を最小限にする他の薬学的活性物質と一緒に、同化作用薬を更に含むことができる。

30

【0143】

成長促進薬および同化作用薬には、TRH、PTH、ジエチルスチルベステロール、エストロゲン、 β -アゴニスト、テオフィリン、アナボリックステロイド、エンケファリン、プロスタグランジンE群、本明細書中にその開示が援用される米国特許第3,239,345号で開示された化合物、例えば、ゼラノール (zeranol)；本明細書中にその開示が援用される米国特許第4,036,979号で開示された化合物、例えば、スルベノクス (sulbenox)；および本明細書中にその開示が援用される米国特許第4,411,890号で開示されたペプチドが含まれるが、これらに制限されるわけではない。

40

【0144】

本発明の成長ホルモン分泌促進薬は、本明細書中にその開示が援用される米国特許第4,411,890号、および公報WO89/07110号、WO89/07111号およびB-HT920号で記載の成長ホルモン放出ペプチドGHRP-6およびGHRP-1、並びにヘキサレリン (hexarelin) およびWO93/04081号で記載の新たに発見されたGHRP-2などの他の成長ホルモン分泌促進薬、または成長ホルモン放出ホルモ

50

ン（GHRH、GRFとも称される）およびその類似体または成長ホルモンおよびその類似体、またはIGF-1およびIGF-2を含めたソマトメジン、またはクロニジン、キシラジン、デトミジンおよびメデトミジンなどの α -2-アドレンリン作動性アゴニスト、またはスミトリプタンなどのセロトニン5HTIDアゴニスト、またはフィロスチグミンおよびピリドスチグミンのようなソマトスタチンまたはその放出を阻害する薬剤との組合せで、哺乳動物の内因性GHレベルを増加させるのに有用である。本発明のGH分泌促進薬とGRFとの組合せは、内因性成長ホルモンを相乗的に増加させる。

【0145】

当業者に周知であるように、成長ホルモンの既知のおよび可能性のある用途は多種多様である[“Human Growth Hormone”, Strobel および Thomas, Pharmacological Reviews, 46,1-34頁(1994); T.Rosen ら, Horm Res, 1995,43:93-99頁; M.Degerblad ら, European Journal of Endocrinology, 1995,133:180-188頁; J.O.Jorgensen, European Journal of Endocrinology, 1994,130:224-228頁; K.C.Copeland ら, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 78巻5号, 1040-1047頁; J.A.Aloi ら, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 79巻4号, 943-949頁; F.Cordido ら, Metab.Clin. Exp.,(1995),44(6),745-748頁; K.M.Fairhall ら, J.Endocrinol.,(1995),145(3),417-426頁; R.M.Frieboes ら, Neuroendocrinology, (1995),61(5),584-589頁; および M.Llovera ら, Int.J.Cancer, (1995),61(1),138-141頁を参照されたい]。したがって、内因性成長ホルモンの放出を刺激する目的の本発明の化合物の投与は、成長ホルモン自体と同様の作用または用途を有することがありうる。成長ホルモンのこれら異なった使用は、次のように要約することができる。年配者または伴侶動物、特に、イヌ、ネコ、ラクダおよびウマで成長ホルモン放出を刺激すること; 成長ホルモン欠損症の成人または他の動物、特に、イヌ、ネコ、ラクダおよびウマを治療すること; グルココルチコイドの異化副作用を予防すること、骨粗鬆症を治療すること、免疫系を刺激すること、創傷治癒を促進すること、骨折修復を促進すること、発育遅滞を治療すること、PCT公開WO95/28173号およびWO95/28174号で開示されたようにうっ血性心不全を治療すること(うっ血性心不全を治療する場合の効力について成長ホルモン分泌促進薬を検定する方法の例は、R.Yang ら, Circulation, 92巻, 2号, 262頁, 1995年で開示されている)、急性若しくは慢性の腎不全または機能不全を治療すること; 成長ホルモン欠損症の子供を含めた生理学的低身長を治療すること、慢性疾患に関係した低身長を治療すること、肥満症を治療すること、プラダー・ヴィリ症候群およびターナー症候群に関係した発育遅滞を治療すること; 熱傷患者または胃腸手術などの大手術後の患者の回復を促進させ且つ入院を減少させること; 子宮内発育遅滞、骨格形成異常、高コルチゾン症およびクッシング症候群を治療すること; ストレスのある患者の成長ホルモンを置換すること; 骨軟骨異形成症、ヌーナン症候群、睡眠障害、アルツハイマー病、遅延創傷治癒および心理・社会的剥奪を治療すること; 肺機能不全およびベンチレータ依存を治療すること; 大手術後のタンパク質異化反応を減衰させること; 吸収不良症候群を治療すること、癌またはAIDSなどの慢性疾患による悪液質およびタンパク質減損を減少させること; TPN(完全非経口栄養法)の患者の体重増加およびタンパク質増加を促進すること; 脾臓細胞症を含めた高インスリン血症を治療すること; 排卵誘導のための、および胃潰瘍および十二指腸潰瘍を予防し且つ治療するためのアジュバント治療; 胸腺発育を刺激することおよび老化に関係した胸腺機能の低下を予防すること; 長期血液透析患者の補助療法; 免疫抑制された患者を治療することおよびワクチン接種後の抗体応答を促進させること; 虚弱年配者の筋力を向上させること、筋量、運動性を増加させること、皮膚厚さ、代謝的ホメオスタシス、腎臓ホメオスタシスの維持; 骨芽細胞、骨組織再建および軟骨成長を刺激すること; 末梢のおよび薬物に誘導された神経障害、ギラン・バレー症候群、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、脳血管障害および脱髄疾患などの神経症を治療すること; および羊毛発育を刺激すること。

【0146】

ニワトリ、シチメンチョウ、ヒツジ、ブタおよびウシなどの食肉生産用に飼育された家

10

20

30

40

50

畜でのGHの使用には、出生前後の発育の刺激、食肉生産用に飼育された動物で増大した飼育効率、向上した屠体品質（増加した筋肉対脂肪比）（Campbell,R.G. ら（1989）, J. Anim.Sci. 67,1265；Dave,D.J.,Bane,D.P.,(1990),The Compendium Food Annual, 12(1)巻, 117；Holden,P.J.,(1990),Agri-Practice, 11(3),25；Claus,R.,Weiber,U.,(1994),Livestock Production Science, 37,245；Roeder,R., ら（1994）,Growth Regulation, 4,101）；乳牛での増加した乳汁生産（McBride,B.W. ら（1988）,Research and Development in Agriculture 5(1),1；McDowell,G.H. ら（1988）,Aust.J.Biol.Sci., 41,279）；向上した体組成；他のGH依存性の代謝機能（Claus,R. および Weiber,U., (1994),Livestock Production Science, 37,245）およびワクチン接種後に増大する抗体応答などの免疫機能の変更または向上した発育過程が含まれるが；これらは、水産養殖において成長を促進させ且つ魚のタンパク質対脂肪比を向上させるのにも有用でありうる。

10

【0147】

伴侶動物での好ましい使用には、イヌ、ネコおよびウマなどの伴侶動物で内因性成長ホルモン放出を刺激すること；老化の障害を治療すること（Detenbeck,L.C.,Jowsey,J., Clinical Orthopedics and Related Research, 1969年7月－8月, 65号, 76-80頁）；胸腺発育を刺激することおよび老化に関係した胸腺機能の低下を予防すること（Goff,B.L. ら, Clinical and Experimental Immunology, 1987,68:3,580-587頁；Morrison,W.B. ら, Am.J.Vet.Res., 1990年1月, 51:1,65-70頁；Roth,J.A. ら, Am.J.Vet.Res., 1984,45巻, 1151-1155頁）；老化に関係した胸腺機能の低下を予防すること；老化に関係した認識力の低下を予防すること；創傷治癒を促進すること（Jacks,T. ら, Vet.Surg. 1996,25,(5),430）；骨折修復を促進すること（Pandey,S.K.,Udupa,K.N., Indian J.Vet.Surg. 1(2):73-78,1980年7月）；骨芽細胞、骨組織再建および軟骨成長を刺激すること（Harris,W.H.

20

ら, Calc.Tiss.Res., 10,1972,1-13頁；Heaney,R.P. ら, Calc.Tiss.Res., 10,1972,14-22頁；Mankin,H.J. ら, J.of Bone and Joint Surgery, 60-A巻, #8,1978年12月, 1071-1075頁）；大手術後のタンパク質異化反応を減衰させること、熱傷および胃腸手術などの大手術からの回復を促進させること；免疫系を刺激することおよびワクチン接種後の抗体応答を促進すること；うっ血性心不全を治療すること、急性若しくは慢性の腎不全または機能不全を治療すること、肥満症を治療すること；発育遅滞、骨格形成異常および骨軟骨異形成症を治療すること；グルココルチコイドの異化副作用を予防すること；クッシング症候群を治療すること；吸収不良症候群を治療すること、癌などの慢性疾患による悪液質およびタンパク質減損を減少させること；完全非経口栄養を与えられた動物の体重増加およびタンパク質増加を促進すること；排卵誘導のためのおよび胃腸潰瘍を予防するためのアジュバント治療を提供すること；筋量、筋力および運動性を向上させること；皮膚厚さの維持、および生体器官機能および代謝的ホメオスタシスを向上させることが含まれる。

30

【0148】

本発明の成長ホルモン分泌促進薬、式Iの化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグは、 α -2-アドレナリン作動性アゴニストとの組合せで、ヒトおよび他の動物においてGH分泌を促進する場合に有用である（Cella,S.G. ら, Acta Endocrinologica（コペンハーゲン）1989,121,177-184頁）。式Iの化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび α -2-アドレナリン作動性アゴニストの組合せは、それだけで、老化に関係した虚弱、うっ血性心不全および肥満症の治療を必要としているヒトまたは別の動物、特に、イヌ、ネコおよびウマに、上に定義された α -2-アドレナリン作動性アゴニストおよび式Iの化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグの組合せを投与することを含むこのような治療または予防で有用である。好ましい α -2-アドレナリン作動性アゴニストには、本明細書中にその開示が援用される米国特許第3,202,660号で開示されているクロニジン、本明細書中にその開示が援用される米国特許第3,235,550号で開示されているキシラジン、および本明細書中にその開示が援用される米国特許第4,544,664号で開示されているメドトミジンが含まれる。もう一つの態様において、本発明は、骨折修復および創傷治癒を

40

50

促進させ、大手術後のタンパク質異化反応を減衰させ、そして慢性疾患による悪液質およびタンパク質減損を減少させる方法であって、このような治療を必要としているヒトまたは別の動物、特に、イヌ、ネコおよびウマに、クロニジン、キシラジンまたはメデトミジンなどの α -2-アドレナリン作動性アゴニストおよび式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグの組合せを投与することを含む上記方法を提供する。 α -2-アドレナリン作動性アゴニストは、ヒトおよびイヌ対象で内因性成長ホルモンの放出を引起こすこと (Cella ら, Life Sciences (1984), 34:447-454; Hampshire J, Alt szuler N., American Journal of Veterinary Research (1981), 42:6,1073-1076; Valca vi ら, Clinical Endocrinology (1988), 29:309-316; Morrison ら, American Journal of Veterinary Research (1990), 51:1,65-70)、および α -2-アドレナリン作動性アゴニストと成長ホルモン放出因子との同時投与は、老犬の欠陥のある成長ホルモン分泌を回復させること (Arce ら, Brain Research (1990), 537:359-362; Cella ら, Neuroendo crinology (1993), 57:432-438) が分っている。

10

【0149】

本発明は、更に、哺乳動物の肥満症および老化に関係したインスリン非依存性糖尿病 (N I D D M) および低血糖調節などのインスリン抵抗性状態を治療する方法であって、それを必要とする哺乳動物に有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

【0150】

本発明は、血糖調節を改善するための、成長ホルモン分泌促進薬、具体的には、式 I の成長ホルモン放出ペプチド (G H R P) または G H R P 模擬体、またはそれらの薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグの使用に関する。成長ホルモン (G H) レベルを増加させる薬剤は、動物およびヒトにおいて G H が糖尿病誘発性であることが広く認められていることから、この作用を有するとは考えられない。先端巨大症の場合、グルコース利用および肝グルコース生産抑制が損なわれている (Hansen, I., ら, Am J Physiol, 250:E269 (1986) を参照されたい)。G H 過剰のこの疾患では、損なわれたグルコース処理および高インスリン血症が、G H レベルを低下させる下垂体手術または化学療法によって逆行している (Levin S.R. ら, Am J Med, 57:526(1974), Feek, C.M., ら, J Clin Endocrinol 2 2:532(1981) を参照されたい)。更に、より高齢の対象への G H の投与は、多数の実験で高血糖症、グルコース不耐症および高インスリン血症を引起こした (Aloia, J.F., ら, J C lin Endocrinol Metab, 43:992(1976); Binnerts ら, J Clin Endocrinol Metab, 67:131 2(1988); Marcus, R., ら, J Clin Endocrinol Metab, 70:519(1990) を参照されたい)。したがって、G H 療法は、糖尿病の個体または糖尿病の危険がある個体に禁忌である。

20

30

【0151】

上に挙げられた疾患または治療的指標を治療する努力で現在用いられている化合物が多数あることは当業者に知られているであろう。上にもいつくか挙げられているこれら治療薬と成長促進薬との組合せは、これら種々の治療薬の同化作用のおよび望ましい性質を示す。これら組合せにおいて、それら治療薬および本発明の成長ホルモン分泌促進薬は、別個におよび逐次的にいずれの順序でも投与できるし、またはこれら化合物および分泌促進薬を単独で用いる場合に有効である用量レベルを 100 分の 1 ~ 1 倍の用量範囲で同時投与することができる。骨吸収を阻止し、骨粗鬆症を予防し、骨格破損を減少させ、骨折の治癒を促進し、骨組織形成を刺激し、そして骨密度を増加させる併用療法は、ビスホスホン酸塩および本発明の成長ホルモン分泌促進薬の組合せによって達成されうる。ビスホスホン酸塩および G H 分泌促進薬を用いる併用療法の考察については、P C T 公開 W O 9 5 / 1 1 0 2 9 号を参照されたい。これら用途のビスホスホン酸塩の使用は、例えば、Hamd y, N.A.T., Role of Bisphosphonates in Metabolic Bone Diseases, Trends in Edocrinol .Metab., 1993, 4, 19-25 頁で論評されている。これら有用性のあるビスホスホスホン酸塩には、アレンドロネート、チルドロネート、ジメチルー A P D、リセドロネート、エチドロネート、Y M - 1 7 5、クロドロネート、パミドロネートおよび B M - 2 1 0 9 9 5 (イバンドロネート) が含まれるが、これらに制限されるわけではない。それらの効力によっ

40

50

て、0.1 mg/kg (体重) ~ 5 g/kg の経口1日用量レベルのビスホスホン酸塩および0.01 mg/kg (体重) ~ 20 mg/kg の1日用量レベルの本発明の成長ホルモン分泌促進薬を患者に投与して、骨粗鬆症の有効な治療を行なう。

【0152】

本発明の化合物は、哺乳動物エストロゲンアゴニスト/アンタゴニストと組合せることができる。いずれのエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストも、本発明の第二化合物として用いることができる。エストロゲンアゴニスト/アンタゴニストという用語は、エストロゲン受容体と結合し、骨代謝回転を阻止し、そして骨量減少を予防する化合物を意味する。特に、エストロゲンアゴニストは、本明細書中において、哺乳動物組織中のエストロゲン受容体部位に結合し且つ1種類またはそれ以上の組織中でエストロゲンの作用を模
擬することができる化合物として定義される。エストロゲンアンタゴニストは、本明細書
中において、哺乳動物組織中のエストロゲン受容体部位に結合し且つ1種類またはそれ以上
の組織中でエストロゲンの作用を阻止することができる化合物として定義される。この
ような活性は、エストロゲン受容体結合検定、標準的な骨組織形態計測および骨密度計の
方法を含めた標準検定によって当業者に容易に測定される (Eriksen E.F. ら, Bone Hist
omorphometry, Raven Press, ニューヨーク, 1994年, 1-74頁; Grier S.J. ら, The Use
of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1):50-62; W
ahner H.W. および Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray
Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., ロンドン 1994年, 1-29
6頁を参照されたい)。種々のこれら化合物は、下に記載され且つ論及されるが、しかし
ながら、他のエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストが当業者に知られているであろう
。好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストは、本明細書中にその開示が援用さ
れる米国特許第5, 047, 431号で開示されているドロキシフェン: (フェノール,
3-[1-[4[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-フェニル]-2-フェニル-1-
ブテニル]-, (E)-) および関連化合物である。

【0153】

もう一つ好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストは、本明細書中にその開示
が援用される米国特許第4, 536, 516号で開示されているタモキシフェン: (エタ
ンアミン, 2-[4-(1, 2-ジフェニル-1-ブテニル)フェノキシ]-N, N-ジ
メチル, (Z)-2, 2-ヒドロキシー-1, 2, 3-プロパントリカルボキシレート (1
: 1)) および関連化合物である。もう一つの関連化合物は、本明細書中にその開示が援
用される米国特許第4, 623, 660号で開示されている4-ヒドロキシタモキシフェ
ンである。

【0154】

もう一つ好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストは、本明細書中にその開示
が援用される米国特許第4, 418, 068号で開示されているラロキシフェン: (メタ
ノン, [6-ヒドロキシー-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾ[b]チエン-3-イ
ル][4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル], 塩酸塩) および関連化合
物である。

【0155】

もう一つ好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストは、本明細書中にその開示
が援用される米国特許第4, 839, 155号で開示されているイドキシフェン: ピロリ
ジン, 1-[4-[1-(4-ヨードフェニル)-2-フェニル-1-ブテニル]フェ
ノキシ]エチル) および関連化合物である。

【0156】

他の好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストには、本明細書中にその開示が
援用される同一譲渡人の米国特許第5, 552, 412号で記載されている化合物が含ま
れる。そこで記載されている特に好ましい化合物は、

シス-6-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキ
シ)-フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール;

10

20

30

40

50

(一) シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール;

シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール;

シス-1-[6'-ピロロジノエトキシ-3'-ピリジル]-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン;

1-(4'-ピロリジノエトキシフェニル)-2-(4"-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン;

シス-6-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール; および

1-(4'-ピロリジノエトキシフェニル)-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

である。

【0157】

他のエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストは、本明細書中にその開示が援用される米国特許第4, 133, 814号で記載されている。米国特許第4, 133, 814号は、2-フェニル-3-アロイルベンゾチオフェンおよび2-フェニル-3-アロイルベンゾチオフェン-1-オキシドの誘導体を開示している。

【0158】

次の段落は、種々の抗吸収薬の好ましい用量範囲を提供する。

用いられる抗吸収薬の量は、骨量減少阻害薬としてのその活性によって決定される。この活性は、上で論評されたものなどのプロトコルを用いる骨量減少の阻害における個々の化合物の薬動学およびその最小最大有効量によって決定される。

【0159】

概して、エストロゲンアゴニスト/アンタゴニストについて（本発明の式Iの化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグとの組合せで用いられる場合）、本発明の活性、例えば、骨粗鬆症の治療に有効な用量は、0.01~200mg/kg/日、好ましくは、0.5~100mg/kg/日の範囲である。

【0160】

特に、ドロキシフェンの有効量は、0.1~40mg/kg/日、好ましくは、0.1~5mg/kg/日の範囲である。

特に、ラロキシフェンの有効量は、0.1~100mg/kg/日、好ましくは、0.1~10mg/kg/日の範囲である。

【0161】

特に、タモキシフェンの有効量は、0.1~100mg/kg/日、好ましくは、0.1~5mg/kg/日の範囲である。

特に、

シス-6-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール;

(一) シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール;

シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール;

シス-1-[6'-ピロロジノエトキシ-3'-ピリジル]-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン;

1-(4'-ピロリジノエトキシフェニル)-2-(4"-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン;

シス-6-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール; または

1-(4'-ピロリジノエトキシフェニル)-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1, 2

10

20

30

40

50

， 3， 4－テトラヒドロイソキノリン

の有効量は、0.0001～100mg/kg/日、好ましくは、0.001～10mg/kg/日の範囲である。

【0162】

特に、4－ヒドロキシタモキシフェンの有効量は、0.0001～100mg/kg/日、好ましくは、0.001～10mg/kg/日の範囲である。

【0163】

ラット下垂体細胞からのGH放出刺激の検定

培養されたラット下垂体細胞からのGH分泌を刺激する能力を有する化合物を、次のプロトコルを用いて同定する。この試験は、用量レベルを決定する標準に対する比較にも有用である。細胞は、6週令雄 Wistar ラットの下垂体から単離する。断頭後、下垂体前葉を、カルシウムまたはマグネシウム不含の冷滅菌ハンクス緩衝塩類溶液（HBSS）中に取出す。組織を細かく切り刻んだ後、HBSS中10U/mLの細菌プロテアーゼ（EC 3.4.24.4, Sigma P-6141, セント・ルイス, ミズーリ州）を用いる機械的に助けられた2サイクルの酵素分散に供する。その組織－酵素混合物を、5%CO₂雰囲気中、37℃の回転フラスコ中において30rpmで約30分間攪拌し、約15分後および約30分後に10mLピペットを用いて手動研和する。この混合物を200×gで約5分間遠心分離する。ウマ血清（35%最終濃度）をその上澄みに加え、過剰のプロテアーゼを中和する。そのペレットを新鮮なプロテアーゼ（10U/mL）中に再懸濁させ、前の条件下で更に約30分間攪拌し、最後に、23ゲージ針によって手動研和する。再度、ウマ血清（35%最終濃度）を加えた後、両方の消化物からの細胞を一緒にし、ペレット化し（200×g約15分間）、培地（4.5g/Lグルコース、10%ウマ血清、2.5%ウシ胎児血清、1%非必須アミノ酸、100U/mLナイスタチンおよび50mg/mL硫酸ゲンタマイシンを補足したダルベッコ修飾イーグル培地（D-MEM）, Gibco, グランドアイランド, ニューヨーク）中に再懸濁させ、計数する。細胞を48ウェル CostarTM（ケンブリッジ, マサチューセッツ州）皿中に細胞6.0～6.5×10⁴個/cm²でプレATINGし、培地中で3～4日間培養する。

【0164】

GH分泌検定の直前に、培養ウェルを放出用培地で2回洗浄した後、放出用培地（25mMヘース, pH7.4で緩衝化され、37℃で0.5%ウシ血清アルブミンを含有するD-MEM）中で約30分間平衡させる。試験化合物をDMSO中に溶解させた後、予熱された放出用培地中に希釈する。検定は四重反復で試験する。その検定は、放出用培地0.5mLを（ビヒクルまたは試験化合物と一緒に）各培養ウェルに加えることによって開始する。インキュベーションを約37℃で約15分間行なった後、放出用培地の除去によって終結させ、これを2000×gで約15分間遠心分離して細胞物質を除去する。上澄み中のラット成長ホルモン濃度は、下記の標準ラジオイムノアッセイプロトコルによって測定する。

【0165】

ラット成長ホルモンの測定

ラット成長ホルモン濃度は、ラット成長ホルモン基準標品（NIDDK-rGH-RP-2）および Dr.A.Parlow から入手したサルで生じたラット成長ホルモン抗血清（NIDDK-抗rGH-S-5）を用いる二重抗体ラジオイムノアッセイによって測定した。更に別のラット成長ホルモン（1.5U/mg, #G2414, Scripps Labs, サン・ディエゴ, CA）を、トレーサーとして用いるためにクロラミンT法によって約30μCi/μgの比活性までヨウ素化する。ヤギ抗血清をサルIgG（ICN/Cappel, オーローラ, OH）およびポリエチレングリコール, MW10,000～20,000に4.3%の最終濃度まで加えることによって免疫複合体を得、回収は遠心分離によって行なう。この検定は、基底レベルを越える0.08～2.5μg/試験管のラット成長ホルモンの使用範囲を有する。

【0166】

ラットでの試験化合物の静脈内投与後の外因性刺激による成長ホルモン放出の検定

21日令雌 Sprague-Dawley ラット (Charles River Laboratory, ウィルミントン, MA) を、化合物試験の前に、局所実験動物飼育条件 (24℃, 明12時間暗12時間周期) に約1週間順応させる。全ラットを、水およびペレット状の市販飼料 (Agway Country Food, シラキュース, NY) に自由に近づけさせる。実験は、the NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals にしたがって行なう。

【0167】

実験当日に、試験化合物を、食塩水中に1%エタノール、1mM酢酸および0.1%ウシ血清アルブミンを含有するビヒクル中に溶解させる。それぞれの試験を3匹のラットで行なう。ラットを体重測定し、ペントバルビタールナトリウム (Nembutol, 50mg/kg体重) の腹腔内注射によって麻酔する。麻酔薬投与から15分後に、尾の先端に切傷を入れ、マイクロ遠心管中に血液を滴らせることによって血液試料を採取する (ベースライン血液試料, 約100μl)。麻酔薬投与から15分後に、試験化合物を静脈内注射によって尾静脈中に1mL/kg (体重) の全注射量で与える。追加の血液試料を、化合物投与後5分、10分および15分に尾から採取する。血液試料は、遠心分離 (10℃において1430×g 10分間) によって血清分離するまで氷上で保持する。血清は、上記のようにラジオイムノアッセイによって血清成長ホルモンを測定するまで-80℃で貯蔵する。

10

【0168】

イヌでの経口投与後の外因性刺激による成長ホルモン放出の評価

20

投薬当日に、試験化合物を適当な用量で秤量し、水中に溶解させる。それぞれの投与計画について2~4匹のイヌに強制飼養によって0.5~3mL/kgの容量で投薬を行なう。血液試料 (5mL) は、ヘパリンリチウムが入っている5mLヴァキュエーター (vacutainers) を用い、直接静脈穿刺によって頸静脈から、投与前、および投与後0.17、0.33、0.5、0.75、1、2、4、6、8および24時間に採取する。調製された血漿は、分析するまで-20℃で貯蔵する。

【0169】

イヌ成長ホルモンの測定

イヌ成長ホルモン濃度は、イヌ成長ホルモン (ヨウ素化および基準標品のための抗原 AFP-1983B) および Dr.A.Parlow (Harbor-UCLA Medical Center, トレンス, CA) から入手したサルで生じたイヌ成長ホルモン抗血清 (AFP-21452578) を用いる標準ラジオイムノアッセイプロトコルによって測定する。トレーサーは、イヌ成長ホルモンを20~40μCi/μgの比活性までクロラミンTヨウ素化することによって製造する。ヤギ抗血清をサル IgG (ICN/Cappel, オーローラ, OH) およびポリエチレングリコール, MW10,000~20,000に4.3%の最終濃度まで加えることによって免疫複合体を得、回収は遠心分離によって行なう。この検定は、イヌGH0.08~2.5μg/試験管の使用範囲を有する。

30

【0170】

イヌでの長期経口投与後のイヌ成長ホルモンレベルおよびインスリン様成長因子-1レベルの評価

40

イヌに、試験化合物を7日間か14日間毎日与える。それぞれの投薬日に、試験化合物を適当な用量で秤量し、水中に溶解させる。それぞれの投与計画について5匹のイヌに強制飼養によって0.5~3mL/kgの容量で投薬を行なう。血液試料は0、3、7、10および14日目に採取する。血液試料 (5mL) は、ヘパリンリチウムが入っている5mLヴァキュエーターを用い、頸静脈の直接静脈穿刺によって、投与前、および0、7および14日目の投与後0.17、0.33、0.5、0.75、1、2、3、6、8、12および24時間に得る。更に、3日目および10日目の投与前および8時間に採血する。調製された血漿は、分析するまで-20℃で貯蔵する。

【0171】

雌ラット実験

50

この実験は、エストロゲン欠損およびエストロゲン過多の雌ラットにおけるGHRP模擬体での長期処置の、体重、体組成、およびグルコース、インスリン、乳酸および脂質の非絶食血漿濃度への作用を評価する。GH放出薬の静脈内投与への血清GHレベルの急性応答性は、投薬最終日に評価した。体重は、処置期間中、週に1回監視し；更に、体組成、およびグルコース、インスリン、乳酸、コレステロールおよびトリグリセリドの血漿レベルは、処置の最後に評価した。

【0172】

交尾していない雌 Sprague-Dawley ラットは、Charles River Laboratories (ウィルミントン, MA) から入手し、約12週令で左右の卵巢摘出術(Ovx)または偽装手術(Sham)を施した。偽装手術では、卵巢を体外に露出させ、腹腔内に戻した。手術後、それらラットを、個々に、20cm×32cm×20cmケージ中に標準的な実験動物飼育条件(およそ明12時間/暗12時間周期で約24℃)下で収容した。全ラットを、水およびペレット状の市販飼料(Agway ProLab 3000, Agway Country Food Inc., シラキュース, NY)に自由に近づけさせた。実験は、NIH Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals にしたがって行なった。

10

【0173】

手術から約7か月後に、Sham および Ovx ラットを体重測定し、無作為に群を割り当てた。ラットに、経口強制飼養によって毎日1mLのビヒクル(蒸留脱イオン水中1%エタノール)か、0.5mg/kgかまたは5mg/kgの成長ホルモン放出薬を90日間投与した。ラットは、実験の間中1週間間隔で体重測定した。最後の経口投与から24時間後に、試験薬に対する血清成長ホルモン(GH)の急性応答を次の手順によって評価した。ラットをペントバルビタールナトリウム50mg/kgで麻酔した。麻酔されたラットを体重測定し、ベースライン血液試料(約100μl)を尾静脈から採取した。次に、試験薬(成長ホルモン放出薬またはビヒクル)を1mL中で尾静脈によって静脈内投与した。注射から約10分後、第二の100μl血液試料を尾から採取した。血液を約4℃で凝固させた後、2000×gで約10分間遠心分離した。血清は約-70℃で貯蔵した。血清成長ホルモン濃度は、前に記載のラジオイムノアッセイによって測定した。この手順の後、麻酔されたラットそれぞれを、二重エネルギーX線吸収法(DEXA, Hologic QDR 1000/W, Waltham MA)によって全身走査した。最終血液試料は、ヘパリンを加えた試験管中に心臓穿刺によって採取した。血漿は、上記のように遠心分離によって分離し、凍結貯蔵した。

20

30

【0174】

血漿インスリンは、Binax Corp. (ポートランド, メーン州)からのキットを用いるラジオイムノアッセイによって測定する。検定間変動係数は $\leq 10\%$ である。血漿トリグリセリド、全コレステロール、グルコースおよび乳酸レベルは、それぞれ、Abbott VPTMおよびVP Super System(登録商標) Autoanalyzer(Abbott Laboratories, アービング, テキサス州)を用い、A-GentTM Triglycerides, Cholesterol and Glucose Test 試験システムおよびSigmaからの乳酸キットを用いて測定する。式Iの化合物のような成長ホルモン放出性ペプチド(GHRP)またはGHRP模擬体の、血漿インスリン、トリグリセリド、全コレステロールおよび乳酸低下活性は、ビヒクルで処置された対照群を用いる統計分析(非対立t検定)によって測定する。

40

【0175】

本発明の化合物は、経口、非経口(例えば、筋内、腹腔内、静脈内若しくは皮下注射または植込)、鼻腔、腔、肛門、舌下または局所の投与経路によって投与することができ、そしてそれぞれの投与経路に適した剤形を与えるように薬学的に許容しうる担体と一緒に製剤化することができる。

【0176】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が含まれ、伴侶動物のための固体剤形には、食品との混合物および咀嚼性が含まれる。このような固体剤形の場合、活性化化合物を、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも

50

も１種類の不活性な薬学的に許容しうる担体と混合する。このような剤形は、慣例どおり、このような不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を含むこともできる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、それら剤形は緩衝剤を含んでいてもよい。錠剤および丸剤は、更に、腸溶コーティングを用いて製造できる。咀嚼形の場合、その剤形は、調味料および香料を含んでいてもよい。

【０１７７】

経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容しうる乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、当該技術分野において一般的に用いられる水などの不活性希釈剤を含有するエリキシル剤が含まれる。このような不活性希釈剤の他に、組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤などのアジュバント、および甘味剤、調味料および香料を含むこともできる。

10

【０１７８】

非経口投与用の本発明による製剤には、滅菌水性または非水性の液剤、懸濁剤または乳剤が含まれる。非水性の溶媒またはビヒクルの例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油およびトウモロコシ油などの植物油、ゼラチン、およびオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルである。このような剤形は、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などのアジュバントを含有してもよい。それらは、例えば、細菌保留フィルターによる濾過によって、滅菌剤を組成物中に包含させることによって、組成物を照射することによってまたは組成物を加熱することによって滅菌することができる。それらは、使用直前に滅菌水またはいくつかの他の滅菌注射用基剤中に溶解させることができる滅菌固体組成物の形で製造することもできる。

20

【０１７９】

肛門または腔内投与用の組成物は、好ましくは、活性物質の他にカカオ脂または坐剤ロウなどの賦形剤を含有してよい坐剤である。

鼻腔または舌下投与用の組成物も、当該技術分野において周知の標準的な賦形剤と一緒に製造される。

【０１８０】

本発明の組成物中の活性成分の用量は変化しうるが、しかしながら、活性成分の量は、適当な剤形が得られるようにある必要がある。選択される用量は、所望の治療効果、投与経路および治療期間に依る。概して、１日当たり $0.0001 \sim 100 \text{ mg/kg}$ （体重）の用量レベルをヒトおよび他の動物、例えば、哺乳動物に投与して、成長ホルモンを有効に放出させる。

30

【０１８１】

ヒトの場合の好ましい用量範囲は、１日当たり $0.01 \sim 5.0 \text{ mg/kg}$ （体重）であり、これを１回量として投与することができるしまたは多数回量に分割することができる。

【０１８２】

ヒト以外の動物の場合の好ましい用量範囲は、１日当たり $0.01 \sim 10.0 \text{ mg/kg}$ （体重）であり、これを１回量として投与することができるしまたは多数回量に分割することができる。ヒト以外の動物の場合のより好ましい用量範囲は、１日当たり $0.1 \sim 5 \text{ mg/kg}$ （体重）であり、これを１回量として投与することができるしまたは多数回量に分割することができる。

40

【０１８３】

本開示中、次の略語を次の意味で用いる。

B O C t-ブチルオキシカルボニル

B z ベンジル

B O P ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩

C B Z ベンジルオキシカルボニル

C D I N, N'-カルボニルジイミダゾール

D C C ジシクロヘキシルカルボジイミド

50

DEC	1, 2-ジエチルアミノエチルクロリド塩酸塩	
DMA P	4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DPPA	ジフェニルホスホリルアジド	
EDC	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	
EtOAc	酢酸エチル	
Hex	ヘキサン	
HOAT	1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール	
HOBT	ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	10
Hz	ヘルツ	
KHMDS	ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム	
LHMDS	ビス(トリメチルシリル)アミドリチウム	
MHz	メガヘルツ	
MS	質量スペクトル	
NaHMDS	ビス(トリメチルシリル)アミドナトリウム	
NMR	核磁気共鳴	
PAA	1-プロパンホスホン酸環状無水物	
PTH	副甲状腺ホルモン	
TFA	トリフルオロ酢酸	20
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
TRH	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン	

【0184】

本発明の式 I の化合物の製造は、逐次的または収束的合成経路で行なうことができる。逐次的方法での式 I の化合物の製造を詳述する合成法を、次の反応スキームで示す。

【0185】

多数の保護アミノ酸誘導体が商業的に入手可能であるが、そこでの保護基 Prt、Prt' または Prt'' は、例えば、BOC基、CBZ基、FMOC基、ベンジル基またはエトキシカルボニル基である。他の保護アミノ酸誘導体は、当業者に周知の文献法によって製造することができる。若干の置換されたピペラジンおよびピペリジンが商業的に入手可能であり、多数の他のピペラジンおよび4-置換ピペリジンは文献中で知られている。種々の複素環式置換ピペリジンおよびピペラジンは、誘導体化された複素環式中間体を用いる次の文献法で製造することができる。或いは、このような化合物の複素環は、当業者に周知であるような、CDIとのカップリング、芳香族複素環の水素化等のような標準的な手段によって誘導体化することができる。

【0186】

下記のスキームの多くは、当業者に知られているいずれの適当な保護基でもありうる保護基 Prt、Prt' または Prt'' を含有する化合物を記載している。ベンジルオキシカルボニル基は、メタノールなどのプロトン性溶媒中でパラジウムまたは白金触媒の存在下の水素を用いる接触水素添加を含めた多数の方法によって除去することができる。好ましい触媒は、炭素上の水酸化パラジウムまたは炭素上パラジウムである。1~1000 psi の水素圧を用いることができるが、10~70 psi の圧力が好ましい。或いは、ベンジルオキシカルボニル基を転移水素化によって除去することができる。

【0187】

BOC保護基の除去は、トリフルオロ酢酸または塩酸などの強酸を用いて、ジクロロメタンまたはメタノールなどの補助溶媒の存在を伴ってまたは伴うことなく、約-30℃~70℃、好ましくは、約-5℃~約35℃の温度で行なうことができる。

【0188】

アミン上のベンジル基は、メタノールなどのプロトン性溶媒中でパラジウム触媒の存在

10

20

30

40

50

下の水素を用いる接触水素添加を含めた多数の方法によって除去することができる。1～1000 psi の水素圧を用いることができるが、10～70 psi の圧力が好ましい。これらおよび他の保護基の付加および除去は、T.Greene によって、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, ニューヨーク, 1981年で詳細に論評されている。

【0189】

次のスキームで示された可変部分は、特に断らない限り、上の式 I の化合物について記載された通りである。

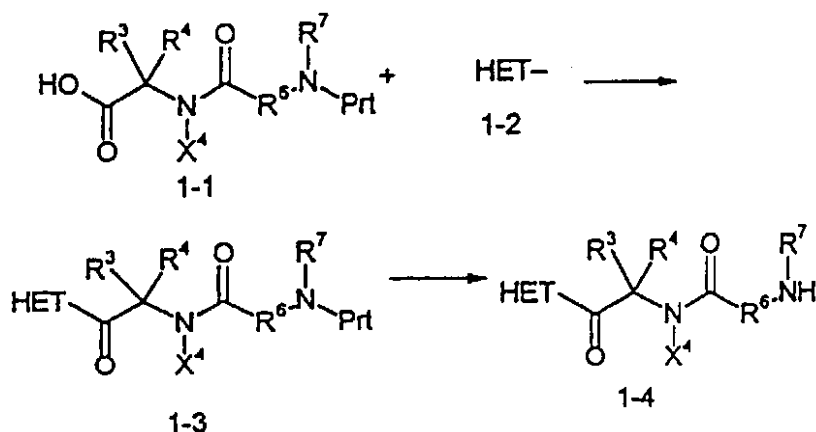
スキーム 1

10

【0190】

【化20】

スキーム 1



20

【0191】

スキーム 1 で示されるように、式 I について定義の式 1-2 の複素環式アミン (NH で HET) と、Prt が適当な保護基である式 1-1 の保護アミノ酸とのカップリングは、ジクロロメタンまたは DMF などの不活性溶媒中において HOBt または HOAt の存在下で EDC、DCC または DEC などのカップリング試薬によって好都合に行なわれる。アミン 1-2 が塩酸塩として存在する場合、トリエチルアミンなどの 1 当量の適当な塩基を反応混合物に加えることが好ましい。或いは、そのカップリングは、メタノールなどの不活性溶媒中で BOP などのカップリング試薬と、または酢酸エチルのような溶媒中で PPA と行なうことができる。このようなカップリング反応は、概して、約 -30℃～約 80℃、好ましくは、0℃～約 25℃の温度で行なわれる。ペプチドをカップリングするのに用いられる他の条件の考察については、Houben-Weyl, XV 巻, II 部, E. Wunsch 監修, George Thieme Verlag, 1974, シュトゥットガルトを参照されたい。望ましくない副生成物の分離および中間体の精製は、フラッシュクロマトグラフィーを用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーによって (W.C.Still, M.Kahn および A.Mitra, J.Org.Chem. 43 2923 1978)、結晶化によって、または研和によって行なわれる。1-3 の式 1-4 の中間体への変換は、上記のような保護基 Prt の除去によって行なうことができる。

30

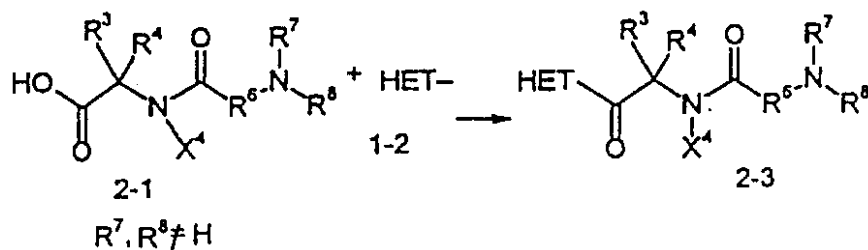
40

スキーム 2

【0192】

【化 2 1】

スキーム 2



10

【0193】

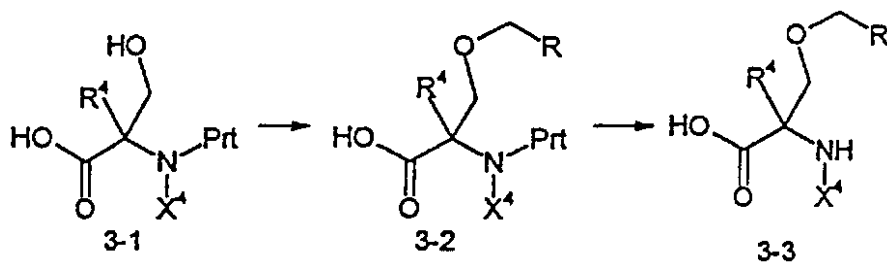
スキーム 2 で示されるように、請求項 1 に定義の式 1-2 の複素環式アミンと、R⁷ および R⁸ が水素ではない式 2-1 のアミノ酸とのカップリングは、スキーム 1 で記載されたのと同様に、好都合に行なわれる。

スキーム 3

【0194】

【化 2 2】

スキーム 3



20

【0195】

スキーム 3 で示されるように、式 3-2 の中間体エーテルは、Prt が適当な保護基である式 3-1 のアミノ酸を、DMF または THF などの適当な溶媒中において、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムなどの塩基での後、臭化ベンジルなどのアルキルハライド、ベンジルハライド、トシレートまたはメシレートで処理することによって製造することができる。そのアミンの脱保護は、3-2 を 3-3 に変換する。或いは、式 3-3 の多数のアミノ酸が商業的に入手可能である。R は、上の式 I 中の R³ について定義された基である。

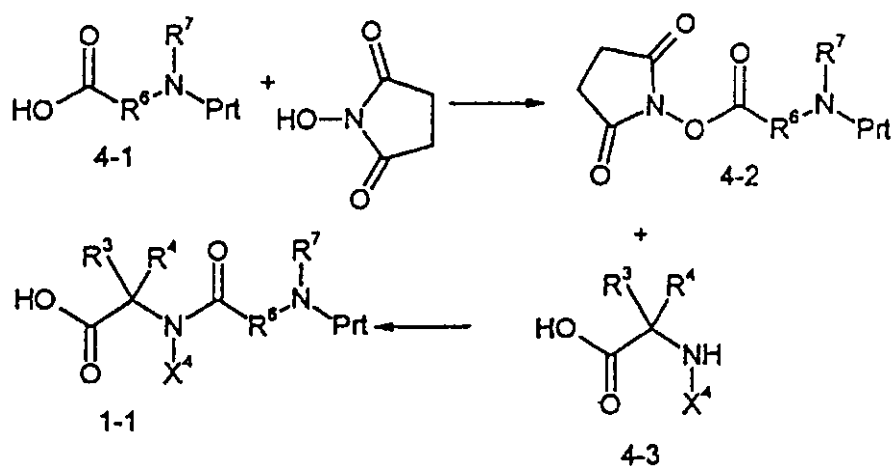
30

スキーム 4

【0196】

【化 2 3】

スキーム 4



10

【0197】

スキーム 4 で示されるように、式 4-2 の中間体は、式 4-1 の酸を、塩化メチレンなどの不活性溶媒中、EDC などのカップリング試薬の存在下においてヒドロキシスクシンイミドで処理することによって製造することができる。ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下の DMF などの溶媒中において式 4-3 のアミノ酸で 4-2 を処理すること

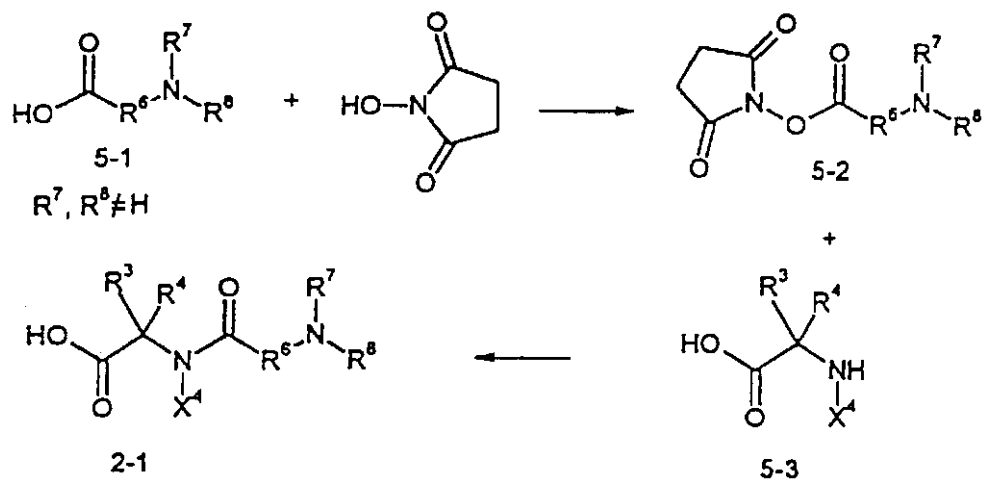
20

スキーム 5

【0198】

【化 2 4】

スキーム 5



30

【0199】

スキーム 5 で示されるように、 R^7 および R^8 が水素ではない式 2-1 のジペプチドは、スキーム 4 で記載された手順によって好都合に合成される。

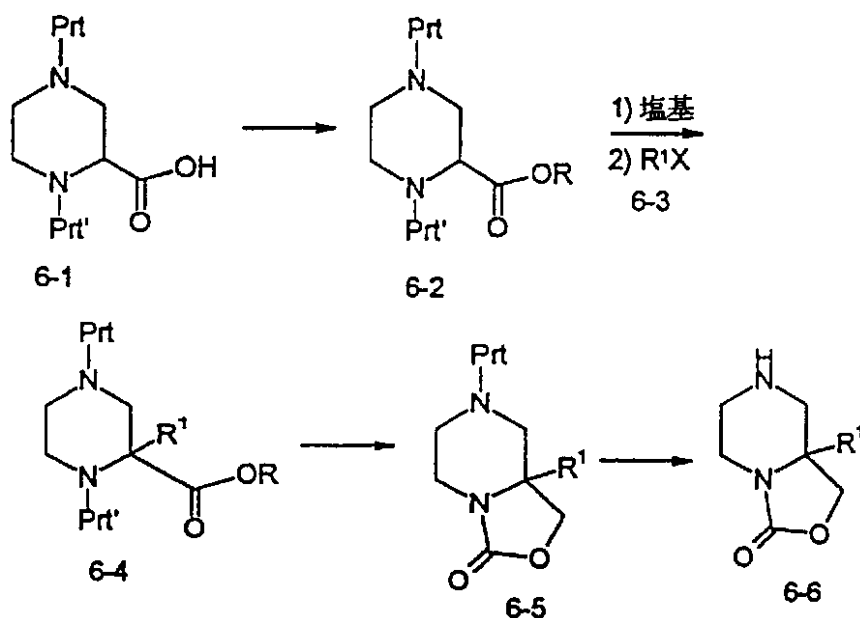
40

スキーム 6

【0200】

【化 2 5】

スキーム 6



10

【0201】

20

Prt および Prt' が保護基である、好ましくは、Prt' が C B Z などのカルバメート保護基である式 6-2 の中間体エステルは、式 6-1 の酸を、DMF などの適当な溶媒中において、炭酸カリウムなどの塩基での後、ヨードメタンなどのアルキルハライドで処理することによって製造することができる。或いは、式 6-2 のエステルは、式 6-1 の酸をジアゾメタンと反応させることによって製造することができる。化合物 6-2 の製造については、Bigge, C.F. ら, Tet. Lett., 1989, 30, 5193-5196 を参照されたい。中間体 6-4 は、エステル 6-2 を、DMF / THF などの適当な溶媒系中において NaHMDS などの塩基と一緒にアルキルハライド、トシレートまたはメシレートなどの試薬を用いて約 -78℃ の温度でアルキル化することによって生じる。

【0202】

30

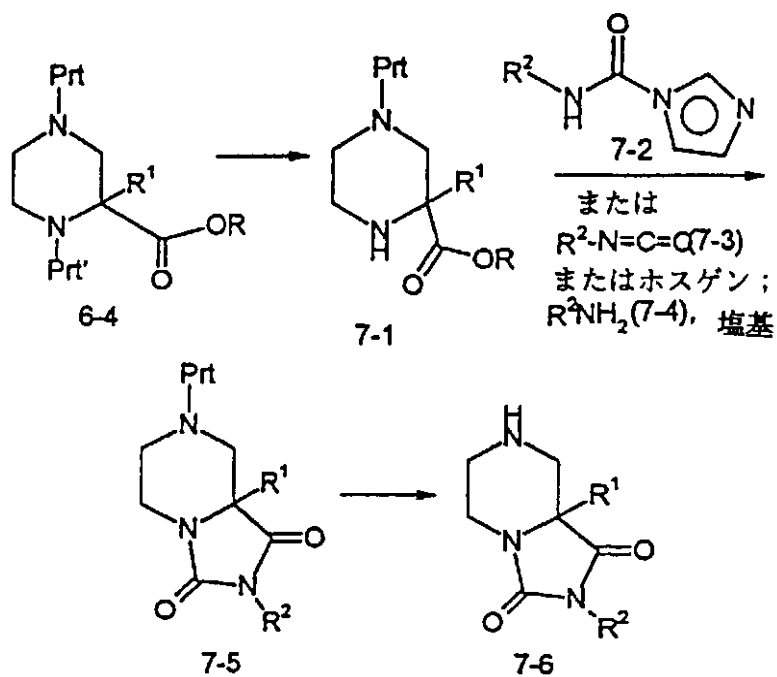
式 6-5 の中間体カルバメートは、式 6-4 の中間体を、ナトリウムボロハイドライドまたは過水素化物などの水素化物と反応させることによって製造することができる。中間体 6-5 の 6-6 への変換は、上記のような保護基 Prt の除去によって行なうことができる。

スキーム 7

【0203】

【化 2 6】

スキーム 7



10

20

【0204】

中間体 6-4 の 7-1 への変換は、上記のような保護基 Prt' の除去によって行なうことができる。式 7-5 の中間体尿素は、式 7-1 の中間体を、トリエチルアミンなどの適当な塩基の存在下において、式 7-2 のアシルイミジゾリドか、式 7-3 のイソシアネートかまたはホスゲン（または他のホスゲン等価物）と反応させた後、式 7-4 のアミンと反応させることによって製造することができる。R¹が-CH₂-ピリジルである場合、イソシアネートまたはアシルイミジゾリドを用いるのが好ましい。7-5 の 7-6 への変換は、上記のような保護基 Prt の除去によって行なうことができる。

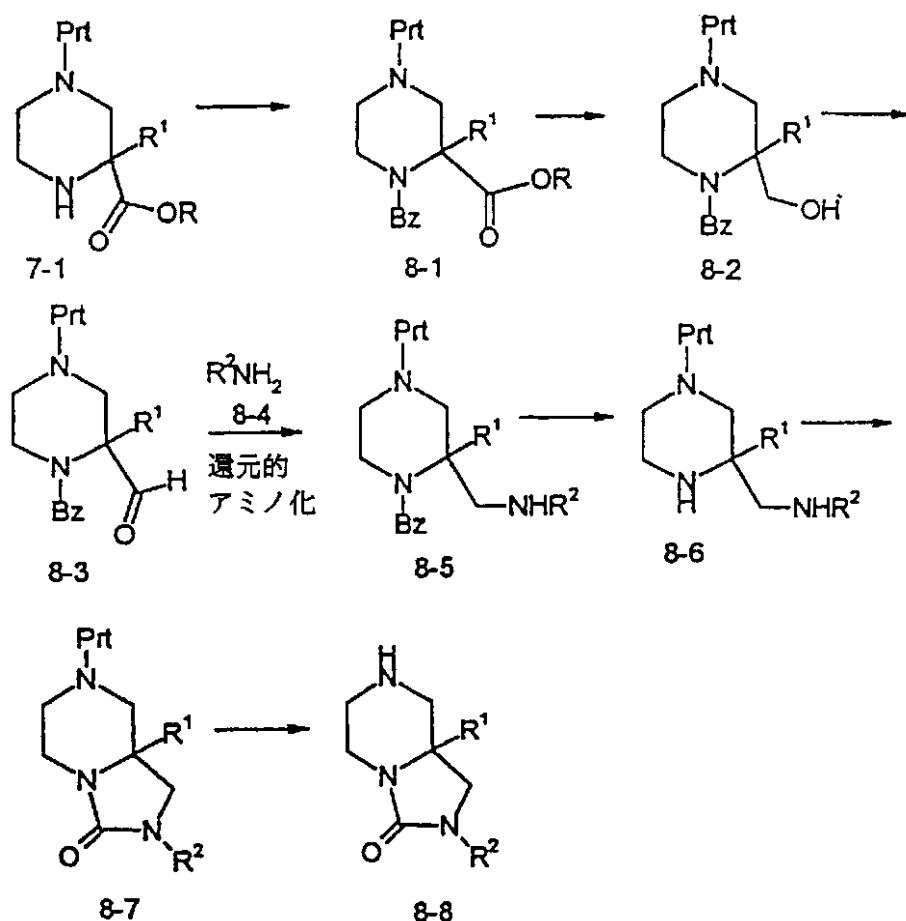
スキーム 8

30

【0205】

【化 2 7】

スキーム 8



10

20

【0206】

式 8-1 の中間体ベンジルアミンは、式 7-1 のアミンを、アセトニトリルなどの適当な溶媒中において、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基での後、臭化ベンジルなどのベンジルハライドで処理することによって製造することができる。或いは、8-1 は、7-1 を、メタノールまたはジクロロメタンなどの適当な溶媒中において、ベンズアルデヒドおよび NaCNBH_3 または $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ などの適当な還元剤で処理することによって製造することができる。式 8-2 のアルコールは、式 8-1 の中間体を、THF などの適当な溶媒中において過水素化物などの還元剤で還元することによって製造することができる。式 8-2 のアルコールは、ジクロロメタンなどの適当な溶媒中で塩化オキサリル/DMSO などの酸化剤を用いて約 -78°C の温度で酸化して式 8-3 のアルデヒドにすることができ、その後、トリエチルアミンなどの塩基を加えて反応混合物を中和する (Swern 型酸化反応, Mancuso, A.J., Swern, D., Synthesis, 1981, 165-185 頁を参照されたい)。式 8-5 の化合物は、式 8-3 のアルデヒドを、アルカリ金属ボロハイドライドおよびシアノボロハイドライドを含む適当な還元剤の存在下において式 8-4 のアミンで処理することによって製造することができる。好ましい還元剤は、ナトリウムシアノボロハイドライドである。ナトリウムボロハイドライドおよびナトリウムトリアセトキシボロハイドライドも用いてよい。還元的アミノ化の概説については、R.F.Borch, Aldrichimica Acta, 8, 3-10 (1975) を参照されたい。8-6 を与えるベンジル基の除去は、メタノールなどのプロトン性溶媒中における白金またはパラジウム触媒の存在下の水素化を含めた多数の還元法によって行なうことができる。CDI または他のホスゲン等価物を用いる式 8-6 のジアミンの環化は、式 8-7 の化合物を生じる。上記のような保護基の除去は、8-7 を 8-8 に変換する。

30

40

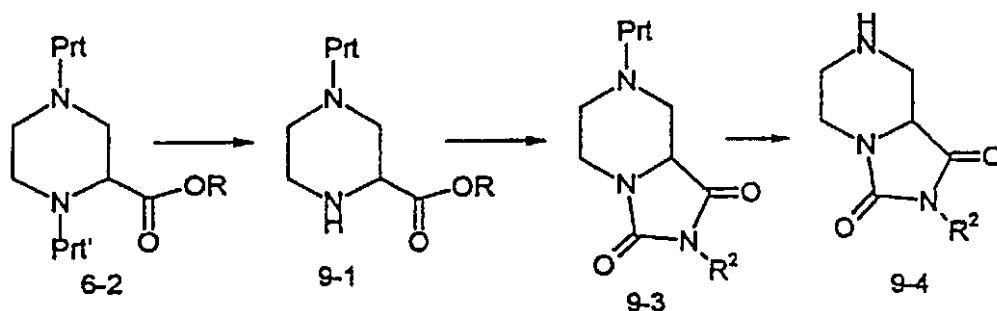
50

スキーム 9

【0207】

【化28】

スキーム 9



10

【0208】

スキーム 9 で示されるように、式 9-4 の中間体ヒダントインは、3 段階で製造することができる。6-2 からの Prt' の開裂によって製造された式 9-1 のエステルは、トリエチルアミンなどの適当な塩基の存在下において、式 7-2 のアシルイミジゾリド、式 7-3 のイソシアネートまたはホスゲン（または他のホスゲン等価物）での後、式 7-4 のアミンでアシル化することができる。9-3 の 9-4 への変換は、上記のような保護基 Prt の除去によって行なうことができる。

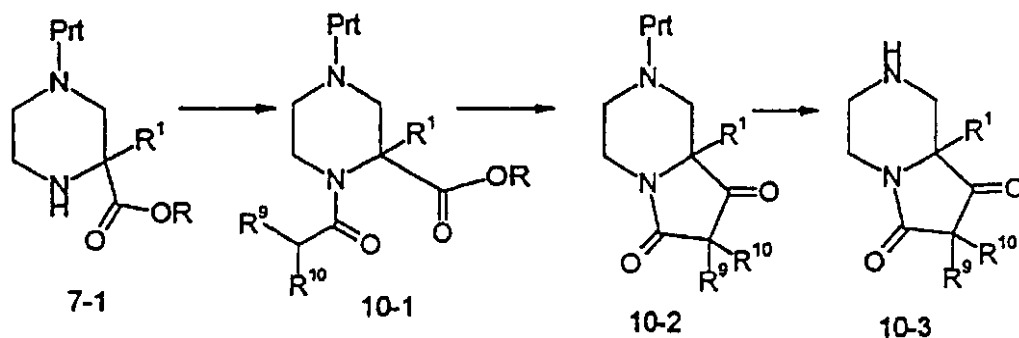
20

スキーム 10

【0209】

【化29】

スキーム 10



30

【0210】

式 10-1 の中間体は、式 7-1 の化合物を、塩化アシルまたは他の活性カルボン酸誘導体および TEA または N , N -ジイソプロピルエチルアミンなどの適当な塩基で処理することによって製造することができる。式 10-1 の化合物の環化は、LHMDS などの強塩基を用いて約 -78°C ~ 40°C の適当な温度で処理することで起こり、式 10-2 の中間体を生じる。 R^9 および / または R^{10} が H である場合、10-2 は、 NaH のような塩基の存在下においてヨウ化メチルなどの試薬でアルキル化されて、 R^9 および R^{10} が H ではない 10-2 を生じることができる。上記のような保護基の除去は、10-2 を 10-3 に変換する。

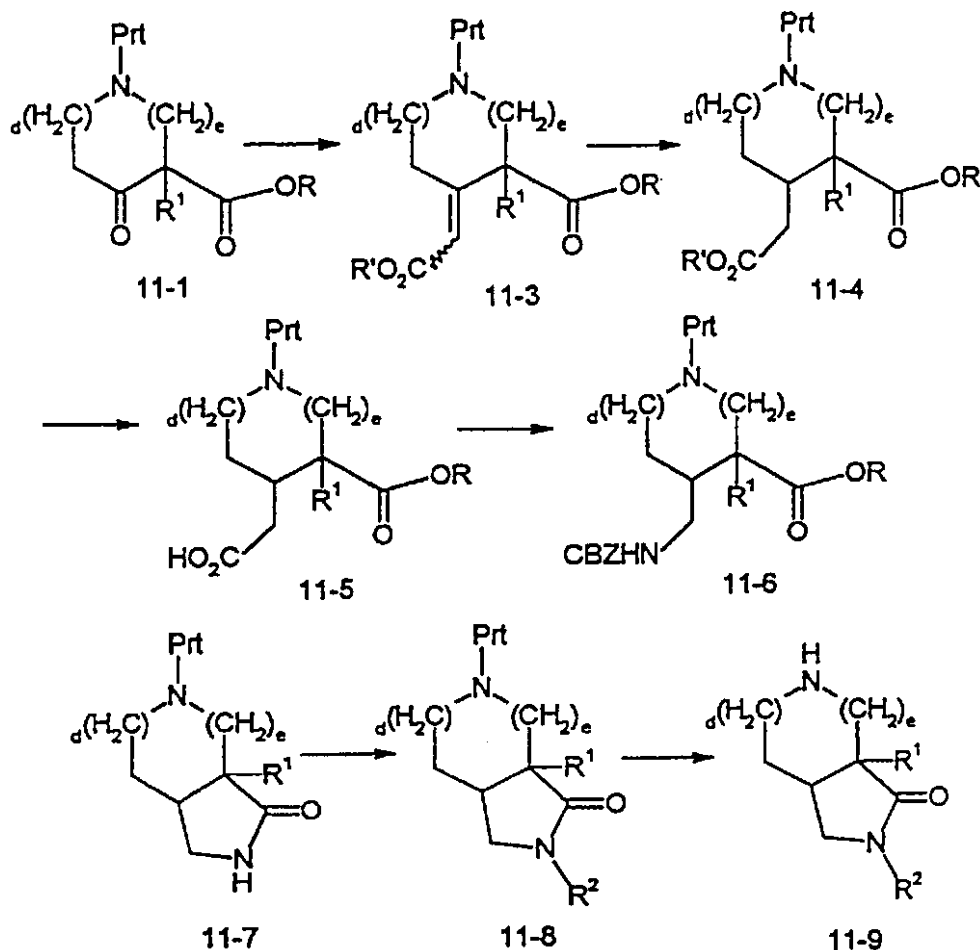
40

スキーム 11

【0211】

【化 3 0】

スキーム 1 1



10

20

【0 2 1 2】

式 1 1 - 3 の中間体 α , β - 不飽和エステル (R はアルキル基である) は、THF などの適当な溶媒中においてカリウム tert-ブトキシドなどの強塩基でトリメチルホスホアセテートを処理することで生じた陰イオンなどの試薬で 1 1 - 1 をオレフィン化することによって製造することができる。酢酸エチルまたはメタノールなどの適当な溶媒中の、好ましくは 1 ~ 4 気圧の水素の存在下における炭素上 Pd でのような接触水素添加は、1 1 - 3 の二重結合を還元して 1 1 - 4 を生じる。1 1 - 4 中のより少ないヒンダードエステル基の選択的加水分解は、水、メタノールおよび/またはジオキサンなどの適当な溶媒中でアルカリ金属水酸化物などの塩基を用いて行なうことができる。このように製造された式 1 1 - 5 のカルボン酸は、ベンゼン中の DPPA および TEA などによって 1 1 - 5 をアシルアジドに変換した後、ベンゼンなどの溶媒中で加熱して還流することによってイソシアネートに転位させた後、これをベンジルアルコールと反応させて 1 1 - 6 を生成することによって 1 1 - 6 に変換することができる。式 1 1 - 7 のラクタムは、1 1 - 6 中のアミンから CBZ 保護基を除去後、そのアミンを隣接するエステル基と一緒に環化することによって製造することができる。この物質の脱保護は、 $R^2 = H$ の 1 1 - 9 を与える。或いは、アミド 1 1 - 7 は、DMF または THF などの適当な溶媒中における水素化ナトリウム、LHMDS または KHMDS などの強塩基での脱プロトン化後、アルキルハライド、メシレートまたはトシレートなどのアルキル化剤での処理によってアルキル化することができる。次に、生成物 1 1 - 8 を上記のように脱保護して、1 1 - 9 を与えることができる。当業者は、ラクタム窒素の隣の置換が、エステル 1 1 - 4 をアルキル化することによってまたは 1 1 - 1 をオレフィン化することによって導入されて、1 1 - 3 と類似の四置換オレフィンを生じうることを理解するであろう。

30

40

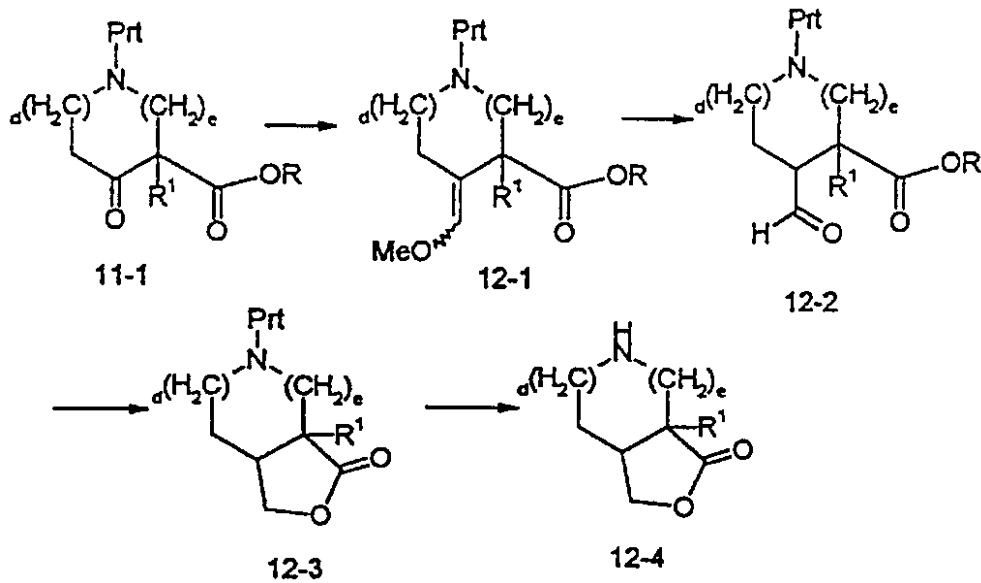
50

スキーム 1 2

【0213】

【化31】

スキーム 1 2



10

20

【0214】

式 1 2 - 1 の中間体エノールエーテルは、1 1 - 1 (R はアルキル基である) を、T H F などの適当な溶媒中において、メトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリドなどの試薬およびカリウム tert-ブトキシドなどの強塩基で処理することによって製造することができる。酸性条件下での式 1 2 - 1 のエノールエーテルの加水分解は、アルデヒド 1 2 - 2 を生じる。そのアルデヒド基を、例えば、メタノール中でナトリウムボラハイドライドを用いてアルコールへ還元後、環化することは、1 2 - 2 を式 1 2 - 3 のラクトンに変換する。上記のような窒素の脱保護は、1 2 - 4 を与える。当業者は、R^{1A} 置換基が、アルデヒド 1 2 - 2 をアルキル化することによって導入されうることを理解するであろう。更に、ラクトン酸素の隣の置換 (R⁹ / R¹⁰) は、1 1 - 1 をオレフィン化して四置

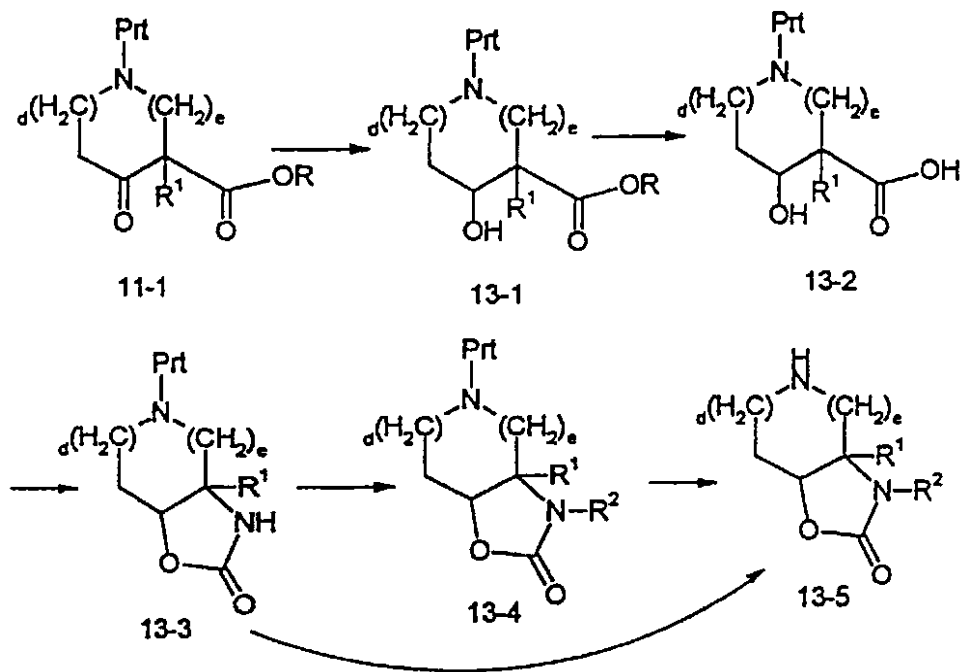
30

スキーム 1 3

【0215】

【化 3 2】

スキーム 1 3



10

20

【0 2 1 6】

11-1 (Rはアルキル基である)中のケトン、メタノール中のナトリウムボロハイドライドなどの適当な還元試薬を用いてアルコールに還元することは、11-1を13-1に変換する。スキーム11で論及された方法による13-1中のエステル基の加水分解は、酸13-2を生じる。13-2の13-3への変換は、例えば、ベンゼンなどの溶媒中でDPPAおよびTEAを用いて13-2をアシルアジドに変換後、イソシアネートに転位させ、次に、これを隣接するアルコールと分子内反応させてカルバメート13-3を生成することによって行なうことができる。上記のような13-3の脱保護は、 R^2 がHである13-5を与えると考えられる。或いは、カルバメート13-3は、DMFまたはTHFなどの適当な溶媒中における水素化ナトリウム、LHMDSまたはKHMDSなどの強塩基での脱プロトン化後、アルキルハライド(R^2 -ハライド)、メシレートまたはトシレートなどのアルキル化剤での処理によってアルキル化することができる。上記のような保護基の除去は、13-4を13-5に変換する。当業者は、 R^{1A} 置換基が、メチルマグネシウムブロミドなどのアルキル金属試薬を用いてグリニャール反応に適当な温度でケトン11-1を処理することによって導入されうること理解するであろう。

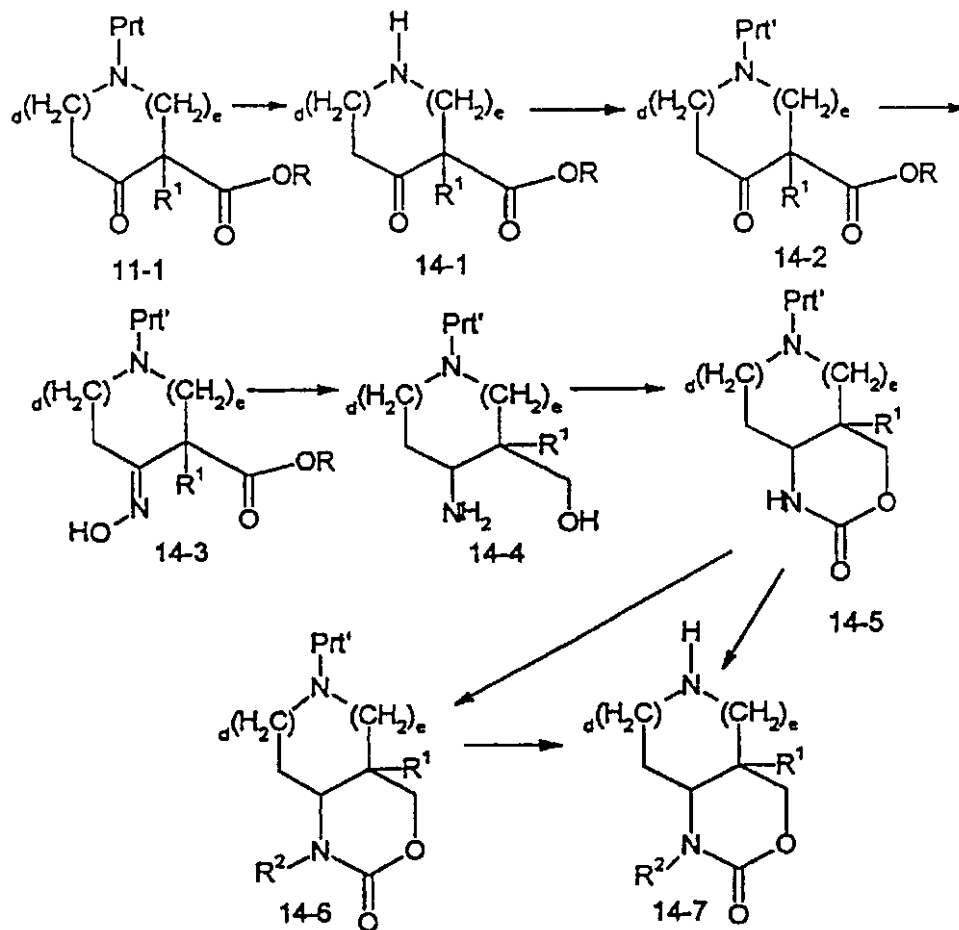
30

スキーム 1 4

【0 2 1 7】

【化 3 3】

スキーム 14



10

20

【0218】

11-1 (Rはアルキル基である)からのカルバメート保護基 Prt の除去は、14-1を生じる。ベンジル基などでの再保護は、14-2を生じる。ヒドロキシルアミンで14-2を処理することは、式14-3のオキシムを生じる。14-3中のオキシム基およびエステル基は、それぞれ、THF中でLAHを用いるなどの適当な還元試薬でアミンおよびアルコールに還元されて、14-4を生成することができる。14-4の式14-5のカルバメートへの変換は、TEAのような塩基およびDMEなどの溶媒の存在下における14-4とCDIまたは別のホスゲン等価物との反応によって行なうことができる。14-5の脱保護は、R²がHである14-7を生じる。或いは、上記(スキーム13)のようなカルバメートのアルキル化は14-6を生じ、これを上記のように脱保護して14-7を生じることができる。

30

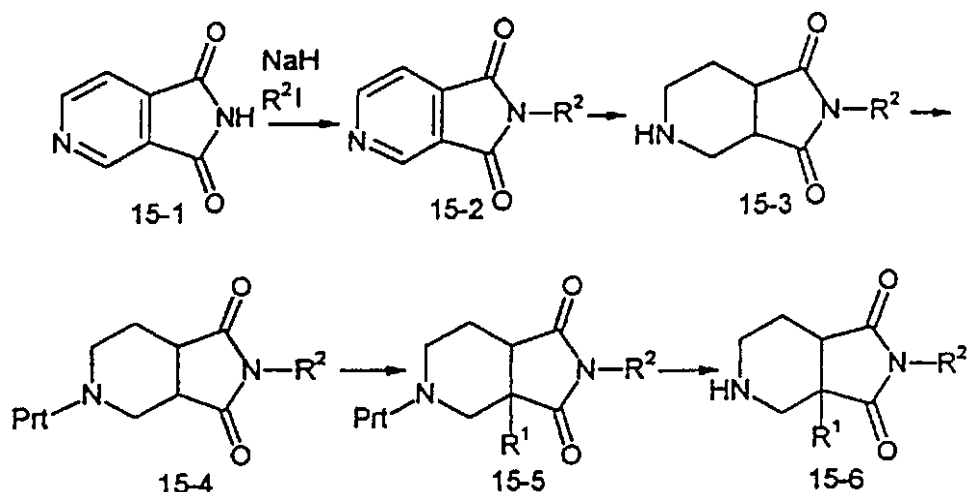
スキーム 15

40

【0219】

【化 3 4】

スキーム 15



10

【0 2 2 0】

15-1を、DMFなどの適当な溶媒中において水素化ナトリウムなどの強塩基で処理した後、アルキルハライド、メシレートまたはトシレートなどのアルキル化剤で処理することは、式15-2のN-置換イミドを生じる。エタノール性HCl溶液中で炭素上Pdを用いるような接触水素添加によるピリジン環の還元は、15-2を15-3に変換する。ベンジル基などでの窒素の保護は、15-4を生じる。式15-5の化合物は、THFなどの溶媒中でLHMDSなどの適当な強塩基を用いて約-78℃の温度で15-4を脱プロトン化後、臭化ベンジルなどのアルキルハライドのような求電子試薬でアルキル化することで生じることができる。次に、上記のような保護基の開裂が15-6を生じる。

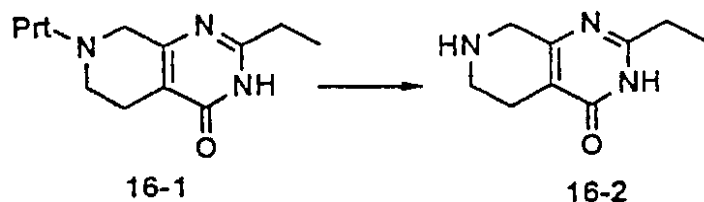
20

スキーム 16

【0 2 2 1】

【化 3 5】

スキーム 16



30

【0 2 2 2】

上記のような16-1の脱保護は、16-2を生じる。

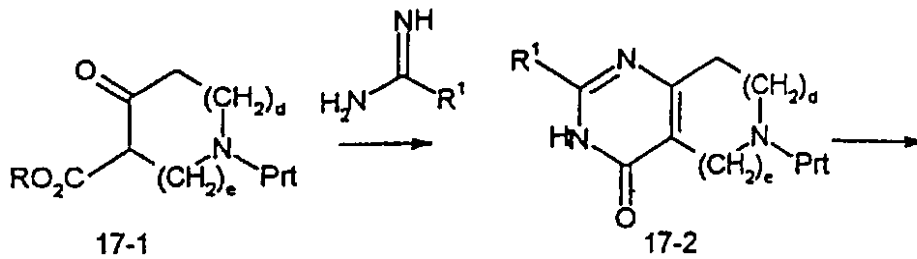
40

スキーム 17

【0 2 2 3】

【化 3 6】

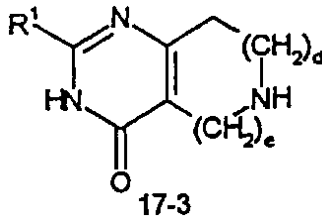
スキーム 17



10

【 0 2 2 4】

【化 3 7】



【 0 2 2 5】

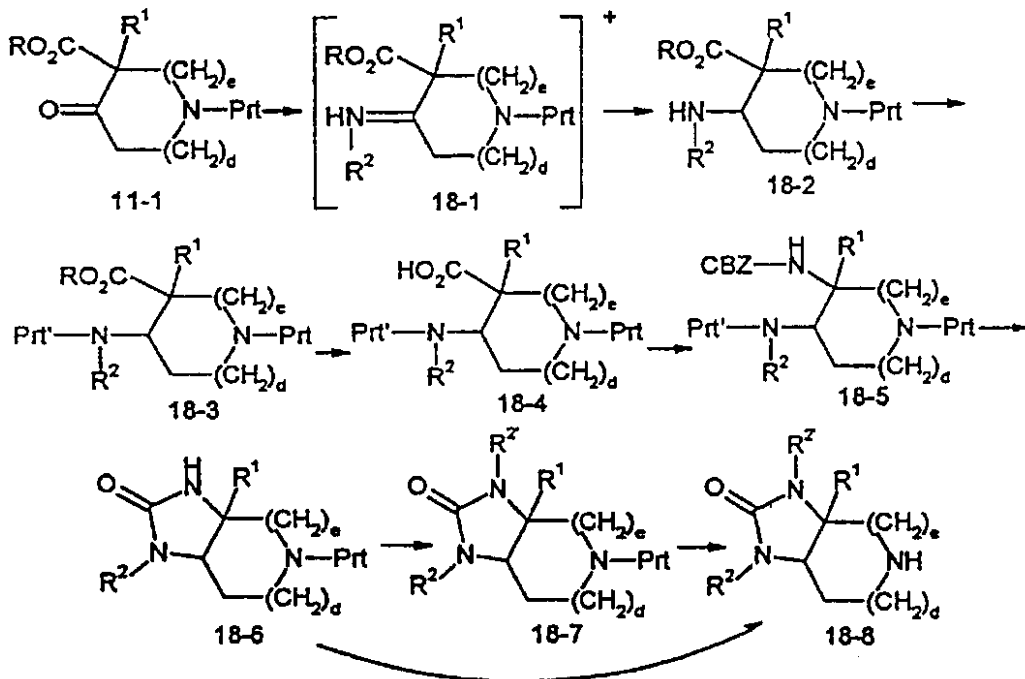
17-1 (Rはアルキル基である) とアミジンとの、エタノールなどの溶媒中において 20
 、好ましくは、溶媒を還流する高温での縮合は、式 17-2 の複素環式中間体を生じる。
 上記のような 17-2 の脱保護は、式 17-3 の中間体を生じる。

スキーム 18

【 0 2 2 6】

【化 3 8】

スキーム 18



30

40

【 0 2 2 7】

式 18-2 の中間体アミンは、式 11-1 (Rはアルキル基である) のケトンから、上
 記のような (スキーム 8 を参照されたい) 還元的アミノ化によって製造することができる 50
 。 18-2 中の第二アミンの保護は、18-3を生じる。式 18-4 の中間体カルボン酸

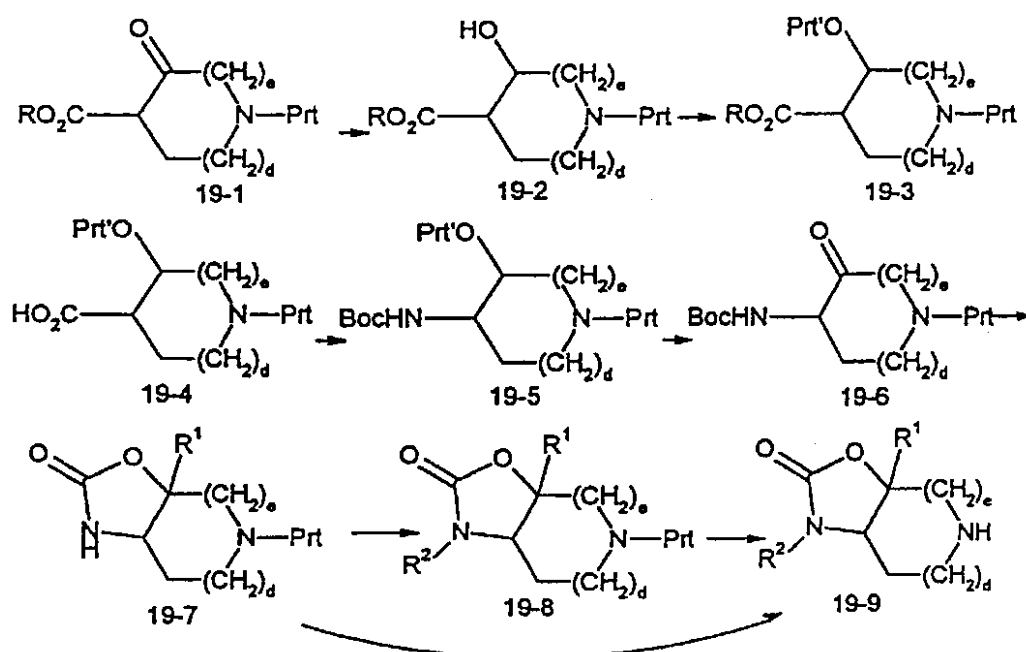
は、式 18-3 のエステル基の加水分解によって製造することができる（スキーム 11 を参照されたい）。18-4 の 1-5 への変換は、上記のように（スキーム 11 を参照されたい）中間体アシルアジドによって行なうことができる。Prt' を除去後の、式 18-5 の中間体の適当な温度での環化は、式 18-6 の中間体尿素を生じる。18-6 の脱保護は、 R^2 が H である 18-8 を生じる。或いは、尿素 18-6 は、DMF または THF などの適当な溶媒中において水素化ナトリウム、LHMDS または KHMDS などの強塩基で脱プロトン化後、アルキルハライド、メシレートまたはトシレートなどのアルキル化剤での処理によってアルキル化することができる。保護基の除去は、18-7 を、 R^2 および $R^{2'}$ がそれぞれアルキルである 18-8 に変換する。

スキーム 19

【0228】

【化39】

スキーム 19



【0229】

スキーム 19 で示されるように、メタノール中において、好ましくは 0℃ でナトリウムボロハイドライドを用いるような式 19-1 のケトエステルの還元は、式 19-2 のアルコールを生じる。式 19-3 の中間体は、式 19-2 の中間体中のヒドロキシル基を、テトラヒドロピラニルアセタールまたはシリルエーテルを形成するような適当な保護基で保護することによって製造することができる。式 19-3 のエステルのアミド 19-5 への変換は、上記のように行なうことができる（スキーム 11 を参照されたい）。19-5 のヒドロキシ基の脱保護は、遊離アルコール中間体を生じ、これを、クロロクロム酸ピリジニウムまたは Swern 型試薬（スキーム 8 を参照されたい）などの適当な酸化剤で酸化して、式 19-6 の中間体ケトンにすることができる。19-6 の式 19-7 の環化カルバメートへの変換は、19-6 を、THF などの適当な溶媒中においてグリニャール試薬などのアルキル金属で処理後、環化することによって行なうことができる。次に、保護基の除去は、 R^2 が H である 19-9 を生じる。或いは、19-7 のカルバメートは、上記のように（スキーム 13 を参照されたい）アルキル化して 19-8 を生じることができ、次に、これを脱保護して 19-9 を与えることができる。当業者は、 R^{1A} 置換基が、ケトエステル 19-1 をアルキル化することによって導入されうること理解するであろう。

スキーム 20

10

20

30

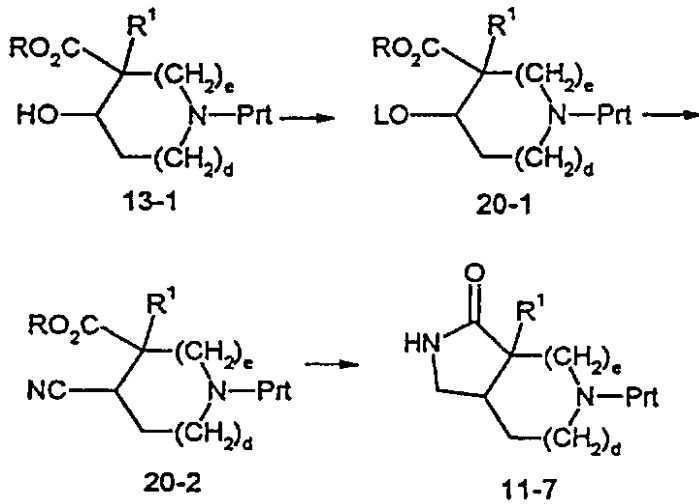
40

50

【0230】

【化40】

スキーム20



10

【0231】

ラクタム11-7の別の合成法を、スキーム20で示す。式13-1のアルコールは、最初に、13-1 (Rはアルキル基である) のヒドロキシルを、アミン塩基の存在下の塩化メチレンなどの適当な溶媒中においてメタンスルホニルクロリドまたはメタンスルホン酸などで活性化することによって式20-1の中間体ニトリルに変換することができる。次に、20-1 (LO-は活性ヒドロキシルである) と、シアニ化カリウムなどのシアニド塩との引続きの反応が、式20-2の中間体ニトリルを生じ、このニトリルを接触水素添加してアミンにした後、これをエステル基と反応させてラクタム (11-7) を生成することによって11-7に変換することができる。当業者は、R^{1A}置換基が、ニトリル20-2をアルキル化することによって導入されうること理解するであろう。

20

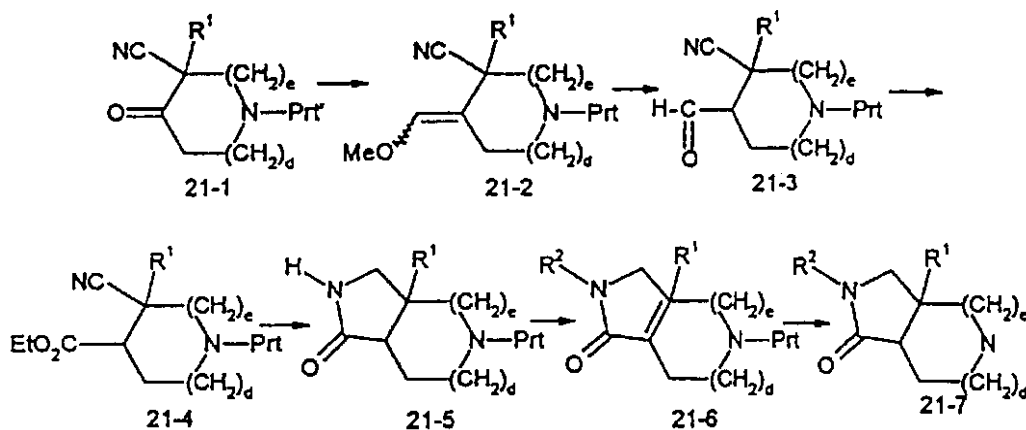
スキーム21

【0232】

【化41】

30

スキーム21



40

【0233】

式21-1のニトリルは、式11-1のエステル、酸ハロゲン化物および酸から、種々の既知の方法によって製造することができる (例えば、R.Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers, 1989 中、976, 980 および 988頁を参照されたい)。

【0234】

50

上記（スキーム 1 2）のような 2 1-3 を与える式 2 1-1 のケトンの同族化（homologation）は、式 2 1-3 のアルデヒドを生じる。次亜塩素酸ナトリウムなどでの 2 1-3 中のアルデヒド基の酸化は酸を生じ、これを上記（スキーム 6）の多数の方法によってエステル化して 2 1-4 を生じることが出来る。炭素上 P d 上の接触水素添加などによる式 2 1-4 の化合物中のニトリル基の還元はアミンを生じ、これは、環化して式 2 1-5 のラクタムを生じるであろう。2 1-5 の脱保護は、 R^2 が H である 2 1-7 を生じる。或いは、上記（スキーム 1 1）のような式 2 1-5 のアミドのアルキル化は、式 2 1-6 の N-置換アミドを生じ、これを脱保護して 2 1-7 を生じることが出来る。当業者は、 R^{1A} 置換基が、エステル 2 1-4 をアルキル化することによって導入されうることを理解するであろう。

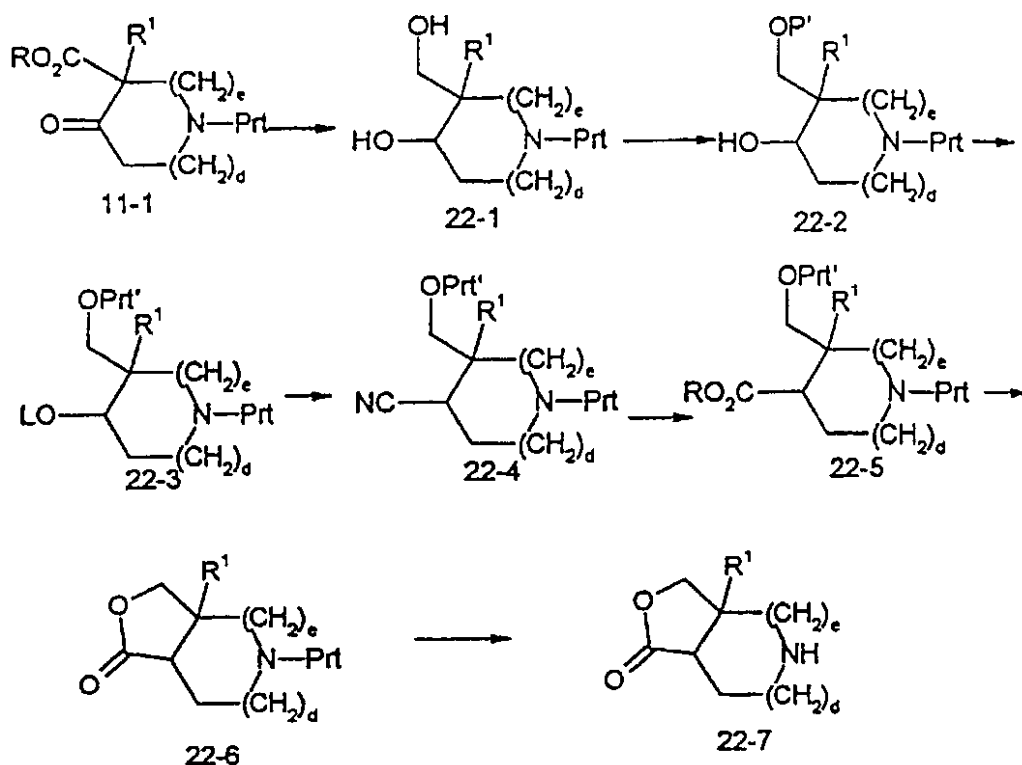
10

スキーム 2 2

【0 2 3 5】

【化 4 2】

スキーム 2 2



20

30

【0 2 3 6】

式 2 2-1 の中間体アルコールは、1 1-1 (R はアルキル基である) のケトン基およびエステル基を、THF などの適当な溶媒中において金属ボロハイドライドまたは水素化アルミニウムリチウムなどで還元することによって製造することができる。式 2 2-1 の中間体の第一ヒドロキシル基を、トリアルキルシリルエーテルまたはピバロイルエステルなどの適当な保護基で選択的に保護することは、式 2 2-2 の第二アルコールを生じる。式 2 2-4 の中間体ニトリルは、式 2 2-2 のアルコールから、上記の方法（スキーム 2 0 を参照されたい）によって製造することができる。式 2 2-4 の中間体ニトリルは、例えば、水性 HCl またはエタノール中の水酸化ナトリウムを用いるニトリル 2 2-4 のアルコールシスによって式 2 2-5 のエステルに変換することができる。アルコール保護基の除去および 2 2-5 中のヒドロキシル基と隣接するエステル基との反応は、式 2 2-6 のラク톤を生成する。上記のような脱保護は、2 2-7 を生じる。当業者は、 R^{1A} 置換基が、ケトン 1 1-1 を適当なアルキル金属試薬で処理することによって導入されうることを理解するであろう。次に、ラクトン酸素に隣接する置換 (R^9 , R^{10}) は、適当なア

40

50

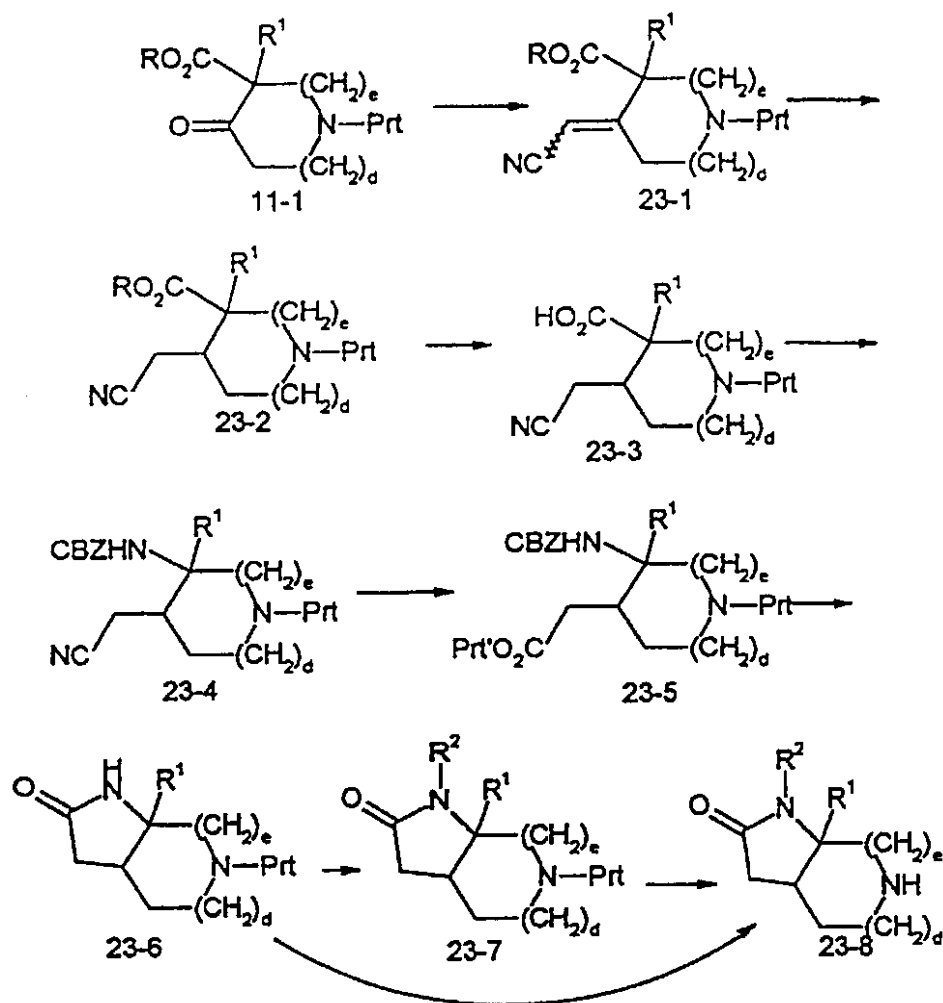
ルキル金属試薬でエステルを処理することによって導入しうると考えられる (R^{1A} がOでないならば、ケトン還元されるべきであると考えられる)。

スキーム 23

【0237】

【化43】

スキーム 23



【0238】

式 23-1 の中間体 α , β -不飽和ニトリルは、11-1 (R はアルキル基である)を、THFなどの適当な溶媒中において、シアノメチルトリフェニルホスホニウムクロリドなどの試薬およびKHMD Sなどの強塩基でオレフィン化することによって製造することができる。ピリジン中でナトリウムボロハイドライドを用いるような23-1中の二重結合の還元は、ニトリル23-2を生じる。次に、式23-2のエステル基は、上記の方法 (スキーム11を参照されたい) によって式23-4のカルバメートに変換することができる。酸性条件下のアルコール性溶媒中での23-4のニトリルのアルコールシスは、式23-5のエステルを生じる。式23-6のラクタムは、CBZ保護基の除去後、隣接するエステル基とのアミンの環化によって製造することができる。この段階での脱保護は、 R^2 がHである23-8を生じる。或いは、アミドのアルキル化 (スキーム11による) はN-置換ラクタムを生じ、これを上記のような脱保護によって23-8に変換することができる。当業者は、 R^{1A} 置換基が、アルキル銅酸塩を用いるような不飽和ニトリル (23-1) への共役体付加によって導入されうることを理解するであろう。更に、 R^9 , R^{10} 置換基は、ニトリル23-2をアルキル化することによってラクタムカルボニルの隣に導入できる。

10

20

30

40

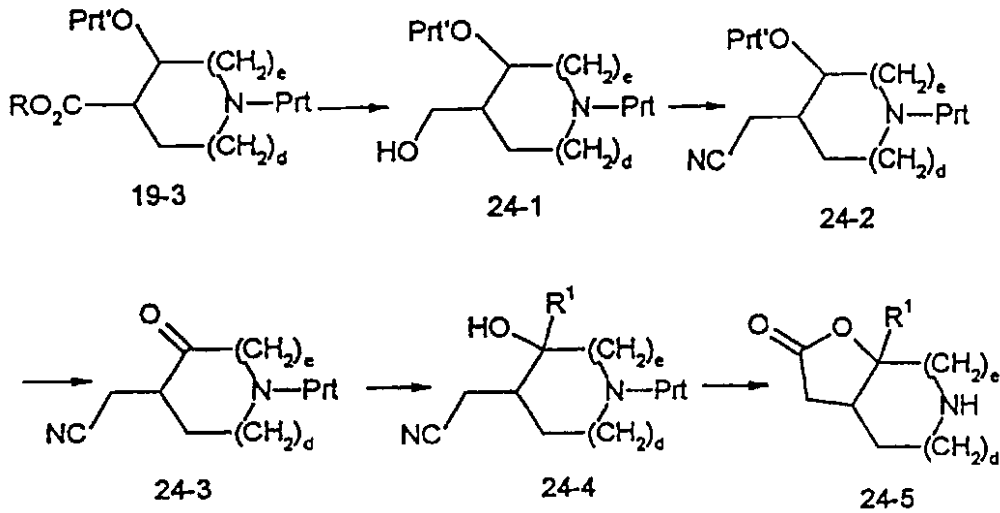
50

スキーム 24

【0239】

【化44】

スキーム 24



10

【0240】

20

スキーム 24 で示されるように、式 24-1 のアルコールは、19-3 (R はアルキル基である) から、THF などの溶媒中でリチウムボロハイドライドなどの還元試薬を用いるエステルの還元によって製造することができる。式 24-2 のニトリルは、式 24-1 のアルコールから上記の方法 (スキーム 20 を参照されたい) によって製造することができる。前に記載されたような (スキーム 19 を参照されたい) 24-2 のアルコールの脱保護後のヒドロキシルの酸化は、ケトン 24-3 を生じる。THF などの適当な溶媒中においてグリニャール試薬などのアルキル金属で 24-3 を処理することは、式 24-4 の中間体を生じる。次に、24-4 のシアノ基を、上記 (スキーム 22) のようなアルコールシスによってエステルに変換することができる。第三アルコールと隣接するエステルとの反応はラク톤を生成し、次に、これを脱保護して 24-5 を生じることができる。当業者は、R^{1A} 置換基が、エステル 19-3 をアルキル化することによって導入されうること

30

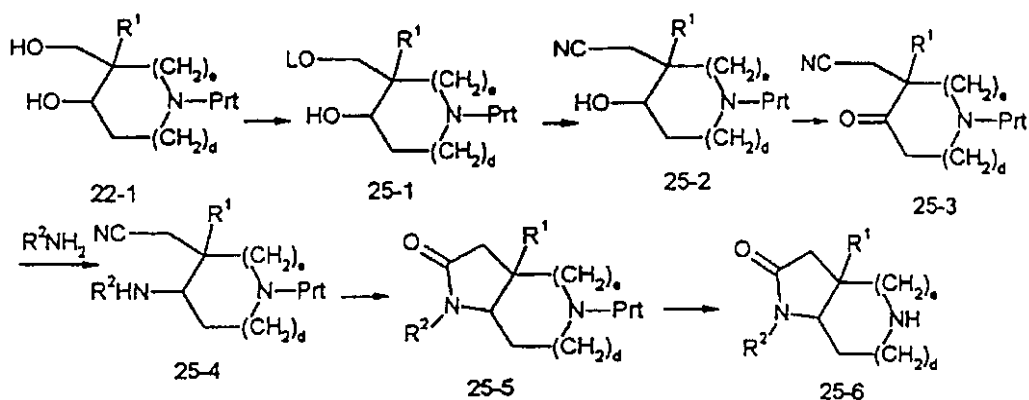
を理解するであろう。更に、R⁹、R¹⁰ 置換基は、最後の脱保護の前のアルキル化によってラクトンカルボニルの隣に導入しうると考えられる。

スキーム 25

【0241】

【化45】

スキーム 25



40

【0242】

50

式 25-1 (LO-は活性ヒドロキシルである) の中間体は、第一ヒドロキシルの選択的活性化によって、例えば、適当な溶媒中において塩化トシルを用いる 20-1 のより少ないヒンダードヒドロキシル基のトシル化によって製造することができる。適当な溶媒中においてシアノ化カリウムのような試薬で 25-1 を処理することは、式 25-2 のニトリルを生じる。式 25-2 のアルコールの酸化 (スキーム 19 を参照されたい) は、式 25-3 のケトンを生じる。25-3 の 25-4 への変換は、上記のように (スキーム 8 を参照されたい) 還元的アミノ化によって行なうことができる。式 25-4 のシアノアミンは、エタノールなどのプロトン性溶媒中において強酸または塩基で 25-4 を処理することによって式 25-5 のラクタムに変換することができる。次に、第二窒素上の保護基の除去は、25-6 のラクタムを与えることができる。当業者は、 R^9 、 R^{10} 置換基が、ラクタム 25-5 のアルキル化によって導入されうることを理解するであろう。

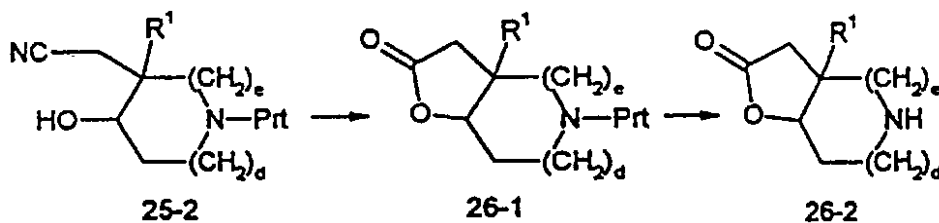
10

スキーム 26

【0243】

【化46】

スキーム 26



20

【0244】

式 26-1 のラクトンは、式 25-2 のシアノアルコールを、EtOH などのプロトン性溶媒中において HCl などの強酸または NaOH などの強塩基で処理することによって製造することができる。式 26-1 の第二アミンの上記のような脱保護は、26-2 を生じる。当業者は、 R^9 、 R^{10} 置換基が、ラクトン 26-1 のアルキル化によって導入されうることを理解するであろう。

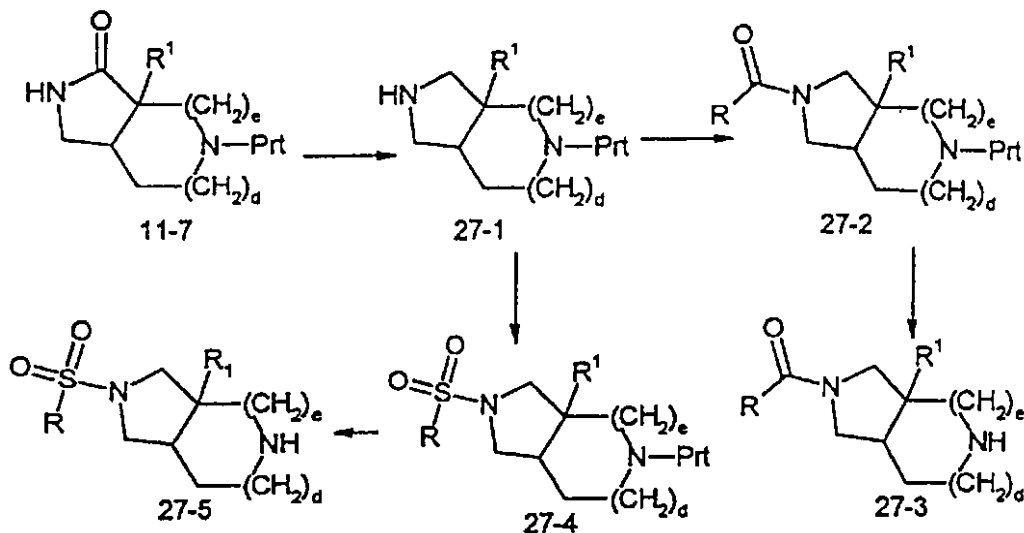
30

スキーム 27

【0245】

【化47】

スキーム 27



40

【0246】

50

式 27-1 の中間体は、THF などの適当な溶媒中においてボランまたは水素化アルミニウムリチウムなどの適当な還元試薬を用いて式 11-7 のラクタムをピロリジンに還元することによって製造することができる。適当な溶媒中において式 RCOC1 (R はアルキル基である) の塩化アシルで 27-1 を処理することは、式 27-2 の中間体アミドを生じる。前記の方法による式 27-2 のアミドの保護基の除去は、式 27-3 のアミドを生じる。

【0247】

式 27-5 のスルホンアミドは、ピリジンなどの塩基の存在下において塩化トシルなどのスルホン酸塩で 27-1 を処理して 27-4 を生じた後、前記のような保護基の除去によって製造することができる。

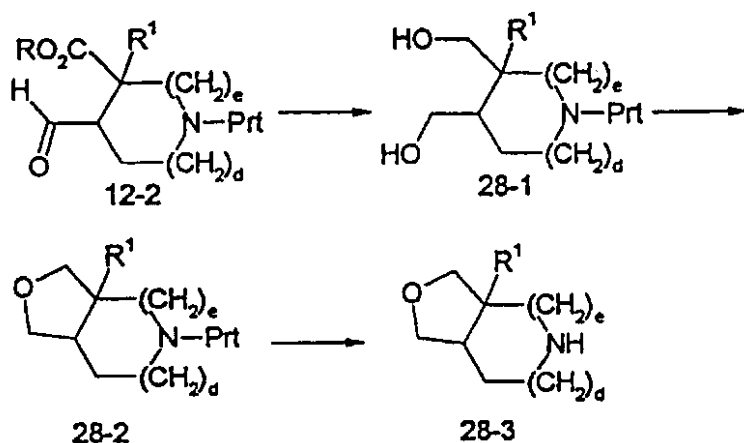
10

スキーム 28

【0248】

【化 48】

スキーム 28



20

【0249】

式 28-1 (R はアルキル基である) の中間体ジオールは、THF などの適当な溶媒中においてリチウムボロハイドライドなどの適当な還元剤で 12-2 を処理することによって製造することができる。ジオール 28-1 をフラン 28-2 に変換する方法には、酸性条件下の脱水、 $\text{Ph}_3\text{P}(\text{OEt})_2$ などの試薬を用いる脱水、または塩基の存在下でトルエンスルホニルクロリドなどの試薬と反応後、活性アルコールを残留するヒドロキシル基で置換することが含まれる。28-2 からの保護基の除去は、引続き、式 28-3 の化合物を生成する。当業者は、 R^{1A} 置換基が、アルデヒド 12-2 をアルキル化することによって加えられうることを理解するであろう。更に、 R^9 、 R^{10} 置換基は、12-2 をアルキル金属試薬で処理することによって導入できる。

30

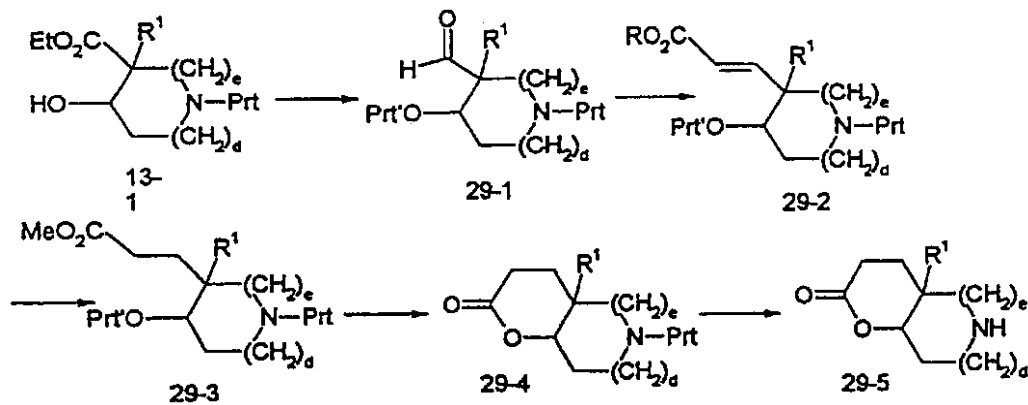
スキーム 29

【0250】

40

【化 4 9】

スキーム 29



10

【0251】

式 29-1 の中間体アルデヒドは、シリルエーテルなどで 13-1 の第二アルコールを保護後、適当な溶媒中において -78°C で水素化ジイソブチルアルミニウムなどの還元試薬を用いるエステルの還元によって製造することができる。或いは、13-1 は、リチウムボロハイドライドなどの試薬で第一アルコールに還元した後、上記の（スキーム 8 を参照されたい）種々の試薬でアルデヒドに酸化することができる。式 29-1 のアルデヒドの式 29-3 の飽和エステルへの同族化は、前記のように（スキーム 11 のケトンの同様の同族化を参照されたい）行なうことができる。29-3 の第二アルコールの脱保護後、環化して、式 29-4 のラク톤を生じる。次に、29-4 の脱保護は、29-5 を生じるであろう。ラクトンカルボニルに対して β の R^9 置換基は、アルキル銅酸塩などを用いる不飽和エステル 29-2 への共役体付加によって導入することができる。更に、 R^9 、 R^{10} 置換基は、ラクトン 29-4 をアルキル化することによってラクトンカルボニルの隣に導入しうると考えられる。

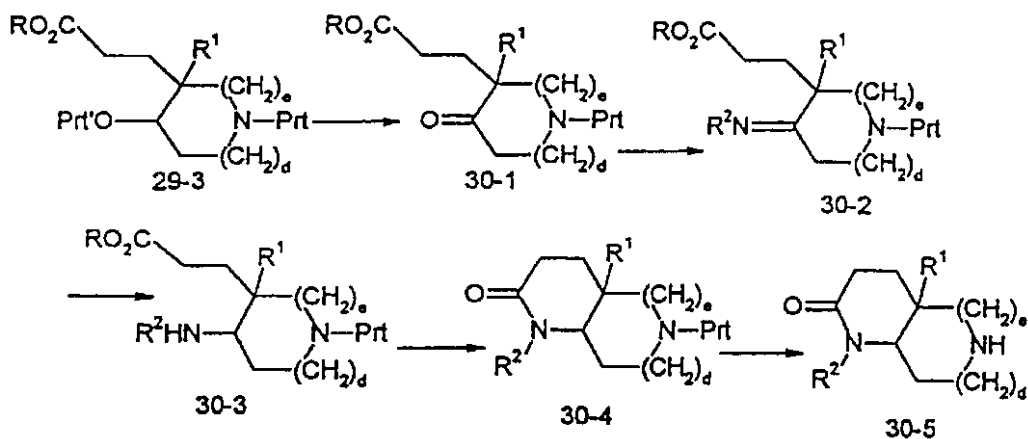
20

スキーム 30

【0252】

【化 50】

スキーム 30



30

40

【0253】

式 30-1 の中間体ケトン、29-3 (R はアルキル基である) の第二ヒドロキシルを脱保護後、アルコールのケトンへの酸化（スキーム 19 を参照されたい）によって製造することができる。前記のような（スキーム 8 を参照されたい）第一アミンを用いる 30-1 の還元的アミノ化は、中間体 30-3 を生じる。適当な温度での 30-3 の環化は、式 30-4 のラクタムを生じ、これを脱保護して 30-5 を生じることができる。当業者

50

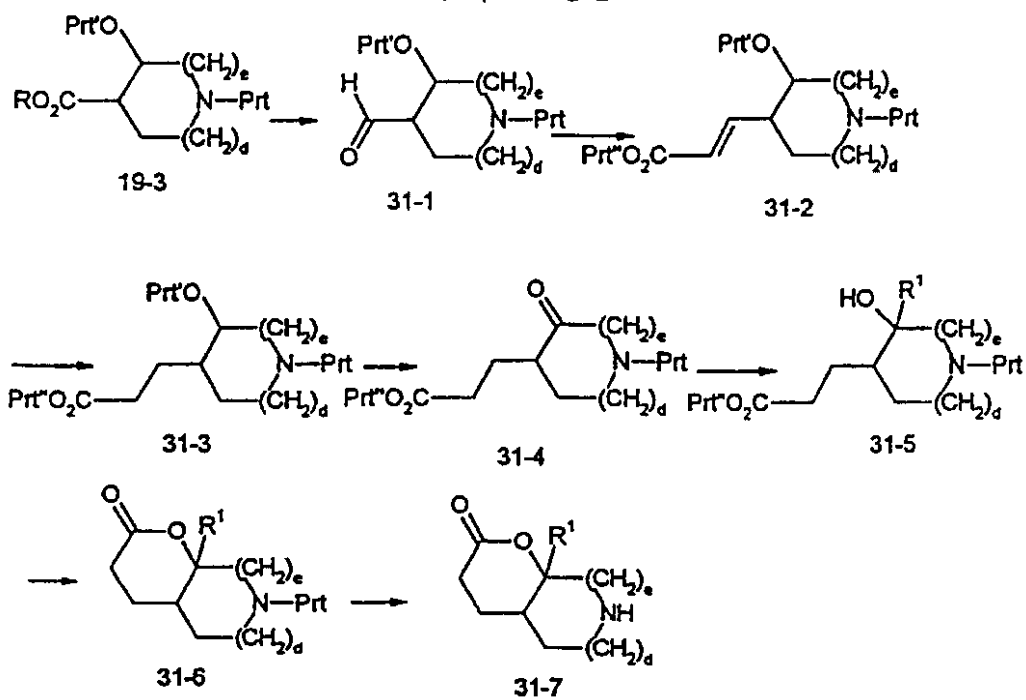
は、 R^9 、 R^{10} 置換基が、ラクタム 30-4 のアルキル化によって導入されうることを理解するであろう。

スキーム 31

【0254】

【化51】

スキーム 31



【0255】

19-3 (R はアルキル基である)の式31-3のエステルへの同族化は、上記の(スキーム29を参照されたい)経路と同様に行なうことができる。31-3の Prt' の除去は、第二アルコールを生じ、これを前記のように(スキーム19を参照されたい)酸化して、式31-4のケトンを生じることができる。適当な溶媒中でグリニャール試薬などのアルキル金属試薬を用いて31-4を処理することは、中間体31-5を生じ、これを環化してラクトン31-6を生成することができる。次に、保護基の除去は、31-7を生じる。当業者は、 R^{1A} 置換基が、エステル19-3のアルキル化によって導入されうることを理解するであろう。ラクトンカルボニルに対して β の置換基は、アルキル銅酸塩などを用いる不飽和エステル31-2への共役体付加によって導入することができる。更に、 R^9 、 R^{10} 置換基は、31-6のアルキル化によってラクトンの隣に導入できる。

スキーム 32

【0256】

10

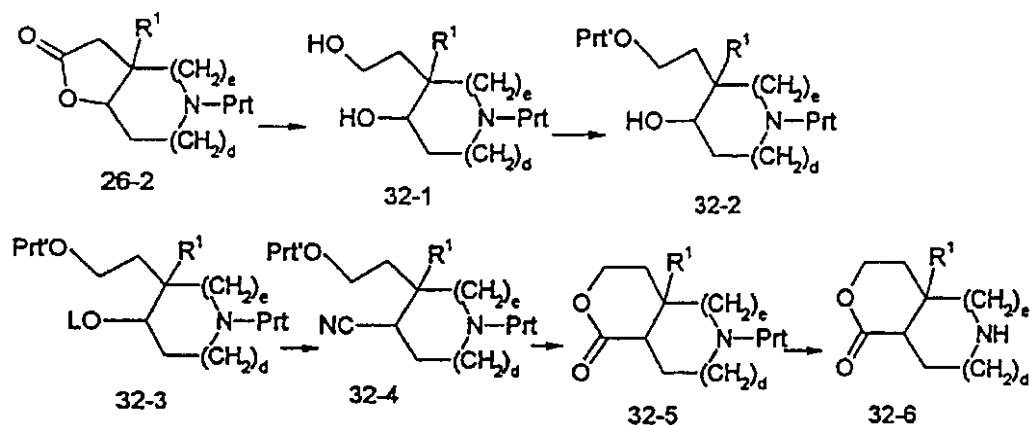
20

30

40

【化 5 2】

スキーム 3 2



10

【0 2 5 7】

式 3 2 - 1 の中間体ジオールは、2 6 - 2 のラクトン基を、T H F などの適当な溶媒中において適当な温度で水素化アルミニウムリチウムなどの試薬を用いて還元することによって製造することができる。ジクロロメタンなどの溶媒中、D M A P の存在下でトリエチルアミンを用いる α -ブチルジメチルシリルクロリドなどでの、3 2 - 1 のより少ないヒンダードヒドロキシ基の選択的保護は、アルコール 3 2 - 2 を生じる。アルコール 3 2 - 2 の式 3 2 - 4 のニトリルへの変換は、上記のように行なうことができる (L O - は活性ヒドロキシ基である) (スキーム 2 0 を参照されたい)。式 3 2 - 4 のシアノ基のアルコールシス (スキーム 2 2 を参照されたい)、アルコールの脱保護、および引続きのラクトン化は、式 3 2 - 5 のラクトンを生成する。式 3 2 - 5 のアミンの脱保護は、式 3 2 - 6 のラクトンを生じる。当業者は、 R^9 、 R^{10} 置換基が、ラクトン 2 6 - 2 をアルキル化することによってラクトン 3 2 - 6 中の環酸素に β で導入しうることを理解するであろう。

20

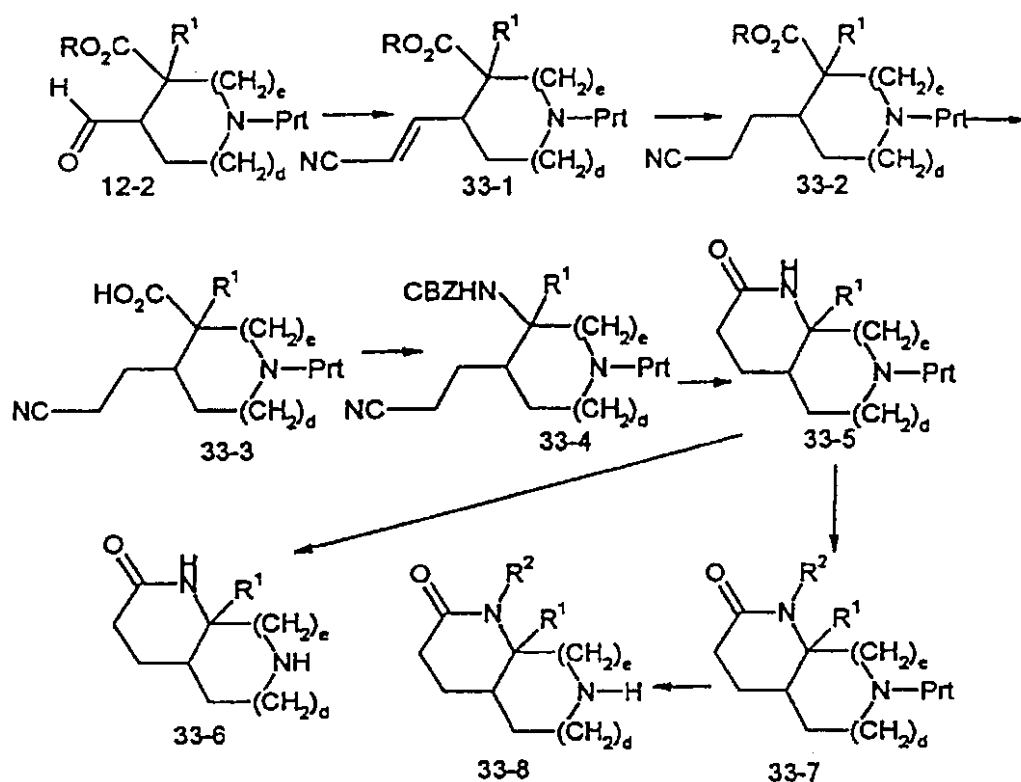
スキーム 3 3

【0 2 5 8】

30

【化 5 3】

スキーム 3 3



【0 2 5 9】

式 3 3-2 の中間体ニトリルは、スキーム 2 3 で記載されたケトン同族化と同様に、1 2-2 (R はアルキル基である) を同族化することによって製造することができる。エステル 3 3-2 の式 3 3-4 のカルバメートへの変換は、上記のように (スキーム 1 1 を参照されたい) 行なうことができる。上記のような (スキーム 2 2 を参照されたい) 3 3-4 のシアノ基のアルコールシスおよび C B Z 保護基の除去後、アミンを隣接するエステル基と一緒に環化して、式 3 3-5 のラクタムを生じる。3 3-5 の脱保護は、式 3 3-6 のラクタムを生じる。

【0 2 6 0】

或いは、通常の様式での (スキーム 1 1 を参照されたい) 3 3-5 のアルキル化は 3 3-7 を生じ、これを脱保護して 3 3-8 を生じることができる。当業者は、R^{1A} 置換基が、アルデヒド 1 2-2 をアルキル化することによって導入されうることを理解するであろう。R⁹ 置換基は、不飽和ニトリル (3 3-1) への共役体付加によって導入することができる。R⁹、R¹⁰ 置換は、3 3-7 のアルキル化によってラクタムの隣に導入できる。

スキーム 3 4

【0 2 6 1】

10

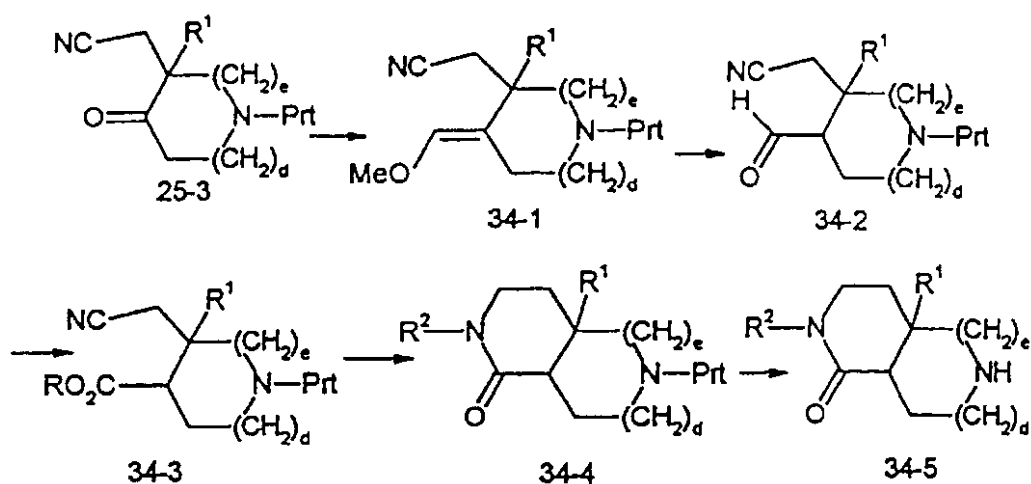
20

30

40

【化 5 4】

スキーム 3 4



10

【0 2 6 2】

式 3 4-5 のラクタムを生じる 2 5-3 の同族化は、スキーム 2 1 で記載の手順にしたがって同様に進行することができる。当業者は、 R^{1A} 置換基が、3 4-4 (R はアルキル基である) をアルキル化することによって導入されうることを理解するであろう。 R^9 、 R^{10} 置換は、ニトリル 3 4-1 をアルキル化することによって導入できる。

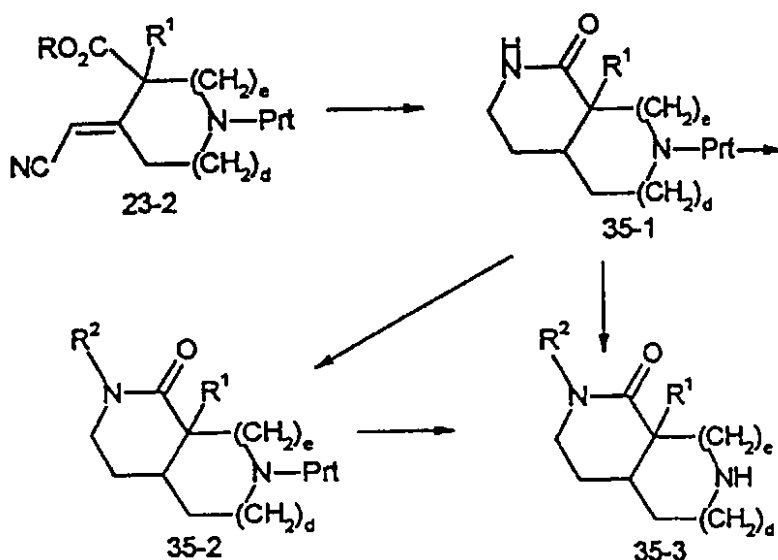
20

スキーム 3 5

【0 2 6 3】

【化 5 5】

スキーム 3 5



30

40

【0 2 6 4】

スキーム 3 5 で示されるように、式 2 3-2 (R はアルキル基である) のニトリルの接触水素添加はアミンを生じ、続いて、そのアミンを隣接するエステル基と一緒に環化して、式 3 5-1 のラクタムを生じる。3 5-1 の脱保護は、 R^2 が H である 3 5-3 を生じる。或いは、上記のような (スキーム 1 1 を参照されたい) ラクタム 3 5-1 のアルキル化は、式 3 5-2 の N -置換アミドを生じる。3 5-2 の脱保護は、3 5-3 を生じる。当業者は、 R^{1A} 置換基が、不飽和ニトリルへの共役付加によって導入されうることを理解するであろう。

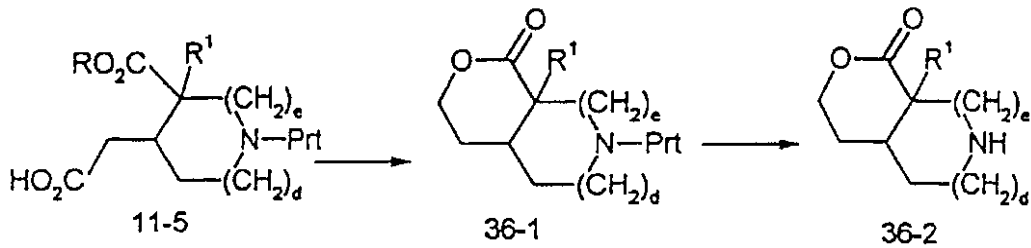
50

スキーム 36

【0265】

【化56】

スキーム 36



10

【0266】

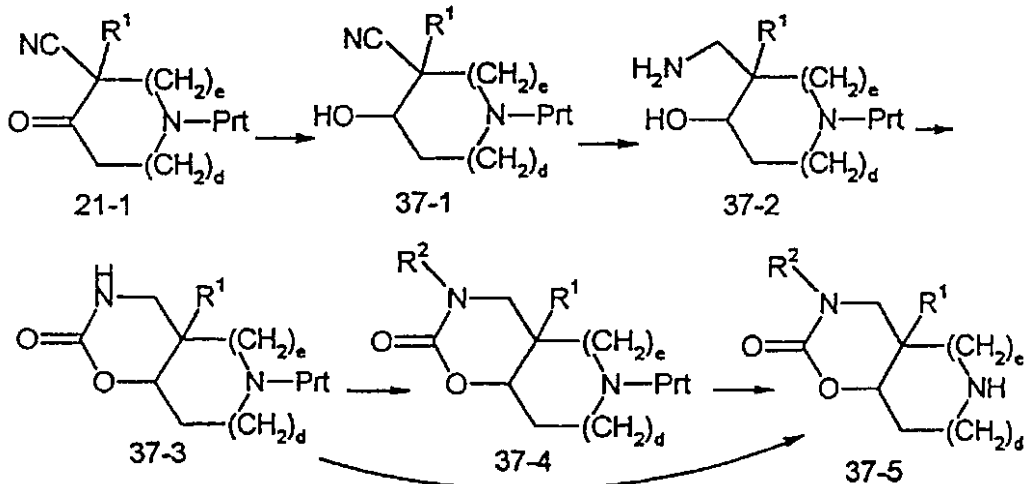
スキーム 36 で示されるように、11-5 (R はアルキル基である) を適当な溶媒中においてボランで処理することによるなどの、11-5 のカルボン酸基のアルコールへの選択的還元後、そのアルコールおよびエステルを環化して、式 36-1 のラクトンを生じる。次に、36-1 の脱保護は 36-2 を生じる。

スキーム 37

【0267】

【化57】

スキーム 37



20

30

【0268】

式 37-1 の中間体アルコールは、21-1 のケトン、メタノールなどの溶媒中において約 0℃ の温度でナトリウムボロハイドライドなどを用いて還元することによって製造することができる。接触水素添加などによるシアノ基のアミンへの還元は、アミノアルコール 37-2 を生じる。TEA のような塩基の存在下において CDI または他のホスゲン等価物のような試薬で 37-2 を処理することは (スキーム 14 を参照されたい)、式 37-3 の環化カルバメートを生じる。次に、37-3 の脱保護は、R² が H である 37-5 を生じる。或いは、37-3 は、上記のように (スキーム 13 を参照されたい) アルキル化して式 37-4 の N-置換カルバメートを生じることができ、これを脱保護して 37-5 を生じる。当業者は、R^{1A} 置換基が、ケトン 21-1 への付加によって導入されうることを理解するであろう。

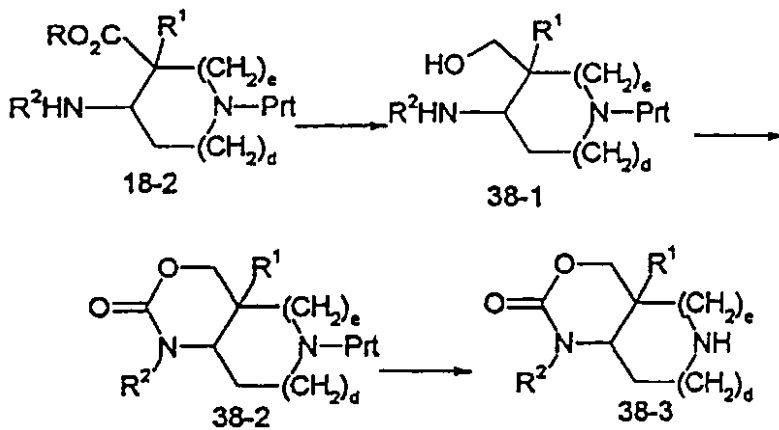
40

スキーム 38

【0269】

【化 5 8】

スキーム 3 8



10

【0 2 7 0】

式 3 8 - 1 の中間体アミノアルコールは、式 1 8 - 2 (R はアルキル基である) のエステルを、リチウムボロハイドライドなどで還元することによって製造することができる。スキーム 1 4 で記載のようにホスゲン等価物で 3 8 - 1 を処理することは、式 3 8 - 2 の環化カルバメートを生じる。引続きの脱保護は、3 8 - 3 を生じる。

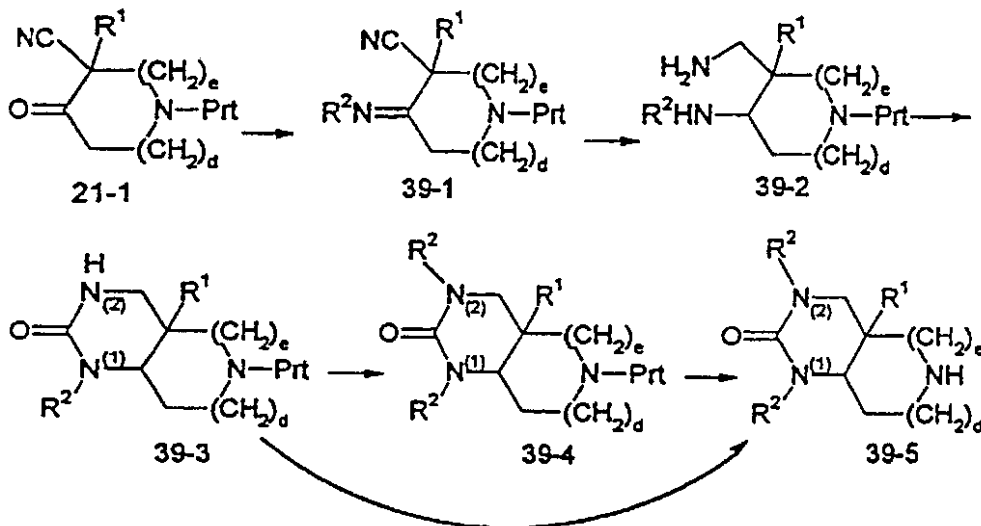
20

スキーム 3 9

【0 2 7 1】

【化 5 9】

スキーム 3 9



30

【0 2 7 2】

式 3 9 - 1 の中間体イミンは、2 1 - 1 のケトン、ベンゼンのような溶媒を用いる共沸蒸留などの脱水条件下で第一アミンと縮合することによって製造することができる。ニトリルおよびイミンを還元する接触水素添加は、3 9 - 1 を 3 9 - 2 へ変換する。TEA のような塩基の存在下において C D I、ホスゲンまたはトリホスゲンのような試薬で 3 9 - 2 を処理することは、式 3 9 - 3 の環化し且つ N - 置換した尿素を生じる。この物質の脱保護は、(2) - 窒素に結合した R² が H である 3 9 - 5 を生じる。水素化ナトリウムおよびアルキルハライドなどを用いる 3 9 - 3 のアルキル化は、式 3 9 - 4 の N, N' - 置換尿素を生じ、これを脱保護して、(2) - 窒素に結合した R² がアルキル基である 3 9 - 5 を生じることができる。

40

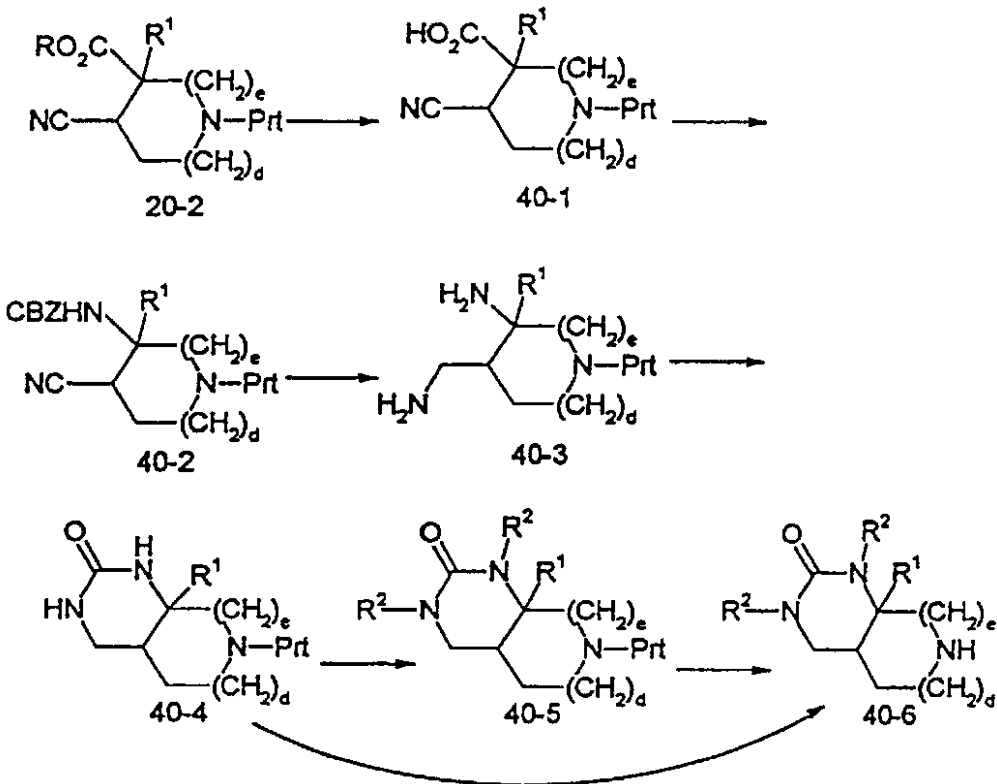
50

スキーム 40

【0273】

【化60】

スキーム 40



10

20

【0274】

スキーム 40 で示されるように、エステル 20-2 (R はアルキル基である) は、上記のように (スキーム 11 を参照されたい) カルバメート 40-2 に変換することができる。40-2 の接触水素添加は、ニトリルを還元し且つ CBZ 基を開裂させて、式 40-3 のジアミンを生じるであろう。TEA のような塩基の存在下において CDI、ホスゲンまたはトリホスゲンなどの試薬で 40-3 をアシル化することは、式 40-4 の環化尿素を生じる。この段階での脱保護は、 R^2 がそれぞれ H である 40-6 を生じる。或いは、水素化ナトリウムのような強塩基での脱プロトン化後、アルキルハライド、トシレートまたはメシレートのようなアルキル化試薬との反応などによる 40-4 のアルキル化は、式 40-5 の N, N' -置換尿素を生じる。次に、脱保護は、 R^2 がそれぞれアルキルである 40-6 を生じる。当業者は、 R^{1A} 置換基が、ニトリル 20-2 のアルキル化によって導入されうることを理解するであろう。

30

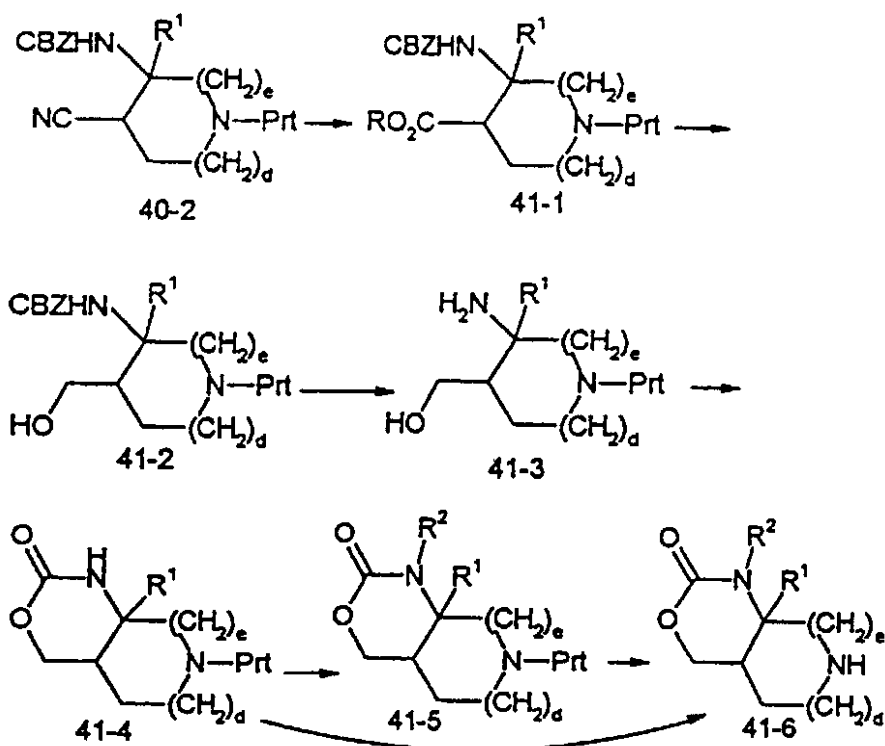
スキーム 41

【0275】

40

【化 6 1】

スキーム 4 1



10

20

【0276】

式 4 1 - 1 (R はアルキル基である) の中間体エステルは、エタノール性 H C l を用いる 4 0 - 2 中のシアノ基のアルコールシスによって製造することができる。4 1 - 1 中のエステル基を、T H F 中でリチウムボロハイドライドなどを用いて還元することは、式 4 1 - 2 のアルコールを生じる。前記のような、C B Z 基を除去してアミンを生じる接触水素添加は、4 1 - 2 を 4 1 - 3 に変換する。T E A のような塩基の存在下において C D I または他のホスゲン等価物のような試薬で 4 1 - 3 を処理することは、式 4 1 - 1 のカルバメートを生じる。この段階での脱保護は、 R^2 が H である 4 1 - 6 を生じる。或いは、4 1 - 4 の式 4 1 - 5 の N - 置換カルバメートへの変換は、D M F のような溶媒中において水素化ナトリウムなどの強塩基で 4 1 - 4 を脱プロトン化した後、アルキルハライド、トシレートまたはメシレートなどの試薬を用いるアルキル化によって行なうことができる。次に、脱保護は、4 1 - 5 を、 R^2 がアルキルである 4 1 - 6 に変換する。

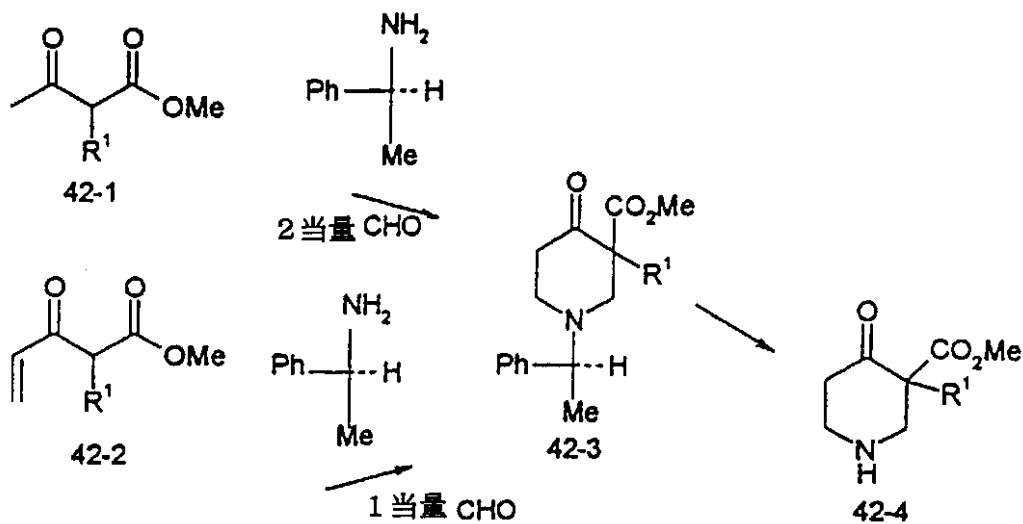
30

スキーム 4 2

【0277】

【化 6 2】

スキーム 4 2



10

【0 2 7 8】

式 4 2 - 1 のケトエステルと、 α -メチルベンジルアミンなどのキラルアミンと、ホルムアルデヒドなどの適当なアルデヒドとの反応、または式 4 2 - 2 のビニルケトエステルと、 α -メチルベンジルアミンなどのキラルアミンと、ホルムアルデヒドなどの適当なアルデヒドとの反応は、二重マンニッヒ反応によって式 4 2 - 3 の化合物を生じる。化合物 4 2 - 3 は、d および e が 1 である 1 1 - 1 に相当し、水素の存在下においてパラジウムなどの適当な触媒で脱保護されて 4 2 - 4 を生じることができる。更に、4 2 - 3 は、一つのジアステレオマーとして単離されるので（ジアステレオマーの選択的環化または分離によって）、4 2 - 4 を一つの鏡像異性体として提供しうると考えられる。

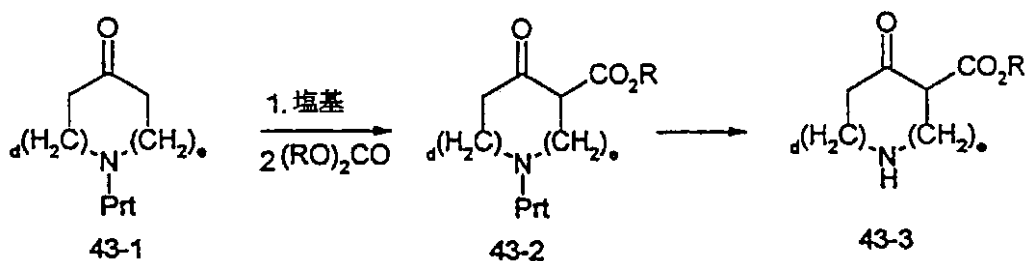
20

スキーム 4 3

【0 2 7 9】

【化 6 3】

スキーム 4 3



30

【0 2 8 0】

DMF などの溶媒中において水素化ナトリウムなどの塩基を用いる式 4 3 - 1 の化合物の処理後、炭酸ジエチルでの処理は、化合物 4 3 - 2 (R はアルキル基である) のエチルエステルを生じる。アミンの脱保護は、4 3 - 2 を 4 3 - 3 に変換する。1 9 - 1 が 4 3 - 3 に相当することは当業者に理解されるであろう。

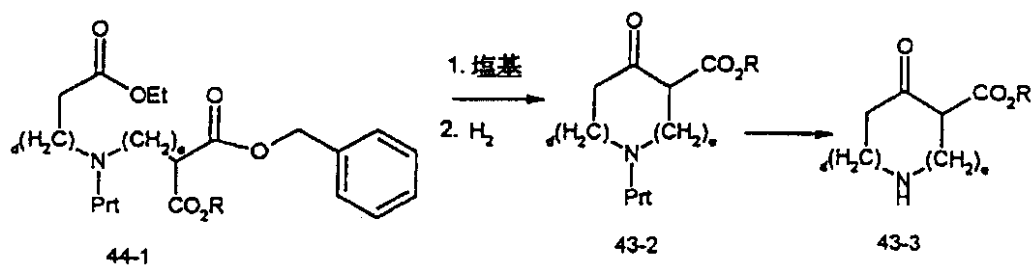
40

スキーム 4 4

【0 2 8 1】

【化 6 4】

スキーム 4 4



10

【0 2 8 2】

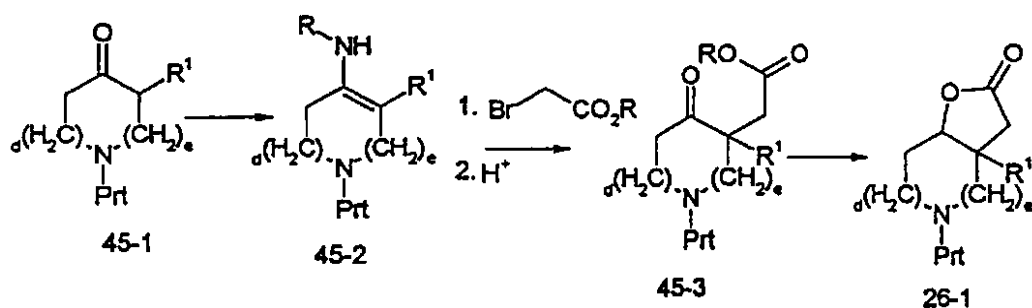
DMFなどの溶媒中において水素化ナトリウムなどの塩基を用いる式44-1 (Rはアルキル基である) のマロン酸エステルの処理および引続きのメタノールなどの適当な溶媒中において水素およびパラジウムなどの触媒を用いるベンジル基の水素化分解は、式43-2のエステルを生じる。アミンの脱保護は、式43-3の化合物を生じる。19-1が43-3に相当することは当業者に理解されるであろう。

スキーム 4 5

【0 2 8 3】

【化 6 5】

スキーム 4 5



30

【0 2 8 4】

水の除去を含む、ベンゼンなどの適当な溶媒中においてピペリジンなどの第二アミンを用いる式45-1のケトンの処理は、式45-2 (Rはそれぞれアルキル基である) のエナミンを生じる。そのエナミンの、LDAまたは $NaN(SiMe_3)_2$ などの適当な塩基を用いるベンゼンまたはTHFなどの適当な溶媒中でプロモ酢酸エチルなどの α -ハロエステルを用いるアルキル化は、式45-3のケトエステルを生じる。次に、メタノール中でナトリウムボロハイドライドなどの穏やかな還元剤を用いる還元および引続きの環化は、26-1を生じる。

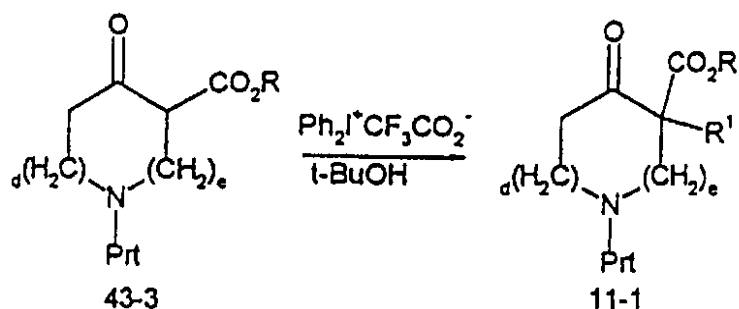
スキーム 4 6

【0 2 8 5】

40

【化 6 6】

スキーム 4 6



10

【0 2 8 6】

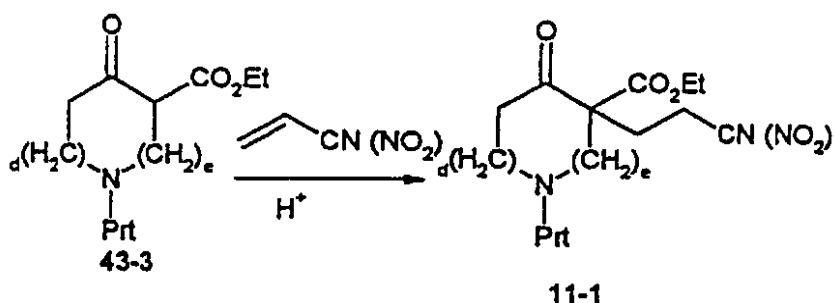
トブタノールなどの適当な溶媒中でトリフルオロ酢酸ジフェニルヨードニウムなどのヨードニウム塩を用いる式 4 3 - 3 (R はアルキル基である) のケトエステルの処理は、 R^1 がフェニルである式 1 1 - 1 のケトエステルを生じる。詳細な説明については、Synthesis, (9), 1984 709 頁を参照されたい。

スキーム 4 7

【0 2 8 7】

【化 6 7】

スキーム 4 7



30

【0 2 8 8】

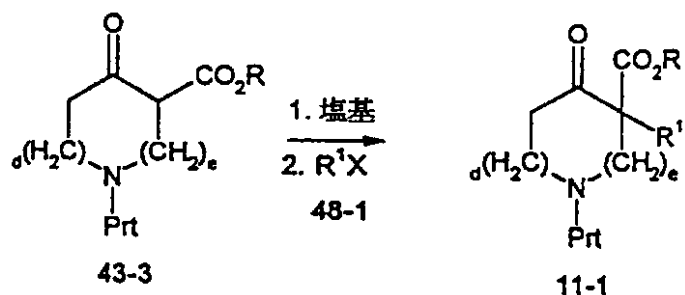
アクリロニトリルまたはニトロエチレンなどのオレフィンを用いる式 4 3 - 3 のケトエステルの処理は、 R^1 が CH_2CH_2CN であるまたは R^1 が $CH_2CH_2NO_2$ である式 1 1 - 1 のケトエステルを生じる。

スキーム 4 8

【0 2 8 9】

【化 6 8】

スキーム 4 8



40

【0 2 9 0】

DMF などの溶媒中の水素化ナトリウムなどの塩基の後、アルキルハライド 4 8 - 1 を

50

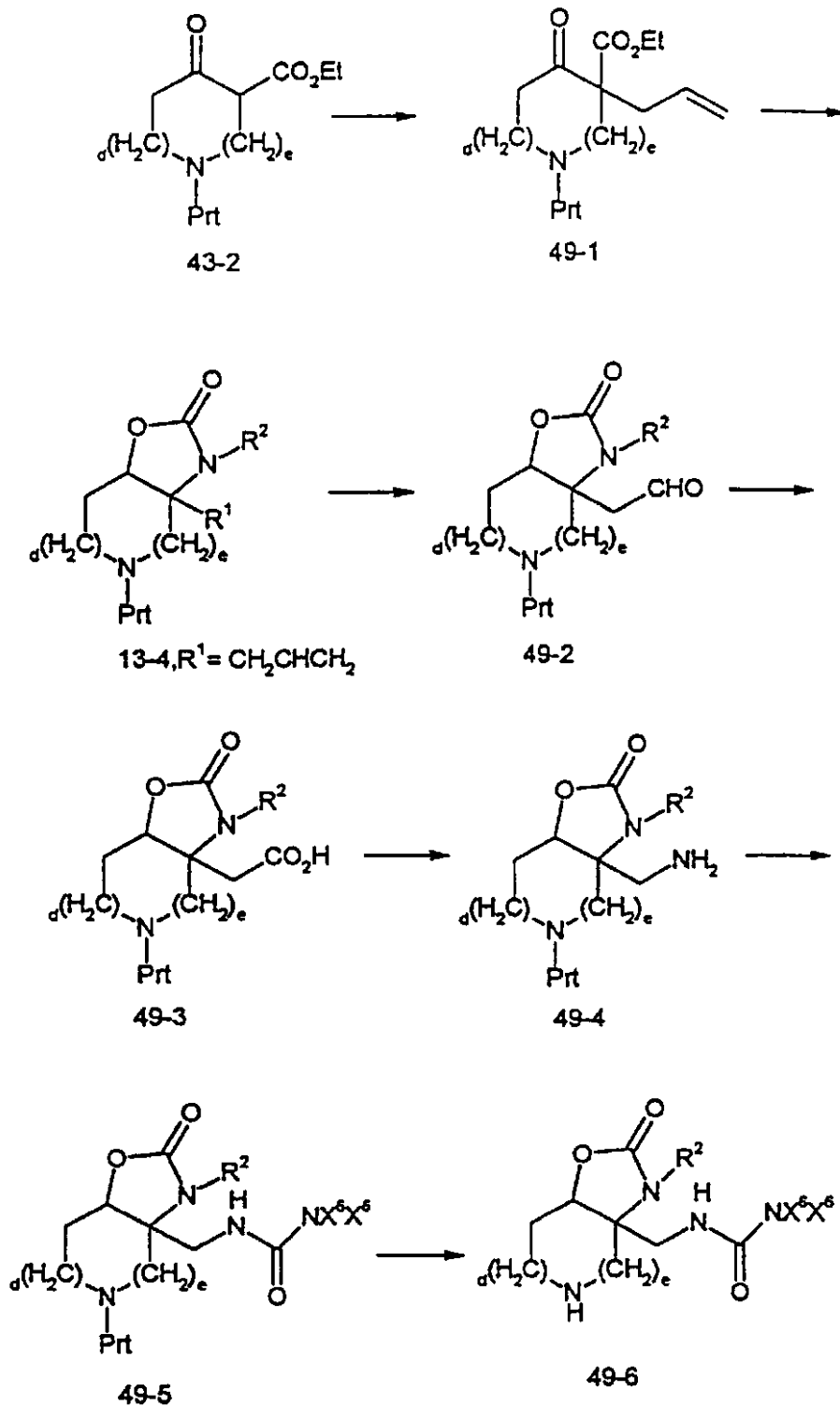
用いる式 43-3 (R はアルキル基である) のエステル処理は、スキーム 48 で示されるように、式 11-1 の化合物を生じる。

スキーム 49

【0291】

【化69】

スキーム 49



【0292】

DMFなどの適当な溶媒中において臭化アリルおよび水素化ナトリウムなどの適当な塩基を用いる式 43-2 のケトエステルの処理は、式 49-1 (11-1, R^2 はアリルである) のケトエステルを生じる。次に、化合物 49-1 は、スキーム 13 で記載のように

10

20

30

40

50

13-4に変換することができる。塩化メチレンなどの適当な溶媒中での13-4のオゾン分解後、硫化ジメチルなどの還元剤で処理して、式49-2のアルデヒドを生じる。49-2の酸化は、式49-3のカルボン酸を生じる。49-3のクルツィウス転位後、中間体イソシアネートを加水分解して、式49-4の第一アミンを生じる。式49-4の化合物のイソシアネートまたはカルバメートでの処理は、式49-5の尿素を生じる。窒素の脱保護は、式49-6 (13-5, R^1 は $CH_2NHCONX^6X^6$ である)の化合物を生じる。当業者は、前のスキームで製造された他の複素環が、13-4の49-6への変換と同様に交換されうることを理解するであろう。

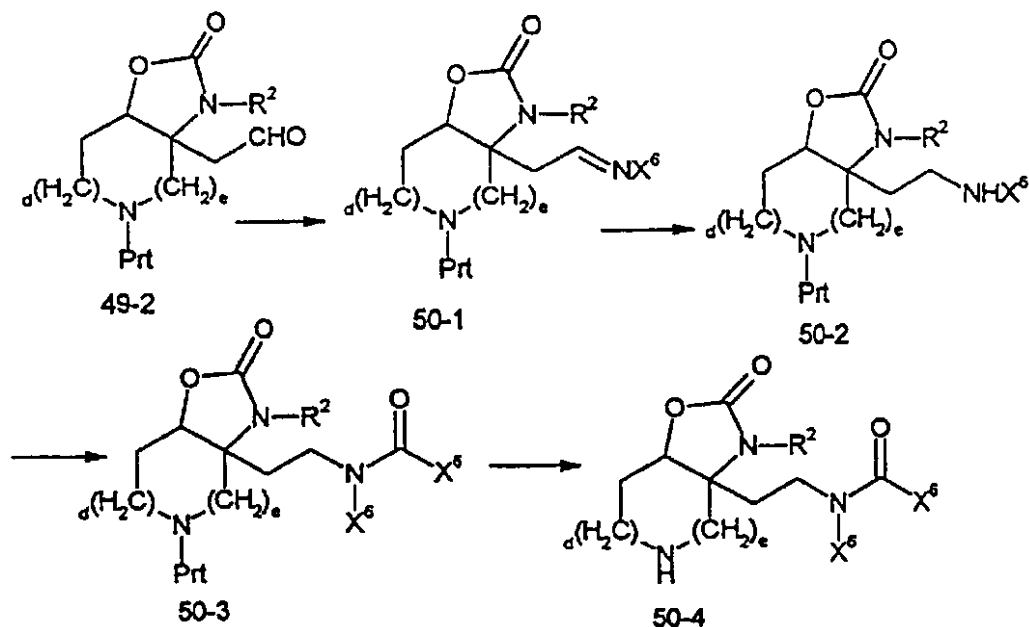
スキーム50

10

【0293】

【化70】

スキーム50



20

30

【0294】

式49-2の化合物の式 HNX^6 の第一アミンでの処理は、式50-1のイミンを生じる。式50-1の化合物の還元は、式50-2の化合物を生じる。式50-2の化合物のアシル化剤での処理は、式50-3の化合物を生じる。窒素の脱保護は、式50-4 (13-5, R^1 は $CH_2CH_2NX^6COX^6$ である)の化合物を生じる。当業者は、前のスキームで製造された他の複素環が、49-2の50-4への変換と同様に交換されうることを理解するであろう。

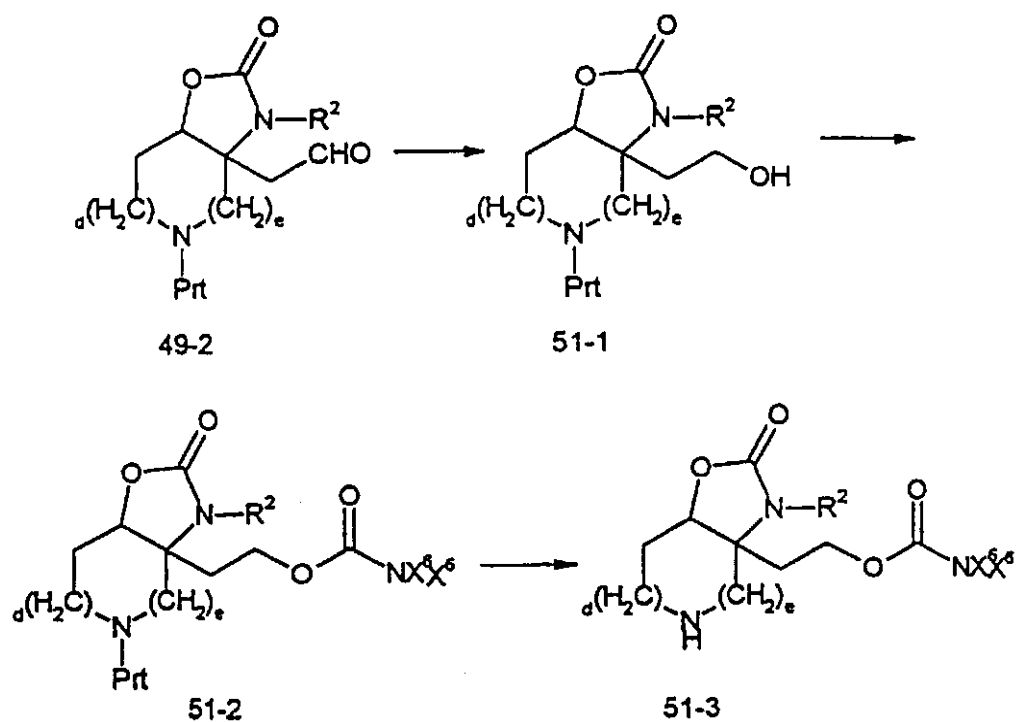
スキーム51

【0295】

40

【化 7 1】

スキーム 5 1



10

20

【0296】

ナトリウムボロハイドライドなどの還元剤での式49-2の化合物の処理は、式51-1の化合物を生じる。イソシアネートまたはカルバメートなどのアシル化剤での51-1の還元は、式51-2の化合物を生じる。窒素の脱保護は、式51-3の化合物を生じる。当業者は、前のスキームで製造された他の複素環が、49-2の51-3への変換と同様に変換されうること理解するであろう。

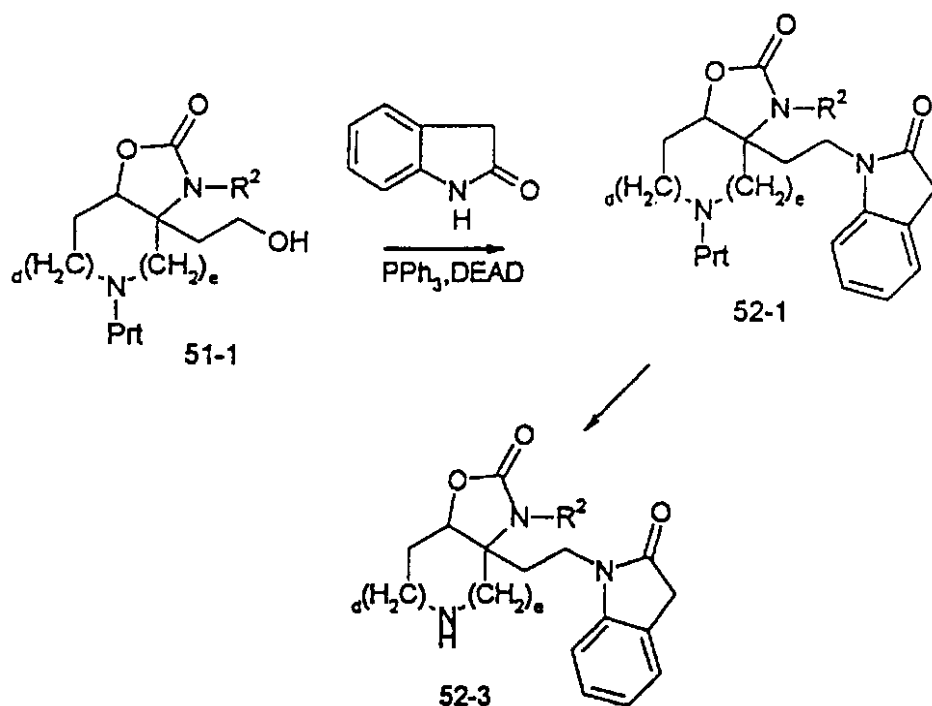
スキーム 5 2

30

【0297】

【化 7 2】

スキーム 5 2



10

20

【0 2 9 8】

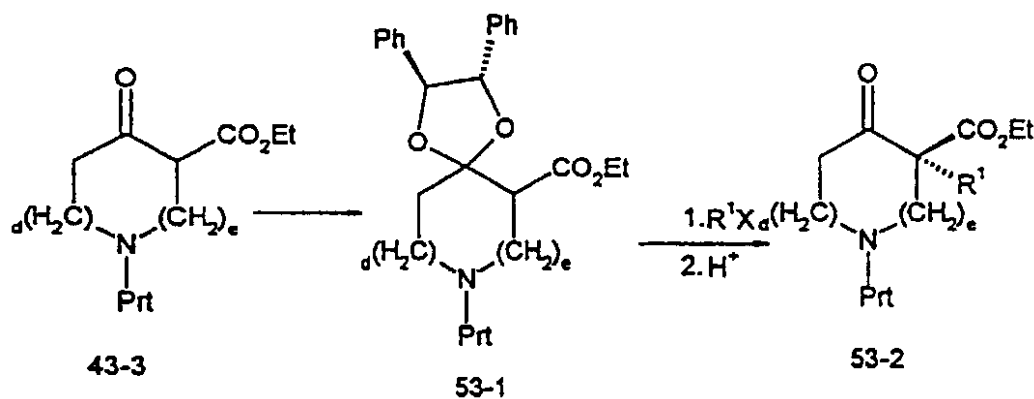
トリフェニルホスフィンなどのホスフィン、およびアゾジカルボン酸ジエチルおよびオキシインドールなどのアゾ化合物を用いる式 5 1-1 の化合物の処理は、式 5 2-1 の化合物を生じる。窒素の脱保護は、式 5 2-3 の化合物を生じる。当業者は、前のスキームで製造された他の複素環が、4 9-2 の 5 2-3 への変換と同様に変換されうることの理解するであろう。

スキーム 5 3

【0 2 9 9】

【化 7 3】

スキーム 5 3



30

40

【0 3 0 0】

ベンゼンなどの適当な溶媒中において水の除去を伴うキラルジオールおよび酸触媒での式 4 3-3 のケトエステルの処理は、式 5 3-1 のようなキラルケタールを生じる。L D A などの塩基の存在下においてアルキルハライドで 5 3-1 をルキル化後、そのケタールを酸触媒加水分解して、式 5 3-2 のキラルケトエステルを生じる。ケトエステル 5 3-2 は、1 1-1 の一つの鏡像異性体であり、種々の複素環を与えるのと同様に同族化され

50

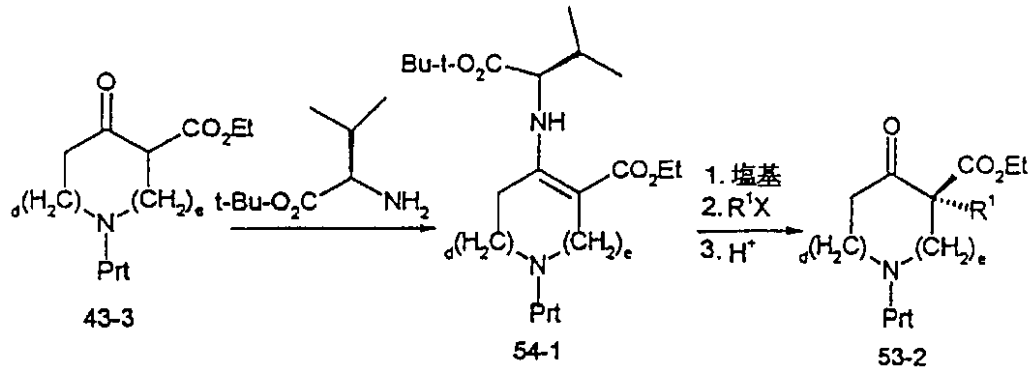
うる。

スキーム 5 4

【0301】

【化74】

スキーム 5 4



10

【0302】

バリン-α-ブチルエステルなどのキラルアミノ酸エステルでの式43-3のケトエステルの処理は、式54-1のキラルエナミンを生じる。LDAなどの塩基の存在下においてアルキルハライドで54-1をアルキル化後、そのエナミンを酸触媒加水分解して、式53-2のキラルケトエステルを生じる。

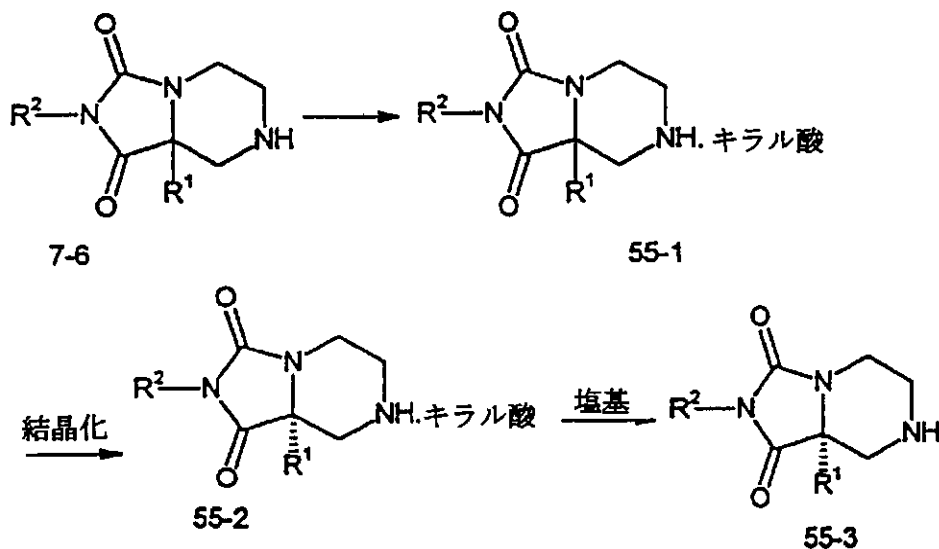
20

スキーム 5 5

【0303】

【化75】

スキーム 5 5



30

40

【0304】

キラル酸を用いる7-6の塩生成は、式55-1のジアステレオマー塩の混合物を生じる。それらジアステレオマー塩の結晶化は、式55-2のキラル化合物の酸塩を生じる。塩55-2の塩基での分解は、式55-3のキラル化合物を遊離する。この分割スキームは、上記の他のHET-二環式化合物の分割に用いられると考えられる。

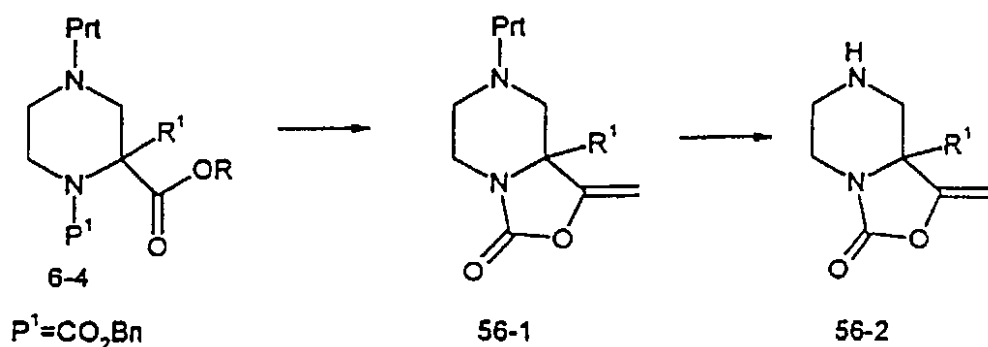
スキーム 5 6

【0305】

50

【化 7 6】

スキーム 5 6



10

【0306】

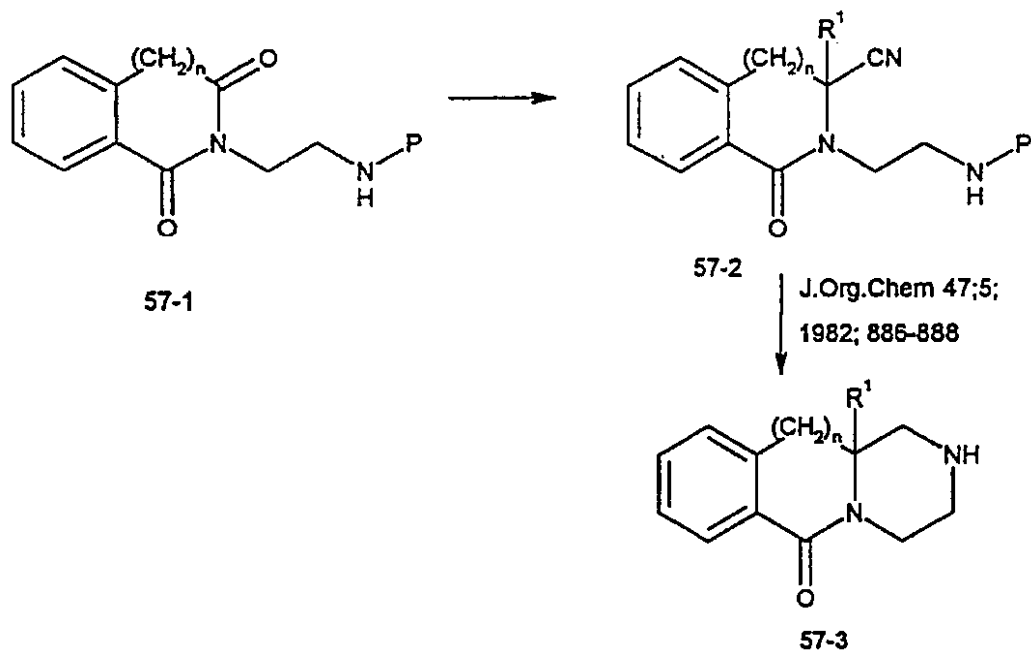
スキーム 5 6 で示されるように、臭化メチルマグネシウムのようなアルキル金属試薬を用いる 6-4 (P^1 は CO_2Bn である) の処理は、56-1 を生じる。次に、通常通りの脱保護は、56-2 を生じる。

スキーム 5 7

【0307】

【化 7 7】

スキーム 5 7



20

30

【0308】

式 57-3 の化合物は、Welch, Willard M. (J.Org.Chem 47;5;1982;886-888. J.Org.Chem.;47;5;1982;886-888) または Machida, Minoru ら (Heterocycles; 14;9;1980;1255-1258) によって前に記載された方法により、既知の無水フタル酸または無水ホモフタル酸から製造することができる。或いは、式 57-1 の類似のフタルイミドまたはホモフタルイミドは、適当な水素化物試薬 (例えば、 $NaBH_4$) または有機金属試薬 (例えば、メチルグリニャール) で処理後、シアン化ナトリウムまたはカリウムで処理して、式 57-2 の中間体を生じることができる。式 57-2 の化合物は、Welch, Willard M. (J.Org.Chem 47;5;1982;886-888) によって前に記載されたように、式 57-3 の化合物に変換することができる。

40

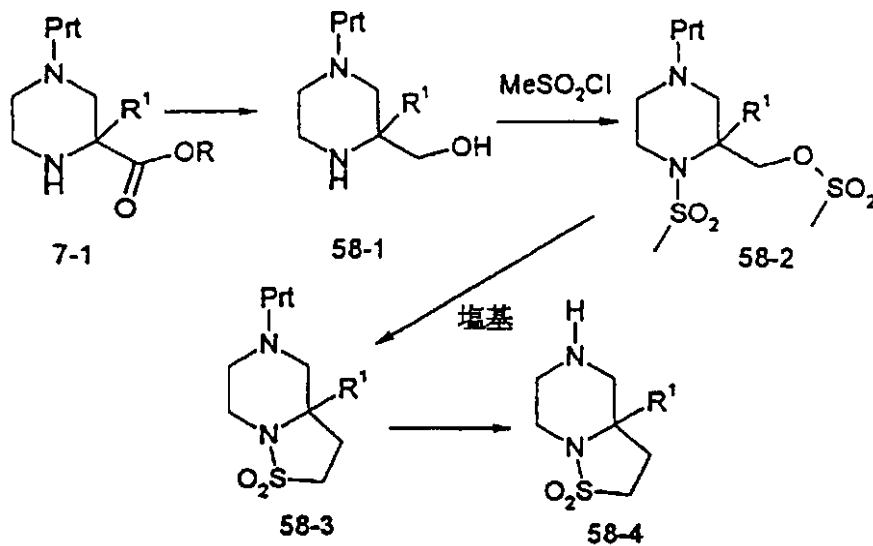
スキーム 5 8

50

【0309】

【化78】

スキーム58



10

【0310】

スキーム58で示されるように、式58-4の中間体は、式7-1の化合物から4段階で製造することができる。式7-1の化合物を、適当な溶媒、好ましくはTHF中において $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ の温度で、好ましくは約 25°C で、Super Hydrideなどの適当な還元剤を用いて処理して、式58-1の化合物を生じる。次に、式58-1のアミノアルコールを、適当な溶媒、好ましくはピリジン中において $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ 、好ましくは約 25°C の温度で、少なくとも2当量の塩化メタンスルホニルおよび少なくとも2当量の適当な塩基、好ましくはピリジンで処理して、式58-2の中間体を生じる。強塩基、好ましくは、sec-ブチルリチウムを約 -78°C の温度で用いて58-2を処理後、約 25°C の温度まで加温して、式58-3の中間体を生じる。上記のような保護基の除去は、58-3を58-4に変換する。

20

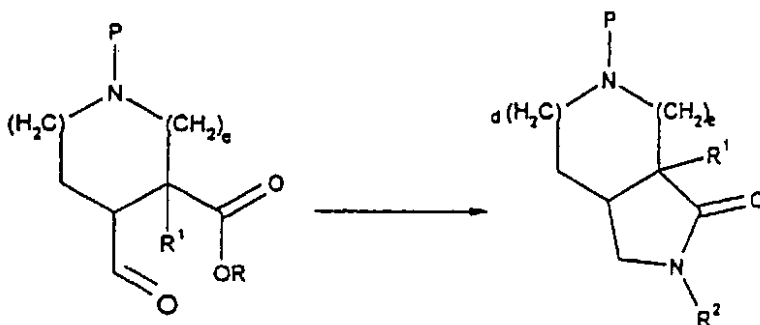
30

スキーム59

【0311】

【化79】

スキーム59



40

【0312】

ラクタム11-8の別の合成法をスキーム59で示す。式12-2のアルデヒドは、アミンおよび還元剤、例えば、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライドを用いる還元的アミノ化で用いることができる。そのアミンと隣接するエステル基との引続きの環化は、11-8を生じる。当業者は、R^{1A}置換基が、周知の手順にしたがってアルデヒド12-

50

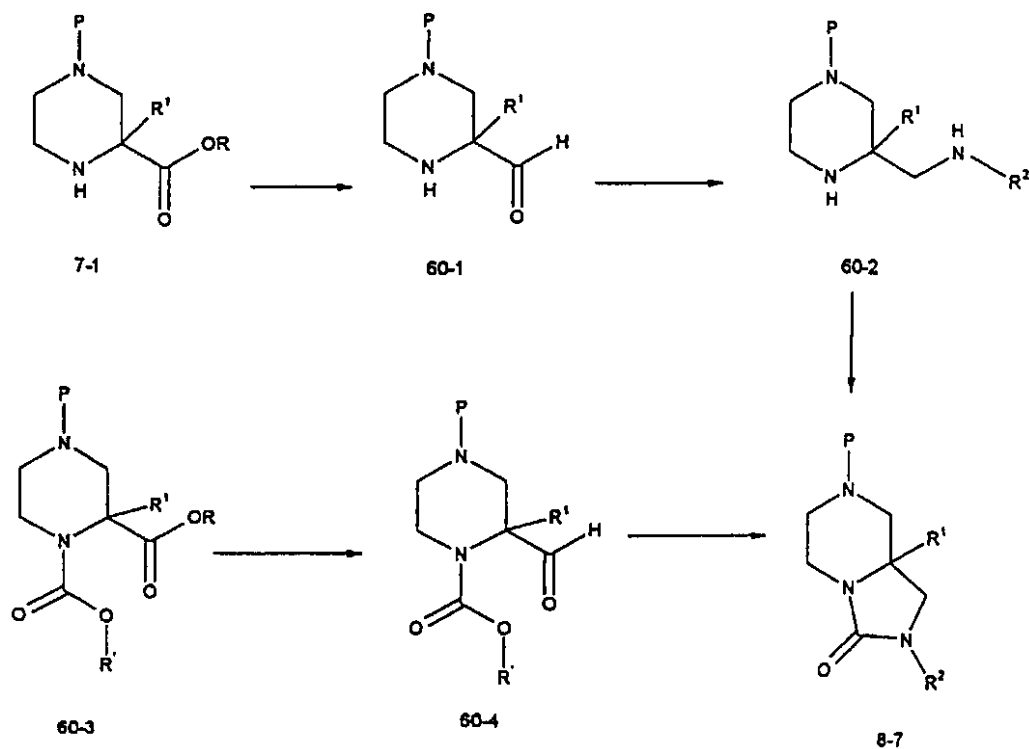
2をアルキル化することによってそのアルデヒドの隣に導入されうることを理解するであろう。

スキーム 60

【0313】

【化80】

スキーム 60



【0314】

式60-1のアルデヒドは、THF、塩化メチレン、トルエンまたはエーテルなどの適当な溶媒中において適当な温度、好ましくは、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ で水素化ジイソブチルアルミニウムのような薬剤を用いて7-1を還元することによって製造することができる。次に、このアルデヒドを、8-3を8-5に変換するスキーム8で記載の方法によって式60-2のアミンに変換することができる。更に、そのアルデヒドをヒドロキシルアミン塩酸塩で処理することによってオキシムを生成することができる。ラネーニッケルを用いるようなこのオキシムの還元は、 R^2 が水素である60-2を生じる。塩基、好ましくは第三アミン塩基の存在下でホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾールまたは他の等価物を用いるこの物質の処理は、式8-7の尿素への経路を与える。当業者は、 R^2 が、 R^2 が水素である8-7を生じるように開裂しうるベンジル基またはアリル基などの基であってよいことを理解するであろう。

【0315】

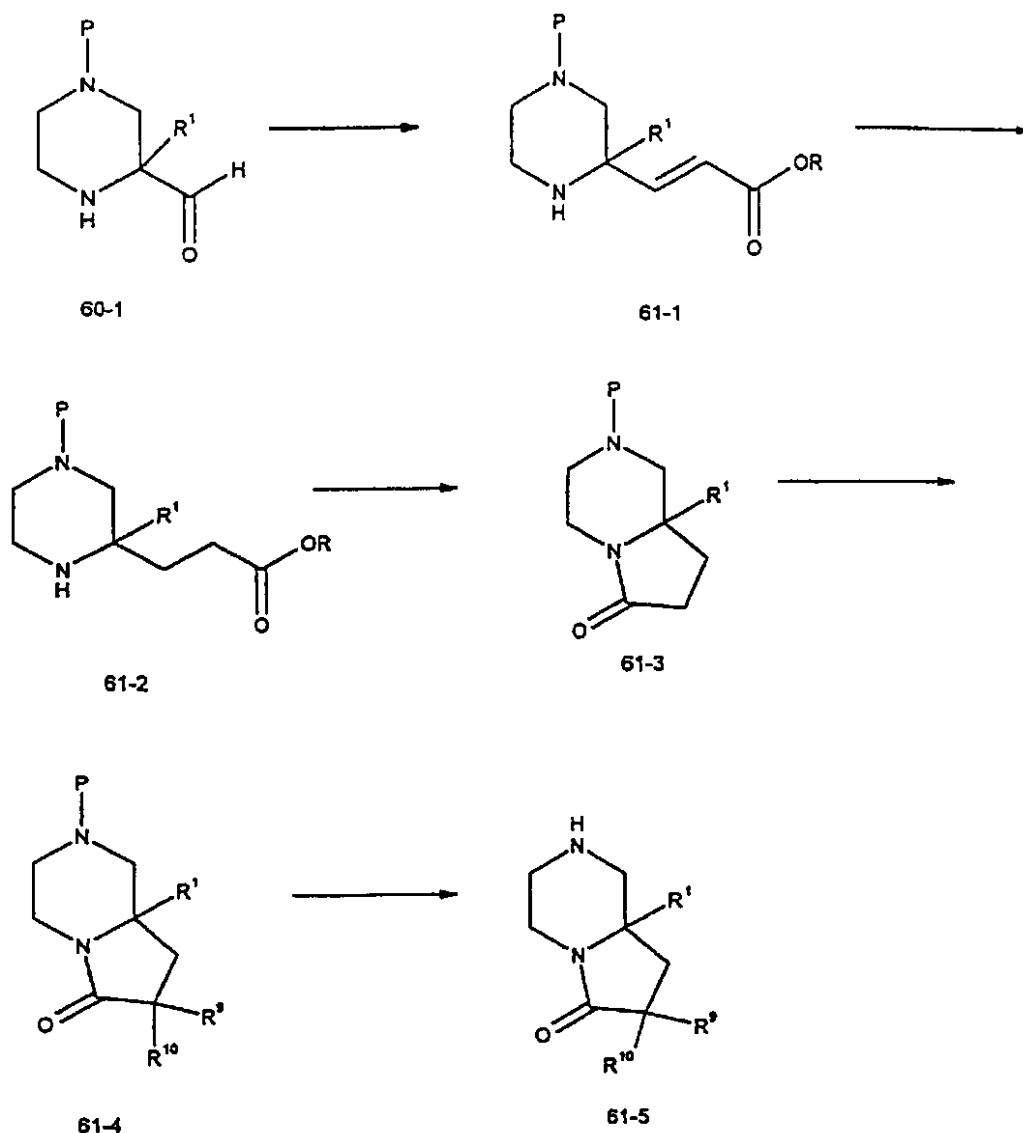
或いは、式8-7の化合物は、カルバメートが保護されたエステル、例えば、 $\text{R}^1 = \text{CH}_2 - 2\text{-Pyrr}$ の場合の60-3を、周知の還元法によって還元してアルデヒド60-4を生じ、次に、これを上記のようにアミンに変換することができ、次に、これを適当な温度でそのカルバメートと反応させて8-7を生じることによって製造することができる。

スキーム 61

【0316】

【化 8 1】

スキーム 6 1



10

20

30

【0317】

オレフィン 61-1 は、アルデヒド 60-1 を、THF などの適当な溶媒中において NaHMDs などの適当な塩基でトリアルキルホスホノアセテートを処理することで生じた陰イオンなどの試薬でオレフィン化することによって製造することができる。接触水素添加（スキーム 11 を参照されたい）またはリチウムトリ-sec-ブチルボロハイドライドなどのトリアルキルボロハイドライドのアルカリ金属塩などの薬剤を用いる共役体還元などの方法によるオレフィンの還元は、式 61-2 の化合物を生じる。この物質を、当業者に周知の環化条件を用いて反応不活性溶媒中において高温で環化する。当業者は、その環化反応が、炭酸カリウムなどの塩基の付加を必要としうることを理解するであろう。概して、その反応は、メタノールなどの溶媒中で還流しながら行なう。61-3 の脱保護は、 R^9 および $R^{10} = H$ である式 61-5 の化合物を生じる。当業者は、61-3 を、THF などの反応不活性溶媒中において適当な温度、好ましくは $-78^{\circ}C$ で、強塩基、例えば、リチウムジイソプロピルアミドまたは LHMDs を用いて 61-3 を処理することなどによる種々の条件下でアルキル化できることを理解するであろう。生じた陰イオンは、ヨウ化メチルなどのアルキルハライドまたはアルキルトシレートのようなアルキル化試薬で処理されて、61-4 を生じる。この工程を繰返して、第二置換基を導入することができる。脱保護は、式 61-5 の化合物を生じる。当業者は、 R^9 置換基が、アルキル銅酸塩試薬の使用によって与えられるような、61-1 への共役体付加によってラクタムに対して

40

50

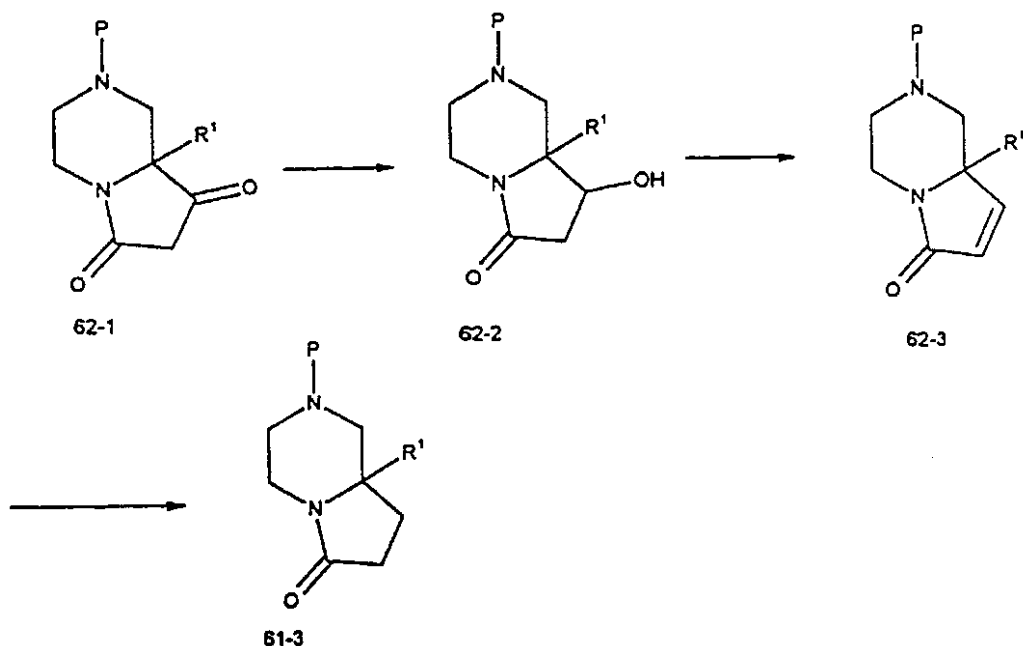
β に導入されうることを理解するであろう。

スキーム 6 2

【0318】

【化82】

スキーム 6 2



10

20

【0319】

61-3の別の合成法を上を示す。メタノールなどの反応不活性溶媒中において0℃などの適当な温度でナトリウムボロハイドライドのような還元剤を用いる、R⁹およびR¹⁰が水素である10-2に相当するケトアミド62-1の還元は、62-2を生じる。そのアルコールを、当業者に周知の標準的な脱離条件下で反応させて、不飽和ラクタム61-3を生じる。適当な脱離条件には、アルコールを該当するトシレートまたはメシレートに変換後、その活性アルコールを適当な温度において塩基で、例えば、還流トルエン中において1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデケーフーエンで処理することによる、またはLHMDSなどの強塩基でアミドを脱プロトン化することによるような、アルコールを活性させることが含まれる。そのアルコールは、強塩基または強酸の存在下において適当な温度で脱離することもできる。当業者は、これら条件が保護基(P)を開裂させることもありうるということを理解するであろう。次に、接触水素添加(スキーム11を参照されたい)またはリチウムトリ-sec-ブチルボロハイドライドのようなトリアルキルボロハイドライドのアルカリ金属塩などの薬剤を用いる共役体還元などの方法による62-3の還元は、61-3を生じるであろう。当業者は、R⁹置換基が、銅酸塩などの試薬の不飽和ラクタムへの共役体付加によってラクタムに対して β に導入されうることを理解するであろう。

30

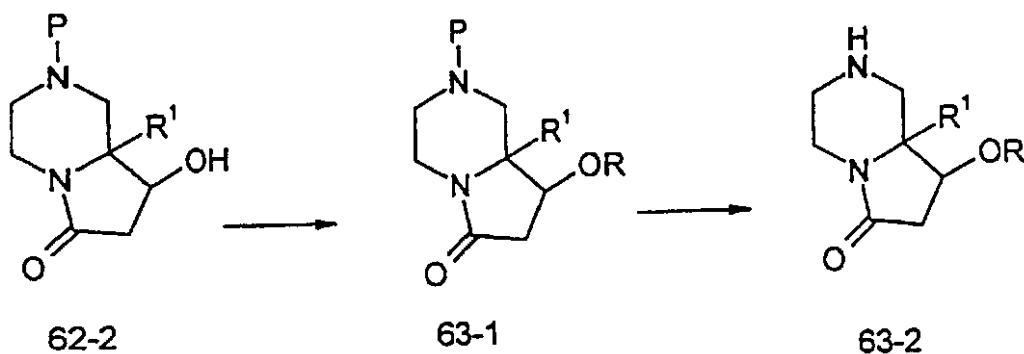
40

スキーム 6 3

【0320】

【化 8 3】

スキーム 6 3



10

【0 3 2 1】

式 6 3 - 1 の化合物を、DMF または THF などの適当な溶媒中において水素化ナトリウム、LHMD S、KHMS または NaHMD S などの強塩基を用いてアルコールを脱プロトン化した後、アルキルハライド、メシレートまたはトシレート、例えば、ヨウ化メチルなどのアルキル化剤で処理することによって製造する。次に、その生成物を当業者に周知の方法によって脱保護して、6 3 - 2 を生じる。

【0 3 2 2】

一般的な実験手順

20

カラムクロマトグラフィーにはシリカゲルを用いた。融点は、Buchi 510 装置で得たが、未補正である。プロトンおよび炭素 NMR スペクトルは、Varian XL-300、UN I T Y Plus-400、Bruker AC-300 または Bruker AC-250 で 25 °C において記録した。化学シフトは、トリメチルシランからの ppm ダウンフィールドで表わされる。粒子ビーム質量スペクトル (PBMS) は、Hewlett-Packard 5989 A スペクトロメーターで、化学イオン化源としてアンモニアを用いて得た。プロトン化親イオンは $(M+1)^+$ として報告される。初期試料溶解にはクロロホルムまたはメタノールを用いた。大気圧化学イオン化質量スペクトル (APCI MS) は、Fisons (現在は、Micromass Inc. と称される) による Platform II 装置で得た。それらを +APCI (塩基性法) かまたは -APCI (酸性法) によって実験する。移動相は、50 : 50 の H₂O : アセトニトリルである。プロトン化親 (+APCI) かまたは脱プロトン化親イオン (-APCI) を観察する ($(M+1)^+$ または $(M-1)^+$ として報告される)。初期試料溶解にはクロロホルムまたはメタノールを用いた。サーモスプレー質量スペクトル (TSM S) は、Fisons による Trio-1000 スペクトロメーターで、1/4 の水/メタノール中 0.1 M 酢酸アンモニウムを用いて得た。プロトン化親イオンは $(M+1)^+$ として報告される。初期試料溶解にはクロロホルムまたはメタノールを用いた。TLC 分析は、UV、ヨウ素によってまたは 15 % エタノール性ホスホモリブデン酸若しくは硫酸セリウム/モリブデン酸アンモニウムで染色し且つ熱板上で加熱することによって可視化された (1 種類または複数の指定された溶媒で溶離後) E. Merck Kieselgel 60 F254 シリカプレートを用いて行なった。“濃縮される” および “共蒸発する” という用語は、40 °C 未

30

40

【0 3 2 3】

次の実施例は、開示された発明について更に詳しく説明するためだけに与えられ、発明を制限するものではない。

一般的な手順 A (DEC を用いるペプチドカップリング)。ジクロロメタン中の第一アミン (約 1.0 当量) の 0.2 ~ 0.5 M 溶液 (または第一アミン塩酸塩および約 1.0 ~ 1.3 当量のトリエチルアミン) を、逐次的に、約 1.0 ~ 1.2 当量のカルボン酸カップリングパートナー、約 1.5 ~ 1.8 当量の 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAT) および約 1.0 ~ 1.2 当量の 1,2-ジエチルアミノエチルクロリ

50

ド塩酸塩（D E C）で処理し、その混合物を氷浴中で約 18～48 時間攪拌した（氷浴は暖まるので、その反応混合物は、典型的に、約 0～20℃で約 4～6 時間および約 20～25℃で残りの時間保持された）。その混合物を酢酸エチルまたは他の指定された溶媒で希釈し、得られた混合物を 1 N NaOH または飽和重炭酸ナトリウムで 1～2 回洗浄し（時々、水性相を酢酸エチルで逆洗浄する）、ブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を生じ、これを指定されたように精製した。カルボン酸成分は、第一アミンまたはその塩酸塩にカップリングさせる場合のジシクロヘキシルアミン塩として用いられると考えられるが、この場合、トリエチルアミンは用いられなかった。

【0324】

一般的な手順 B（E D C を用いるペプチドカップリング）。ジクロロメタン中の第一アミン（約 1.0 当量）の 0.04～0.5 M 溶液（または第一アミン塩酸塩および約 1.0～1.3 当量のトリエチルアミン）を、逐次的に、約 1.0～1.2 当量のカルボン酸カップリングパートナー、約 1.5～1.8 当量の 1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール（H O A T）および約 1.0～1.2 当量の（カルボン酸の量に化学量論的に等しい）1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（E D C）で処理し、その混合物を氷浴中で約 18～48 時間攪拌した（氷浴は暖まるので、その反応混合物は、典型的に、約 0～20℃で約 4～6 時間および約 20～25℃で残りの時間保持された）。その混合物をクロロホルムまたは他の指定された溶媒で希釈し、得られた混合物を 10% HCl で 2 回（生成物が、化合物を酸性水溶液中に可溶性にさせる塩基性官能基を含有しない場合）、飽和重炭酸ナトリウム溶液で 2 回、ブラインで 1～2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を生じ、これを指定されたように精製した。カルボン酸成分は、第一アミンまたはその塩酸塩にカップリングさせる場合のジシクロヘキシルアミン塩として用いられると考えられるが、この場合、トリエチルアミンは用いられなかった。

【0325】

一般的な手順 C。（濃 HCl を用いる t-BOC 保護アミンの開裂）。t-BOC アミンを最小量のエタノール中に溶解させ、得られた溶液を約 0℃まで冷却し、濃 HCl（典型的に、アミン 1 ミリモルにつき約 1～4 mL）を加え、その反応を室温まで加温し、約 1～2.5 時間（出発物質が完全に消失して、TLC によって判定されるより極性の生成物にするのに必要な時間）攪拌した。得られた溶液または懸濁液を濃縮し、その残留物を追加のエタノールと一緒に数回共蒸発させて遊離アミンを生じ、これを更に精製することなく用いるかまたは指定されたように精製した。

【0326】

一般的な手順 D。（TFA を用いる t-BOC 保護アミンの開裂）。トリフルオロ酢酸（通常、約 0～25℃で）を、そのままのまたは最小量のジクロロメタン中に溶解させた t-BOC アミン（典型的に、アミン 1 ミリモルにつき約 10 mL）に加え、得られた溶液を約 0℃または室温で 0.25～2 時間（出発物質が完全に消失して、TLC によって判定されるより極性の生成物にするのに必要な時間）攪拌した。得られた溶液または懸濁液を濃縮し、その残留物を追加の塩化メチレンと一緒に数回共蒸発させた。次に、その残留物を酢酸エチル中に溶解させ、1 N NaOH で 2 回およびブラインで 1 回洗浄した。次に、有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させて遊離アミンを生じ、これを更に精製することなく用いるかまたは指定されたように精製した。

【0327】

一般的な手順 E。（炭素上 10% パラジウムを用いるベンジル保護アミンの開裂）。ベンジルアミン、エタノール（典型的に、0.03～0.08 ミリモルのアミン毎に約 1 mL）および炭素上 10% パラジウム（典型的に、用いられるアミンの重量の約 20～100%）を混合し、Parraシェーカーにおいて約 40～50 psi の水素で一晩中水素添加した。次に、その混合物を、Celitea 床を介して濾過した。その Celitea をエタノールで洗浄し、その濾液を真空中で濃縮して脱ベンジル化アミンを生じ、これを更に精製することなく用いるかまたは指定されたように精製した。

10

20

30

40

50

【0328】

一般的な手順F。(炭素上10%パラジウムを用いるCBZ保護アミンの開裂)。CBZアミン、エタノール(典型的に、0.03~0.08ミリモルのアミン毎に約1mL)および炭素上10%パラジウム(典型的に、用いられるアミンの重量の約20~100%)を混合し、Parraシェーカーにおいて約40~50psiの水素で一晩中水素添加した。次に、その混合物を、Celitea床を介して濾過した。そのCeliteaをエタノールで洗浄し、その濾液を真空中で濃縮して脱ベンジル化アミンを生じ、これを更に精製することなく用いるかまたは指定されたように精製した。

【実施例】

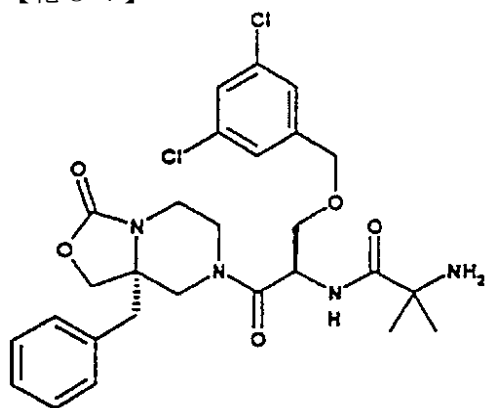
【0329】

実施例1

2-アミノ-N-[2-(8a(S)-ベンジル-3-オキソテトラヒドロオキサゾロ[3,4-a]ピラジン-7-イル)-1(R)-(3,5-ジクロロベンジルオキシメチル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

【0330】

【化84】



【0331】

A. 2-ベンジルピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸1-ベンジルエステル4-tert-ブチルエステル2-メチルエステル

Bigge ら (Tetrahedron Let. 1989,30,5193) によって記載のように製造されたピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸1-ベンジルエステル4-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(20.0g, 53ミリモル)のテトラヒドロフラン(500mL)中攪拌溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)を加えた。その反応を約-78℃まで冷却し、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン(80mL)中1M溶液を加えた。その反応を約-78℃で約1時間攪拌した後、臭化ベンジル(9.4mL, 79ミリモル)を加えた。その反応を約-78℃で更に約30分間攪拌した後、室温まで加温し、一晩中攪拌した。その反応を飽和重炭酸ナトリウム溶液で急冷し、その混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水で2回、ブラインで抽出し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物31gを生じた。シリカゲルクロマトグラフィーによって10~20%酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用いる精製により、項目1-Aの標題化合物が得られた(20.33g, 82%)。

+APCI MS (M-55)⁺413, (M-99)⁺369;

¹H NMR=400MHz (CDCl₃) δ: 7.37 (芳香族, m, 5H), 7.22 (芳香族, m, 3H), 7.00 (芳香族, m, 2H), 1.41 (BOC, d, 9H)

【0332】

B. 8a-ベンジル-3-オキソテトラヒドロオキサゾロ[3,4-a]ピラジン-7-カルボン酸 tert-ブチルエステル

項目1-Aの標題化合物(18.06g, 38.5ミリモル)の約0℃まで冷却されたテトラヒドロフラン(180mL)中攪拌溶液に、リチウムトリエチルボロハイドライドのテトラヒドロフラン(86.8mL)中1M溶液を約10分間にわたって加えた。その反応を室温まで約1時間暖めた後、リチウムトリエチルボロハイドライドの1M溶液を更に5mL加えた。その反応を室温で約30分間攪拌した後、飽和重炭酸ナトリウム溶液で急冷後、1N HCl溶液を加えた。次に、その混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、透明油状物20.4gを生じた。シリカゲルクロマトグラフィーによって5%メタノール/酢酸エチルを溶離剤として用いる精製により、固体13gが得られた。その固体のエチルエーテルでの研和により、項目1-Bの標題化合物が得られた(9.50g, 74%)。

10

+APCI MS (M-55)⁺277, (M-99)⁺233;

¹H NMR=400MHz (メタノール-d₄) δ: 7.30-7.23 (芳香族, m, 5H), 4.11 (-CO₂CH₂-, dのd, 2H), 1.50 (BOC, s, 9H)。

【0333】

C. 8a-ベンジルヘキサヒドロオキサゾロ[3,4-a]ピラジニン-3-オン塩酸塩

項目1-Bの標題化合物(9.5g, 28.6ミリモル)を、一般的な手順Cで記載の方法によって脱保護して、項目1-Cの標題化合物を生じた(7.90g, 約100%)。

20

+APCI MS (M+1)⁺233;

¹H NMR=400MHz (メタノール-d₄) δ: 7.32-7.23 (芳香族, m, 5H), 4.22 (-CO₂CH₂-, dのd, 2H)。

【0334】

D. 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオン酸2,5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル

N-ヒドロキシスクシンイミド(112g, 0.973モル)、N-tert-ブトキシカルボニル-α-メチルアラニン(197g, 0.969モル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(186g, 0.970モル)の無水ジクロロメタン(1.4L)中攪拌溶液を、窒素雰囲気下において室温で約18時間攪拌した。その反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で、次にブラインでそれぞれ3回ずつ洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、項目1-Dの標題化合物を白色固体として生じた(256g, 88%)。

30

PBMS (M+18)⁺318;

¹H NMR=250MHz (CDCl₃) δ: 4.91 (NH, br s, 1H), 2.84 (-CO(CH₂)₂CO-, s, 4H), 1.67 (Me, s, 6H), 1.48 (BOC, s, 9H)。

【0335】

E. 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,5-ジクロロベンジルオキシ)-プロピオン酸

40

N-tert-ブトキシカルボニル-D-セリン(10.0g, 48.7モル)のN,N-ジメチルホルムアミド(150mL)中攪拌溶液に、約0℃で、水素化ナトリウム(4.0g, 鉱油中60%分散液, 99.84ミリモル)を少量ずつ加えた。その混合物を約30分間攪拌後、1,3-ジクロロ-5-クロロメチルベンゼン(9.5mL, 48.7ミリモル)のエチルエーテル(40mL)中溶液を加えた。その反応を徐々に室温まで一晩中暖めた。次に、その反応を1N NaOHで急冷し、その混合物をジクロロメタンで3回抽出した。次に、合わせた有機層を水で3回、1N HClで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を生じた。次に、元の塩基性水性層を1N HClで約pH4まで酸性にし、その混合物をジクロロメタンで3回抽出した。これら三つの有機層を一緒にし、水およびブラインでそれぞれ3回ずつ洗浄後、無水硫

50

酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を更に620 g生じた。両方の生成物画分を一緒にし、シリカゲルクロマトグラフィーによって5%メタノール／クロロホルムを溶離剤として用いて精製し、項目1-Eの標題化合物を生じた(12.39 g, 70%)。

—A P c I MS (M-1)⁻363, (M-3)⁻361;

¹H NMR=400 MHz (CDCl₃) δ: 7.13 (芳香族, s, 3H), 5.42 (NH, d, 1H), 4.50 (CHCO₂H, m, 1H), 4.45 (PhCH₂O, s, 2H), 3.82 (CH₂O Bz, d of d, 2H), 1.43 (BOC, s, 9H)。

【0336】

F. 2-アミノ-3-(3,5-ジクロロベンジルオキシ)-プロピオン酸塩酸塩

項目1-Eの標題化合物(12.39 g, 34.02ミリモル)を、一般的な手順Cで記載の方法によって脱保護して、項目1-Fの標題化合物を生じた(9.52 g, 93%)。

—A P c I MS (M-1)⁻263;

¹H NMR=400 MHz (メタノール-d₄) δ: 7.35 (芳香族, m, 3H), 4.59 (PhCH₂O, s, 2H), 4.17 (CHCO₂H, m, 1H), 3.93 (CH₂O Bz, m, 2H)。

【0337】

G. 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-(3,5-ジクロロベンジルオキシ)-プロピオン酸

項目1-Fの標題化合物(9.52 g, 31.67ミリモル)、項目1-Dの標題化合物(9.5 g, 31.67ミリモル)およびトリエチルアミン(13.24 mL, 95.01ミリモル)のジオキサン／水(100 mL／25 mL)中攪拌溶液を、約50℃まで約3日間加熱した。次に、その反応混合物を真空中で濃縮し、1N HClで希釈した後、水性10% HClで、その混合物がpH2になるまで3回抽出した。有機層を酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、項目1-Gの標題化合物を生じた。

—A P c I MS (M-1)⁻448, (M-2)⁻447;

¹H NMR=400 MHz (CDCl₃) δ: 7.15 (芳香族, s, 3H), 5.12 (NH, br s, 1H), 4.64 (CHCO₂H, m, 1H), 4.45 (PhCH₂O, s, 2H), 3.70 (CH₂O Bz, d of d, 2H), 1.49 (Me, s, 3H), 1.48 (Me, s, 3H), 1.38 (BOC, s, 9H)。

【0338】

H. {1-[2-(8a(S)-ベンジル-3-オキソテトラヒドロオキサゾロ[3,4-a]ピラジン-7-イル)-1(R)-(3,5-ジクロロベンジルオキシメチル)-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

一般的な手順Aにより、項目1-Cの標題化合物(0.15 g, 0.56ミリモル)を、項目1-Gの標題化合物(0.25 g, 0.56ミリモル)にカップリングさせ、その生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによってエタノール／酢酸エチル／ヘキサン(1:50:40)を溶離剤として用いて精製して、項目1-Hの標題化合物であるより小さい極性の異性体を生じた(153 mg, 41%)。

+A P c I MS (M)⁺663, (M+2)⁺665, (M-98)⁺565, (M-100)⁺563;

¹H NMR=400 MHz (CDCl₃) δ: 7.23-7.10 (芳香族, m, 8H), 4.41 (PhCH₂O, AB, 2H), 1.42 (Me, s, 3H), 1.38 (Me, s, 3H), 1.29 (BOC, s, 9H)。

【0339】

I. 2-アミノ-N-[2-(8a(S)-ベンジル-3-オキソテトラヒドロオキ

10

20

30

40

50

サゾロ [3, 4-a] ピラジン-7-イル)-1(R)-(3, 5-ジクロロベンジルオキシメチル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

項目1-Hの標題化合物(153mg, 0.230ミリモル)を、一般的な手順Cで記載の方法によって脱保護して、この実施例1の標題化合物を生じた(128mg, 93%)。

+APCI MS (M)⁺563, (M+2)⁺565;

¹H NMR=400MHz (メタノール-d₄) δ:7.30-7.24 (芳香族, m, 8H), 4.54 (PhCH₂O, s, 2H), 1.58 (Me, s, 3H), 1.57 (Me, s, 3H)。

【0340】

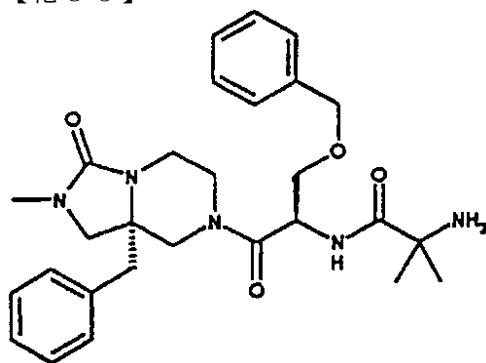
10

実施例2

2-アミノ-N-[2-(8a(S)-ベンジル-2-メチル-3-オキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

【0341】

【化85】



20

【0342】

A. 3-ベンジルピペラジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル

項目1-Aの標題化合物(2.80g, 5.98ミリモル)を、一般的な手順Fで記載の方法によって脱保護して、項目2-Aの標題化合物を白色泡状物として生じた(1.89g, 95%)。

+APCI MS (M+1)⁺335, (M-55)⁺279, (M-99)⁺235;

¹H NMR=400MHz (CDCl₃) δ:7.28-7.18 (芳香族, m, 5H), 3.66 (Me, s, 3H), 1.40 (BOC, s, 9H)。

【0343】

B. 3, 4-ジベンジルピペラジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル

項目2-Aの標題化合物(1.22g, 3.65ミリモル)およびジイソプロピルアミン(0.63mL, 3.65ミリモル)のアセトニトリル(18mL)中溶液に、臭化ベンジル(0.45mL, 3.83ミリモル)を加え、その反応を室温で一晩中攪拌した。次に、その反応を加熱して約5時間還流させた。次に、その溶媒を真空中で除去し、その残留物にエーテルを加えた。固体沈澱を濾過によって除去し、その濾液を真空中で濃縮して、項目2-Bの標題化合物を無色油状物として生じた(0.87g, 56%)。

¹H NMR=400MHz (CDCl₃) δ:7.32-7.13 (芳香族, m, 10H), 3.65 (Me, s, 3H), 1.37 (BOC, s, 9H)。

【0344】

C. 3, 4-ジベンジル-3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

項目2-Bの標題化合物(0.87g, 2.05ミリモル)のテトラヒドロフラン(1

30

40

50

0 mL) 中溶液に、リチウムトリエチルボロハイドライドのテトラヒドロフラン (4. 1 mL) 中 1 M 溶液を加え、直ちに発泡が認められた。その反応を約 30 分間攪拌後、リチウムトリエチルボロハイドライドの 1 M 溶液を更に 0. 5 mL 加えた。次に、その反応を 1 N HCl 溶液 (0. 5 mL) で急冷した。その混合物を約 5 分間攪拌後、1 N NaOH で塩基性にした。その混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、項目 2-C の標題化合物を透明油状物として生じた (0. 80 g, 99%)。

+APCI MS (M+1)⁺ 397, (M-55)⁺ 341, (M-99)⁺ 297;
¹H NMR = 300 MHz (CDCl₃) δ: 7. 31-7. 25 (芳香族, m, 10H), 1. 50 (BOC, s, 9H)。

10

【0345】

D. 3, 4-ジベンジル-3-ホルミルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

DMSO (0. 312 mL, 4. 44 ミリモル) の約 -78 °C まで冷却されたジクロロメタン (10 mL) 中攪拌溶液に、塩化オキサリル (0. 193 mL, 2. 22 ミリモル) を、続いて項目 2-C の標題化合物 (0. 80 g, 2. 0 ミリモル) のジクロロメタン (3 mL) 中溶液を徐々に加えた。次に、その反応を約 -30 °C まで暖め、約 30 分間攪拌した。その反応を約 -78 °C まで再冷却し、トリエチルアミン (1. 40 mL, 10. 1 ミリモル) を徐々に加えた。その反応を約 -78 °C で約 5 分間攪拌後、室温まで暖めた。その反応を水で急冷し、その混合物をジクロロメタンで数回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、項目 2-D の標題化合物を透明油状物として生じた (777 mg, 97%)。

20

+APCI MS (M)⁺ 394, (M-56)⁺ 338, (M-100)⁺ 294;
¹H NMR = 300 MHz (CDCl₃) δ: 9. 72 (アルデヒド, s, 1H), 7. 30-7. 22 (芳香族, m, 10H), 1. 40 (BOC, s, 9H)。

【0346】

E. 3, 4-ジベンジル-3-メチルアミノメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

項目 2-D の標題化合物 (0. 34 g, 0. 86 ミリモル) の約 0 °C まで冷却されたメタノール (4 mL) 中攪拌溶液に、メチルアラニン塩酸塩 (0. 29 g, 4. 3 ミリモル) を、続いて酢酸ナトリウム (0. 707 g, 8. 63 ミリモル)、3 Å モレキュラーシーブ (0. 34 g) およびナトリウムシアノボロハイドライド (0. 064 g, 1. 03 ミリモル) を徐々に加えた。その反応を室温まで暖め、一晩中攪拌した。次に、その混合物を、Celitea 床を介して濾過した。その Celitea をメタノールで洗浄し、その濾液を真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を 1 N NaOH で 2 回、ブラインで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して透明油状物 340 mg を生じた。シリカゲルクロマトグラフィーによって 4% メタノール/ジクロロメタンを溶離剤として用いる精製により、項目 2-E の標題化合物が透明油状物として得られた (214 mg, 61%)。

30

+APCI MS (M+1)⁺ 410, (M-55)⁺ 354, (M-99)⁺ 310;
¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 7. 32-7. 24 (芳香族, m, 10H), 2. 30 (NMe, s, 3H), 1. 50 (BOC, s, 9H)。

40

【0347】

F. 3-ベンジル-3-メチルアミノメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

項目 2-E の標題化合物 (0. 21 g, 0. 51 ミリモル)、メタノール (15 mL) および炭素上水酸化パラジウム (0. 187 g) を混合し、Parraシェーカーにおいて約 45 psi H₂ で約 2 日間水素添加した。次に、その混合物を、Celitea 床を介して濾過した。その Celitea をエタノールで洗浄し、その濾液を真空中で濃縮して透明油状物 180 g を生じた。シリカゲルクロマトグラフィーによって水酸化アンモニウム/メタノール/

50

クロロホルム (0.25 : 5 : 95) を溶離剤として用いる精製は、項目 2-F の標題化合物を透明油状物として生じた (102 mg, 65%)。

+APCI MS (M+1)⁺ 320, (M-55)⁺ 264, (M-99)⁺ 220;
¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 7.24-7.17 (芳香族, m, 5H), 2.42 (NMe, s, 3H), 1.40 (BOC, s, 9H)。

【0348】

G. 8a-ベンジル-2-メチル-3-オキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボン酸 tert-ブチルエステル

項目 2-F の標題化合物 (100 mg, 0.31 ミリモル) および 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (54 mg, 0.34 ミリモル) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中攪拌溶液を加熱して約 2.5 時間還流させた後、室温で一晩中放置した。その反応を飽和重炭酸ナトリウム溶液で急冷し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物 142 mg を生じた。シリカゲルクロマトグラフィーによって 67% 酢酸エチル/ヘキンを溶離剤として用いる精製は、項目 2-G の標題化合物を白色固体として生じた (93 mg, 87%)。

+APCI MS (M-55)⁺ 290, (M-99)⁺ 246;
¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 7.29-7.21 (芳香族, m, 5H), 2.68 (NMe, s, 3H), 1.48 (BOC, s, 9H)。

【0349】

H. 8a-ベンジル-2-メチルヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-オン塩酸塩

項目 2-G の標題化合物 (89 mg, 0.258 ミリモル) を、一般的な手順 C で記載の方法によって脱保護して、項目 2-H の標題化合物を生じた (77 mg, 77%)。

+APCI MS (M+1)⁺ 246;
¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 7.28 (芳香族, m, 5H), 4.40-2.82 (m 連続, 10H), 2.70 (NMe, s, 3H)。

【0350】

I. 3-ベンジルオキシ-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)-プロピオン酸

D-オ-ベンジルセリン (106 g, 0.532 モル) および項目 1-D の標題化合物 (160 g, 0.532 モル) の水/ジオキサン (250/1000 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (223 mL, 1.60 モル) を室温で徐々に加えた。その反応を約 50 °C まで加熱し、窒素雰囲気下で約 15 時間攪拌した。次に、その溶媒を真空中で除去し、酢酸エチルを加え、その攪拌混合物を 10% HCl 水溶液で pH 2~3 まで酸性にした。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、項目 2-I の標題化合物を生じた (200 g, 99%)。

-APCI MS (M-1)⁻ 379;
¹H NMR = 300 MHz (メタノール-d₄) δ: 7.69 (NH, d, 1H), 7.32 (Ph, m, 5H), 4.60 (CHCO₂H, m, 1H), 4.51 (CH₂Ph, s, 2H), 3.81 (CH₂OBz, m, 2H), 1.41 (Me, s, 6H), 1.40 (BOC, s, 9H)。

【0351】

J. {1-[2-(8a(S)-ベンジル-2-メチル-3-オキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-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

一般的な手順 A により、項目 2-H の標題化合物 (39 mg, 0.14 ミリモル) を、D-オ-ベンジルセリン-N-tert-ブトキシカルボニル-α-メチルアラニン (53 mg, 0.14 ミリモル) にカップリングさせ、その生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって酢酸エチルを溶離剤として用いて精製して、項目 2-J の標題化合物を生じた

10

20

30

40

50

(23 mg, 27%)。

+APCI MS (M+1)⁺ 608, (M-99)⁺ 508;

¹H NMR=400 MHz (CDCl₃) δ: 7.28-7.12 (芳香族, m, 10H), 5.28 (PhCH₂O, s, 2H), 2.65 (NMe, s, 3H), 1.44 (Me, s, 3H), 1.42 (Me, s, 3H), 1.32 (BOC, s, 9H)。

【0352】

K. 2-アミノ-N-[2-(8a(S)-ベンジル-2-メチル-3-オキソヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

項目2-Jの標題化合物(23 mg, 0.038ミリモル)を、一般的な手順Cで記載の方法によって脱保護して、この実施例2の標題化合物を透明ガラスとして生じた(206 mg, 92%)。

+APCI MS (M+1)⁺ 508;

¹H NMR=400 MHz (メタノール-d₄) δ: 7.23 (芳香族, m, 10H), 4.52 (PhCH₂O, s, 2H), 2.58 (NMe, s, 3H), 1.57 (Me, s, 6H)。

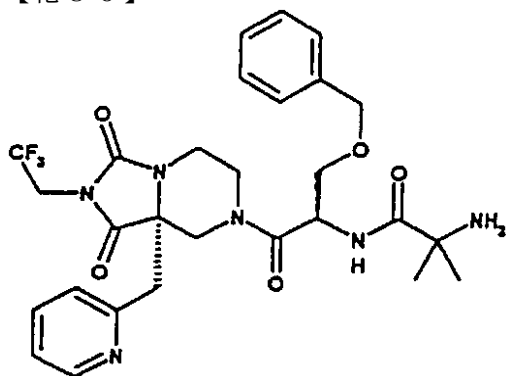
【0353】

実施例3

2-アミノ-N-{1(R)-ベンジルオキシメチル-2-[1,3-ジオキソ-8a(S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

【0354】

【化86】



【0355】

A. 2-ピリジン-2-イルメチルピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸1-ベンジルエステル4-tert-ブチルエステル2-メチルエステル

Bigge ら (Tetrahedron Let. 1989,30,5193) によって記載のように製造されたピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸1-ベンジルエステル4-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(200 g, 529モル)のテトラヒドロフラン(200 mL)およびDMF(1.5 L)中攪拌溶液を約-78℃まで冷却し、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドのTHF(1.27 L)中0.5 M溶液を加えた。上の溶液を約1時間攪拌した後、2-ピコリルクロリドの遊離塩基を、該当する塩酸塩(217 g, 1.32モル)を飽和重炭酸ナトリウム溶液から塩化メチレンで抽出することによって生じた。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、速やかにDMF(100 mL)中に溶解させた後、エノレート含有溶液に滴加した。その反応を約-78℃で約4時間攪拌後、室温まで徐々に加温し、一晩中攪拌した。そのトルエンおよびTHFを減圧下で除去した。残留物を水(1.5 L)から酢酸エチル(3×1 L)で抽出した後、合わせた抽出液を水(1.5 L)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮して、項目3-Aの標題化合物の粗生成物240 gを生じ、これを次の工程に進めた。

+APcI MS (M+H)⁺ 470, (M-^tBu+H)⁺ 436;

¹H NMR=400MHz (メタノール-d₄) δ: 8.4 (芳香族, m, 1H), 7.65-7.2 (芳香族, m, 7H), 6.94 (芳香族, m, 1H), 5.18 (CbzNCHH, m, 1H), 5.05 (CbzNCHH, m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.41 (Boc, s, 9H)。

【0356】

B. 3-ピリジン-2-イルメチルピペラジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル

粗製Cbzアミン、メタノール(1L)中の項目3-Aの標題化合物(240g)、および炭素上10%パラジウム(10g, 水100mL中に加えられた)を混合し、Parra 10
シェーカーにおいて約40~50psiの水素で約2日間水素添加した。次に、その混合物を、珪藻土床を介して濾過した。その珪藻土をエタノールで洗浄し、その濾液を真空中で濃縮して脱ベンジル化アミンを生じた。上のアルキル化/還元の一つと一緒にし、シリカゲルクロマトグラフィーによって1:1の酢酸エチル/ヘキサン~酢酸エチル~1:9のメタノール/酢酸エチルを溶離剤として用いて精製し、項目3-Bの標題化合物を生じた(217g, 61%)。

+APcI (M+H)⁺ 336;

¹H NMR=400MHz (メタノール-d₄) δ: 8.45 (芳香族, d, 1H), 7.72 (芳香族, t, 1H), 7.26-7.11 (芳香族, m, 2H), 4.38 (br s, 1H), 3.57 (MeO, s, 3H), 1.41 (Boc, s, 9H)。

【0357】

C. 1, 3-ジオキソ-8a-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボン酸 tert-ブチルエステル

N, N'-カルボニルジイミダゾール(69g, 426ミリモル)および2, 2, 2-トリフルオロエチルアミン塩酸塩(71g, 527ミリモル)のジクロロメタン(500mL)中懸濁液に、トリエチルアミン(76mL, 544ミリモル)を約0℃で滴加した。次に、その反応を室温まで暖め、室温で約30分間攪拌した。次に、項目3-Bの標題化合物(57g, 170ミリモル)のジクロロメタン(100mL)中溶液を加え、その反応を約40℃まで加熱後、約2日間攪拌した。その反応を飽和重炭酸ナトリウム溶液で 30
急冷した後、その混合物をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回抽出し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を生じた。シリカゲルクロマトグラフィーによって1:9~1:2~1:1の酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用いる精製により、項目3-Cの標題化合物(68.3g, 94%)が非晶質固体として得られた。

+APcI MS (M+H)⁺ 429;

¹H NMR=400MHz (CDCl₃) δ: 8.4 (芳香族, d, 1H), 7.54 (芳香族, t, 1H), 7.12 (芳香族, t, 1H), 7.04 (芳香族, d, 1H), 4.16-4.00 (CF₃CH₂, m, 2H), 3.41 (Py rCH₂, Abq, 2H), 1.50 (BOC, s, 9H)。

【0358】

D. 8a-ピリジン-2-イルメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-1, 3-ジオン

項目3-Cの標題化合物(22.8g, 53.2ミリモル)を、一般的な手順Cで記載の方法によって脱保護して桃色固体を生じた。その残留物を飽和水性NaHCO₃から塩化メチレンで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、項目3-Dの標題化合物を淡黄色固体として生じた(13.7g, 78%)。

+APcI MS (M+H)⁺ 329;

¹H NMR=400MHz (CDCl₃) δ: 8.42 (芳香族, ddd, 1H), 7.55 (芳香族, td, 1H), 7.37-7.07 (芳香族, m, 2H), 4.15-3 50

. 98 (CF_3CH_2 , m, 2H), 3.87 (NCHHCH_2 , m, 1H), 3.79 (CCHHNNH , d, 1H), 3.40 (CCHHNNH , d, 1H), 3.25 (Py r C H H , d, 1H), 3.13 (NCHHCH_2 , ddd, 1H), 3.02 ($\text{NCH}_2\text{CH HNH}$, dd, 1H), (Py r C H H , d, 1H), 2.66 ($\text{NCH}_2\text{CH HNH}$, td, 1H)。

【0359】

E. (1- {1 (R) -ベンジルオキシメチル-2- [1, 3-ジオキソ-8a-ピリジン-2-イルメチル-2- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -ヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-イル] -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

一般的な手順Bにより、3-D (5.6 g, 15.4ミリモル) を、項目2-Iの標題化合物 (5.84 g, 15.4ミリモル) にカップリングさせ、その生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって2:1の酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用いて精製して、項目3-Eの標題化合物 (34513-284-1) を無色固体として生じた (7.3 g, 69%)。

+APCI MS (M+H)⁺ 691;

¹H NMR = 400 MHz (CDCl_3) δ : 8.35 (芳香族, m, 1H), 5.23-5.10 (m, 2H), 2.60 (t, 1H)。

【0360】

F. 2-アミノ-N- {1 (R) -ベンジルオキシメチル-2- [1, 3-ジオキソ-8a (S) -ピリジン-2-イルメチル-2- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -ヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-イル] -2-オキソエチル} -2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

項目3-Eの標題化合物 (410 mg, 0.59ミリモル) を、一般的な手順Cで記載の方法によって脱保護して、無色固体を生じた (6.23 g, 94%)。

【0361】

それら異性体のHPLC分離により、より短く保持された異性体を得られた (2.65 g, 85%)。70×500 mm Inertsil 15ミクロンC-8カラム (Phenomenex Inc, 2320W, 205地区, トランス, Ca 90501) を、 H_3PO_4 でpH 2.20に調整された100%の0.050M KH_2PO_4 で平衡にした。試料を数滴の H_3PO_4 と一緒に20 mlの移動相中に溶解させ、カラム上に注入した。そのカラムを、237.5 ml/分の100%緩衝液で1分間溶離し、12.5分以内に75%緩衝液25% CH_3CN まで勾配をつけた後、21.5分間保持した (全運転時間35分)。次に、そのカラムを50%水50% CH_3CN で洗い流した。生成物は254 nmで認められ、画分7~11 (24~29分) で見出された。これら画分を一緒にし、 NaHCO_3 で約7.5のpHに調整した後、 CHCl_3 (2×1000 ml) で抽出した。有機層を一緒にし、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して無色泡状物にした (86.5% ジアステレオマー過剰)。

【0362】

HPLC分析は、1050 DAD自動試料採取器および溶媒デリバリーシステムを備えた Hewlett-Packard 1050システム (Hewlett-Packard Company, Analytical Business Center, 2850 センタービル・ロード, ウィルミントン, DE 19808-1610) で行なった。データは、HP Chemstation ver A. 4.02を作動するHP Vectra XM3系にインポートした。移動相中に1 mg/mlで溶解させた試料10 μ lを分析用に注入した。Prodigy 3.2×250 mmの5ミクロンC-8カラム (Phenomenex Inc, 2320W, 205地区, トランス, Ca 90501) を次の溶媒と一緒に用いた。A = H_3PO_4 でpH 2.20に調整された0.050M KH_2PO_4 ; C = アセトニトリル。均一濃度溶離は、65% Aおよび35% Cを0.5 ml/分の流量で用いて行ない、紫外254 nmで検出した。所望の鏡像異性体は5.7分に溶離したが、あまり望ましくない鏡像異性体が6.3分に溶離した。

10

20

30

40

50

【0363】

所望の鏡像異性体をエタノール（150 mL）中に取り、濃HCl水溶液（75 mL）を約0℃で用いて徐々に処理した後、溶媒を減圧下で除去した。次に、その残留物をエタノール（4×）から濃縮して残留する水を除去した。生成物をエチルエーテルで研和して、この実施例3の標題化合物を生じた（2.72 g, 97%）。

+APCI MS (M+H)⁺ 591;

¹H NMR = 400 MHz (メタノール-d₄) δ: 8.83–6.90 (NHおよび芳香族, m連続, 10H), 5.18–2.90 (脂肪族, m連続, 15H), 1.59 (Me, s, 6H);

¹³C NMR = 100 MHz (メタノール-d₄) δ: 172.4, 148.1, 143.4, 130.3, 129.5, 129.0, 127.7, 74.4, 69.7, 64.6, 58.2, 52.3, 47.9, 46.9, 40.8, 40.5, 39.2, 36.0, 24.2, 24.1。 10

【0364】

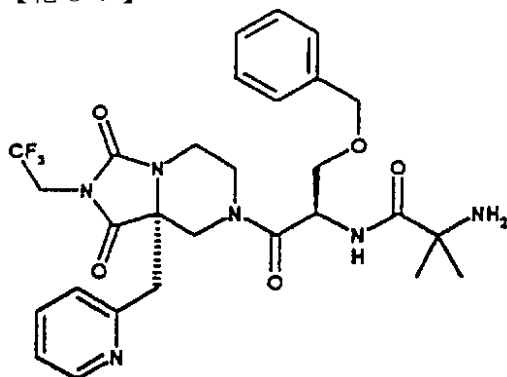
実施例3a

2-アミノ-N-{1(R)-ベンジルオキシメチル-2-[1,3-ジオキソ-8a(S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

【0365】

20

【化87】



30

【0366】

A. 1,3-ジオキソ-8a(S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボン酸 tert-ブチルエステル

項目3-Dの標題化合物（206 g, 628ミリモル）の10:1のアセトン/水（4.5 L）中溶液に、D-酒石酸（94.2 g, 628ミリモル）を加えた。数分後、無色沈澱が生成した。約2日間攪拌後、その固体を濾過によって集めた（144 g, 80% ee）。次に、その沈澱をアセトン（2 L）中に入れ、約55℃で約15時間加熱した。その混合物を冷却し、固体を濾過によって集めた（117 g, 94% ee）。次に、酒石酸塩を重炭酸ナトリウム水溶液から3:1のクロロホルム/イソプロパノールで抽出して、遊離塩基3a-A（81.7 g, 78% ee）をオフホワイト固体として生じた。項目3a-Aの標題化合物のHPLC分析は、その物質が96%の鏡像異性体過剰率を有することを示した。+APCI MS (M+H)⁺ 329;

40

HPLC分析は、1050 DAD自動試料採取器および溶媒デリバリーシステムを備えた Hewlett-Packard 1050システムで行なった。データは、HP Chemstation ver A. 4.02を作動するHP Vectra XM3系にインポートした。可能な場合、試料を移動相中に1 mg/mLで溶解させた。Chiracel AD 4.6×250 mmカラム（Chiral Technologies, 730 スプリングフィールド・ドライブ, 私書箱564, エクストン

50

Pa. 19341) を次の溶媒と一緒に用いた。A = ヘキサン + 0.1% ジエチルアミン (v/v) ; C = イソプロパノール + 0.1% ジエチルアミン (v/v) 。均一濃度溶離は、85% A および 15% C を 1 ml / 分の流量で用いて行ない、紫外 254 nm で検出した。所望の鏡像異性体は 11.8 分に溶離したが、あまり望ましくない鏡像異性体が 15.6 分に溶離した。

【0367】

B. (1 - {1 (R) - ベンジルオキシメチル - 2 - [1, 3 - ジオキソ - 8 a (S) - ピリジン - 2 - イルメチル - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - ヘキサヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 7 - イル] - 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

10

約 0 °C の項目 3 a - A の標題化合物 (10.0 g, 30.5 ミリモル) および項目 2 - I の標題化合物 (13.9 g, 36.6 ミリモル) の酢酸エチル (200 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (17 mL, 122 ミリモル) を加えた後、1 - プロパンホスホン酸環状無水物の酢酸エチル (18.1 mL, 30.5 ミリモル) 中 50% 溶液を徐々に加え、その反応を室温まで暖めた。約 15 時間後、その反応を飽和水性重炭酸ナトリウムから酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水で、次にブラインで洗浄し、乾燥させ (Mg SO₄)、真空中で濃縮した後、その生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによってクロロホルム中 0% ~ 1% ~ 5% メタノールを溶離剤として用いて精製して、項目 3 a - B の標題化合物 (19.5 g, 92%) を無色泡状物として生じた。

20

【0368】

C. 2 - アミノ - N - {1 (R) - ベンジルオキシメチル - 2 - [1, 3 - ジオキソ - 8 a (S) - ピリジン - 2 - イルメチル - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - ヘキサヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 7 - イル] - 2 - オキソエチル} - 2 - メチルプロピオンアミド塩酸塩

項目 3 - E の標題化合物 (17.5 g, 25.3 ミリモル) を、一般的な手順 C で記載の方法によって脱保護して無色固体を生じた。その生成物をエチルエーテルで研和して、この実施例 3 a の標題化合物を生じた (13.6 g, 90%)。

+ A P c I MS (M+H)⁺ 591 ;

【0369】

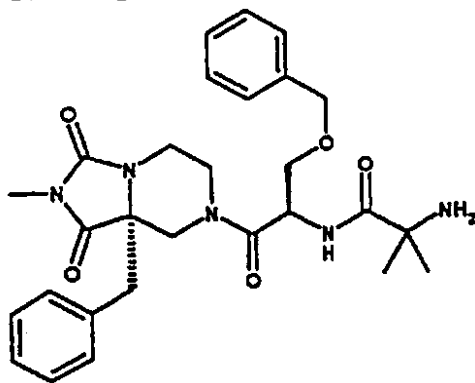
30

実施例 4

2 - アミノ - N - [2 - (8 a (S) - ベンジル - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 7 - イル) - 1 (R) - ベンジルオキシメチル - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルプロピオンアミド

【0370】

【化 88】



40

【0371】

A. 8 a - ベンジル - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

項目 2 - A の標題化合物 (676 mg, 2.02 ミリモル) のアセトン (3 mL) 中溶

50

液に、イソシアン酸メチル（0.300 mL, 5.09ミリモル）を加えた。その反応を加熱して静かに還流させ、窒素雰囲気下で一晩中攪拌した。その反応をメタノール（1 mL）で急冷し、その混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって50%酢酸エチル／ヘキンを溶離剤として用いる精製により、粗生成物607 mgが得られ、これをエタノール（0.5 mL）から再結晶させて、項目4-Aの標題化合物を生じた。

+APCI MS (M+1)⁺ 360;

¹H NMR = 300 MHz (CDCl₃) δ: 7.20 (芳香族, m, 3H), 7.04 (芳香族, m, 2H), 1.52 (BOC, s, 9H)。

【0372】

B. 8a-ベンジル-2-メチルテトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1,3-ジオン

項目4-Aの標題化合物（150 mg, 0.416ミリモル）を、一般的な手順Cで記載の方法によって脱保護して、項目4-Bの標題化合物を生じた（113 mg, 92%）。

。

MS (APCI) 260.2。

【0373】

C. {1-[2-(8a(S)-ベンジル-2-メチル-1,3-ジオキソヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-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

一般的な手順Aにより、項目4-Bの標題化合物（101 mg, 0.342ミリモル）を、項目2-Iの標題化合物（130 mg, 0.342ミリモル）にカップリングさせ、その生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって、0~10%メタノール勾配を含む塩化メチレンを溶離剤として用いて精製して、項目4-Cの標題化合物を生じた（88 mg, 41%）。

MS (PB) 622。

【0374】

D. 2-アミノ-N-[2-(8a(S)-ベンジル-2-メチル-1,3-ジオキソヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド

項目4-Cの標題化合物（82 mg, 0.132ミリモル）を、一般的な手順Cで記載の方法によって脱保護し、その生成物をエチルエーテルで研和して、この実施例4の標題化合物を生じた（61 mg, 89%）。

+APCI MS (M+1)⁺ 522.3。

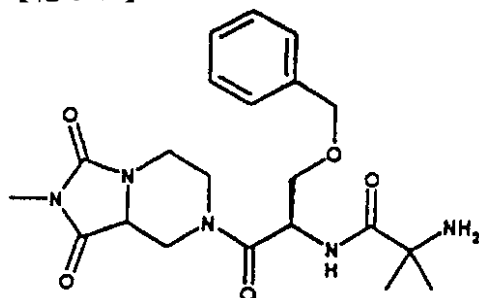
【0375】

実施例5

2-アミノ-N-[1-ベンジルオキシメチル-2-(2-メチル-1,3-ジオキソヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

【0376】

【化89】



10

20

30

40

50

【0377】

A. ピペラジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル

一般的な手順Fによって、ピペラジン-1, 2, 4-トリカルボン酸 1-ベンジルエステル 4-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル (3.0 g, 7.9 ミリモル) を脱保護して、項目5-Aの標題化合物を生じた (1.8 g, 94%)。+APCI MS (M+H)⁺ 245;

¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 3.73 (Me, s, 3H), 3.43 (dd, 1H), 2.73 (t, 1H), 1.45 (BOC, s, 9H)。

【0378】

B. 2-メチルテトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-1, 3-ジオントリフルオロ酢酸塩

予め乾燥したフラスコに、項目5-Aの標題化合物 (1.0 g, 4.1 ミリモル)、トリエチルアミン (3.99 mL, 28.7 ミリモル) および無水ジクロロメタン (30 mL) を加えた。その混合物を約0℃まで冷却した後、ホスゲンのトルエン (3.18 mL, 6.10 ミリモル) 中 1.93 M 溶液を加え、その反応を約0℃で約30分間攪拌した。メチルアミンのメタノール (3.07 mL, 6.10 ミリモル) 中 2 M 溶液を加え、その反応を約0℃で約30分間攪拌した後、室温まで暖め、一晩中攪拌した。その反応を飽和重炭酸ナトリウム溶液で急冷した後、その混合物をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、0.85 g の t-BOC 保護アミン生成物を生じた。上の t-BOC 保護アミン生成物を、一般的な手順Dで記載の方法によって脱保護して、項目5-Bの標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として生じた。

+APCI MS (M+H)⁺ 170;

¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 4.45 (dd, 1H), 4.36 (dd, 1H), 3.07 (Me, s, 3H)。

【0379】

C. {1-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(2-メチル-1, 3-ジオキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-イル)-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

一般的な手順Bにより、項目5-Bの標題化合物 (50 mg, 0.18 ミリモル) を、項目2-Iの標題化合物 (60 mg, 0.16 ミリモル) にカップリングさせ、その生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによってクロロホルム〜3%メタノール/クロロホルムを溶離剤として用いて精製して、項目5-Cの標題化合物 (46 mg, 42%) を無色泡状物として生じた。

+APCI MS (M+H)⁺ 532;

¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 7.37-7.20 (芳香族, m, 5H), 7.02 (CHNH, d, 1H), 3.00 (Me, s, 1H), 2.96 (Me, s, 2H)。

【0380】

D. 2-アミノ-N-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(2-メチル-1, 3-ジオキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

項目5-Cの標題化合物 (46 mg, 0.090 ミリモル) を、一般的な手順Cで記載の方法によって脱保護し、その生成物をエチルエーテルで研和して、この実施例5の標題化合物を生じた (33 mg, 82%)。

+APCI MS (M+1)⁺ 432;

¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 8.70-8.60 (NH, br m, 1H), 2.99 (Me, s, 1H), 2.97 (Me, s, 2H)。

【0381】

10

20

30

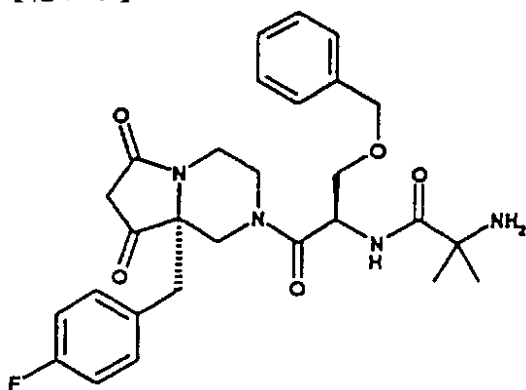
40

50

実施例 6

【0382】

【化90】



10

【0383】

A. 2-(4-フルオロベンジル)-ピペラジン-1, 2, 4-トリカルボン酸 1-ベンジルエステル 4-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル

ピペラジン-1, 2, 4-トリカルボン酸 1-ベンジルエステル 4-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル (10.2 g, 27.0 ミリモル) の、2-フルオロベンジルブロミド (5.11 g, 27.0 ミリモル) を用いるアルキル化を、項目 1-A の標題化合物の製造と同様に行なって、項目 6-A の標題化合物が得られた (2.78 g, 21%)

20

+APcI MS (M-BOC+H)⁺ 387;

¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 7.45-7.30 (芳香族, br s, 5H), 7.00-6.80 (芳香族, br m, 4H), 5.35-5.05 (br m, 2H), 2.53 (br t, 1H), 1.40 (BOC, s, 9H)。

【0384】

B. 3-(4-フルオロベンジル)-ピペラジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル

一般的な手順 F により、項目 6-A の標題化合物 (0.249 g, 0.72 ミリモル) を脱保護して、項目 6-B の標題化合物を生じた (0.230 g, 91%)

30

+APcI MS (M+H)⁺ 353, (M-^tBu+H)⁺ 297, (M-BOC+H)⁺ 253;

¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 7.08-6.90 (芳香族, m, 4H), 3.62 (Me, s, 3H), 1.41 (BOC, s, 9H)。

【0385】

C. 4-アセチル-3-(4-フルオロベンジル)-ピペラジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル

項目 6-B の標題化合物 (77 mg, 0.22 ミリモル) およびジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.87 ミリモル) のジクロロメタン (1 mL) 中溶液に、塩化アセチル (0.031 mL, 0.44 ミリモル) を加えた。その反応を約 1.5 時間攪拌後、飽和水性 NaHCO₃ で急冷した。追加の塩化メチレンを加え、その混合物を、飽和 NaHCO₃ で 2 回、次にブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、項目 6-C の標題化合物である粗生成物を生じた (86 mg, 定量的)。

40

+APcI MS (M-^tBu+H)⁺ 339, (M-BOC+H)⁺ 295;

¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 7.10-7.69 (芳香族, m, 4H), 3.70 (MeO, d, 3H), 2.10 (MeCO, d, 2H), 1.42 (BOC, d, 9H)。

【0386】

50

D. 8 a - (4-フルオロベンジル) - 6, 8-ジオキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

項目6-Cの標題化合物 (86 mg, 0.22ミリモル) の窒素雰囲気下において約-78℃まで冷却された無水テトラヒドロフラン (1.5 mL) 中攪拌溶液に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドのテトラヒドロフラン (0.66 mL, 0.66ミリモル) 中1M溶液を滴加した。その反応を-78℃で約10分間攪拌後、その反応をメタノールで急冷し、真空中で濃縮した。酢酸エチルを加え、その混合物を飽和塩化アンモニウム溶液、ブラインで抽出し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を生じた。シリカゲルクロマトグラフィーによって0~50%酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用いる精製は、項目6-Dの標題化合物を生じた (53 mg, 67%)。

-APCI MS (M-H)⁻ 361;

¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 6.94 (芳香族, d, 4H), 2.66 (CH₂Ph, d, 1H), 2.01 (CH₂Ph, d, 1H), 1.47 (BOC, s, 9H)。

【0387】

E. 8 a - (4-フルオロベンジル) - テトラヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-6, 8-ジオン塩酸塩

項目6-Dの標題化合物 (53 mg, 0.15ミリモル) を、一般的な手順Cで記載の方法によって脱保護し、その生成物をエチルエーテルで研和して、項目6-Eの標題化合物を生じた (44 mg, 定量的)。

+APCI MS (M+1)⁺ 263;

¹H NMR = 400 MHz (メタノール-d₄) δ: 7.15-6.90 (芳香族, m連続, 4H), 4.34 (CH₂NCO, 1H), 2.93 (td, 1H)。

【0388】

F. (1- {1 (R) - ベンジルオキシメチル-2- [8 a (S) - (4-フルオロベンジル) - 6, 8-ジオキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 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

一般的な手順Bにより、項目6-Eの標題化合物 (44 mg, 0.15ミリモル) を、項目2-Iの標題化合物 (56 mg, 0.15ミリモル) にカップリングさせ、その生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0~80%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、項目6-Fの標題化合物の望まれる異性体を生じたが、この画分は、2種類のジアステレオマーの混合物 (20 mg, 22%) を含有し、次に、より極性の異性体 (6 mg, 7%) を含有した。

-APCI MS (M-H)⁻ 623;

6-Fの¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 7.35-6.85 (芳香族, m連続, 9H), 5.16 (br m, 1H), 2.03 (d, 1H)。

異性体の¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 7.35-6.55 (芳香族, m連続, 9H), 5.24 (br m, 1H), 1.91 (d, 1H), 1.40 (BOC, s, 9H)。

【0389】

G. 2-アミノ-N- {1 (R) - ベンジルオキシメチル-2- [8 a (S) - (4-フルオロベンジル) - 6, 8-ジオキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-オキソエチル} - 2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

項目6-Fの標題化合物 (26 mg, 0.042ミリモル) を、一般的な手順Cで記載の方法によって脱保護し、その生成物をエチルエーテルで研和して、この実施例6の標題化合物を生じた (22 mg, 96%)。

+APCI MS (M+1)⁺ 525;

¹H NMR = 400 MHz (メタノール-d₄) δ: 7.40-6.85 (芳香族, m連

10

20

30

40

50

続, 9H), 5.15 (t, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.68 (d, 1H), 1.58 (Me, m, 6H)。

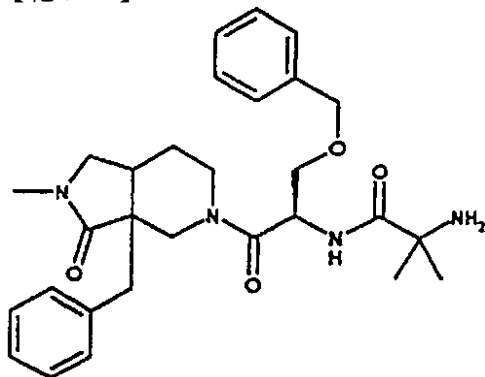
【0390】

実施例7

2-アミノ-N-[2-(3a-ベンジル-2-メチル-3-オキシオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキシエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

【0391】

【化91】



【0392】

A. 4-オキシピペリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル3-メチルエステル

4-オキシピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル7.00g (36.2ミリモル) および4,4-ジメチルアミノピリジン8.82g (72.3ミリモルの約0℃の塩化メチレン200mL中混合物に、ジ炭酸ジ-tert-ブチル7.88g (36.2ミリモル)の塩化メチレン150mL中溶液を約30分間にわたって加えた。その混合物を室温まで加温した後、約17時間攪拌した。その混合物を濃縮し、残留物をジクロロメタンで希釈し、10%水性HCl、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインでそれぞれ3回ずつ洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮して、項目7-Aの標題化合物9.18gを透明黄色油状物として生じた。

【0393】

B. 3-(R,S)-ベンジル-4-オキシピペリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル3-メチルエステル

項目7-Aの標題化合物5.00g (19.4ミリモル)のDMF10mL中溶液に、水素化ナトリウム(60%油分散液)745mg (7.4ミリモル)を加え、その混合物を室温で約15分間攪拌した。臭化ベンジル3.32g (19.4ミリモル)のDMF15mL中溶液をカニューレによってその攪拌溶液に加え、その混合物を室温で約42時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、水で1回およびブラインで4回洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮して、項目7-Bの標題化合物6.0gを黄色油状物として生じた。

MS (Cl, NH₃) 348 (MH⁺)。

【0394】

C. 3-ベンジル-4-メトキシカルボニルメチレンピペリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル3-メチルエステル

窒素雰囲気下の予め乾燥したフラスコ中に、トリメチルホスホノアセテート(0.97mL, 6.0ミリモル)および無水テトラヒドロフラン(5mL)を入れた。その混合物を約0℃まで冷却し、t-ブトキシドを約10分間にわたって滴加し、その反応を約0℃で約1時間攪拌した。項目7-Bの標題化合物(1.058g, 3.049ミリモル)の無水テトラヒドロフラン(5mL)中溶液をシリンジによって加え、その反応を室温で一晩中攪拌した。溶媒を真空中で除去し、水性2N HClを加え、その混合物を酢酸エチ

10

20

30

40

50

ルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、項目7-Cの標題化合物を無色液体として生じた(1.407g, 約100%)。

PBMS (M+1)⁺404, (M+18)⁺421, (M-55)⁺348, (M-99)⁺304;

¹H NMR=400MHz (CDCl₃) δ: 7.25 (芳香族, m, 3H), 7.10 (芳香族, m, 2H), 5.99 (=CH, br s, 1H), 3.70 (Me, s, 3H), 3.60 (Me, s, 3H), 1.40 (BOC, br s, 9H)。

【0395】

D. 3-ベンジル-4-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1, 3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル3-メチルエステル

10

項目7-Cの標題化合物(1.4g, 3.5ミリモル)、酢酸エチル(25mL)および炭素上10%パラジウム(280mg)を混合し、Parraシェーカーにおいて50psi H₂で約21時間水素添加した。次に、その混合物を、珪藻土床を介して濾過した。その珪藻土を酢酸エチルで洗浄し、その濾液を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって25%酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用いる精製により、項目7-Dの標題化合物が無色液体として得られた(1.09g, 79%)。

PBMS (M+1)⁺406, (M+18)⁺423, (M-99)⁺306;

¹H NMR=400MHz (CDCl₃) δ: 7.24 (芳香族, m, 3H), 7.12 (芳香族, m, 2H), 3.69 (Me, s, 3H), 3.57 (Me, s, 3H), 1.42 (BOC, br s, 9H)。

20

【0396】

E. 3-ベンジル-4-カルボキシメチルピペリジン-1, 3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル3-メチルエステル

項目7-Dの標題化合物(1.07g, 2.64ミリモル)の約0℃のメタノール(15mL)中攪拌溶液に、1M水酸化リチウム水溶液(3mL, 3ミリモル)を加えた。その反応を室温で一晩中攪拌した後、追加の1M水酸化リチウム水溶液(1.0mL, 1ミリモル)を加えた。その反応を更に約3時間攪拌後、更に1.0mLの水酸化リチウム溶液を加えた。その反応を更に約5時間攪拌後、真空中で濃縮した。その残留物を2N HClで急冷し、酢酸エチルで4回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、項目7-Eの標題化合物を粘稠油状物として生じた(951mg, 92%)。

30

-APCI MS (M-1)⁻390;

¹H NMR=400MHz (CDCl₃) δ: 7.25 (芳香族, m, 3H), 7.12 (芳香族, m, 2H), 3.58 (Me, s, 3H), 1.42 (BOC, s, 9H)。

【0397】

F. 3-ベンジル-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル3-メチルエステル

項目7-Eの標題化合物(951mg, 2.43ミリモル)、トリエチルアミン(0.341mL, 2.46ミリモル)およびジフェニルホスホリルアジド(0.593mL, 2.67ミリモル)の窒素雰囲気下のベンゼン中溶液を加熱して約45分間還流させた。ベンジルアルコール(0.503mL, 4.86ミリモル)を加え、その反応を一晩中還流させた。その反応を室温まで冷却し、その溶媒を真空中で除去した。酢酸エチルを加え、その混合物を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで抽出し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、項目7-Fの標題化合物を黄色液体として生じた(1.44g, 約100%)。

40

+APCI MS (M-100)⁺397;

¹H NMR=400MHz (CDCl₃) δ: 7.34-7.12 (芳香族, m, 10H), 5.09 (NH, s, 1H), 3.68 (PhCH₂-O, s, 2H), 3.52 (Me, s, 3H), 1.42 (BOC, br s, 9H)。

50

【0398】

G. 4-アミノメチル-3-ベンジルピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル

項目7-Fの標題化合物(1.4g, 2.8ミリモル)、酢酸エチル(20mL)および炭素上10%パラジウム(280mg)を混合し、Parraシェーカーにおいて50psi H₂で約20時間水素添加した。次に、その混合物を、珪藻土床を介して濾過した。その珪藻土を酢酸エチルで洗浄し、その濾液を真空中で濃縮した。次に、その残留物をトルエン中に溶解させ、触媒量のトリエチルアミンを加えた。その反応を約5日間還流させてラクタムを生成させたが、初日の後に、更に2~3滴のトリエチルアミンを加えた。次に、その濾液を真空中で濃縮した。酢酸エチルを加え、その混合物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液、2N HCl、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して944mgの黄色油状物を生じた。クロマトロン上のシリカゲルクロマトグラフィーによって75%酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用いる精製により、項目7-Gの標題化合物が白色泡状物として得られた(338mg, 33%)。

+APCI MS (M+1)⁺ 331, (M-55)⁺ 275, (M-99)⁺ 231;
¹H NMR=400MHz (CDCl₃) δ: 7.26-7.10 (芳香族, m, 5H), 5.69 (NH, br s, 1H), 3.75 (-NHCH₂-, br d, 2H), 1.47 (BOC, s, 9H)。

【0399】

H. 3a-ベンジル-2-メチル-3-オキソオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

窒素雰囲気下のテトラヒドロフラン(3mL)中の項目7-Gの標題化合物(168mg, 0.508ミリモル)に、水素化ナトリウム(22mg, 油中60%分散液, 0.55ミリモル)を加え、その混合物を室温で約30分間攪拌した。ヨウ化メチル(0.315mL, 5.06ミリモル)を加え、その反応を室温で約3時間攪拌した。追加のヨウ化メチル(0.315mL, 5.06ミリモル)を加え、その反応を室温で更に約3時間攪拌した。次に、その反応混合物を真空中で濃縮した。酢酸エチルを加え、その混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、項目7-Hの標題化合物を無色油状物として生じた(187mg, 約100%)。

+APCI MS (M+1)⁺ 345, (M-55)⁺ 289;
¹H NMR=400MHz (CDCl₃) δ: 7.25-7.15 (芳香族, m, 5H), 3.64 (-NMeCH₂-, br, 2H), 2.70 (NMe, s, 3H), 1.47 (BOC, s, 9H)。

【0400】

I. 3a-ベンジル-2-メチルオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピリジン-3-オン塩酸塩

4M HCl/ジオキサン(10mL)中の項目7-Hの標題化合物(185mg, 0.537ミリモル)を、室温で約4時間攪拌した。その反応混合物を真空中で濃縮してゴム状固体にし、これをエチルエーテルで研和して白色固体を生じた。そのエーテルをデカント除去し、その固体を真空中で乾燥させて、項目7-Iの標題化合物を生じた(150mg, 100%)。

+APCI MS (M+1)⁺ 245;
¹H NMR=400MHz (メタノール-d₄) δ: 7.29 (芳香族, m, 3H), 7.18 (芳香族, m, 2H), 2.70 (NMe, s, 3H)。

【0401】

J. {1-[2-(3a-ベンジル-2-メチル-3-オキソオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-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

項目2-Iの標題化合物(190mg, 0.500ミリモル)、項目7-Iの標題化合物

10

20

30

40

50

物 (150 mg, 0.534 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (75 mg, 0.55 mmol) および NMM (118 μ L, 1.05 mmol) の窒素雰囲気下で約 0°C のジクロロメタン中攪拌溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (106 mg, 0.55 mmol) を徐々に加えた。その反応を室温まで一晩中暖めた。次に、その反応を真空中で濃縮した。酢酸エチルを加え、その混合物を 2N HCl、飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで抽出し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して 257 mg の無色油状物を生じた。クロマトロン上のシリカゲルクロマトグラフィーによって 0~2% メタノール/酢酸エチルを溶離剤として用いる精製により、項目 7-J の標題化合物が無色油状物として得られた (205 mg, 68%)。

10

+APCI MS (M+1)⁺ 607, (M-99)⁺ 507;

¹H NMR = 400 MHz (メタノール-d₄) δ : 7.30-7.02 (芳香族, m, 10H), 5.13 (NCH₂CO, br m, 1H), 4.50 (OCH₂Ph, m, 2H), 1.43 (Me, m, 6H), 1.38 (BOC, m, 9H)。

【0402】

K. 2-アミノ-N-[2-(3a-ベンジル-2-メチル-3-オキソオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

項目 7-J の標題化合物 (195 mg, 0.321 mmol) の 4M HCl/ジオキサン (10 mL) 中溶液を、室温で一晩中攪拌した。その反応を真空中で濃縮してゴム状固体にし、これをエチルエーテルで研和して固体を生じた。その固体を濾過によって集めて、この実施例 7 の標題化合物を白色固体として生じた (118 mg, 70%)。

20

+APCI MS (M+1)⁺ 507;

¹H NMR = 400 MHz (メタノール-d₄) δ : 7.32-7.10 (芳香族, m, 10H), 5.12 (NCH₂CO, br m, 1H), 4.55 (OCH₂Ph, m, 2H), 1.60 (Me, m, 6H)。

【0403】

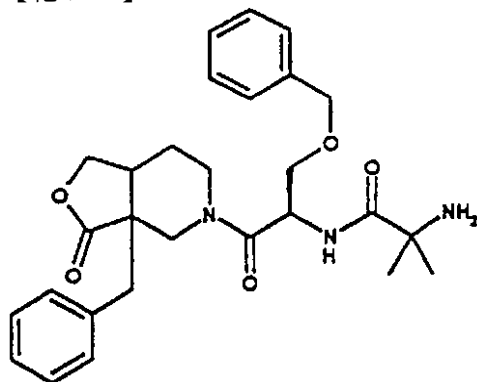
実施例 8

2-アミノ-N-[2-(3a-ベンジル-3-オキソヘキサヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

30

【0404】

【化 92】



40

【0405】

A. 3-ベンジル-4-メトキシメチレンピペリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル

メトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド (9.87 g, 28.8 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中懸濁液に、カリウム tert-ブトキシドのテトラヒドロフラン (31.7 mL, 31.7 mmol) 中 1M 溶液を室温で約 2 時間加えた。次に、項目 7-B の標題化合物 (10 g, 28.8 mmol) を加え、その反応を室温

50

で一晩中撹拌した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、10% HCl 水溶液で2回、飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、項目8-Aの標題化合物である粗生成物を生じた。

+APCI MS (M-56)⁺ 319, (M-100)⁺ 275;

¹H NMR = 300 MHz (CDCl₃) δ: 7.28-7.11 (芳香族, m連続, 5H), 6.61 (C=CH-, s, 1H), 3.60 (OMe, s, 3H), 3.55 (OMe, s, 3H), 1.40 (BOC, s, 9H)。

【0406】

B. 3-ベンジル-4-ホルミルピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル

項目8-Aの標題化合物 (430 mg, 1.15 ミリモル) およびヨウ化ナトリウム (343 mg, 2.29 ミリモル) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液を、室温で約2日間撹拌した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、項目8-Bの標題化合物を黄色油状物を生じた (410 mg, 99%)。

PB MS (M+1)⁺ 362, (M+18)⁺ 379, (M-55) 306, (M-99) 262;

¹H NMR = 250 MHz (CDCl₃) δ: 9.72 (アルデヒド, d, 1H), 7.26-7.08 (芳香族, m連続, 5H), 3.60 (OMe, s, 3H), 1.48 (BOC, s, 9H)。

【0407】

C. 3a-ベンジル-3-オキソヘキサヒドロフロ [3, 4-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

項目8-Bの標題化合物 (410 mg, 1.14 ミリモル) の約0℃のメタノール (5 mL) 中溶液に、ナトリウムボロハイドライド (86 mg, 2.3 ミリモル) を加えた。その反応を室温まで暖め、約2.5時間撹拌した。その反応混合物を約0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液で急冷した。次に、その混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で3回、ブラインで2回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を生じた。シリカゲルクロマトグラフィーによって20~60% 酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用いる精製により、項目8-Cの標題化合物が得られた (90 mg, 24%)。

+APCI MS (M-55)⁺ 276, (M-99)⁺ 232;

¹H NMR = 250 MHz (CDCl₃) δ: 7.28-7.17 (芳香族, m連続, 5H), 1.50 (BOC, s, 9H)。

【0408】

D. 3a-ベンジルヘキサヒドロフロ [3, 4-c] ピリジン-3-オン

項目8-Cの標題化合物 (90 mg, 0.27 ミリモル) を、一般的な手順Cで記載の方法によって脱保護して、粗生成物をHCl 塩として生じた。次に、この粗生成物をクロロホルムで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、項目8-Dの標題化合物の粗生成物を遊離アミンとして生じた (50 mg, 81%)。

+APCI MS (M+1)⁺ 231;

¹H NMR = 250 MHz (メタノール-d₄) δ: 7.20 (芳香族, m, 5H), 4.08 (CH₂OCO-, m, 2H)。

【0409】

E. {1- [2- (3a-ベンジル-3-オキソヘキサヒドロフロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) -1 (R) -ベンジルオキシメチル-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

一般的な手順Bによって、項目8-Dの標題化合物 (50 mg, 0.22 ミリモル) を、項目2-Iの標題化合物 (82 mg, 0.22 ミリモル) にカップリングさせ、その生

10

20

30

40

50

成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって50～80%酢酸エチル／ヘキサンを溶離剤として用いて精製して、項目8-Eの標題化合物を生じた(100mg, 77%)。

PB MS (M+1)⁺ 594, (M+18)⁺ 611;

¹H NMR = 250 MHz (CDCl₃) δ: 7.30–6.98 (芳香族, m連続, 10H), 1.45 (Me, d, 6H), 1.40 (BOC, s, 9H)。

【0410】

F. 2-アミノ-N-[2-(3a-ベンジル-3-オキソヘキサヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

項目8-Eの標題化合物(100mg, 0.170ミリモル)を、一般的な手順Cで記載の方法によって脱保護して、この実施例8の標題化合物を生じた(50mg, 55%)。

PB MS (M+1)⁺ 494;

¹H NMR = 250 MHz (メタノール-d₄) δ: 7.31–7.10 (芳香族, m連続, 10H), 1.57 (Me, d, 6H)。

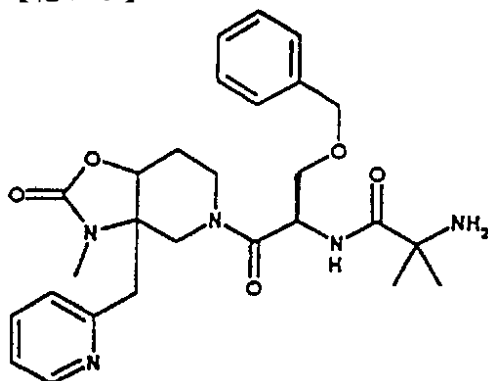
【0411】

実施例9

2-アミノ-N-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(3-メチル-2-オキソ-3a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-5-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

【0412】

【化93】



【0413】

A. 4-オキソ-3-(R,S)-ピリジン-2-イルメチルピペリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル3-メチルエステル

メチルエステル類似体(項目7-Aの標題化合物)の製造と同様に製造された3-ベンジル-4-オキソピペリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル3-ブチルエステル 2.00g (7.8ミリモル)のTHF 32mL中溶液に、水素化ナトリウム(60%油分散液) 468mg (11.7ミリモル)を約0℃で加え、その混合物を約30分間攪拌した。2-ピコリルクロリド 762mg (6.0ミリモル)のTHF 5mL中溶液をその攪拌溶液に約5分間にわたって加えた後、ヨウ化カリウム 432mg (2.6ミリモル)を加えた。氷浴を除去し、その混合物を還流しながら約17時間加熱した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、水で1回およびブラインで1回洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。その残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって(6:4 v/vのエーテル:ヘキサン)の後、(6:4 v/vの酢酸エチル:ヘキサン)を用いて精製して、項目9-Aの標題化合物 1.2gを生じた。

MS (C1, NH₃) 349 (MH⁺)。

【0414】

B. 4-ヒドロキシ-3-ピリジン-2-イルメチルピペリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル3-エチルエステル

10

20

30

40

50

項目 9-A の標題化合物 (8.0 g, 0.022 ミリモル) の 0℃ のメタノール (80 mL) 中攪拌溶液に、ナトリウムボロハイドライド (0.836, 0.022 ミリモル) を少量ずつ加えた。その反応を室温で約 3 時間攪拌した。その反応を飽和塩化アンモニウム溶液で急冷し、メタノールを真空中で除去し、その水性混合物を酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物 10 g を生じた。シリカゲルクロマトグラフィーによって 50~80% 酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用いる精製により、項目 9-B の標題化合物が得られた (7.3 g, 91%)。+APCI MS (M+1)⁺ 365, (M-55)⁺ 309, (M-99)⁺ 265;

¹H NMR = 300 MHz (CDCl₃) δ: 8.48 (芳香族, d, 1H), 7.67 (芳香族, t, 1H), 7.20 (芳香族, m, 1H), 7.00 (芳香族, br, 1H), 1.44 (BOC, s, 9H), 1.20 (CH₂CH₃, t, 3H)。

【0415】

C. 4-ヒドロキシ-3-ピリジン-2-イルメチルピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル

項目 9-B の標題化合物 (2.3 g, 6.3 ミリモル) および水性 1N NaOH (32 mL) のエタノール (30 mL) 中溶液を、室温で一晩中攪拌した。次に、その反応を約 35℃ で一晩中攪拌した。溶媒を真空中で除去し、その水性混合物を水およびジクロロメタンで希釈した後、氷酢酸で約 pH 4.0~4.8 まで酸性にした。有機層を除去し、水性層をジクロロメタンで数回抽出した。有機層を全て一緒にし、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、項目 9-C の標題化合物を生じた (2.2 g, 100%)。

+APCI MS (M-1)⁻ 335;

¹H NMR = 300 MHz (メタノール-d₄) δ: 8.44 (芳香族, d, 1H), 7.75 (芳香族, t, 1H), 7.29 (芳香族, m, 2H), 1.40 (BOC, s, 9H)。

【0416】

D. 2-オキソ-3a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロオキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

項目 9-C の標題化合物 (2.2 g, 6.5 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド (1.8 g, 6.5 ミリモル) およびトリエチルアミン (661 mg, 6.5 ミリモル) のベンゼン (25 mL) 中溶液を、加熱して約 14 時間還流させた後、室温で約 2 日間攪拌した。次に、その反応を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって酢酸エチル/ペンタンを溶離剤として用いる精製により、項目 9-D の標題化合物が得られた (492 mg, 22%)。

+APCI MS (M+1)⁺ 334, (M-55)⁺ 278;

¹H NMR = 300 MHz (CDCl₃) δ: 8.50 (芳香族, d, 1H), 7.64 (芳香族, t, 1H), 7.16 (芳香族, m, 2H), 7.08 (NH, br s, 1H), 1.17 (BOC, s, 9H)。

【0417】

E. 3-メチル-2-オキソ-3a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロオキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

項目 9-D の標題化合物 (494 mg, 1.48 ミリモル) の N,N-ジフェニルホルムアミド中攪拌溶液に、水素化ナトリウム (43 mg, 鉱油中 60% 分散液, 1.8 ミリモル) を室温に加えた。その混合物を約 10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (256 mg, 1.80 ミリモル) を加え、その反応を一晩中攪拌した。水をその反応混合物に加え、その混合物を酢酸エチルで数回抽出した。次に、合わせた有機層を水で数回逆抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して 494 mg の粗生成物を生じた。シリカゲルクロマトグラフィーによって 60% 酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用いる精製により、項目 9-E の標題化合物が結晶性固体として得られた (27

10

20

30

40

50

3 mg, 53%)。

+APCI MS (M+1)⁺348, (M-55)⁺292, (M-99)⁺248;

¹H NMR=400MHz (CDCl₃) δ: 8.51 (芳香族, br, 1H), 7.60 (芳香族, br, 1H), 7.18 (芳香族, br m, 2H), 2.85 (NMe, br, 3H), 1.46 (BOC, s, 9H)。

【0418】

F. 3-メチル-3a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロオキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-オン二塩酸塩

無水ジクロロメタン (1 mL) 中の項目9-Eの標題化合物 (270 mg, 0.778 ミリモル) に、4M HCl/ジオキサン (1 mL, 4 ミリモル) の溶液を加え、その混合物を約4時間攪拌した。次に、その反応混合物を真空中で濃縮して、項目9-Fの標題化合物を生じた (220 mg, 89%)。

+APCI MS (M+1)⁺248;

¹H NMR=300MHz (メタノール-d₄) δ: 8.78 (芳香族, d, 1H), 8.43 (芳香族, t, 1H), 8.00 (芳香族, d, 1H), 7.91 (芳香族, t, 1H), 2.57 (NMe, s, 3H)。

【0419】

G. {1-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(3-メチル-2-オキソ-3a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロオキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-5-イル)-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

項目9-Fの標題化合物 (115 mg, 0.360 ミリモル)、項目2-Iの標題化合物 (116 mg, 0.360 ミリモル)、トリエチルアミン (101 μL, 0.72 ミリモル) および1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (61 mg, 0.45 ミリモル) の約-30℃まで冷却されたジクロロメタン (2 mL) 中攪拌溶液に、1,2-ジエチルアミノエチルクロリド塩酸塩 (69 mg, 0.36 ミリモル) を加えた。その反応を約-30℃で約2時間攪拌した後、徐々に室温まで一晩中暖めた。次に、その反応を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって酢酸エチルを溶離剤として用いる精製により、項目9-Gの標題化合物が得られた (129 mg, 59%)。

+APCI MS (M+1)⁺610, (M-99)⁺510;

¹H NMR=300MHz (CDCl₃) δ: 8.51 (芳香族, br d, 1H), 7.57 (芳香族, br, 1H), 7.25-7.15 (芳香族, m, 7H), 1.42 (Me, s, 6H), 1.38 (BOC, br, 9H)。

【0420】

H. 2-アミノ-N-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(3-メチル-2-オキソ-3a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロオキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-5-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

無水ジクロロメタン (1 mL) 中の項目9-Gの標題化合物 (125 mg, 0.205 ミリモル) に、4M HCl/ジオキサン (1 mL) を加え、その反応を室温で一晩中攪拌した。その反応を真空中で濃縮して、この実施例9の標題化合物を生じた (133 mg, 約100%)。

+APCI MS (M+1)⁺510;

¹H NMR=300MHz (CDCl₃) δ: 8.80 (芳香族, m, 1H), 8.52 (芳香族, m, 1H), 8.10 (芳香族, m, 1H), 8.02 (芳香族, m, 1H), 7.35-7.27 (芳香族, m連続, 5H), 1.62 (Me, s, 3H), 1.59 (Me, s, 3H)。

【0421】

実施例10

2-アミノ-N-[2-(4a-ベンジル-2-オキソヘキサヒドロ-3-オキサ-1,

10

20

30

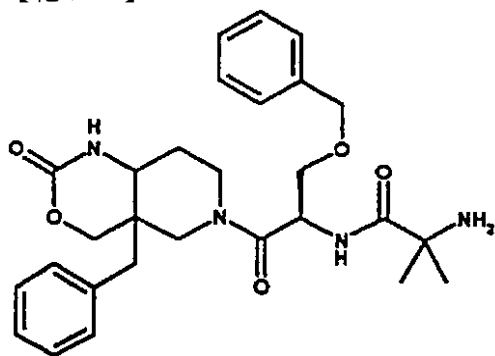
40

50

6-ジアザナフタレン-6-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

【0422】

【化94】



10

【0423】

A. 3-ベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル塩酸塩

項目7-Aの標題化合物(98.1g, 282ミリモル)の窒素雰囲気下で室温のエチルエーテル/酢酸エチル(80mL/200mL)中攪拌溶液に、HClガスを約30分間吹き込んだ。その反応を約1時間攪拌した後、HClガスを更に約30分間吹き込み、その反応を更に約1時間攪拌した。HClガスを更に約1時間吹き込んだ後、その固体生成物を濾過によって集め、エチルエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させて、項目10-Aの標題化合物を白色粉末として生じた(72g, 90%)。

20

^1H NMR=250MHz(メタノール- d_4) δ : 7.29(芳香族, m, 3H), 7.09(芳香族, m, 2H), 3.81(Me, s, 3H), 3.74-2.66(m連続, 8H)。

【0424】

B. 3-ベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル

項目10-Aの標題化合物をクロロホルム中に懸濁させ、飽和重炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮してロウ質固体を生じた。その固体をイソプロピルエーテル(250mL)中で一晩中攪拌した後、その固体生成物を濾過によって集め、真空中で乾燥させて、項目10-Bの標題化合物を白色粉末として生じた(23g, 76%)。

30

TSMS(M+1) $^+$ 248;

^1H NMR=250MHz(メタノール- d_4) δ : 7.22(芳香族, m, 3H), 7.10(芳香族, m, 2H), 3.65(Me, s, 3H), 3.54-2.35(m連続, 8H)。

【0425】

C. 1,3-ベジンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル

項目10-Bの標題化合物(17.0g, 68.7ミリモル)、炭酸カリウム(19.0g, 138ミリモル)および臭化ベンジル(11.8g, 68.7ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)中溶液を室温で一晩中攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、水で2回、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。N,N-ジメチルホルムアミドをヘプタンと一緒に共沸除去し、その生成物を真空中で濃縮して、項目10-Cの標題化合物を黄色油状物として生じた(19g, 82%)。

40

PBMS(M+1) $^+$ 338;

^1H NMR=250MHz(CDC1 $_3$) δ : 7.31(Ph, m, 5H), 7.21(Ph, m, 5H), 3.64(Me, s, 3H), 3.60(s, 2H), 3.41-2.90(m連続, 8H)。

【0426】

D. 1,3-ベジンジル-4-ヒドロキシイミノピペリジン-3-カルボン酸メチル

50

エステル

項目10-Cの標題化合物(2.1g, 6.2ミリモル)およびトリエチルアミン(0.90mL, 6.2ミリモル)のメタノール(30mL)中攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(433mg, 6.22ミリモル)を加えた。その反応を窒素雰囲気下において室温で約16時間攪拌した。次に、その反応混合物を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで希釈した後、水性10% HClでその混合物が約pH2になるまで急冷した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、項目10-Dの標題化合物を黄色の吸湿性固体として生じた(1.7g, 78%)。

+APCI MS (M+1)⁺ 353;

¹H NMR=300MHz (メタノール-d₄) δ: 7.28-7.17 (芳香族, m, 10H), 5.47 (NOH, s, 1H), 3.52 (Me, s, 3H), 3.48-2.20 (多重線の連続, 10H)。

【0427】

E. (4-アミノ-1,3-ジベンジルピペリジン-3-イル)-メタノール

項目10-Dの標題化合物(1.59g, 4.51ミリモル)の窒素雰囲気下の約0℃のテトラヒドロフラン中攪拌溶液に、1M水素化アルミニウムリチウム溶液(11.28mL)を徐々に加えた。その反応を徐々に室温まで加温した後、加熱して約17時間還流させた。次に、その反応を約0℃まで冷却し、水(8mL)で急冷した後、水性15% NaOH(24mL)を徐々に加え、次に水(8mL)を追加した。その混合物を濾過し、固体沈澱を酢酸エチル(40mL)で洗浄した。濾液中の有機層を分離し、ブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、項目10-Eの標題化合物を黄色の吸湿性固体として生じた(1.35g, 57%)。

+APCI MS (M+1)⁺ 311;

¹H NMR=250MHz (メタノール-d₄) δ: 7.18 (芳香族, m, 10H), 3.31-1.40 (多重線の連続, 12H)。

【0428】

F. 4a, 6-ジベンジルオクタヒドロ-3-オキサー-1, 6-ジアザナフタレン-2-オン

項目10-Eの標題化合物(980mg, 3.16ミリモル)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(2.560mg, 15.78ミリモル)およびトリエチルアミン(0.90mL, 6.3ミリモル)のエチレングリコールジメチルエーテル中溶液を、窒素雰囲気下で還流しながら約2日間加熱した。次に、その反応を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。その混合物をクロロホルム(150mL)で希釈し、水(30mL)で、次にブライン(30mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって75%酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用いる精製により、項目10-Fの標題化合物が得られた(410mg, 39%)。

+APCI MS (M+1)⁺ 337;

¹H NMR=300MHz (CDCl₃) δ: 7.40-7.00 (芳香族, m連続, 10H), 6.34 (NH, br s, 1H), 3.75 (dのd, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.11 (br d, 1H), 2.68 (dのd, 2H), 2.14-1.50 (m連続, 4H)。

【0429】

G. 4a-ベンジルオクタヒドロ-3-オキサー-1, 6-ジアザナフタレン-2-オン

項目10-Fの標題化合物(347mg, 1.03ミリモル)、エタノール(50mL)、水(10mL)および炭素上10%パラジウム(347mg)を混合し、Parraシェーカーにおいて45psi H₂で一晩中水素添加した。次に、その混合物を、珪藻土床を介して濾過した。その珪藻土をエタノール(200mL)で洗浄し、その濾液を真空中で

10

20

30

40

50

濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって75～100%酢酸エチル／ヘキサンを溶離剤として用いる精製により、項目10-Gの標題化合物が白色固体として得られた(130mg, 53%)。

+APCI MS (M+1)⁺247;

¹H NMR=250MHz (メタノール-d₄) δ:7.29 (Ph, m, 5H), 3.78 (s, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.22-1.68 (m連続, 8H)。

【0430】

H. {1-[2-(4a-ベンジル-2-オキソヘキサヒドロ-3-オキサ-1,6-ジアザナフタレン-6-イル)-1-ベンジルオキシメチル-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

10

項目10-Gの標題化合物(125mg, 0.507ミリモル)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(103mg, 0.762ミリモル)、項目2-Iの標題化合物(290mg, 0.762ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(107mg, 0.558ミリモル)の無水ジクロロメタン(20mL)中溶液を、窒素雰囲気下において室温で一晩中攪拌した。その反応混合物をジクロロメタンで希釈し、その溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液で、次にブラインで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって5%メタノール／ジクロロメタンを溶離剤として用いる精製により、項目10-Hの標題化合物が白色固体として得られた(93mg, 30%)。

20

+APCI MS (M+1)⁺609, (M-99)⁺509;

¹H NMR=250MHz (CDCl₃) δ:7.25 (芳香族, m, 10H), 1.50-1.40 (Me, BOC, 15H)。

【0431】

I. 2-アミノ-N-[2-(4a-ベンジル-2-オキソヘキサヒドロ-3-オキサ-1,6-ジアザナフタレン-6-イル)-1-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

項目10-Hの標題化合物(89mg, 0.15ミリモル)のエタノール(30mL)中攪拌溶液に、濃塩酸(8mL)を室温に加えた。その反応を約30分間攪拌した後、真空中で濃縮した。残留物をメタノール(1mL)中に溶解させ、酢酸エチルを加え、生成物を固体として沈澱させた。溶媒を真空中で除去して、この実施例10の標題化合物を白色固体として生じた(83mg, 100%)。

30

+APCI MS (M+1)⁺509;

¹H NMR=250MHz (メタノール-d₄) δ:7.20 (芳香族, m, 10H), 1.58 (Me, br s, 3H), 1.50 (Me, br s, 3H)。

【0432】

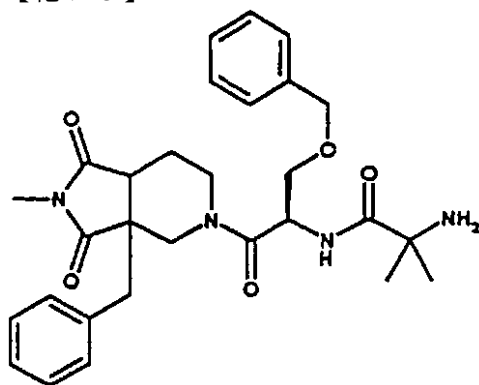
実施例11

2-アミノ-N-[2-(3a-ベンジル-2-メチル-1,3-ジオキソオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

40

【0433】

【化 9 5】



10

【0 4 3 4】

A. 2-メチルピロロ [3, 4-c] ピリジン-1, 3-ジオン

3, 4-ピリジンジカルボキシイミド (10.0 g, 67.5 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド中攪拌溶液に、水素化ナトリウム (1.55 g, 鉍油中 60% 分散液) を室温で加えた。その混合物を約 30 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (9.58 g, 67.5 ミリモル) を加え、その反応を一晩中攪拌した。酢酸エチルをその反応混合物に加え、その混合物を水で 1 回、ブラインで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して (過剰の N, N-ジメチルホルムアミドをヘプタンと一緒に共沸させる) 粗生成物を生じた。シリカゲルクロマトグラフィーによる 0~5 % メタノール/ジクロロメタンを溶離剤として用いる精製により、項目 11-A の標題化合物がオフホワイト固体として得られた (5 g, 46%)。

20

PB MS (M+1)⁺ 163;

¹H NMR = 250 MHz (CDCl₃) δ: 9.11 (芳香族, s, 1H), 9.08 (芳香族, d, 1H), 7.75 (芳香族, d, 1H), 3.20 (Me, s, 3H)。

【0 4 3 5】

B. 2-メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピリジン-1, 3-ジオン塩酸塩

項目 11-A の標題化合物 (1.00 g, 617 ミリモル)、エタノール (20 mL)、3N HCl (5 mL) および炭素上 10% パラジウム (1.0 g) を混合し、Parra シューカーにおいて約 45 psi H₂ で一晩中水素添加した。次に、その混合物を、珪藻土床を介して濾過した。その珪藻土をエタノールで洗浄し、その濾液を真空中で濃縮して、項目 11-B の標題化合物を白色固体として生じた (1.35 g, 100%)。

30

PB MS (M+1)⁺ 169;

¹H NMR = 300 MHz (メタノール-d₄) δ: 2.98 (Me, s, 3H)。

【0 4 3 6】

C. 2-メチル-1, 3-ジオキソオクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

項目 11-B の標題化合物 (1.27 g, 6.20 ミリモル) および 4-ジメチルアミノピリジン (1.51 g, 12.4 ミリモル) の約 0℃ まで冷却したジクロロメタン (100 mL) 中攪拌溶液に、ジカルボン酸ジ-tert-ブチル (1.35 g, 6.20 ミリモル) のジクロロメタン中溶液を滴加した。次に、その反応を徐々に室温まで一晩中暖めた。その反応を真空中で濃縮した。酢酸エチルをその反応混合物に加え、その混合物を 10% HCl で 2 回、飽和重炭酸ナトリウム溶液で 2 回、ブラインで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、項目 11-C の標題化合物を淡黄色油状物として生じた (1.2 g, 72%)。

40

PB MS (M+1)⁺ 269, (M+18)⁺ 286;

¹H NMR = 300 MHz (CDCl₃) δ: 2.85 (Me, s, 3H), 1.34 (BOC, s, 9H)。

【0 4 3 7】

D. 3a-ベンジル-2-メチル-1, 3-ジオキソオクタヒドロピロロ [3, 4-

50

c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

項目11-Cの標題化合物(600mg, 2.24ミリモル)の約-78℃まで冷却されたテトラヒドロフラン(10mL)中攪拌溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン(2.33mL)中1M溶液を約10分間にわたって徐々に加えた。その反応を約-78℃で約30分間攪拌後、臭化ベンジル(0.28mL, 2.3ミリモル)を加えた。その反応を徐々に室温まで暖め、約3日間攪拌した。その反応を真空中で濃縮し、水を加えた。その混合物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を生じた。シリカゲルクロマトグラフィーによって15~100%酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用いる精製により、項目11-Dの標題化合物が得られた(470mg, 59%)。

10

PB MS (M+1)⁺ 359, (M+18)⁺ 376;

¹H NMR=300MHz (CDCl₃) δ: 7.20 (芳香族, m, 3H), 7.06 (芳香族, m, 2H), 2.80 (Me, s, 3H), 1.40 (BOC, s, 9H)。

【0438】

E. 3a-ベンジル-2-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-1,3-ジオン塩酸塩

項目11-Dの標題化合物(450mg, 1.26ミリモル)を、一般的な手順Cで記載の方法によって脱保護して、項目11-Eの標題化合物を生じた(370mg, 99%)。

PB MS (M+1)⁺ 259;

20

¹H NMR=250MHz (メタノール-d₄) δ: 7.28 (芳香族, m, 3H), 7.14 (芳香族, m, 2H), 2.70 (Me, s, 3H)。

【0439】

F. {1-[2-(3a-ベンジル-2-メチル-1,3-ジオキソオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-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

一般的な手順Bによって、項目11-Eの標題化合物(150mg, 0.51ミリモル)を項目2-Iの標題化合物(193mg, 0.51ミリモル)にカップリングさせ、その生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって50~100%酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用いて精製して、項目11-Fの標題化合物を生じた(180mg, 57%)。

30

PB MS (M+1)⁺ 621, (M+18)⁺ 638;

¹H NMR=250MHz (CDCl₃) δ: 7.30-6.90 (芳香族, m連続, 10H), 1.44 (Me, s, 6H), 1.40 (BOC, s, 9H)。

【0440】

G. 2-アミノ-N-[2-(3a-ベンジル-2-メチル-1,3-ジオキソオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

項目11-Fの標題化合物(180mg, 0.29ミリモル)を、一般的な手順Cで記載の方法によって脱保護して、この実施例11の標題化合物を生じた(120mg, 74%)。

40

PB MS (M+1)⁺ 521;

¹H NMR=300MHz (メタノール-d₄) δ: 7.30-7.10 (芳香族, m連続, 10H), 1.55 (Me, br s, 6H)。

【0441】

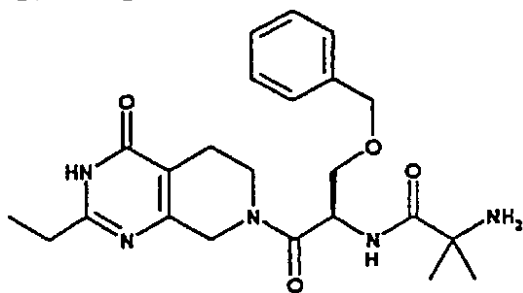
実施例12

2-アミノ-N-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(2-エチル-4-オキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-7-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

【0442】

50

【化 9 6】



【0443】

10

A. 2-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-オン

Lazar ら (J.Heterocycl.Chem. 1990,27,1885) の方法によって製造された7-ベンジル-2-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (270mg, 1.00ミリモル) を、一般的な手順Dで記載の方法によって脱ベンジル化して、項目12-Aの標題化合物を白色粉末として生じた (160mg, 89%)。

PB MS (M+1)⁺ 180;

¹H NMR=300MHz (メタノール-d₄) δ: 3.70 (-NCH₂-, s, 2H), 3.20 (-NCH₂-, t, 2H), 2.58 (CH₂Me, t, 2H), 2.48 (-CH₂-C-CO, br t, 2H), 1.25 (Me, t, 3H)。

20

【0444】

B. {1-[1-ベンジルオキシメチル-2-(2-エチル-4-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-7-イル)-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

一般的な手順Bによって、項目12-Aの標題化合物 (80mg, 0.45ミリモル) を項目2-Iの標題化合物 (170mg, 0.450ミリモル) にカップリングさせ、その生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって0~8%メタノール/ジクロロメタンを溶離剤として用いて精製して、項目12-Bの標題化合物を生じた (160mg, 66%)。

30

PB MS (M+1)⁺ 542, (M-99)⁺ 442;

¹H NMR=250MHz (CDCl₃) δ: 7.21 (芳香族, m, 5H), 1.50 (Me, d, 6H), 1.40 (BOC, d, 9H), 1.25 (-CH₂CH₃, t of d, 3H)。

【0445】

C. 2-アミノ-N-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(2-エチル-4-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-7-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

項目12-Bの標題化合物 (160mg, 0.300ミリモル) を、一般的な手順Cで記載の方法によって脱保護して、この実施例12の標題化合物をオフホワイト粉末として生じた (100mg, 70%)。

40

PB MS (M+1)⁺ 442;

¹H NMR=250MHz (メタノール-d₄) δ: 7.30 (芳香族, m, 5H), 1.58 (Me, s, 6H), 1.40 (CH₂CH₃, t, 3H)。

【0446】

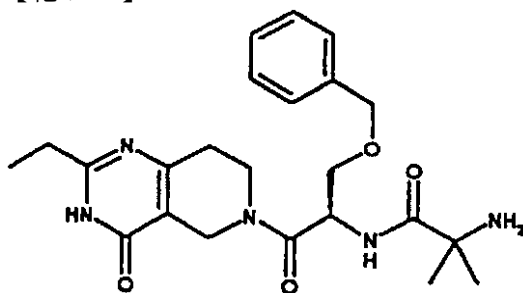
実施例 13

2-アミノ-N-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(2-エチル-4-オキソ-3, 5, 7, 8-テトラヒドロ-4H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

【0447】

50

【化 97】



【0448】

10

A. 6-ベンジル-2-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン

Lazar ら (J.Heterocycl.Chem. 1990,27,1885) の方法によって製造された1-ベンジル-3-カルボエトキシ-4-ペリドン塩酸塩 (10 g, 34ミリモル) のエタノール (200 mL) 中攪拌溶液に、プロピルアミジン塩酸塩 (4.01 mg, 36.9ミリモル) を、次に水素化ナトリウム (2.32 mg, 鉱油中60%分散液, 101ミリモル) を加えた。その反応を約100℃まで加熱し、約2日間攪拌した後、室温まで冷却し、約1日間攪拌した。その反応を真空中で濃縮し、酢酸エチルを加えた。その混合物を水で1回、ブラインで2回抽出し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を生じた。シリカゲルクロマトグラフィーによって2~10%メタノール/ジクロロメタンを溶離剤として用いる精製により、項目13-Aの標題化合物が得られた (1.9 g, 21%)。

20

PB MS (M+1)⁺ 270;

¹H NMR = 250 MHz (メタノール-d₄) δ: 7.32 (芳香族, m, 5H), 2.60 (CH₂CH₃, q, 2H), 1.28 (CH₂CH₃, t, 3H)。

【0449】

B. 2-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン

項目13-Aの標題化合物 (1.0 g, 3.7ミリモル) を、一般的な手順Dで記載の方法によって脱ベンジル化して、項目13-Bの標題化合物を生じた (640 mg, 97%)。

30

PB MS (M+1)⁺ 180;

¹H NMR = 300 MHz (メタノール-d₄) δ: 2.60 (CH₂CH₃, q, 2H), 1.28 (CH₂CH₃, t, 3H)。

【0450】

C. {1-[1-ベンジルオキシメチル-2-(2-エチル-4-オキソ-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-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

一般的な手順Bによって、項目13-Bの標題化合物 (140 mg, 0.78ミリモル) を項目2-Iの標題化合物 (298 mg, 0.78ミリモル) にカップリングさせ、その生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって2~10%メタノール/ジクロロメタンを溶離剤として用いて精製して、項目13-Cの標題化合物を生じた (270 mg, 64%)。

40

PB MS (M+1)⁺ 542, (M-99)⁺ 442;

¹H NMR = 300 MHz (メタノール-d₄) δ: 7.20 (芳香族, m, 5H), 1.38 (BOC, s, 9H), 1.31 (Me, s, 6H), 1.27 (-CH₂CH₃, m, 3H)。

【0451】

D. 2-アミノ-N-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(2-エチル-4-オキソ-3,5,7,8-テトラヒドロ-4H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-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

50

イル) - 2 - オキシエチル] - 2 - メチルプロピオンアミド塩酸塩

項目 1 3 - C の標題化合物 (250 mg, 0.46 ミリモル) を、一般的な手順 C で記載の方法によって脱保護して、この実施例 1 3 の標題化合物を生じた (200 mg, 91%)。

P B MS (M+1)⁺ 442 ;

¹H NMR = 250 MHz (メタノール-d₄) δ : 7.28 (芳香族, m, 5H), 1.60 (Me, s, 6H), 1.40 (CH₂CH₃, t, 3H)。

【0452】

次の略語および記号を下の表で用いる。

略語：

Me - メチル

Et - エチル

Ph - フェニル

Py r - ピリジル

A = 質量分析法は⁻APCIである

B = 質量分析法はPBである

C = 質量分析法は⁺APCIである

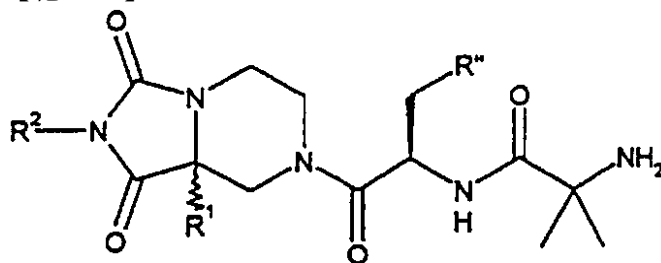
【0453】

実施例 14 ~ 58

実施例 14 ~ 58 の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例 3、3a、4 および 5 で記載の手順と同様に合成した。

【0454】

【化98】



【0455】

【表 1 - 1】

実施例 番号	R ²	R ¹	R ^{''}	異性体	MS
14	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d2	523 ^c
15	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d1	522 ^b
16	Me	CH ₂ -4-F-Ph	OCH ₂ Ph	d2	540 ^c
17	Me	CH ₂ -4-F-Ph	OCH ₂ Ph	d1	540 ^c
18	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ -2-Pyr	d1,2	523 ^b
19	Me	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2	523 ^b
20	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ -3-Pyr	d1,2	523 ^c
21	Me	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2	523 ^c
22	Me	CH ₂ Ph	2-インドール	d1,2	531 ^c
23	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ -4-チアゾール	d1,2	529 ^c
24	Et	CH ₂ Ph	OCH ₂ -3,4-ジ-F-Ph	d1,2	572 ^c
25	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ -2,4-ジ(CF ₃)Ph	d2	658 ^c
26	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph	OCH ₂ Ph	d1,2	657 ^c
27	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -4-CF ₃ -Ph	2-インドール	d1,2	667 ^c
28	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -4-F-Ph	OCH ₂ Ph	d1,2	608 ^c
29	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -4-F-Ph	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d1,2	644 ^c
30	Me	CH ₂ -4-F-Ph	3-インドール	d1,2	549 ^c
31	Me	CH ₂ -4-F-Ph	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d1,2	576 ^c
32	Me	H	3-インドール	d1,2	441 ^c
33	CF ₃ CH ₂	H	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d1,2	468 ^c
34	Me	H	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d1,2	536 ^c
35	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -3,4-ジ-F-Ph	3-インドール	d1,2	635 ^c

【 0 4 5 6 】

【表 1 - 2】

36	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -3,4-ジ-F-Ph	OCH ₂ Ph	d1,2	626 ^c
37	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -3,4-ジ-F-Ph	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d1,2	662 ^c
38	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ -3,4-ジ-F-Ph	d2	558 ^c
39	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -3-F-Ph	3-インドール	d2	617 ^c
40	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -3-F-Ph	3-インドール	d1	617 ^c
41	CF ₃ CH ₂	-CH ₂ -2-F-Ph	OCH ₂ Ph	d1,2	591 ^c
42	Me	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d2	523 ^c
43	Me	H	OCH ₂ Ph	d1,2	432 ^c
44	CF ₃ CH ₂	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d2	590 ^c
45	CF ₃ CH ₂	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d1	590 ^c
46	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d1	591 ^c
47	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d2	591 ^c
48	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d1,2	627 ^c
49	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ -2-CF ₃ -Ph	d1,2	659 ^c
50	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ -4-Cl-Ph	d1,2	625 ^c
51	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ -2-Pyr	d1,2	592 ^c
52	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ -4-F-Ph	d1,2	609 ^c
53	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ -2,3-ジ-F-Ph	d1,2	626 ^c
54	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ -3-Pyr	d1,2	592 ^c
55	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d2	627 ^c
56	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ -2-CF ₃ -Ph	d2	659 ^c
57	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ -2-Pyr	d2	592
58	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ -4-Cl-Ph	d2	625 ^c

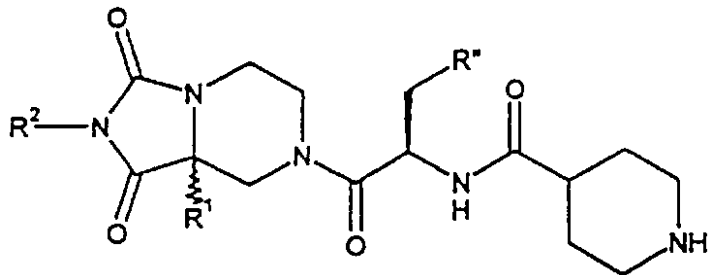
【0457】

実施例 59～60

実施例 59～60 の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例 3、3a、4 および 5 で記載の手順と同様に合成した。

【0458】

【化 99】



【0459】

10

20

30

40

【表 2】

実施例番号	R ²	R ¹	R ^{''}	MS
59	Me	CH ₂ -4-F-Ph	1-ナフタレン	586 ^c
60	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -3,4-ジ-F-Ph	1-ナフタレン	672 ^c

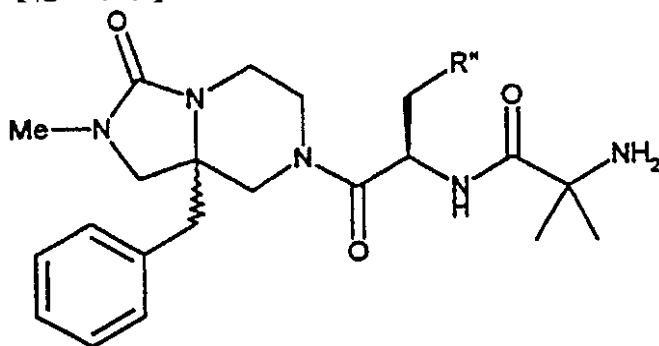
【0460】

実施例 61～63

実施例 61～63 の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例 2 について記載された手順と同様に合成した。

【0461】

【化100】



【0462】

【表 3】

CP#	R ^{''}	異性体	MS
61	OCH ₂ Ph	d2	508 ^c
62	OCH ₂ Ph	d1	508 ^c
63	3-インドール	d1,2	517 ^c

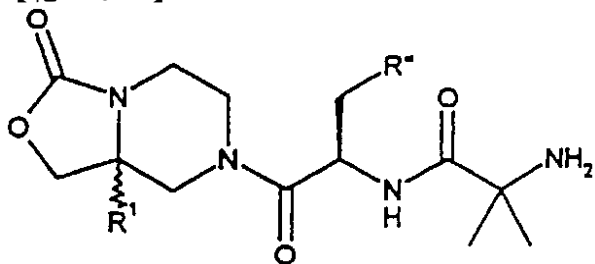
【0463】

実施例 64～95

実施例 64～95 の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例 1 について記載された手順と同様に合成した。

【0464】

【化101】



【0465】

10

20

30

40

【表 4 - 1】

実施例番号	R ¹	R ²	異性体	MS
64	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d2	495 ^c
65	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d1	495 ^c
66	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2	495 ^c
67	CH ₂ -4-チアゾール	OCH ₂ Ph	d1,2	501 ^c
68	CH ₂ -5-チアゾール	OCH ₂ Ph	d1,2	502 ^c
69	CH ₂ Ph	OCH ₂ -2-Pyr	d2	496 ^c
70	CH ₂ Ph	OCH ₂ -2-Pyr	d1	496 ^c
71	CH ₂ -4-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2	496 ^c
72	CH ₂ Ph	OCH ₂ -4-Pyr	d1,2	496 ^c
73	CH ₂ Ph	OCH ₂ -2-(Me)Ph	d2	509 ^c
74	CH ₂ Ph	OCH ₂ -2-(Me)Ph	d1	509 ^c
75	CH ₂ Ph	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d2	531 ^c
76	CH ₂ Ph	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d1	531 ^c
77	CH ₂ Ph	OCH ₂ -3-Pyr	d1,2	496 ^c
78	CH ₂ Ph	OCH ₂ -3-(Me)Ph	d2	509 ^c
79	CH ₂ Ph	OCH ₂ -3-(Me)Ph	d1	509 ^c
80	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2	496 ^c
81	CH ₂ Ph	3-インドール	d1,2	504 ^c
82	CH ₂ Ph	OCH ₂ -4-チアゾール	d1,2	502 ^c
83	CH ₂ -4-(CF ₃)-Ph	3-インドール	d1,2	572 ^c
84	CH ₂ -4-(CF ₃)-Ph	OCH ₂ Ph	d1,2	563 ^c
85	CH ₂ Ph	OCH ₂ -3,5-ジ(CF ₃)-Ph	d2	631 ^c

【 0 4 6 6 】

【表 4 - 2】

実施例番号	R ¹	R ²	異性体	MS
86	CH ₂ Ph	OCH ₂ -3,5-ジ(CF ₃)-Ph	d1	631 ^c
87	CH ₂ Ph	OCH ₂ -3,5-ジ-Cl-Ph	d2	563 ^c
88	CH ₂ Ph	OCH ₂ -3,5-ジ-Cl-Ph	d1	559 ^c
89	CH ₂ -4-F-Ph	3-インドール	d1,2	522 ^c
90	CH ₂ -4-F-Ph	OCH ₂ Ph	d1,2	513 ^c
91	CH ₂ -3,4-ジ-F-Ph	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d1,2	567 ^c
92	CH ₂ -3,4-ジ-F-Ph	OCH ₂ Ph	d1,2	531 ^c
93	CH ₂ -3,5-ジ(CF ₃)-Ph	3-インドール	d1,2	640 ^c
94	CH ₂ -3,5-ジ(CF ₃)-Ph	OCH ₂ Ph	d1,2	641 ^c
95	CH ₂ -3,5-ジ(CF ₃)-Ph	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d1,2	667 ^c

10

20

30

40

50

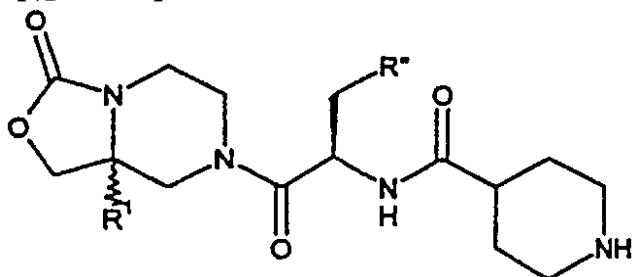
【0467】

実施例96～97

実施例96～97の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例1について記載された手順と同様に合成した。

【0468】

【化102】



10

【0469】

【表5】

実施例番号	R ¹	R ^{''}	MS
96	CH ₂ -4-(CF ₃)Ph	1-ナフタレン	609 ^c
97	CH ₂ -4-F-Ph	1-ナフタレン	559 ^c

20

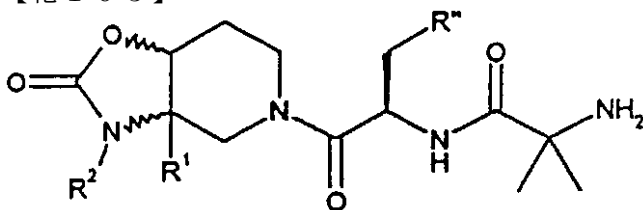
【0470】

実施例98～150

実施例98～150の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例9について記載された手順と同様に合成した。

【0471】

【化103】



30

【0472】

【表 6 - 1】

実施例番号	R ²	R ¹	R ^{''}	異性体	MS
98	H	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d2	510
99	H	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d1	495
100	H	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d3	495
101	H	CH ₂ Ph	3-インドール	d1	504 ^c
102	Me	CH ₂ Ph	3-インドール	d1	518 ^c
103	H	CH ₂ Ph	3-インドール	d3	503 ^c
104	Me	CH ₂ Ph	3-インドール	d3	517 ^c
105	H	H	OCH ₂ Ph	d1,2	405 ^c
106	H	CH ₂ Ph	3-(N-Me)インドール	d2	518 ^c
107	H	CH ₂ Ph	OCH ₂ -2-Pyr	d2	496 ^c
108	H	CH ₂ Ph	5-チアゾール	d3	502 ^c
109	H	CH ₂ Ph	SCH ₂ Ph	d3	511 ^c
110	H	CH ₂ -4-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2,3,4	496 ^c
111	H	CH ₂ Ph	SCH ₂ Ph	d2	511 ^c
112	Me	CH ₂ -4-Pyr	OCH ₂ Ph	d1	510 ^b
113	Me	CH ₂ -4-Pyr	OCH ₂ Ph	d2	510 ^b
114	H	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2	496 ^b
115	H	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ Ph	d3,4	496 ^b
116	H	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d2	496 ^c
117	H	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d3	496 ^c
118	Me	CH ₂ -4-Pyr	OCH ₂ Ph	d3	510 ^b
119	Me	CH ₂ -4-Pyr	OCH ₂ Ph	d4	510 ^b
120	Me	CH ₂ -4-Pyr	OCH ₂ -2-Pyr	d1,2,3,4	511 ^b

【 0 4 7 3 】

10

20

30

【表 6 - 2】

実施例番号	R ²	R ¹	R ^{''}	異性体	MS
121	Me	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2,3,4	510 ^B
122	Me	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2,3,4	510 ^B
123	Me	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2,3,4	510 ^B
124	Me	CH ₂ -4-Pyr	3-インドール	d1,2,3,4	519 ^B
125	H	CH ₂ -4-Pyr	3-インドール	d1,2,3,4	505 ^B
126	H	CH ₂ -5-チアゾール	OCH ₂ Ph	d1,2,3,4	502 ^B
127	H	CH ₂ CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d1,2,3,4	523 ^B
128	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d1,2,3,4	537 ^B
129	Me	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ -2-CF ₃ -Ph	d1,2	578 ^B
130	Me	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ -2-CF ₃ -Ph	d3	578 ^B
131	Me	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ -2-CF ₃ -Ph	d4	578 ^B
132	Me	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d2	510 ^C
133	Me	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d2	546 ^C
134	H	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d1,2	532 ^C
135	Me	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d1,2	546 ^C
136	Me	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ -4-Cl-Ph	d1,2	544 ^C
137	Et	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2	524 ^C
138	Et	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d1,2	560 ^C
139	Et	CH ₂ -3-Pyr	OCH ₂ -4-Cl-Ph	d1,2	558 ^C
140	CH ₂ Ph	H	OCH ₂ Ph	d1,2	495 ^C
141	CH ₂ Ph	H	OCH ₂ -2-Pyr	d1,2	496 ^C
142	CH ₂ -2-Pyr	H	OCH ₂ Ph	d2	496 ^C
143	CH ₂ -2-Pyr	H	OCH ₂ Ph	d1	496 ^C
144	CH ₂ -2-Pyr	H	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d2	532 ^C
145	CH ₂ -2-Pyr	H	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d1	532 ^C
146	CH ₂ -2-Pyr	H	OCH ₂ -2-CF ₃ -Ph	d2	564 ^C
147	CH ₂ -2-Pyr	H	OCH ₂ -2-CF ₃ -Ph	d1	564 ^C

【 0 4 7 4 】

【表 6 - 3】

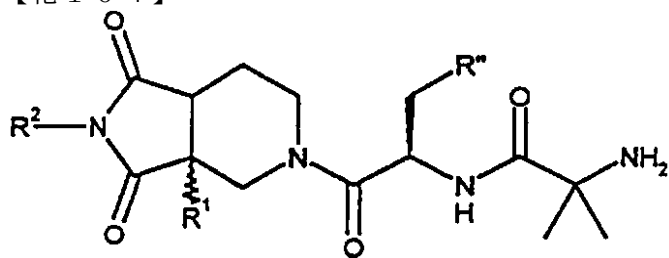
148	H	CH ₂ -3,5-ジ-Cl-4-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2	564 ^C
149	H	CH ₂ -3,5-ジ-Cl-4-Pyr	OCH ₂ Ph	d3,4	564 ^C
150	CH ₂ -2-Pyr	H	OCH ₂ -2-Pyr	d1,2	497 ^C

【 0 4 7 5 】

実施例 151～163 の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例 11 について記載された手順と同様に合成した。

【0476】

【化104】



10

【0477】

【表7】

実施例番号	R ²	R ¹	R ^{''}	MS
152	Me	H	OCH ₂ Ph	431 ^B
153	Me	H	3-インドール	440 ^B
154	H	H	3-インドール	426 ^B
155	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	521 ^B
156	Me	CH ₂ Ph	2-インドール	530 ^B
157	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ -2-Pyr	522 ^B
158	Me	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	522 ^B
159	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	557 ^B
160	Me	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	558 ^B
161	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ -4-チアゾール	528 ^B
162	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ -4-チアゾール	528 ^B
163	Me	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ -2-(Me)Ph	536 ^B

20

30

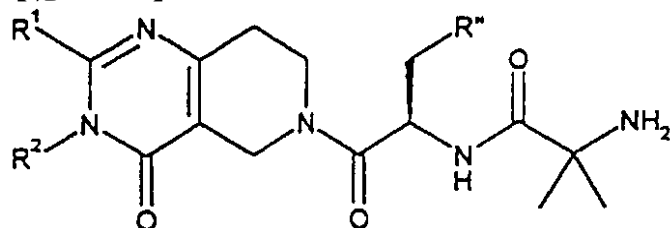
【0478】

実施例 164～171

実施例 164～171 の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例 13 について記載された手順と同様に合成した。

【0479】

【化105】



40

【0480】

【表 8】

実施例番号	R ¹	R ²	R ^{''}	MS
164	Ph	H	OCH ₂ Ph	490 ^B
165	Et	H	OCH ₂ Ph	442 ^B
166	Me	Me	OCH ₂ Ph	442 ^B
167	Me	Me	3-インドール	451 ^B
168	Et	Me	OCH ₂ Ph	456 ^B
169	Et	Me	3-インドール	465 ^B
170	Et	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	532 ^B
171	Et	CH ₂ Ph	3-インドール	541 ^C

10

【0481】

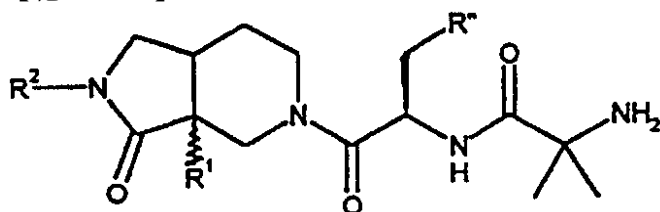
実施例172～176

実施例172～176の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例7について記載された手順と同様に合成した。

【0482】

20

【化106】



【0483】

【表9-1】

実施例番号	R ²	R ¹	R ^{''}	MS
172	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	507 ^C
173	H	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	493 ^C
174	H	CH ₂ Ph	OCH ₂ -3-Pyr	494 ^B

30

【0484】

【表9-2】

実施例番号	R ²	R ¹	R ^{''}	MS
175	H	CH ₂ Ph	OCH ₂ -2-Pyr	494 ^B
176	H	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	491 ^C

40

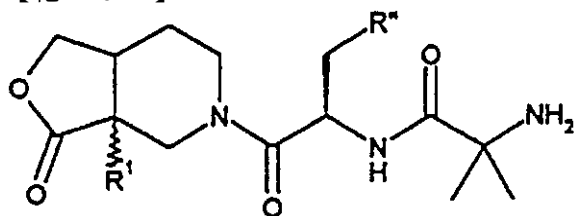
【0485】

実施例177～178

実施例177～178の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例8について記載された手順と同様に合成した。

【0486】

【化 107】



【0487】

【表 10】

実施例番号	R ¹	R ^{''}	MS
177	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	494 ^B
178	CH ₂ Ph	OCH ₂ -2-Pyr	495 ^C

10

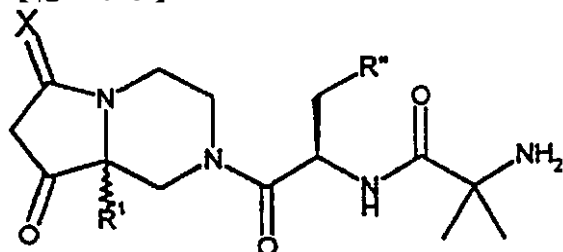
【0488】

実施例 179～187

実施例 179～187 の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例 6 について記載された手順と同様に合成した。

【0489】

【化 108】



20

【0490】

【表 11-1】

実施例番号	R ¹	X	R ^{''}	異性体	MS
179	CH ₂ -2-F-Ph	O	OCH ₂ Ph	d2	525 ^C
180	CH ₂ -2-F-Ph	O	OCH ₂ Ph	d1	525 ^C
181	CH ₂ -4-F-Ph	O	OCH ₂ Ph	d2	525 ^C
182	CH ₂ -4-F-Ph	O	OCH ₂ Ph	d1	525 ^C
183	CH ₂ -4-F-Ph	O	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d2	561 ^C

30

【0491】

【表 11-2】

実施例番号	R ¹	X	R ^{''}	異性体	MS
184	CH ₂ -4-F-Ph	O	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d1	561 ^C
185	CH ₂ -4-F-Ph	S	OCH ₂ Ph	d1,2	541 ^C
186	CH ₂ -2-Pyr	O	OCH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	d1,2	544 ^C
187	CH ₂ -2-Pyr	O	OCH ₂ Ph	d1,2	508 ^C

40

【0492】

実施例 188～196

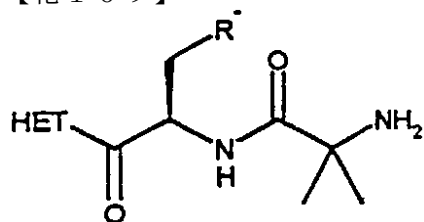
実施例 188～196 の化合物は、一般的な手順 B または実施例項目 3 a-B で記載さ

50

れた手順と同様に、HET部分をジペプチジル部分にカップリングさせることによって合成したが、HET部分は、適当な出発物質を用いて、指示された方法と同様に合成した。

【0493】

【化109】



【0494】

【表12-1】

実施例番号	HET	R'	HETの製造方法	MS
188		3-インドール	スキーム 57	474 (TMS)
189		3-インドール	スキーム 57	460 ^b

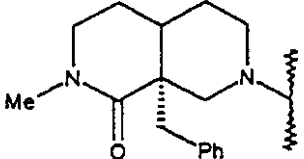
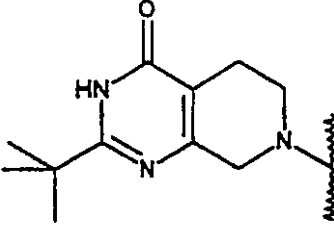
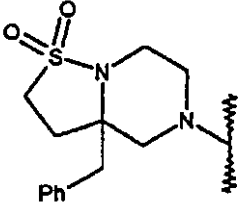
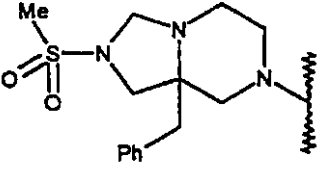
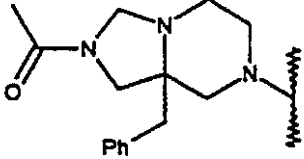
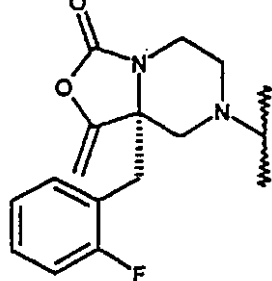
【0495】

10

20

30

【表 1 2 - 2】

実施例番号	HET	R ⁻	HETの 製造方法	MS
190		OCH ₂ Ph	スキーム 35	521 ^B
191		OCH ₂ -2-Pyr	実施例 12	471 ^B
192		OCH ₂ Ph	スキーム 58	529 ^B
193		OCH ₂ Ph	スキーム 27	557 ^C
194		3-インドール	スキーム 27	530 ^C
195		OCH ₂ Ph	スキーム 56	525 ^C

【0496】

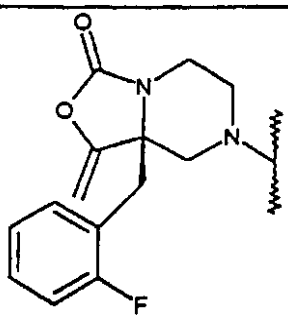
10

20

30

40

【表 1 2 - 3】

実施例番号	HET	R'	HETの製造方法	MS
196		OCH ₂ Ph	スキーム 56	525 ^c

10

【0497】

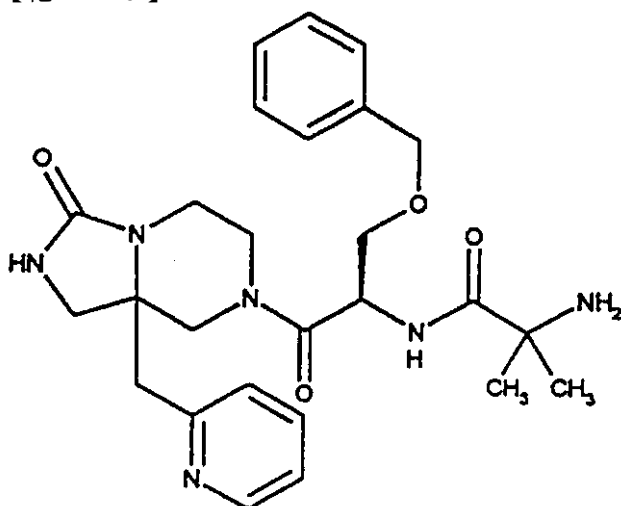
実施例 1 9 7

2-アミノ-N-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-2-(3-オキソ-8a(R,S)-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)-エチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

20

【0498】

【化 1 1 0】



30

【0499】

A. 2-ホルミル-2-ピリジン-2-イルメチルピペラジン-1,4-ジカルボン酸 1-ベンジルエステル 4-tert-ブチルエステル:

実施例 3 の工程 A のエステル (1.4 g, 3 ミリモル) の CH₂Cl₂ (10 mL) 中溶液を、-50℃まで冷却し、DIBAL の CH₂Cl₂ (18 mL, 18 ミリモル) 中 1.0 M 溶液を徐々に加えた。DIBAL 添加を完了したら、その溶液を -50℃で 1 時間攪拌した。その反応を MeOH (2 mL) で急冷し、1 N NaOH (25 mL) を加えた。そのアルデヒドを CH₂Cl₂ (3×25 mL) で抽出した。その抽出物を一緒にし、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、実施例 197 の工程 A のアルデヒドを黄色油状物として生じ (1.0 g, 76%)、これを更に精製することなく続けて用いた。

40

+APCI MS (M+1)⁺ 440, (M-^tBu+1)⁺ 384, (M-Boc+1)⁺ 340;

¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 9.51 (br s, 1H), 4.55 (

50

m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

【0500】

B. 2-(ヒドロキシイミノメチル)-2-ピリジン-2-イルメチルピペラジン-1,4-ジカルボン酸 1-ベンジルエステル 4-tert-ブチルエステル：

実施例197の工程Aのアルデヒド (439mg, 1ミリモル) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (278mg, 4ミリモル) のピリジン (5mL) 中溶液を室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残留物をクロロホルム (20mL) 中に溶解させ、飽和NaHCO₃およびブライン溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮して462mgの粗製黄色油状物を生じた。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ゲル, 3:1のEtOAc:ヘキサン) による精製により、実施例197の工程Bのオキシム342mg (75%) が無色油状物として得られた。

+APCI MS (M+1)⁺ 455, (M-^tBu+1)⁺ 399, (M-Boc+1)⁺ 355;

¹H NMR=400MHz (CDCl₃) δ: 8.55 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

【0501】

C. 3-オキソ-8a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロイミダゾ [1,5-a]ピラジン-7-カルボン酸 tert-ブチルエステル：

実施例197の工程Bのオキシム (342mg, 0.75ミリモル) のEtOH (10mL) 中溶液に、ラネーニッケル (水中懸濁液1mL)、次にNaOH (150mg, 3.75ミリモル) を加えた。その混合物を室温で2時間攪拌し、Celiteaを介して濾過した。その濾液を濃縮して、実施例197の工程Cの尿素を白色固体 (534mg, 定量的に未精製) として得、これを更に精製することなく続けて用いた。

+APCI MS (M+1)⁺ 333, (M-^tBu+1)⁺ 277, (M-Boc+1)⁺ 233。

【0502】

D. {1-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-2-(3-オキソ-8a(R,S)-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロイミダゾ [1,5-a]ピラジン-7-イル)-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：

実施例197の工程Cの粗製尿素 (534mg) のEtOH (15mL, 0℃) 中溶液に、濃HCl (1.5mL) を加えた。その溶液を0℃で1時間攪拌し、濃縮して、脱保護されたピペラジンを粘稠無色油状物として生じた。

+APCI MS (M+1)⁺ 333。

その残留物を15mLのEtOAc中に溶解させ、トリエチルアミン (0.2mL, 1.5ミリモル) を加えた。15分間攪拌後、実施例2の工程Iの酸 (380mg, 1ミリモル)、PPAA (0.32mL, 1ミリモル) およびトリエチルアミン (0.4mL, 4ミリモル) を加え、その混合物を室温で4時間攪拌した。水 (20mL) を加え、その生成物をEtOAc (3×25mL) で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮して612mgの粗製黄色油状物を生じた。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ゲル, 9:1のEtOAc:EtOH) による精製により、実施例197の工程Dの化合物72mg (オキシムからの収率16%) がジアステレオマーの1:1混合物として得られた。

+APCI MS (M+1)⁺ 595, (M-Boc+1)⁺ 495;

¹H NMR=400MHz (CDCl₃) δ: 8.47 (br m, 1H), 5.18 (br m, 1H), 4.58 (br m, 1H), 1.45 (s, 0.5×3H), 1.44 (s, 0.5×3H), 1.42 (br s, 3H), 1.39 (br s, 9H)。

【0503】

E. 2-アミノ-N-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-2-(3-

オキソ-8a (R, S)-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-イル)-エチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩:

実施例197の工程Dの化合物(30mg)の0℃のEtOH(5mL)中溶液に、濃HCl(0.5mL)を加えた。その溶液を0℃で1時間攪拌し、濃縮して、実施例197の工程Eの化合物28mgが得られた。

+APCI MS (M+1)⁺ 495;

¹H NMR=400MHz (CD₃OD) δ: 8.58 (br m, 1H), 4.58 (br m, 2H), 1.61 (br s, 6H)。

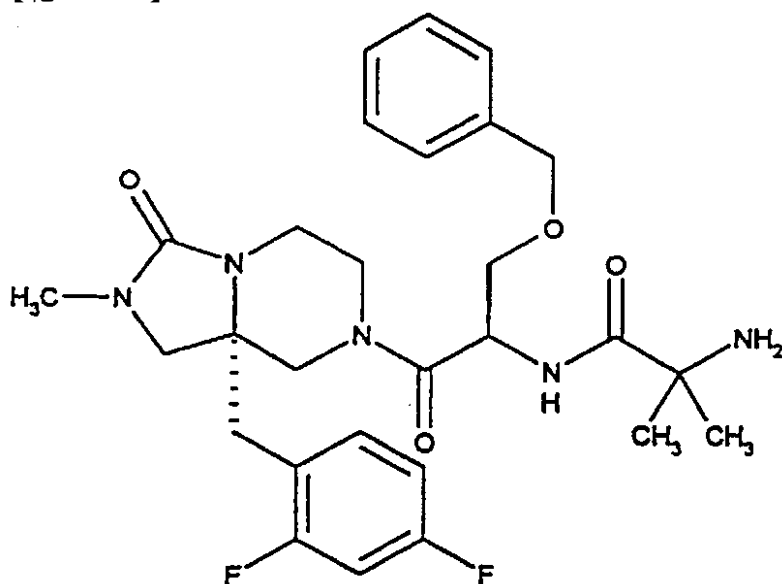
【0504】

実施例198

2-アミノ-N-{1 (R)-ベンジルオキシメチル-2-[8a (S)-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-3-オキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

【0505】

【化111】



【0506】

A. 3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-3-ホルミルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

実施例2の工程Aの化合物と同様に製造されたエステル、3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-ピペラジン-1, 3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル3-メチルエステル(1.11g, 3ミリモル)のCH₂Cl₂(10mL)中の溶液を-40℃まで冷却し、DIBALのCH₂Cl₂(9mL, 9ミリモル)中1.0M溶液を徐々に加えた。DIBAL添加を完了したら、その溶液を-40℃で1時間攪拌させた。その反応をMeOH(2mL)で急冷し、1N NaOH(25mL)を加えた。そのアルデヒドをCH₂Cl₂(3×20mL)で抽出した。その抽出物を一緒にし、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮して、実施例198の工程Aの化合物を黄色油状物として生じ(647mg, 64%)、これを更に精製することなく続けて用いた。

+APCI MS (M+1)⁺ 341, (M-tBu+1)⁺ 285, (M-Boc+1)⁺ 241;

¹H NMR=400MHz (CDCl₃) δ: 9.60 (br s, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

【0507】

B. 3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-3-メチルアミノメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

10

20

30

40

50

実施例 198 の工程 A のアルデヒド (340 mg, 1 ミリモル) の乾燥 DME (10 mL) 中溶液に、約 250 g の $MgSO_4$ 、次にメチルアラニン (MeOH 中 2.0 M 溶液 1 mL, 2 当量) を加えた。その反応を、アルデヒドの消費および該当するイミンの形成について MS で監視した (+APCI MS (M+1)⁺ 354)。イミン形成が完了したら、NaOAc (820 mg, 10 ミリモル) および NaCNBH₃ (248 mg, 4 ミリモル) を加え、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。その混合物を、Celitea を介して濾過し、その濾液を濃縮した。得られた残留物を EtOAc (25 mL) 中に取り、1 N NaOH およびブライン溶液それぞれで洗浄した。有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濃縮して粗製アミン (306 mg) を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル, 3:1:0.2 の EtOAc:ヘキサン:EtOH) による精製により、実施例 198 の工程 B のジアミン 210 mg (59%) が得られた。

+APCI MS (M+1)⁺ 356, (M-^tBu+1)⁺ 300, (M-Boc+1)⁺ 256;

¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 7.21 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 2.51 (br s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

【0508】

C. 8a - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2-メチル-3-オキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

実施例 198 の工程 B のジアミン (178 mg, 0.5 ミリモル) の CH₂Cl₂ (5 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (0.13 mL, 1 ミリモル) およびトリホスゲン (148 mg, 0.5 ミリモル) を加えた。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した後、水 (10 mL) で急冷した。その尿素を CH₂Cl₂ で抽出し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た (187 mg)。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル, 1:1 の EtOAc:ヘキサン) による精製により、実施例 198 の工程 C の尿素 156 mg (82%) が得られた。

+APCI MS (M+1)⁺ 382, (M-^tBu+1)⁺ 326, (M-Boc+1)⁺ 282.3;

¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 7.24 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 2.67 (br s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

【0509】

D. (1 - {1 (R) - ベンジルオキシメチル-2 - [8a (S) - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2-メチル-3-オキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-イル] - 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:

実施例 198 の工程 C の化合物 (38 mg, 0.1 ミリモル) の EtOH (2 mL) 中溶液に、0.5 mL の濃 HCl を 0℃ で加えた。その溶液を 1 時間攪拌した。水 (10 mL) を加え、得られた溶液を 1 N NaOH で pH 14 まで塩基性にした。そのアミンを CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた抽出物を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濃縮して 27 mg の尿素を得た。+APCI MS (M+1)⁺ 282。上の尿素 (27 mg, 0.1 ミリモル) の EtOAc (5 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (0.07 mL, 0.5 ミリモル)、PPAA (0.035 mL, 0.1 ミリモル) および実施例 2 の工程 I の酸 (38 mg, 0.1 ミリモル) を加えた。その溶液を室温で 3 時間攪拌した。水 (10 mL) を加え、その生成物を EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた抽出物を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濃縮して淡黄色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル, 3:1 の EtOAc:ヘキサン) による精製により、実施例 198 の工程 D の化合物 12 mg (19%) が得られた (より小さい極性のジアステレオマー)。

+APCI MS (M+1)⁺ 644, (M-Boc+1)⁺ 544;

¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ: 7.26 (m, 6H), 6.91 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。

【0510】

E. 2-アミノ-N- {1 (R) -ベンジルオキシメチル-2- [8a (S) - (2, 4-ジフルオロベンジル) -2-メチル-3-オキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-イル] -2-オキソエチル} -2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

実施例198の工程Dの化合物 (12 mg) のEtOH (2 mL, 0 °C) 中溶液に、濃HCl (0.2 mL) を加えた。その溶液を0 °Cで1時間攪拌し、濃縮して、実施例198の工程Eが10 mg得られた。

+APCI MS (M+1)⁺ 544 ;

¹H NMR = 400 MHz (CD₃OD) δ : 7.31 (br m, 6H), 6.83 (m, 2H), 2.59 (br s, 3H), 1.56 (br s, 6H)。

10

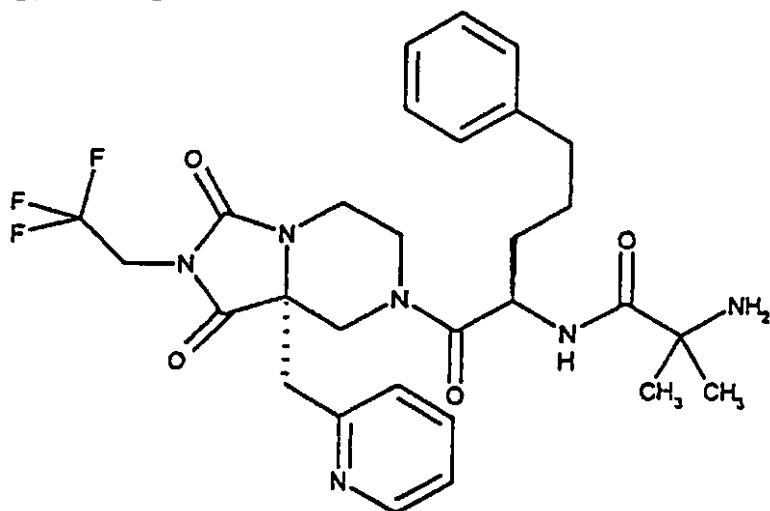
【0511】

実施例199

2-アミノ-N- {1 (R) - [1, 3-ジオキソ-8a (S) -ピリジン-2-イルメチル-2- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -ヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボニル] -4-フェニルブチル} -2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

【0512】

【化112】



20

【0513】

A. 2 (R) -アミノ-5-フェニルペンタン酸 (2 (S) -ヒドロキシ-1 (S) -メチル-2-フェニルエチル) -メチルアミド :

Myers ら (J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 656) の方法によって製造され且つ用いられたブソイドエフドリングリシンアミド (1.5 g, 6.75 ミリモル)、および LiCl (1.71 g, 40.5 ミリモル) の THF (30 mL) 中溶液を -78 °C まで冷却し、n-BuLi を加えた (13.16 ミリモル, 2.5 M 溶液 5.25 mL)。-78 °C で 20 分間攪拌後、その反応を 0 °C まで加温し、更に 20 分間攪拌した。3-フェニル-1-ブプロモプロパン (1.3 mL, 7.42 ミリモル) を加え、その反応を 0 °C で 2 時間攪拌した。水性 1 N HCl (50 mL) および EtOAc (50 mL) を加え、有機相を分離し、1 N HCl (50 mL) で抽出した。水性抽出液を一緒にし、氷浴中で冷却し、6 N NaOH で pH 14 まで徐々に塩基性にした。その生成物を CH₂Cl₂ (4 × 50 mL) で抽出し、合わせた抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮して黄色油状物を生じた。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル, 92 : 4 : 4 の CH₂Cl₂ : MeOH : トリエチルアミン) による精製により、実施例 199 の工程 A の生成物 400 mg (78 %) が得られた。

40

+APCI MS (M+1)⁺ 341 ;

¹H NMR = 400 MHz (CDCl₃) δ : 7.38 (m, 10H), 5.26 (m,

50

1 H), 4. 1 5 (m, 1 H), 3. 8 6 (m, 1 H), 2. 3 6 (s, 3 H)。

【0 5 1 4】

B. 2 (R) - アミノ - 5 - フェニルペンタン酸：

実施例 1 9 9 の工程 A の化合物 (4 0 0 m g, 1. 1 8 ミリモル) の水 (1 0 m L) 中溶液を加熱して 2 0 時間還流させた。その反応を水 (2 0 m L) で希釈し、C H₂ C l₂ (2 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (2 × 2 0 m L) で逆抽出し、合わせた水性抽出物を濃縮して白色固体にした。その固体を E t O H で研和して、残留するブソイドエフェドリンを除去し、実施例 1 9 9 の工程 B (1 3 5 m g, 6 0 %) が得られた。

+ A P c I MS (M + 1)⁺ 1 9 4。

10

【0 5 1 5】

C. 2 (R) - (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) - 5 - フェニルペンタン酸：

実施例 1 9 9 の工程 B の化合物 (1 3 0 m g, 0. 6 7 ミリモル) のジオキサン：水 (4 : 1, 5 m L) 中溶液に、トリエチルアミン (0. 2 8 m L, 2 ミリモル) および実施例 1 の工程 D (2 0 1 m g, 0. 6 7 ミリモル) を加えた。その混合物を 4 5 °C で 1 6 時間攪拌し、E t O A c (2 0 m L) および水 (1 0 m L) で希釈し、H O A c で p H 2 まで酸性にした。有機相を集め、飽和 N a H C O₃ およびブライン溶液で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥させ、濃縮して、粗製の実施例 1 9 9 の工程 C (2 9 8 m g) を定量的に生じた。

20

+ A P c I MS (M + 1)⁺ 3 7 9, (M - ^tB u + 1)⁺ 3 2 3, (M - B o c + 1)⁺ 2 7 9 ;

¹H NMR = 4 0 0 M H z (C D C l₃) δ : 7. 2 1 (m, 2 H), 7. 1 4 (m, 3 H), 4. 5 1 (m, 1 H), 1. 3 8 (s, 9 H)。

【0 5 1 6】

D. (1 - {1 (R) - [1, 3 - ジオキソ - 8 a (S) - ピリジン - 2 - イルメチル - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - ヘキサヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 7 - カルボニル] - 4 - フェニルブチルカルバモイル} - 1 - メチルエチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル：

実施例 3 a の工程 A のヒダントイン (1 6 4 m g, 0. 5 ミリモル) の E t O A c (5 m L) 中溶液に、トリエチルアミン (0. 3 5 m L, 2. 5 ミリモル)、P P A A (0. 1 6 m L, 0. 5 ミリモル) および 1 6 - C (1 8 9 m g, 0. 5 ミリモル) を加えた。その溶液を室温で 2 時間攪拌した。水 (1 0 m L) を加え、その生成物を E t O A c (3 × 1 5 m L) で抽出した。合わせた抽出物を M g S O₄ 上で乾燥させ、濃縮して 3 8 2 m g の淡黄色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (S i O₂ ゲル, 3 : 1 の E t O A c : ヘキサン) による精製により、実施例 1 9 9 の工程 D の化合物 (ジアステレオマーに関して純粋) 7 3 m g が得られた。

30

+ A P c I MS (M + 1)⁺ 6 8 9, (M - ^tB u + 1)⁺ 6 3 3, (M - B o c + 1)⁺ 5 8 9 ;

¹H NMR = 4 0 0 M H z (C D C l₃) δ : 8. 3 7 (m, 1 H), 4. 9 0 (b r m, 3 H), 1. 5 0 (s, 3 H), 1. 4 8 (s, 3 H), 1. 3 8 (s, 9 H)。

40

【0 5 1 7】

E. 2 - アミノ - N - {1 (R) - [1, 3 - ジオキソ - 8 a (S) - ピリジン - 2 - イルメチル - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - ヘキサヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 7 - カルボニル] - 4 - フェニルブチル} - 2 - メチルプロピオンアミド塩酸塩：

実施例 1 9 9 の工程 D の化合物 (7 3 m g) の E t O H (5 m L, 0 °C) 中溶液に、濃 H C l (0. 5 m L) を加えた。その溶液を 0 °C で 1 時間攪拌し、濃縮して、実施例 1 9 9 の工程 E が 6 8 m g 得られた。

+ A P c I MS (M + 1)⁺ 5 8 9 ;

50

^1H NMR = 400 MHz (CD₃OD) δ : 8.36 (d, 1H), 4.86 (br m, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)。

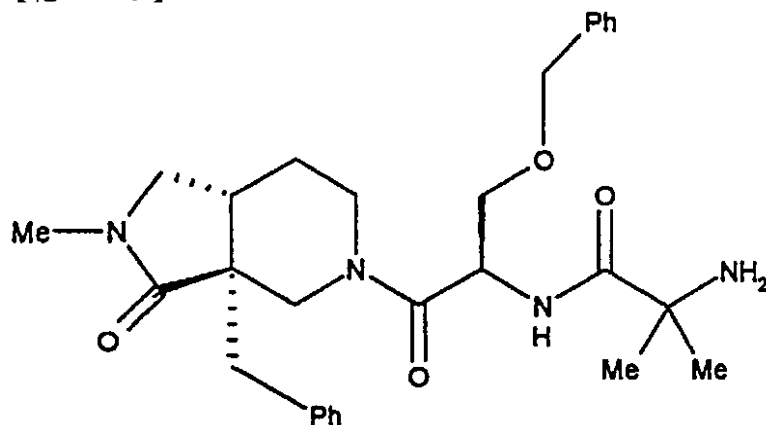
【0518】

実施例200

2-アミノ-N-[2-(7a(R)-3a(S)-ベンジル-2-メチル-3-オキソオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-1-ベンジロキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

【0519】

【化113】



10

20

【0520】

A. 1,3-ジベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル:
1-ベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル (5.14 g, 20.8ミリモル) の0℃のDMF (130 mL) 中溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中60重量%, 0.874 g, 21.8ミリモル) を4回に分けて0.5時間にわたって加えた。0℃で更に0.5時間攪拌後、塩化ベンジル (2.87 mL, 25.0ミリモル) を加え、その反応混合物を、室温まで加温しながら14時間攪拌させた。その反応混合物をEtOAcと飽和重炭酸ナトリウム水溶液とに分配し、その有機層を除去し、水性層をEtOAcで4回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって0.5% MeOH / 0.2% N

30

H₄OH / CH₂Cl₂を溶離剤として用いる精製により、実施例200の工程Aの化合物が淡黄色油状物として得られた (5.89 g)。

+APCI MS (M+1)⁺ 338;

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.09–7.39 (芳香族, m連続, 10H), 3.60 (s, 3H), 3.56 (d, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.20 (d, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.31 (m, 1H)。

【0521】

B. 1,3-ジベンジル-4-メトキシメチレンピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

40

この物質は、実施例200の工程Aの化合物 (3.56 g, 11.0ミリモル) から実施例8の工程Aで記載のように製造し、シリカゲルクロマトグラフィーによって2~8% EtOAc / CH₂Cl₂を溶離剤として用いる精製後に、実施例200の工程Bの化合物が淡黄色油状物として得られた (4.02 g)。

+APCI MS (M+1)⁺ 366;

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.08–7.35 (芳香族, m連続, 10H), 5.94 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.05 (d, 1H)。

【0522】

50

C. 1, 3-ジベンジル-4-ホルミルピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル
:

実施例200の工程Bの化合物(3.02g, 8.26ミリモル)のTHF(40mL)および10% HCl水溶液(40mL)中溶液を、室温で14時間攪拌させた。その溶液を、5N NaOHでpH9に調整し、CH₂Cl₂で2回抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって3~5% EtOAc/CH₂Cl₂を溶離剤として用いる精製により、実施例200の工程Cの化合物が異性体混合物として得られた(1.89g)。

+APCI MS (M+1)⁺ 352;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 9.82および9.81 (s, 1H), 7.02-7.45 (芳香族, m連続, 10H), 3.64および3.60 (s, 3H)。

【0523】

D. 3a, 5-ジベンジル-2-メチルオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピリジン-3-オン:

再密封可能な試験管中の実施例200の工程Cの化合物(0.210g, 0.60ミリモル)のジクロロエタン(5mL)中溶液に、酢酸(0.188mL, 3.28ミリモル)、メチルアミン(MeOH中2.0M, 1.64mL, 3.28ミリモル)およびNaB(OAc)₃H(0.951g, 4.48ミリモル)を加え、その試験管を密封し、その反応混合物を70℃まで30時間加熱した。その反応混合物をCH₂Cl₂と飽和重炭酸ナトリウム水溶液とに分配した。その有機層を除去し、水性層をCH₂Cl₂で2回洗浄し、合わせた有機層を飽和ブライン水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって5~20% EtOAc/CH₂Cl₂を溶離剤として用いる精製により、実施例200の工程Dのより小さい極性の異性体(0.034g)並びにより大きい極性の異性体(0.046g)が得られた。

実施例200の工程Dのより小さい極性の異性体:

+APCI MS (M+1)⁺ 335;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.03-7.37 (芳香族, m連続, 10H), 3.54 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.70 (s, 3H)。

より大きい極性の異性体:

+APCI MS (M+1)⁺ 335;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.15-7.33 (芳香族, m連続, 10H), 3.59 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 2.74 (s, 3H)。

【0524】

E. 3a-ベンジル-2-メチルオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピリジン-3-オン:

実施例200の工程Dの化合物(0.034g, 0.10ミリモル)の酢酸(18mL)中溶液に、炭素上パラジウム(10重量%, 0.030g)のH₂O(2mL)中スラリーを加えた。その反応混合物を50psig水素下で24時間振とうし、追加の炭素上パラジウムアリコート(0.030g)を加え、その反応を50psig水素下で更に24時間続けた。その反応混合物を、Celitea床を介してMeOHによって濾過し、真空下で濃縮し、その残留物をCH₂Cl₂とH₂OとにpH9で分配した。その有機層を除去し、水性層をCH₂Cl₂で2回洗浄し、それら有機層を一緒にし、飽和ブライン水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって3% MeOH/0.2% NH₄OH/CH₂Cl₂を溶離剤として用いる精製により、実施例200の工程Eの化合物が得られた(0.019g)。

+APCI MS (M+1)⁺ 245;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.10-7.24 (芳香族, m連続, 5H), 3.21 (m, 1H), 2.71 (s, 3H)。

【0525】

10

20

30

40

50

F. {1-[2-(7a(R)-3a(S)-ベンジル-2-メチル-3-オキソオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-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

実施例200の工程Eの化合物(0.019g, 0.078ミリモル)、実施例2の工程Iの酸(0.045g, 0.12ミリモル)およびEt₃N(0.045mL, 0.31ミリモル)の0℃のEtOAc(1mL)中溶液に、PPAA(EtOAc中50%溶液, 0.093mL, 0.16ミリモル)を加えた。室温で24時間の攪拌後、追加の2-I(0.015g, 0.039ミリモル)およびPPAA(0.45mL, 0.078ミリモル)を加え、攪拌を室温で24時間続けた。その反応混合物をEtOAcと飽和重炭酸ナトリウム水溶液とに分配し、その有機層を除去し、水性層をEtOAcで2回洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによってEtOAcを溶離剤として用いる精製により、実施例200の工程Fのより小さい極性の異性体(0.005g)並びに2種類の異性体の混合物(0.028g)が得られた。

10

実施例200の工程Fのより小さい極性の異性体:

+APcI MS (M+1)⁺607;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.03-7.32 (芳香族, m連続, 10H), 5.27 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。

20

【0526】

G. 2-アミノ-N-[2-(7a(R)-3a(S)-ベンジル-2-メチル-3-オキソオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド塩酸塩

実施例200の工程Fの化合物(0.005g, 0.009ミリモル)を、一般的な手順Cで記載のように脱保護して、実施例200の工程Gの化合物をHCl塩として生じた(0.004g)。

実施例200の工程G:

+APcI MS (M+1)⁺507;

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7.10-7.32 (芳香族, m連続, 10H), 5.23 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.56 (m, 6H)。

30

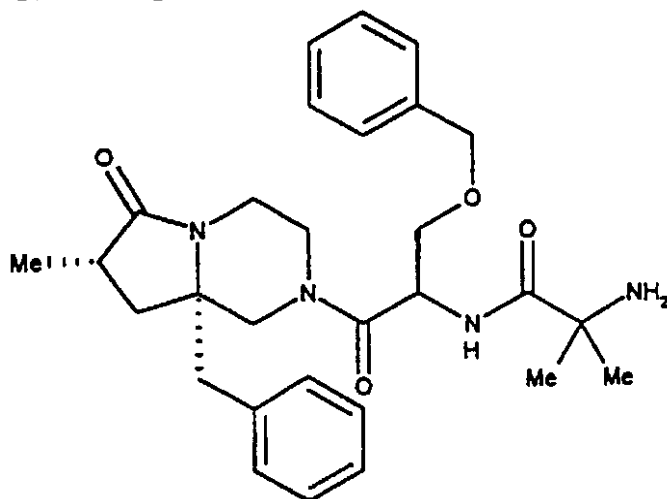
【0527】

実施例201

2-アミノ-N-[2-(8a(S*)-ベンジル-7(S*)-メチル-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド

【0528】

【化 1 1 4】



10

【0529】

A. 3-ベンジル-3-(2-メトキシカルボニルビニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：

0℃のNaHMDsのTHF(1mL)溶液に、トリメチルホスホノアセテート(0.18mL, 1.1ミリモル)を滴加した。1時間攪拌後、実施例198の工程Aの化合物と同様に製造された粗製3-ベンジル-3-ホルミルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.34mg, 0.92ミリモル)のTHF(1mL)溶液を加え、その反応を室温まで暖めた。16時間攪拌後、その生成物を、水からのEtOAc(2×)および塩化メチレン(2×)での抽出によって単離した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。次に、その生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって、塩化メチレン、次に塩化メチレン中5%MeOHを溶離剤として用いて精製して、実施例201の工程Aの化合物の7:3のE:Zオレフィン混合物(0.38g, 81%)が得られ、ここで、Z異性体はラクタム化されていた。

20

+APCI MS (M+1, エステル)⁺361, (M-^tBu+1, エステル)⁺305, (M-^tBu+1, ラクタム)⁺273, (M-BOC+1, エステル)⁺261, (M-BOC+1, ラクタム)⁺229;

30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.30-7.05 (芳香族, m連続, 5H), 6.91 (ラクタムオレフィン, d, 0.3H), 6.75 (エステルオレフィン, d, 0.7H), 6.09 (ラクタムオレフィン, d, 0.3H), 5.88 (エステルオレフィン, d, 0.7H), 3.71 (エステルMe, s, 2.1H), 1.47 (BOC, s, 9H)。

【0530】

B. 3-ベンジル-3-(2-メトキシカルボニルエチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：

実施例201の工程Aの化合物のメタノール溶液を、Parr シェーカー中において10%Pd-C(35mg)上で水素添加した(40psi)。17時間後、その反応を、Celite床を介した後、濃縮して、実施例201の工程Bの化合物の帯黄色固体が得られ(153mg, 90%)、これは、エステルおよびラクタムの1:2混合物であった。

40

+APCI MS (M+1, エステル)⁺363, (M+1, ラクタム)⁺331;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.25-7.05 (芳香族, m連続, 5H), 3.54 (エステルMe, s, 1H), 1.44 (ラクタムBOC, s, 6H), 1.37 (エステルBOC, s, 3H)。

【0531】

C. 8a-ベンジル-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル：

50

実施例 201 の工程 B の化合物のメタノール (4 mL) 溶液に、固体 K_2CO_3 を加えた。その混合物を 30 分間還流させた後、濃縮し、飽和水性 NH_4Cl から塩化メチレンで抽出して、実施例 201 の工程 C のラクタムを帯黄色固体として生じた (70.6 mg, 50%)。

+APCI MS $(M+1)^+ 331$, $(M-tBu+1)^+ 275$, $(M-BOC+1)^+ 231$;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.30–7.05 (芳香族, m 連続, 5 H), 4.06 (d, 1 H), 3.06 (d, 1 H), 2.67 (d, 1 H), 2.07 (m, 2 H), 1.49 (BOC, s, 6 H)。

【0532】

D. 8a (S^*) –ベンジル–7 (S^*) –メチル–6–オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2–a] ピラジン–2–カルボン酸 tert–ブチルエステル:

–78°C のリチウムジイソプロピルアミド (2.0 ミリモル) の THF (0.4 mL) 溶液に、1, 2–ジメトキシエタン (3 mL) 中の実施例 201 の工程 C の化合物 (192 mg, 0.58 ミリモル) を加えた。20 分後、ヨウ化メチル (0.36 mL, 5.8 ミリモル) を滴加し、その反応を更に 1 時間攪拌した。その反応を、ブラインを用いて –78°C で急冷した後、その反応を EtOAc (3×) で抽出し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮した。次に、その生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって 7:3~1:1 のヘキサン/EtOAc を溶離剤として用いて精製して、8a–ベンジル–7, 7–ジメチル–6–オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2–a] ピラジン–2–カルボン酸 tert–ブチルエステルであるジメチルラクタム (78 mg, 37%)、(R^* , S^*) メチルラクタム (68 mg, 34%)、続いて実施例 201 の工程 D の (S^* , S^*) メチルラクタム (58 mg, 29%) が得られた。

ジメチルラクタム:

+APCI MS $(M+1)^+ 359$, $(M-tBu+1)^+ 303$, $(M-BOC+1)^+ 259$;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.30–7.10 (芳香族, m 連続, 5 H), 3.18 (td, 1 H), 3.0 (d, 1 H), 2.0 (d, 1 H), 1.49 (BOC, s, 9 H), 1.13 (Me, s, 3 H), 0.66 (Me, br s, 3 H)。

(R^* , S^*) ラクタム:

+APCI MS $(M+1)^+ 345$, $(M-tBu+1)^+ 289$, $(M-BOC+1)^+ 245$;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.30–7.05 (芳香族, m 連続, 5 H), 3.04 (d, 1 H), 2.66 (d, 1 H), 2.31 (dd, 1 H), 1.49 (BOC, s, 9 H), 1.99 (Me, d, 3 H)。

実施例 201 の工程 D の (S^* , S^*) ラクタム:

+APCI MS $(M+1)^+ 345$, $(M-tBu+1)^+ 289$, $(M-BOC+1)^+ 245$;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.30–7.05 (芳香族, m 連続, 5 H), 2.97 (d, 1 H), 2.81 (d, 1 H), 2.40 (m, 1 H), 1.48 (BOC, s, 9 H), 0.73 (Me, br s, 3 H)。

【0533】

E. {1–[2–8a (S^*) –ベンジル–7 (S^*) –メチル–6–オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2–a] ピラジン–2–イル)–1 (R) –ベンジロキシメチル–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

実施例 201 の工程 D の化合物 (58 mg, 0.17 ミリモル) を、一般的な手順 C で記載のように脱保護して、第二アミンを HCl 塩として得た。

+APCI MS $(M+1)^+ 245$;

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.15–7.35 (芳香族, m連続, 5H), 4.26 (dd, 1H), 3.17 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.02 (dd, 1H), 1.76 (dd, 1H), 0.46 (Me, d, 3H)。

【0534】

その粗製アミン、実施例2の工程Iの酸(96 mg, 0.25ミリモル)および Et_3N (0.16 mL, 1.2ミリモル)の0℃の EtOAc (1 mL)中溶液に、PPAA(EtOAc 中50%溶液, 0.16 mL, 0.27ミリモル)を加えた。室温で16時間の攪拌後、その反応混合物を飽和水性重炭酸ナトリウムから EtOAc で抽出し、合わせた抽出物を乾燥させ(MgSO_4)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって7:3の EtOAc /ヘキサン、次に EtOAc 、次に19:1の EtOAc /MeOHを溶離剤として用いる精製により、実施例201の工程Eのより小さい極性の異性体(29 mg, 28%)、より大きい極性の異性体(41 mg, 40%)並びに若干の混合画

10

実施例201の工程Eのより小さい極性の異性体:

+APCI MS ($M+1$)⁺ 607, ($M-\text{BOC}+1$)⁺ 507;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.35–6.80 (芳香族, m連続, 10H), 4.68 (d, 1H), 4.47 (ABq, 2H), 2.63 (d, 1H), 0.91 (Me, m, 1.5H), 0.63 (Me, d, 1.5H)。

より大きい極性の異性体:

+APCI MS ($M+1$)⁺ 607, ($M-\text{BOC}+1$)⁺ 507;

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.70–6.85 (芳香族, m連続, 10H), 4.65 (d, 1H), 4.50 (1/2 Abq, 1H), 4.41 (1/2 Abq, 1H), 2.86 (d, 1H), 2.59 (d, 1H), 0.87 (Me, m, 1.5H), 0.63 (Me, d, 1.5H)。

【0535】

F. 2-アミノ-N-[2-(8a(S*)-ベンジル-7(S*)-メチル-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)-1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド

実施例201の工程Eの化合物(29 mg, 0.048ミリモル)を、一般的な手順Cで記載のように脱保護して、エーテルでの研和後に、実施例201の工程Fの化合物をそのHCl塩として得た(23 mg, 88%)。

30

+APCI MS ($M+1$)⁺ 507;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.40–6.90 (芳香族, m連続, 10H), 4.59 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.04 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 2.57 (d, 1H)。

【0536】

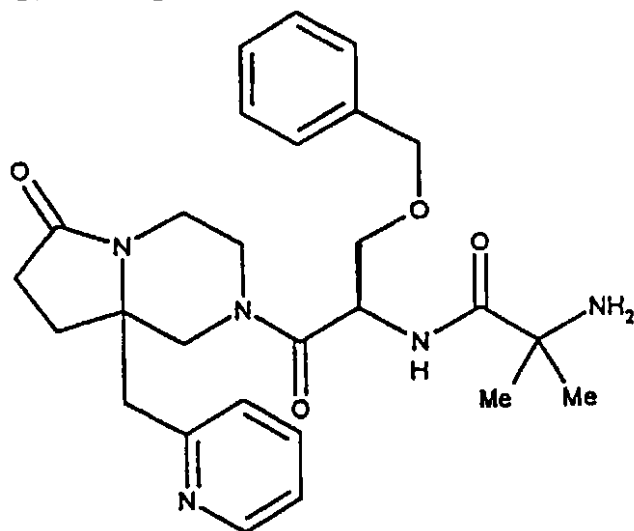
実施例202

2-アミノ-N-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-2-(6-オキソ-8a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-2-メチルプロピオンアミド

40

【0537】

【化 1 1 5】



10

【0 5 3 8】

A. 8-ヒドロキシ-6-オキソ-8a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル：

実施例 6 の工程 D の化合物と同様に製造されるが未精製で用いられる 6, 8-ジオキソ-8a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (203 mg, 0.59 ミリモル) の 0℃メタノール (5 mL) 溶液に、出発物質が消費されたことが TLC で示されるまで少量のナトリウムボロハイドライドを加えた。次に、その反応を水で急冷した後、飽和水性 NaHCO₃ から EtOAc で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって 3:7 の次に 2:1 の EtOAc/ヘキサンを溶離剤として用いる精製により、実施例 202 の工程 A の化合物のアルコールが得られた (95 mg, 38%)。

20

+APCI MS (M+1)⁺ 348, (M-^tBu+1)⁺ 292;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.45 (芳香族, d, 1H), 7.70-7.07 (芳香族, m 連続, 3H), 4.00 (dd, 1H), 3.28 (AB_q, 2H), 2.64 (dd, 1H), 1.40 (BOC, s, 9H)。

30

【0 5 3 9】

B. 6-オキソ-8a-ピリジン-2-イルメチル-3, 4, 6, 8a-テトラヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル：

実施例 202 の工程 A の化合物 (240 mg, 0.69 ミリモル) およびトリエチルアミン (0.29 mL, 2.1 ミリモル) の塩化メチレン (10 mL) 中 0℃溶液に、塩化メタンスルホン (0.11 mL, 1.4 ミリモル) を滴加した。18 時間攪拌後、その溶媒を真空下で除去し、トルエン (15 mL) と交換し、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン (0.5 mL, 3.3 ミリモル) を加え、その反応を 100℃で 4 時間加熱した。その物質を水から EtOAc で抽出し、合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによってクロロホルム、次に 19:1 のクロロホルム/MeOH を溶離剤として用いる精製により、実施例 202 の工程 B の化合物が得られた (147 mg, 65%)。

40

+APCI MS (M+1)⁺ 330, (M-^tBu+1)⁺ 274;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.43 (芳香族, d, 1H), 7.55-6.90 (m 連続, 4H), 6.00 (オレフィン, d, 1H), 3.09 (d, 1H), 1.42 (BOC, s, 9H)。

【0 5 4 0】

C. 6-オキソ-8a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル：

50

実施例 202 の工程 B の化合物の THF (15 mL) 中 -78 °C 溶液に、リチウムトリ-sec-ブチルボロハイドライド (THF 中 1 M, 1.44 mL) を加え、その反応を 10 分間攪拌後、室温まで暖めた。4 時間後、その反応を飽和水性 NaHCO₃ から EtOAc で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、実施例 202 の工程 C の化合物が得られた (320 mg, 定量的)。

+APCI MS (M+1)⁺ 332, (M-^tBu+1)⁺ 276;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.40 (芳香族, m, 1H), 7.55 (芳香族, m, 1H), 7.15-7.00 (m 連続, 2H), 3.99 (br d, 1H), 2.85 (d, 1H), 1.43 (BOC, s, 9H)。

【0541】

D. 8a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-6-オン:

実施例 202 の工程 C の化合物 (11 mg, 0.033 ミリモル) を、一般的な手順 C で記載のように脱保護して、実施例 202 の工程 D の第二アミンを HCl 塩として得た (9 mg, 定量的)。

+APCI MS (M+1)⁺ 232;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.87 (芳香族, d, 1H), 8.59 (芳香族, t, 1H), 8.06 (芳香族, t, 1H), 7.96 (芳香族, d, 1H), 4.32 (dd, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 1.59 (m, 1H)。

【0542】

E. {1-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-2-(6-オキソ-8a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル)-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:

実施例 202 の工程 D の化合物 (330 mg, 1.54 ミリモル)、実施例 2 の工程 I の酸 (785 mg, 2.1 ミリモル) および Et₃N (1.1 mL, 7.7 ミリモル) の 0 °C の EtOAc (10 mL) 中溶液に、PPAA (EtOAc 中 50 % 溶液, 0.88 mL, 2.10 ミリモル) を加えた。2 時間後、その反応混合物を飽和水性重炭酸ナトリウムから EtOAc で抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって EtOAc、次に 19:1 の EtOAc/MeOH を溶離剤として用いる精製により、実施例 202 の工程 E の化合物 (250 mg, 29 %) が 1:1 ジアステレオマー混合物として得られた。

+APCI MS (M+1)⁺ 594, (M-BOC+1)⁺ 494。

【0543】

F. 2-アミノ-N-[1(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-2-(6-オキソ-8a-ピリジン-2-イルメチルヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル)-エチル]-2-メチルプロピオンアミド:

実施例 202 の工程 E の化合物 (12 mg, 0.020 ミリモル) を、一般的な手順 C で記載のように脱保護して、エーテルでの研和後に、実施例 202 の工程 F がその HCl 塩として得られた (5 mg, 50 %)。

+APCI MS (M+1)⁺ 494;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.90-7.15 (芳香族, m 連続, 9H), 5.31 (m, 0.5H), 5.15 (m, 0.5H), 2.86 (d, 0.5H), 2.77 (d, 0.5H), 1.60 (Me, m, 6H)。

【0544】

実施例 203

2-アミノ-N-{1(R)-ベンジルオキシメチル-2-[8a(S)-(4-フルオロベンジル)-7,7-ジメチル-6,8-ジオキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルプロピオンアミド

【0545】

10

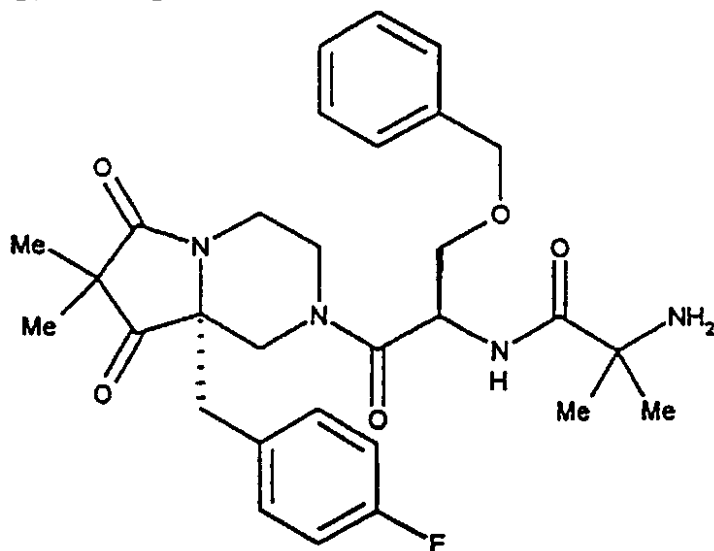
20

30

40

50

【化 1 1 6】



10

【0 5 4 6】

A. 8a-(4-フルオロベンジル)-7,7-ジメチル-6,8-ジオキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル：

実施例6の工程Dの化合物のDMSO(2mL)溶液に、NaH(鉱油中60%分散液, 33mg, 0.83ミリモル)を加え、ヨウ化メチル(0.017mL, 0.28ミリモル)を加え、その混合物を1時間攪拌後、追加部分のヨウ化メチル(0.017mL, 0.28ミリモル)を加えた。3日間攪拌後、その反応混合物を飽和水性重炭酸ナトリウムからEtOAcで抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン、次に1:1のEtOAc/ヘキサンを溶離剤として用いる精製により、実施例203の工程Aの化合物が得られた(20mg, 29%)。

+APCI MS (M-^tBu+1)⁺ 335, (M-BOC+1)⁺ 291;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 6.93 (芳香族, m, 4H), 4.40 (dd, 1H), 1.50 (BOC, s, 9H), 1.13 (Me, s, 3H), 0.26 (Me, s, 3H)。

20

30

【0 5 4 7】

B. 8a-(4-フルオロベンジル)-7,7-ジメチルテトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6,8-ジオン：

実施例203の工程Aの化合物(20mg, 0.061ミリモル)を、一般的な手順Cで記載のように脱保護して、実施例203の工程Bの第二アミンをHCl塩として得た(17mg, 85%)。

+APCI MS (M+1)⁺ 291;

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7.04 (芳香族, m, 4H), 4.56 (dd, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.16 (Me, s, 3H), 0.16 (Me, s, 3H)。

40

【0 5 4 8】

C. (1-{1(R)-ベンジルオキシメチル-2-[8a(S)-(4-フルオロベンジル)-7,7-ジメチル-6,8-ジオキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル]-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：

実施例203の工程Bの化合物(17mg, 0.052ミリモル)、実施例2の工程Iの酸(24mg, 0.062ミリモル)およびEt₃N(0.036mL, 0.26ミリモル)の0℃のEtOAc(0.5mL)中溶液に、PPAA(EtOAc中50%溶液, 0.88mL, 2.10ミリモル)を加えた。3時間後、その反応混合物を飽和水性重

50

炭酸ナトリウムから E t O A c で抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (M g S O₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン、次に 1 : 1 の E t O A c / ヘキサンを溶離剤として用いる精製により、実施例 203 の工程 C のより小さい極性の異性体 (4 m g, 28%)、続いてより大きい極性の異性体 (6 m g, 43%) が得られた。

実施例 203 の工程 C のより小さい極性の異性体：

+ A P c I MS (M - B O C + 1)⁺ 553 ;

¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) δ : 7.40 - 6.80 (芳香族, m 連続, 9 H), 4.85 (d, 1 H), 4.47 (A b_q, 2 H), 2.51 (d, 1 H), 1.12 (Me, s, 3 H), 0.24 (Me, s, 3 H)。

10

より大きい極性の異性体：

+ A P c I MS (M - B O C + 1)⁺ 553 ;

¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) δ : 7.35 - 6.50 (芳香族, m 連続, 9 H), 4.85 (d, 1 H), 4.45 (1 / 2 A b_q, 1 H), 4.42 (1 / 2 A b_q, 1 H), 2.87 (d, 1 H), 2.45 (d, 1 H), 1.08 (Me, s, 3 H), 0.15 (Me, s, 3 H)。

【0549】

D. 2-アミノ-N- { 1 (R) -ベンジルオキシメチル-2- [8 a (S) - (4-フルオロベンジル) -7, 7-ジメチル-6, 8-ジオキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-オキソエチル } -2-メチルプロピオンアミド：

20

実施例 203 の工程 C の化合物 (4 m g, 0.006 ミリモル) を、一般的な手順 C で記載のように脱保護して、エーテルでの研和後に、実施例 201 の工程 F の化合物をその H C l 塩として得た (3 m g, 83%)。

+ A P c I MS (M + 1)⁺ 553 ;

¹H NMR (400 MHz, C D₃ O D) δ : 7.40 - 6.90 (芳香族, m 連続, 9 H), 5.16 (t, 1 H), 4.69 (d, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 2.85 (t, 1 H), 1.56 (a l a Me, s, 6 H), 1.12 (Me, s, 3 H), 0.20 (Me, s, 3 H)。

【0550】

次の略語および記号を下の表で用いる。

30

略語：

Me - メチル

Et - エチル

Ph - フェニル

Py r - ピリジル

c - P r - シクロプロピル

A = 質量分析法は⁻ A P c I である

B = 質量分析法は P B である

C = 質量分析法は⁺ A P c I である

【0551】

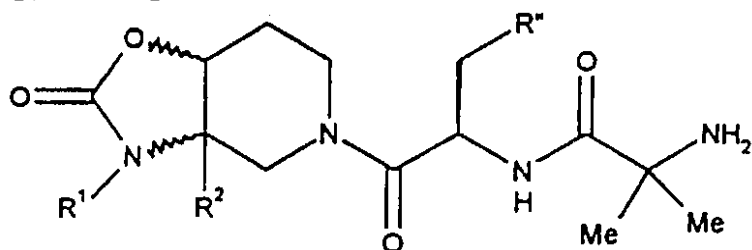
40

実施例 204 ~ 206

実施例 204 ~ 206 の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例 9 について記載の手順と同様に合成した。

【0552】

【化 1 1 7】



【 0 5 5 3】

【表 1 3】

実施例	R ²	R ¹	R ³	異性体	MS
204	Me	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2	510 ^c
205	Et	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2	524 ^c
206	Et	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d3,4	524 ^c

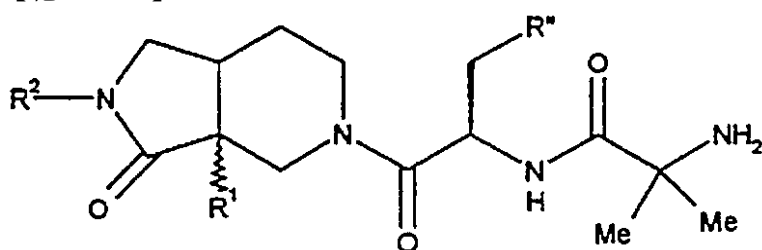
【 0 5 5 4】

実施例 2 0 7 ~ 2 3 0

実施例 2 0 7 ~ 2 3 0 の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例 2 0 0 について記載の手順と同様に合成した。

【 0 5 5 5】

【化 1 1 8】



【 0 5 5 6】

【表 1 4 - 1】

実施例	R ²	R ¹	R ³	異性体	MS
207	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d1	507 ^c
208	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d2	507 ^c
209	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d4	507 ^c
210	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d3,4	507 ^c
211	c-Pr	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d1,2	533 ^c

【 0 5 5 7】

10

20

30

40

【表 1 4 - 2】

212	c-Pr	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d3	533 ^c
213	c-Pr	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d3,4	533 ^c
214	Et	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d1,2	521 ^c
215	Et	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d3,4	521 ^c
216	Me	CH ₂ -4-F-Ph	OCH ₂ Ph	d3,4	525 ^c
217	Me	CH ₂ -4-F-Ph	OCH ₂ Ph	d1,2	525 ^c
218	CF ₃ CH ₂	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d3	575 ^c
219	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -4-F-Ph	OCH ₂ Ph	d3,4	593 ^c
220	CF ₃ CH ₂	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d4	575 ^c
221	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -4-F-Ph	OCH ₂ Ph	d1,2	593 ^c
222	CF ₃ CH ₂	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d1,2	575 ^c
223	Et	CH ₂ -4-F-Ph	OCH ₂ Ph	d1,2	539 ^c
224	Et	CH ₂ -4-F-Ph	OCH ₂ Ph	d3	539 ^c
225	Et	CH ₂ -4-F-Ph	OCH ₂ Ph	d4	539 ^c
226	Bn	CH ₂ -4-F-Ph	OCH ₂ Ph	d1,2,3,4	601 ^c
227	Me	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2	508 ^e
228	Et	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2	522 ^e
229	H	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d1,2	493 ^c
230	H	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d3,4	493 ^c

【 0 5 5 8】

実施例 2 3 1

実施例 2 3 1 の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例 2 0 3 について記載の手順と同様に合成した。

【 0 5 5 9】

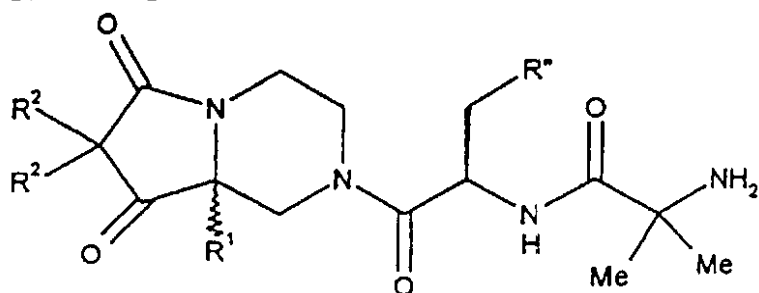
10

20

30

40

【化 1 1 9】



【 0 5 6 0】

10

【表 1 5】

実施例	R ²	R ¹	R ^{''}	異性体	MS
231	Me	CH ₂ -2-F-Ph	OCH ₂ Ph	d2	553 ^c

【 0 5 6 1】

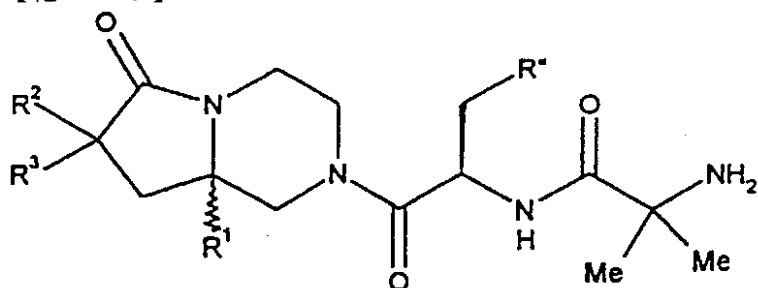
実施例 2 3 2 ~ 2 3 8

実施例 2 3 2 ~ 2 3 8 の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例 2 0 1 および 2 0 2 について記載の手順と同様に合成した。

20

【 0 5 6 2】

【化 1 2 0】



30

【 0 5 6 3】

【表 1 6】

実施例	R ²	R ³	R ¹	R ^{''}	異性体	MS
232	H	H	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d1	493 ^c
233	H	H	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d2	493 ^c
234	H	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d2	507 ^c
235	H	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d3	507 ^c
236	H	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d4	507 ^c
237	Me	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d1	521 ^c
238	Me	Me	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d2	521 ^c

40

【 0 5 6 4】

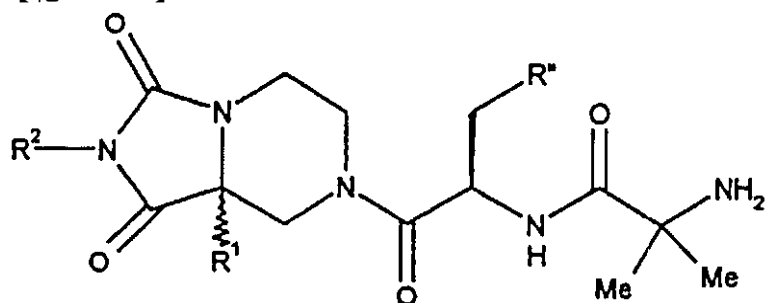
実施例 2 3 9 ~ 2 4 0

50

実施例 239～240 の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例 199 について記載の手順と同様に合成した。

【0565】

【化121】



10

【0566】

【表17】

実施例	R'	R ¹	R''	異性体	MS
239	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -2-Pyr	CH=CH-2,4-ジ-F-Ph	d1	622 ^c
240	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -2-Pyr	CH=CH-4-Cl-Ph	d1	620 ^c

20

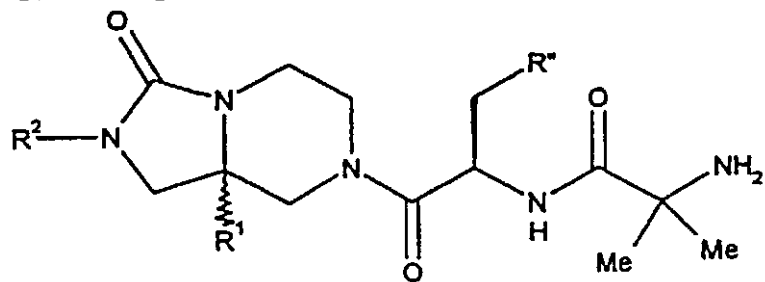
【0567】

実施例 241～251

実施例 241～251 の化合物は、適当な出発物質を用いて、実施例 2、197 および 198 について記載の手順と同様に合成した。

【0568】

【化122】



30

【0569】

【表 18】

実施例	R ²	R ¹	R''	異性体	MS
241	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	OCH ₂ Ph	d1,2	612 ^c
242	CH ₂ Ph	CH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	OCH ₂ Ph	d1	620 ^c
243	CH ₂ Ph	CH ₂ -2,4-ジ-F-Ph	OCH ₂ Ph	d2	620 ^c
244	CF ₃ CH ₂	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d1	576 ^c
245	CF ₃ CH ₂	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d2	576 ^c
246	CF ₃ CH ₂	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d1	577 ^c
247	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d1	584 ^c
248	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	OCH ₂ Ph	d2	584 ^c
249	Me	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2	509 ^c
250	Et	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2	523 ^c
251	Bn	CH ₂ -2-Pyr	OCH ₂ Ph	d1,2	585 ^c

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4453	A 6 1 K 31/4453	
A 6 1 K 31/4535	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/4725	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/4985	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/565	A 6 1 K 31/565	
A 6 1 K 31/663	A 6 1 K 31/663	
A 6 1 K 38/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 38/22	A 6 1 P 3/02	
A 6 1 K 38/27	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 3/02	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 5/06	
A 6 1 P 3/08	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 5/06	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 7/00	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 43/00	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 P 25/20	C 0 7 D 498/04	1 0 2
A 6 1 P 43/00	A 6 1 K 37/32	
C 0 7 D 498/04	A 6 1 K 37/24	
	A 6 1 K 37/36	

(74)代理人 100092886

弁理士 村上 清

(72)発明者 カーピノ, フィリップ・アルバート

アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 4 0, グロートン, メリディアン・ストリート 5 0, ナンバー 2

(72)発明者 グリフィス, デーヴィッド・アンドリュー

アメリカ合衆国コネチカット州0 6 4 7 5, オールド・セイブルック, バーリー・ヒル・ロード 1 0

(72)発明者 レフカー, ブルース・アレン

アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 3 5, ゲールズ・フェリー, イーグル・リッジ・ドライブ 2 1

審査官 内藤 伸一

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C 0 7 K 5 / 0 6 2

A 6 1 K 3 1 / 1 3 8

A 6 1 K 3 1 / 4 0

A 6 1 K 3 1 / 4 1 6 8

A61K 31/4174
A61K 31/4439
A61K 31/4453
A61K 31/4535
A61K 31/4725
A61K 31/4985
A61K 31/565
A61K 31/663
A61K 38/00
A61K 38/22
A61K 38/22
A61K 38/27
A61K 45/00
C07D498/04
CA (STN)
REGISTRY (STN)
WPIDS (STN)