

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-534558

(P2008-534558A)

(43) 公表日 平成20年8月28日 (2008. 8. 28)

|                                      |                      |             |
|--------------------------------------|----------------------|-------------|
| (51) Int. Cl.                        | F I                  | テーマコード (参考) |
| <b>C 0 7 D 413/12 (2006. 01)</b>     | C 0 7 D 413/12 C S P | 4 C 0 6 3   |
| <b>A 6 1 K 31/538 (2006. 01)</b>     | A 6 1 K 31/538       | 4 C 0 8 6   |
| <b>A 6 1 P 9/12 (2006. 01)</b>       | A 6 1 P 9/12         |             |
| <b>A 6 1 P 9/04 (2006. 01)</b>       | A 6 1 P 9/04         |             |
| <b>A 6 1 P 27/06 (2006. 01)</b>      | A 6 1 P 27/06        |             |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 166 頁) 最終頁に続く |                      |             |

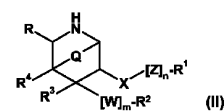
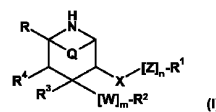
|               |                              |          |                                     |
|---------------|------------------------------|----------|-------------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2008-503525 (P2008-503525) | (71) 出願人 | 506250206                           |
| (86) (22) 出願日 | 平成18年3月30日 (2006. 3. 30)     |          | シュペーデル・エクスペリメンタ・アーゲー                |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成19年11月27日 (2007. 11. 27)   |          | —                                   |
| (86) 国際出願番号   | PCT/EP2006/061197            |          | S P E E D E L E X P E R I M E N T A |
| (87) 国際公開番号   | W02006/103277                |          | A G                                 |
| (87) 国際公開日    | 平成18年10月5日 (2006. 10. 5)     |          | スイス国、ツェーハー—4 1 2 3 アルシ              |
| (31) 優先権主張番号  | 60/666, 556                  |          | ュヴィル、ゲヴェルベシュトラーセ 1 4                |
| (32) 優先日      | 平成17年3月31日 (2005. 3. 31)     | (74) 代理人 | 100078662                           |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          | 弁理士 津国 肇                            |
| (31) 優先権主張番号  | 60/750, 853                  | (74) 代理人 | 100113653                           |
| (32) 優先日      | 平成17年12月16日 (2005. 12. 16)   |          | 弁理士 東田 幸四郎                          |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      | (74) 代理人 | 100116919                           |
|               |                              |          | 弁理士 齋藤 房幸                           |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピペリジン置換体

(57) 【要約】

明細書の詳細における説明のように定義される置換基を有する一般式 (I) および (I I) で示される新規なピペリジン置換体が開示される。これらの化合物は、特にレニン阻害剤として適切であり、強い活性を有する。

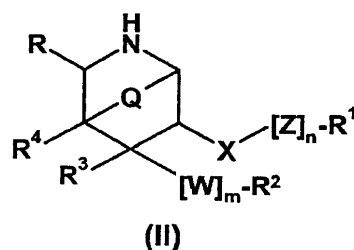
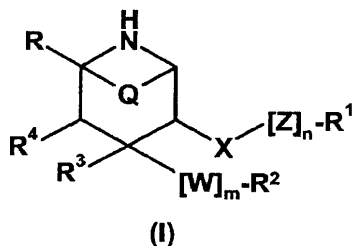


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (I) または (II) :

## 【化 1】



10

[式中、

R は、C<sub>2</sub> ~ 8 - アルケニル、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル、C<sub>2</sub> ~ 8 - アルキニル、C<sub>0</sub> ~ 8 - アルキル-カルボニル-アミノ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル、C<sub>3</sub> ~ 8 - シクロアルキル-C<sub>0</sub> ~ 8 - アルキル、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル-スルホニル-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル、場合により N-モノまたは N, N-ジ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル化されたカルバモイル-C<sub>0</sub> ~ 8 - アルキル、場合により O-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル化されたカルボキシル-C<sub>0</sub> ~ 8 - アルキル、場合により N および / または N' モノ、ジ、もしくはトリ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル化されたウレイド-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキルあるいはヘテロシクリルカルボニル-C<sub>0</sub> ~ 8 - アルキルであり、これらの基はそれぞれ置換されていてもよく、好ましくは 1 ~ 4 の C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシカルボニル-(N-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル)-アミノ、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル-カルボニル-(N-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル)-アミノ、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル-スルファニル、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル-スルフィニル、場合により一つもしくは 2 つのアリールまたは C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシ基で置換されたアリール-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシ、場合により一つもしくは 2 つのアリールまたは C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシ基で置換されたアリール、アリール-アミノ、シアノ、C<sub>3</sub> ~ 8 - シクロアルコキシ、ハロゲン、ヘテロシクリル-C<sub>0</sub> ~ 8 - アルキル、ヘテロシクリル-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシ、ヘテロシクリル-C<sub>0</sub> ~ 8 - アルキル-アミノ、ヘテロシクリル-カルボニル、ヒドロキシル、場合により N-モノまたは N, N-ジ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル化されたアミノ、場合により N-モノまたは N, N-ジ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル化されたカルバモイル-C<sub>0</sub> ~ 8 - アルキル、場合により N-モノまたは N, N-ジ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル化されたカルバモイルオキシ、場合により N-モノまたは N, N-ジ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル化されたスルファモイル、場合により N-アリール化または N-ヘテロシクリル-置換されたカルバモイル、オキソ、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルで置換されており；

20

30

R<sup>1</sup> は、アリールまたはヘテロシクリルであり；

R<sup>2</sup> は、アセナフチル、シクロヘキシル、ジアジニル、フリル、イミダゾリル、ナフチル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニル、ピラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、オキソピリジニル、テトラゾリル、チエニルまたはトリアゾリルであり、これらの基はそれぞれ、1 ~ 3 の C<sub>1</sub> ~ 8 - アルカノイルオキシ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル、C<sub>2</sub> ~ 8 - アルケニルオキシ、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシカルボニルオキシ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル、カルボキシ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキルスルファニル、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキルスルファニル、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキルスルファニル-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキルスルファニル-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキルスルファニル-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル、シアノ、シアノ-C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル

40

50

、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシ- $C_0 \sim 6$ -アルキル- $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ヒドロキシル、オキシド、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチル基、あるいは $C_1 \sim 8$ -アルキレンジオキシ基、および/または $L_1-T_1-L_2-T_2-L_3-T_3-L_4-T_4-L_5-U$ 基で置換されていてもよく；

$L_1$ 、 $L_2$ 、 $L_3$ 、 $L_4$ および $L_5$ は、それぞれ独立に結合、 $C_1 \sim 8$ -アルキレン、 $C_2 \sim 8$ -アルケニレンもしくは $C_2 \sim 8$ -アルキニレン、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルケンであるか、あるいは存在せず；

$T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ および $T_4$ はそれぞれ独立に

(a) 結合であるか、または存在しないか、あるいは下記基

(b)  $-CH(OH)-$

(c)  $-CH(OR^6)-$

(d)  $-CH(NR^5R^6)-$

(e)  $-CO-$

(f)  $-CR^7R^8-$

(g)  $-O-$ または $-NR^6-$

(h)  $-S(O)_{0 \sim 2}-$

(i)  $-SO_2NR^6-$

(j)  $-NR^6SO_2-$

(k)  $-CONR^6-$

(l)  $-NR^6CO-$

(m)  $-O-CO-$

(n)  $-CO-O-$

(o)  $-O-CO-O-$

(p)  $-O-CO-NR^6-$

(q)  $-N(R^6)-CO-N(R^6)-$

(r)  $-N(R^6)-CO-O-$

(s) ピロリジニレン、ピペリジニレンまたはピペラジニレン

(t)  $-C(R^{11})(R^{12})-$

のいずれかであり、

ここで、(b)～(t)から始まる結合は、結合がヘテロ原子から始まる場合には隣接する基の飽和または芳香族炭素原子に至り、そうでない場合には2つより多い(b)～(f)基、3つの(g)～(h)基および一つの(i)～(t)基が存在し；

$R^3$ は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシまたは $C_2 \sim 8$ -アルケニルオキシであり；

$R^4$ は、水素、 $C_2 \sim 8$ -アルケニル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルキル、場合により $(N-C_1 \sim 8$ -アルキル)- $C_1 \sim 8$ -アルコキシカルボニル-アミノ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、場合により $(N-C_1 \sim 8$ -アルキル)- $C_1 \sim 8$ -アルキルカルボニル-アミノ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、場合により $(N$ -モノ-または $N$ ， $N$ -ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル)-アミノ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、ベンジル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキルオキシ、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキルオキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、ヘテロシクリル- $C_0 \sim 8$ -アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、オキシまたは $R^{4a}-Z_1-X_1$ -基であり、ここで $R^{4a}$ は、

(a)  $H-$

(b)  $C_1 \sim 8$ -アルキル-

(c)  $C_2 \sim 8$ -アルケニル-

10

20

30

40

50

- (d) ヒドロキシ-C<sub>1</sub> ~ 8 -アルキル-
- (e) ポリヒドロキシ-C<sub>1</sub> ~ 8 -アルキル-
- (f) C<sub>1</sub> ~ 8 -アルキル-O-C<sub>1</sub> ~ 8 -アルキル-
- (g) アリール-
- (h) ヘテロシクリル-
- (i) アリールアルキル-
- (j) ヘテロシクリルアルキル-
- (k) アリールオキシアルキル-
- (l) ヘテロシクリルオキシアルキル-
- (m) (R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>) N-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> ~ 3 -
- (n) (R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>) N-
- (o) C<sub>1</sub> ~ 8 -アルキル-S(O)<sub>0</sub> ~ 2 -
- (p) アリール-S(O)<sub>0</sub> ~ 2 -
- (q) ヘテロシクリル-S(O)<sub>0</sub> ~ 2 -
- (r) HO-SO<sub>3</sub>-またはこの塩
- (s) H<sub>2</sub>N-C(NH)-NH-
- (t) NC-

10

であり、(n) ~ (t) から始まる結合は、隣接する基の炭素原子に至り、結合がヘテロ原子から始まる場合にはこの炭素原子は飽和されており；

Z<sup>1</sup> は、

20

- (a) 結合であるか、存在しないか、または下記基
- (b) -C<sub>1</sub> ~ 8 -アルキレン-
- (c) -C<sub>2</sub> ~ 8 -アルケニレン-
- (d) -O-, -N(R<sup>1 1</sup>)-, -S(O)<sub>0</sub> ~ 2 -
- (e) -CO-
- (f) -O-CO-
- (g) -O-CO-O-
- (h) -O-CO-N(R<sup>1 1</sup>)-
- (i) -N(R<sup>1 1</sup>)-CO-O-
- (j) -CO-N(R<sup>1 1</sup>)-
- (k) -N(R<sup>1 1</sup>)-CO-
- (l) -N(R<sup>1 1</sup>)CO-N(R<sup>1 1</sup>)-
- (m) -CH(OR<sup>9</sup>)-

30

のいずれかであり、(d) および (f) ~ (m) から始まる結合は、隣接する基の炭素原子に至り、結合がヘテロ原子から始まる場合にはこの炭素原子は飽和されており；

X<sup>1</sup> は、

- (a) 結合であるか、存在しないか、または下記基
- (b) -O-
- (c) -N(R<sup>1 1</sup>)-
- (d) -S(O)<sub>0</sub> ~ 2 -
- (e) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> ~ 3 -

40

のいずれかであり；

あるいは式 (I) 中の R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、共に結合であり；

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、それぞれ独立に、水素、C<sub>1</sub> ~ 8 -アルキル、C<sub>2</sub> ~ 8 -アルケニル、アリール-C<sub>1</sub> ~ 8 -アルキルもしくはアシルであり、またはそれらが結合されている窒素原子と共に5-もしくは6-員ヘテロ環であり、これは追加の窒素、酸素もしくは硫黄原子または-SO-もしくは-SO<sub>2</sub>-基を含んでもよく、追加の窒素原子は場合によりC<sub>1</sub> ~ 8 -アルキル基で置換されてもよく；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、それらが結合されている炭素原子と共に、一つまたは2つの-O-もしくは-S-原子または-SO-もしくは-SO<sub>2</sub>-基を有しても良い3~7-員環で

50

あり；

$R^9$  は、水素、 $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、アシルまたはアリールアルキルであり；

$R^{10}$  は、カルボキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキルまたは水素であり；

$R^{11}$  は、水素または $C_{1 \sim 8}$ -アルキルであり；

$R^{12}$  は、水素または $C_{1 \sim 8}$ -アルキルであり；

Q は、エチレンもしくは存在せず（式（I））、またはエチレンもしくはメチレン（式（II））であり；

U は、水素、 $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、シアノ、場合により置換された $C_{3 \sim 8}$ -シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；

W は、酸素または硫黄であり；

X は、結合、酸素または硫黄であり、あるいは $>CH-R^{11}$ 、 $>CHOR^9$ 、 $-O-CO-$ 、 $>CO$ 、 $>C=NO R^{10}$ 、 $-O-CHR^{11}$ または $-O-CHR^{11}-CO-NR^9$ 基であり、酸素または硫黄原子から始まる結合は、Z基の飽和炭素原子または $R^1$ に至り；

Z は、 $C_{1 \sim 8}$ -アルキレン、 $C_{2 \sim 8}$ -アルケニレン、ヒドロキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルキリデン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-O-alk-$ 、 $-S-alk-$ 、 $-alk-O-$ 、 $-alk-S-$ または $-alk-NR^9$ であり、alkは $C_{1 \sim 8}$ -アルキレンであり；ここで

(a) Zが $-O-$ または $-S-$ である場合、Xは $>CH-R^{11}$ であり、 $R^2$ が $L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U$ 置換基を含んでいるか、あるいは $R^4$ が上記に定義の水素以外の置換基であり；

(b) Zが $-O-alk-$ または $-S-alk-$ である場合、Xは $>CH-R^{11}$ であり；および

(c) Xが結合である場合、Zは $C_{2 \sim 8}$ -アルケニレン、 $-alk-O-$ または $-alk-S-$ であり；

m は、0 または 1 であり；

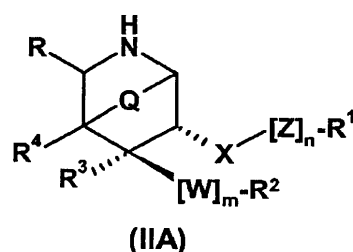
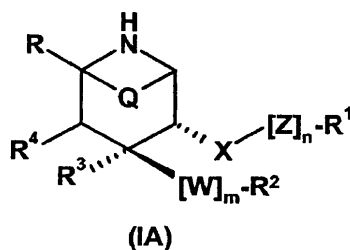
n は、0 または 1 である]

で示される化合物またはその塩もしくはプロドラッグ、あるいは一つまたはそれ以上の原子がそれらの安定な非放射性同位元素で置き換えられている化合物。

【請求項 2】

一般式（IA）または（IIA）：

【化 2】



〔式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、Q、W、X、Z、n および m はそれぞれ請求項 1 記載の式（I）または（II）に定義された通りである〕で示される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 記載の化合物であって、

R は、 $C_{2 \sim 8}$ -アルケニル、 $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、 $C_{2 \sim 8}$ -アルキニル、 $C_{0 \sim 8}$ -アルキル-カルボニル-アミノ- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、 $C_{3 \sim 8}$ -シクロアルキル-C

$C_0 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル-スルホニル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、場合により N-モノまたは N、N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたカルバモイル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、場合により O- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたカルボキシル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、場合により N および/または N'-モノ-、ジ-、もしくはトリ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたウレイド- $C_0 \sim 8$ -アルキルあるいはヘテロシクリルカルボニル- $C_0 \sim 8$ -アルキルであり、これらの基はそれぞれ置換されていてもよく、好ましくは 1~4 の  $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシカルボニル- (N- $C_1 \sim 8$ -アルキル)-アミノ、 $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル-カルボニル- (N- $C_1 \sim 8$ -アルキル)-アミノ、 $C_1 \sim 8$ -アルキル-スルファニル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル-スルフィニル、場合により一つもしくは 2 つのアリールまたは  $C_1 \sim 8$ -アルコキシ基で置換されたアリール- $C_0 \sim 8$ -アルコキシ、場合により一つもしくは 2 つのアリールまたは  $C_1 \sim 8$ -アルコキシ基で置換されたアリール、アリール-アミノ、シアノ、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルコキシ、ハロゲン、ヘテロシクリル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、ヘテロシクリル- $C_0 \sim 8$ -アルコキシ、ヘテロシクリル- $C_0 \sim 8$ -アルキル-アミノ、ヘテロシクリル-カルボニル、ヒドロキシル、場合により N-モノまたは N、N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたアミノ、場合により N-モノまたは N、N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたカルバモイル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、場合により N-モノまたは N、N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたカルバモイルオキシ、場合により N-モノまたは N、N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたスルファモイル、場合により N- $C_1 \sim 8$ -アルキル化された、N-アリール化されたまたは N-ヘテロシクリル-置換されたカルバモイル、オキソ、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルで置換されており；

$R^1$  は、アリールまたはヘテロシクリルであり；

$R^2$  は、フェニル、シクロヘキシル、テトラゾリル、ナフチルまたはアセナフチルであり、これらの基はそれぞれ、非置換であるか、あるいは置換されていてもよく、好ましくは 1~3 の  $C_1 \sim 8$ -アルカノイルオキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_2 \sim 8$ -アルケニルオキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシカルボニルオキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル、カルボキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルキル、シアノ、シアノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシ- $C_0 \sim 6$ -アルキル- $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ヒドロキシル、オキシド、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチル基、あるいは  $C_1 \sim 8$ -アルキレンジオキシ基、および/または  $L_1-T_1-L_2-T_2-L_3-T_3-L_4-T_4-L_5-U$  基で置換されていてもよく；あるいはナフチルまたはアセナフチルであり；

$L_1$ 、 $L_2$ 、 $L_3$ 、 $L_4$  および  $L_5$  は、それぞれ独立に結合、 $C_1 \sim 8$ -アルキレン、 $C_2 \sim 8$ -アルケニレンもしくは  $C_2 \sim 8$ -アルキニレン、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルケンであるか、あるいは存在せず；

$T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$  および  $T_4$  は、それぞれ独立に

(a) 結合であるか、または存在しないか、あるいは下記基

(b)  $-CH(OH)-$

(c)  $-CH(OR^6)-$

(d)  $-CH(NR^5R^6)-$

(e)  $-CO-$

10

20

30

40

50

- (f)  $-C R^7 R^8-$   
 (g)  $-O-$ または $-N R^6-$   
 (h)  $-S(O)_{0 \sim 2}-$   
 (i)  $-S O_2 N R^6-$   
 (j)  $-N R^6 S O_2-$   
 (k)  $-C O N R^6-$   
 (l)  $-N R^6 C O-$   
 (m)  $-O-C O-$   
 (n)  $-C O-O-$   
 (o)  $-O-C O-O-$   
 (p)  $-O-C O-N R^6-$   
 (q)  $-N(R^6)-C O-N(R^6)-$   
 (r)  $-N(R^6)-C O-O-$   
 (s) ピロリジニレン、ピペリジニレンまたはピペラジニレン  
 (t)  $-C(R^{11})(R^{12})-$

10

のいずれかであり、

ここで、(b)～(t)から始まる結合は、結合がヘテロ原子から始まる場合には隣接する基の飽和または芳香族炭素原子に至り、そうでない場合には2つより多い(b)～(f)基、3つの(g)～(h)基および一つの(i)～(t)基が存在し；

20

$R^3$ は、水素、ヒドロキシル、 $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシまたは $C_{2 \sim 8}$ -アルケニルオキシであり；

$R^4$ は、水素、 $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、場合により(N- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル)- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシカルボニル-アミノ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ、場合により(N- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル)- $C_{1 \sim 8}$ -アルキルカルボニル-アミノ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ、場合により(N-モノ-またはN, N-ジ- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{3 \sim 8}$ -シクロアルキルオキシ、 $C_{3 \sim 8}$ -シクロアルキルオキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ、ヘテロシクリル- $C_{0 \sim 8}$ -アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ、ヒドロキシ、オキソまたはヒドロキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシであり；

30

$R^5$ および $R^6$ は、それぞれ独立に、水素、 $C_{1 \sim 8}$ -アルキルもしくはアシルであり、または、それらが結合されている窒素原子と共に5-もしくは6-員ヘテロ環であり、追加の窒素、酸素もしくは硫黄原子を含んでも良く；

$R^7$ および $R^8$ は、それらが結合されている炭素原子と共に3～7-員環であり、一つまたは2つの-O-もしくは-S-原子を有しても良く；

$R^9$ は、水素、 $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、アシルまたはアリールアルキルであり；

Uは、水素、 $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、 $C_{3 \sim 8}$ -シクロアルキル、シアノ、アリールまたはヘテロシクリルであり；

Qは、エチレンもしくは存在せず(式(I))、またはエチレンもしくはメチレン(式(II))であり；

40

Xは、結合、酸素、硫黄、あるいは $>C H R^{11}$ 、 $>C H O R^9$ 、 $-O-C O-$ 、 $>C O$ または $-O-C H-R^{11}-C O-N R^9$ -基であり；

Wは、 $R^3$ が水素である場合、酸素または硫黄であり；

Zは、 $C_{1 \sim 8}$ -アルキレンまたは $-a l k-O-$ であり；

ここで、Xが結合である場合、Zは $-a l k-O-$ であり；

nは、0または1であり；

mは、0または1である]

である化合物またはその薬剤学的に使用可能な塩。

#### 【請求項4】

請求項1～3のいずれか一項記載の化合物であって、 $R^2$ が、 $C_{2 \sim 8}$ -アルケニルオ

50

キシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル-アミノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル-スルファニル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルホニル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシ- $C_0 \sim 6$ -アルキル- $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_1 \sim 8$ -アルキルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ハロゲン、ヘテロシクリル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ、ヘテロシクリル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $N$ -(ハローフェニル)ピロリジニルオキシ、 $N$ -(ハローフェニル)ピロリジニルオキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシベンジルオキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシフェノキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシフェニル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、ハロベンジルオキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、ハロフェノキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、ハロフェノキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ハロフェノキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ハロフェニル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシまたは $C_1 \sim 8$ -アルキルベンジルオキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシによりそれぞれ置換されるフェニルまたはハロフェニルであって、少なくとも一つの置換基が、 $R^2$ から分子の他の部分への結合に対してパラ位にある化合物。

10

20

30

40

50

#### 【請求項 5】

$m$ が0である、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。

#### 【請求項 6】

請求項1～5のいずれか一項記載の式(I)、(IA)、(II)または(IIA)で示される化合物を含む医薬製剤。

#### 【請求項 7】

高血圧、心不全、緑内障、心筋梗塞、腎不全、再狭窄または脳卒中の治療または予防における、請求項1～5のいずれか一項記載の式(I)、(IA)、(II)または(IIA)で示される化合物の使用。

#### 【請求項 8】

医薬、好ましくは高血圧、心不全、緑内障、心筋梗塞、腎不全、再狭窄または脳卒中の治療または予防のための医薬の製造のための、請求項1～5のいずれか一項記載の式(I)、(IA)、(II)または(IIA)で示される化合物の使用。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、新規なピペリジン置換体、これらの製造方法および医薬、特にレニン阻害剤としてのこれらの使用に関する。

#### 【0002】

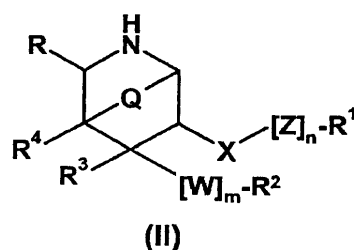
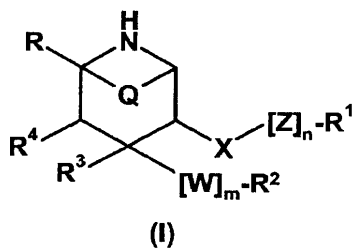
ピペリジン誘導体の医薬としての使用は、例えば、WO97/09311に開示されている。しかしながら、特にレニン阻害については、極めて強力な活性成分が未だなお必要とされている。これに関しては、薬物速度論的特性の改善が中心となっている。より高いバイオアベイラビリティに向けられているこれらの特性は、例えば、吸収、代謝的安定性、溶解性または脂溶性である。

#### 【0003】

本発明は、従って、一般式 (I) および (II) で示されるピペリジン置換体：

【0004】

【化3】



10

【0005】

[式中、

Rは、C<sub>2</sub>～8-アルケニル、C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>2</sub>～8-アルキニル、C<sub>0</sub>～8-アルキル-カルボニル-アミノ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>3</sub>～8-シクロアルキル-C<sub>0</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルキル-スルホニル-C<sub>1</sub>～8-アルキル、場合によりN-モノまたはN、N-ジ-C<sub>1</sub>～8-アルキル化されたカルバモイル-C<sub>0</sub>～8-アルキル、場合によりO-C<sub>1</sub>～8-アルキル化されたカルボキシル-C<sub>0</sub>～8-アルキル、場合によりNおよび/またはN'モノ-、ジ-、もしくはトリ-C<sub>1</sub>～8-アルキル化されたウレイド-C<sub>1</sub>～8-アルキルあるいはヘテロシクリルカルボニル-C<sub>0</sub>～8-アルキルであり、これらの基はそれぞれ置換されていてもよく、好ましくは1～4のC<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシカルボニル-(N-C<sub>1</sub>～8-アルキル)-アミノ、C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルキル-カルボニル-(N-C<sub>1</sub>～8-アルキル)-アミノ、C<sub>1</sub>～8-アルキル-スルファニル、C<sub>1</sub>～8-アルキル-スルフィニル、場合により一つもしくは2つのアリールまたはC<sub>1</sub>～8-アルコキシ基で置換されたアリール-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、場合により一つもしくは2つのアリールまたはC<sub>1</sub>～8-アルコキシ基で置換されたアリール、アリール-アミノ、シアノ、C<sub>3</sub>～8-シクロアルコキシ、ハロゲン、ヘテロシクリル-C<sub>0</sub>～8-アルキル、ヘテロシクリル-C<sub>0</sub>～8-アルコキシ、ヘテロシクリル-C<sub>0</sub>～8-アルキル-アミノ、ヘテロシクリル-カルボニル、ヒドロキシル、場合によりN-モノまたはN、N-ジ-C<sub>1</sub>～8-アルキル化されたアミノ、場合によりN-モノまたはN、N-ジ-C<sub>1</sub>～8-アルキル化されたカルバモイル-C<sub>0</sub>～8-アルキル、場合によりN-モノまたはN、N-ジ-C<sub>1</sub>～8-アルキル化されたカルバモイルオキシ、場合によりN-モノまたはN、N-ジ-C<sub>1</sub>～8-アルキル化されたスルファモイル、場合によりN-アリール化またはN-ヘテロシクリル-置換されたカルバモイル、オキソ、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルで置換されており；

20

30

R<sup>1</sup>は、アリールまたはヘテロシクリルであり；

R<sup>2</sup>は、アセナフチル、シクロヘキシル、ジアジニル、フリル、イミダゾリル、ナフチル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、オキソピリジニル、テトラゾリル、チエニルまたはトリアゾリルであり、これらの基はそれぞれ、1～3のC<sub>1</sub>～8-アルカノイルオキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>2</sub>～8-アルケニルオキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシカルボニルオキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルキル、カルボキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキルスルファニル、C<sub>1</sub>～8-アルキルスルファニル、C<sub>1</sub>～8-アルキルスルファニル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルキルスルファニル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルキルスルファニル-C<sub>1</sub>～8-アルキル、シアノ、シアノ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>3</sub>～8-シクロアルキル-C<sub>0</sub>～6-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～6

40

50

－アルコキシ－ $C_0 \sim 6$ －アルキル－ $C_3 \sim 8$ －シクロアルキル－ $C_0 \sim 6$ －アルコキシ－ $C_1 \sim 8$ －アルキル、 $C_3 \sim 8$ －シクロアルキル－ $C_0 \sim 6$ －アルコキシ－ $C_1 \sim 8$ －アルキル、ハロ－ $C_1 \sim 8$ －アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ－ $C_1 \sim 8$ －アルキル、ヒドロキシル、オキシド、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチル基、あるいは $C_1 \sim 8$ －アルキレンジオキシ基、および／または $L_1-T_1-L_2-T_2-L_3-T_3-L_4-T_4-L_5-U$ 基で置換されていてもよく；

$L_1$ 、 $L_2$ 、 $L_3$ 、 $L_4$ および $L_5$ は、それぞれ独立に結合、 $C_1 \sim 8$ －アルキレン、 $C_2 \sim 8$ －アルケニレンもしくは $C_2 \sim 8$ －アルキニレン、 $C_3 \sim 8$ －シクロアルケンであるか、あるいは存在せず；

$T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ および $T_4$ はそれぞれ独立に

10

(a) 結合であるか、または存在しないか、あるいは下記基

(b)  $-CH(OH)-$

(c)  $-CH(OR^6)-$

(d)  $-CH(NR^5R^6)-$

(e)  $-CO-$

(f)  $-CR^7R^8-$

(g)  $-O-$ または $-NR^6-$

(h)  $-S(O)_{0 \sim 2}-$

(i)  $-SO_2NR^6-$

(j)  $-NR^6SO_2-$

20

(k)  $-CONR^6-$

(l)  $-NR^6CO-$

(m)  $-O-CO-$

(n)  $-CO-O-$

(o)  $-O-CO-O-$

(p)  $-O-CO-NR^6-$

(q)  $-N(R^6)-CO-N(R^6)-$

(r)  $-N(R^6)-CO-O-$

(s) ピロリジニレン、ピペリジニレンまたはピペラジニレン

(t)  $-C(R^{11})(R^{12})-$

30

のいずれかであり、

ここで、(b)～(t)から始まる結合は、結合がヘテロ原子から始まる場合には隣接する基の飽和または芳香族炭素原子に至り、そうでない場合には2つより多い(b)～(f)基、3つの(g)～(h)基および一つの(i)～(t)基が存在し；

$R^3$ は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 8$ －アルコキシまたは $C_2 \sim 8$ －アルケニルオキシであり；

$R^4$ は、水素、 $C_2 \sim 8$ －アルケニル、 $C_1 \sim 8$ －アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ －アルコキシ－ $C_1 \sim 8$ －アルキル、 $C_1 \sim 8$ －アルコキシ－ $C_1 \sim 8$ －アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ －アルキル、場合により $(N-C_1 \sim 8$ －アルキル)－ $C_1 \sim 8$ －アルコキシカルボニル－アミノ－ $C_1 \sim 8$ －アルコキシ、場合により $(N-C_1 \sim 8$ －アルキル)－ $C_1 \sim 8$ －アルキルカルボニル－アミノ－ $C_1 \sim 8$ －アルコキシ、場合により $(N-$ モノーまたは $N$ ， $N$ －ジ－ $C_1 \sim 8$ －アルキル)－アミノ－ $C_1 \sim 8$ －アルコキシ、ベンジル、 $C_3 \sim 8$ －シクロアルキルオキシ、 $C_3 \sim 8$ －シクロアルキルオキシ－ $C_1 \sim 8$ －アルコキシ、ヘテロシクリル－ $C_0 \sim 8$ －アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ－ $C_1 \sim 8$ －アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ－ $C_1 \sim 8$ －アルコキシ－ $C_1 \sim 8$ －アルコキシ、ヒドロキシ－ $C_1 \sim 8$ －アルキル、オキソまたは $R^{4a}-Z_1-X_1$ 基であり、ここで $R^{4a}$ は、

40

(a)  $H-$

(b)  $C_1 \sim 8$ －アルキル－

(c)  $C_2 \sim 8$ －アルケニル－

(d) ヒドロキシ－ $C_1 \sim 8$ －アルキル－

50

- (e) ポリヒドロキシ-C<sub>1</sub> ~ 8-アルキル-
- (f) C<sub>1</sub> ~ 8-アルキル-O-C<sub>1</sub> ~ 8-アルキル-
- (g) アリール-
- (h) ヘテロシクリル-
- (i) アリールアルキル-
- (j) ヘテロシクリルアルキル-
- (k) アリールオキシアルキル-
- (l) ヘテロシクリルオキシアルキル-
- (m) (R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>)N-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> ~ 3-
- (n) (R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>)N-
- (o) C<sub>1</sub> ~ 8-アルキル-S(O)<sub>0</sub> ~ 2-
- (p) アリール-S(O)<sub>0</sub> ~ 2-
- (q) ヘテロシクリル-S(O)<sub>0</sub> ~ 2-
- (r) HO-SO<sub>3</sub>-またはこの塩
- (s) H<sub>2</sub>N-C(NH)-NH-
- (t) NC-

10

であり、(n) ~ (t) から始まる結合は、隣接する基の炭素原子に至り、結合がヘテロ原子から始まる場合にはこの炭素原子は飽和されており；

Z<sup>1</sup>は、

- (a) 結合であるか、存在しないか、または下記基
- (b) -C<sub>1</sub> ~ 8-アルキレン-
- (c) -C<sub>2</sub> ~ 8-アルケニレン-
- (d) -O-、-N(R<sup>1</sup> R<sup>1</sup>)-、-S(O)<sub>0</sub> ~ 2-
- (e) -CO-
- (f) -O-CO-
- (g) -O-CO-O-
- (h) -O-CO-N(R<sup>1</sup> R<sup>1</sup>)-
- (i) -N(R<sup>1</sup> R<sup>1</sup>)-CO-O-
- (j) -CO-N(R<sup>1</sup> R<sup>1</sup>)-
- (k) -N(R<sup>1</sup> R<sup>1</sup>)-CO-
- (l) -N(R<sup>1</sup> R<sup>1</sup>)-CO-N(R<sup>1</sup> R<sup>1</sup>)-
- (m) -CH(OR<sup>9</sup>)-

20

30

のいずれかであり、(d) および (f) ~ (m) から始まる結合は、隣接する基の炭素原子に至り、結合がヘテロ原子から始まる場合にはこの炭素原子は飽和されており；

X<sup>1</sup>は、

- (a) 結合であるか、存在しないか、または下記基
- (b) -O-
- (c) -N(R<sup>1</sup> R<sup>1</sup>)-
- (d) -S(O)<sub>0</sub> ~ 2-
- (e) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> ~ 3-

40

のいずれかであり；

あるいは式 (I) 中の R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、共に結合であり；

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、それぞれ独立に、水素、C<sub>1</sub> ~ 8-アルキル、C<sub>2</sub> ~ 8-アルケニル、アリール-C<sub>1</sub> ~ 8-アルキルもしくはアシルであり、またはそれらが結合されている窒素原子と共に5-もしくは6-員ヘテロ環であり、これは追加の窒素、酸素もしくは硫黄原子または-SO-もしくは-SO<sub>2</sub>-基を含んでもよく、追加の窒素原子は場合によりC<sub>1</sub> ~ 8-アルキル基で置換されてもよく；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、それらが結合されている炭素原子と共に、一つまたは2つの-O-もしくは-S-原子または-SO-もしくは-SO<sub>2</sub>-基を有しても良い3~7-員環であり；

50

$R^9$  は、水素、 $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、アシルまたはアリールアルキルであり；

$R^{10}$  は、カルボキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキルまたは水素であり；

$R^{11}$  は、水素または $C_{1 \sim 8}$ -アルキルであり；

$R^{12}$  は、水素または $C_{1 \sim 8}$ -アルキルであり；

Qは、エチレンもしくは存在せず（式（I））、またはエチレンもしくはメチレン（式（II））であり；

Uは、水素、 $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、シアノ、場合により置換された $C_{3 \sim 8}$ -シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；

Wは、酸素または硫黄であり；

Xは、結合、酸素または硫黄であり、あるいは $>CH-R^{11}$ 、 $>CHOR^9$ 、 $-O-CO-$ 、 $>CO$ 、 $>C=NO-R^{10}$ 、 $-O-CH-R^{11}$ または $-O-CH-R^{11}-CO-NR^9$ -基であり、酸素または硫黄原子から始まる結合は、Z基の飽和炭素原子または $R^1$ に至り；

Zは、 $C_{1 \sim 8}$ -アルキレン、 $C_{2 \sim 8}$ -アルケニレン、ヒドロキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルキリデン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-O-alk-$ 、 $-S-alk-$ 、 $-alk-O-$ 、 $-alk-S-$ または $-alk-NR^9-$ であり、alkは $C_{1 \sim 8}$ -アルキレンであり；ここで

(a) Zが $-O-$ または $-S-$ である場合、Xは $>CH-R^{11}$ であり、 $R^2$ がL1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U置換基を含んでいるか、あるいは $R^4$ が上記に定義の水素以外の置換基であり；

(b) Zが $-O-alk-$ または $-S-alk-$ である場合、Xは $>CH-R^{11}$ であり；および

(c) Xが結合である場合、Zは $C_{2 \sim 8}$ -アルケニレン、 $-alk-O-$ または $-alk-S-$ であり；

mは、0または1であり；

nは、0または1である]

で示される化合物およびその塩を提供する。

#### 【0006】

アルキルおよびアルコキシ基は、直鎖状または分岐鎖状であってもよく、その例は、 $C_{1 \sim 8}$ アルキルおよび $C_{1 \sim 8}$ アルコキシ基であり、それぞれ例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブトキシであり、さらに、 $C_0$ -アルコキシは $-O-$ を表す。 $C_{1 \sim 8}$ -アルキレンジオキシ基は、好ましくは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシおよびプロピレンジオキシである。 $C_{1 \sim 8}$ -アルカノイル基は、直鎖状または分岐鎖状であってもよく、その例は、アセチル、プロピオニルおよびブチリルである。シクロアルキルは、3～12の炭素原子を有する飽和環状炭化水素基であり、すなわちシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2.2.2]オクチルおよびアダマンチルである。 $C_{1 \sim 8}$ -アルキレン基は、直鎖状または分岐鎖状であってもよく、その例は、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、2-メチルブチレン、2-メチルブチル-2-エン、ブチル-2-エン、ブチル-3-エン、プロピル-2-エン、テトラ-、ペンタ-およびヘキサメチレンである。 $C_{2 \sim 8}$ -アルケニレン基は、直鎖状または分岐鎖状であってもよく、その例は、ビニレンおよびプロペニレンである。 $C_{2 \sim 8}$ -アルキニレン基は、直鎖状または分岐鎖状であってもよく、その例は、エチニレンである；アシル基は、アルカノイル基、好ましくは $C_{1 \sim 8}$ -アルカノイル基、またはベンゾイルのようなアロイル基である。アリールは、単-または多環芳香族基であり、これはモノ-または多置換でもよく、その例は、フェニル、置換されたフェ

10

20

30

40

50

50

$1 \sim 8$  - アルコキシ -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキル、 $C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキル  
 カルボニル、アシル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキル、( $N - C_{1 \sim 8}$  - アル  
 キル) -  $C_{1 \sim 8}$  - アルコキシカルボニルアミノ、( $N$  - ヒドロキシ) -  $C_{1 \sim 8}$  - アル  
 キルアミノカルボニル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキル、( $N$  - ヒドロキシ) -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキ  
 ルアミノカルボニル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ、( $N$  - ヒドロキシ) アミノカルボニル -  $C_{1 \sim 8}$  - アル  
 キル、( $N$  - ヒドロキシ) アミノカルボニル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ、 $C_{1 \sim 8}$  - アル  
 コキシアミノカルボニル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキル、 $C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ - アミ  
 ノカルボニル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ、( $N - C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ) -  $C_{1 \sim 8}$  - アル  
 キルアミノカルボニル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキル、( $N - C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ) -  $C_{1 \sim 8}$  - アル  
 キルアミノカルボニル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ、( $N$  - アシル) -  $C_{1 \sim 8}$  - アル  
 コキシ -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキルカルバ  
 モイル、( $N - C_{1 \sim 8}$  - アルキル) -  $C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキルカル  
 バモイル、 $C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキルカルボニル、 $C_{1 \sim 8}$  - アルコキ  
 シ -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキルカルボニルアミノ、( $N - C_{1 \sim 8}$  - アルキル) -  $C_{1 \sim 8}$  - アル  
 コキシ -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキルカルボニルアミノ、 $1 - C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ -  $C_{1 \sim 8}$  - アル  
 キルイミダゾール -  $2$  - イル、 $1 - C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキルテ  
 トラゾール -  $5$  - イル、 $5 - C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキル - テトラゾール  
 -  $1$  - イル、 $2 - C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキル -  $4$  - オキソ - イミダゾー  
 ル -  $1$  - イル、カルバモイル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキル、カルバモイル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルコキ  
 シ、 $C_{1 \sim 8}$  - アルキルカルバモイル、ジ -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキルカルバモイル、 $C_{1 \sim 8}$  - アル  
 キルスルホニル、 $C_{1 \sim 8}$  - アルキルアミジニル、アセタミジニル -  $C_{1 \sim 8}$  - アル  
 キル、 $O$  - メチルオキシミル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキル、 $O$ 、 $N$  - ジメチルヒドロキシルア  
 ミノ -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキル、 $C_{3 \sim 8}$  - シクロアルキル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルカノイル、アリ  
 ール -  $C_{1 \sim 8}$  - アルカノイル、ヘテロシクリル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルカノイルであり、それ  
 ぞれ場合によりハロゲン、 $C_{1 \sim 8}$  - アルキル、 $C_{1 \sim 8}$  - アルコキシまたはジヒドロキ  
 シ -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキルアミノカルボニルにより置換されたピリジル、ピリジルオキシ、  
 ピリジルチオ、ピリジルアミノ、ピリジル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキル、ピリジル -  $C_{1 \sim 8}$  -  
 アルコキシ、ピリミジニル、ピリミジニルオキシ、ピリミジニルチオ、ピリミジニルアミ  
 ノ、ピリミジニル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキル、ピリミジニル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ、チエニ  
 ル、チエニル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキル、チエニル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルコキシ、フリル、フリル  
 -  $C_{1 \sim 8}$  - アルキルフリル -  $C_{1 \sim 8}$  - アルコキシでもある。

10

20

30

#### 【0007】

用語ヘテロシクリルは、飽和または不飽和の、 $4 \sim 8$  員、特に好ましくは  $5$  または  $6$  員  
 の、単環式の環状系、飽和または不飽和の、 $7 \sim 12$  員、特に好ましくは  $9$  または  $10$  員  
 の、二環式の環状系、および飽和または不飽和の、 $7 \sim 12$  員の三環式の環状系を意味し  
 、これらはそれぞれ  $1$  から  $4$  の窒素および／または  $1$  もしくは  $2$  の硫黄または酸素原子を  
 有し、 $N$ 、 $O$  または  $S$  原子を少なくとも一つの環に含んでおり、追加の  $N$ 、 $O$  または  $S$  原  
 子が同じ環に存在することが可能である。これらの基は非置換であるか、または  $1$  もしく  
 はこれ以上の回数、例えば  $1$  回もしくは  $2$  回置換されてもよい。複数の同一もしくは異な  
 る置換基が存在することも可能である。好ましい置換基は（不飽和ヘテロシクリル基の場  
 合）、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、オキシド、窒素、ハロゲンおよび  
 上記においてアリール基に定義された置換基であり、または（飽和ヘテロシクリル基の場  
 合）、アルキルおよびアルコキシである。ヘテロシクリル基の例は、ピリジル、チエニル  
 、ピラジニル、トリアゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリル、フリル、ピラニル、テ  
 トラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピリミジニル、モルホリニル、キナゾリニル、キノ  
 リル、キノキサリニル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリ  
 ル、ベンゾ [b] チエニル、イソベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、 $2$  - オキソベン  
 ゴイミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリル、 $2$  - オキソ -  $1$  H - キノリニ  
 ル、 $2$  H - クロメニル、 $2$  - オキソ -  $2$  H - クロメニル、 $1$ ， $1a$ ， $2$ ， $7b$  - テトラヒ  
 ドロ - シクロプロパ [c] クロメニル、 $2$  - オキソ -  $1a$ ， $7b$  - ジヒドロ -  $1$  H - シク

40

50

ロプロパ [c] クロメニル、ピロリル、2-オキソジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジニル、4-オキソジヒドロイミダゾリル、5-オキソ-4H-[1, 2, 4] トリアジニル、3-オキソ-4H-ベンゾ [1, 4] チアジニル、テトラヒドロキノキサリニル、1, 1, 3-トリオキソジヒドロ-2H-1 $\lambda^6$ -ベンゾ [1, 4] チアジニル、1-オキソピリジル、ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジニル、2-オキソテトラヒドロ-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピニル、2-オキソジヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピニル、1H-ピロリジニル、フタラジニル、1-オキソ-3H-イソベンゾフラニル、4-オキソ-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、3-オキソ-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジニル、[1, 5] ナフチジリジル、ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] チアジニル、1, 1-ジオキソジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] チアジニル、2-オキソ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジニル、ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジニル、1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジル、ベンゾ [1, 3] ジオキソリル、ベンゾオキサゾリル、2-オキソベンゾオキサゾリル、2-オキソ-1, 3-ジヒドロインドリル、2, 3-ジヒドロインドリル、2-オキソジヒドロ-1H-キナゾリニル、インダゾリルまたはベンゾフラニルである。置換されたヘテロシクリル基の例は、ニトロベンゾチアゾリル、フェニルテトラゾリル、フェニルオキサジアゾリル、フェニルピペリジニル、フェニルピペラジニル、フェニルピロリジニル、チエニルオキサジアゾリル、フラニルオキサジアゾリル、ベンジルオキサジアゾリルまたはフェニルオキサゾリルである。置換されたヘテロシクリル基の例は、ジオキソラニル、ジオキサニル、ジチオラニル、チジアニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-メチル-ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、2-ヒドロキシメチルピロリジニル、3-ヒドロキシピロリジニル、3, 4-ジヒドロオキシピロリジニル、4-ヒドロキシピペリジニル、4-オキソピペリジニル、3, 5-ジメチルモルホリニル、4, 4-ジオキソチオモルホリニル、4-オキソチオモルホリニル、2, 6-ジメチルモルホリニル、テトラヒドロピラニル、2-オキソイミダゾリジニル、2-オキソオキサゾリジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソ-[1, 3] オキサジニル、2-オキサゼパニル、2-オキソテトラヒドロピリミジニル等である。

10

20

30

40

50

# **【0008】**

R<sup>1</sup>、R<sup>4a</sup>およびR<sup>9</sup>については、アリール、アロイルおよびヘテロシクリル基はさらにヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルコシアルキルまたはヘテロシクリルによって置換されてもよく、例えば、ピペリジノアルキル、ピペリジノアルコキシ、ピペリジノアルコシアルキル、モルホリノアルキル、モルホリノアルコキシ、モルホリノアルコシアルキル、ピペラジノアルキル、ピペラジノアルコキシ、ピペラジノアルコシアルキル、[1, 2, 4]-トリアゾール-1-イルアルキル、[1, 2, 4]-トリアゾール-1-イルアルコキシ、[1, 2, 4]-トリアゾール-4-イルアルキル、[1, 2, 4]-トリアゾール-4-イルアルコキシ、[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イルアルキル、[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イルアルコキシ、3-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イルアルキル、3-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イルアルコキシ、5-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イルアルキル、5-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イルアルコキシ、テトラゾール-1-イルアルキル、テトラゾール-1-イルアルコキシ、テトラゾール-2-イルアルキル、テトラゾール-2-イルアルコキシ、テトラゾール-5-イルアルキル、テトラゾール-5-イルアルコキシ、5-メチルテトラゾール-1-イルアルキル、5-メチルテトラゾール-1-イルアルコキシ、チアゾール-4-イルアルキル、チアゾール-4-イルアルコキシ、オキサゾール-4-イルアルキル、オキサゾール-4-イルアルコキシ、2-オキソピロリジニルアルキル、2-オキソピロリジニルアルコキシ、イミダゾリルアルキル、イミダゾリルアルコキシ、2-メチルイミダゾリルアルキル、2-メチルイミダゾリルアルコキシ、N-メチルピペラジノアルキル、N-メチルピペラジノアルコキシ、N-メチルピペラジノアルコシアルキルおよびアルキルアミノアルキル、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノア

ルコキシアルキル、モノーおよびポリヒドロキシアルキル、－アルコキシ、－アルコキシアルキルおよび－アルコキシアルコキシ、カルバモイルアルキルオキシ、 $C_1 \sim 8$ －アルコキシ、アミノ－ $C_1 \sim 8$ －アルコキシ、ヒドロキシ－ $C_1 \sim 8$ －アルコキシ、ジオキサニル、ジオキサニル、ジチオラニル、ジチアニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピロリル、4－メチルペペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、2－ヒドロキシメチルピロリジニル、3－ヒドロキシピロリジニル、3, 4－ジヒドロキシピロリジニル、3－アセトミドメチルピロリジニル、3－ $C_1 \sim 8$ －アルコキシ－ $C_1 \sim 8$ －アルキルピロリジニル、4－ヒドロキシペペリジニル、4－オキソペペリジニル、3, 5－ジメチルモルホリニル、4, 4－ジオキソチオモルホリニル、4－オキソチオモルホリニル、2, 6－ジメチルモルホリニル、2－オキシイミダゾリジニル、2－オキソオキサゾリジニル、2－オキソピロリジニル、2－オキソ〔1, 3〕オキサジニル、2－オキソテトラヒドロピリミジニル等によって、または $NR_x$ がモノーまたはジ－ $C_1 \sim 8$ －アルキルアミノ、ペペリジノ、モルホリノ、ペペラジノまたは $N$ －メチルペペラジノ基である場合には、 $-O-CH_2CH(OH)CH_2NR_x$ 基によって置換されてもよい。

10

20

30

40

50

#### 【0009】

$NR^5R^6$ により表される5および6員のヘテロ環の例は、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、2－ヒドロキシメチルピロリジニル、3－ヒドロキシピロリジニル、3, 4－ジヒドロキシピロリジニル、4－ヒドロキシペペリジニル、4－オキソペペリジニル、3, 5－ジメチルモルホリニル、4, 4－ジオキソチオモルホリニル、4－オキソチオモルホリニル、2, 6－ジメチルモルホリニル、2－オキシイミダゾリジニル、2－オキソオキサゾリジニル、2－オキソピロリジニル、2－オキソ〔1, 3〕オキサジニル、2－オキソテトラヒドロピリミジニル等である。 $CR^7R^8$ で表される3～7員環の例は、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、1, 3－ジオキサニル、1, 3－ジオキサニル、1, 3－ジチオラニルおよび1, 3－ジチアニルである。

#### 【0010】

ポリヒドロキシアルキルという用語は、2～6のヒドロキシル基によって置換されうる $C_1 \sim 7$ －アルキル基、例えばグリセリル、アラビチル、ソルビチル等を示す。

#### 【0011】

ハロゲンまたはハロは、例えば、フッ素、塩素または臭素、もしくは一つ、複数または完全にフッ素、塩素または臭素により置換された基を示す。

#### 【0012】

塩は主として式(I)または式(II)で示される化合物の薬剤学的に使用可能な、または非毒性の塩である。「薬剤学的に使用可能な塩」という用語は、無機または有機酸との塩、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸等を含む。

#### 【0013】

塩形成基を有する化合物の塩は、具体的には酸付加塩、塩基との塩、あるいは、複数の塩形成基が存在する場合には、混合塩または内部塩である場合もある。

#### 【0014】

そのような塩は、例えば、カルボキシル基またはスルホ基等の酸性基を有する式(I)または式(II)で示される化合物から形成され、例えば適切な塩基との塩であり、例えば、周期表のIa、Ib、IIaおよびIIb族の金属に由来する非毒性金属塩、例えばアルカリ金属塩、具体的にはリチウム塩、ナトリウム塩またはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばマグネシウム塩またはカルシウム塩および亜鉛塩、ならびに、有機アミン類、例えば場合によりヒドロキシ置換されたモノー、ジ－、またはトリアルキルアミン、具体的にはモノー、ジ－またはトリ(低級アルキル)アミンと、または四級アンモニウム塩基、例えばメチルー、エチルー、ジエチルーまたはトリエチルアミン、モノー、ビス－またはトリス(2－ヒドロキシ(低級アルキル)アミン、例えばエタノールー、ジエタノールーまたはトリエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンまたは

2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、N, N-ジ（低級アルキル）-N-（ヒドロキシ（低級アルキル））アミン、例えばN, N-ジ-N-ジメチル-N-（2-ヒドロキシエチル）アミン、またはN-メチル-D-グルカミンと形成されたものを含むアンモニウム塩、あるいは、四級アンモニウム水酸化物、例えばテトラブチルアンモニウム水酸化物である。塩基性基、例えばアミノ基を有する式（I）で示される化合物は、酸付加塩を形成し得、例えば適切な無機酸との塩、例えば塩酸、臭化水素酸、等のハロゲン化水素酸、一つまたは両方のプロトン置き換えた硫酸、一つまたは両方のプロトン置き換えたリン酸、例えばオルトリン酸またはメタリン酸あるいは一つまたはそれ以上のプロトン置き換えたピロリン酸との塩、あるいは、有機カルボン、スルホンまたはホスホン酸もしくはN-置換されたスルファミン酸との塩、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、グルコン酸、グルカル酸、グルクロン酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデルリン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、エンボン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、およびアミノ酸、例えば上に述べたアルファアミノ酸、およびメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、2-または3-ホスホグリセリン酸塩、グルコース6-リン酸、N-シクロヘキシルスルファミン酸（シクラメートの形成を伴う）またはアスコルビン酸等の他の酸性有機化合物との塩である。酸性および塩基性基を有する式（I）または式（I I）で示される化合物は、内部塩を形成し得る。

10

20

## 【0015】

得られた塩は、それ自体知られた手法により他の塩に変換され得、例えば、酸付加塩は、別の酸の適切な金属塩、例えばナトリウム塩、バリウム塩または銀塩と、適切な溶媒中で処理することによって変換され得、ここでは、生成する無機塩は不溶性であるために反応平衡から分離し、また塩基性塩は、遊離酸の放出と塩の再形成により、変換され得る。

## 【0016】

式（I）および（I I）で示される化合物は、これらの塩を含め、水和物の形状で得られてもよく、もしくは結晶化のために使用した溶媒を含んでいてもよい。

## 【0017】

単離および精製には、薬剤学的に許容しえない塩を使用してもよい。

30

## 【0018】

式（I）および（I I）で示される化合物は、一つまたはそれ以上の原子がその安定な非放射性同位元素で置き換えられた、例えば水素原子を重水素で置き換えた化合物を含む。

## 【0019】

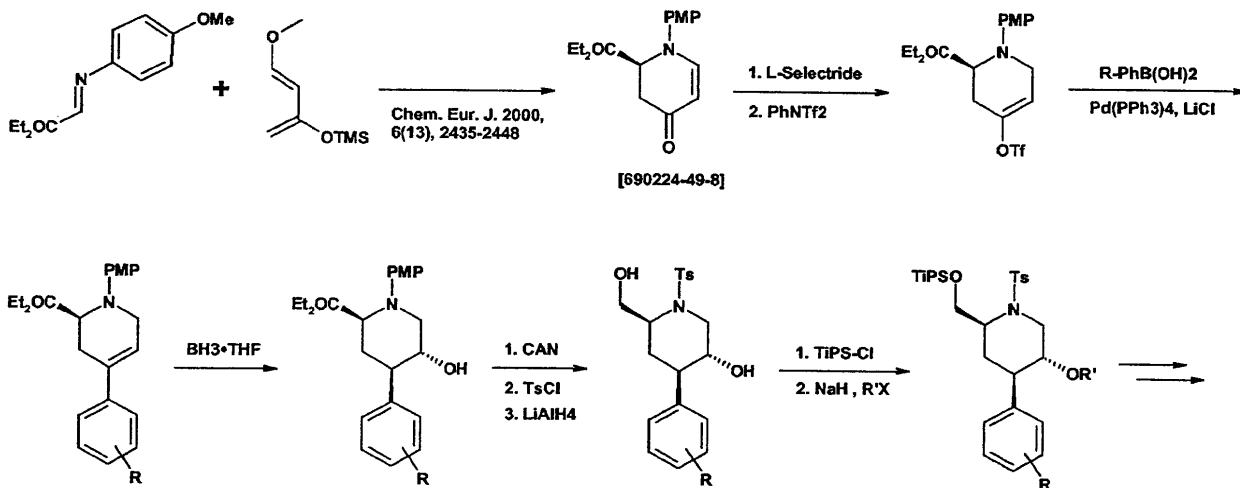
式（I）または（I I）で示される化合物は、文献に開示されている調製工程と同様の手法によって調製されうる。光学的に純粋である式（I）または（I I）の化合物の好ましい調製工程は、（i）イミン誘導体とジエンとのキラルアザ-DielsAlder反応（Chemistry-A European Journal 2000, 6(13), 2435-2448及びここに記載されている引例を参照）

40

〔スキーム1〕又は（ii）キラルアミノ酸誘導体をメルドラム酸と縮合し、これに続く環化（Journal of Organic Chemistry 2004, 69(1), 130-141及びここに記載されている引例を参照）〔スキーム2〕を経由する、必要不可欠である多置換ピペリジン骨格の形成から成る。前者の手法の場合には、非化学量論量のアミン（例えば、トリエチルアミン）の存在が、高い光学純度で生成物を得る上で必須である。このアミン成分は、市販されているジエン（例えば、AldrichのDanishefsky's diene）中に存在していても良く、または外から加えられても良い。具体的な調製の変法に関する詳細は、実施例から得ることが出来る。

## 【0020】

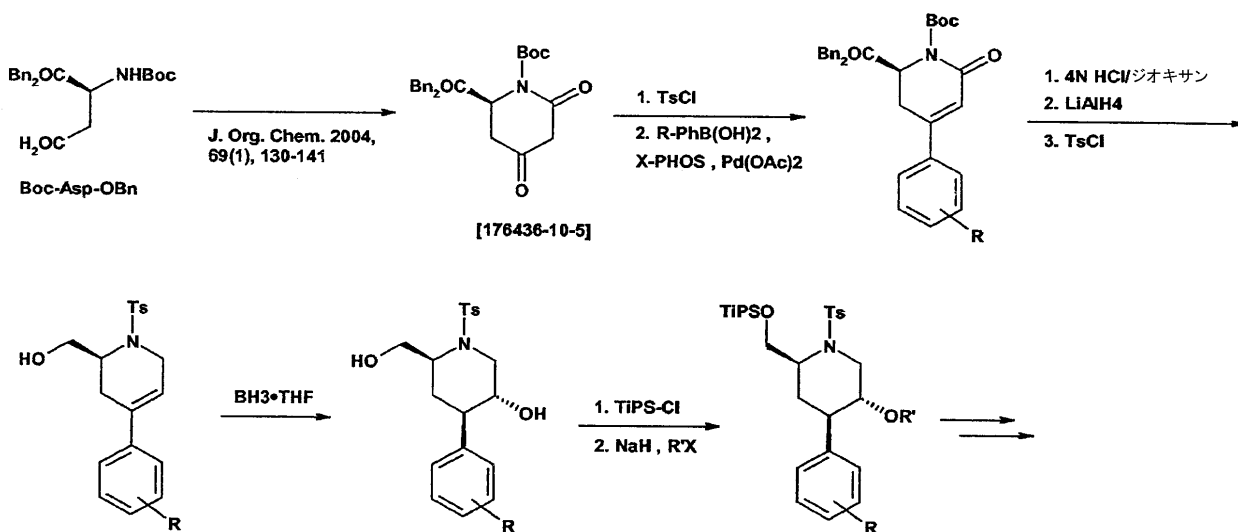
## 【化 4】



スキーム 1

## 【 0 0 2 1】

## 【化 5】



スキーム 2

## 【 0 0 2 2】

式 (I) または式 (I I) で示される化合物は、少なくとも 3 つの不斉炭素原子を有し、従って、光学的に純粋なジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体混合物またはメソ化合物の形態でありうる。本発明は、これらの全ての形態を包含する。ジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ体またはジアステレオマーラセミ体混合物は、慣例的な手法、例えばカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、HPLC 等によって分離することができる。

## 【 0 0 2 3】

式 (I) または (I I) で示される化合物は、光学的に純粋な形態でも調製されうる。対掌体への分離は、それ自体知られている手法によって影響されることがあり、好ましくは合成の早い段階における、例えば (+) - または (-) - マンデル酸などの光学活性な酸との塩の形成および分別晶出によるジアステレオマー塩の分離、あるいは好ましくは比較的遅い段階における、例えば (+) - または (-) - カンファノイルクロリドなどのキラル補助基の構成要素との誘導体化およびクロマトグラフィーおよび/または結晶化によるジアステレオマー生成物の分離とこれに続く結合の切断によるキラル補助基の生成、のいずれかによって影響される。純粋なジアステレオマー塩および誘導体は、一般的な分光

学的手法が示すピペリジンの絶対配置を決定するために分析され得、単結晶へのX線分光法は、比較的適切な手法を構成する。

【0024】

式(I)または(II)で示される化合物の個々のキラル中心における配置は、選択的に変換させることが可能である。例えば、アミノやヒドロキシル等の求核性置換基を有する不斉炭素の立体は、適切である場合には、結合した求核性置換基を適切な求核性脱離基により変換した後に、元の置換基を導入する試薬との反応により、二次的求核置換によって変換され得、あるいは、ヒドロキシル基を有する炭素原子の立体は、欧州特許出願EP-A-0236734中の工程と類似した酸化と還元によって変換することが出来る。さらに、ヒドロキシル基を反応性官能基変更し、続いてヒドロキシル基によりそれを置き換えて立体を変換することも、有利である。

10

【0025】

式(I)または(II)で示される化合物は、一つまたはそれ以上の原子が、その安定で非放射性である同位元素によって置き換えられている(例えば、重水素による水素)化合物をも含む。

【0026】

本状況において記載されている化合物のプロドラッグ誘導体は、生体内の適用において、化学的または生理学的な工程によって元の化合物を放出する誘導体である。プロドラッグは、例えば生理学的pHに達した時や酵素的な変換によって元の化合物に変換されうる。プロドラッグ誘導体は、例えば、自由に利用できるカルボン酸のエステル、チオールのS-およびO-アシル誘導体、アルコールまたはフェノールであり得、アシル基は本状況において定義される通りである。生理学的媒体中での加溶媒分解によって元のカルボン酸に変換される薬剤学的に使用可能なエステル誘導体、例えば低級アルキルエステル、シクロアルキルエステル、低級アルケニルエステル、ベンジルエステル、低級ω-(アミノ、モノ-またはジアルキルアミノ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル)-アルキルエステルまたは低級α-(アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニルまたはジアルキルアミノカルボニル)-アルキルエステルなどのモノ-またはジ-置換低級アルキルエステルが好ましく；そのようなものとして、ピバロイルオキシメチルエステルおよび類似のエステルが従来手法により活用される。

20

【0027】

遊離した化合物と、プロドラッグ誘導体および塩化合物との密接な関係により、それらが可能および適切である場合には、本発明のある特定の化合物もプロドラッグ誘導体および塩形態を包含する。

30

【0028】

下記に記載される化合物群は、閉じたものであると解釈されるべきではなく、むしろ、これらの化合物群の一部は互いに、または上記に示された定義と共にもしくは常識的な手法により除外して交換され得、例えば一般的なものをより具体的な定義により交換されうる。定義は、一般的な化学の原理、例えば、元素の共有結合価に従って有効である。

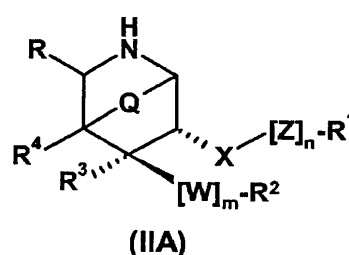
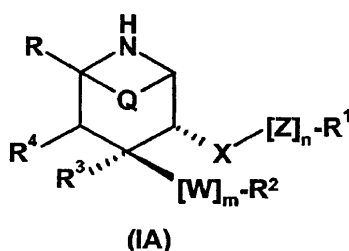
【0029】

好ましい創造的な化合物は、一般式(I A)または(II A)：

40

【0030】

【化6】



50

## 【0031】

[式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $Q$ 、 $W$ 、 $X$ および $Z$ 、 $n$ および $m$ はそれぞれ上記において式(I)または(I I)で示される化合物に定義された通りである]で示される化合物である。

## 【0032】

更に好ましい式(I)または(I I)で示される化合物群、あるいはより好ましくは式(I A)または(I I A)で示される化合物群は、

$R$ が、 $C_{2\sim 8}$ -アルケニル、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{2\sim 8}$ -アルキニル、 $C_{0\sim 8}$ -アルキル-カルボニル-アミノ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキル- $C_{0\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル-スルホニル- $C_{0\sim 8}$ -アルキル、場合により  $N$ -モノまたは $N$ 、 $N$ -ジ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル化されたカルバモイル- $C_{0\sim 8}$ -アルキル、場合により  $O$ - $C_{1\sim 8}$ -アルキル化されたカルボキシル- $C_{0\sim 8}$ -アルキル、場合により  $N$ および/または $N'$ -モノ-、ジ-、もしくはトリ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル化されたウレイド- $C_{0\sim 8}$ -アルキルあるいはヘテロシクリルカルボニル- $C_{0\sim 8}$ -アルキルであり、これらの基はそれぞれ置換されていてもよく、好ましくは1~4の $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシカルボニル-( $N$ - $C_{1\sim 8}$ -アルキル)-アミノ、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル-カルボニル-( $N$ - $C_{1\sim 8}$ -アルキル)-アミノ、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル-スルファニル、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル-スルフィニル、場合により一つもしくは2つのアリールまたは $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ基で置換されたアリール- $C_{0\sim 8}$ -アルコキシ、場合により一つもしくは2つのアリールまたは $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ基で置換されたアリール、アリール-アミノ、シアノ、 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルコキシ、ハロゲン、ヘテロシクリル- $C_{0\sim 8}$ -アルキル、ヘテロシクリル- $C_{0\sim 8}$ -アルコキシ、ヘテロシクリル- $C_{0\sim 8}$ -アルキル-アミノ、ヘテロシクリル-カルボニル、ヒドロキシル、場合により  $N$ -モノまたは $N$ 、 $N$ -ジ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル化されたアミノ、場合により  $N$ -モノまたは $N$ 、 $N$ -ジ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル化されたカルバモイル- $C_{0\sim 8}$ -アルキル、場合により  $N$ -モノまたは $N$ 、 $N$ -ジ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル化されたカルバモイルオキシ、場合により  $N$ -モノまたは $N$ 、 $N$ -ジ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル化されたスルファモイル、場合により  $N$ - $C_{1\sim 8}$ -アルキル化された、 $N$ -アリール化されたまたは $N$ -ヘテロシクリル-置換されたカルバモイル、オキソ、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルで置換されており；

$R^1$ が、アリールまたはヘテロシクリルであり；

$R^2$ が、フェニル、シクロヘキシル、テトラゾリル、ナフチルまたはアセナフチルであり、これらの基はそれぞれ、非置換であるか、あるいは置換されていてもよく、好ましくは1~3の $C_{1\sim 8}$ -アルカノイルオキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{2\sim 8}$ -アルケニルオキシ、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシカルボニルオキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル、カルボキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキルスルファニル、 $C_{1\sim 8}$ -アルキルスルファニル、 $C_{1\sim 8}$ -アルキルスルファニル- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ -アルキルスルファニル- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルキルスルファニル- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、シアノ、シアノ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキル- $C_{0\sim 6}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ -アルコキシ- $C_{0\sim 6}$ -アルキル- $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキル- $C_{0\sim 6}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキル- $C_{0\sim 6}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、ハロ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、ヒドロキシル、オキシド、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチル基、あるいは $C_{1\sim 8}$ -アルキレンジオキシ基、および/または $L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U$ 基で置換されていてもよく；あるいはナフチルまたはアセナフチルであり；

L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、L<sub>3</sub>、L<sub>4</sub>およびL<sub>5</sub>が、それぞれ独立に結合、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルキレン、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>－アルケニレンもしくはC<sub>2</sub>～<sub>8</sub>－アルキニレン、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>－シクロアルケンであるか、あるいは存在せず；

T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>およびT<sub>4</sub>が、それぞれ独立に

(a) 結合であるか、または存在しないか、あるいは下記基

(b) －CH(OH)－

(c) －CH(OR<sup>6</sup>)－

(d) －CH(NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)－

(e) －CO－

(f) －CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>－

10

(g) －O－または－NR<sup>6</sup>－

(h) －S(O)<sub>0～2</sub>－

(i) －SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>－

(j) －NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>－

(k) －CONR<sup>6</sup>－

(l) －NR<sup>6</sup>CO－

(m) －O－CO－

(n) －CO－O－

(o) －O－CO－O－

(p) －O－CO－NR<sup>6</sup>－

20

(q) －N(R<sup>6</sup>)－CO－N(R<sup>6</sup>)－

(r) －N(R<sup>6</sup>)－CO－O－

(s) ピロリジニレン、ピペリジニレンまたはピペラジニレン

(t) －C(R<sup>1 1</sup>)(R<sup>1 2</sup>)－

のいずれかであり、

ここで、(b)～(t)から始まる結合は、結合がヘテロ原子から始まる場合には隣接する基の飽和または芳香族炭素原子に至り、そうでない場合には2つより多い(b)～(f)基、3つの(g)～(h)基および一つの(i)～(t)基が存在し；

R<sup>3</sup>が、水素、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルコキシまたはC<sub>2</sub>～<sub>8</sub>－アルケニルオキシであり；

30

R<sup>4</sup>が、水素、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルコキシ－C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルコキシ－C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルキル、場合により(N－C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルキル)－C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルコキシカルボニル－アミノ－C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルコキシ、場合により(N－C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルキル)－C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルキルカルボニル－アミノ－C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルコキシ、場合により(N－モノーまたはN，N－ジ－C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルキル)－アミノ－C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルコキシ、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>－シクロアルキルオキシ、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>－シクロアルキルオキシ－C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルコキシ、ヘテロシクリル－C<sub>0</sub>～<sub>8</sub>－アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ－C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルコキシ、ヒドロキシ、オキソまたはヒドロキシ－C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルコキシ－C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルコキシであり；

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が、それぞれ独立に、水素、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルキルもしくはアシルであり、または、結合されている窒素原子と共に5－もしくは6－員ヘテロ環であり、追加の窒素、酸素もしくは硫黄原子を含んでも良く；

40

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、結合されている炭素原子と共に3～7－員環であり、一つまたは2つの－O－もしくは－S－原子を有しても良く；

R<sup>9</sup>が、水素、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルキル、アシルまたはアリールアルキルであり；

Uが、水素、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>－アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>－シクロアルキル、シアノ、アリールまたはヘテロシクリルであり；

Qが、エチレンもしくは存在せず(式(I))、またはエチレンもしくはメチレン(式(II))であり；

Xが、結合、酸素、硫黄、あるいは>CHR<sup>1 1</sup>、>CHOR<sup>9</sup>、－O－CO－、>C

50

Oまたは $-O-CH-R^{11}-CO-NR^9-$ 基であり；  
 Wが、 $R^3$ が水素である場合、酸素または硫黄であり；  
 Zが、 $C_1 \sim 8$ -アルキレンまたは $-alk-O-$ であり；  
 ここで、Xが結合である場合、Zは $-alk-O-$ であり；  
 nが、0または1であり；  
 mが、0または1

である化合物およびその薬剤学的に使用可能な塩である。

#### 【0033】

更により好ましいのは、式(I)、(IA)、(II)および(IIA)で示される化合物においてWが存在しない(mが0である)化合物と、式(I)および(IA)においてQが存在しない化合物である。

#### 【0034】

好ましいR基は、 $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_0 \sim 8$ -アルキル-カルボニル-アミノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル-スルホニル- $C_1 \sim 8$ -アルキル、場合によりN-モノ-またはN、N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたカルバモイル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、場合によりNおよび/またはN'-モノ-、ジ-またはトリ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたウレイド- $C_0 \sim 8$ -アルキル、ヘテロシクリル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、またはヘテロシクリルカルボニル- $C_0 \sim 8$ -アルキルであり、これらの基はそれぞれ置換されていてもよく、好ましくは1-4の $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシカルボニル-(N- $C_1 \sim 8$ -アルキル)-アミノ、 $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル-カルボニル-(N- $C_1 \sim 8$ -アルキル)-アミノ、 $C_1 \sim 8$ -アルキル-スルファニル、場合により1または2のアリールまたは $C_1 \sim 8$ -アルコキシ基により置換されたアリール- $C_0 \sim 8$ -アルコキシ、場合により1または2のアリールまたは $C_1 \sim 8$ -アルコキシ基により置換されたアリール、シアノ、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- $C_0 \sim 8$ -アルキル-アミノ、ヘテロシクリル-カルボニル、場合によりN-モノ-またはN、N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたカルバモイル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、場合によりN-モノ-またはN、N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたカルバモイルオキシ、ヒドロキシル、場合によりN-モノ-またはN、N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたアミノ、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロメチルにより置換されていてもよい。

#### 【0035】

好ましい $R^1$ 基は、フェニル、ならびに $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルフィニル、カルバモイル、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボキシル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_0 \sim 6$ -アルキルカルボニルアミノ、 $C_0 \sim 6$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_0 \sim 6$ -アルキル-カルボニルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、(N- $C_1 \sim 8$ -アルキル)- $C_0 \sim 6$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、(N- $C_1 \sim 8$ -アルキル)- $C_0 \sim 6$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキルカルボニルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキルカルボニルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシカルボニルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシカルボニル-アミノ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルキルアミノカルボニルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルアミノカルボニルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルキルアミノカルボニル- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルアミノカルボニル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキルアミノカルボニル- $C_1 \sim 8$ -アルキル、

ジーC<sub>1</sub>～8-アルキルアミノカルボニル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルキル  
 カルボニルオキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルキルカルボニルオキシ-C<sub>1</sub>～  
 8-アルコキシ、シアノ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、シアノ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、2-オ  
 キソオキサゾリジニル-C<sub>1</sub>～8-アルキル、2-オキサソオキサゾリジニル-C<sub>1</sub>～8-  
 アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシカルボニル-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコ  
 キシカルボニル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルキルスルホニルアミノ-C<sub>1</sub>～  
 8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルキルスルホニルアミノ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、(N-C  
 1～8-アルキル)-C<sub>1</sub>～8-アルキルスルホニルアミノ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、(N  
 -C<sub>1</sub>～8-アルキル)-C<sub>1</sub>～8-アルキルスルホニルアミノ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ  
 、アミノ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、アミノ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルキルア  
 ミノ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルキルアミノ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、ジーC  
 1～8-アルキルアミノ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、ジーC<sub>1</sub>～8-アルキルアミノ-C<sub>1</sub>～  
 8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルキルスルホニル-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アル  
 キルスルホニル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、カルボキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、カルボキシ  
 -C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、カルボキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C  
 1～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキルカルボニル、アシル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-  
 C<sub>1</sub>～8-アルキル、(N-C<sub>1</sub>～8-アルキル)-C<sub>1</sub>～8-アルコキシカルボニルア  
 ミノ、(N-ヒドロキシ)-C<sub>1</sub>～8-アルキルアミノカルボニル-C<sub>1</sub>～8-アルキル  
 、(N-ヒドロキシ)-C<sub>1</sub>～8-アルキルアミノカルボニル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、  
 (N-ヒドロキシ)アミノカルボニル-C<sub>1</sub>～8-アルキル、(N-ヒドロキシ)アミノ  
 カルボニル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシアミノカルボニル-C<sub>1</sub>～8  
 -アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシアミノカルボニル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、(N-  
 C<sub>1</sub>～8-アルコキシ)-C<sub>1</sub>～8-アルキルアミノカルボニル-C<sub>1</sub>～8-アルキル、  
 (N-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ)-C<sub>1</sub>～8-アルキルアミノカルボニル-C<sub>1</sub>～8-アル  
 コキシ、(N-アシル)-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～8  
 -アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキルカルバモイル、(N-C<sub>1</sub>～8-アルキル)-C<sub>1</sub>  
 ～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキルカルバモイル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8  
 -アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキルカルボニルアミノ、  
 (N-C<sub>1</sub>～8-アルキル)-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキルカルボニルア  
 ミノ、1-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキルイミダゾール-2-イル、1-C  
 1～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキルテトラゾール-5-イル、5-C<sub>1</sub>～8-アル  
 コキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキルテトラゾール-1-イル、2-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>  
 ～8-アルキル-4-オキサイミダゾール-1-イル、カルバモイル-C<sub>1</sub>～8-アルキ  
 ル、カルバモイル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルキルカルバモイル、ジーC<sub>1</sub>  
 ～8-アルキルカルバモイル、C<sub>1</sub>～8-アルキルスルホニル、ピペリジノアルキル、ピ  
 ペリジノアルコキシ、ピペリジノアルコシアルキル、モルホリノアルキル、モルホリノ  
 アルコキシ、モルホリノアルコシアルキル、ピペラジノアルキル、ピペラジノアルコキ  
 シ、ピペラジノアルコシアルキル、[1, 2, 4]-トリアゾール-1-イルアルキル  
 、[1, 2, 4]-トリアゾール-1-イルアルコキシ、[1, 2, 4]-トリアゾール  
 -4-イルアルキル、[1, 2, 4]-トリアゾール-4-イルアルコキシ、[1, 2,  
 4]-オキサジアゾール-5-イルアルキル、[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-  
 イルアルコキシ、3-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イルアルキル、  
 3-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イルアルコキシ、5-メチル-[  
 1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イルアルキル、5-メチル-[1, 2, 4]-オ  
 キサジアゾール-3-イルアルコキシ、テトラゾール-1-イルアルキル、テトラゾール  
 -1-イルアルコキシ、テトラゾール-2-イルアルキル、テトラゾール-2-イルアル  
 コキシ、テトラゾール-5-イルアルキル、テトラゾール-5-イルアルコキシ、5-メ  
 チルテトラゾール-1-イルアルキル、5-メチルテトラゾール-1-イルアルコキシ、  
 チアゾール-4-イルアルキル、チアゾール-4-イルアルコキシ、オキサゾール-4-  
 イルアルキル、オキサゾール-4-イルアルコキシ、2-オキサピロリジニルアルキル、

10

20

30

40

50

10

## 20

30

40

50

シ、 $C_1 \sim 8$  - アルコキシカルボニル -  $C_1 \sim 8$  - アルキル、 $C_1 \sim 8$  - アルコキシカルボニル -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ、 $C_1 \sim 8$  - アルキルスルホニルアミノ -  $C_1 \sim 8$  - アルキル、 $C_1 \sim 8$  - アルキルスルホニルアミノ -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ、( $N - C_1 \sim 8$  - アルキル) -  $C_1 \sim 8$  - アルキルスルホニルアミノ -  $C_1 \sim 8$  - アルキル、( $N - C_1 \sim 8$  - アルキル) -  $C_1 \sim 8$  - アルキルスルホニルアミノ -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ、アミノ -  $C_1 \sim 8$  - アルキル、アミノ -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ、 $C_1 \sim 8$  - アルキルアミノ -  $C_1 \sim 8$  - アルキル、 $C_1 \sim 8$  - アルキルアミノ -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ、ジ -  $C_1 \sim 8$  - アルキルアミノ -  $C_1 \sim 8$  - アルキル、ジ -  $C_1 \sim 8$  - アルキルアミノ -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ、 $C_1 \sim 8$  - アルキルスルホニル -  $C_1 \sim 8$  - アルキル、 $C_1 \sim 8$  - アルキルスルホニル -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ、カルボキシ -  $C_1 \sim 8$  - アルキル、カルボキシ -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ、カルボキシ -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ -  $C_1 \sim 8$  - アルキル、 $C_1 \sim 8$  - アルコキシ -  $C_1 \sim 8$  - アルキルカルボニル、アシル -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ -  $C_1 \sim 8$  - アルキル、( $N - C_1 \sim 8$  - アルキル) -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシカルボニルアミノ、( $N$  - ヒドロキシ) -  $C_1 \sim 8$  - アルキルアミノカルボニル -  $C_1 \sim 8$  - アルキル、( $N$  - ヒドロキシ) -  $C_1 \sim 8$  - アルキルアミノカルボニル -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ、( $N$  - ヒドロキシ) - アミノカルボニル -  $C_1 \sim 8$  - アルキル、( $N$  - ヒドロキシ) アミノ - カルボニル -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ、 $C_1 \sim 8$  - アルコキシアミノカルボニル -  $C_1 \sim 8$  - アルキル、 $C_1 \sim 8$  - アルコキシアミノカルボニル -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ、( $N - C_1 \sim 8$  - アルコキシ) -  $C_1 \sim 8$  - アルキルアミノカルボニル -  $C_1 \sim 8$  - アルキル、( $N - C_1 \sim 8$  - アルコキシ) -  $C_1 \sim 8$  - アルキルアミノカルボニル -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ、( $N$  - アシル) -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ -  $C_1 \sim 8$  - アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$  - アルコキシ -  $C_1 \sim 8$  - アルキルカルバモイル、( $N - C_1 \sim 8$  - アルキル) -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ -  $C_1 \sim 8$  - アルキルカルバモイル、 $C_1 \sim 8$  - アルコキシ -  $C_1 \sim 8$  - アルキルカルボニルアミノ、( $N - C_1 \sim 8$  - アルキル) -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ -  $C_1 \sim 8$  - アルキルカルボニルアミノ、1 -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ -  $C_1 \sim 8$  - アルキルイミダゾール - 2 - イル、1 -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ -  $C_1 \sim 8$  - アルキルテトラゾール - 5 - イル、5 -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ -  $C_1 \sim 8$  - アルキルテトラゾール - 1 - イル、2 -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ -  $C_1 \sim 8$  - アルキル - 4 - オキソイミダゾール - 1 - イル、カルバモイル -  $C_1 \sim 8$  - アルキル、カルバモイル -  $C_1 \sim 8$  - アルコキシ、 $C_1 \sim 8$  - アルキルカルバモイル、ジ -  $C_1 \sim 8$  - アルキルカルバモイル、 $C_1 \sim 8$  - アルキルスルホニル、ピペリジノアルキル、ピペリジノアルコキシ、ピペリジノアルコシアルキル、モルホリノアルキル、モルホリノアルコキシ、モルホリノアルコシアルキル、ピペラジノアルキル、ピペラジノアルコキシ、ピペラジノアルコシアルキル、[1, 2, 4] - トリアゾール - 1 - イルアルキル、[1, 2, 4] - トリアゾール - 1 - イルアルコキシ、[1, 2, 4] - トリアゾール - 4 - イルアルキル、[1, 2, 4] - トリアゾール - 4 - イルアルコキシ、[1, 2, 4] - オキサジアゾール - 5 - イルアルキル、[1, 2, 4] - オキサジアゾール - 5 - イルアルコキシ、3 - メチル - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 5 - イルアルキル、3 - メチル - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 5 - イルアルコキシ、5 - メチル - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イルアルキル、5 - メチル - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イルアルコキシ、テトラゾール - 1 - イルアルキル、テトラゾール - 1 - イルアルコキシ、テトラゾール - 2 - イルアルキル、テトラゾール - 2 - イルアルコキシ、テトラゾール - 5 - イルアルキル、テトラゾール - 5 - イルアルコキシ、5 - メチルテトラゾール - 1 - イルアルキル、5 - メチルテトラゾール - 1 - イルアルコキシ、チアゾール - 4 - イルアルキル、チアゾール - 4 - イルアルコキシ、オキサゾール - 4 - イルアルキル、オキサゾール - 4 - イルアルコキシ、2 - オキソピロリジニルアルキル、2 - オキソピロリジニルアルコキシ、イミダゾリルアルキル、イミダゾリルアルコキシ、2 - メチルイミダゾリルアルキル、2 - メチルイミダゾリルアルコキシ、 $N$  - メチルピペラジノアルキル、 $N$  - メチルピペラジノアルコキシ、 $N$  - メチルピペラジノアルコシアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、4 - メチルピペラジニル、モル

10

20

30

40

50

ホリニル、チオモルホリニル、2-ヒドロキシメチルピロリジニル、3-ヒドロキシピロリジニル、3, 4-ジヒドロキシピロリジニル、3-アセトアミドメチルピロリジニル、3-C<sub>1</sub>~8-アルコキシ-C<sub>1</sub>~8-アルキルピロリジニル、4-ヒドロキシピペリジニル、4-オキソピペリジニル、3, 5-ジメチルモルホリニル、4, 4-ジオキソチオモルホリニル、4-オキソチオモルホリニル、2, 6-ジメチルモルホリニル、2-オキソイミダゾリジニル、2-オキソオキサゾリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソ-[1, 3]オキサジニルおよび2-オキソテトラヒドロピリミジニルから選択される1~3の基で置換されている。

#### 【0037】

特に好ましいR<sup>1</sup>基の例は、フェニル、ピリジル、3-C<sub>1</sub>~8-アルキルインドリル、ベンゾフラニル、4H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3-オンイル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]チアジニル、3, 3-ジ-C<sub>1</sub>~8-アルキル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンイル、3, 3-ジ-C<sub>1</sub>~8-アルキル-1, 3-ジヒドロインドリル、インダゾリル、インドリル、1H-キノリニル、2H-クロメニル、1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロ-シクロプロパ[c]クロメニル、1a, 7b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[c]クロメニル、およびスピロ[シクロプロパン-1, 3']-2, 3-ジヒドロ-1H-インドリルであり、これらは上記で定義したように置換されていてもよく、特にハロゲン、オキシド、オキソ、C<sub>1</sub>~8-アルコキシ、C<sub>1</sub>~8-アルコキシ-C<sub>1</sub>~8-アルコキシ、C<sub>1</sub>~8-アルコキシ-C<sub>1</sub>~8-アルキル、C<sub>1</sub>~8-アルコキシカルボニルアミノ-C<sub>1</sub>~8-アルコキシ、C<sub>1</sub>~8-アルコキシカルボニルアミノ-C<sub>1</sub>~8-アルキル、C<sub>0</sub>~6-アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1</sub>~8-アルコキシ、C<sub>0</sub>~6-アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1</sub>~8-アルキル、N-アセチル-C<sub>1</sub>~8-アルコキシ-C<sub>1</sub>~8-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>~8-アルカノイルアミド-C<sub>1</sub>~8-アルキル、N-C<sub>1</sub>~8-アルキル-C<sub>1</sub>~8-アルカノイルアミド-C<sub>1</sub>~8-アルキル、C<sub>1</sub>~8-アルコキシ-C<sub>1</sub>~8-アルコキシ-C<sub>1</sub>~8-アルキル、トリアゾール-1-イル-C<sub>1</sub>~8-アルキル、テトラゾール-1-イル-C<sub>1</sub>~8-アルキル、テトラゾール-2-イル-C<sub>1</sub>~8-アルキル、テトラゾール-5-イル-C<sub>1</sub>~8-アルキル、C<sub>1</sub>~8-アルコキシカルボキシル-C<sub>1</sub>~8-アルキル、ピロリジノニル-C<sub>1</sub>~8-アルキル、イミダゾリル-C<sub>1</sub>~8-アルキル、シアノ-C<sub>1</sub>~8-アルキル、カルボキシ-C<sub>1</sub>~8-アルキル、カルボキシ-C<sub>1</sub>~8-アルコキシ、C<sub>1</sub>~8-アルコキシカルボニル-C<sub>0</sub>~6-アルキル、C<sub>1</sub>~8-アルキルスルホンアミジル-C<sub>1</sub>~8-アルキル、C<sub>1</sub>~8-アルコキシ-C<sub>1</sub>~8-アルカノイルアミド、C<sub>1</sub>~8-アルコキシ-C<sub>1</sub>~8-アルカノイルアミド-C<sub>1</sub>~8-アルキル、N-(C<sub>1</sub>~8-アルキル)-C<sub>1</sub>~8-アルコキシ-C<sub>1</sub>~8-アルカノイルアミド、N-C<sub>1</sub>~8-アルキルカルバモイル-C<sub>1</sub>~8-アルキル、C<sub>3</sub>~8-シクロアルカノイルアミド-C<sub>1</sub>~8-アルキル、C<sub>1</sub>~8-アルキルアミノカルボニルアミノ-C<sub>1</sub>~8-アルキル、C<sub>1</sub>~8-アルカノイルアミドメチルピロリジニル、N-(C<sub>1</sub>~8-アルコキシ-C<sub>1</sub>~8-アルキル)カルバモイル、N-(C<sub>1</sub>~8-アルコキシ-C<sub>1</sub>~8-アルキル)-N-(C<sub>1</sub>~8-アルキル)カルバモイル、N-(C<sub>1</sub>~8-アルコキシ-C<sub>1</sub>~8-アルキル)イミダゾール-2-イル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>~8-アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>~8-アルコキシ、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>~8-アルコキシ-C<sub>1</sub>~8-アルキル、C<sub>1</sub>~8-アルコキシカルボニルアミド-C<sub>1</sub>~8-アルキル、アミノ-C<sub>1</sub>~8-アルキルおよびC<sub>1</sub>~8-アルキルアミノ-C<sub>1</sub>~8-アルキルから選択される置換基少なくとも一つにより置換されていてもよい。

#### 【0038】

非常に好ましいR<sup>1</sup>基の例は、5~6員の、1から3の窒素および/または一つの硫黄または酸素原子を有する飽和または不飽和のヘテロシクロ環に環形成するフェニル環からなるフェニル、ピリジル、または二環性ヘテロシクリルであり、例えば4H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3-オン-6-イル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]

10

20

30

40

50

20

## 30

40

## 50

同様に好ましいR<sup>2</sup>基は、L<sup>1</sup>-T<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-T<sup>2</sup>-L<sup>3</sup>-T<sup>3</sup>-L<sup>4</sup>-T<sup>4</sup>-L<sup>5</sup>-U基により置換されたフェニルおよびハロフェニルであり、ここでL<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>は、好ましくは存在しないかもしくはC<sub>1</sub>~<sub>8</sub>-アルキレンであり、L<sup>3</sup>は存在せず、Uは水素、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>8</sub>-シクロアルキル、フェニルピペリジニル、フェニルピペラジニル、フェニルピロリジニル、フェニル、それぞれがC<sub>1</sub>~<sub>8</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>-アルキレンジオキシ、ハロゲン、ベンゾイル-C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>-アルキル、ハロゲン-C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>8</sub>-アルカノイルオキシもしくはヒドロキシルにより置換されたフェニルまたはフェニルピロリジニル、あるいはナフチル、ピリジル、チエニル、ピラジニ

ル、トリアゾリル、イミダゾリル、フェニルオキサジアゾリル、チエニルオキサジアゾリル、フリルオキサジアゾリル、フェニルオキサゾリル、ベンゾチアオゾリル、フリル、ピリミジニル、ニトロベンゾチアゾリル、フェニルテトラゾリル、ペペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニルまたはインドリルである。

#### 【0041】

基 T1～T4 においては、定義 (a)～(c)、(e)～(h)、(k)～(n) および (r)～(t) が優先する。

#### 【0042】

特に好ましい R<sup>2</sup> 基の例は、非置換のフェニル、ならびにそれぞれ C<sub>2</sub>～8-アルケニルオキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル-アミノ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキルスルファニル、C<sub>1</sub>～8-アルキルスルファニル、C<sub>1</sub>～8-アルキルスルファニル-C<sub>1</sub>～5-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルキルスルファニル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルキルスルファニル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>3</sub>～8-シクロアルキルスルファニル-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルキルスルホニル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>3</sub>～8-シクロアルキル-C<sub>0</sub>～6-アルコキシ、C<sub>3</sub>～8-シクロアルキル-C<sub>0</sub>～6-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>3</sub>～8-シクロアルキル-C<sub>0</sub>～6-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～6-アルコキシ-C<sub>0</sub>～6-アルキル-C<sub>3</sub>～8-シクロアルキル-C<sub>0</sub>～6-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>3</sub>～8-シクロアルキル-C<sub>1</sub>～8-アルキルアミノ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、ハロゲン、ヘテロシクリル-C<sub>0</sub>～6-アルコキシ、ヘテロシクリル-C<sub>0</sub>～6-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキルアミノ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、N-(ハローフェニル)ピロリジニルオキシ、N-(ハローフェニル)ピロリジニルオキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシベンジルオキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシフェノキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシフェノキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシフェニル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、ハロベンジルオキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、ハロフェノキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、ハロフェノキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、ハロフェノキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、ハロフェニル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシまたは C<sub>1</sub>～8-アルキルベジルオキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシにより置換されたフェニルおよびハロフェニルである。

#### 【0043】

非常に好ましい R<sup>2</sup> 基の例は、それぞれ C<sub>2</sub>～8-アルケニルオキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル-アミノ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキルスルファニル、C<sub>1</sub>～8-アルキルスルファニル、C<sub>1</sub>～8-アルキルスルファニル-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>3</sub>～8-シクロアルキルスルファニル-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルキルスルホニル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>3</sub>～8-シクロアルキル-C<sub>0</sub>～6-アルコキシ、C<sub>3</sub>～8-シクロアルキル-C<sub>0</sub>～6-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>3</sub>～8-シクロアルキル-C<sub>0</sub>～6-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～6-アルコキシ-C<sub>0</sub>～6-アルキル-C<sub>3</sub>～8-シクロアルキル-C<sub>0</sub>～6-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>3</sub>～8-シクロアルキル-C<sub>1</sub>～8-アルキル-アミノ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、ハロゲン、ヘテロシクリル-C<sub>0</sub>～6-アルコキシ、ヘテロシクリル-C<sub>0</sub>～6-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキルアミノ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、N-(ハロー

10

20

30

40

50

フェニル) ピロリジニルオキシ、N- (ハローフェニル) ピロリジニルオキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシベンジルオキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシフェニルオキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ-フェノキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシフェニル- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ、ハロベンジルオキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ、ハロフェノキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ、ハロフェノキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、ハロフェノキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、ハロフェニル- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシまたは $C_{1 \sim 8}$ -アルキルベンジルオキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシにより置換されたフェニルおよびハロフェニルである。

#### 【0044】

非常に好ましい $R^2$ 基は、それぞれ上記において定義したように置換されているフェニルおよびハロフェニルであり、少なくとも一つの置換基は $R^2$ から分子の他の部分への結合に対してパラ位にある。 $R^2$ から分子の他の部分への結合に対してパラ位にある $R^2$ 上の置換基は、好ましくはフルオロ、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、メチルスルファニル、2-メトキシエチルスルファニル、3-メトキシプロピルスルファニル、4-メトキシブチルスルファニル、4-メトキシ-3-メチルブチルスルファニル、アリルオキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、4-メトキシブトキシ、3-メトキシプロポキシ、2-メトキシエトキシ、3-シクロプロピルオキシプロポキシ、(2-メトキシ-シクロプロピル)メトキシメチル、(2-メトキシメチル-シクロプロピル)メトキシメチル、3-メチルスルファニルプロポキシ、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、3-メトキシプロポキシメチル、2-メチル-3-メチルスルファニルプロポキシメチル、シクロプロピルメトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシ-2-メチルプロポキシメチル、2-メチルスルファニルエトキシメチル、メチルスルファニルメチル、メトキシエチルスルファニルメチル、3-メトキシプロピルスルファニルメチルおよびシクロプロピルスルファニルメチルである。

#### 【0045】

好ましいX基の例は、酸素、メチレン、 $-O-CH_2-CO-NH-$ 、 $-O-CH_2-CO-N(CH_3)-$ および $-O-CH(CH_3)-CO-NH-$ である。

#### 【0046】

特に好ましいXは、結合、メチレンおよび酸素である。

#### 【0047】

特に好ましいZ基は、アルキレン、 $-(CH_2)_{1 \sim 2}-O-$ および $-CH(CH_3)-$ であり、ここで、Xが結合である場合、Zは $-(CH_2)_{1 \sim 2}-O-$ である。

#### 【0048】

式(I)または(II)で示される、更に好ましい化合物群、あるいは式(IA)または(IIA)で示される、より好ましい化合物群は、

Rが $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、 $C_{0 \sim 8}$ -アルキル-カルボニル-アミノ- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 8}$ -アルキル-スルホニル- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、場合によりN-モノ-またはN、N-ジ- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル化されたカルバモイル- $C_{0 \sim 8}$ -アルキル、場合によりNおよび/またはN'モノ-、ジ-またはトリ- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル化されたウレイド- $C_{0 \sim 8}$ -アルキル、ヘテロシクリル- $C_{0 \sim 8}$ -アルキル、またはヘテロシクリルカルボニル- $C_{0 \sim 8}$ -アルキルであり、これらの基はそれぞれ置換されていてもよく、好ましくは1~4の $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシカルボニル-(N- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル)-アミノ、 $C_{1 \sim 8}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 8}$ -アルキル-カルボニル-(N- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル)-アミノ、 $C_{1 \sim 8}$ -アルキル-スルファニル、場合により1または2のアリールまたは $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ基により置換されたアリール- $C_{0 \sim 8}$ -アルコキシ、場合により1または2のアリールまたは $C_{1 \sim 8}$ -アルコキシ基により置換されたアリール、シアノ、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- $C_{0 \sim 8}$ -アルキル-アミノ、ヘテロシクリル-カルボニル、場合によりN-モノ-またはN、N-ジ- $C_{1 \sim 8}$ -アルキル化されたカル

10

20

30

40

50

バモイル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、場合によりN-モノ-またはN, N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたカルバモイルオキシ、ヒドロキシル、場合によりN-モノ-またはN, N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたアミノ、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルにより置換されていてもよく；

$R^1$  がフェニル、ピリジル、4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン-6-イル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] チアジン-6-イル、2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル、2, 2-ジメチル-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン-6-イル、4, 4-ジメチル-1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン-8-イル、3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン-6-イル、3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン-7-イル、3, 3-ジメチル-1, 3-ジヒドロインドール-6-イル、3-メチルインドール-6-イル、1-メチル-インダゾール-5-イル、3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン-7-イル、4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン-8-イル、1H-キノリニル、2H-クロメニル、1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロ-シクロプロパ [c] クロメニル、1a, 7b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ [c] クロメニル、またはスピロ [シクロプロパン-1, 3'] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルであり、これらは上記で定義したように置換されていてもよく、特に  $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシカルボニルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシカルボニルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_0 \sim 6$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_0 \sim 6$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ハロゲン、オキシド、トリアゾール-1-イル- $C_1 \sim 8$ -アルキル、またはオキシソから選択される置換基少なくとも一つにより置換されていてもよく；

$R^2$  がそれぞれ  $C_2 \sim 8$ -アルケニルオキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル-アミノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルホニル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシ- $C_0 \sim 6$ -アルキル- $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_1 \sim 8$ -アルキルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ハロゲン、ヘテロシクリル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ、ヘテロシクリル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキルアミノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、N-（ハロ-フェニル）ピロリジニルオキシ、N-（ハロ-フェニル）ピロリジニルオキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシベンジルオキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシフェノキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシフェニル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、ハロベンジルオキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、ハロフェノキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、ハロフェノキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ハロフェノキシ  $C_1 \sim 8$ -アルキル、ハロフェニル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシまたは  $C_1 \sim 8$ -アルキル-ベンジルオキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシで置換されたフェニルあるいはハロフェニルであ

10

20

30

40

50

り、ここで、少なくとも一つの置換基は  $R^2$  から分子の他の部分への結合に対してパラ位にあり、 $R^2$  から分子の他の部分への結合に対してパラ位にある  $R^2$  上の好ましい置換基は、フルオロ、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、メチルスルファニル、2-メトキシエチルスルファニル、3-メトキシプロピルスルファニル、4-メトキシブチルスルファニル、4-メトキシ-3-メチルブチルスルファニル、アリルオキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、4-メトキシブチルオキシ、3-メトキシプロポキシ、2-メトキシエトキシ、3-シクロプロピルオキシプロポキシ、(2-メトキシシクロプロピル)メトキシメチル、(2-メトキシメチルシクロプロピル)メトキシメチル、3-メチルスルファニルプロポキシ、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、3-メトキシプロポキシメチル、2-メチル-3-メチルスルファニルプロポキシメチル、シクロプロピルメトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシ-2-メチルプロポキシメチル、2-メチルスルファニルエトキシメチル、メチルスルファニルメチル、2-メトキシエチルスルファニルメチル、3-メトキシプロピルスルファニルメチルおよびシクロプロピルスルファニルメチルであり；

$R^3$  が水素であり；

$R^4$  が水素であり；

Q が存在せず；

X が結合、メチレンまたは酸素であり；

Z がアルキレン、 $-(CH_2)_{1-2}-O-$  および  $-CH(CH_3)-$  であり；

ここで、X が結合である場合、Z は  $-(CH_2)_{1-2}-O-$  であり、

$m=0$  および

$n=1$  である、化合物である。

#### 【0049】

式 (I) および (II)、または好ましくは式 (IA) もしくは (IIA) で示される化合物および薬学的に使用されるその塩は、天然酵素レニンへの阻害作用を有している。後者は、腎臓を通過して血液に入り、アンギオテンシノーゲンを開裂して、デカペプチドアンギオテンシン I を形成し、その後、それが肺、腎臓および他の臓器で開裂されて、オクタペプチドアンギオテンシン II になる。アンギオテンシン II は、直接的には動脈の収縮により、そして間接的には副腎からのナトリウムイオン放出を阻害するホルモンのアルドステロンを放出することにより、血圧を上昇させるが、これは細胞外液容量の上昇に関連する。この上昇は、アンギオテンシン II そのもの、またはそれから開裂生成物として形成されるヘプタペプチドアンギオテンシン III の作用によるものと考えられることができる。レニンの酵素活性の阻害剤により、アンギオテンシン I の形成が減少し、その結果、より少量のアンギオテンシン II が形成される。この活性ペプチドホルモンの濃度低下は、レニン阻害剤の血圧降下作用の直接原因となる。

#### 【0050】

レニン阻害剤の作用を検出する実験方法の一つは、異なる系（ヒト血漿、合成または天然レニン物質と一緒に用いた精製ヒト・レニン）でのアンギオテンシン I 形成の減少を測定するインビトロテストによる。利用するインビトロテストの一つは、以下のような Nussberger et al.(1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol.9, P39-44 によるものである。このテストは、ヒト血漿中のアンギオテンシン I の形成を測定する。形成したアンギオテンシン I の量は、次のラジオイムノアッセイで測定する。この系では、異なる濃度のこれらの物質を添加することにより、阻害剤がアンギオテンシン I の形成に対してどのような作用を有するのかをテストする。IC<sub>50</sub> は、アンギオテンシン I の形成を 50% 減少させる特定の阻害剤の濃度を示す。本発明の化合物は、インビトロ系で、最小濃度約  $10^{-3}$  ~ 約  $10^{-10}$  モル/L で阻害作用を示す。

#### 【0051】

本発明の具体例として、実施例 10、12、21、33、40、53 および 120 は、アンギオテンシン I の形成を約  $10^{-5}$  から約  $10^{-7}$  モル/L の範囲内の IC<sub>50</sub> 値で抑制する。

## 【0052】

塩枯渴動物において、レニン阻害剤は、血圧低下をもたらす。ヒト・レニンは、他の種のレニンとは異なっている。ヒト・レニンと霊長類・レニンとは、酵素活性領域が実質的に相同であるため、ヒト・レニン阻害剤をテストするのに霊長類（マーマセツ、*Callithrix jacchus*）を用いる。使用したインビボテストの一つは、以下の通りである：テスト化合物を、正常血圧で、意識があり、通常のケージ内を自由に運動できる、両方の性別の、約350gの体重を有するマーマセツにおいてテストした。血圧および心拍数を下行大動脈内でカテーテルを用いて測定し、放射分析で記録した。低塩分食を、フロセミド（5-（アミノスルホニル）-4-クロロ-2-〔（2-フラニルメチル）アミノ〕安息香酸）（5mg/kg）の単回筋肉注射と1週間組み合わせることにより、レニンの内因性放出を刺激した。フロセミド注射の16時間後に、テスト物質を、注射用カニューレを用いて大腿動脈に直接投与するか、または胃管栄養法により懸濁液または溶液として胃に直接投与して、血圧および心拍数に対する影響を評価した。本発明の化合物は、記載したインビボテストでは、用量約0.003～約0.3mg/kg静注および用量約0.3～約30mg/kg経口で血圧を効果的に低下させる。

10

## 【0053】

式（I）もしくは式（II）、または好ましくは式（IA）もしくは（IIA）で示される化合物および薬剤学的に使用し得るその塩は、例えば医薬製剤の形態の、医薬として使用することができる。医薬製剤は、経腸的に、例えば経口的に、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬および軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤、または懸濁剤等の形態で、経鼻的に、例えば点鼻スプレーの形態で、経直腸的に、例えば坐剤の形態で、または経皮的に、例えば軟膏またはパッチの形態で、投与してもよい。投与は、非経口的に、例えば筋肉内または静脈内に、注射剤等の形態であってもよい。

20

## 【0054】

錠剤、コーティング錠、糖衣錠および硬ゼラチンカプセル剤を製造するために、式（I）もしくは式（II）、または好ましくは式（IA）もしくは（IIA）で示される化合物、および薬剤学的に使用されうるその塩は、薬剤学的に不活性の無機または有機賦形剤と共に加工され得る。例えば錠剤、コーティング錠および硬ゼラチンカプセル剤のために用いられるそのような賦形剤は、ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩などであってもよい。

30

## 【0055】

軟ゼラチンカプセル剤のための適切な賦形剤は、例えば植物油、ワックス、脂肪、半固形ポリオールおよび液体ポリオールなどである。

## 【0056】

溶液剤およびシロップ剤の製造のための適切な賦形剤は、例えば、水、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコースなどである。

## 【0057】

注射剤のための適切な賦形剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油、胆汁酸、レシチンなどである。

## 【0058】

坐剤のための適切な賦形剤は、例えば、天然油、硬化油、ワックス、脂肪、半固形ポリオールまたは液体ポリオールなどである。

40

## 【0059】

その上、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、粘度上昇物質、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、香料、浸透圧を変動させる塩、緩衝液、コーティングまたは抗酸化剤を含み得る。それらは、他の薬剤学的に有益な物質を含んでもよい。

## 【0060】

本発明は、哺乳類、特にヒトにおいて、高血圧、心不全、緑内障、心筋梗塞、腎不全および再狭窄の治療または予防における、式（I）もしくは式（II）、又は好ましくは式（IA）もしくは（IIA）で示される化合物、および薬学的に使用され得るその塩の使

50

用を更に提供する。

#### 【0061】

式(I)もしくは式(II)、または好ましくは式(IA)もしくは(IIA)で示される化合物、および薬剤学的に使用され得るその塩を、心臓血管作用のある薬剤、例えば $\alpha$ -および $\beta$ -ブロッカー、例えば、フェントラミン、フェノキシベンザミン、プラゾシン、テラゾシン、トラジン(tolazine)、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、チモロール、カルテオロールなど；血管弛緩剤、例えば、ヒドララジン、ミノキシジル、ジアゾキシド、ニトロプルシド、フロセキナンなど；カルシウム拮抗剤、例えば、アムリノン、ベンシクラン、ジルチアゼム、フェンジリン、フルナリジン、ニカルジピン、ニモジピン、パーヘキシレン(perhexilene)、ベラパミル、ガロパミル、ニフェジピンなど；ACE阻害剤、例えば、シラザプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリルなど；カリウム活性化剤、例えばピナシジル；抗セロトニン作動薬、例えばケタンセリン；トロンボキサン合成酵素阻害剤；中性エンドペプチダーゼ阻害剤(NEP阻害剤)；アンギオテンシンII拮抗剤；利尿薬、例えば、ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、アセタゾラミド、アミロリド、ブメタニド、ベンズチアジド、エタクリン酸、フロセミド、インダクリノン、メトラゾン、スピロノラクトン、トリウムテレン、クロルタリドンなど；交感神経遮断薬、例えば、メチルドパ、クロニジン、グアナベンズ、レセルピン；ならびにヒトおよび動物における、糖尿病または急性もしくは慢性腎不全などの腎臓疾患に関連する高血圧、心不全または血管疾患の処置に適した他の薬剤の1種以上と併用して投与してもよい。そのような併用は、別個に、または複数の成分を含む製剤として行ってもよい。

10

20

#### 【0062】

式(I)もしくは式(II)、または好ましくは式(IA)もしくは(IIA)で示される化合物と併用し得る更なる物質は、WO 02/40007のp1の分類(i)～(ix)の化合物(およびそれに更に列挙された好ましい例および実施例)、ならびにWO 03/027091のp20および21に特定された物質である。

#### 【0063】

用量は、広い限界内で変動してもよく、もちろん、個々の症例の各状況に適応させなければならない。一般に、経口投与では、成人(70kg)あたり、日用量約3mg～約3g、好ましくは日用量約10mg～約1g、例えば約300mgを、好ましくは1～3回の分割用量、例えば等量、に分けることが適切であろうが、適切であることが分かっているならば、明記した上限を超えてもよく、一般的には、小児は、年齢および体重に応じてより低い用量を投与される。

30

#### 【0064】

##### 実施例

以下の実施例は、本発明を例示している。温度は全て℃で、圧力はミリバールで報告される。他に断りがなければ、反応は室温で実施した。略語「 $R_f = x x (A)$ 」は、例えば、 $R_f$ 値 $x x$ が、溶媒系A中で測定されることを意味している。互いに対する溶媒の比は、常に容積部で報告される。目的生成物および中間体の化学名は、プログラムAutoNom 2000(Automatic Nomenclature)を用いて作成された。

40

#### 【0065】

Hypersil BDS C-18(5 $\mu$ m)でのHPLC勾配；カラム：4 $\times$ 125mm  
90%水\* / 10%アセトニトリル\* から0%水\* / 100%アセトニトリル\* へ5分+2.5分間で(1.5ml/分)；\*：0.1%トリフルオロ酢酸含有

#### 【0066】

以下の略語を用いた：

$R_f$  薄層クロマトグラフィーにおいて、物質が移動した距離と、出発点から溶離液の最前線までの距離の比

$R_t$  HPLCにおける物質の保持時間(分)

m. p. 融点(温度)

50

## 【0067】

一般手順A (N-Tos-脱保護)

撈拌したメタノール10ml中の「トシルアミド」0.09mmolの溶液に、リン酸水素ナトリウム0.44mmolおよびナトリウムアマルガム(10%Na)0.90mmolを、室温で加えた。反応混合物を2~18時間撈拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物とした。

## 【0068】

一般手順B: (N-p-メトキシフェニル脱保護)

撈拌したアセトニトリル/水(1:1)10ml中の「p-メトキシアニリン」0.5mmolの溶液に、水5.0ml中の硝酸セリウムアンモニウム1.43mmolの溶液を、0℃で加えた。混合物を30分間撈拌し、続いて亜硫酸ナトリウム1.0gを加えた。さらに30分後、混合物を水で希釈し、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機相を乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物とした。

## 【0069】

一般手順C: (BH<sub>3</sub>-還元)

撈拌したテトラヒドロフラン3ml中の「ラクタム」1mmolの溶液に、ボラン・テトラヒドロフラン(1Mテトラヒドロフラン溶液)2~4mmolを加え混ぜ、2~8時間50℃に加熱した。メタノール10mlを加えることにより反応混合物をクエンチして、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)により残渣から標記化合物を得た。

## 【0070】

一般手順D: (アミド-形成)

撈拌したジクロロメタン20ml中の「酸」1.0mmolと「アミン」1.0mmolの溶液に、トリエチルアミン5.0mmolおよびトリ-プロピルホスホン酸環状無水物[68957-94-8](50%酢酸エチル溶液)1.0mmolを、室温で加えた。反応混合物を1~3時間撈拌し、ジクロロメタンで希釈し、1N塩酸およびブラインで洗浄した。有機相を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)により精製して、標記化合物とした。

## 【0071】

一般手順E: (水素化)

撈拌したテトラヒドロフラン15ml中の「基質」1mmolの溶液に、10%Pd/C 100~200mgを加え、反応混合物を15~20℃で水素化した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)により精製して、標記化合物とした。

## 【0072】

一般手順F: (メシル化)

撈拌したジクロロメタン10ml中の「アルコール」1mmolの溶液に、トリエチルアミン5mmol及びメタンスルホンクロリド2mmolを0℃で加えた。反応混合物を1時間撈拌し、ジクロロメタンで希釈し、1N塩酸で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)により精製して、標記化合物とするか、あるいは更なる精製をすることなく次の工程で直接使用した。

## 【0073】

実施例1

{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-メタノール

撈拌したテトラヒドロフラン10mlの(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェ

10

20

30

40

50

フェニル) - 5 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル 0 . 1 0 g の溶液に、水素化アルミニウムリチウム 1 7 . 0 mg を 0 °C で加えた。反応混合物を 1 時間この温度で攪拌し、tert - ブチルメチルエーテルで希釈し、飽和硫酸ナトリウム水溶液 2 . 0 ml を加えてクエンチした。混合物を室温に昇温し、濾過して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( Si O <sub>2</sub> 6 0 F ) で精製して標記化合物を得た。

#### 【 0 0 7 4 】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) ( 2 S , 4 R , 5 R ) - 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 , - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

一般手順 B に従い、( 2 S , 4 R , 5 R ) - 1 , 4 - ビス - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル 0 . 3 g を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R f = 0 . 1 5 ( ジクロロメタン - メタノール - 2 5 % 濃アンモニア 2 0 0 : 1 0 : 1 ) ; R t = 3 . 5 3

#### 【 0 0 7 5 】

b) ( 2 S , 4 R , 5 R ) - 1 , 4 - ビス - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

攪拌したジクロロメタン 1 5 0 ml 中の ( 2 S , 4 R , 5 R ) - 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 - ビス ( 4 - メトキシ - フェニル ) ピペリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル 5 . 2 0 g と 2 , 2 , 2 - トリクロロ - アセトイミド酸 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イルメチルエステル 5 . 6 2 g の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸 1 . 1 ml を - 3 0 °C で加えた。反応混合物をさらに一時間この温度で攪拌し、次に 2 時間かけて 0 °C に昇温した。混合物に 2 N 水酸化ナトリウムを加えてクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( Si O <sub>2</sub> 6 0 F ) で精製して、標記化合物を褐色の油状物として得た。R t = 0 . 1 5 ( E t O A c - ヘプタン 1 : 1 ) ; 保持時間 = 4 . 7 3 。

#### 【 0 0 7 6 】

c) ( 2 S , 4 R , 5 R ) - 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 - ビス ( 4 - メトキシ - フェニル ) ピペリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

攪拌したテトラヒドロフラン 4 0 0 ml 中の ( S ) - 1 , 4 - ビス - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル 1 9 . 5 g の溶液に、ボランテトラヒドロフラン ( 1 M ) 溶液 5 6 ml を室温に加えた。反応混合物を 2 ~ 6 時間 4 0 °C に加熱し、室温に冷却し、2 N 水酸化ナトリウム溶液 5 0 ml および 3 0 % 過酸化水素溶液 1 0 0 ml を加えてクエンチした。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( Si O <sub>2</sub> 6 0 F ) で精製して、標記化合物を黄色の固体として得た。R f = 0 . 3 3 ( E t O A c - ヘプタン 1 : 1 ) ; R t = 3 . 5 8 。

#### 【 0 0 7 7 】

d) ( S ) - 1 , 4 - ビス - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

ジメトキシエタン 3 0 0 ml 中の ( S ) - 1 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 4 - トリフルオロメタンスルホンイルオキシ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル 3 8 . 0 g 、4 - メトキシフェニルボロン酸 1 8 . 1 g およびリチウムクロリド 6 . 4 5 g の懸濁液に、エタノール 1 0 0 ml 、2 N 炭酸ナトリウム溶液 1 6 0 ml

およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム 2.22 g を加えた。反応混合物を 3～6 時間 75℃ に加熱し、一晩かけて室温に冷却した。反応混合物を濾過し、フィルタケーキをジクロロメタンと水に再溶解した。懸濁液を再び濾過し、有機相を減圧下で濃縮して、標記化合物を無色の固体として得た。R<sub>f</sub> = 0.25 (EtOAc-ヘプタン 1:4) ; R<sub>t</sub> = 5.00。

#### 【0078】

e) (S)-1-(4-メトキシフェニル)-4-トリフルオロメタンスルホンオキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

攪拌したテトラヒドロフラン 20 ml 中の (S)-1-(4-メトキシフェニル)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-2-カルボン酸エチルエステル [690224-49-8] 0.94 g の溶液に、L-セレクトライド (0.5 M, Aldrich 17,849-7) の溶液 3.7 ml を -78℃ で加えた。混合物を 1 時間攪拌し、テトラヒドロフラン 8 ml 中の N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (Fluka 78175) 1.18 g の溶液を加え、混合物を一晩かけて室温に昇温した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（酸化アルミニウム、Fluka 06290）で精製して、標記化合物を褐色の固体として得た。R<sub>f</sub> = 0.2 (EtOAc-ヘプタン 1:9) ; R<sub>t</sub> = 5.14。

#### 【0079】

f) 2,2,2-トリクロロアセトイミド酸 4-(3-メトキシプロピル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1,4] オキサジン-6-イルメチルエステル

攪拌したジエチルエーテル 200 ml 中の 6-ヒドロキシメチル-4-(3-メトキシプロピル)-4H-ベンゾ [1,4] オキサジン-3-オン 8.50 g の溶液に、水素化ナトリウム 1.28 g を 0℃ で加えた。混合物を 1 時間攪拌し、減圧下で乾燥するまで濃縮して、褐色の油状物を得て、これを更に精製することなく次の工程において直接使用した。R<sub>f</sub> = 0.5 (EtOAc-ヘプタン 1:1)。

#### 【0080】

g) 6-ヒドロキシメチル-4-(3-メトキシプロピル)-4H-ベンゾ [1,4] オキサジン-3-オン

攪拌したアセトニトリル 150 ml 中の 6-ヒドロキシメチル-4H-ベンゾ [1,4] オキサジン-3-オン 1.79 g、1-クロロ-3-メトキシプロパン 2.20 ml、酸化アルミニウム上のフッ化カリウム 10 g およびヨウ化カリウム 0.033 g の懸濁液を 72 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して標記化合物を得た。R<sub>f</sub> = 0.60 (ジクロロメタン-メタノール 9:1) ; R<sub>t</sub> = 2.74。

#### 【0081】

h) 6-ヒドロキシメチル-4H-ベンゾ [1,4] オキサジン-3-オン

テトラヒドロフラン 230 ml 中の 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1,4] オキサジン-6-カルボン酸メチルエステル [604756-32-3] 6.9 g の混合物に、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (1.5 M トルエン溶液) 88.9 ml を -40℃ で加えた。反応混合物を -40℃ から -20℃ で 1.5 時間攪拌し、2 N 塩酸 150 ml に注いだ。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。残渣をエタノールから結晶化して標記化合物をベージュ色の固体として得た。R<sub>f</sub> = 0.16 (EtOAc-ヘプタン 2:1) ; R<sub>t</sub> = 2.23, m.p. : 186～187℃。

#### 【0082】

##### 実施例 2

(2S,4R,5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1,4] オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル

一般手順 B に従い、(2S,4R,5R)-1,4-ビス-(4-メトキシフェニル

)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル(実施例1b)0.1gを使用した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を得た。

#### 【0083】

##### 実施例3

(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-カルボン酸(ビフェニル-3-イルメチル)-アミド

一般手順Eに従い、(2S, 4R, 5R)-2-[(ビフェニル-3-イルメチル)-カルバモイル]-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル0.05gを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0084】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2S, 4R, 5R)-2-[(ビフェニル-3-イルメチル)-カルバモイル]-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

一般手順Dに従い、(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル0.07gと3-フェニルベンジルアミンを反応させて標記化合物を無色の固体として得た。R<sub>f</sub>=0.15(EtOAc-ヘプタン 1:1)；R<sub>t</sub>=5.62。

#### 【0085】

b) (2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル

メタノール-テトラヒドロフラン-水 1:1:1 60ml中の(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル(実施例2)1.5gの溶液に、1N水酸化リチウムの溶液2.85mlを0℃で加えた。攪拌を更に2時間室温で続け、それから酢酸エチル40ml、炭酸ナトリウム水溶液20mlおよびベンジルクロロホルマート0.42mlを加えた。反応混合物を1時間攪拌し、酢酸エチルで希釈して、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub>=0.13(EtOAc)；R<sub>t</sub>=4.77。

#### 【0086】

##### 実施例4

{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}- (3-フェニル-ピロリジン-1-イル)-メタノン

一般手順Eに従い、(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-2-(3-フェニル-ピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル0.08gを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0087】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ

シープロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - 2 - (3-フェニルピロリジン-1-カルボニル) - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

一般手順Dに従い、(2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル(実施例3b) 0.10gと3-フェニルピロリジンを反応させて、標記化合物を無色の固体として得た。Rf = 0.15 (EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt = 5.47。

#### 【0088】

##### 実施例5

(2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-カルボン酸メチルアミド

一般手順Eに従い、(2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - 2-メチルカルバモイル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 0.06gを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0089】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - 2-メチルカルバモイル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

#### 【0090】

一般手順Dに従い、(2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル(実施例3b) 0.05gとメチルアミン-塩酸塩を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf = 0.50 (ジクロロメタン-メタノール 9:1); Rt = 4.52。

#### 【0091】

##### 実施例6

(2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-カルボン酸アミド

一般手順Eに従い、(2S, 4R, 5R) - 2-カルバモイル-4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 0.06gを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0092】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2S, 4R, 5R) - 2-カルバモイル-4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

ジクロロメタン1ml中の(2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル(実施例3b) 0.51gの溶液に、トリエチルアミン1.2mlおよびイソプロピルクロロホルマー 0.79mlを加えた。反応混合物を10分間攪拌し、続いて25%濃アンモニア2mlを加えた。さらに10分間後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、0.5N塩酸で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を黄色の油状物として

10

20

30

40

50

得た。R<sub>f</sub> = 0.50 (ジクロロメタン-メタノール 9:1) ; R<sub>t</sub> = 4.50。

# 【0093】

## 実施例 7

(2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-カルボン酸

一般手順 E に従い、(2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジルエステル (実施例 3b) 0.05 g を使用して、標記化合物を得た。

10

# 【0094】

## 実施例 8

(2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-カルボン酸ジメチルアミド

一般手順 E に従い、(2S, 4R, 5R) - 2-ジメチルカルバモイル-4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 28.0 mg を使用して、標記化合物を得た。

20

# 【0095】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2S, 4R, 5R) - 2-ジメチルカルバモイル-4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

実施例 6a と同様にして、(2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジルエステル (実施例 3b) 50.0 mg をジメチルアミンと反応させて、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.04 (ジクロロメタン-メタノール 98:2) ; R<sub>t</sub> = 4.85。

30

# 【0096】

## 実施例 9

2 - { (2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イル } - N-メチル-N-キノリン-2-イルメチル-アセトアミド

一般手順 E に従い、(2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 2 - [ (メチル-キノリン-2-イルメチル-カルバモイル) - メチル ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 50.0 mg を使用して、標記化合物を得た。

40

# 【0097】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 2 - [ (メチル-キノリン-2-イルメチル-カルバモイル) - メチル ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

一般手順 D に従い、(2S, 4R, 5R) - 2-カルボキシメチル-4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

50

エステル 42.0 mg および メチルキノリン-2-イルメチルアミン [136727-11-2] を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.50 (ジクロロメタン-メタノール 10:1) ; R<sub>t</sub> = 4.69。

# 【0098】

b) (2S, 4R, 5R)-2-カルボキシメチル-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

テトラヒドロフラン 10 ml と水 1 ml 中の (2S, 4R, 5R)-2-(2-ジアゾアセチル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 45 mg の溶液に、トリエチルアミン 0.027 ml および 銀トリフルオロアセテート 8.0 mg を -15℃ で加えた。反応混合物を室温に昇温し、さらに 2 時間攪拌し、tert-ブチルメチルエーテルで希釈して、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を褐色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.25 (EtOAc) ; R<sub>t</sub> = 4.82。

# 【0099】

c) (2S, 4R, 5R)-2-(2-ジアゾアセチル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

テトラヒドロフラン 10 ml 中の (2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1,2-カルボン酸 1-ベンジルエステル (実施例 3b) 0.1 g の溶液に、トリエチルアミン 0.023 ml および クロロギ酸エチル 0.014 ml を -15℃ で加えた。反応混合物を 0℃ に昇温し、30 分間この温度で攪拌し、-10℃ に冷却し、続いて ジエチルエーテル中の ジアゾメタン 溶液 (1.5%) 20 ml を加えた。反応混合物を一晩かけて室温に昇温し、tert-ブチルメチルエーテルで希釈し、有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) の後に、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.16 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; R<sub>t</sub> = 5.12。

# 【0100】

## 実施例 10

2-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-N-メチルアセトアミド

一般手順 E に従い、(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-2-メチルカルバモイルメチルピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 52.0 mg を使用して、標記化合物を得た。

# 【0101】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-2-メチルカルバモイルメチルピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

実施例 6a と同様にして、(2S, 4R, 5R)-2-カルボキシメチル-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (実施例 9b) 50.0 mg をメチルアミンと反応させ、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.35 (ジクロロメタン-メタノール 9:1) ; R<sub>t</sub> =

4. 57。

【0102】

実施例 11

2-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド

一般手順 E に従い、(2S, 4R, 5R)-2-ジメチルカルバモイルメチル-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 68.0 mg を使用して、標記化合物を得た。

10

【0103】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2S, 4R, 5R)-2-ジメチルカルバモイルメチル-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

実施例 6 a と同様にして、(2S, 4R, 5R)-2-カルボキシメチル-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (実施例 9 b) 50.0 mg をジメチルアミンと反応させ、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.40 (ジクロロメタン-メタノール 9:1) ; R<sub>t</sub> = 4.82。

20

【0104】

実施例 12

N-ベンジル-2-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-アセトアミド

一般手順 E に従い、(2S, 4R, 5R)-2-(ベンジルカルバモイルメチル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 50.0 mg を使用して、標記化合物を得た。

30

【0105】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2S, 4R, 5R)-2-(ベンジルカルバモイルメチル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

一般手順 D に従い、(2S, 4R, 5R)-2-カルボキシメチル-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (実施例 9 b) 50.0 mg をベンジルアミンと反応させ、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.50 (ジクロロメタン-メタノール 9:1) ; R<sub>t</sub> = 5.17。

40

【0106】

実施例 13

N-ベンジル-2-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-N-メチル-アセトアミド

一般手順 E に従い、(2S, 4R, 5R)-2-[(ベンジルメチルカルバモイル)-メチル]-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)

50

)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 50.0mgを使用して、標記化合物を得た。

# 【0107】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2S, 4R, 5R)-2-[(ベンジル-メチル-カルバモイル)-メチル]-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

一般手順Dに従い、(2S, 4R, 5R)-2-カルボキシメチル-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(実施例9b) 50.0mgをベンジルメチルアミンと反応させ、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf=0.11(EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt=5.47。

# 【0108】

## 実施例14

N-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-N-メチル-アセトアミド

一般手順Eに従い、(2S, 4R, 5R)-2-{[(1H-インドール-3-イルメチル)-メチル-カルバモイル]-メチル}-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 50.0mgを使用して、標記化合物を得た。

# 【0109】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2S, 4R, 5R)-2-{[(1H-インドール-3-イルメチル)-メチル-カルバモイル]-メチル}-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

一般手順Dに従い、(2S, 4R, 5R)-2-カルボキシメチル-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(実施例9b) 50.0mgを(1H-インドール-3-イルメチル)-メチルアミン[36284-95-4]と反応させ、標記化合物を無色の油状物として得た。Rf=0.20(EtOAc-ヘプタン 2:1); Rt=5.23。

# 【0110】

## 実施例15

2-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-エタノール

一般手順Eに従い、(2S, 4R, 5R)-2-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 70.0mgを使用して、標記化合物を得た。

# 【0111】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2S, 4R, 5R)-2-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 70.0mgを使用して、標記化合物を得た。

1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

テトラヒドロフラン 8.0 ml 中の (2S, 4R, 5R) - 2-カルボキシメチル-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (実施例 9b) 0.10 g の溶液に、ボランテトラヒドロフラン (1M) の溶液 0.31 ml を 50℃ で加えた。反応混合物を 2 時間この温度で攪拌し、室温に冷却し、メタノールを加えてクエンチした。混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60F) で精製して、標記化合物を無色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.50 (EtOAc-ヘプタン 5:1) ; R<sub>t</sub> = 4.95。

#### 【0112】

##### 実施例 16

2-{(2S, 4R, 5R) - 4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イル} - N-メチル-N-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) - アセトアミド

一般手順 E に従い、(2S, 4R, 5R) - 4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 2-[[メチル-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-カルバモイル]-メチル] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 45.0 mg を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0113】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2S, 4R, 5R) - 4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 2-[[メチル-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-カルバモイル]-メチル] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

一般手順 D に従い、(2S, 4R, 5R) - 2-カルボキシメチル-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (実施例 9b) 50.0 mg をメチル-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-アミン [137898-62-5] と反応させ、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.65 (ジクロロメタン-メタノール 9:1) ; R<sub>t</sub> = 4.59。

#### 【0114】

##### 実施例 17

2-{(2S, 4R, 5R) - 4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イル} - N-キノリン-2-イルメチル-アセトアミド

一般手順 E に従い、(2S, 4R, 5R) - 4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 2-[(メチル-キノリン-2-イルメチル-カルバモイル)-メチル] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 64.0 mg を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0115】

以下のようにして、出発物質を調製した：

a) (2S, 4R, 5R) - 4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 2-[(メチル-キノリン-2-イルメチル-カルバモイル)-メチル] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

一般手順 D に従い、(2S, 4R, 5R) - 2-カルボキシメチル-4-(4-メトキ

10

20

30

40

50

シーフェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (実施例 9 b) 50.0 mg を、メチルーキノリン - 2 - イルメチルーアミン [5760-20-3] と反応させ、標記化合物を黄色の固体として得た。R<sub>f</sub> = 0.25 (ジクロロメタン - メタノール 9 : 1) ; R<sub>t</sub> = 4.52。

#### 【0116】

##### 実施例 18

6 - [(3 R, 4 R, 6 S) - 6 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

10

一般手順 E に従い、(2 S, 4 R, 5 R) - 2 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 47.0 mg を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0117】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

20

N, N - ジメチルホルムアミド 2.0 ml 中の (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - (2 - メタンスルホニルオキシ - エチル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 0.10 g の溶液に、5 M ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 0.060 ml を室温に加えた。反応混合物を 5 時間攪拌し、tert - ブチルメチルエーテルで希釈し、1 N 塩酸で洗浄して、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を僅かに褐色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.25 (EtOAc - ヘプタン 1 : 1) ; R<sub>t</sub> = 5.47。

#### 【0118】

b) (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - (2 - メタンスルホニルオキシ - エチル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

30

一般手順 F に従い、(2 S, 4 R, 5 R) - 2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (実施例 15 a) 0.35 g を使用して、標記化合物を僅かに褐色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.15 (ジクロロメタン - メタノール 10 : 1) ; R<sub>t</sub> = 5.16。

#### 【0119】

40

##### 実施例 19

3 - {(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - N - メチループロピオンアミド

一般手順 E に従い、(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 2 - (2 - メチルカルバモイル - エチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 70.0 mg を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0120】

以下のようにして出発物質を調製した：

50

a) (2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 2 - (2-メチルカルバモイル-エチル) - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

実施例 6 a と同様にして、(2R, 4R, 5R) - 2 - (2-カルボキシエチル) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 80.0 mg をメチルアミンと反応させ、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf = 0.35 (ジクロロメタン-メタノール 9:1); Rt = 4.69。

10

#### 【0121】

b) (2R, 4R, 5R) - 2 - (2-カルボキシエチル) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

攪拌したエタノール 20 ml 中の (2R, 4R, 5R) - 2 - (2-シアノエチル) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 0.90 g と 2 N 水酸化ナトリウム 20 ml の溶液を一晩 85℃ に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、1 N 塩酸溶液を加えて酸性化して、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を無色の油状物として得た。Rf = 0.50 (ジクロロメタン-メタノール 10:1); Rt = 4.85。

20

#### 【0122】

c) (2R, 4R, 5R) - 2 - (2-シアノエチル) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

攪拌したジメチルスルホキシド 10 ml 中の (2S, 4R, 5R) - 2 - (2-メタンスルホニルオキシエチル) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (実施例 18 b) 0.90 g の溶液に、シアン化ナトリウム 0.25 g を加え、混合物を 4 時間 50℃ に加熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を無色の油状物として得た。Rf = 0.30 (EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt = 5.20。

30

#### 【0123】

実施例 20

3 - { (2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イル } - N-フェニルプロピオンアミド

40

一般手順 E に従って、(2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 2 - (2-フェニルカルバモイル-エチル) - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 0.11 g を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0124】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 2 - (2-フェニルカルバモイル-エチル) - ピペリジン-1-カルボン酸ベン

50

# ジルエステル

一般手順Dに従い、(2R, 4R, 5R) - 2 - (2-カルボキシ-エチル) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(実施例19b) 0.10gとアニリンを反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た。Rf = 0.50 (ジクロロメタン-メタノール 10:1); Rt = 5.40。

## 【0125】

### 実施例21

N - (2 - { (2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イル} - エチル) - ベンズアミド

一般手順Eに従い、(2S, 4R, 5R) - 2 - (2-ベンゾイルアミノ-エチル) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 50.0mgを使用して、標記化合物を得た。

## 【0126】

以下のようにして出発物質を調製した:

a) (2S, 4R, 5R) - 2 - (2-ベンゾイルアミノ-エチル) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

一般手順Dに従い、(2S, 4R, 5R) - 2 - (2-アミノ-エチル) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 50.0mgを安息香酸と反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60F) の後に標記化合物を無色の油状物として得た。Rf = 0.50 (ジクロロメタン-メタノール 10:1); Rt = 5.33。

## 【0127】

b) (2S, 4R, 5R) - 2 - (2-アミノ-エチル) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

テトラヒドロフラン 4.0mlと水 0.4ml中の(2S, 4R, 5R) - 2 - (2-アジド-エチル) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 70.0mgの溶液に、トリフェニルホスフィン 30mgを加えた。反応混合物を2日間室温で攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60F) で精製して、標記化合物を無色の油状物として得た。Rf = 0.05 (ジクロロメタン-メタノール 10:1); Rt = 4.27。

## 【0128】

c) (2S, 4R, 5R) - 2 - (2-アジド-エチル) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

N, N-ジメチルホルムアミド中の(2S, 4R, 5R) - 2 - (2-メタンシルホニルオキシ-エチル) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(実施例18b) 98.0mgの溶液に、アジ化ナトリウム 94mgを加え、得られた混合物を24時間室温で攪拌した。反応混合物を水で希釈し、tert-ブチルメチルエーテルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60F) で精製して、

標記化合物を無色の油状物として得た。R f = 0.47 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; R t = 5.65。

# 【0129】

## 実施例 22

3-{(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-N, N-ジメチルプロピオンアミド

一般手順 E に従い、(2R, 4R, 5R)-2-(2-ジメチルカルバモイルエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 75mg を使用して、標記化合物を得た。

10

# 【0130】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2R, 4R, 5R)-2-(2-ジメチルカルバモイルエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

実施例 6a と同様にして、(2R, 4R, 5R)-2-(2-カルボキシエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (実施例 19b) 80.0mg をジメチルアミンと反応させ、標記化合物を黄色の油状物として得た。R f = 0.35 (ジクロロメタン-メタノール 9:1) ; R t = 4.93。

20

# 【0131】

## 実施例 23

6-[{(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-(3-フェノキシプロピル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

一般手順 E に従い、(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-2-(3-フェノキシプロピル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 90.0mg を使用して、標記化合物を得た。

30

# 【0132】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-2-(3-フェノキシプロピル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

攪拌したテトラヒドロフラン 8ml 中の (2R, 4R, 5R)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 120mg の溶液に、トリフェニルホスフィン 36.5mg およびジイソプロピルアゾジカルボキシラート 0.052ml を室温に加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60F) で精製して、標記化合物を無色の油状物として得た。R f = 0.30 (EtOAc-ヘプタン 1:2) ; R t = 6.06。

40

# 【0133】

b) (2R, 4R, 5R)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエス

50

テル

実施例 15 a と同様にして、(2 R, 4 R, 5 R) - 2 - (2 - カルボキシ - エチル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (実施例 19 b) 0.2 g を使用して、標記化合物を無色の油状物として得た。R f = 0.50 (EtOAc - ヘプタン 5 : 1) ; R t = 4.91。

#### 【0134】

実施例 24

6 - [(3 R, 4 R, 6 S) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - (3 - フェニル - プロポキシメチル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

一般手順 A に従い、6 - [(3 R, 4 R, 6 S) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - (3 - フェニル - プロポキシメチル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン 128 mg を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0135】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6 - [(3 R, 4 R, 6 S) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - (3 - フェニル - プロポキシメチル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

N, N - ジメチルホルムアミド 8 ml 中の [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - メタノール 158 mg の溶液に、水素化ナトリウム 104 mg、1 - ブロモ - 3 - フェニルプロパン 0.048 ml およびヨウ化テトラブチルアンモニウム 193 mg を室温に加えた。反応混合物を一晩攪拌し、水で希釈し、tert - ブチルメチルエーテルで抽出して、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を無色の油状物として得た。R f = 0.30 (EtOAc - ヘプタン 1 : 2) ; R t = 6.11。

#### 【0136】

b) [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - メタノール

実施例 1 と同様にして、(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル 0.45 g を水素化アルミニウムリチウムと反応させ、標記化合物を黄色の油状物として得た。R f = 0.3 (EtOAc - ヘプタン 2 : 1) ; R t = 4.82。

#### 【0137】

c) (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

ジクロロメタン 25 ml 中の (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (実施例 1 a) 1.51 g の溶液に、トリエチルアミン 1.97 ml、4 - ジメチルアミノピリジン 3

10

20

30

40

50

． 5 mg および 4-トルエンスルホニルクロリド 0.57 g を 0℃ で加えた。反応混合物を一晩かけて室温に昇温し、水と 1 N 塩酸で希釈し、有機相を分離して硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して標記化合物を無色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.50 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; R<sub>t</sub> = 5.44。

#### 【0138】

実施例 24b の別の合成方法：

[ (2S, 4R, 5R) -4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1,4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-メタノール

攪拌したテトラヒドロフラン 200 ml 中の 6-[ (3R, 4R, 6S) -4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリイソプロピルシラニルオキシメチル-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1,4] オキサジン 17.09 g の溶液に、1 N フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 42 ml を室温で加えた。反応混合物を 2 時間室温で攪拌し、水で希釈して、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を清澄な黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.30 (EtOAc-ヘプタン 2:1) ; R<sub>t</sub> = 4.82。

#### 【0139】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[ (3R, 4R, 6S) -4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリイソプロピルシラニルオキシメチル-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1,4] オキサジン

一般手順 C に従い、6-[ (3R, 4R, 6S) -4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリイソプロピルシラニルオキシメチル-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-4H-ベンゾ [1,4] オキサジン-3-オン 19.0 g を使用して、フラッシュクロマトグラフィーの後に標記化合物を黄金色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.50 (EtOAc-ヘプタン 1:2) ; R<sub>t</sub> = 6.44。

#### 【0140】

b) 6-[ (3R, 4R, 6S) -4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリイソプロピルシラニルオキシメチル-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-4H-ベンゾ [1,4] オキサジン-3-オン

攪拌した N,N-ジメチルホルムアミド 200 ml 中の (3R, 4R, 6S) -4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリイソプロピルシラニルオキシメチル-ピペリジン-3-オール 22.65 g、6-ブロモメチル-4-(3-メトキシプロピル)-4H-ベンゾ [1,4] オキサジン-3-オン 11.6 g およびヨウ化テトラブチルアンモニウム 16.56 g の溶液に、水素化ナトリウム 1.63 g を室温で加えた。反応混合物を 2 時間室温で攪拌し、氷水に注ぎ、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を清澄な黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.50 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; R<sub>t</sub> = 6.74。

#### 【0141】

c) (3R, 4R, 6S) -4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-トリイソプロピルシラニルオキシメチル-ピペリジン-3-オール

攪拌した N,N-ジメチルホルムアミド 400 ml 中の (3R, 4R, 6S) -6-ヒド

10

20

30

40

50

ロキシメチル-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-  
 ピペリジン-3-オール 19.3 g の溶液に、イミダゾール 10.9 g およびトリイソ  
 プロピルクロロシラン 6.79 g を室温に加えた。反応混合物を一晩攪拌し、1 N 塩酸で希  
 釈し、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥  
 して、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F)  
 ) で精製して、標記化合物を明黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.60 (EtOAc-  
 ヘプタン 1:1) ; R<sub>t</sub> = 6.39。

#### 【0142】

d) (3R, 4R, 6S)-6-ヒドロキシメチル-4-(4-メトキシフェニル)-  
 1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-オール

10

攪拌したテトラヒドロフラン 1000 ml 中の [(S)-4-(4-メトキシフェニル)-  
 1-(トルエン-4-スルホニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-2-  
 イル]-メタノール 108.1 g の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン (1 M) 溶液  
 504 ml を室温に加えた。反応混合物を 2~6 時間 40 °C に加熱し、室温に冷却し、2 N  
 水酸化ナトリウム溶液 150 ml および 30 % 過酸化水素溶液 150 ml を加えてクエンチし  
 た。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュ  
 クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を白色の固体として得  
 た。R<sub>f</sub> = 0.19 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; R<sub>t</sub> = 3.67。

#### 【0143】

e) [(S)-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-  
 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-2-イル]-メタノール

20

酢酸エチル 1.5 L と 2 N 炭酸ナトリウム水溶液 1.5 L 中の [(S)-4-(4-メ  
 トキシフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-2-イル]-メタノ  
 ール 72.0 g の溶液に、p-トルエンスルホニルクロリド 57.7 g を 0 °C で加えた。

反応混合物を一晩攪拌し、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾  
 燥して、減圧下で濃縮した。粗生成物を更に精製することなく次の工程で使用した。R<sub>f</sub>  
 = 0.1 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; R<sub>t</sub> = 4.20。

#### 【0144】

f) [(S)-4-(4-メトキシフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピ  
 リジン-2-イル]-メタノール

30

攪拌したテトラヒドロフラン 1 L 中の水素化アルミニウムリチウム 10.9 g の懸濁液  
 に、テトラヒドロフラン 1 L 中の (S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ  
 -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-2-カルボン酸ベンジルエステル 43 g の  
 溶液を 70 °C で加えた。反応混合物を 3~4 時間この温度で攪拌し、0 °C に冷却し、水 1  
 2.4 ml、2 N 水酸化ナトリウム 12.4 ml および水 37 ml をゆっくり加えることにより  
 クエンチした。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグ  
 ラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を白色の固体として得た。R<sub>f</sub> =  
 0.17 (ジクロロメタン-メタノール-25 % 濃アンモニア 90:10:1) ; R<sub>t</sub>  
 = 2.55。

#### 【0145】

40

g) (S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒ  
 ドロピリジン-2-カルボン酸ベンジルエステル

1, 4-ジオキサン 15 ml 中の (S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-オキシ  
 -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1, 2-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 1-  
 tert-ブチルエステル 1.8 g の溶液に、1, 4-ジオキサン中の 4 N 塩酸 1.2 ml を室  
 温に加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、標記化合物をオフホワイト  
 の固体として得た。R<sub>f</sub> = 0.1 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; R<sub>t</sub> = 3.94。

#### 【0146】

h) (S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-3, 6-ジヒドロ-2H-  
 ピリジン-1, 2-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 1-tert-ブチルエステル

50

テトラヒドロフラン 18 ml 中の 6-オキソ-4-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1, 2-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 1-tert-ブチルエステル 2.75 g の溶液に、4-メトキシフェニル硼酸 1.4 g、リン酸カリウム 3.15 g、'i c ' c l 'ヘキシル-(2', 4', 6'-トリイソプロピル-ビフェニル-2-イル)-ホスファン (X-PHOS) 0.12 g および酢酸パラジウム 22 mg をアルゴン下に加えた。反応混合物を 2 時間 80 °C に加熱し、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、有機相を水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を褐色の固体として得た。R<sub>f</sub> = 0.35 (EtOAc-ヘプタン 1:2) ; R<sub>t</sub> = 4.95。

## 【0147】

i) (S)-6-オキソ-4-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1, 2-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 1-tert-ブチルエステル

実施例 24c と同様にして、(2S)-4, 6-ジオキソ-ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 1-tert-ブチルエステル [176436-10-5] 9.43 g を p-トルエンスルホニルクロリドと反応させ、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.64 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; R<sub>t</sub> = 5.20。

## 【0148】

j) 6-プロモメチル-4-(3-メトキシ-プロピル)-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン

クロロホルム 600 ml 中の 6-ヒドロキシメチル-4-(3-メトキシ-プロピル)-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン (実施例 1 g) 74.0 g の溶液に、プロモトリメチルシラン 58 ml を室温に加えた。反応混合物を 30 分間攪拌して、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物をオフホワイトの固体として得た。R<sub>f</sub> = 0.46 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; R<sub>t</sub> = 4.03。

## 【0149】

## 実施例 25

N-(2-{(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-エチル)-アセトアミド

一般手順 A に従い、N-{2-[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エチル}-アセトアミド 50 mg を使用して、標記化合物を得た。

## 【0150】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) N-{2-[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エチル}-アセトアミド

ジクロロメタン 3 ml 中の 2-[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エチルアミン 131 mg の溶液に、トリエチルアミン 0.124 ml およびアセチルクロリド 0.015 ml を加えた。反応混合物を 30 分間室温で攪拌して、ジクロロメタンおよび水で希釈した。相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を褐色の油状物として得た。R<sub>t</sub> = 4.67。

## 【0151】

10

20

30

40

50

b) 2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エチルアミン

攪拌したメタノール20ml中の6-[(3R, 4R, 6R)-6-(2-アジドエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン189mgの溶液に、Pd/C10%3.2mgを加えて、反応混合物を1.5時間室温で水素化した。反応混合物を濾過して、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>t</sub>=4.30。

10

【0152】

c) 6-[(3R, 4R, 6R)-6-(2-アジドエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

実施例21cと同様にして、メタンスルホン酸2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エチルエステル235mgをアジ化ナトリウムと反応させ、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub>=0.46(EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub>=5.53。

20

【0153】

d) メタンスルホン酸2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エチルエステル

一般手順Fに従い、2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エタノール200mgを反応させ、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub>=0.20(EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub>=5.12。

30

【0154】

e) 2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エタノール

実施例15aと同様にして、[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-酢酸0.75gを還元して、標記化合物を無色の泡状物として得た。R<sub>f</sub>=0.1(EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub>=4.83。

40

【0155】

f) [(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-酢酸

実施例19bと同様にして、[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-アセトニトリル0.5gを使用して、標記化合物を緑色の泡状物として得た

50

。R f = 0.33 (EtOAc-ヘプタン 5:1) ; R t = 4.76。

【0156】

g) [(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルオール-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-アセトニトリル

実施例19cと同様にして、(2S, 4R, 5R)-メタンスルホン酸4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチルエステル0.5gを使用して、標記化合物を得た。R f = 0.26 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; R t = 5.20。

10

【0157】

h) (2S, 4R, 5R)-メタンスルホン酸4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチルエステル

一般手順Fに従い、[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-メタノール(実施例24b)225mgを使用して、標記化合物を得た。R f = 0.45 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; R t = 5.15。

20

【0158】

実施例26

6-[(3R, 4R, 6S)-6-ベンジルオキシメチル-4-(4-メトキシフェニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

一般手順Aに従い、6-[(3R, 4R, 6S)-6-ベンジルオキシメチル-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン74mgを使用して、標記化合物を得た。

30

【0159】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6S)-6-ベンジルオキシメチル-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

実施例24aと同様にして、[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-メタノール(実施例24b)80mgをベンジルブロミドと反応させ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)の後に標記化合物を白色の油状物として得た。R f = 0.38 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; R t = 5.91。

40

【0160】

実施例27

6-[(3R, 4R, 6S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-フェノキシメチル-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

一般手順Aに従い、6-[(3R, 4R, 6S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-フェノキシメチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,

50

4] オキサジン 7 2. 0 mg を使用して、標記化合物を得た。

【0161】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-フェノキシメチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

攪拌したN, N-ジメチルホルムアミド 2 ml 中の(2S, 4R, 5R)-メタンスルホン酸 4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチルエステル(実施例 25h) 76. 0 mg の溶液に、水素化ナトリウム 9. 0 mg およびフェノール 42. 0 mg を加えた。反応混合物を 3 時間 90 °C に温め、室温に冷却し、水で希釈して、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf = 0. 28 (EtOAc-ヘプタン 1:2) ; Rt = 5. 90。

10

【0162】

実施例 28

6-[(3R, 4R, 6S)-6-(3-メトキシフェノキシメチル)-4-(4-メトキシフェニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

20

一般手順 A に従い、6-[(3R, 4R, 6S)-6-(3-メトキシフェノキシメチル)-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン 9. 6 mg を使用して、標記化合物を得た。

【0163】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6S)-6-(3-メトキシフェノキシメチル)-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

30

実施例 27a と同様にして、(2S, 4R, 5R)-メタンスルホン酸 4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチルエステル(実施例 25h) 54 mg を、3-メトキシフェノールと反応させて、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf = 0. 24 (EtOAc-ヘプタン 1:2) ; Rt = 5. 82。

【0164】

実施例 29

(R, S)-1-{(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-プロパン-2-オール(ジアステレオマー混合物)

40

一般手順 A に従い、(R, S)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-2-オール(ジアステレオマー混合物) 54 mg を使用して、標記化合物をジアステレオマーの混合物として得た。

【0165】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (R, S)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-

50

[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-2-オール(ジアステレオマー混合物)

攪拌したテトラヒドロフラン8.0ml中の1-[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-2-オン0.5gの溶液に、1Mボランテトラヒドロフラン錯体溶液1.5mlを室温に加えた。反応混合物を3時間攪拌し、メタノール60mlでクエンチして、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を黄色の油状物としてえた。Rf=0.53(EtOAc-ヘプタン 5:1); Rt=4.95および5.06。

#### 【0166】

b) 1-[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-2-オン

攪拌したテトラヒドロフラン10ml中のN-メトキシ-2-[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-N-メチル-アセトアミド0.79gの溶液に、テトラヒドロフラン中の3Mメチルマグネシウムブロミドの溶液1.3mlを0℃に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、1N硫酸水素カリウム水溶液で希釈して、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf=0.20(EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt=5.14。

#### 【0167】

c) N-メトキシ-2-[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-N-メチル-アセトアミド

一般手順Dに従い、[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-酢酸(実施例25f)0.79gを、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させて、標記化合物を無色の泡状物として得た。Rf=0.44(EtOAc-ヘプタン 5:1); Rt=5.00。

#### 【0168】

##### 実施例30

6-[ (3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-6-( (R, S)-2-メトキシ-プロピル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン(ジアステレオマー混合物)

一般手順Aに従い、6-[ (3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-6-( (R, S)-2-メトキシ-プロピル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン77.0mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0169】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[ (3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-6-( (R, S)-2-メトキシ-プロピル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イ

10

20

30

40

50

ルオキシメチル] - 4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ  
[1, 4] オキサジン (ジアステレオマー混合物)

N, N-ジメチルホルムアミド 2.0 ml 中の (R, S) - 1 - [(2R, 4R, 5R)  
- 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-  
ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-  
4-スルホニル) - ピペリジン - 2-イル] - プロパン-2-オール (ジアステレオマー  
混合物) (実施例 29a) 87 mg の溶液に、水素化ナトリウム 59 mg およびヨウ化メチル  
0.110 ml を 0℃ で加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、1 N 塩酸で希釈して、tert-  
ブチルメチルエーテルで抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下  
で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標  
記化合物黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.30 (EtOAc-ヘプタン 1:1);  
R<sub>t</sub> = 5.50。

10

#### 【0170】

##### 実施例 31

(R, S) - 3 - {(2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4  
- (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン  
- 6-イルメトキシ] - ピペリジン - 2-イル} - 2-メチル-プロピオニトリル (ジア  
ステレオマー混合物)

一般手順 A に従い、(R, S) - 3 - [(2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシ-  
フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ  
[1, 4] オキサジン - 6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペ  
リジン - 2-イル] - 2-メチル-プロピオニトリル (ジアステレオマー混合物) 72.  
0 mg を使用して、標記化合物を得た。

20

#### 【0171】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (R, S) - 3 - [(2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 -  
[4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサ  
ジン - 6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン - 2-イル  
] - 2-メチル-プロピオニトリル (ジアステレオマー混合物)

実施例 19c と同様にして、メタンスルホン酸 (R, S) - 2 - [(2R, 4R, 5R)  
- 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-  
ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-  
4-スルホニル) - ピペリジン - 2-イル] - 1-メチル-エチルエステル (ジアステ  
レオマー混合物) 249 mg を使用して、標記化合物を僅かに赤い油状物として得た。R<sub>f</sub>  
= 0.25 (EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub> = 5.25。

30

#### 【0172】

b) メタンスルホン酸 (R, S) - 2 - [(2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシ-  
フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ  
[1, 4] オキサジン - 6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペ  
リジン - 2-イル] - 1-メチル-エチルエステル (ジアステレオマー混合物)

40

一般手順 F に従い、(R, S) - 1 - [(2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシ-  
フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ  
[1, 4] オキサジン - 6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペ  
リジン - 2-イル] - プロパン-2-オール (ジアステレオマー混合物) (実施例 29a)  
210 mg を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.27 (EtO  
Ac-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub> = 5.23。

#### 【0173】

##### 実施例 32

6 - [(3R, 4R, 6R) - 6 - (2-ベンジルオキシ-エチル) - 4 - (4-メトキ  
シ-フェニル) - ピペリジン - 3-イルオキシメチル] - 4 - (3-メトキシ-プロピル

50

)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

一般手順Aに従い、6-[(3R, 4R, 6R)-6-(2-ベンジルオキシ-エチル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン66mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0174】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6R)-6-(2-ベンジルオキシ-エチル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

実施例24aと同様にして、2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エタノール(実施例25e)80mgを、ベンジルブロミドと反応させて、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf=0.3(EtOAc-ヘプタン 1:2)；Rt=5.85。

#### 【0175】

##### 実施例33

N-(2-{(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-エチル)-N-メチル-アセトアミド

一般手順Aに従い、N-{2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エチル}-N-メチル-アセトアミド72mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0176】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) N-{2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エチル}-N-メチル-アセトアミド

N, N-ジメチルホルムアミド2.0ml中のN-{2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エチル}-アセトアミド(実施例25a)82mgの溶液に、水素化ナトリウム59mgおよびヨウ化メチル0.110mlを0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、1N塩酸で希釈して、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf=0.49(ジクロロメタン-メタノール 10:1)；Rt=4.83。

#### 【0177】

##### 実施例34

6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-6-(R)-2-メトキシ-プロピル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

一般手順Aに従い、6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-6-(R)-2-メトキシ-プロピル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-

2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン 6 1 mg を使用して、標記化合物を得た。

【0178】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-((R)-2-メトキシプロピル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

実施例 30 a に従い、1-[4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-(R)-2-オール (ジアステレオマー 1) 6 3 mg を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R t = 5. 5 8。

10

【0179】

b) (R)-1-[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-2-オール (ジアステレオマー 1)

および

(S)-1-[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-2-オール (ジアステレオマー 2)

20

実施例 29 a と同様にして、1-[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-2-オン (実施例 29 b) を使用して、標記化合物を得た。ジアステレオマーをフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で分離した。ジアステレオマー 1：黄色の油状物；R f = 0. 1 8 (EtOAc-ヘプタン 1 : 1)；R t = 5. 1 0。

ジアステレオマー 2：黄色の油状物；R f = 0. 0 9 (EtOAc-ヘプタン 1 : 1)；R t = 4. 9 8。

30

【0180】

実施例 3 5

6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-((S)-2-メトキシプロピル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

一般手順 A に従い、6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-((S)-2-メトキシプロピル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジンを使用して、標記化合物を得た。

40

【0181】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-((S)-2-メトキシプロピル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

実施例 30 a と同様にして、1-[ (3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-(S)-2-オール (ジアステレオマー 2) (実施例 34 b

50

）を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R t = 5. 54。

# 【0182】

## 実施例36

6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-((R)-2-メチルスルファニルプロピル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン(ジアステレオマー1)

ジメトキシエタン2. 0ml中の6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-((R)-2-メチルスルファニルプロピル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン(ジアステレオマー1) 92mgの溶液に、ナフタレン100mgおよびナトリウム20mgを加えた。反応混合物を10分間超音波処理し、水で希釈して、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を得た。

10

# 【0183】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-((R)-2-メチルスルファニルプロピル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

20

N, N-ジメチルホルムアミド2. 0ml中のメタンスルホン酸(S)-2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1-メチル-エチルエステル103mgの溶液に、ナトリウムメタンチオラート19. 5mgを加え、得られた混合物を一晩70℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈して、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を橙色の油状物として得た。R f = 0. 53(EtOAc-ヘプタン 5: 1)；R t = 5. 81。

30

# 【0184】

b) メタンスルホン酸(S)-2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1-メチル-エチルエステル

一般手順Fに従い、1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-(S)-2-オール(ジアステレオマー2)(実施例34b) 0. 58gを使用して、標記化合物を褐色の油状物として得た。R f = 0. 53(EtOAc-ヘプタン 5: 1)；R t = 5. 28。

40

# 【0185】

## 実施例37

N-((R)-2-{(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-1-メチル-エチル)-アセトアミド

一般手順Aに従い、N-{(R)-2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピ

50

ペリジン-2-イル]-1-メチル-エチル}-アセトアミド70mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0186】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) N-{(R)-2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1-メチル-エチル}-アセトアミド

一般手順Dに従い、(R)-2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1-メチル-エチルアミン80mgを酢酸と反応させて、標記化合物を褐色の油状物として得た。Rf=0.17(EtOAc-ヘプタン 5:1); Rt=4.67。

#### 【0187】

b) (R)-2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-トルエン-4-スルホニル]-ピペリジン-2-イル]-1-メチル-エチルアミン

実施例21bと同様にして、6-[(3R, 4R, 6R)-6-((R)-2-アジド-プロピル)-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン90mgを還元して、標記化合物を濃い油状物として得た。Rf=0.17(EtOAc-ヘプタン 5:1); Rt=4.42。

#### 【0188】

c) 6-[(3R, 4R, 6R)-6-((R)-2-アジド-プロピル)-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

実施例21cと同様にして、メタンスルホン酸(S)-2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1-メチル-エチルエステル(ジアステレオマー2)(実施例36b)150mgを使用して、標記化合物を緑色の油状物として得た。Rf=0.24(EtOAc-ヘプタン 1:2); Rt=5.76。

#### 【0189】

実施例38

6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-((S)-2-メチルスルファニル-プロピル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

一般手順Aに従い、6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-((S)-2-メチルスルファニル-プロピル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン48mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0190】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-((S)-2-メチルスルファニル-プロピル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

実施例 3 6 aと同様にして、メタンスルホン酸 (R) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチルエステル 108 mgを使用して、標記化合物を橙色の油状物として得た。R f = 0. 53 (E t O A - ヘプタン 5 : 1) ; R t = 5. 80。

#### 【0191】

b) メタンスルホン酸 (R) - 2 [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチルエステル

10

実施例 3 6 bと同様にして、1 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - プロパン - (R) - 2 - オール (ジアステレオマー I) (実施例 3 4 b) 0. 36 gを使用して、標記化合物を褐色の油状物として得た。R f = 0. 53 (E t O A c - ヘプタン 5 : 1) ; R t = 5. 28。

#### 【0192】

実施例 3 9

6 - [ (3 R, 4 R, 6 R) - 6 - ( (R) - 2 - エチルスルファニル - プロピル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

20

一般手順 A に従い、6 - [ (3 R, 4 R, 6 R) - 6 - (6 - (R) - 2 - エチルスルファニル - プロピル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン 60 mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0193】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6 - [ (3 R, 4 R, 6 R) - 6 - ( (R) - 2 - エチルスルファニル - プロピル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

30

実施例 3 6 aと同様にして、メタンスルホン酸 (S) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチルエステル (実施例 3 6 a) 90 mgをナトリウムエタンチオラートと反応させて、標記化合物を僅かに黄色の油状物として得た。R f = 0. 50 (E t O A c - ヘプタン 1 : 1) ; R t = 5. 96。

#### 【0194】

40

実施例 4 0

( (R) - 2 - { (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 1 - メチル - エチル) - ジメチル - アミン

一般手順 A に従い、{ (R) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチル} - ジメチル - アミン 58 mgを使用して、標記化合物を得た。

50

## 【0195】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) { (R) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - エチル } - ジメチル - アミン

テトラヒドロフラン 1 ml 中の (R) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルオール - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - エチルアミン (実施例 37 b) 40 mg の溶液に、ギ酸 0.065 ml およびホルムアルデヒド水溶液 (37%) 0.065 ml を加え、得られた反応混合物を 1 時間 80 °C に加熱した。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で洗浄し、合わせた有機相を分離して、硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を褐色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.20 (EtOAc - ヘプタン 1 : 1) ; R<sub>t</sub> = 4.58。

10

## 【0196】

## 実施例 41

N - (R) - 2 - { (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - ピペリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - エチル - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド

20

一般手順 A に従い、N - { (R) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - エチル } - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド 8.0 mg を使用して、標記化合物を得た。

## 【0197】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) N - { (R) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - エチル } - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド

30

ジクロロメタン 5.0 ml 中の (R) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルオール - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - エチルアミン (実施例 37 b) 50 mg の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 0.057 ml およびピバロイルクロリド 0.010 ml を室温で加えた。反応混合物を一晩攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を無色の泡状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.50 (EtOAc - ヘプタン 5 : 1) ; R<sub>t</sub> = 5.26。

40

## 【0198】

## 実施例 42

6 - [ (3 R, 4 R, 6 R) - 6 - ( (R) - 2 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル ] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン

一般手順 A に従い、6 - [ (3 R, 4 R, 6 R) - 6 - ( (R) - 2 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル ] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン 18 mg を使用して、標記化合物を得た。

50

## 【0199】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6R)-6-( (R)-2-イミダゾール-1-イル-プロピル)-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

N-メチルピロリジン0.2ml中のメタンスルホン酸(S)-2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1-メチル-エチルエステル(ジアステレオマー2)(実施例36b)50mgの溶液に、イミダゾール48mgを加え、反応混合物を3日間70℃で加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を無色の油状物として得た。Rf=0.40(ジクロロメタン-メタノール 10:1)；Rt=4.58。

## 【0200】

## 実施例43

6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-( (R, S)-2-ピロリジン-1-イル-プロピル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン(ジアステレオマー混合物)

一般手順Aに従い、6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-( (R, S)-2-ピロリジン-1-イル-プロピル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン130mgを使用して、標記化合物を得た。

## 【0201】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-( (R, S)-2-ピロリジン-1-イル-プロピル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

エタノール5ml中の1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-2-オン(実施例29b)100mgの溶液に、ピロリジン0.026ml、酢酸0.009mlおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウム31mgを加えた。反応混合物を一晩攪拌し、ジクロロメタンで希釈して、1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を無色の油状物として得た。Rf=0.50(ジクロロメタン-メタノール 2:1)；Rt=4.67。

## 【0202】

実施例43に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

## 実施例：

58 6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-( (R, S)-2-モルホリン-4-イル-プロピル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン  
59 ジエチル-( (R, S)-2-{(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-1-メチル-エチル)-アミン

63 イソブチル-((R, S)-2-{(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-1-メチル-エチル)-メチル-アミン

#### 【0203】

##### 実施例44

イソプロピル-((2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル)-エチル)-アミン

一般手順Aに従い、イソプロピル-((2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル)-エチル)-アミン110mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0204】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) イソプロピル-((2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル)-エチル)-アミン

エタノール3ml中の2-((2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル)-エチルアミン100mgの溶液に、アセトン0.006ml、酢酸0.009mlおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウム0.032gを加えた。反応混合物を一晩室温で攪拌し、tert-ブチルメチルエーテルで希釈し、1N水酸化ナトリウムで洗浄し、有機相を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物を濁った黄色の油状物として得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。Rf=0.23(EtOAc-ヘプタン 2:1)；Rt=4.59。

#### 【0205】

b) 2-((2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル)-エチルアミン

テトラヒドロフラン30ml中の((2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル)-アセトニトリル(実施例25g)1.9gの溶液に、1Mボランテトラヒドロフラン溶液11.0mlを加えた。反応混合物を一晩攪拌し、メタノールでクエンチして、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf=0.09(ジクロロメタン-メタノール-25%濃アンモニア 200:10:1)；Rt=4.32。

#### 【0206】

##### 実施例45

N-((2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル)-エチル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-イソブチルアミド

一般手順Aに従い、N-((2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン

10

20

30

40

50

－2－イル〕－エチル}－2－（テトラヒドロ－ピラン－4－イル）－イソブチルアミド  
160mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0207】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) N－（2－〔（2S, 4R, 5R）－4－（4－メトキシ－フェニル）－5－〔4－（3－メトキシ－プロピル）－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ〔1, 4〕オキサジン－6－イルメトキシ〕－1－（トルエン－4－スルホニル）－ピペリジン－2－イル〕－エチル）－2－（テトラヒドロ－ピラン－4－イル）－イソブチルアミド

一般手順Dに従い、2－〔（2S, 4R, 5R）－4－（4－メトキシ－フェニル）－5－〔4－（3－メトキシ－プロピル）－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ〔1, 4〕オキサジン－6－イルメトキシ〕－1－（トルエン－4－スルホニル）－ピペリジン－2－イル〕－エチルアミン（実施例44b）100mgを2－メチル－2－（テトラヒドロ－ピラン－4－イル）－プロピオン酸〔16386-97-3〕と反応させて、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf＝0.40（ジクロロメタン－メタノール－25%濃アンモニア 200：20：1）；Rt＝3.87。

#### 【0208】

##### 実施例46

6－〔（3R, 4R, 6R）－6－（（S）－2－イミダゾール－1－イル－プロピル）－4－（4－メトキシ－フェニル）－ピペリジン－3－イルオキシメチル〕－4－（3－メトキシ－プロピル）－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ〔1, 4〕オキサジン

一般手順Aに従い、6－〔（3R, 4R, 6R）－6－（（S）－2－イミダゾール－1－イル－プロピル）－4－（4－メトキシ－フェニル）－ピペリジン－3－イルオキシメチル〕－4－（3－メトキシ－プロピル）－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ〔1, 4〕オキサジン40mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0209】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) （3R, 4R, 6R）－6－（（S）－イミダゾール－1－イル－プロピル）－4－（4－メトキシ－フェニル）－ピペリジン－3－イルオキシメチル〕－4－（3－メトキシ－プロピル）－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ〔1, 4〕オキサジン

実施例42aと同様にして、メタンスルホン酸（R）－2－〔（2R, 4R, 5R）－4－（4－メトキシ－フェニル）－5－〔4－（3－メトキシ－プロピル）－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ〔1, 4〕オキサジン－6－イルメトキシ〕－1－（トルエン－4－スルホニル）－ピペリジン－2－イル〕－1－メチル－エチルエステル（実施例38b）をイミダゾールと反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た。Rf＝0.22（ジクロロメタン－メタノール 10：1）；Rt＝4.60。

#### 【0210】

##### 実施例47

6－〔（3R, 4R, 6R）－4－（4－メトキシ－フェニル）－6－（（R）－2－〔1, 2, 4〕トリアゾール－1－イル－プロピル）－ピペリジン－3－イルオキシメチル〕－4－（3－メトキシ－プロピル）－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ〔1, 4〕オキサジン

一般手順Aに従い、6－〔（3R, 4R, 6R）－4－（4－メトキシ－フェニル）－1－（トルエン－4－スルホニル）－6－（（R）－2－〔1, 2, 4〕トリアゾール－1－イル－プロピル）－ピペリジン－3－イルオキシメチル〕－4－（3－メトキシ－プロピル）－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ〔1, 4〕オキサジン100mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0211】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6－〔（3R, 4R, 6R）－4－（4－メトキシ－フェニル）－1－（トルエン－4－スルホニル）－6－（（R）－2－〔1, 2, 4〕トリアゾール－1－イル－プロピル）

ル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

N, N - ジメチルホルムアミド中の 1, 2, 4 - トリアゾールナトリウム塩 0. 126 g の溶液に、メタンスルホン酸 (S) - 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチルエステル (ジアステレオマー 2) (実施例 36 b) 0. 1 g を加えて、得られた混合物を 2 日間室温で攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を分離して、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を無色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0. 50 (EtOAc - ヘプタン 5 : 1) ; R<sub>t</sub> = 4. 76。

10

#### 【0212】

##### 実施例 48

6 - [(3 R, 4 R, 6 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - ((S) - 2 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

一般手順 A に従い、6 - [(3 R, 4 R, 6 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 6 - ((S) - 2 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジンを使用して、標記化合物を得た。

20

#### 【0213】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6 - [(3 R, 4 R, 6 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 6 - ((S) - 2 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

実施例 47 a と同様にして、メタンスルホン酸 (R) - 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチルエステル (実施例 38 b) を使用して、標記化合物を無色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0. 13 (EtOAc - ヘプタン 5 : 1) ; R<sub>t</sub> = 4. 84。

30

#### 【0214】

##### 実施例 49

6 - {(3 R, 4 R, 6 S) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - [(R) - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - プロピル] - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル} - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

40

一般手順 A に従い、6 - [(3 R, 4 R, 6 S) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - [(R) - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - プロピル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン 26. 0 mg を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0215】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6 - [(3 R, 4 R, 6 S) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - [(R) - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - プロピル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル)

50

ーピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

攪拌したトルエン4.0ml中の(R)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2-メチル-プロピオニトリル0.12gと酸化ジブチルスズ0.0043gの溶液に、トリメチルシリルアジド0.44mlを加えた。反応混合物を一晩125℃に加熱し、減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を褐色の油状物として得た。Rf=0.7(ジクロロメタン-メタノール 9:1); Rt=4.71。

10

#### 【0216】

b) (R)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2-メチル-プロピオニトリル

実施例31と同様にして、メタンスルホン酸(S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1-メチル-エチルエステル(ジアステレオマー2)(実施例36b)を使用して、標記化合物を褐色の油状物として得た。Rf=0.58(EtOAc-ヘプタン 2:1); Rt=5.18。

20

#### 【0217】

#### 実施例50

6-{(3R,4R,6S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-[(S)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-プロピル]-ピペリジン-3-イルオキシメチル}-4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

一般手順Aに従い、6-[(3R,4R,6S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-[(S)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-プロピル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン0.096gを使用して、標記化合物を得た。

30

#### 【0218】

以下のようにして出発物質を調製した:

a) 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-[(S)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-プロピル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

実施例49と同様にして、(S)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2-メチル-プロピオニトリル0.1gを使用して、標記化合物を褐色の油状物として得た。Rf=0.7(ジクロロメタン-メタノール 9:1); Rt=4.71。

40

#### 【0219】

b) (S)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2-メチル-プロピオニトリル

実施例31と同様にして、メタンスルホン酸(R)-2-[(2R,4R,5R)-4-

50

ー（４－メトキシ－フェニル）－５－〔４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－２－イル〕－１－メチル－エチルエステル（実施例３８ｂ）を使用して、標記化合物を褐色の油状物として得た。Ｒｆ＝０．５８（ＥｔＯＡｃ－ヘプタン ２：１）；Ｒｔ＝５．１８。

### 【０２２０】

#### 実施例５１

１－〔（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－５－〔４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－ピペリジン－２－イル〕－２－メチル－プロパン－２－オール

一般手順Ａに従い、１－〔（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－５－〔４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－２－イル〕－２－メチル－プロパン－２－オール ０．０９５ｇ を使用して、標記化合物を得た。

### 【０２２１】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) １－〔（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－５－〔４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－２－イル〕－２－メチル－プロパン－２－オール

テトラヒドロフラン ３ｍｌ 中の〔（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－５－〔４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－２－イル〕－酢酸メチルエステル ０．１７ｇ の溶液に、メチルマグネシウムブロミド溶液（３Ｍエーテル溶液） ０．３４ｍｌ を ０℃ で加えた。３時間後、反応混合物を １Ｎ硫酸水素カリウム水溶液でクエンチし、tert-ブチルメチルエーテルで抽出（３ｘ）することにより処理した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ<sub>2</sub> ６０Ｆ）で精製して、標記化合物を濁った黄色の油状物として得た。Ｒｆ＝０．１２（ＥｔＯＡｃ－ヘプタン １：１）；Ｒｔ＝５．１１。

### 【０２２２】

b) 〔（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－５－〔４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－２－イル〕－酢酸メチルエステル

メタノール ２ｍｌ 中の〔（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－５－〔４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－２－イル〕－酢酸（実施例 ２５ｆ） ０．１２ｇ の溶液に、エーテル中のジアゾメタンの溶液（０．２Ｍ） ４ｍｌ を ０℃ で滴下した。３．５時間後、反応混合物を固体硫酸マグネシウムによりクエンチして過剰のジアゾメタンを分解し、濾過し、減圧下で濃縮することにより処理して、粗標記化合物を淡黄色の固体として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。Ｒｆ＝０．７８（ＥｔＯＡｃ）；Ｒｔ＝５．２６。

### 【０２２３】

#### 実施例５２

（Ｓ）－１－〔（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－５－〔４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－ピペリジン－２－イル〕－３－メチル－ブタン－２－オール

一般手順Ａに従い、（Ｓ）－１－〔（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（４－メトキシ－フェ

ニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 3 - メチル - ブタン - 2 - オール (ジアステレオマー 1) 0.058 g を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0224】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (S) - 1 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 3 - メチル - ブタン - 2 - オール (ジアステレオマー 1)

10

および

(R) - 1 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 3 - メチル - ブタン - 2 - オール (ジアステレオマー 2)

実施例 34 b と同様にして、1 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 3 - メチル - ブタン - 2 - オン 0.16 g を還元して、標記化合物を得た。

20

ジアステレオマー 1：無色の油状物；R f = 0.26 (EtOAc - ヘプタン 1 : 1)；R t = 5.40。

ジアステレオマー 2：無色の油状物；R f = 0.19 (EtOAc - ヘプタン 1 : 1)；R t = 5.50。

#### 【0225】

b) 1 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 3 - メチル - ブタン - 2 - オン

30

エタノール 5 ml 中の 1 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 3 - メチル - ブタン - 3 - エン - 2 - オン 0.19 g と 10% Pd/C 0.044 g の混合物を室温で 30 分間水素化した。反応混合物を濾過により洗浄し、濃縮して粗標記化合物を明褐色の油状物として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。R f = 0.30 (EtOAc - ヘプタン 1 : 1)；R t = 5.54。

#### 【0226】

c) 1 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 3 - メチル - ブタン - 3 - エン - 2 - オン

40

実施例 29 b と同様にして、N - メトキシ - 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - N - メチル - アセトアミド (実施例 29 c) 0.20 g をイソプロペニルマグネシウムブロミド (0.5 M テトラヒドロフラン溶液) と反応させて、粗標記化合物を黄 - 褐色の油状物として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。R f = 0.22 (EtOAc - ヘプタン 1 : 1)；R t = 5.49。

#### 【0227】

実施例 53

50

(R) - 1 - { (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - ピペリジン - 2 - イル } - 3 - メチル - ブタン - 2 - オール

一般手順 A に従い、(R) - 1 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 3 - メチル - ブタン - 2 - オール (ジアステレオマー 2) (実施例 5 2 a) 0. 0 2 4 g を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0 2 2 8】

実施例 5 4

10

6 - [ (3 R, 4 R, 6 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - ( (S) - 2 - ピラゾール - 1 - イル - プロピル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル ] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン

一般手順 A に従い、6 - [ (3 R, 4 R, 6 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - ( (S) - 2 - ピラゾール - 1 - イル - プロピル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル ] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン 1 0 0 mg を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0 2 2 9】

以下のようにして出発物質を調製した：

20

a) 6 - [ (3 R, 4 R, 6 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - ( (S) - 2 - ピラゾール - 1 - イル - プロピル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル ] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン

実施例 4 2 a と同様にして、メタンスルホン酸 (R) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - エチルエステル (実施例 3 8 b) を、ピラゾールのナトリウム塩と反応させ、標記化合物を無色の固体として得た。R f = 0. 6 2 (E t O A c) ; R t = 5. 0 7。

30

#### 【0 2 3 0】

実施例 5 5

6 - { (3 R, 4 R, 6 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - [ (R) - 2 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - プロピル ] - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル } - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン

一般手順 A に従い、6 - [ (3 R, 4 R, 6 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - [ (R) - 2 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - プロピル ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル ] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン (位置異性体 1) 6 2 mg を使用して、標記化合物を得た。

40

#### 【0 2 3 1】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6 - [ (3 R, 4 R, 6 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - [ (R) - 2 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - プロピル ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル ] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン (位置異性体 1)

および

6 - [ (3 R, 4 R, 6 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - [ (R) - 2 - (5 - メチル - テトラゾール - 1 - イル) - プロピル ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル

50

)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン(位置異性体2)

実施例42aと同様にして、メタンスルホン酸(S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1-メチル-エチルエステル(ジアステレオマー2)(実施例36b)を、5-メチルテトラゾールのナトリウム塩と反応させ、標記化合物からなる位置異性体の混合物を得、続いて位置異性体をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>60F)で分離した。

位置異性体1:無色の油状物;Rf=0.25(EtOAc-ヘプタン 1:1);Rt=5.07。

位置異性体2:結晶質固体;Rf=0.08(EtOAc-ヘプタン 1:1);Rt=4.92。

#### 【0232】

##### 実施例56

6-{(3R,4R,6R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-6-[(R)-2-(5-メチル-テトラゾール-1-イル)-プロピル]-ピペリジン-3-イルオキシメチル}-4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

一般手順Aに従い、6-[(3R,4R,6R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-6-[(R)-2-(5-メチル-テトラゾール-1-イル)-プロピル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン(位置異性体2)(実施例55a)44mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0233】

##### 実施例57:

6-[(3R,4R,6R)-6-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-2-メチル-プロピル]-4-(4-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

一般手順Aに従い、6-[(3R,4R,6R)-6-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-2-メチル-プロピル]-4-(4-メトキシ-フェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン64.2mgを使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf=0.28(ジクロロメタン-メタノール-25%濃アンモニア 200:20:1);Rt=4.56。

#### 【0234】

以下のようにして出発物質を調製した:

a) 6-[(3R,4R,6R)-6-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-2-メチル-プロピル]-4-(4-メトキシ-フェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

テトラヒドロフラン0.7ml中の1-[(2R,4R,5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール100mgの溶液に、水素化ナトリウム(油中の55%分散体)35mgを加えた。反応混合物を30分間攪拌し、次に2-クロロエチルメチルエーテル47μlおよびヨウ化テトラブチルアンモニウム10mgを加えた。混合物を5時間70℃で攪拌した。この間、水素化ナトリウムおよび2-クロロエチルメチルエーテルの添加を繰り返した(5x)。混合物を水2mlで処理し、酢酸エチル50mlで抽出した(2x)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥

10

20

30

40

50

した。有機層を濾過し、減圧下で蒸発した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60F) で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.13 (EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub> = 5.58。

【0235】

b) 1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2-メチルプロパン-2-オール

テトラヒドロフラン10ml中の[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-酢酸メチルエステル700mgの溶液に、メチルマグネシウムブロミド(3Mエーテル溶液)1.43mlを0℃で加えた。2.5時間後、反応混合物を1N硫酸水素カリウム水溶液で処理し、酢酸エチル60mlで抽出した(2x)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧下で蒸発して標記化合物を白色の泡状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.10 (EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub> = 5.11。

【0236】

c) [(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-酢酸メチルエステル

メタノール50ml中の[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-酢酸(実施例25f)2.03gの溶液に、エーテル中のジアゾメタン0.1M溶液を、0℃で、メチルエステルへの変換が完了するまで加えた。反応混合物を硫酸マグネシウムで処理して、過剰のジアゾメタンを破壊した。固形物を濾過により除去し、有機層を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.24 (EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub> = 5.24。

【0237】

実施例60:

ジメチルカルバミン酸2-{[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル]}-1, 1-ジメチルエチルエステル

一般手順Aに従い、ジメチルカルバミン酸2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1, 1-ジメチルエチルエステル35mgを使用して、標記化合物を得た。

【0238】

以下のようにして出発物質を調製した:

a) ジメチルカルバミン酸2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1, 1-ジメチルエチルエステル

テトラヒドロフラン0.5ml中の1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ

10

20

30

40

50

[1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール (実施例 57b) 120mg の溶液に、水素化カリウム (油中の 35% 分散体) 80mg を加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、次にジメチルカルバモイルクロリド 163  $\mu$ l を加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を水 2ml で処理し、酢酸エチル 50ml で抽出した (2x)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧下で蒸発した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60F) で精製して、標記化合物を黄色の固体として得た。Rf = 0.45 (EtOAc-ヘプタン 2:1); Rt = 5.59。

#### 【0239】

実施例 60 に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：  
実施例：

70 ジメチル-カルバミン酸 (S)-1-{(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル}-プロピルエステル

(S)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-ブタン-2-オール (ジアステレオマー 2) (実施例 64d) を出発物質とした。

#### 【0240】

71 ジメチル-カルバミン酸 (R)-1-{(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル}-プロピルエステル

(R)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-ブタン-2-オール (ジアステレオマー 1) (実施例 64d) を出発物質とした。

#### 【0241】

86 ジメチル-カルバミン酸 (S)-1-{(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル}-2-メチル-プロピルエステル

(S)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-3-メチル-ブタン-2-オール (ジアステレオマー 1) (実施例 52a) を出発物質とした。

#### 【0242】

87 ジメチル-カルバミン酸 (R)-1-{(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル}-2-メチル-プロピルエステル

(R)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-3-メチル-ブタン-2-オール (ジアステレオマー 2) (実施例 52a) を出発物質とした。

#### 【0243】

## 実施例 6 1

1 - { (R, S) - 2 - { (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 1 - メチル - エチル) - ピロリジン - 2 - オン

一般手順 A に従い、1 - { (R, S) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチル} - ピロリジン - 2 - オン 0. 035 g を使用して、標記化合物を得た。

## 【0244】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 1 - { (R, S) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチル} - ピロリジン - 2 - オン

一般手順 D に従い、4 - { (R, S) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチルアミノ} - 酪酸 0. 116 g を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R f = 0. 23 (ジクロロメタン - メタノール 9 : 1) ; R t = 4. 90。

## 【0245】

b) 4 - { (R, S) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチルアミノ} - 酪酸

実施例 43 a と類似して、1 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - プロパン - 2 - オン (実施例 29 b) 0. 100 g と 4 - アミノ - 酪酸 0. 164 g を反応させて、標記化合物を黄色の「ペースト」として得た。R f = 0. 02 (メタノール) ; R t = 4. 40。

## 【0246】

実施例 6 1 に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

## 実施例：

62 1 - { (R または S) - 2 - { (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 1 - メチル - エチル) - ピロリジン - 2 - オン

## 【0247】

## 実施例 6 4

6 - { (3 R, 4 R, 6 S) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - [ (R) - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - ブチル] - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル} - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

一般手順 A に従い、6 - [ (3 R, 4 R, 6 S) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - [ (R) - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - ブチル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン 184 mg を使用して、標記化合物を得た。

## 【0248】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-[(R)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ブチル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

実施例49aと同様にして、(R)-2-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]-ブチロニトリルを使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf=0.25 (ジクロロメタン-メタノール 10:1)；Rt=4.76。

10

## 【0249】

b) (R)-2-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]-ブチロニトリル

実施例19cと同様にして、メタンスルホン酸(S)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]-プロピルエステル363mgをシアン化テトラブチルアンモニウム274mgの存在下で使用して、標記化合物を無色の油状物として得た。Rf=0.35 (EtOAc-ヘプタン 1:1)；Rt=5.26。

20

## 【0250】

c) メタンスルホン酸(S)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]-プロピルエステル

一般手順Fに従い、(S)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-ブタン-2-オール(ジアステレオマー2)100mgを使用して、標記化合物を褐色の油状物として得た。Rt=5.22。

30

## 【0251】

d) (R)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-ブタン-2-オール(ジアステレオマー1)

および

(S)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-ブタン-2-オール(ジアステレオマー2)

40

実施例29aと同様にして、1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-ブタン-2-オンを使用して、標記化合物を得た。ジアステレオマーをフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で分離した。

ジアステレオマー1：無色の油状物；Rf=0.60 (EtOAc-ヘプタン 5:1)；Rt=5.11；

50

ジアステレオマー 2 : 無色の油状物 ; R f = 0. 50 ( E t O A c - ヘプタン 1 : 1 )  
; R t = 5. 01 ;

【0252】

e) 1 - [ ( 2 R, 4 R, 5 R ) - 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 3 -  
メトキシ - プロピル ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イ  
ルメトキシ ] - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - ピペリジン - 2 - イル ] - ブタン -  
2 - オン

実施例 29b と同様にして、N - メトキシ - 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) -  
5 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オ  
キサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - ピペリジン - 2 -  
イル ] - N - メチル - アセトアミド ( 実施例 29c ) 1. 0 g を、エチルマグネシウムブ  
ロミドの存在下で使用して、フラッシュクロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub> 60 F ) の後に標  
記化合物を無色の油状物として得た。R f = 0. 20 ( E t O A c - ヘプタン 1 : 1 )  
; R t = 5. 13。

10

【0253】

実施例 64 に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した :

実施例 :

91 6 - { ( 3 R, 4 R, 6 S ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 6 - [ ( R ) -  
2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - ブチル ] - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル  
} - 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキ  
サジン

20

【0254】

実施例 65

N - エチル - 3 - { ( 2 S, 4 R, 5 R ) - 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 - [ 4 -  
( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン  
- 6 - イルメトキシ ] - ピペリジン - 2 - イル } - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド  
一般手順 A に従い、N - エチル - 3 - [ ( 2 S, 4 R, 5 R ) - 4 - ( 4 - メトキシ -  
フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ  
[ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - ピペ  
リジン - 2 - イル ] - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド 100 mg を使用して、標記化  
合物を得た。

30

【0255】

以下のようにして出発物質を調製した :

a) N - エチル - 3 - [ ( 2 S, 4 R, 5 R ) - 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 -  
[ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサ  
ジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - ピペリジン - 2 - イル  
] - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド

一般手順 D に従い、3 - [ ( 2 S, 4 R, 5 R ) - 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) -  
5 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オ  
キサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - ピペリジン - 2 -  
イル ] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 150 mg およびエチルアミン 1. 0 g を使用し  
て、標記化合物を褐色の油状物として得た。R f = 0. 13 ( E t O A c - ヘプタン 1  
: 1 ) ; R t = 5. 14。

40

【0256】

b) 3 - [ ( 2 S, 4 R, 5 R ) - 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 3 -  
メトキシ - プロピル ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イ  
ルメトキシ ] - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - ピペリジン - 2 - イル ] - 2, 2 -  
ジメチル - プロピオン酸

テトラヒドロフラン 20 ml とエタノール 50 ml 中の 3 - [ ( 2 S, 4 R, 5 R ) - 4 -  
( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3, 4 - ジヒド

50

ロー 2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] -1- (トルエン-4-スルホニル) -ピペリジン-2-イル] -2, 2-ジメチル-プロピオン酸メチルエステル 8.62 g の溶液に、20%水酸化ナトリウム溶液 60 ml を加えた。反応混合物を 4 時間 65℃で撹拌した。有機溶媒を減圧下で蒸発し、残存溶液 6 M 塩酸水溶液で pH 2 まで酸性化した。混合物を酢酸エチル 200 ml で抽出した (3 x)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧下で蒸発した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を無色の泡状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.27 (EtOAc-ヘプタン 3:1); R<sub>t</sub> = 5.10。

#### 【0257】

c) 3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチル-プロピオン酸メチルエステル

テトラヒドロフラン 28 ml 中のメチルイソブチレート 5.75 ml の溶液に、0.5 M リチウムジイソプロピルアミド溶液 100 ml を -78℃で加え、反応混合物を 30 分間 -78℃で撹拌した。次にヘキサメチルホスホルアミド 17.74 ml を -78℃で加え、混合物をさらに 30 分間撹拌した。次にテトラヒドロフラン 28 ml 中の 6-[(3R, 4R, 6S)-6-ブロモメチル-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン 8.66 g 溶液を、-78℃で「エノラート」に滴下し、溶液を 30 分間撹拌した。反応混合物を -12℃に昇温し、更に 40 分間この温度で撹拌した。溶液を 1 M 塩酸水溶液でクエンチし、酢酸エチル 200 ml で抽出した (3 x)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧下で蒸発した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を無色の泡状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.29 (EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub> = 5.65。

#### 【0258】

d) 6-[(3R, 4R, 6S)-6-ブロモメチル-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

ジメチルホルムアミド 40 ml 中のメタンスルホン酸 (2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチルエステル (実施例 25h) 11.18 g の溶液に、リチウムプロミド 13.78 g を加え、反応混合物を 14 時間 65℃で撹拌した。反応混合物を室温に昇温し、水 50 ml を加えた。この混合物を tert-ブチルメチルエーテル 300 ml で抽出した (3 x)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧下で蒸発した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を無色の泡状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.39 (EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub> = 5.68。

#### 【0259】

##### 実施例 66

6-{(3R, 4R, 6S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-[(S)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ブチル]-ピペリジン-3-イルオキシメチル}-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン  
一般手順 A に従い、6-[(3R, 4R, 6S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-[(S)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ブチル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン 34 mg を使用して、標記化合物を得た。

10

20

30

40

50

## 【0260】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-[(S)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ブチル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

実施例49aと同様にして、(S)-2-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]-ブチロニトリルを使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.22 (ジクロロメタン-メタノール 10:1) ; R<sub>t</sub> = 4.77。

10

## 【0261】

b) (S)-2-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]-ブチロニトリル

実施例19cと同様にして、メタンスルホン酸(R)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]-プロピルエステル123mgを、シアン化テトラブチルアンモニウム93mgの存在下で使用して、標記化合物を無色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.32 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; R<sub>t</sub> = 5.28。

20

## 【0262】

c) メタンスルホン酸(R)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]-プロピルエステル

一般手順Fに従い、(R)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-ブタン-2-オール(ジアステレオマー1)(実施例64d)100mgを使用して、標記化合物を褐色の油状物として得た。R<sub>t</sub> = 5.38。

30

## 【0263】

実施例66に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

実施例：

89 6-{(3R, 4R, 6S)-4-(4-フルオロフェニル)-6-[(S)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ブチル]-ピペリジン-3-イルオキシメチル}-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

40

## 【0264】

実施例67

ジメチル-カルバミン酸(R)-2-{(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-1-メチル-エチルエステル

一般手順Aに従い、ジメチル-カルバミン酸(R)-2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1-メチル-エチルエステル112mgを使用し

50

て、標記化合物を得た。

# 【0265】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) ジメチル-カルバミン酸 (R) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ-プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ-2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン-6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4 - スルホニル) - ピペリジン-2 - イル] - 1 - メチル-エチルエステル (ジアステレオマー 1)

テトラヒドロフラン 10 ml 中の (R) - 1 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ-プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ-2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン-6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4 - スルホニル) - ピペリジン-2 - イル] - プロパン-2 - オール (ジアステレオマー 1) (実施例 3 4 b) 100 mg の溶液に、水素化カリウム 35 mg および N, N - ジメチルカルバモイルクロリド 0.14 ml を室温に加えた。反応混合物を更に 1 時間攪拌し、水で希釈し、tert - ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を乾燥し、減圧下で濃縮して、粗標記化合物を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.37 (EtOAc - ヘプタン 2 : 1) ; R<sub>t</sub> = 5.44。

10

# 【0266】

## 実施例 6 8

ジメチル-カルバミン酸 (S) - 2 - { (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ-プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ-2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン-6 - イルメトキシ] - ピペリジン-2 - イル} - 1 - メチル-エチルエステル

20

一般手順 A に従い、ジメチル-カルバミン酸 (S) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ-プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ-2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン-6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4 - スルホニル) - ピペリジン-2 - イル] - 1 - メチル-エチルエステル 100 mg を使用して、標記化合物を得た。

# 【0267】

以下のようにして出発物質を調製した：

30

a) ジメチル-カルバミン酸 (S) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ-プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ-2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン-6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4 - スルホニル) - ピペリジン-2 - イル] - 1 - メチル-エチルエステル

テトラヒドロフラン 10 ml 中の (S) - 1 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ-プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ-2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン-6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4 - スルホニル) - ピペリジン-2 - イル] - プロパン-2 - オール (ジアステレオマー 2) (実施例 3 4 b) 100 mg の溶液に、水素化カリウム 34 mg および N, N - ジメチルカルバモイルクロリド 0.14 ml を室温に加えた。反応混合物を更に 1 時間攪拌し、水で希釈し、tert - ブチルメチルエーテルで希釈した。合わせた有機相を乾燥し、減圧下で濃縮して、粗標記化合物を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.41 (EtOAc - ヘプタン 2 : 1) ; R<sub>t</sub> = 5.47。

40

# 【0268】

## 実施例 6 9

6 - { (3 R, 4 R, 6 S) - 4 - (4 - メトキシ-フェニル) - 6 - [ (S) - 3 - メチル-2 - (1 H - テトラゾール-5 - イル) - ブチル] - ピペリジン-3 - イルオキシメチル} - 4 - (3 - メトキシ-プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ-2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン (ジアステレオマー 1)

50

一般手順 A に従い、6-[(3R, 4R, 6S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-[(S)-3-メチル-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ブチル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン(ジアステレオマー 1) 100mg を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0269】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-[(S)-3-メチル-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ブチル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

10

実施例 49a と同様にして、(S)-2-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]-3-メチル-ブチロニトリルを使用して、標記化合物を僅かに褐色の油状物として得た。Rf = 0.20 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; Rt = 4.86。

#### 【0270】

b) (S)-2-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]-3-メチル-ブチロニトリル

20

実施例 19c と同様にして、メタンスルホン酸(R)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]-2-メチル-プロピルエステル 370mg を、アセトニトリル中のシアン化テトラブチルアンモニウム 275mg の存在下で使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf = 0.30 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; Rt = 5.38。

#### 【0271】

30

c) メタンスルホン酸(R)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]-2-メチル-プロピルエステル

一般手順 F に従い、(R)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-3-メチル-ブタン-2-オール(実施例 53) 400mg を使用して、標記化合物を無色の油状物として得た。Rf = 0.29 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; Rt = 5.34。

40

#### 【0272】

実施例 72

3-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-2, 2-ジメチル-プロピオン酸

一般手順 A に従い、3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチル-プロピオン酸(実施例 65b) 100mg を使用して、標記化合物を得た。

50

## 【0273】

## 実施例73

6-[ (3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-((R)-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-ブチル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4] オキサジン  
 一般手順Aに従い、6-[ (3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-((R)-2-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-ブチル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4] オキサジン 46mgを使用して、標記化合物を得た。

10

## 【0274】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[ (3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-((R)-2-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-ブチル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4] オキサジン

実施例55aと同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド1ml中のメタンスルホン酸(S)-1-[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]-プロピルエステル(実施例64c) 90mgおよび1, 2, 4-トリアゾールのナトリウム塩 116mgを一晩40℃で撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.20 (EtOAc-ヘプタン 2:1) ; R<sub>t</sub> = 4.85。

20

## 【0275】

実施例73に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

## 実施例：

88 6-[ (3R, 4R, 6R)-4-(4-フルオロフェニル)-6-((R)-2-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-ブチル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4] オキサジン

30

75 6-[ (3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-((S)-2-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-ブチル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4] オキサジン

メタンスルホン酸(R)-1-[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロピルエステル(実施例66c)を出発物質とした。

40

## 【0276】

実施例75に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

## 実施例：

94 6-[ (3R, 4R, 6R)-4-(4-フルオロフェニル)-6-((S)-2-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-ブチル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4] オキサジン

## 【0277】

## 実施例74

(R, S)-3-{ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4

50

－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－ピペリジン－２－イル〕－２－メチル－プロピオン酸（ジアステレオマー混合物）

一般手順Ａに従い、（Ｒ，Ｓ）－３－〔（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－５－〔４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－２－イル〕－２－メチル－プロピオン酸１５０ｍｇを使用して、標記化合物をフラッシュクロマトグラフィーの後に黄色の油状物として得た。Ｒｆ＝０．０７（ジクロロメタン－メタノール－２５％濃アンモニア １００：２０：１）；Ｒｔ＝３．６６および３．７７。

10

#### 【０２７８】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) （Ｒ，Ｓ）－３－〔（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－５－〔４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－２－イル〕－２－メチル－プロピオン酸（ジアステレオマー混合物）

攪拌したエタノール２０ｍｌ中の（Ｒ，Ｓ）－３－〔（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－５－〔４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－２－イル〕－２－メチル－プロピオニトリル（ジアステレオマー混合物）（実施例３１a）１．１ｇと２Ｎ水酸化ナトリウムの溶液を２日間８０℃に加熱した。完全な加水分解の後、反応混合物に２Ｎ塩酸を加えて酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ<sub>2</sub> ６０Ｆ）で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Ｒｆ＝０．２０（ＥｔＯＡｃ－ヘプタン ２：１）；Ｒｔ＝４．８５。

20

#### 【０２７９】

##### 実施例７６

（Ｒ，Ｓ）－３－〔（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－５－〔４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－ピペリジン－２－イル〕－２－メチル－Ｎ－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－プロピオンアミド（ジアステレオマー混合物）

30

一般手順Ａに従い、（Ｒ，Ｓ）－３－〔（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－５－〔４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－２－イル〕－２－メチル－Ｎ－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－プロピオンアミド（ジアステレオマー混合物）１０４ｍｇを使用して、標記化合物を得た。

#### 【０２８０】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) （Ｒ，Ｓ）－３－〔（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－５－〔４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－２－イル〕－２－メチル－Ｎ－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－プロピオンアミド（ジアステレオマー混合物）

40

一般手順Ｄに従い、（Ｒ，Ｓ）－３－〔（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－５－〔４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－２－イル〕－２－メチル－プロピオン酸（ジアステレオマー混合物）（実施例７４a）８５ｍｇおよび４－アミノテトラヒドロフラン１４ｍｇを使用して、標記化合物をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ<sub>2</sub> ６０Ｆ）の後に黄色の油状物として得た。Ｒｆ＝０．２３（ＥｔＯＡｃ－ヘプタン ２：１）；Ｒｔ＝４．９１。

50

## 【0281】

## 実施例 77

(R, S) - 3 - { (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - ピペリジン - 2 - イル } - 2 - メチル - N - [ (S) - 1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - メチル ] - プロピオンアミド (ジアステレオマー混合物)

一般手順 A に従い、(R, S) - 3 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 2 - メチル - N - [ (S) - 1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - メチル ] - プロピオンアミド (ジアステレオマー混合物) 100 mg を使用して、標記化合物を得た。

10

## 【0282】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (R, S) - 3 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 2 - メチル - N - [ (S) - 1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - メチル ] - プロピオンアミド (ジアステレオマー混合物)

20

一般手順 D に従い、(R, S) - 3 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 2 - メチル - プロピオン酸 (ジアステレオマー混合物) (実施例 74 a) 100 mg および (S) - テトラヒドロフルフリルアミン 16 mg を使用して、標記化合物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) の後に黄色の油状物として得た。Rf = 0.22 および 0.19 (EtOAc - ヘプタン 4 : 1) ; Rt = 5.06。

## 【0283】

## 実施例 78

(R, S) - N - (2 - カルバモイル - 2 - メチル - プロピル) - 3 - { (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - ピペリジン - 2 - イル } - 2 - メチル - プロピオンアミド (ジアステレオマー混合物)

30

一般手順 A に従い、(R, S) - N - (2 - カルバモイル - 2 - メチル - プロピル) - 3 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 2 - メチル - プロピオンアミド (ジアステレオマー混合物) 93 mg を使用して、標記化合物を得た。

## 【0284】

40

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (R, S) - N - (2 - カルバモイル - 2 - メチル - プロピル) - 3 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 2 - メチル - プロピオンアミド (ジアステレオマー混合物)

一般手順 D に従い、(R, S) - 3 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 2 - メチル - プロピオン酸 (ジアステレオマー混合物) (実施例 7

50

4 a) 100mgおよび3-アミノ-2, 2-ジメチル-プロピオンアミド19mgを使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf=0.16 (EtOAc); Rt=4.62。

【0285】

実施例79

3-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-2, 2-ジメチル-N-[(S)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)-メチル]-プロピオンアミド

一般手順Aに従い、3-[(2S, 5R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチル-N-[(S)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)-メチル]-プロピオンアミド97mgを使用して、標記化合物を得た。

10

【0286】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチル-N-[(S)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)-メチル]-プロピオンアミド

20

一般手順Dに従い、3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチル-プロピオン酸(実施例65b)110mgおよび(S)-テトラヒドロフルフリルアミン20mgを使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf=0.35 (EtOAc-ヘプタン 8:1); Rt=5.12。

【0287】

実施例79に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

実施例：

30

80 3-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-2, 2-ジメチル-N-(テトラヒドロフラン-4-イル)-プロピオンアミド

85 3-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-2, 2-ジメチル-1-モルホリン-4-イル-プロパン-1-オン

132 N-(2-ジメチルアミノエチル)-3-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-2, 2-ジメチル-プロピオンアミド

40

133 N-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-2, 2-ジメチル-プロピオンアミド

【0288】

実施例81：

3-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメ

50

トキシ]ーピペリジン-2-イル}ー2, 2-ジメチル-プロピオニトリル

一般手順Aに従い(0℃で)、3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]ー1-(トルエン-4-スルホニル)ーピペリジン-2-イル]ー2, 2-ジメチル-プロピオニトリル100mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0289】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]ー1-(トルエン-4-スルホニル)ーピペリジン-2-イル]ー2, 2-ジメチル-プロピオニトリル

テトラヒドロフラン5ml中の3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]ー1-(トルエン-4-スルホニル)ーピペリジン-2-イル]ー2, 2-ジメチル-プロピオン酸(実施例65b)500mg、塩化アンモニウム111.2mgおよびトリエチルアミン0.7mlの懸濁液を-10℃に冷却し、T3P(登録商標)溶液(50%酢酸エチル溶液)1.21mlを滴下した。反応混合物を室温に温め、8時間攪拌した。得られた懸濁液を2日間70℃で攪拌した。この間、塩化アンモニウム111.2mg、トリエチルアミン0.7mlおよびT3P(登録商標)溶液(50%酢酸エチル溶液)1.21mlの添加を2回繰り返した。反応混合物に水5mlを加えてクエンチし、酢酸エチル50mlで抽出した(3x)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧下で蒸発した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を無色の泡状物として得た。Rf=0.12(EtOAc-ヘプタン 1:2)；Rt=5.42。

#### 【0290】

実施例82：

6-{(3R, 4R, 6S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-[2-メチル-2-(1H-テトラゾール-5-イル)ープロピル]ーピペリジン-3-イルオキシメチル}ー4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

一般手順Aに従い、6-[(3R, 4R, 6S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-[2-メチル-2-(1H-テトラゾール-5-イル)ープロピル]ー1-(トルエン-4-スルホニル)ーピペリジン-3-イルオキシメチル]ー4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン45.7mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0291】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-[2-メチル-2-(1H-テトラゾール-5-イル)ープロピル]ー1-(トルエン-4-スルホニル)ーピペリジン-3-イルオキシメチル]ー4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

トルエン3ml中の3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]ー1-(トルエン-4-スルホニル)ーピペリジン-2-イル]ー2, 2-ジメチル-プロピオニトリル(実施例81a)140mgの溶液に、トリメチルシリルアジド0.55mlおよびジブチル酸化スズ5.3mgを加え、混合物を24時間還流した。この間、トリメチルシリルアジド0.55mlおよびジブチル酸化スズ5.3mgの添加を2回繰り返した。反応混合物を室温に温め、1N塩酸水溶液2mlで加水分解した。この混合物をジクロロエタン50mlで抽出し(3x)、合わせた有機層をブラインで洗

浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧下で蒸発した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60F) で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.15 (EtOAc-ヘプタン 3:1) ; R<sub>t</sub> = 4.87。

# 【0292】

## 実施例 83

6- { (3R, 4R, 6S) - 4- (4-メトキシフェニル) - 6- [2- (1H-テトラゾール-5-イル) - エチル] - ピペリジン-3-イルオキシメチル } - 4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

一般手順Aに従い、6- [ (3R, 4R, 6S) - 4- (4-メトキシフェニル) - 6- [2- (1H-テトラゾール-5-イル) - エチル] - 1- (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル ] - 4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン 150mg を使用して、標記化合物を得た。

10

# 【0293】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6- [ (3R, 4R, 6S) - 4- (4-メトキシフェニル) - 6- [2- (1H-テトラゾール-5-イル) - エチル] - 1- (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル ] - 4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

実施例 49 a と同様にして、3- [ (2S, 4R, 5R) - 4- (4-メトキシフェニル) - 5- [4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1- (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル] - プロピオニトリル 200mg を使用して、標記化合物を粘性の黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.10 (EtOAc-ヘプタン 4:1) ; R<sub>t</sub> = 4.71。

20

# 【0294】

b) 3- [ (2S, 4R, 5R) - 4- (4-メトキシフェニル) - 5- [4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1- (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル] - プロピオニトリル

実施例 19 c と同様にして、メタンスルホン酸 2- [ (2R, 4R, 5R) - 4- (4-メトキシフェニル) - 5- [4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1- (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル] - エチルエステル (実施例 25 d) 2.75g を使用して、標記化合物を無色の油状物として得た。

30

# 【0295】

## 実施例 84

(R, S) - 3- { (2R, 4R, 5R) - 4- (4-メトキシフェニル) - 5- [4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イル } - 2-メチル-1-モルホリン-4-イル-プロパン-1-オン (ジアステレオマー混合物)

一般手順Aに従い、(R, S) - 3- [ (2R, 4R, 5R) - 4- (4-メトキシフェニル) - 5- [4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1- (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル] - 2-メチル-1-モルホリン-4-イル-プロパン-1-オン (ジアステレオマー混合物) 108mg を使用して、標記化合物を得た。

40

# 【0296】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (R, S) - 3- [ (2R, 4R, 5R) - 4- (4-メトキシフェニル) - 5- [4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1- (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル

50

]-2-メチル-1-モルホリン-4-イル-プロパン-1-オン (ジアステレオマー混合物)

一般手順Dに従い、(R, S)-3-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2-メチル-プロピオン酸 (ジアステレオマー混合物) (実施例74a) 100mgおよびモルホリン14mgを使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf=0.23 (EtOAc-ヘプタン 4:1); Rt=5.01および5.08。

#### 【0297】

##### 実施例90

6-{(3R, 4R, 6S)-4-[4-(3-メトキシプロポキシ)-フェニル]-6-[(R)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-プロピル]-ピペリジン-3-イルオキシメチル}-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

一般手順Aに従い、6-[(3R, 4R, 6S)-4-[4-(3-メトキシプロポキシ)-フェニル]-6-[(R)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-プロピル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン50mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0298】

以下のようにして出発物質を調製した:

a) 6-[(3R, 4R, 6S)-4-[4-(3-メトキシプロポキシ)-フェニル]-6-[(R)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-プロピル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

攪拌したN, N-ジメチルホルムアミド中の4-[(2S, 4R, 5R)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-2-[(R)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-プロピル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-4-イル]-フェノール180mgと3-メトキシプロピルクロリド104mgの溶液に、炭酸セシウム147mgを加えた。懸濁液を一晩60℃に加熱し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、乾燥し、減圧下で濃縮して、粗標記化合物を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を褐色の油状物として得た。Rf=0.40 (EtOAc-ヘプタン 5:1); Rt=4.81。

#### 【0299】

b) 4-[(2S, 4R, 5R)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-2-[(R)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-プロピル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-4-イル]-フェノール

攪拌したN, N-ジメチルホルムアミド中の6-[(3R, 4R, 6S)-4-(4-メトキシフェニル)-6-[(R)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-プロピル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン (実施例49a) 200mgの溶液に、ナトリウムエタンチオラート470mgを加え、得られた懸濁液を一晩130℃に加熱した。反応混合物を1N塩酸溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、乾燥し、減圧下で濃縮して、粗標記化合物を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を褐色の油状物として得た。Rf=0.40 (EtOAc-ヘプタン 5:1); Rt=4.81。

#### 【0300】

10

20

30

40

50

## 実施例 9 2 :

1 - (2 - { (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシーフェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシープロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 1, 1 - ジメチル - エチル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - ウレア

一般手順 A に従い、1 - {2 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシーフェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシープロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1, 1 - ジメチル - エチル} - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - ウレア 138.7 mg を使用して、標記化合物を白色の泡状物として得た。R f = 0.15 (ジクロロメタン - メタノール - 25% 濃アンモニア 200:10:1); R t = 3.79。

## 【0301】

以下のようにして出発物質を調製した:

a) 1 - {2 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシーフェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシープロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1, 1 - ジメチル - エチル} - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - ウレア

テトラヒドロフラン 1 ml 中の 6 - [(3 R, 4 R, 6 S) - 6 - (2 - イソシアナート - 2 - メチル - プロピル) - 4 - (4 - メトキシーフェニル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシープロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン 150 mg の溶液に、4 - アミノ - テトラヒドロピラン 228 mg を加え、混合物を 2 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を無色の油状物として得た。R f = 0.31 (EtOAc - ヘプタン 7:1); R t = 4.91。

## 【0302】

b) 6 - [(3 R, 4 R, 6 S) - 6 - (2 - イソシアナート - 2 - メチル - プロピル) - 4 - (4 - メトキシーフェニル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシープロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

テトラヒドロフラン 4 ml 中の 3 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシーフェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシープロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 (実施例 65 b) 290.2 mg およびトリエチルアミン 0.14 ml の溶液に、クロロギ酸エチル 80 μl を 0 °C で加え、混合物を 1 時間 0 °C で攪拌した。次に水 2 ml 中のアジ化ナトリウム 52.3 mg の溶液を滴下し、反応混合物をさらに 45 分間 0 °C で攪拌した。混合物を室温に温め、水 2 ml で希釈した。この混合物を酢酸エチル 50 ml で抽出し (3 x)、合わせた有機層を水で洗浄し (2 x)、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧下で蒸発した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F, EtOAc - ヘプタン 1:1) で精製して、対応するアシルアジドを無色の油状物として得た。残渣をトルエン 2 ml に再溶解し、1 時間 115 °C に加熱した。トルエンを減圧下で蒸発して、粗標記化合物を褐色の油状物として得た。R t = 5.77。

## 【0303】

実施例 9 2 に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した:

## 実施例:

93 3 - (2 - { (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシーフェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシープロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 1, 1 - ジメチル - エチル) - 1, 1

ージメチル－ウレア

99 モルホリン－4－カルボン酸（2－{（2S，4R，5R）－4－（4－メトキシ－フェニル）－5－[4－（3－メトキシ－プロピル）－3，4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[1，4]オキサジン－6－イルメトキシ]－ピペリジン－2－イル}－1，1－ジメチル－エチル）－アミド

#### 【0304】

実施例95

6－[（3R，4R，6S）－4－（4－メトキシ－フェニル）－6－フェニルメタンスルホニルメチル－ピペリジン－3－イルオキシメチル]－4－（3－メトキシ－プロピル）－3，4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[1，4]オキサジン

10

一般手順Cに従い、6－[（3R，4R，6S）－4－（4－メトキシ－フェニル）－6－フェニルメタンスルホニルメチル－ピペリジン－3－イルオキシメチル]－4－（3－メトキシ－プロピル）－4H－ベンゾ[1，4]オキサジン－3－オン60mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0305】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6－[（3R，4R，6S）－4－（4－メトキシ－フェニル）－6－フェニルメタンスルホニルメチル－ピペリジン－3－イルオキシメチル]－4－（3－メトキシ－プロピル）－4H－ベンゾ[1，4]オキサジン－3－オン

20

一般手順Aに従い、6－[（3R，4R，6S）－4－（4－メトキシ－フェニル）－6－フェニルメタンスルホニルメチル－1－（トルエン－4－スルホニル）－ピペリジン－3－イルオキシメチル]－4－（3－メトキシ－プロピル）－4H－ベンゾ[1，4]オキサジン－3－オン157mgを使用して、標記化合物を白色の泡状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.28（ジクロロメタン－メタノール 20：1）；R<sub>t</sub> = 3.77。

#### 【0306】

b) 6－[（3R，4R，6S）－4－（4－メトキシ－フェニル）－6－フェニルメタンスルホニルメチル－1－（トルエン－4－スルホニル）－ピペリジン－3－イルオキシメチル]－4－（3－メトキシ－プロピル）－4H－ベンゾ[1，4]オキサジン－3－オン

30

クロロホルム中の6－[（3R，4R，6S）－6－ベンジルスルファニルメチル－4－（4－メトキシ－フェニル）－1－（トルエン－4－スルホニル）－ピペリジン－3－イルオキシメチル]－4－（3－メトキシ－プロピル）－4H－ベンゾ[1，4]オキサジン－3－オン160mgの溶液に、3－クロロ－ペルオキシ安息香酸128mgを加え、得られた混合物を1時間室温で攪拌した。反応混合物を0.5M水酸化ナトリウム水溶液（40ml）で希釈し、tert－ブチルメチルエーテルで抽出した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub> 60F）で精製して、標記化合物を白色の泡状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.33（EtOAc－ヘプタン 2：1）；R<sub>t</sub> = 5.07。

#### 【0307】

c) 6－[（3R，4R，6S）－6－ベンジルスルファニルメチル－4－（4－メトキシ－フェニル）－1－（トルエン－4－スルホニル）－ピペリジン－3－イルオキシメチル]－4－（3－メトキシ－プロピル）－4H－ベンゾ[1，4]オキサジン－3－オン

40

攪拌したN，N－ジメチルホルムアミド8ml中の水素化ナトリウム28mgの混合物に、ベンジルメルカプタン0.070mlを加えた。15分後、メタンスルホン酸（2S，4R，5R）－4－（4－メトキシ－フェニル）－5－[4－（3－メトキシ－プロピル）－3－オキソ－3，4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[1，4]オキサジン－6－イルメトキシ]－ピペリジン－2－イルメチルエステル200mgを加え、反応混合物を3時間室温で攪拌した。反応混合物を1M重炭酸ナトリウム水溶液（50ml）で希釈し、tert－ブチルメチルエーテルで抽出し、有機相を分離して、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub> 60F）で精製して、標記

50

化合物を無色の油状物として得た。R f = 0.27 (EtOAc-ヘプタン 1:1); R t = 5.75。

【0308】

d) メタンスルホン酸 (2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチルエステル

一般手順Fに従い、6 - [(3R, 4R, 6S) - 6-ヒドロキシメチル-4 - (4-メトキシフェニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル] - 4 - (3-メトキシプロピル) - 4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン 5g を使用して、標記化合物を白色の泡状物として得た。R f = 0.27 (EtOAc-ヘプタン 2:1); R t = 4.81。

【0309】

e) 6 - [(3R, 4R, 6S) - 6-ヒドロキシメチル-4 - (4-メトキシフェニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル] - 4 - (3-メトキシプロピル) - 4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン

攪拌したテトラヒドロフラン 200ml 中の 6 - [(3R, 4R, 6S) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - 6-トリイソプロピルシラニルオキシメチル-ピペリジン-3-イルオキシメチル] - 4 - (3-メトキシプロピル) - 4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン (実施例 24b-b) 14.8g の溶液に、1N フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 34.6ml を 5℃ で加えた。反応混合物を 2 時間室温で攪拌し、水で希釈し、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60F) で精製して、標記化合物を白色の泡状物として得た。R f = 0.20 (EtOAc-ヘプタン 2:1); R t = 4.54。

【0310】

実施例 95 に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

実施例：

96 6 - [(3R, 4R, 6S) - 6-メタンスルホニルメチル-4 - (4-メトキシフェニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル] - 4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

97 6 - [(3R, 4R, 6S) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 6 - (2-メチルプロパン-2-スルホニルメチル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル] - 4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

【0311】

実施例 98

((R) - 2 - {(2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イル} - 1-メチル-エチル) - ピリジン-2-イル-アミン

一般手順Aに従い、{(R) - 2 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル] - 1-メチル-エチル} - ピリジン-2-イル-アミン 73mg を使用して、標記化合物を得た。

【0312】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) {(R) - 2 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル]

－１－メチル－エチル}－ピリジン－２－イル－アミン

攪拌した（Ｒ）－２－〔（２Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－５－〔４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－６－イルメトキシ〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－２－イル〕－１－メチル－エチルアミン（実施例３７ｂ）９６ｍｇ、ナトリウムtert－ブトキシド２１ｍｇ、２－クロロ－ピリジン０．０２２ｍｌおよびトルエン１．０ｍｌの混合物を、アルゴン雰囲気下で「シュレンク管」に入れた。この混合物に、トルエン０．４ｍｌ中の酢酸パラジウム（Ⅱ）２．７ｍｇと１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン５．１ｍｇの溶液を加えた。反応混合物を２日間７０℃で攪拌した。得られた混合物を水（２５ｍｌ）で希釈し、tert－ブチルメチルエーテルで抽出し、有機相を分離して、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ<sub>2</sub> ６０Ｆ）で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Ｒ<sub>f</sub>＝０．０９（ジクロロメタン－メタノール－２５％濃アンモニア ２００：１０：１）；Ｒ<sub>t</sub>＝４．６２。

10

### 【０３１３】

実施例１００

６－〔（３Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－６－〔（Ｒ）－２－（（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル））－ブチル〕－ピペリジン－３－イルオキシメチル〕－４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン

一般手順Ａに従い、６－〔（３Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－６－〔（Ｒ）－２－（（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）または（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル））－ブチル〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－３－イルオキシメチル〕－４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン（位置異性体１）０．０９９ｇを使用して、標記化合物を得た。

20

### 【０３１４】

以下のようにして出発物質を調製した：

ａ）６－〔（３Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－６－〔（Ｒ）－２－（（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル））－ブチル〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－３－イルオキシメチル〕－４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン（位置異性体１）

30

および

６－〔（３Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－６－〔（Ｒ）－２－（（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル））－ブチル〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－３－イルオキシメチル〕－４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン（位置異性体２）

メタノール８ｍｌ中の６－〔（３Ｒ，４Ｒ，６Ｓ）－４－（４－メトキシ－フェニル）－６－〔（Ｒ）－２－（（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル））－ブチル〕－１－（トルエン－４－スルホニル）－ピペリジン－３－イルオキシメチル〕－４－（３－メトキシ－プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン（実施例６４ａ）０．２０１ｇの溶液に、調製したばかりのジアゾメタン／ジエチルエーテル（Diazaald（登録商標）より）の溶液を０℃で滴下した。２．５時間後、固体硫酸マグネシウムを加えて過剰のジアゾメタンを分解し、次に反応混合物を濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンに懸濁し、濾過し、再濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ<sub>2</sub> ６０Ｆ）で精製して、標記化合物をそのＮ－メチル化位置異性体と共に得た。

40

ジアステレオマー１，位置異性体１：褐色の油状物；Ｒ<sub>f</sub>＝０．１９（ＥｔＯＡｃ－ヘプタン ２：１）；Ｒ<sub>t</sub>＝５．１９。

ジアステレオマー１，位置異性体２：黄色の油状物；Ｒ<sub>f</sub>＝０．２６（ＥｔＯＡｃ－ヘプタン ２：１）；Ｒ<sub>t</sub>＝５．３８。

### 【０３１５】

50

実施例 100 に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

実施例：

101 6- { (3 R, 4 R, 6 S) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 6 - [ (R) - 2 - ( (1-メチル-1 H-テトラゾール-5-イル) または (2-メチル-2 H-テトラゾール-5-イル) ) - ブチル] - ピペリジン-3-イルオキシメチル } - 4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

6 - [ (3 R, 4 R, 6 S) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 6 - [ (R) - 2 - ( (1-メチル-1 H-テトラゾール-5-イル) または (2-メチル-2 H-テトラゾール-5-イル) ) - ブチル] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル ] - 4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン (位置異性体 2) (実施例 100 a) を出発物質とした。

10

【0316】

実施例 102

3 - { (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [ 4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ ] - ピペリジン-2-イル } - 2, 2-ジメチル-N - (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - プロピオンアミド

一般手順 A に従い、3 - [ (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [ 4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル ] - 2, 2-ジメチル-N - (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - プロピオンアミド 100 mg を使用して、標記化合物を得た。

20

【0317】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 3 - [ (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [ 4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル ] - 2, 2-ジメチル-N - (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - プロピオンアミド

一般手順 D に従い、3 - [ (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [ 4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル ] - 2, 2-ジメチル-プロピオン酸 (実施例 65 b) 196 mg および 1-メチル-ピペリジン-4-イルアミン 37 mg を使用して、標記化合物を無色の油状物として得た。  
R f = 0.24 (ジクロロメタン-メタノール 10 : 1) ; R t = 4.47。

30

【0318】

実施例 103

3 - { (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [ 4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ ] - ピペリジン-2-イル } - 2, 2-ジメチル-N - ピペリジン-4-イル-プロピオンアミド

一般手順 A に従い、3 - [ (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [ 4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル ] - 2, 2-ジメチル-N - ピペリジン-4-イル-プロピオンアミド 90 mg を使用して、標記化合物を得た。

40

【0319】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 3 - [ (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [ 4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル ] - 2, 2-

50

ジメチル-N-ピペリジン-4-イル-プロピオンアミド

一般手順 E に従い、4- { 3- [ ( 2 S, 4 R, 5 R ) - 4- ( 4-メトキシフェニル ) - 5- [ 4- ( 3-メトキシプロピル ) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン-6-イルメトキシ ] - 1- ( トルエン-4-スルホニル ) - ピペリジン-2-イル ] - 2, 2-ジメチル-プロピオニルアミノ } - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 160 mg を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R f = 0.50 (ジクロロメタン-メタノール 5 : 1) ; R t = 4.55。

#### 【0320】

b) 4- { 3- [ ( 2 S, 4 R, 5 R ) - 4- ( 4-メトキシフェニル ) - 5- [ 4- ( 3-メトキシプロピル ) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン-6-イルメトキシ ] - 1- ( トルエン-4-スルホニル ) - ピペリジン-2-イル ] - 2, 2-ジメチル-プロピオニルアミノ } - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

10

一般手順 D に従い、3- [ ( 2 S, 4 R, 5 R ) - 4- ( 4-メトキシフェニル ) - 5- [ 4- ( 3-メトキシプロピル ) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン-6-イルメトキシ ] - 1- ( トルエン-4-スルホニル ) - ピペリジン-2-イル ] - 2, 2-ジメチル-プロピオン酸 ( 実施例 65 b ) 224 mg および 4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル 87 mg を使用して、標記化合物を無色の油状物として得た。R f = 0.18 ( Et O A c - ヘプタン 1 : 1 ) ; R t = 5.53。

#### 【0321】

実施例 104

20

( S または R ) - 2- { ( 2 R, 4 R, 5 R ) - 4- ( 4-メトキシフェニル ) - 5- [ 4- ( 3-メトキシプロピル ) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン-6-イルメトキシ ] - ピペリジン-2-イル } - 1- ( 2 H-テトラゾール-5-イル ) - エタノール

一般手順 A に従い、( S または R ) - 2- [ ( 2 R, 4 R, 5 R ) - 4- ( 4-メトキシフェニル ) - 5- [ 4- ( 3-メトキシプロピル ) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン-6-イルメトキシ ] - 1- ( トルエン-4-スルホニル ) - ピペリジン-2-イル ] - 1- ( 2 H-テトラゾール-5-イル ) - エタノール 230 mg を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0322】

30

以下のようにして出発物質を調製した：

a) ( S または R ) - 2- [ ( 2 R, 4 R, 5 R ) - 4- ( 4-メトキシフェニル ) - 5- [ 4- ( 3-メトキシプロピル ) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン-6-イルメトキシ ] - 1- ( トルエン-4-スルホニル ) - ピペリジン-2-イル ] - 1- ( 2 H-テトラゾール-5-イル ) - エタノール

実施例 49 a と同様にして、( R, S ) - 2-ヒドロキシ-3- [ ( 2 R, 4 R, 5 R ) - 4- ( 4-メトキシフェニル ) - 5- [ 4- ( 3-メトキシプロピル ) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン-6-イルメトキシ ] - 1- ( トルエン-4-スルホニル ) - ピペリジン-2-イル ] - プロピオニトリル ( ジアステレオマー混合物 ) 1.0 g を使用して、フラッシュクロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub> 60 F ) でジアステレオマーを分離した後に、標記化合物を無色の泡状物として得た。R f = 0.15 ( Et O A c - ヘプタン 1 : 1 ) ; R t = 4.54。

40

#### 【0323】

b) ( R, S ) - 2-ヒドロキシ-3- [ ( 2 R, 4 R, 5 R ) - 4- ( 4-メトキシフェニル ) - 5- [ 4- ( 3-メトキシプロピル ) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン-6-イルメトキシ ] - 1- ( トルエン-4-スルホニル ) - ピペリジン-2-イル ] - プロピオニトリル ( ジアステレオマー混合物 )

攪拌したジクロロメタン 50 ml 中の [ ( 2 R, 4 R, 5 R ) - 4- ( 4-メトキシフェニル ) - 5- [ 4- ( 3-メトキシプロピル ) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン-6-イルメトキシ ] - 1- ( トルエン-4-スルホニル ) - ピペリ

50

ジン-2-イル]-アセトアルデヒド 3.7 g の溶液に、シアン化トリメチルシリル 3.03 g および臭化亜鉛 1.36 g を室温で加えた。反応混合物を一晩攪拌し、ジクロロメタンおよび水で希釈し、有機相を分離し、乾燥した。有機相を減圧下で濃縮し、残渣を次にメタノール 25 ml に溶解し、続いてフッ化カリウム 2.5 g を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.25 (EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub> = 4.93。

#### 【0324】

c) [(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-アセトアルデヒド

攪拌したジメチルスルホキシド 6.0 ml とジクロロメタン 30 ml 中の 2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エタノール (実施例 25e) 4.29 g の溶液に、トリエチルアミン 4.80 ml およびピリジン三酸化硫黄錯体 3.60 g を 0 °C で加えた。反応混合物を更に 3 時間この温度で攪拌し、次に室温に昇温し、水で希釈し、1 N 硫酸水素カリウム溶液を加えて酸性化し、続いてジエチルエーテルで抽出した。有機相を乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を無色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.21 (EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub> = 4.82。

#### 【0325】

##### 実施例 105

(R, S)-2-{[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル]}-1-(S, R)-(2H-テトラゾール-5-イル)-エタノール (ジアステレオマー混合物)

一般手順 A に従い、(R, S)-2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1-(2H-テトラゾール-5-イル)-エタノール (ジアステレオマー混合物) 950 mg を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0326】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (R, S)-2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1-(2H-テトラゾール-5-イル)-エタノール (ジアステレオマー混合物)

実施例 49a と同様にして、2-ヒドロキシ-3-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(S, R)-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロピオニトリル (ジアステレオマー混合物) (実施例 104b) 1.0 g を使用して、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) の後に標記化合物を褐色の油状物のジアステレオマー混合物として得た。R<sub>f</sub> = 0.10 (EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub> = 4.54。

#### 【0327】

##### 実施例 106

3-{[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメ

10

20

30

40

50

トキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 2, 2 - ジメチル - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロパン - 1 - オン

実施例 102 と同様にして、1 - メチルピペラジンを 3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 (実施例 65b) と反応させて、3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロパン - 1 - オンを得、これを次に一般手順 A に従って脱保護して、標記化合物を得た。

10

### 【0328】

#### 実施例 107

3 - {(2S, 4R, 5R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 2, 2 - ジメチル - 1 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 1 - オン

実施例 102 と同様にして、ピペラジンを 3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - (4 - エトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 (実施例 65b) と反応させて、3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - 1 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 1 - オンを得、これを次に一般手順 A に従って脱保護して、標記化合物を得た。

20

### 【0329】

#### 実施例 108

((S) - 2 - {(2S, 4R, 5R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 1 - メチル - エチル) - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - アミン

30

一般手順 A に従い、N - {(S) - 2 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチル} - 4 - メチル - N - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - ベンゼンスルホンアミド 159mg を使用して、標記化合物を得た。

### 【0330】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) N - {(S) - 2 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチル} - 4 - メチル - N - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - ベンゼンスルホンアミド

40

手順 49a と同様にして、N - {(S) - 2 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチル} - 4 - メチル - N - (シアノ) - ベンゼンスルホンアミド 435mg を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.17 (ジクロロメタン - メタノール - 25% 濃アンモニア = 100 : 10 : 1) ;

50

R t = 5. 37。

【0331】

b) N- { (S) - 2 - [ (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - エチル } - 4 - メチル - N - (シアノ) - ベンゼンスルホンアミド

攪拌したジクロロメタン 5 ml 中の (S) - 2 - [ (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - エチルアミン 399 mg の溶液に、トリエチルアミン 0. 12 ml および臭化シアン 66 mg を室温で加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、続いてトリエチルアミン 0. 32 ml、4 - トルエン - スルホニルクロリド 178 mg および 4 - N - ジメチルアミノピリジン 7 mg を加えた。反応混合物を 4 時間 50 °C に加熱し、次に 1 N 塩酸溶液洗浄し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、乾燥して、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R f = 0. 16 (EtOAc - ヘプタン 1 : 1) ; R t = 5. 71。

10

【0332】

c) (S) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - エチルアミン

20

実施例 37 b と同様にして、6 - [ (3 R, 4 R, 6 R) - 6 - ( (S) - 2 - アジド - プロピル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル ] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン 1. 52 g を還元して、標記化合物を無色の油状物として得た。R f = 0. 45 (ジクロロメタン - メタノール - 25 % 濃アンモニア 200 : 20 : 1) ; R t = 4. 41。

【0333】

d) 6 - [ (3 R, 4 R, 6 R) - 6 - ( (S) - 2 - アジド - プロピル) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル ] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン

30

実施例 37 c と同様にして、メタンスルホン酸 (R) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - エチルエステル (実施例 38 b) 150 mg を使用して、標記化合物を緑色の油状物として得た。R f = 0. 33 (EtOAc - ヘプタン 1 : 1) ; R t = 5. 71。

【0334】

40

実施例 108 に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：  
実施例：

109 ( (R) - 2 - { (3 R, 4 R, 6 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - ピペリジン - 2 - イル } - 1 - メチル - エチル) - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミン

(R) - 2 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [ 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - エチルアミン (実施例 37 b) を出発物質とした。

50

## 【0335】

## 実施例110

(R, S) - 1 - メトキシ - 3 - { (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール (ジアステレオマー混合物)

一般手順Aに従い、(R, S) - 1 - メトキシ - 3 - { (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール (ジアステレオマー混合物) 200 mg を使用して、標記化合物を得た。

10

## 【0336】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (R, S) - 1 - メトキシ - 3 - { (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール (ジアステレオマー混合物)

撹拌したメタノール 15 ml 中の (R, S) - 1 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - プロパン - 2 - オン (実施例 29 b) 1.0 g 溶液に、ヨウ化トリメチルスルホキソニウム 360 mg および水酸化ナトリウム 273 mg を加え、反応混合物を 1 日間 70 °C に加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水およびジクロロメタンに取った。有機相を乾燥し、減圧下で濃縮して、粗標記化合物を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.39 (EtOAc - ヘプタン 1 : 1) ; R<sub>t</sub> = 5.09。

20

## 【0337】

## 実施例111

(R, S) - 4 - メトキシ - 1 - { (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 2 - メチル - ブタン - 2 - オール (ジアステレオマー混合物)

30

一般手順Aに従い、(R, S) - 4 - メトキシ - 1 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2 - メチル - ブタン - 2 - オール (ジアステレオマー混合物) 65 mg を使用して、標記化合物を得た。

## 【0338】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (R, S) - 4 - メトキシ - 1 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2 - メチル - ブタン - 2 - オール (ジアステレオマー混合物)

40

実施例 29 b と同様にして、4 - メトキシ - 1 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - ブタン - 2 - オンを、メチルマグネシウムブロミドと反応させて、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.22 (EtOAc - ヘプタン 1 : 1) ; R<sub>t</sub> = 5.12。

## 【0339】

50

b) 4-メトキシ-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-ブタン-2-オン

攪拌したメタノール 1.5 ml 中の 1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-ブタン-3-エン-2-オン 0.5 g の溶液に、2, 8, 9-トリセーブチル-2, 5, 8, 9-テトラアザ-1-ホスファビシクロ[3.3.3]ウンデカン 38 mg を加え、反応混合物を 1 日間 35 °C に加熱した。反応混合物を 1 N 塩酸溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、乾燥し、減圧下で濃縮して、粗標記化合物を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf = 0.25 (EtOAc-ヘプタン 2:3); Rt = 5.16。

10

#### 【0340】

c) 1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-ブタン-3-エン-2-オン

実施例 29 b と同様にして、N-メトキシ-2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-N-メチル-アセトアミド (実施例 29 c) およびビニルマグネシウムブロミドを使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf = 0.50 (EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt = 5.23。

20

#### 【0341】

##### 実施例 112

(R, S)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2-メチル-3-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-プロパン-2-オール (ジアステレオマー混合物)

30

一般手順 A に従い、(R, S)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2-メチル-3-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-プロパン-2-オール (ジアステレオマー混合物) 200 mg を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0342】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (R, S)-1-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2-メチル-3-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-プロパン-2-オール (ジアステレオマー混合物)

40

攪拌した N, N-ジメチルホルムアミド 2.0 ml 中の 6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-((R, S)-2-メチル-オキシラニルメチル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン (ジアステレオマー混合物) 200 mg の溶液に、1, 2, 4-トリアゾールのナトリウム塩 310 mg を加え、反応混合物を一晩 40 °C に加熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル

50

で抽出した。有機相を合わせ、乾燥し、減圧下で濃縮して、粗標記化合物を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (S i O<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R f = 0. 15 (E t O A c - ヘプタン 1 : 1) ; R t = 4. 61。

#### 【0343】

b) 6 - [ (3 R, 4 R, 6 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - ( (R, S) - 2 メチル - オキサニルメチル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン (ジアステレオマー混合物)

攪拌したジメチルスルホキシド 5. 0 ml 中のヨウ化トリメチルスルホキソニウム 331 mg の溶液に、水素化ナトリウム 56 mg を加え、続いて 1 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - プロパン - 2 - オン (実施例 29 b) 912 mg を室温で加えた。反応混合物を 3 時間攪拌し、1 N 塩酸で希釈し、tert - ブチルメチルエーテルで抽出した。有機相を乾燥し、減圧下で濃縮して、粗標記化合物を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (S i O<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物黄色の油状物として得た。R f = 0. 19 (E t O A c - ヘプタン 1 : 1) ; R t = 5. 29。

#### 【0344】

##### 実施例 113

(3 - { (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミン

一般手順 A に従い、{3 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル} - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミン 182 mg を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0345】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) {3 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル} - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミン

実施例 43 a と同様にして、3 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアルデヒド 430 mg および 4 - アミノテトラヒドロピラン 79 mg を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R f = 0. 05 (E t O A c - ヘプタン 1 : 1) ; R t = 4. 65。

#### 【0346】

b) 3 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアルデヒド

実施例 104 c と同様にして、3 - [ (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オール 390 mg を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R t = 5. 50。

## 【0347】

c) 3-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパン-1-オール

一般手順Cに従い、3-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチルプロピオン酸(実施例65b)500mgを使用して、標記化合物を黄色の泡状物として得た。Rf=0.20(EtOAc-ヘプタン 1:2); Rt=5.26。

10

## 【0348】

## 実施例114

6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-モルホリン-4-イルエチル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

一般手順Aに従い、6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン400mgを使用して、標記化合物を得た。

20

## 【0349】

以下のようにして出発物質を調製した:

a) 6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

実施例43aと同様にして、[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-アセトアルデヒド400mgおよびモルホリン112mgを使用して、標記化合物を無色の油状物として得た。Rf=0.20(EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt=4.44。

30

## 【0350】

b) [(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-アセトアルデヒド

実施例104cと同様にして、2-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エタノール(実施例25e)800mgを使用して、標記化合物を無色の油状物として得た。Rf=0.30(EtOAc-ヘプタン 1:2); Rt=4.98。

40

## 【0351】

## 実施例115

3-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-2, 2-N-トリメチルプロピオンアミド

一般手順Aに従い、3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オ

50

キサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2, N-トリメチル-プロピオンアミド 170 mg を使用して、標記化合物を得た。

### 【0352】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 3-[ (2S, 4R, 5R) -4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2, N-トリメチル-プロピオンアミド

一般手順 D に従い、3-[ (2S, 4R, 5R) -4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチル-プロピオン酸 (実施例 65b) 150 mg およびメチルアミンを使用して、標記化合物を褐色の油状物として得た。Rf = 0.18 (EtOAc-ヘプタン 5:1) ; Rt = 4.97。

10

### 【0353】

実施例 115 に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

144 N-エチル-3-{ (2S, 4R, 5R) -4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-2, 2-ジメチル-プロピオンアミド

20

### 【0354】

#### 実施例 116

N-(2-メトキシエチル)-3-{ (2S, 4R, 5R) -4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-2, 2-ジメチル-プロピオンアミド

一般手順 A に従い、N-(2-メトキシエチル)-3-[ (2S, 4R, 5R) -4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチル-プロピオンアミド 180 mg を使用して、標記化合物を得た。

30

### 【0355】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) N-(2-メトキシエチル)-3-[ (2S, 4R, 5R) -4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチル-プロピオンアミド

一般手順 D に従い、3-[ (2S, 4R, 5R) -4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチル-プロピオン酸 (実施例 65b) 150 mg および 2-メトキシエチルアミンを使用して、標記化合物を褐色の油状物として得た。Rf = 0.18 (EtOAc-ヘプタン 5:1) ; Rt = 5.05。

40

### 【0356】

#### 実施例 117

(2R, 4R, 5R) -4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-カルボン酸 (ビフェニル-3-イルメチル)-アミド

一般手順 E に従い、(2R, 4R, 5R) -(2-[ビフェニル-3-イルメチル]-

50

カルバモイル] - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0357】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (2R, 4R, 5R) - 2 - [(ビフェニル-3-イルメチル) - カルバモイル] - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

一般手順Dに従い、(2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル 445mg および 3-フェニルベンジルアミン 128mg を使用して、標記化合物を無色の泡状物として得た。Rf = 0.23 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; Rt = 5.62。

#### 【0358】

b) (2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル

メタノール-テトラヒドロフラン-水 1:1:1 18ml 中の (2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル 2-エチルエステル 0.370g の溶液を 0℃ に冷却した。水酸化リチウム (0.050g) を加え、混合物を室温に昇温し、16時間この温度で攪拌した。混合物を1M塩酸で酸性化し、ジクロロメタンで抽出した (2x)。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60F) で精製して、生成物を明るい赤色のろう状物質として得た。Rf = 0.25 (EtOAc-ヘプタン-酢酸 20:10:1) ; Rt = 4.95。

#### 【0359】

c) (2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル 2-エチルエステル

一般手順Cに従い、(2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゼン [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル 2-エチルエステル 0.403g を出発物質として、標記化合物を明黄色の油状物として得た。Rf = 0.25 (EtOAc-ヘプタン 1:1) ; Rt = 5.55。

#### 【0360】

d) (2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル 2-エチルエステル

実施例119aに記載されている手順に従い、(2S, 4R, 5R) - 5-ヒドロキシ-4 - (4-メトキシ-フェニル) - ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル 2-エチルエステル 1.150g を出発物質として標記化合物を調製した。形成したジアステレオマーをフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> F60) で分離した。所望のジアステレオマーを黄色のろう状物質として得た。Rf = 0.10 (EtOAc-ヘプタン 1:1) , Rt = 5.34。

#### 【0361】

e) (2S, 4R, 5R) - 5-ヒドロキシ-4 - (4-メトキシ-フェニル) - ピペリ

ジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジルエステル 2-エチルエステル

酢酸エチル 40 ml 中の (2S, 4R, 5R)-5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル 1.2 g、飽和炭酸ナトリウム水溶液 20 ml とベンジルククロホルマート 0.42 ml の混合物を 1 時間 0 °C で攪拌し、酢酸エチルで希釈し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.3 (EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub> = 4.34。

#### 【0362】

f) (2S, 4R, 5R)-5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル

10

一般手順 B に従い、(2S, 4R, 5R)-5-ヒドロキシ-1, 4-ビス-(4-メトキシフェニル)-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル (実施例 1c) を使用して、標記化合物を得た。R<sub>f</sub> = 0.1 (ジクロロメタン-メタノール 20:1); R<sub>t</sub> = 2.66。

#### 【0363】

実施例 118

{(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-(R, S)-3-フェニルピロリジン-1-イル)-メタノン (ジアステレオマー混合物)

20

一般手順 E に従い、(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-2-((R, S)-3-フェニルピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (ジアステレオマー混合物) 330 mg を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0364】

以下のようにして出発物質を調製した:

a) (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-2-((R, S)-3-フェニルピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (ジアステレオマー混合物)

30

一般手順 D に従い、(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジルエステル (実施例 117b) 445 mg およびラセミ体の 3-フェニルピロリジン 135 mg を使用して、標記化合物を無色の泡状物として得た R<sub>f</sub> = 0.10 (EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub> = 5.58。

#### 【0365】

実施例 119

(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル

40

一般手順 B に従い、(2R, 4R, 5R)-1, 4-ビス-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステルを出発物質として標記化合物を調製した。

#### 【0366】

以下のようにして出発物質を調製した:

a) (2R, 4R, 5R)-1, 4-ビス-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4

50

〕オキサジン-6-イルメトキシ〕-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド15ml中の(2S, 4R, 5R)-5-ヒドロキシ-1, 4-ビス-(4-メトキシフェニル)-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル1.000gおよび6-ブロモメチル-4-(3-メトキシプロピル-4H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3-オン)0.783gの溶液を-20℃に冷却した。水素化ナトリウム0.100g(油中の60%分散体)を加え、反応混合物を8時間かけて室温まで温めた。反応を1M塩酸水溶液を加えてクエンチした。析出した固体を濾過により単離し、更にフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製した。Rf=0.29(EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt=5.20。

【0367】

10

b) 6-ブロモメチル-4-(3-メトキシプロピル-4H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3-オン

クロロホルム150ml中の6-ヒドロキシメチル-4-(3-メトキシプロピル-4H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3-オン(実施例1h)15.0gの溶液に、トリメチルシリル臭素(11.7ml)を10分間かけて滴下した。反応溶液を30分間室温に置き、次に減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を灰色の固体として得た。Rf=0.55(EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt=4.09。

【0368】

実施例120

20

(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-メタノール

実施例1に従い、(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル(実施例119)0.126gを出発物質として、標記化合物を調製した。

【0369】

実施例121

(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-カルボン酸

30

一般手順Eに従い、(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸ベンジルエステル(実施例117b)0.035gを出発物質として、標記化合物を調製した。

【0370】

実施例122

(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-カルボン酸ジエチルアミド

40

実施例8に従い、(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル(実施例117b)0.051gを出発物質として、標記化合物を調製した。

【0371】

実施例123

(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-カルボン酸メチルアミド

50

実施例 5 に従い、(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - ベンジルエステル (実施例 1 1 7 b) 0. 0 5 1 g を出発物質として、標記化合物を調製した。

#### 【0 3 7 2】

##### 実施例 1 2 4

3 - { (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル } - 2, 2, N, N - テトラメチル - プロピオンアミド  
一般手順 A に従い、3 - [ (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 2, 2, N, N - テトラメチル - プロピオンアミド 1 7 0 mg を使用して、標記化合物を得た。

10

#### 【0 3 7 3】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 3 - [ (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 2, 2, N, N - テトラメチル - プロピオンアミド

20

一般手順 D に従い、3 - [ (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 (実施例 6 5 b) 1 5 0 mg および ジメチルアミンを使用して、標記化合物を褐色の油状物として得た。R f = 0. 4 5 (E t O A c - ヘプタン 1 : 1) ; R t = 5. 2 7。

#### 【0 3 7 4】

実施例 1 2 4 に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

1 3 2 N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 3 - { (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル } - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド

30

1 3 3 N - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - 3 - { (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル } - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド

#### 【0 3 7 5】

##### 実施例 1 2 5

4 - { (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル } - 2 - メチル - ブタン - 2 - オール

40

一般手順 A に従い、4 - [ (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 2 - メチル - ブタン - 2 - オール 3 2 7 mg を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0 3 7 6】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 4 - [ (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル ] - 2 - メチ

50

ループタン-2-オール

実施例 29b と同様にして、4-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-ブタン-2-オン 200mg およびメチルマグネシウムブロミド (1N テトラヒドロフラン溶液) 0.5ml を使用して、標記化合物をベージュ色の油状物として得た。Rf = 0.12 (EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt = 5.14。

#### 【0377】

b) 4-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-ブタン-2-オン

実施例 29b と同様にして、N-メトキシ-3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-N-メチル-プロピオンアミド 1.68g およびメチルマグネシウムブロミド (1N テトラヒドロフラン溶液) 4.3ml を使用して、標記化合物を無色の油状物として得た。Rf = 0.23 (EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt = 5.25。

#### 【0378】

c) N-メトキシ-3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-N-メチル-プロピオンアミド

一般手順 D に従い、3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロピオン酸 1.65g および N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 271mg を使用して、標記化合物をベージュ色の油状物として得た。Rf = 0.18 (EtOAc-ヘプタン 2:1); Rt = 5.09。

#### 【0379】

d) 3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロピオン酸

手順 74a と同様にして、3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロピオニトリル (実施例 81a) 1.62g を使用して、標記化合物を褐色の油状物として得た。Rf = 0.25 (EtOAc); Rt = 4.85。

#### 【0380】

実施例 126

6-[(3R, 4R, 6S)-6-(3(R, S)-メトキシブチル)-4-(4-メトキシフェニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン (ジアステレオマー混合物)

一般手順 A に従い、6-[(3R, 4R, 6S)-6-(3-メトキシブチル)-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン (ジアステレオマー混合物) 210mg を使用して、標記化合物を

10

20

30

40

50

得た。

【0381】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6S)-6-(3-メトキシブチル)-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン(ジアステレオマー混合物)

実施例30aと同様にして、4-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-ブタン-2-オール(ジアステレオマー混合物) 550mgを使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf=0.30(EtOAc-ヘプタン 1:1)；Rt=5.60。

10

【0382】

b) 4-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-ブタン-2-オール(ジアステレオマー混合物)

手順29aと同様にして、4-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-ブタン-2-オン 800mgおよびボラン-テトラヒドロフラン錯体(1Nテトラヒドロフラン溶液) 3.0mlを使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf=0.22(EtOAc-ヘプタン 2:1)；Rt=5.00。

20

【0383】

c) 4-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-ブタン-2-オン

実施例29bと同様にして、N-メトキシ-3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-N-メチルプロピオンアミド 1.68gを、メチルマグネシウムブロミドの存在下で使用して、フラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)の後に標記化合物を無色の油状物として得た。Rf=0.23(EtOAc-ヘプタン 1:1)；Rt=5.25。

30

【0384】

d) N-メトキシ-3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-N-メチルプロピオンアミド

一般手順Dに従い、3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロピオン酸 1.65gを、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させて、標記化合物を灰色の油状物として得た。Rf=0.18(EtOAc-ヘプタン 5:1)；Rt=5.09。

40

【0385】

e) 3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル

50

ルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - プロピオン酸

実施例 19b と同様にして、3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - プロピオニトリル (実施例 83b) 1.62g を使用して、標記化合物を褐色の油状物として得た。Rf = 0.25 (EtOAc) ; Rt = 4.85。

【0386】

実施例 127

3 - {(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 2, 2, N - トリメチル - プロピオンアミド

一般手順 A に従い、3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - N - トリメチル - プロピオンアミド 290mg を使用して、標記化合物を得た。

【0387】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2, N - トリメチル - プロピオンアミド

一般手順 D に従い、3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 250mg を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf = 0.05 (EtOAc - ヘプタン 1 : 1) ; Rt = 5.10。

【0388】

b) 3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸

実施例 72b と同様にして、3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 3 - メトキシ - プロピルエステル 806mg を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf = 0.17 (EtOAc - ヘプタン 1 : 1) ; Rt = 5.25。

【0389】

c) 3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - (1 - トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 3 - メトキシ - プロピルエステル

攪拌した N, N - ジメチルホルムアミド 5ml 中の 3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 702mg の溶液

10

20

30

40

50

に、炭酸セシウム 1.34 g および 3-メトキシプロピルクロリド 890 mg を加えた。反応混合物を一晩 50 °C に加熱し、1 N 塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を乾燥し、減圧下で濃縮して、粗表記化合物を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、表記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>t</sub> = 5.86。

#### 【0390】

d) 3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチルプロピオン酸

攪拌した N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml 中の 3-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチルプロピオン酸 (実施例 65b) 1.1 g の溶液に、ナトリウムエタンチオラート 1.35 g を加え、反応混合物を 2 日間 95 °C に加熱した。反応混合物を 1 N 塩酸溶液で希釈し、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機相を合わせ、乾燥し、減圧下で濃縮して、粗表記化合物を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、表記化合物を無色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.10 (EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub> = 4.67。

#### 【0391】

##### 実施例 128

1-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-2-メチルプロパン-2-オール

一般手順 A に従い、1-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2-メチルプロパン-2-オール 153 mg を使用して、表記化合物を得た。

#### 【0392】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 1-(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2-メチルプロパン-2-オール

実施例 29b と同様にして、1-[4-(4-メトキシフェニル)-5-[(2S, 4R, 5R)-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-2-オン 1.56 g を使用して、表記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.18 (EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub> = 5.14。

#### 【0393】

b) 1-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-2-オン

実施例 104c と同様にして、1-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-2 (R; S)-オール (ジアステレオマー混合物) 3.2 g を使用して、表記化合物黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.14 (EtOAc-ヘプタン 1:1)。

10

20

30

40

50

## 【0394】

c) 1-[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-2-(R, S)-オール(ジアステレオマー混合物)

実施例29bと同様にして、[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-アセトアルデヒド4.0gを使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf=0.53(EtOAc-ヘプタン 5:1); Rt=5.05。

10

## 【0395】

d) [(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-アセトアルデヒド

攪拌したジクロロメタン80ml中の[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-アセトニトリル8.30gの溶液に、ジイソブチルアルミニウムヒドリド(1.0Mジクロロメタン溶液)の溶液18.7mlを-30℃で加えた。反応混合物を5時間かけて-5℃まで昇温し、次に再び一晚-30℃に冷却した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、1N酒石酸溶液50mlおよび1Nロッセル塩溶液50mlを加えてクエンチした。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を褐色の油状物として得た。Rf=0.29(EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt=5.14。

20

## 【0396】

e) [(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-アセトニトリル

30

実施例19cと同様にして、メタンスルホン酸[(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]メチルエステル(実施例25h)0.5gを使用して、標記化合物を得た。Rf=0.26(EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt=5.20。

## 【0397】

## 実施例129

6-[(3R, 4R, 6S)-6-[2-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロピル]-4-(4-メトキシフェニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン  
一般手順Aに従い、6-[(3R, 4R, 6S)-6-[2-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロピル]-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン100mgを使用して、標記化合物を得た。

40

## 【0398】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6S)-6-[2-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルプロピル]-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒ

50

ドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

実施例30aと同様に、1-[(3R,4R,6S)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2-メチルプロパン-2-オール(実施例128a)350mgおよび2-クロロエチルメチルエーテル774mgを使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf=0.26(EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt=5.69。

#### 【0399】

実施例130

ジメチルカルバミン酸2-{(2S,4R,5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル}-1,1-ジメチルエチルエステル

一般手順Aに従い、ジメチルカルバミン酸2-{(2S,4R,5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル}-1,1-ジメチルエチルエステル100mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0400】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) ジメチルカルバミン酸2-{(2S,4R,5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル}-1,1-ジメチルエチルエステル

実施例30aと同様に、1-[(2S,4R,5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2-メチルプロパン-2-オール(実施例128a)335mgおよびN,N-ジメチルカルバモイルクロリド0.5gを、水素化カリウム137mgの存在下で使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rt=5.62。

#### 【0401】

実施例131

3-{(2S,4R,5R)-4-[4-(2-メトキシエトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル}-2,2,N-トリメチルプロピオンアミド

一般手順Aに従い、3-{(2S,4R,5R)-4-[4-(2-メトキシエトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル}-2,2,N-トリメチルプロピオンアミド6.60gを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0402】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 3-{(2S,4R,5R)-4-[4-(2-メトキシエトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル}-2,2,N-トリメチルプロピオンアミド

一般手順Dに従い、3-{(2S,4R,5R)-4-[4-(2-メトキシエトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホ

10

20

30

40

50

ニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 7. 00 g を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R f = 0. 13 (E t O A c - ヘプタン 5 : 1) ; R t = 4. 85。

【0403】

b) 3 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸

【0404】

実施例 65 b ~ d に記載されている手順に従い、6 - [(3 R, 4 R, 6 S) - 6 - ブロモメチル - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシメチル) - フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン 11. 92 g を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R f = 0. 25 (E t O A c) ; R t = 5. 01。

10

【0405】

c) 6 - [(3 R, 4 R, 6 S) - 6 - ブロモメチル - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシメチル) - フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

20

実施例 65 d に従い、メタンスルホン酸 (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イルメチルエステル 13. 81 g を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R f = 0. 34 (E t O A c - ヘプタン 2 : 1) ; R t = 5. 55。

【0406】

d) メタンスルホン酸 (2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イルメチルエステル

30

一般手順 F に従い、[(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - メタノール 14. 34 g を使用して、標記化合物を褐色の油状物として得た。R f = 0. 22 (E t O A c - ヘプタン 4 : 1) ; R t = 5. 02。

【0407】

e) [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - メタノール

40

実施例 24 b に従い、6 - [(3 R, 4 R, 6 S) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシメチル) - フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 6 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン 18. 14 g を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R f = 0. 13 (E t O A c - ヘプタン 3 : 1) ; R t = 4. 76。

【0408】

f) 6 - [(3 R, 4 R, 6 S) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシメチル) - フェ

50

ニル] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - 6 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル-ピペリジン-3-イルオキシメチル] - 4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

実施例 57a に従い、{4-[ (2S, 4R, 5R) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - 2 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル-ピペリジン-4-イル] - フェニル} - メタノール 25.83 g を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf = 0.31 (EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt = 6.65。

#### 【0409】

g) {4-[ (2S, 4R, 5R) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - 2 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル-ピペリジン-4-イル] - フェニル} - メタノール

一般手順 C に従い、4-[ (2S, 4R, 5R) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - 2 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル-ピペリジン-4-イル] - 安息香酸 30.35 g を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf = 0.19 (EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt = 6.03。

#### 【0410】

h) 4-[ (2S, 4R, 5R) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - 2 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル-ピペリジン-4-イル] - 安息香酸

実施例 65b に従い、4-[ (2S, 4R, 5R) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - 2 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル-ピペリジン-4-イル] - 安息香酸メチルエステル 33.15 g を使用して、標記化合物を白色の泡状物として得た。Rf = 0.20 (EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt = 6.30。

#### 【0411】

i) 4-[ (2S, 4R, 5R) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - 2 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル-ピペリジン-4-イル] - 安息香酸メチルエステル

実施例 24b (別法 b) に従い、4-[ (2S, 4R, 5R) - 5-ヒドロキシ-1 - (トルエン-4-スルホニル) - 2 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル-ピペリジン-4-イル] - 安息香酸メチルエステル 33.24 g を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf = 0.43 (EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt = 6.79。

#### 【0412】

j) 4-[ (2S, 4R, 5R) - 5-ヒドロキシ-1 - (トルエン-4-スルホニル) - 2 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル-ピペリジン-4-イル] - 安息香酸メチルエステル

実施例 24b (別法 c) に従い、4-[ (2S, 4R, 5R) - 5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-4-イル] - 安息香酸メチルエステル 24.19 g を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf = 0.45 (EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt = 6.46。

#### 【0413】

10

20

30

40

50

k) 4-[(2S, 4R, 5R)-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-4-イル]-安息香酸メチルエステル

N, N-ジメチルホルムアミド 4.2 ml とメタノール 3.2 ml 中のトリフルオロメタンスルホン酸 4-[(2S, 4R, 5R)-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-4-イル]-フェニルエステル 6 g の溶液に、トリエチルアミン 3.1 ml、酢酸パラジウム (II) 24.5 mg および 1, 3-ビスジフェニルホスフィノプロパン 45.4 mg を加えた。反応混合物をオートクレーブに投入し、一酸化炭素により 70 バールの圧力を加え、次に 70 °C に加熱した。反応混合物をそのような反応条件で 5 時間保ち、続いて混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を濃い黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.38 (EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub> = 3.75。

10

#### 【0414】

l) トリフルオロメタンスルホン酸 4-[(2S, 4R, 5R)-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-4-イル]-フェニルエステル

ジクロロメタン 170 ml 中の (3R, 4R, 6S)-6-ヒドロキシメチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-オール 29.39 g の溶液に、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド 29.23 g およびトリエチルアミン 11.55 ml を加えた。反応混合物を 2 時間室温で攪拌し、重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を白色の固体として得た。R<sub>f</sub> = 0.27 (EtOAc-ヘプタン 1:1); R<sub>t</sub> = 4.46。

20

#### 【0415】

m) (3R, 4R, 6S)-6-ヒドロキシメチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-オール

実施例 90b に従い、(3R, 4R, 6S)-6-ヒドロキシメチル-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-オール (実施例 24b~c) 25 g を使用して、標記化合物を白色の泡状物として得た。R<sub>f</sub> = 0.20 (EtOAc-ヘプタン 2:1); R<sub>t</sub> = 3.22。

30

#### 【0416】

実施例 131 に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

136 N-エチル-3-{(2S, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシエトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-2, 2-ジメチルプロピオンアミド

メチルアミンに替えてエチルアミンを使用した。

137 3-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシメチルフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-2, 2, N-トリメチルプロピオンアミド

40

1-プロモ-2-メトキシエタンに替えてヨウ化メチルを使用した。

138 N-((S)-2-ヒドロキシプロピル)-3-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシメチルフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-2, 2-ジメチルプロピオンアミド

1-プロモ-2-メトキシエタンに替えてヨウ化メチル、およびメチルアミンに替えて (S)-1-アミノプロパン-2-オール [2799-17-9] を使用した。

139 N-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシメチルフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4

50

ージヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]ーピペリジン-2-イル}ー2, 2-ジメチル-プロピオンアミド

1-プロモ-2-メトキシ-エタンに替えてヨウ化メチル、およびメチルアミンに替えて(R)-1-アミノ-プロパン-2-オール[2799-16-8]を使用した。

140 N-(2-メトキシ-エチル)-3-{(2S, 4R, 5R)-4-(4-メトキシメチル-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]ーピペリジン-2-イル}ー2, 2-ジメチル-プロピオンアミド

1-プロモ-2-メトキシ-エタンに替えてヨウ化メチル、およびメチルアミンに替えて2-メトキシ-エチルアミン[199-87-3]を使用した。

#### 【0417】

##### 実施例134

(R)-1-{(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]ーピペリジン-2-イルメチル}ープロピル}-カルバミン酸メチルエステル

一般手順Dに従い、{(R)-1-[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]ー1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]ープロピル}ーカルバミン酸メチルエステルを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0418】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) {(R)-1-[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]ー1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]ープロピル}ーカルバミン酸メチルエステル

ジクロロメタン4ml中の(R)-1-[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]ー1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]ープロピルアミン403mgの溶液に、トリエチルアミン0.4mlおよびメチルクロロホルマー0.145mlを室温に加えた。反応混合物を3時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、有機相を分離し、乾燥し、減圧下で濃縮して、粗物質を得た。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>f</sub>=0.47(EtOAc-ヘプタン 1:1)；R<sub>t</sub>=5.23。

#### 【0419】

b) (R)-1-[ (2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]ー1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチル]ープロピルアミン

一般手順Eに従い、6-[ (3R, 4R, 6R)-6-(R)-2-アジド-ブチル]-4-(4-メトキシ-フェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン1.7gを水素化して、標記化合物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)の後に褐色の油状物として得た。R<sub>f</sub>=0.14(ジクロロメタン-メタノール-25%濃アンモニア 200:10:1)；R<sub>t</sub>=4.52。

#### 【0420】

c) 6-[ (3R, 4R, 6R)-6-(R)-2-アジド-ブチル]-4-(4-メトキシ-フェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメ

10

20

30

40

50

チル] - 4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

N, Nジメチルホルムアミド 5. 0 ml中のメタンスルホン酸 (S) - 1 - [(2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル] - プロピルエステル (ジアステレオマー2) (実施例64c) 2. 55 gの溶液に、アジ化ナトリウム 1. 81 gを加え、混合物を一晩 80 °Cに加熱した。反応混合物を水で希釈し、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機相を合わせ、減圧下で濃縮して、粗標記化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf = 0. 14 (EtOAc-ヘプタン 1 : 1) ; Rt = 4. 52。

10

#### 【0421】

##### 実施例135

6 - [(3R, 4R, 6S) - 6 - (2-メトキシ-2-メチル-プロピル) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル] - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

一般手順Aに従い、6 - [(3R, 4R, 6S) - 6 - (2-メトキシ-2-メチル-プロピル) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル] - 4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン 100 mgを使用して、標記化合物を得た。

20

#### 【0422】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6 - [(3R, 4R, 6S) - 6 - (2-メトキシ-2-メチル-プロピル) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル] - 4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

N, Nジメチルホルムアミド中の 1 - [4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル] - 2-メチル-プロパン-2-オール (実施例128) 60 mgの溶液に、水素化ナトリウム 25 mgおよびヨウ化メチル 0. 2 mlを加えた。反応混合物を2日間室温で攪拌し、1 N塩酸で酸性化し、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機相を合わせ、乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) で精製して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf = 0. 21 (EtOAc-ヘプタン 1 : 1) ; Rt = 5. 70。

30

#### 【0423】

##### 実施例141

6 - [(3R, 4R, 6R) - 4 - [4 - (3-メトキシ-プロボキシ) - フェニル] - 6 - ((R) - 2 - [1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-ブチル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル] - 4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

40

一般手順Aに従い、6 - [(3R, 4R, 6R) - 4 - [4 - (3-メトキシ-プロボキシ) - フェニル] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - 6 - ((R) - 2 - [1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-ブチル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル] 4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン 300 mgを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0424】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6 - [(3R, 4R, 6R) - 4 - [4 - (3-メトキシ-プロボキシ) - フェニル] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - 6 - ((R) - 2 - [1, 2, 4] トリアゾール

50

ル-1-イル-ブチル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

実施例127cと同様にして、4-[(2R, 4R, 5R)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-2-((R)-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ブチル)-ピペリジン-4-イル]-フェノール500mgおよび1-ブromo-2-メトキシ-エタンを使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf=0.19(EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt=5.08。

#### 【0425】

b) 4-[(2R, 4R, 5R)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-2-((R)-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ブチル)-ピペリジン-4-イル]-フェノール

実施例90bと同様にして、6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-((R)-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ブチル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン(実施例73a)1.8gを使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。Rf=0.21(EtOAc-ヘプタン 1:1); Rt=4.34。

#### 【0426】

実施例142

6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシメチルフェニル)-6-((R)-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ブチル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

一般手順Aに従い、6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシメチルフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-((R)-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ブチル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジンを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0427】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6-[(3R, 4R, 6R)-4-(4-メトキシメチルフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-6-((R)-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ブチル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン

実施例131cと同様にして、{4-[(2R, 4R, 5R)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-2-((R)-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ブチル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル}-メタノールおよびヨウ化メチルを使用して、標記化合物を得、これをRf値に基づいて同定した。

#### 【0428】

b) {4-[(2R, 4R, 5R)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-2-((R)-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ブチル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル}-メタノール

実施例131d~gに記載されている手順に従い、4-[(2R, 4R, 5R)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-2-((R)-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ブチル)-ピペリジン-4-イル]-フェノール

10

20

30

40

50

(実施例 1 4 1 b) を使用して標記化合物を得、これを R f 値に基づいて同定した。

#### 【0 4 2 9】

実施例 1 4 2 に記載されている手順に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

1 4 3 6 - [ ( 3 R , 4 R , 6 R ) - 4 - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシメチル ) - フェニル ] - 6 - ( ( R ) - 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - ブチル ) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル ] - 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン

ヨウ化メチルに替えて 1 - ブロモ - 2 - メトキシ - エタンを使用した。

#### 【0 4 3 0】

実施例 1 4 5

ジメチル - カルバミン酸 2 - { ( 2 R , 4 R , 5 R ) - 4 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - フェニル ] - 5 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - ピペリジン - 2 - イル } - 1 , 1 - ジメチル - エチルエステル

一般手順 A に従い、ジメチル - カルバミン酸 2 - [ ( 2 R , 4 R , 5 R ) - 4 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - フェニル ] - 5 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - ピペリジン - 2 - イル ] - 1 , 1 - ジメチル - エチルエステル 0 . 4 4 g を使用して、標記化合物を得た。

#### 【0 4 3 1】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) ジメチル - カルバミン酸 2 - [ ( 2 R , 4 R , 5 R ) - 4 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - フェニル ] - 5 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - ピペリジン - 2 - イル ] - 1 , 1 - ジメチル - エチルエステル

実施例 6 0 a に従い、1 - [ ( 2 R , 4 R , 5 R ) - 4 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - フェニル ] - 5 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - ピペリジン - 2 - イル ] - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 0 . 7 g を出発物質として使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R f = 0 . 2 8 ( E t O A c - ヘプタン 1 : 1 ) ; R t = 5 . 7 0 。

#### 【0 4 3 2】

b) 1 - [ ( 2 R , 4 R , 5 R ) - 4 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - フェニル ] - 5 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - ピペリジン - 2 - イル ] - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

実施例 5 1 a に従い、[ ( 2 R , 4 R , 5 R ) - 4 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - フェニル ] - 5 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - ピペリジン - 2 - イル ] - 酢酸 3 - メトキシ - プロピルエステル 1 . 0 5 g を使用して、標記化合物を無色の油状物として得た。R f = 0 . 2 2 ( E t O A c - ヘプタン 1 : 1 ) ; R t = 5 . 2 4 。

#### 【0 4 3 3】

c) [ ( 2 R , 4 R , 5 R ) - 4 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - フェニル ] - 5 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 4 ] オキサジン - 6 - イルメトキシ ] - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - ピペリジン - 2 - イル ] - 酢酸 3 - メトキシ - プロピルエステル

実施例 9 0 a ~ b に記載されている手順に従い ( 炭酸セシウム 4 当量および 3 - メトキシプロピルクロリド 2 . 2 当量を使用して ) 、 [ ( 2 R , 4 R , 5 R ) - 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H -

10

20

30

40

50

ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル] - 酢酸メチルエステル (実施例 5 1 b) 1. 17 を使用して、標記化合物を黄色の油状物として得た。R<sub>t</sub> = 5.46。

#### 【0434】

##### 実施例 146

(R) - 2 - { (2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル} - N-メチル-ブチルアミド

一般手順 A に従い、(R) - 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル] - N-メチル-ブチルアミドを使用して、標記化合物を得、これを R<sub>f</sub> 値に基づいて同定した。

#### 【0435】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (R) - 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル] - N-メチル-ブチルアミド

および

(S) - 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル] - N-メチル-ブチルアミド

一般手順 D に従って、2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル] - 酪酸 (ジアステレオマー混合物) およびメチルアミン (8 M エタノール溶液) を使用して、標記化合物を得て、これらを R<sub>f</sub> 値に基づいて同定した。

#### 【0436】

b) (R, S) - 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル] - 酪酸 (ジアステレオマー混合物)

実施例 19 b に従い、2 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル] - ブチロニトリル (ジアステレオマー混合物) を使用して、標記化合物を得て、これを R<sub>f</sub> 値に基づいて同定した。

#### 【0437】

c) 2 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル] - ブチロニトリル (ジアステレオマー混合物)

実施例 64 b ~ e に記載されている手順に従い、N-メトキシ-2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル] - N-メチ

10

20

30

40

50

ルーアセトアミド（ジアステレオマー混合物）を使用して、標記化合物を得て、これを R<sub>f</sub> 値に基づいて同定した。

【0438】

d) N-メトキシ-2-[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-N-メチルーアセトアミド

実施例 29c に従い、[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-酢酸を使用して、標記化合物を得て、これを R<sub>f</sub> 値に基づいて同定した。

10

【0439】

e) [(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-酢酸

実施例 19b~c に記載されている手順に従い、メタンスルホン酸(2S, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イルメチルエステル(実施例 131d)を使用して、標記化合物を得て、これを R<sub>f</sub> 値に基づいて同定した。

20

【0440】

実施例 146 に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

151 (R)-2-{[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イルメチル]}-N, N-ジメチルーブチルアミド

メチルアミンに替えてジメチルアミンを使用した。

152 (R)-2-{[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イルメチル]}-ブチルアミド

30

実施例 146a の条件に替えて、実施例 6a の条件を使用した。

158 (R)-2-{[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(3-メトキシプロポキシ)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イルメチル]}-N-メチルーブチルアミド

[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(3-メトキシプロポキシ)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-酢酸(実施例 156f)を出発物質とした。

40

168 (R)-2-{[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イルメチル]}-N-メチルーブチルアミド

N-メトキシ-2-[(2R, 4R, 5R)-4-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(3-メトキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-N-メチルーアセトアミド(実施例 29c)を出発物質とした。

【0441】

50

## 実施例 147

3-[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル]-2, 2, N-トリメチル-プロピオンアミド

一般手順Aに従い、3-[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2, N-トリメチル-プロピオンアミドを使用して、標記化合物を得て、これをR<sub>f</sub>に基づいて同定した。

10

## 【0442】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 3-[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2, N-トリメチル-プロピオンアミド

一般手順Dに従い、メチルアミン(8Mエタノール溶液)および3-[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチル-プロピオン酸を使用して、標記化合物を得て、これをR<sub>f</sub>値に基づいて同定した。

20

## 【0443】

b) 3-[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチル-プロピオン酸

実施例65bに従い、3-[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチル-プロピオン酸メチルエステルを使用して、標記化合物を得て、これをR<sub>f</sub>値に基づいて同定した。

30

## 【0444】

c) 3-[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-2, 2-ジメチル-プロピオン酸メチルエステル

攪拌したリチウムジイソプロピルアミド(0.5M THF溶液)0.157mmolの溶液に、3-[(2S, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロピオン酸メチルエステル(0.3mlのTHFに溶解)0.150mmolを-78℃で加えた。30分間攪拌した後、ヨウ化メチル0.11mmolを-78℃で加え、反応混合物を室温に昇温した。この溶液を次に、再びリチウムジイソプロピルアミド(0.5M THF溶液)0.157mmolの溶液に-78℃で加え、さらに30分間攪拌した。ヨウ化メチル0.11mmolを-78℃で加え、反応混合物を室温に昇温した。反応混合物を0.5M HClで加水分解し、tert-ブチルメチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。標記化合物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> F60)で精製して、R<sub>f</sub>値に基づいて同定した。

40

50

## 【0445】

d) 3-[(2S, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロピオン酸メチルエステル

## 【0446】

実施例51bに従い、3-[(2S, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロピオン酸を使用して、標記化合物を得て、これをRf値に基づいて同定した。

10

## 【0447】

e) 3-[(2S, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロピオン酸

実施例19b～cに記載されている手順に従い、メタンスルホン酸2-[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エチルエステルを使用して、標記化合物を得て、これをRf値に基づいて同定した。

20

## 【0448】

f) メタンスルホン酸2-(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エチルエステル

一般手順Fに従い、2-[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エタノールを使用して、標記化合物を得て、これをRf値に基づいて同定した。

30

## 【0449】

g) 2-[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-エタノール

一般手順Cに従い、[(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-酢酸(実施例146e)を使用して、標記化合物を得て、これをRf値に基づいて同定した。

40

## 【0450】

実施例147に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

148 3-{(2R, 4R, 5R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-2, 2, N, N-テトラメチル-プロピオンアミド

メチルアミンに替えてジメチルアミンを使用した。

159 3-{(2R, 4R, 5R)-4-[4-(3-メトキシ-プロピル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1

50

， 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イル} - 2， 2 N-トリメチル-プロピオンアミド

3 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (3-メトキシ-プロポキシ) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル] - プロピオン酸 (実施例 1 5 6 c) を出発物質とした。

1 6 0 3 - {(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (3-メトキシ-プロポキシ) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イル} - 2， 2， N， N-テトラメチル-プロピオンアミド

3 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (3-メトキシ-プロポキシ) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル] - プロピオン酸 (実施例 1 5 6 c) を出発物質とし、メチルアミンに替えてジメチルアミンを使用した。

#### 【0 4 5 1】

##### 実施例 1 4 9

(S) - 2 - {(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル} - N-メチル-ブチルアミド

一般手順 A に従い、(S) - 2 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル] - N-メチル-ブチルアミドを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0 4 5 2】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (S) - 2 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル] - N-メチル-ブチルアミド

および

(R) - 2 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル] - N-メチル-ブチルアミド

一般手順 D に従い、2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル] - 酪酸 (ジアステレオマー混合物) およびメチルアミン (8 M エタノール溶液) を使用して、標記化合物を得て、これを R<sub>f</sub> 値に基づいて同定した。

#### 【0 4 5 3】

b) 2 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル] - 酪酸 (ジアステレオマー混合物)

実施例 6 5 b に従い、2 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ

10

20

30

40

50

ー 2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル] - 酪酸メチルエステル (ジアステレオマー混合物) を使用して、標記化合物を得て、これを R f 値に基づいて同定した。

#### 【0454】

c) 2 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル] - 酪酸メチルエステル (ジアステレオマー混合物)

実施例 65 c に従い (イソ酪酸メチルに替えて酪酸メチルを使用)、6 - [(3 R, 4 R, 6 S) - 6-ブロモメチル-4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル] 4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン (実施例 131 c) を使用して、標記化合物を得て、これを R f 値に基づいて同定した。

#### 【0455】

実施例 149 に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

155 (S) - 2 - {(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル} - ブチルアミド

実施例 149 a の条件に替えて、実施例 6 a の条件を使用した。

162 (S) - 2 - {(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (3-メトキシ-プロポキシ) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル} - N-メチル-ブチルアミド

2 - {(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (3-メトキシ-プロポキシ) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル} 酪酸 (ジアステレオマー混合物) を出発物質とした。

#### 【0456】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 2 - {(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (3-メトキシ-プロポキシ) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル} - 酪酸 (ジアステレオマー混合物)

実施例 65 b に従い、2 - {(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (3-メトキシ-プロポキシ) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル} - 酪酸 3-メトキシ-プロピルエステル (ジアステレオマー混合物) を使用して、標記化合物を得て、これを R f 値に基づいて同定した。

#### 【0457】

b) 2 - {(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - (3-メトキシ-プロポキシ) - フェニル] - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル} - 酪酸 3-メトキシ-プロピルエステル (ジアステレオマー混合物)

実施例 90 a ~ b に記載されている手順に従い (炭酸セシウム 4 当量および 3-メトキシプロピルクロリド 2. 2 当量を使用)、2 - {(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシ-プロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル} - 酪酸メチルエステル (ジアステレオマー混合物) を使用して、標記化合物を得て、これを R f 値に基づいて同定した。

10

20

30

40

50

## 【0458】

c) 2- { (2S, 4R, 5R) - 4- (4-メトキシフェニル) - 5- [4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル } - 酪酸メチルエステル (ジアステレオマー混合物)

実施例 65c に従い、6- [ (3R, 4R, 6S) - 6-プロモメチル-4- (4-メトキシフェニル) - 1- (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル ] - 4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン (実施例 65d) および酪酸メチルを使用して、標記化合物を得て、これを Rf に基づいて同定した。

10

## 【0459】

166 (S) - 2- { (2S, 4R, 5R) - 4- (4-メトキシフェニル) - 5- [4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル } - N-メチル-ブチルアミド 6- [ (3R, 4R, 6S) - 6-プロモメチル-4- (4-メトキシフェニル) - 1- (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル ] - 4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン (実施例 65d) を出発物質とした。

## 【0460】

実施例 150

20

(R) - 2- { (2S, 4R, 5R) - 4- [4- (2-メトキシエトキシメチル) - フェニル] - 5- [4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル } - N-メチル-ブチルアミド

一般手順 A に従い、(R) - 2- [ (2S, 4R, 5R) - 4- [4- (2-メトキシエトキシメチル) - フェニル] - 5- [4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1- (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル ] - N-メチル-ブチルアミド (実施例 149a) を使用して、標記化合物を得た。

## 【0461】

30

実施例 150 および 149 に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

153 (R) - 2- { (2S, 4R, 5R) - 4- [4- (2-メトキシエトキシメチル) - フェニル] - 5- [4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル } - ブチルアミド

実施例 159a の条件に替えて、実施例 6a の条件を使用した。

163 (R) - 2- { (2S, 4R, 5R) - 4- [4- (3-メトキシプロポキシ) - フェニル] - 5- [4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル } - N-メチル-ブチルアミド

40

2- { (2S, 4R, 5R) - 4- [4- (3-メトキシプロポキシ) - フェニル] - 5- [4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル } - 酪酸 (ジアステレオマー混合物) (実施例 162a) を出発物質とした。

165 (R) - 2- { (2S, 4R, 5R) - 4- (4-メトキシフェニル) - 5- [4- (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル } - N-メチル-ブチルアミド 6- [ (3R, 4R, 6S) - 6-プロモメチル-4- (4-メトキシフェニル) - 1- (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル ] - 4- (3-

50

メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ [1, 4] オキサジン (実施例 65d) を出発物質とした。

# 【0462】

実施例 156

(S)－4－{(2S, 4R, 5R)－4－[4－(3－メトキシ－プロポキシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－ピペリジン－2－イル}－ブタン－2－オール  
一般手順 A に従い、(S)－4－[(2S, 4R, 5R)－4－[4－(3－メトキシ－プロポキシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－1－(トルエン－4－スルホニル)－ピペリジン－2－イル]－ブタン－2－オールを使用して、標記化合物を得て、これを Rf 値に基づいて同定した。

10

# 【0463】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) (R)－4－[(2S, 4R, 5R)－4－[4－(3－メトキシ－プロポキシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－1－(トルエン－4－スルホニル)－ピペリジン－2－イル]－ブタン－2－オール

および

(S)－4－[(2S, 4R, 5R)－4－[4－(3－メトキシ－プロポキシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－1－(トルエン－4－スルホニル)－ピペリジン－2－イル]－ブタン－2－オール

20

一般手順 C に従い、4－[(2S, 4R, 5R)－4－[4－(3－メトキシ－プロポキシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－1－(トルエン－4－スルホニル)－ピペリジン－2－イル]－ブタン－2－オンを使用して、標記化合物を得て、これを Rf 値に基づいて同定した。

# 【0464】

b) 4－[(2S, 4R, 5R)－4－[4－(3－メトキシ－プロポキシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－1－(トルエン－4－スルホニル)－ピペリジン－2－イル]－ブタン－2－オン

30

実施例 29b～c に記載されている手順に従い、3－[(2S, 4R, 5R)－4－[4－(3－メトキシ－プロポキシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－1－(トルエン－4－スルホニル)－ピペリジン－2－イル]－プロピオン酸を使用して、標記化合物を得て、これを Rf 値に基づいて同定した。

# 【0465】

c) 3－[(2S, 4R, 5R)－4－[4－(3－メトキシ－プロポキシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－1－(トルエン－4－スルホニル)－ピペリジン－2－イル]－プロピオン酸

40

実施例 19b～c に記載されている手順に従い、メタンスルホン酸 2－[(2R, 4R, 5R)－4－[4－(3－メトキシ－プロポキシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－1－(トルエン－4－スルホニル)－ピペリジン－2－イル]－エチルエステルを使用して、標記化合物を得て、これを Rf 値に基づいて同定した。

# 【0466】

d) メタンスルホン酸 2－[(2R, 4R, 5R)－4－[4－(3－メトキシ－プロポ

50

キシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2 H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－1－(トルエン－4－スルホニル)－ピペリジン－2－イル]－エチルエステル

一般手順 F に従い、2－[(2 R, 4 R, 5 R)－4－[4－(3－メトキシ－プロボキシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2 H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－1－(トルエン－4－スルホニル)－ピペリジン－2－イル]－エタノールを使用して、標記化合物を得て、これを R f 値に基づいて同定した。

#### 【0467】

e) 2－[(2 R, 4 R, 5 R)－4－[4－(3－メトキシ－プロボキシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2 H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－1－(トルエン－4－スルホニル)－ピペリジン－2－イル]－エタノール

一般手順 C に従い、[(2 R, 4 R, 5 R)－4－[4－(3－メトキシ－プロボキシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2 H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－1－(トルエン－4－スルホニル)－ピペリジン－2－イル]－酢酸を使用して、標記化合物を得て、これを R f 値に基づいて同定した。

#### 【0468】

f) [(2 R, 4 R, 5 R)－4－[4－(3－メトキシ－プロボキシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2 H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－1－(トルエン－4－スルホニル)－ピペリジン－2－イル]－酢酸

実施例 65 b に従い、[(2 R, 4 R, 5 R)－4－[4－(3－メトキシ－プロボキシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2 H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－1－(トルエン－4－スルホニル)－ピペリジン－2－イル]－酢酸 3－メトキシ－プロピルエステル (実施例 145 c) を使用して、標記化合物を得て、これを R f 値に基づいて同定した。

#### 【0469】

実施例 156 に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

157 (R)－4－{(2 S, 4 R, 5 R)－4－[4－(3－メトキシ－プロボキシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2 H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－ピペリジン－2－イル}－ブタン－2－オール

(R)－4－[(2 S, 4 R, 5 R)－4－[4－(3－メトキシ－プロボキシ)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2 H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－1－(トルエン－4－スルホニル)－ピペリジン－2－イル]－ブタン－2－オール (実施例 156 a) を出発物質とした。

#### 【0470】

実施例 164

(S)－2－{(2 R, 4 R, 5 R)－4－[4－(2－メトキシ－エトキシメチル)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2 H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－ピペリジン－2－イルメチル}－N－メチル－ブチルアミド

一般手順 A に従い、(S)－2－[(2 R, 4 R, 5 R)－4－[4－(2－メトキシ－エトキシメチル)－フェニル]－5－[4－(3－メトキシ－プロピル)－3, 4－ジヒドロ－2 H－ベンゾ [1, 4] オキサジン－6－イルメトキシ]－1－(トルエン－4－スルホニル)－ピペリジン－2－イルメチル]－N－メチル－ブチルアミド (実施例 146 a) を使用して、標記化合物を得て、これを R f 値に基づいて同定した。

#### 【0471】

実施例 164 および 146 に記載されている工程に従い、以下の化合物を類似の手法で調製した：

167 (S) - 2 - { (2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - ピペリジン-2-イルメチル } - N-メチル-γ-ブチルアミド  
N-メトキシ-2 - [ (2R, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イル ] - N-メチル-アセトアミド (実施例 29c) を出発物質とした。

#### 【0472】

実施例 169

6 - [ (3R, 4R, 6R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 6 - (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル ] - 4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

一般手順 A に従い、6 - [ (3R, 4R, 6R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 6 - (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル ] - 4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジンを使用して、標記化合物を得た。

#### 【0473】

以下のようにして出発物質を調製した：

a) 6 - [ (3R, 4R, 6R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 6 - (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル ] - 4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

一般手順 E に従い (エタノールを溶媒として使用)、6 - [ (3R, 4R, 6S) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 6 - (テトラヒドロピラン-4-イリデンメチル) - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル ] - 4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジンを使用して、標記化合物を得て、これを Rf 値に基づいて同定した。

#### 【0474】

b) 6 - [ (3R, 4R, 6S) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 6 - (テトラヒドロピラン-4-イリデンメチル) - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-3-イルオキシメチル ] - 4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

[ (2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル ] - トリフェニル-ホスホニウムブロミド 2.3 mmol および テトラヒドロフラン 7.5 ml の懸濁液を、n-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液) 3.2 mmol により 0℃ で処理した。反応混合物を 1 時間室温で攪拌し、次に テトラヒドロフラン 2.5 ml 中の テトラヒドロピラン-4-オンの溶液で処理した。反応混合物を 4 時間室温で攪拌し、次に 1 M アンモニウムクロリド溶液に注ぎ、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60F) で精製し、標記化合物を得て、これを Rf 値に基づいて同定した。

#### 【0475】

c) [ (2S, 4R, 5R) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イルメトキシ] - 1 - (トルエン-4-スルホニル) - ピペリジン-2-イルメチル ] - トリフェニル-ホスホニウムブロミド

10

20

30

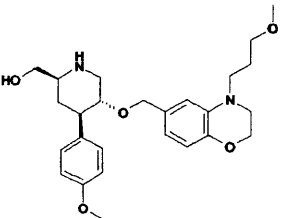
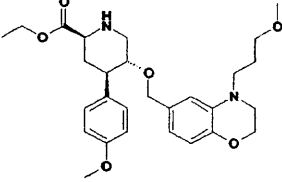
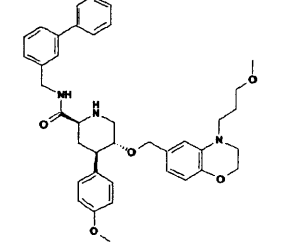
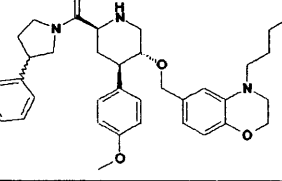
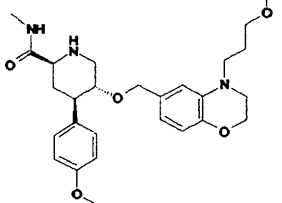
40

50

アセトニトリル 5 ml 中の 6-[(3R, 4R, 6S)-6-ブロモメチル-4-(4-メトキシフェニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン(実施例 65d) 3 mmol の溶液を、トリフェニルホスフィン 3.6 mmol で処理し、12 時間 70 °C で攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、固体を濾過して標記化合物を得て、これを R<sub>f</sub> 値に基づいて同定した。

【0476】

【表 1】

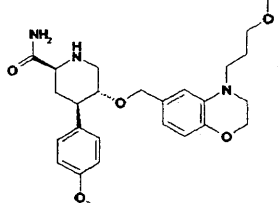
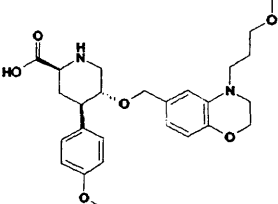
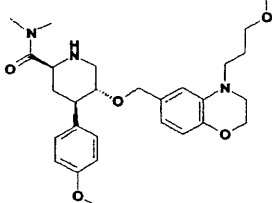
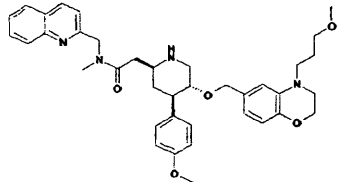
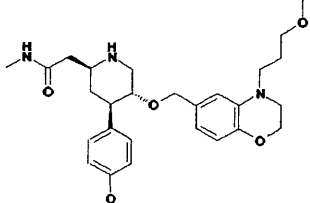
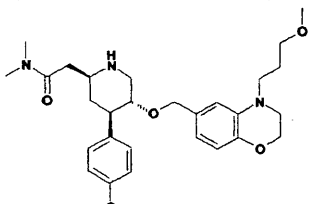
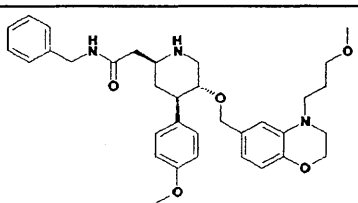
| 番号 | 構造                                                                                  | 外観     | R <sub>f</sub> (系統) | R <sub>t</sub> (手順) |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------|---------------------|
| 1  |    | 無色の油状物 | 0.15 (A)            | 3.00                |
| 2  |    | 黄色の油状物 | 0.10 (B)            | 3.80                |
| 3  |   | 無色の固体  | 0.20 (C)            | 4.47                |
| 4  |  | 無色の泡状物 | 0.15 (C)            | 4.27                |
| 5  |  | 黄色の油状物 | 0.28 (D)            | 3.39                |

10

20

30

40

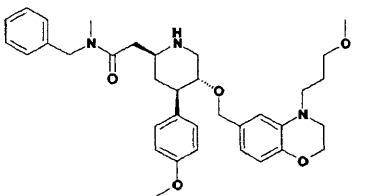
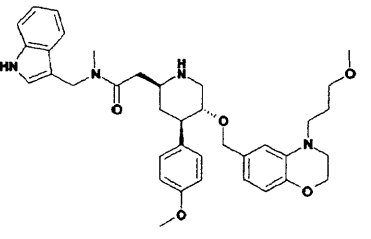
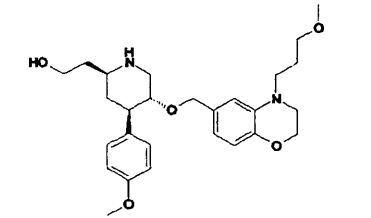
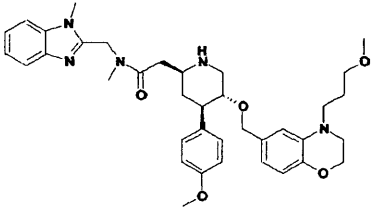
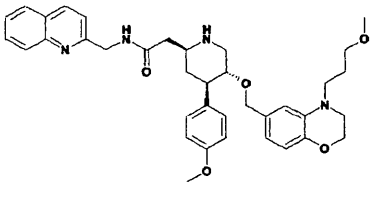
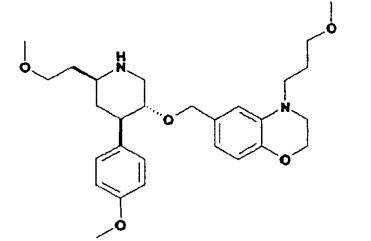
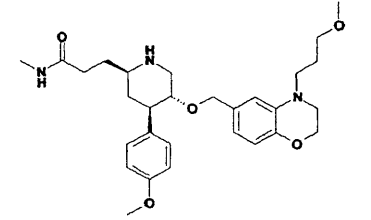
|    |                                                                                     |         |          |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|------|
| 6  |    | 黄色の油状物  | 0.30 (D) | 3.31 |
| 7  |    | 白色の固体   | 0.64 (E) | 3.44 |
| 8  |    | 黄色の油状物  | 0.37 (D) | 3.52 |
| 9  |   | 黄色の油状物  | 0.25 (A) | 3.57 |
| 10 |  | 黄色の油状物  | 0.40 (D) | 3.38 |
| 11 |  | 橙色の油状物  | 0.30 (D) | 3.60 |
| 12 |  | 茶褐色の油状物 | 0.25 (A) | 3.57 |

10

20

30

40

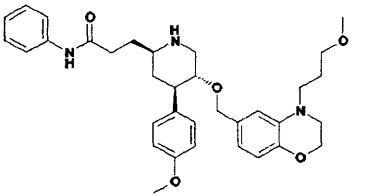
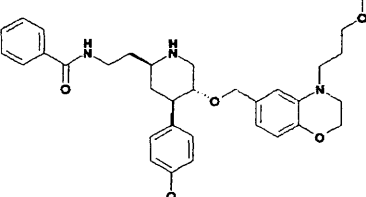
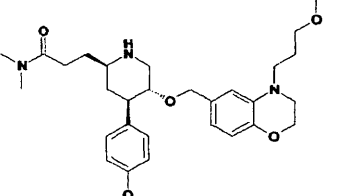
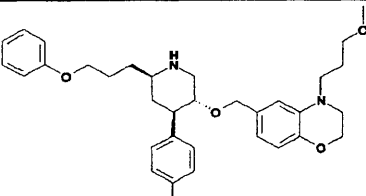
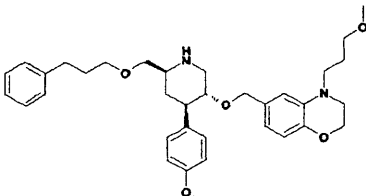
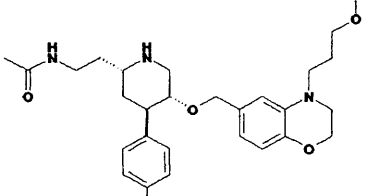
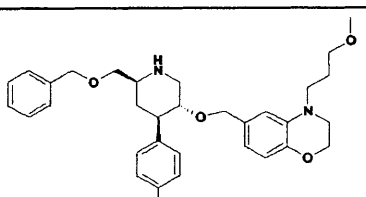
|    |                                                                                     |         |          |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|------|
| 13 |    | 茶褐色の油状物 | 0.33 (A) | 4.19 |
| 14 |    | 黄色の油状物  | 0.25 (A) | 4.16 |
| 15 |    | 無色の油状物  | 0.17 (A) | 3.44 |
| 16 |   | 黄色の油状物  | 0.40 (D) | 3.47 |
| 17 |  | 黄色の油状物  | 0.40 (D) | 3.43 |
| 18 |  | 無色の油状物  | 0.10 (A) | 3.74 |
| 19 |  | 黄色の油状物  | 0.15 (D) | 3.39 |

10

20

30

40

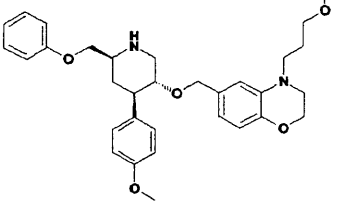
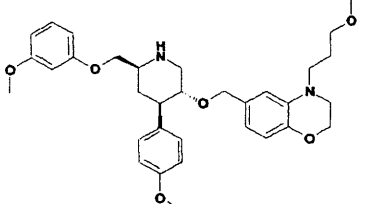
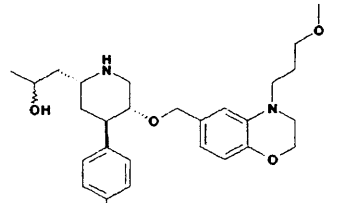
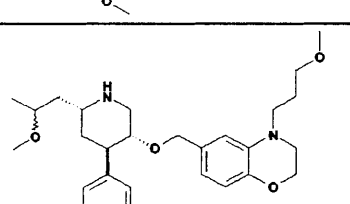
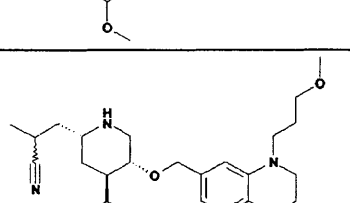
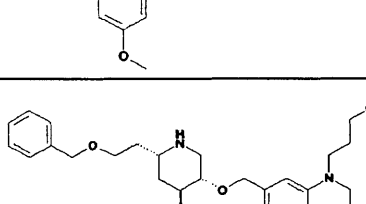
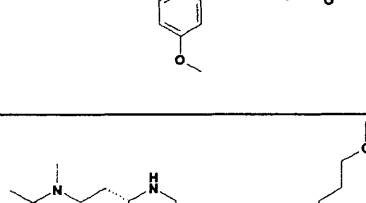
|    |                                                                                     |        |          |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|------|
| 20 |    | 暗色の油状物 | 0.30 (F) | 4.03 |
| 21 |    | 無色の油状物 | 0.17 (A) | 3.98 |
| 22 |    | 黄色の油状物 | 0.15 (D) | 3.39 |
| 23 |   | 黄色の油状物 | 0.60 (D) | 4.41 |
| 24 |  | 黄色の油状物 | 0.45 (G) | 4.66 |
| 25 |  | 黄色の油状物 | 0.08 (H) | 3.54 |
| 26 |  | 黄色の油状物 | 0.36 (G) | 4.33 |

10

20

30

40

|    |                                                                                     |        |          |           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|-----------|
| 27 |    | 無色の油状物 | 0.28 (B) | 4.25      |
| 28 |    | 無色の油状物 | 0.30 (B) | 4.27      |
| 29 |    | 黄色の油状物 | 0.30 (A) | 3.68/3.74 |
| 30 |   | 黄色の油状物 | 0.34 (A) | 4.15      |
| 31 |  | 緑色の油状物 | 0.17 (F) | 3.98      |
| 32 |  | 黄色の油状物 | 0.06 (B) | 4.56      |
| 33 |  | 黄色の油状物 | 0.19 (F) | 3.74      |

10

20

30

40

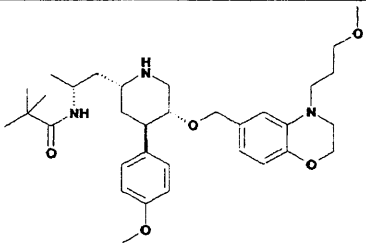
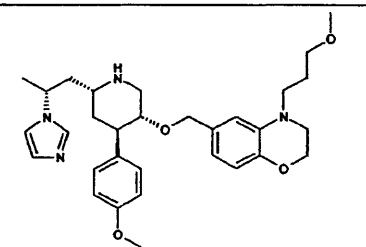
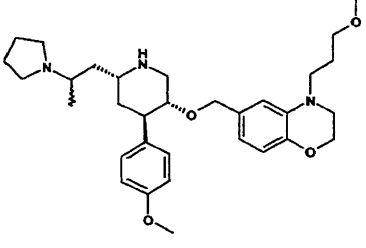
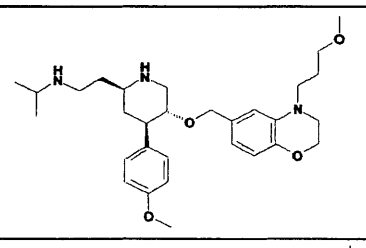
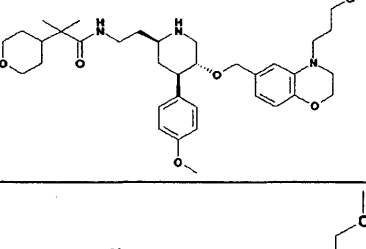
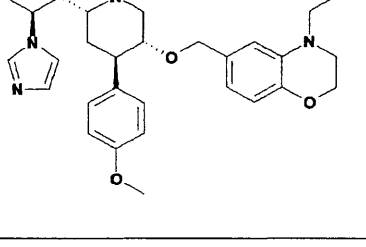
|    |  |        |          |      |
|----|--|--------|----------|------|
| 34 |  | 無色の油状物 | 0.34 (A) | 4.31 |
| 35 |  | 無色の油状物 | 0.34 (A) | 4.31 |
| 36 |  | 赤色の油状物 | 0.04 (C) | 4.43 |
| 37 |  | 無色の油状物 | 0.17 (A) | 3.92 |
| 38 |  | 黄色の油状物 | 0.12 (D) | 4.45 |
| 39 |  | 黄色の油状物 | 0.05 (I) | 4.61 |
| 40 |  | 赤色の油状物 | 0.01 (B) | 3.21 |

10

20

30

40

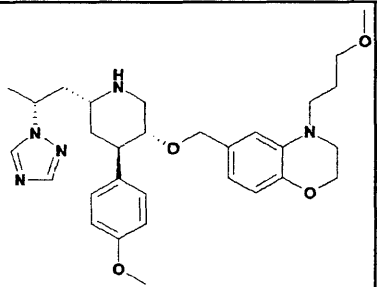
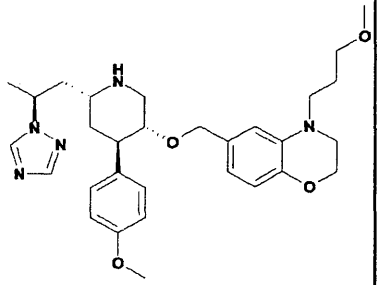
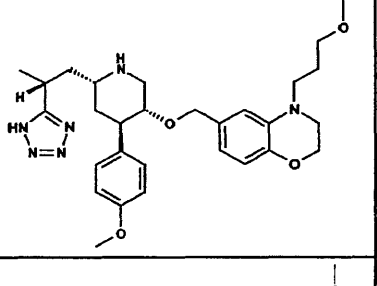
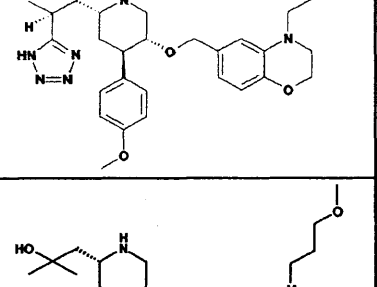
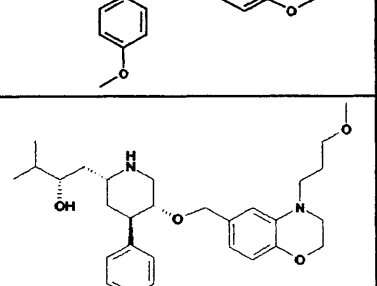
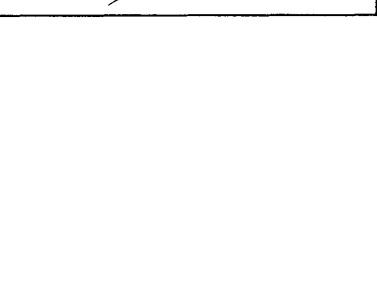
|    |                                                                                     |        |          |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|------|
| 41 |    |        |          |      |
|    |                                                                                     | 黄色の油状物 | 0.35 (F) | 4.32 |
| 42 |    |        |          |      |
|    |                                                                                     | 無色の油状物 | 0.09 (A) | 3.23 |
| 43 |    |        |          |      |
|    |                                                                                     | 無色の油状物 | 0.05 (J) | 3.36 |
| 44 |   |        |          |      |
|    |                                                                                     | 無色の油状物 | 0.01 (C) | 3.31 |
| 45 |  |        |          |      |
|    |                                                                                     | 黄色の油状物 | 0.4 (D)  | 3.87 |
| 46 |  |        |          |      |
|    |                                                                                     | 黄色の油状物 | 0.13 (K) | 3.32 |

10

20

30

40

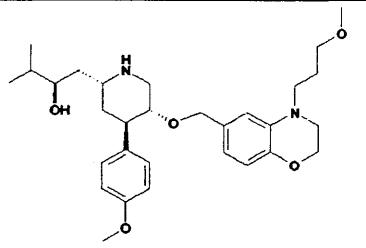
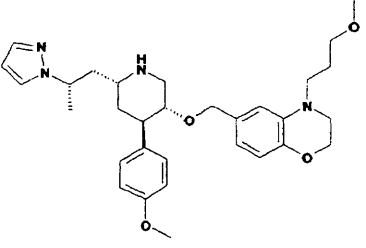
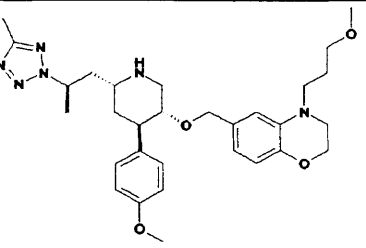
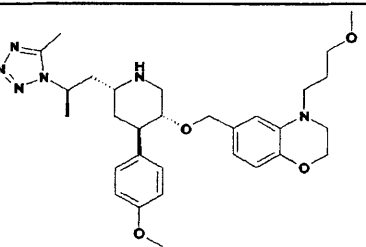
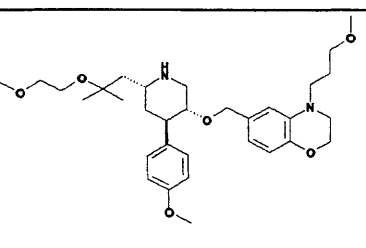
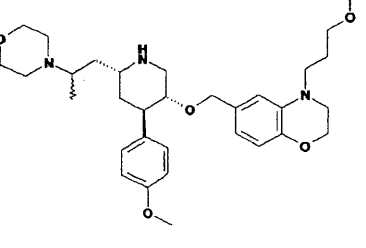
|    |                                                                                     |         |          |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|------|
| 47 |    | 無色の油状物  | 0.10 (K) | 3.57 |
| 48 |    | 無色の油状物  | 0.13 (K) | 3.63 |
| 49 |   | 黄色の結晶   | 0.10 (L) | 3.60 |
| 50 |  | 黄色の結晶   | 0.10 (L) | 3.60 |
| 51 |  | 黄色の油状物  | 0.40 (D) | 3.96 |
| 52 |  | 暗黄色の油状物 | 0.30 (M) | 4.05 |

10

20

30

40

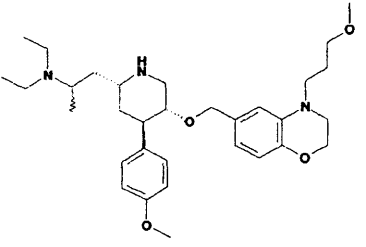
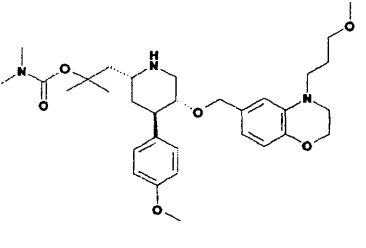
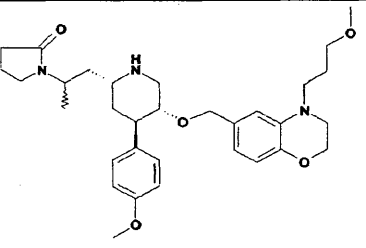
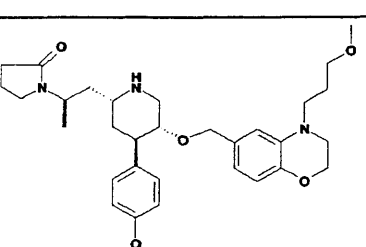
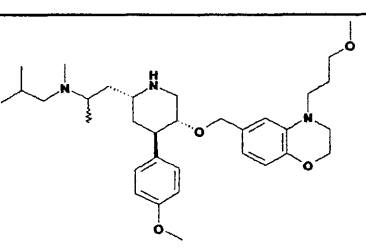
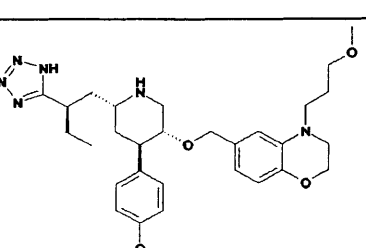
|    |                                                                                     |        |          |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|------|
| 53 |    | 無色の油状物 | 0.25 (A) | 4.16 |
| 54 |    | 黄色の油状物 | 0.25 (A) | 3.92 |
| 55 |    | 黄色の油状物 | 0.15 (A) | 3.72 |
| 56 |   | 黄色の油状物 | 0.5 (M)  | 3.93 |
| 57 |  | 黄色の油状物 | 0.28 (D) | 4.56 |
| 58 |  | 黄色の油状物 | 0.40 (M) | 3.34 |

10

20

30

40

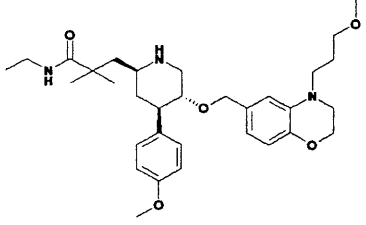
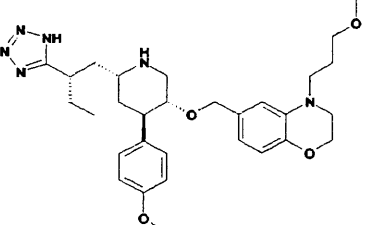
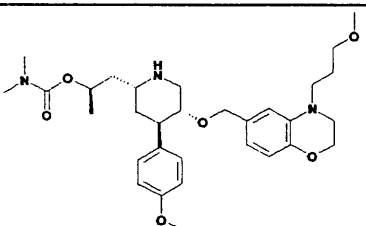
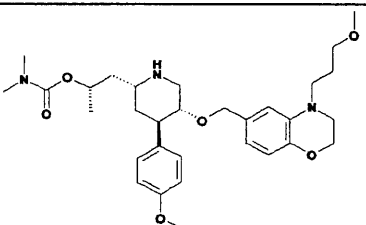
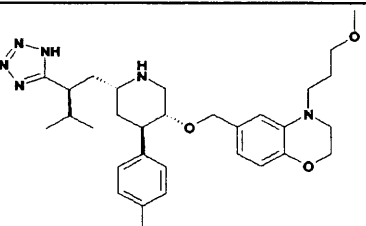
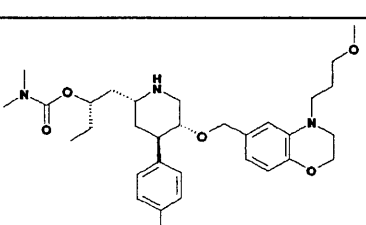
|    |                                                                                     |        |          |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|------|
| 59 |    |        |          |      |
|    |                                                                                     | 黄色の油状物 | 0.35 (N) | 3.43 |
| 60 |    |        |          |      |
|    |                                                                                     | 黄色の油状物 | 0.36 (D) | 4.27 |
| 61 |    |        |          |      |
|    |                                                                                     | 黄色の油状物 | 0.30 (M) | 3.90 |
| 62 |   |        |          |      |
|    |                                                                                     | 黄色の油状物 | 0.28 (M) | 3.67 |
| 63 |  |        |          |      |
|    |                                                                                     | 黄色の油状物 | 0.46 (M) | 3.59 |
| 64 |  |        |          |      |
|    |                                                                                     | 黄色の油状物 | 0.17 (M) | 3.67 |

10

20

30

40

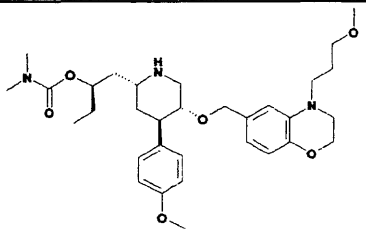
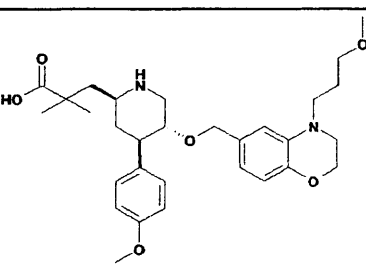
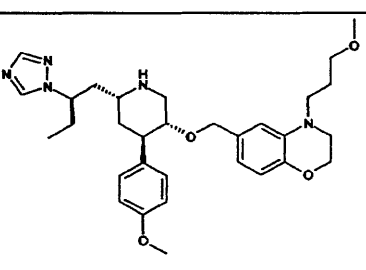
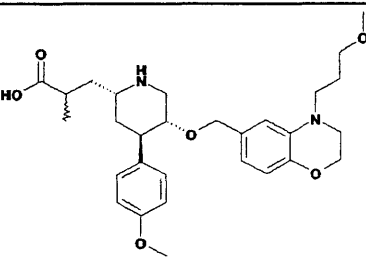
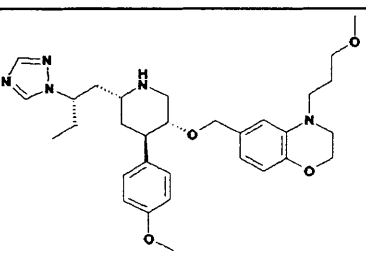
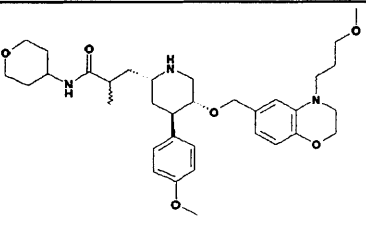
|    |                                                                                     |        |          |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|------|
| 65 |    | 無色の油状物 | 0.40 (D) | 3.92 |
| 66 |    | 黄色の油状物 | 0.16 (M) | 3.74 |
| 67 |    | 無色の油状物 | 0.48 (D) | 4.25 |
| 68 |   | 無色の油状物 | 0.48 (D) | 4.08 |
| 69 |  | 無色の油状物 | 0.20 (O) | 3.78 |
| 70 |  | 黄色の油状物 | 0.50 (D) | 4.16 |

10

20

30

40

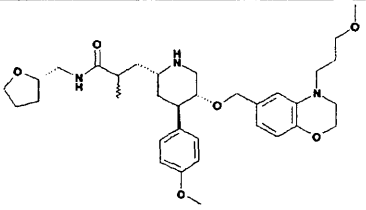
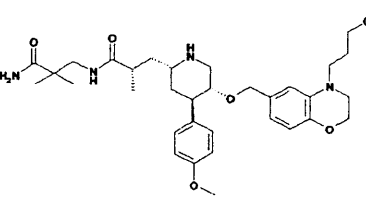
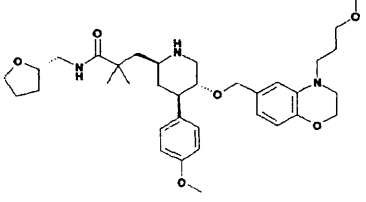
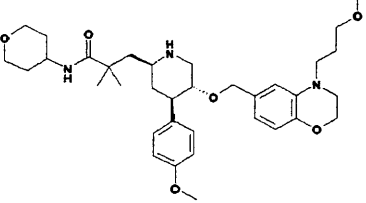
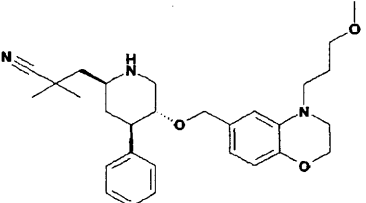
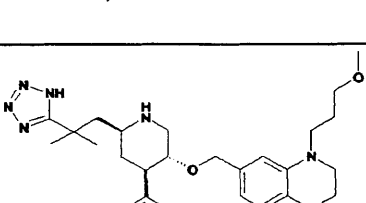
|    |                                                                                     |         |          |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|------|
| 71 |    | 黄色の油状物  | 0.57 (D) | 4.34 |
| 72 |    | 茶褐色の油状物 | 0.21 (D) | 3.81 |
| 73 |    | 無色の油状物  | 0.23 (A) | 3.72 |
| 74 |  | 茶褐色の油状物 | 0.07 (D) | 3.69 |
| 75 |  | 無色の油状物  | 0.47 (M) | 3.78 |
| 76 |  | 黄色の油状物  | 0.11 (D) | 3.63 |

10

20

30

40

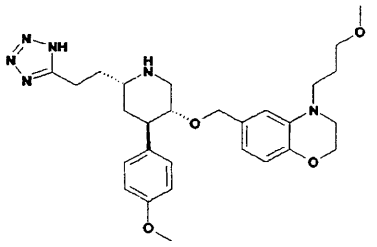
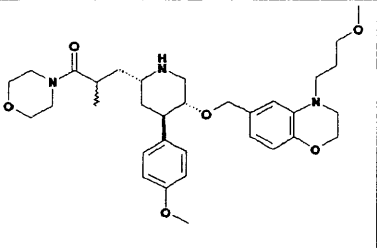
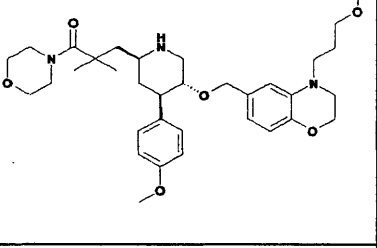
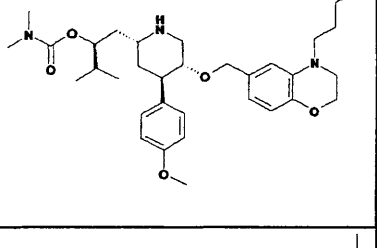
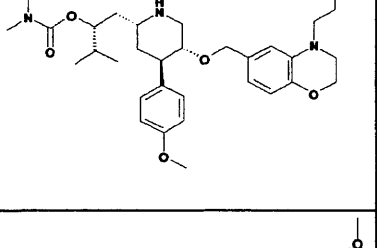
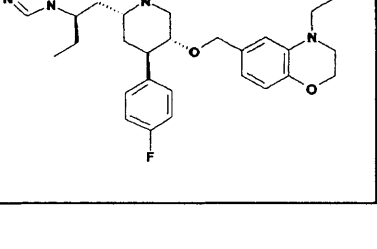
|    |                                                                                     |        |          |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|------|
| 77 |    | 黄色の油状物 | 0.19 (D) | 3.78 |
| 78 |    | 黄色の油状物 | 0.31 (D) | 3.53 |
| 79 |    | 無色の油状物 | 0.31 (P) | 4.05 |
| 80 |   | 白色の泡状物 | 0.31 (P) | 3.89 |
| 81 |  | 白色の泡状物 | 0.34 (D) | 3.98 |
| 82 |  | 黄色の油状物 | 0.25 (O) | 3.75 |

10

20

30

40

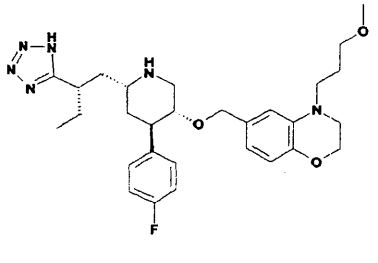
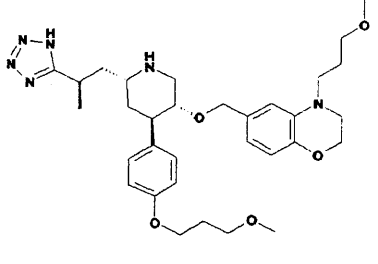
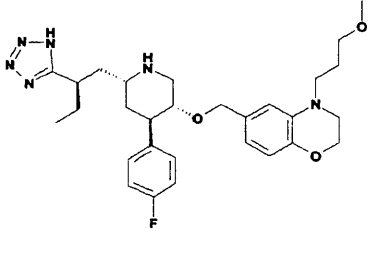
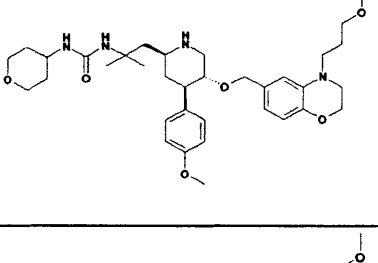
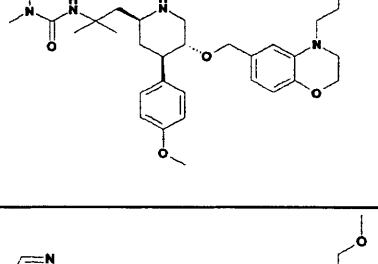
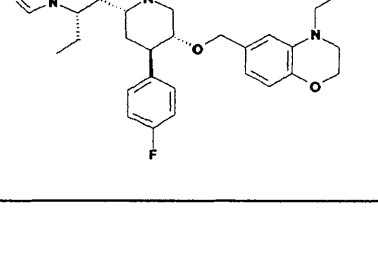
|    |                                                                                     |         |          |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|------|
| 83 |    | 茶褐色の油状物 | 0.25 (Q) | 3.54 |
| 84 |    | 黄色の油状物  | 0.26 (D) | 3.80 |
| 85 |    | 白色の泡状物  | 0.16 (D) | 0.16 |
| 86 |  | 黄色の油状物  | 0.45 (D) | 4.49 |
| 87 |  | 黄色の油状物  | 0.35 (D) | 4.37 |
| 88 |  | 茶褐色の油状物 | 0.45 (M) | 3.92 |

10

20

30

40

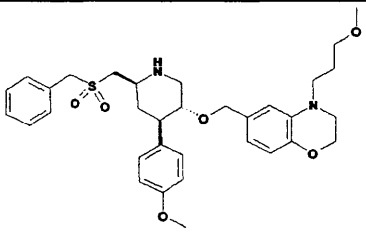
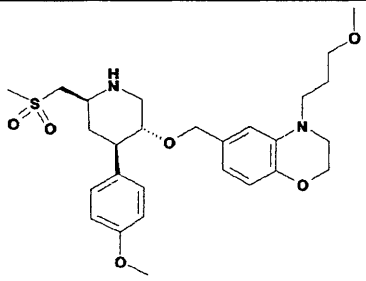
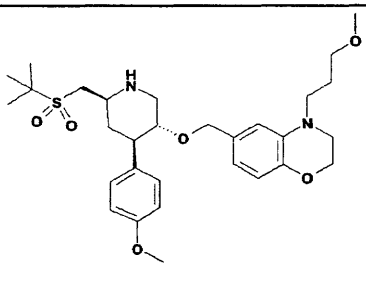
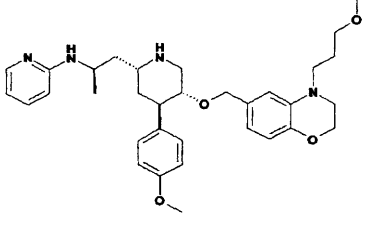
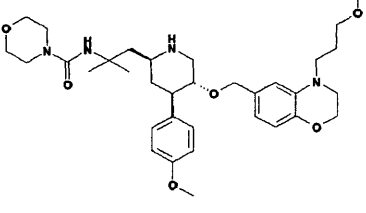
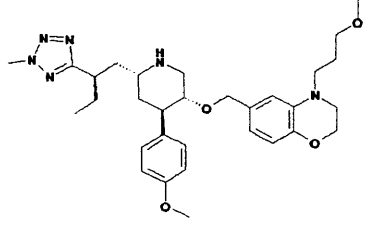
|    |                                                                                     |         |          |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|------|
| 89 |    | 赤色の油状物  | 0.20 (M) | 3.90 |
| 90 |    | 茶褐色の油状物 | 0.30 (A) | 3.57 |
| 91 |   | 赤色の油状物  | 0.29 (M) | 3.85 |
| 92 |  | 白色の泡状物  | 0.15 (D) | 3.79 |
| 93 |  | 白色の泡状物  | 0.38 (D) | 4.02 |
| 94 |  | 黄色の油状物  | 0.36 (M) | 3.93 |

10

20

30

40

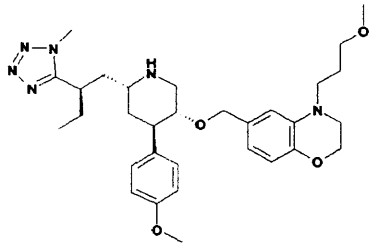
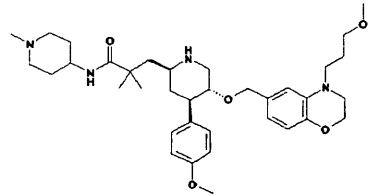
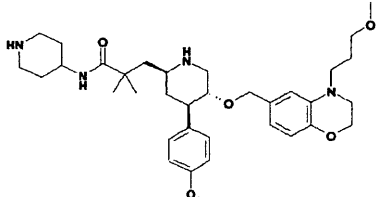
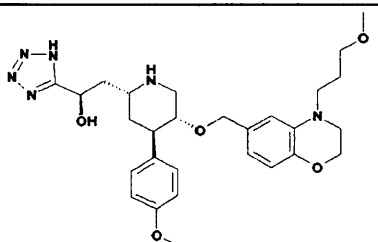
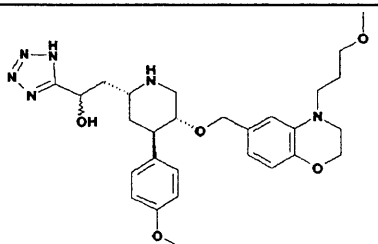
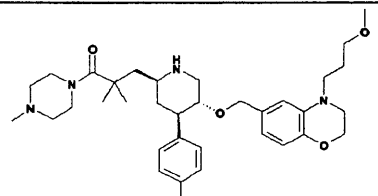
|     |                                                                                     |        |          |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|------|
| 95  |    | 無色の油状物 | 0.26 (R) | 4.07 |
| 96  |    | 無色の油状物 | 0.19 (R) | 3.54 |
| 97  |   | 無色の油状物 | 0.21 (R) | 3.86 |
| 98  |  | 白色の泡状物 | 0.11 (S) | 3.42 |
| 99  |  | 黄色の油状物 | 0.24 (C) | 3.81 |
| 100 |  | 黄色の油状物 | 0.35 (M) | 3.88 |

10

20

30

40

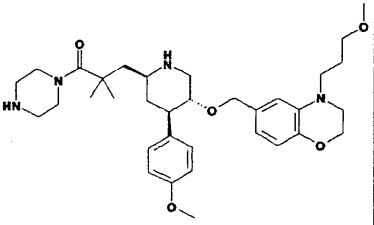
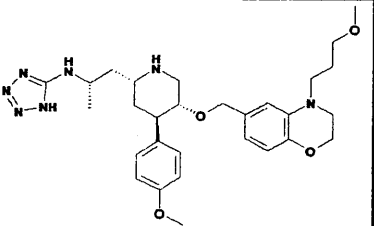
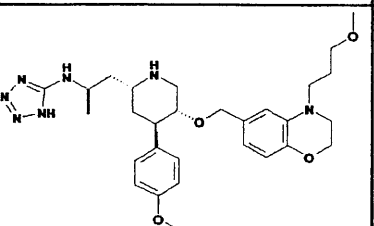
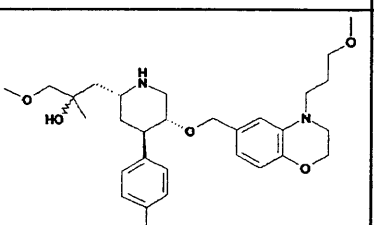
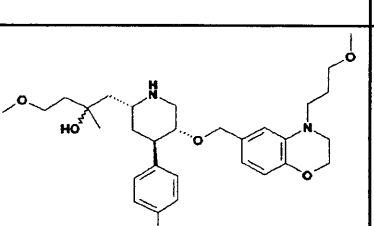
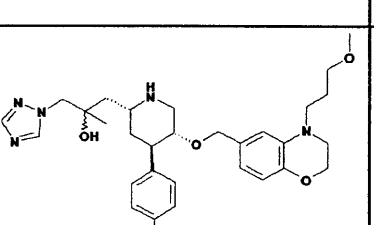
|     |                                                                                     |        |          |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|------|
| 101 |    | 黄色の油状物 | 0.30 (M) | 4.05 |
| 102 |    | 無色の油状物 | 0.15 (G) | 3.23 |
| 103 |    | 無色の油状物 | 0.5 (U)  | 3.22 |
| 104 |   | 黄色の油状物 | 0.45 (J) | 3.48 |
| 105 |  | 黄色の泡状物 | 0.45 (J) | 3.49 |
| 106 |  | 無色の油状物 | 0.25 (K) | 3.36 |

10

20

30

40

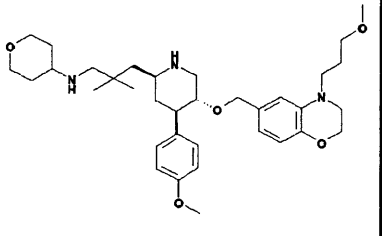
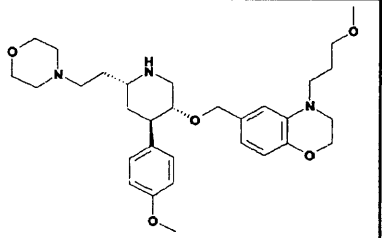
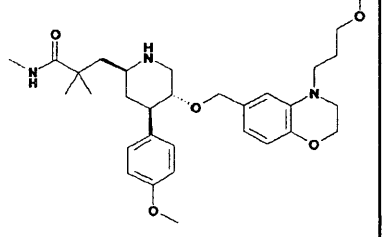
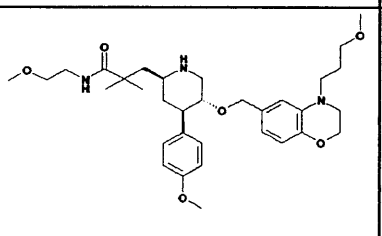
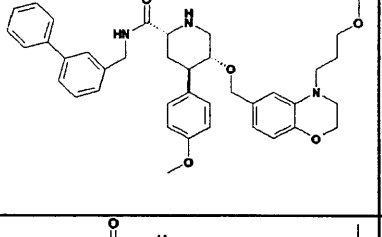
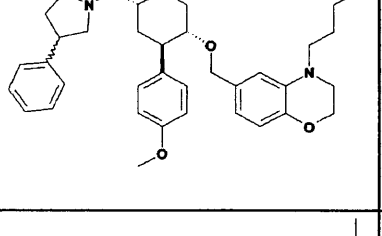
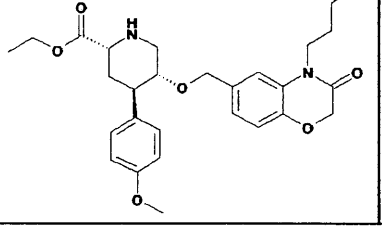
|     |                                                                                     |          |          |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|------|
| 107 |    | 無色の油状物   | 0.20 (K) | 3.32 |
| 108 |    | ベージュ色の結晶 | 0.28 (A) | 3.52 |
| 109 |    | ベージュ色の結晶 | 0.25 (A) | 3.60 |
| 110 |   | 黄色の油状物   | 0.33 (A) | 3.91 |
| 111 |  | 黄色の油状物   | 0.24 (A) | 4.03 |
| 112 |  | 黄色の油状物   | 0.19 (A) | 3.59 |

10

20

30

40

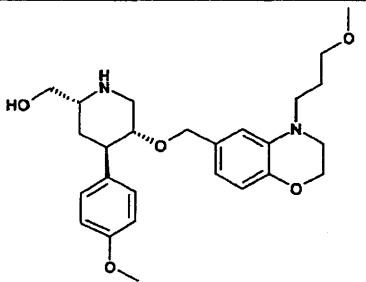
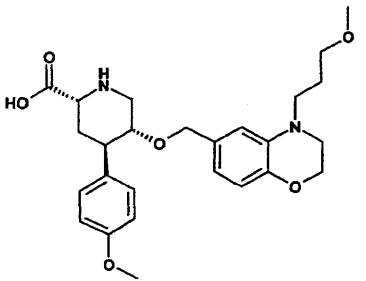
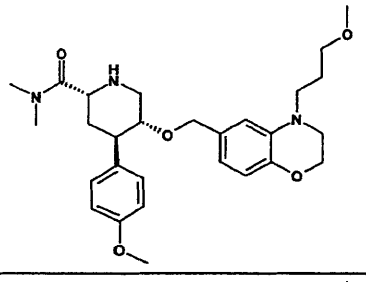
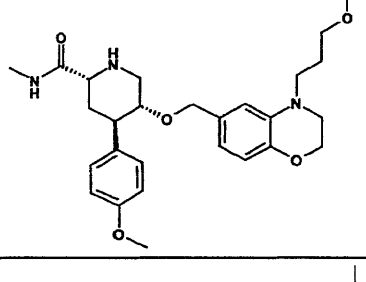
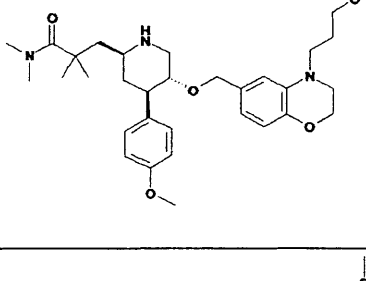
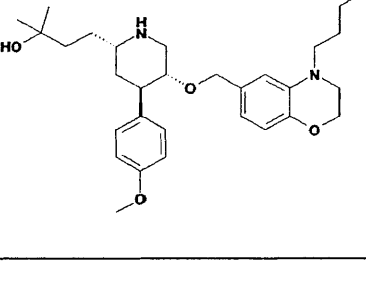
|     |                                                                                     |        |          |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|------|
| 113 |    | 黄色の油状物 | 0.31 (J) | 3.32 |
| 114 |    | 無色の油状物 | 0.20 (C) | 3.18 |
| 115 |    | 無色の油状物 | 0.16 (C) | 3.77 |
| 116 |   | 無色の油状物 | 0.16 (C) | 3.79 |
| 117 |  | 白色の泡状物 | 0.20 (C) | 4.55 |
| 118 |  | 白色の泡状物 | 0.15 (C) | 4.33 |
| 119 |  | 無色の油状物 | 0.14 (T) | 3.62 |

10

20

30

40

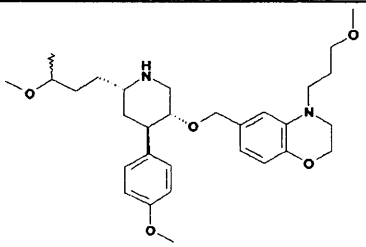
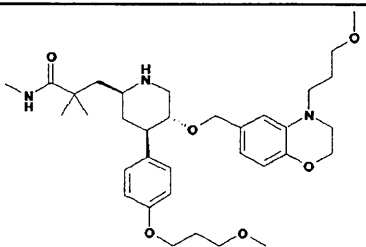
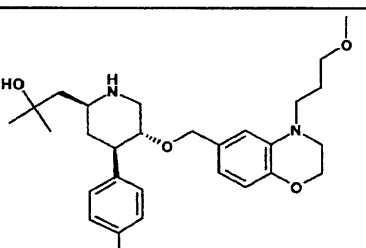
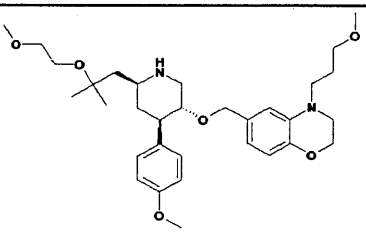
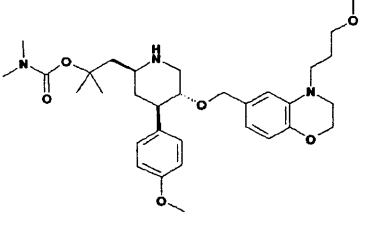
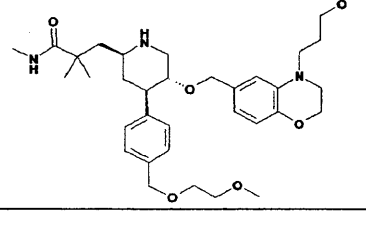
|     |                                                                                     |           |          |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|------|
| 120 |    | 黄色の油状物    | 0.17 (D) | 3.09 |
| 121 |    | 白色の固体     | 0.41 (E) | 3.43 |
| 122 |   | オフホワイトの固体 | 0.33 (D) | 3.63 |
| 123 |  | 黄色の油状物    | 0.43 (D) | 3.46 |
| 124 |  | 無色の油状物    | 0.40 (D) | 4.03 |
| 125 |  | 無色の油状物    | 0.30 (D) | 3.81 |

10

20

30

40

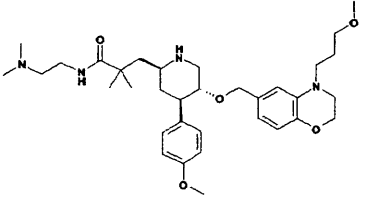
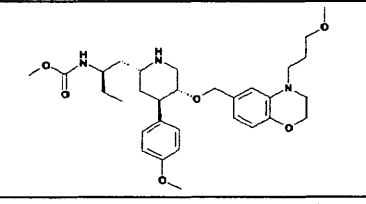
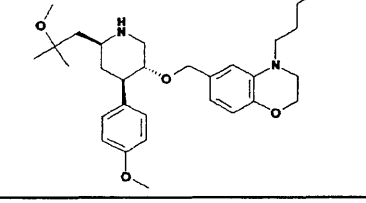
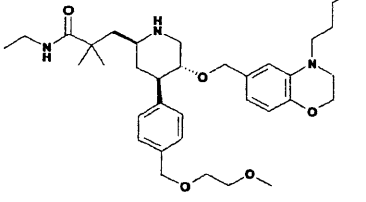
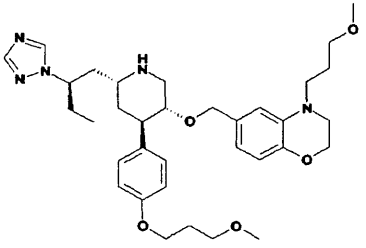
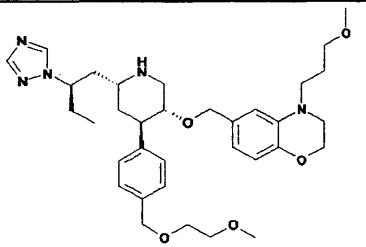
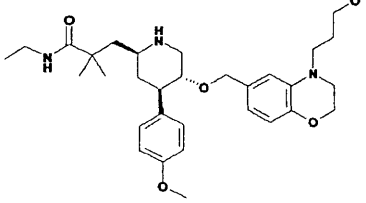
|     |                                                                                     |        |          |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|------|
| 126 |    | 黄色の油状物 | 0.24 (D) | 4.10 |
| 127 |    | 無色の油状物 | 0.05 (D) | 3.96 |
| 128 |    | 黄色の油状物 | 0.17 (C) | 3.86 |
| 129 |  | 黄色の油状物 | 0.26 (C) | 4.31 |
| 130 |  | 黄色の油状物 | 0.18 (V) | 4.03 |
| 131 |  | 無色の油状物 | 0.19 (W) | 3.69 |

10

20

30

40

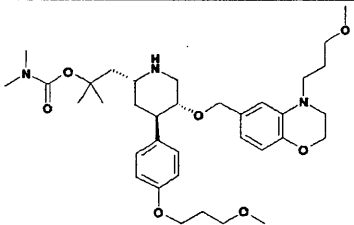
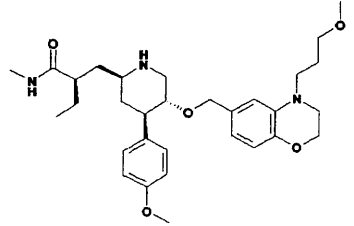
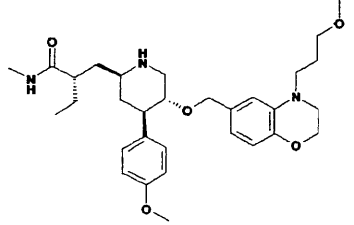
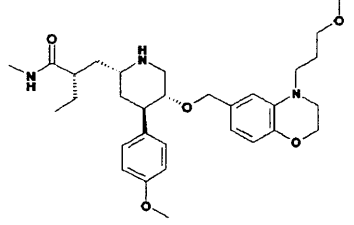
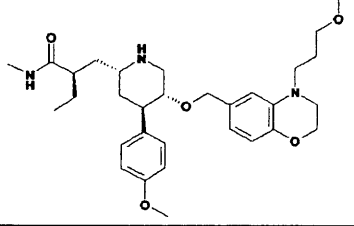
|     |                                                                                     |        |          |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|------|
| 132 |    | 無色の油状物 | 0.27 (X) | 3.22 |
| 134 |    | 黄色の油状物 | 0.18 (C) | 4.03 |
| 135 |    | 黄色の油状物 | 0.30 (D) | 4.17 |
| 136 |   | 橙色の油状物 | 0.38 (M) | 3.98 |
| 141 |  | 黄色の油状物 | 0.12 (C) | 3.83 |
| 143 |  | 橙色の油状物 | 0.35 (M) | 3.67 |
| 144 |  | 無色の油状物 | 0.40 (D) | 3.92 |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |        |          |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|------|
| 145 |    | 黄色の油状物 | 0.22 (D) | 4.27 |
| 165 |    | 黄色の油状物 | 0.43 (M) | 3.67 |
| 166 |    | 黄色の油状物 | 0.28 (D) | 3.68 |
| 167 |   | 黄色の油状物 | 0.60 (X) | 3.75 |
| 168 |  | 黄色の油状物 | 0.64 (X) | 3.69 |

## 【0477】

薄層クロマトグラフィー溶出系：

- A ジクロロメタン-メタノール = 10 : 1  
 B EtOAc  
 C ジクロロメタン-メタノール-25%濃アンモニア = 200 : 10 : 1  
 D ジクロロメタン-メタノール-25%濃アンモニア = 200 : 20 : 1  
 E ジクロロメタン-メタノール-水-濃酢酸 = 150 : 54 : 10 : 1  
 F ジクロロメタン-メタノール = 20 : 1  
 G ジクロロメタン-メタノール = 5 : 1  
 H ジクロロメタン-メタノール = 1 : 1  
 I EtOAc-ヘプタン = 5 : 1  
 J ジクロロメタン-メタノール-25%濃アンモニア = 100 : 10 : 1  
 K ジクロロメタン-メタノール-25%濃アンモニア = 10 : 1 : 0.1  
 L EtOAc-ヘプタン = 1 : 1  
 M ジクロロメタン-メタノール = 9 : 1  
 N ジクロロメタン-メタノール-25%濃アンモニア = 40 : 10 : 1  
 O ジクロロメタン-メタノール-濃酢酸 = 100 : 10 : 1  
 P ジクロロメタン-メタノール-25%濃アンモニア = 90 : 10 : 1

- Q ジクロロメタン-メタノール-濃酢酸 = 100 : 10 : 2  
 R ジクロロメタン-メタノール = 30 : 1  
 S ジクロロメタン-メタノール-25%濃アンモニア = 600 : 20 : 1  
 T ジクロロメタン-メタノール-25%濃アンモニア = 200 : 5 : 1  
 U ジクロロメタン-メタノール-25%濃アンモニア = 5 : 1 : 0.1  
 V トルエン-EtOAc-トリエチルアミン = 5 : 3 : 0.2  
 W ジクロロメタン-メタノール-25%濃アンモニア = 200 : 15 : 1  
 X ジクロロメタン-メタノール-25%濃アンモニア = 200 : 40 : 1

【手続補正書】

【提出日】平成20年3月18日(2008.3.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

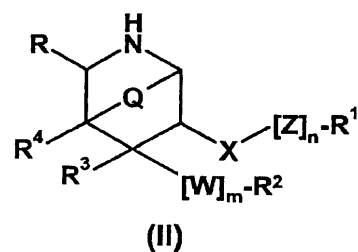
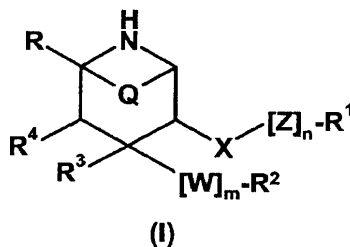
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (I) または (II) :

【化1】



[式中、

Rは、C<sub>2</sub>～8-アルケニル、C<sub>2</sub>～8-アルキニル、C<sub>0</sub>～8-アルキル-カルボニル-アミノ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>3</sub>～8-シクロアルキル-C<sub>0</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルキル-スルホニル-C<sub>1</sub>～8-アルキル、アルキル化されていないかまたはN-モノもしくはN、N-ジ-C<sub>1</sub>～8-アルキル化されたカルバモイル-C<sub>0</sub>～8-アルキル、アルキル化されていないかまたはO-C<sub>1</sub>～8-アルキル化されたカルボキシル-C<sub>0</sub>～8-アルキル、アルキル化されていないかまたはNおよび/またはN'モノ-、ジ-、もしくはトリ-C<sub>1</sub>～8-アルキル化されたウレイド-C<sub>1</sub>～8-アルキル、あるいはヘテロシクリルカルボニル-C<sub>0</sub>～8-アルキルであるか；あるいは

Rは、C<sub>2</sub>～8-アルケニル、C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>2</sub>～8-アルキニル、C<sub>0</sub>～8-アルキル-カルボニル-アミノ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>3</sub>～8-シクロアルキル-C<sub>0</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルキル-スルホニル-C<sub>1</sub>～8-アルキル、アルキル化されていないかまたはN-モノまたはN、N-ジ-C<sub>1</sub>～8-アルキル化されたカルバモイル-C<sub>0</sub>～8-アルキル、アルキル化されていないかまたはO-C<sub>1</sub>～8-アルキル化されたカルボキシル-C<sub>0</sub>～8-アルキル、アルキル化されていないかまたはNおよび/またはN'モノ-、ジ-、もしくはトリ-C<sub>1</sub>～8-アルキル化されたウレイド-C<sub>1</sub>～8-アルキル、あるいはヘテロシクリルカルボニル-C<sub>0</sub>～8-アルキルであり、これらの基はそれぞれC<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシカルボニル-(N-C<sub>1</sub>～8-アルキル)-アミノ、C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルキル-カルボニル-(N-C<sub>1</sub>～8-アルキル)-アミノ、C<sub>1</sub>～8-アルキル-スルファニル、C<sub>1</sub>～8-アルキル-スルフィニル、置換されていないかまたは一つもしくは2つのアリールまたはC<sub>1</sub>～8-アルコキシ基で置換されたアリール-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ

シ、置換されていないかまたは一つもしくは2つのアリールまたは $C_1 \sim 8$ -アルコキシ基で置換されたアリール、アリール-アミノ、シアノ、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルコキシ、ハロゲン、ヘテロシクリル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、ヘテロシクリル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、ヘテロシクリル- $C_0 \sim 8$ -アルキル-アミノ、ヘテロシクリル-カルボニル、アルキル化されていないかまたはN-モノ-またはN，N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたアミノ、アルキル化されていないかまたはN-モノ-またはN，N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたカルバモイル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、アルキル化されていないかまたはN-モノ-またはN，N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたカルバモイルオキシ、アルキル化されていないかまたはN-モノ-またはN，N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたスルファモイル、アリール化されていないかもしくはN-アリール化されたまたは置換されていないかまたはN-ヘテロシクリル-置換されたカルバモイル、オキソ、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルで置換されており；

$R^1$  は、アリールまたはヘテロシクリルであり；

$R^2$  は、アセナフチル、シクロヘキシル、ジアジニル、フリル、イミダゾリル、ナフチル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、オキソピリジニル、テトラゾリル、チエニルまたはトリアゾリルであり、これらの基はそれぞれ、1～3の $C_1 \sim 8$ -アルカノイルオキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_2 \sim 8$ -アルケニルオキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシカルボニルオキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル、カルボキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルキル、シアノ、シアノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシ- $C_0 \sim 6$ -アルキル- $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ヒドロキシル、オキシド、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチル基、あるいは $C_1 \sim 8$ -アルキレンジオキシ基、および/またはL1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U基で置換されていてもよく；

L1、L2、L3、L4およびL5は、それぞれ独立に結合、 $C_1 \sim 8$ -アルキレン、 $C_2 \sim 8$ -アルケニレンもしくは $C_2 \sim 8$ -アルキニレン、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルケンであるか、あるいは存在せず；

T1、T2、T3およびT4はそれぞれ独立に

(a) 結合であるか、または存在しないか、あるいは下記基

(b)  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ；

(c)  $-\text{CH}(\text{OR}^6)-$ ；

(d)  $-\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^6)-$ ；

(e)  $-\text{CO}-$ ；

(f)  $-\text{CR}^7\text{R}^8-$ ；

(g)  $-\text{O}-$ または $-\text{NR}^6-$ ；

(h)  $-\text{S}(\text{O})_{0 \sim 2}-$ ；

(i)  $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ ；

(j)  $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ ；

(k)  $-\text{CONR}^6-$ ；

(l)  $-\text{NR}^6\text{CO}-$ ；

(m)  $-\text{O}-\text{CO}-$ ；

(n)  $-\text{CO}-\text{O}-$ ；

- (o)  $-O-CO-O-$  ;  
 (p)  $-O-CO-NR^6-$  ;  
 (q)  $-N(R^6)-CO-N(R^6)-$  ;  
 (r)  $-N(R^6)-CO-O-$  ;  
 (s) ピロリジニレン、ピペリジニレンまたはピペラジニレン ;  
 (t)  $-C(R^{11})(R^{12})-$

のいずれかであり、

ここで、(b) ~ (t) から始まる結合は、結合がヘテロ原子から始まる場合には隣接する基の飽和または芳香族炭素原子に至り、そうでない場合には2つより多い(b) ~ (f) 基、3つの(g) ~ (h) 基および一つの(i) ~ (t) 基が存在し；

$R^3$  は、水素、ヒドロキシル、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシまたは $C_{2\sim 8}$ -アルケニルオキシであり；

$R^4$  は、水素、 $C_{2\sim 8}$ -アルケニル、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル、場合により(N- $C_{1\sim 8}$ -アルキル)- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシカルボニル-アミノ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、場合により(N- $C_{1\sim 8}$ -アルキル)- $C_{1\sim 8}$ -アルキルカルボニル-アミノ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、場合により(N-モノ-またはN, N-ジ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、ベンジル、 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキルオキシ、 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキルオキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、ヘテロシクリル- $C_{0\sim 8}$ -アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、ヒドロキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、オキソまたは $R^{4a}-Z1-X1$ -基であり、ここで $R^{4a}$  は、

- (a) H- ;  
 (b)  $C_{1\sim 8}$ -アルキル- ;  
 (c)  $C_{2\sim 8}$ -アルケニル- ;  
 (d) ヒドロキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル- ;  
 (e) ポリヒドロキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル- ;  
 (f)  $C_{1\sim 8}$ -アルキル-O- $C_{1\sim 8}$ -アルキル- ;  
 (g) アリール- ;  
 (h) ヘテロシクリル- ;  
 (i) アリールアルキル- ;  
 (j) ヘテロシクリルアルキル- ;  
 (k) アリールオキシアルキル- ;  
 (l) ヘテロシクリルオキシアルキル- ;  
 (m)  $(R^5, R^6)N-(CH_2)_{1\sim 3}-$  ;  
 (n)  $(R^5, R^6)N-$  ;  
 (o)  $C_{1\sim 8}$ -アルキル-S(O) $_{0\sim 2}-$  ;  
 (p) アリール-S(O) $_{0\sim 2}-$  ;  
 (q) ヘテロシクリル-S(O) $_{0\sim 2}-$  ;  
 (r)  $HO-SO_3-$  またはこの塩 ;  
 (s)  $H_2N-C(NH)-NH-$  ;  
 (t) NC- ;

であり、(n) ~ (t) から始まる結合は、隣接する基の炭素原子に至り、結合がヘテロ原子から始まる場合にはこの炭素原子は飽和されており；

$Z1$  は、

- (a) 結合であるか、存在しないか、または下記基  
 (b)  $-C_{1\sim 8}$ -アルキレン- ;  
 (c)  $-C_{2\sim 8}$ -アルケニレン- ;  
 (d)  $-O-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}-$  ;  
 (e)  $-CO-$  ;

- (f)  $-\text{O}-\text{CO}-$  ;  
 (g)  $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$  ;  
 (h)  $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{11})-$  ;  
 (i)  $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{CO}-\text{O}-$  ;  
 (j)  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{11})-$  ;  
 (k)  $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{CO}-$  ;  
 (l)  $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{11})-$  ;  
 (m)  $-\text{CH}(\text{OR}^9)-$

のいずれかであり、(d) および (f) ~ (m) から始まる結合は、隣接する基の炭素原子に至り、結合がヘテロ原子から始まる場合にはこの炭素原子は飽和されており；

X<sup>1</sup> は、

- (a) 結合であるか、存在しないか、または下記基  
 (b)  $-\text{O}-$  ;  
 (c)  $-\text{N}(\text{R}^{11})-$  ;  
 (d)  $-\text{S}(\text{O})_{0\sim 2}-$  ;  
 (e)  $-(\text{CH}_2)_{1\sim 3}-$  ;

のいずれかであり；

あるいは式 (I) 中の R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、共に結合であり；

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、それぞれ独立に、水素、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル、C<sub>2</sub> ~ 8 - アルケニル、アリール - C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキルもしくはアシルであり、またはそれらが結合されている窒素原子と共に 5 - もしくは 6 - 員ヘテロ環であり、これは追加の窒素、酸素もしくは硫黄原子または  $-\text{SO}-$  もしくは  $-\text{SO}_2-$  基を含んでもよく、追加の窒素原子は置換されていないかまたは C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル基で置換されており；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、それらが結合されている炭素原子と共に、一つまたは 2 つの  $-\text{O}-$  もしくは  $-\text{S}-$  原子または  $-\text{SO}-$  もしくは  $-\text{SO}_2-$  基を有しても良い 3 ~ 7 - 員環であり；

R<sup>9</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルコキシ - C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル、アシルまたはアリールアルキルであり；

R<sup>10</sup> は、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルまたは水素であり；

R<sup>11</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキルであり；

R<sup>12</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキルであり；

Q は、エチレンもしくは存在せず (式 (I))、またはエチレンもしくはメチレン (式 (II)) であり；

U は、水素、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキル、シアノ、置換されていないかまたは置換された C<sub>3</sub> ~ 8 - シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；

W は、酸素または硫黄であり；

X は、結合、酸素または硫黄であり、あるいは  $>\text{CH}-\text{R}^{11}$ 、 $>\text{CHOR}^9$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $>\text{CO}$ 、 $>\text{C}=\text{NOR}^{10}$ 、 $-\text{O}-\text{CHR}^{11}$  - または  $-\text{O}-\text{CHR}^{11}-\text{CO}-\text{NR}^9$  - 基であり、酸素または硫黄原子から始まる結合は、Z 基の飽和炭素原子または R<sup>1</sup> に至り；

Z は、C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキレン、C<sub>2</sub> ~ 8 - アルケニレン、ヒドロキシ - C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキリデン、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{alk}-$ 、 $-\text{S}-\text{alk}-$ 、 $-\text{alk}-\text{O}-$ 、 $-\text{alk}-\text{S}-$  または  $-\text{alk}-\text{NR}^9-$  であり、alk は C<sub>1</sub> ~ 8 - アルキレンであり；ここで

(a) Z が  $-\text{O}-$  または  $-\text{S}-$  である場合、X は  $>\text{CH}-\text{R}^{11}$  であり、R<sup>2</sup> が L<sup>1</sup> - T<sup>1</sup> - L<sup>2</sup> - T<sup>2</sup> - L<sup>3</sup> - T<sup>3</sup> - L<sup>4</sup> - T<sup>4</sup> - L<sup>5</sup> - U 置換基を含んでいるか、あるいは R<sup>4</sup> が上記に定義の水素以外の置換基であり；

(b) Z が  $-\text{O}-\text{alk}-$  または  $-\text{S}-\text{alk}-$  である場合、X は  $>\text{CH}-\text{R}^{11}$  であり；および

(c) Xが結合である場合、Zは $C_2 \sim 8$ -アルケニレン、 $-alk-O-$ または $-alk-S-$ であり；

mは、0または1であり；

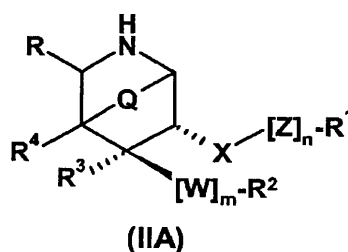
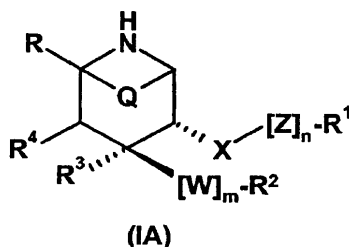
nは、0または1である]

で示される化合物またはその塩もしくはプロドラッグ、あるいは一つまたはそれ以上の原子がそれらの安定な非放射性同位元素で置き換えられている化合物。

【請求項2】

一般式 (IA) または (IIA)：

【化2】



[式中、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、Q、W、X、Z、nおよびmはそれぞれ請求項1記載の式 (I) または (II) に定義された通りである] で示される請求項1記載の化合物。

【請求項3】

請求項1または2記載の化合物であって、

Rが、 $C_2 \sim 8$ -アルケニル、 $C_2 \sim 8$ -アルキニル、 $C_0 \sim 8$ -アルキル-カルボニル-アミノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル-スルホニル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、アルキル化されていないかまたはN-モノもしくはN、N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたカルバモイル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、アルキル化されていないかまたはO- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたカルボキシル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、アルキル化されていないかまたはNおよび/またはN'-モノ-、ジ-、もしくはトリ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたウレイド- $C_0 \sim 8$ -アルキル、あるいはヘテロシクリルカルボニル- $C_0 \sim 8$ -アルキルであるか；あるいは

Rは、 $C_2 \sim 8$ -アルケニル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_2 \sim 8$ -アルキニル、 $C_0 \sim 8$ -アルキル-カルボニル-アミノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル-スルホニル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、アルキル化されていないかまたはN-モノまたはN、N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたカルバモイル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、アルキル化されていないかまたはO- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたカルボキシル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、アルキル化されていないかまたはNおよび/またはN'-モノ-、ジ-、もしくはトリ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたウレイド- $C_0 \sim 8$ -アルキル、あるいはヘテロシクリルカルボニル- $C_0 \sim 8$ -アルキルであり、これらの基はそれぞれ $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシカルボニル- (N- $C_1 \sim 8$ -アルキル)-アミノ、 $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル-カルボニル- (N- $C_1 \sim 8$ -アルキル)-アミノ、 $C_1 \sim 8$ -アルキル-スルファニル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル-スルフィニル、置換されていないかまたは一つもしくは2つのアリールまたは $C_1 \sim 8$ -アルコキシ基で置換されたアリール- $C_0 \sim 8$ -アルコキシ、置換されていないかまたは一つもしくは2つのアリールまたは $C_1 \sim 8$ -アルコキシ基で置換されたアリール、アリール-アミノ、シアノ、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルコキシ、ハロゲン、ヘテロシクリル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、ヘテロシクリル- $C_0 \sim 8$ -アルコキシ、ヘテロシクリル- $C_0 \sim 8$ -アルキル-アミノ、ヘテロシクリル-カルボニル、アルキル化されていないかまたはN-モノ-またはN、N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたアミノ、アルキル化されていないかまたはN-モノ-またはN、N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキ

ル化されたカルバモイル- $C_0 \sim 8$ -アルキル、アルキル化されていないかまたはN-モノ-またはN, N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたカルバモイルオキシ、アルキル化されていないかまたはN-モノ-またはN, N-ジ- $C_1 \sim 8$ -アルキル化されたスルファモイル、アルキル化されていないかもしくはN- $C_1 \sim 8$ -アルキル化された、アリアル化されていないかもしくはN-アリアル化された、または置換されていないかもしくはN-ヘテロシクリル-置換されたカルバモイル、オキシ、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルで置換されており；

$R^1$  は、アリアルまたはヘテロシクリルであり；

$R^2$  は、フェニル、シクロヘキシル、テトラゾリル、ナフチルまたはアセナフチルであり、これらの基はそれぞれ、非置換であるか、あるいは1~3の $C_1 \sim 8$ -アルカノイルオキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_2 \sim 8$ -アルケニルオキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシカルボニルオキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキル、カルボキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_1 \sim 8$ -アルキルスルファニル- $C_1 \sim 8$ -アルキル、シアノ、シアノ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ -アルコキシ- $C_0 \sim 6$ -アルキル- $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ -アルコキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ- $C_1 \sim 8$ -アルキル、ヒドロキシル、オキシド、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチル基、あるいは $C_1 \sim 8$ -アルキレンジオキシ基、および/またはL1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U基で置換されており；あるいはナフチルまたはアセナフチルであり；

L1、L2、L3、L4およびL5は、それぞれ独立に結合、 $C_1 \sim 8$ -アルキレン、 $C_2 \sim 8$ -アルケニレンもしくは $C_2 \sim 8$ -アルキニレン、 $C_3 \sim 8$ -シクロアルケンであるか、あるいは存在せず；

T1、T2、T3およびT4は、それぞれ独立に

(a) 結合であるか、または存在しないか、あるいは下記基

(b)  $-CH(OH)-$ ；

(c)  $-CH(OR^6)-$ ；

(d)  $-CH(NR^5R^6)-$ ；

(e)  $-CO-$ ；

(f)  $-CR^7R^8-$ ；

(g)  $-O-$ または $-NR^6-$ ；

(h)  $-S(O)_{0 \sim 2}-$ ；

(i)  $-SO_2NR^6-$ ；

(j)  $-NR^6SO_2-$ ；

(k)  $-CONR^6-$ ；

(l)  $-NR^6CO-$ ；

(m)  $-O-CO-$ ；

(n)  $-CO-O-$ ；

(o)  $-O-CO-O-$ ；

(p)  $-O-CO-NR^6-$ ；

(q)  $-N(R^6)-CO-N(R^6)-$ ；

(r)  $-N(R^6)-CO-O-$ ；

(s) ピロリジニレン、ピペリジニレンまたはピペラジニレン；

(t)  $-C(R^{11})(R^{12})-$

のいずれかであり、

ここで、(b)～(t)から始まる結合は、結合がヘテロ原子から始まる場合には隣接する基の飽和または芳香族炭素原子に至り、そうでない場合には2つより多い(b)～(f)基、3つの(g)～(h)基および一つの(i)～(t)基が存在し；

$R^3$ は、水素、ヒドロキシル、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシまたは $C_{2\sim 8}$ -アルケニルオキシであり；

$R^4$ は、水素、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル、場合により(N- $C_{1\sim 8}$ -アルキル)- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシカルボニル-アミノ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、場合により(N- $C_{1\sim 8}$ -アルキル)- $C_{1\sim 8}$ -アルキルカルボニル-アミノ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、場合により(N-モノ-またはN, N-ジ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキルオキシ、 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキルオキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、ヘテロシクリル- $C_{0\sim 8}$ -アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、ヒドロキシ、オキソまたはヒドロキシー- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシであり；

$R^5$ および $R^6$ は、それぞれ独立に、水素、 $C_{1\sim 8}$ -アルキルもしくはアシルであり、または、それらが結合されている窒素原子と共に5-もしくは6-員ヘテロ環であり、追加の窒素、酸素もしくは硫黄原子を含んでも良く；

$R^7$ および $R^8$ は、それらが結合されている炭素原子と共に3～7-員環であり、一つまたは2つの-O-もしくは-S-原子を有しても良く；

$R^9$ は、水素、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル、アシルまたはアリールアルキルであり；

Uは、水素、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキル、シアノ、アリールまたはヘテロシクリルであり；

Qは、エチレンもしくは存在せず(式(I))、またはエチレンもしくはメチレン(式(II))であり；

Xは、結合、酸素、硫黄、あるいは $>CHR^{11}$ 、 $>CHOR^9$ 、 $-O-CO-$ 、 $>CO$ または $-O-CH-R^{11}-CO-NR^9$ -基であり；

Wは、 $R^3$ が水素である場合、酸素または硫黄であり；

Zは、 $C_{1\sim 8}$ -アルキレンまたは $-alk-O-$ であり；

ここで、Xが結合である場合、Zは $-alk-O-$ であり；

nは、0または1であり；

mは、0または1である]

である化合物またはその薬剤学的に使用可能な塩。

#### 【請求項4】

請求項1～3のいずれか一項記載の化合物であって、 $R^2$ が、 $C_{2\sim 8}$ -アルケニルオキシ、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル-アミノ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル-スルファニル、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル-スルファニル、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル-スルファニル- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル-スルファニル- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル-スルファニル- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキル-スルファニル- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルキル-スルホニル- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキル- $C_{0\sim 6}$ -アルコキシ、 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキル- $C_{0\sim 6}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ、 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキル- $C_{0\sim 6}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 6}$ -アルコキシ- $C_{0\sim 6}$ -アルキル- $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキル- $C_{0\sim 6}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{3\sim 8}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim 8}$ -アルキル-アミノ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、ハロゲン、ヘテロシクリル- $C_{0\sim 6}$ -アルコキシ、ヘテロシクリル- $C_{0\sim 6}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル、 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル-アミノ- $C_{1\sim 8}$ -ア

ルキル、N-（ハローフェニル）ピロリジニルオキシ、N-（ハローフェニル）ピロリジニルオキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシベンジルオキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシフェノキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、C<sub>1</sub>～8-アルコキシフェノキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、C<sub>1</sub>～8-アルコキシフェニル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、ハロベンジルオキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、ハロフェノキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ、ハロフェノキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、ハロフェノキシ-C<sub>1</sub>～8-アルキル、ハロフェニル-C<sub>1</sub>～8-アルコキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシまたはC<sub>1</sub>～8-アルキルベンジルオキシ-C<sub>1</sub>～8-アルコキシによりそれぞれ置換されるフェニルまたはハロフェニルであって、少なくとも一つの置換基が、R<sup>2</sup>から分子の他の部分への結合に対してパラ位にある化合物。

【請求項5】

mが0である、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項6】

請求項1～5のいずれか一項記載の式（I）、（IA）、（II）または（IIA）で示される化合物を含む医薬製剤。

【請求項7】

高血圧、心不全、緑内障、心筋梗塞、腎不全、再狭窄または脳卒中の治療または予防における、請求項1～5のいずれか一項記載の式（I）、（IA）、（II）または（IIA）で示される化合物の使用。

【請求項8】

医薬、好ましくは高血圧、心不全、緑内障、心筋梗塞、腎不全、再狭窄または脳卒中の治療または予防のための医薬の製造のための、請求項1～5のいずれか一項記載の式（I）、（IA）、（II）または（IIA）で示される化合物の使用。

【請求項9】

下記の中間体化合物：

6-ブロモメチル-4-（3-メトキシプロピル）-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/061197

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/12 C07D413/14 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                               | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2004/089903 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; CODY, WAYNE, LIVINGSTON; EDMUNDS, JEREMY,) 21 October 2004 (2004-10-21) page 20; claims 1-10,13-15 | 1-8                   |
| Y         | claim 1, definition of substituent R2                                                                                                            | 1-8                   |
| Y         | WO 97/09311 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 13 March 1997 (1997-03-13) cited in the application pages 1, 64-86; claims 1-25                          | 1-8                   |
| Y         | WO 00/64873 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2 November 2000 (2000-11-02) claims 1-27                                                                 | 1-8                   |
| Y         | WO 00/64887 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2 November 2000 (2000-11-02) claims 1-27                                                                 | 1-8                   |
|           | -----<br>-/--<br>-----                                                                                                                           |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2006

Date of mailing of the international search report

10. 10. 2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, Jacques

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/061197

| X(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                         | Relevant to claim No. |
| Y                                                    | GULLER R ET AL: "Piperidine-renin inhibitors compounds with improved physicochemical properties"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB,<br>vol. 9, no. 10, 17 May 1999 (1999-05-17),<br>pages 1403-1408, XP004164901<br>ISSN: 0960-894X<br>abstract; tables 1,2<br>----- | 1-8                   |
| Y                                                    | MARKI H P ET AL: "Piperidine renin inhibitors: from leads to drug candidates"<br>2001, IL FARMACO, ROME, IT, PAGE(S) 21-27<br>, XP002317172<br>ISSN: 0014-827X<br>the whole document<br>-----                                                                                              | 1-8                   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2006/061197**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-18 all partially

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2006/ 061197

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-8 all partially

Provision of compounds according to formulas (I) and (IA) of claims 1 and 2 useful for preventing or treating high blood pressure, heart failure, glaucoma, myocardial infarction, renal failure, restenoses or stroke in humans.

---

2. claims: 1-8 all partially

Provision of compounds according to formulas (II) and (IIA) of claims 1 and 2 wherein Q is ethylene or methylene useful for preventing or treating high blood pressure, heart failure, glaucoma, myocardial infarction, renal failure, restenoses or stroke in humans.

---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/061197

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Publication<br>date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 2004089903 A                           | 21-10-2004          | BR P10409367 A<br>CA 2521433 A1<br>EP 1615890 A1<br>MX PA05010944 A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 25-04-2006<br>21-10-2004<br>18-01-2006<br>25-11-2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| WO 9709311 A                              | 13-03-1997          | AT 242213 T<br>AU 708616 B2<br>AU 6743296 A<br>BR 9610385 A<br>CA 2230931 A1<br>CN 1202152 A<br>CY 2488 A<br>CZ 9800684 A3<br>DE 59610509 D1<br>DK 863875 T3<br>EP 0863875 A1<br>ES 2201192 T3<br>HK 1016177 A1<br>HU 9900926 A2<br>IL 123293 A<br>JP 11500447 T<br>JP 3648251 B2<br>MA 23967 A1<br>NO 980954 A<br>NZ 315677 A<br>PL 325425 A1<br>PT 863875 T<br>RU 2167865 C2<br>TR 9800409 T1<br>TW 474932 B | 15-06-2003<br>05-08-1999<br>27-03-1997<br>06-07-1999<br>13-03-1997<br>16-12-1998<br>03-06-2005<br>14-10-1998<br>10-07-2003<br>01-12-2003<br>16-09-1998<br>16-03-2004<br>01-09-2006<br>28-09-1999<br>24-06-2003<br>12-01-1999<br>18-05-2005<br>01-04-1997<br>28-04-1998<br>28-02-2000<br>20-07-1998<br>31-10-2003<br>27-05-2001<br>21-05-1998<br>01-02-2002 |
| WO 0064873 A                              | 02-11-2000          | AU 763718 B2<br>AU 4296800 A<br>BR 0010080 A<br>CA 2370888 A1<br>CN 1349503 A<br>CZ 20013854 A3<br>HK 1045999 A1<br>HR 20010762 A2<br>HU 0203669 A2<br>JP 3808706 B2<br>JP 2002543063 T<br>MA 26787 A1<br>MX PA01010934 A<br>NO 20015206 A<br>NZ 514981 A<br>PL 353442 A1<br>RU 2213731 C2<br>TR 200103095 T2<br>TW 224593 B<br>US 6376672 B1<br>ZA 200108735 A                                                | 31-07-2003<br>10-11-2000<br>15-01-2002<br>02-11-2000<br>15-05-2002<br>17-04-2002<br>21-10-2004<br>28-02-2005<br>28-02-2003<br>16-08-2006<br>17-12-2002<br>20-12-2004<br>06-05-2002<br>25-10-2001<br>27-02-2004<br>17-11-2003<br>10-10-2003<br>22-04-2002<br>01-12-2004<br>23-04-2002<br>23-01-2003                                                         |
| WO 0064887 A                              | 02-11-2000          | AU 761392 B2<br>AU 4750100 A<br>BR 0010076 A<br>CA 2370244 A1<br>CN 1349524 A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 05-06-2003<br>10-11-2000<br>15-01-2002<br>02-11-2000<br>15-05-2002                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/061197

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0064887                                | A                   | CZ 20013737 A3             | 17-04-2002          |
|                                           |                     | HU 0200881 A2              | 28-08-2002          |
|                                           |                     | JP 3602449 B2              | 15-12-2004          |
|                                           |                     | JP 2002543072 T            | 17-12-2002          |
|                                           |                     | MX PA01010855 A            | 06-05-2002          |
|                                           |                     | PL 362903 A1               | 02-11-2004          |
|                                           |                     | SK 15172001 A3             | 04-06-2002          |
|                                           |                     | TR 200103067 T2            | 21-05-2002          |
|                                           |                     | US 6197959 B1              | 06-03-2001          |
|                                           |                     | ZA 200108739 A             | 23-01-2003          |
| -----                                     |                     |                            |                     |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.                     | F I                 | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|---------------------|-------------|
| <b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>   | A 6 1 P 9/10 1 0 3  |             |
| <b>A 6 1 P 13/12 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 13/12       |             |
| <b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 9/10        |             |
| <b>C 0 7 D 413/14 (2006.01)</b> | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |             |
|                                 | C 0 7 D 413/14      |             |

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 ヘーロルト, ペーター  
スイス国、ツェーハー 4 0 5 5 バーゼル、ロッゲンブルクシュトラッセ 6
- (72)発明者 マー, ロベルト  
スイス国、ツェーハー 4 1 3 2 ムッテンツ、バーゼルシュトラッセ 4 0 エル
- (72)発明者 チンケ, ヴィンチェンツォ  
スイス国、ツェーハー 4 1 0 2 ビニンゲン、ケルンマッットシュトラッセ 2 4
- (72)発明者 マルツィ, クリスティアーネ  
スイス国、ツェーハー 4 3 1 0 ラインフェルデン、ハービッヒーディーチャーシュトラッセ 2 0
- (72)発明者 シュトウツツ, シュテファン  
スイス国、ツェーハー 4 0 5 3 バーゼル、ライヒェンシュタイナーシュトラッセ 1 9
- (72)発明者 イェラコビッチ, スティエパン  
ドイツ国、7 9 1 0 0 フライブルク、メルツハウザーシュトラッセ 3
- (72)発明者 ホリンガー, フランク  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 1 9 0 8 7、ウェイン、アンソニー・ウェイン・ドライブ 1 4 0 9
- (72)発明者 コンテアティス, ゼノン・ディー  
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 9 2 8、チャタム・タウンシップ、サザン・ブルバード 1 3 7
- (72)発明者 ラジントン, ジェニファー・エル  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 1 9 4 4 6 ランズデール、スナイダー・ロード 1 1 4 1、アパートメント ジェイ 5
- (72)発明者 キルムバッハ, ミヒャエル  
スイス国、ツェーハー 4 0 5 4 バーゼル、ヴァンダーシュトラッセ 2
- (72)発明者 ストヤノビッチ, アレクサンダー  
スイス国、ツェーハー 4 0 5 5 バーゼル、コルマーラーシュトラッセ 6 1
- (72)発明者 ベーンケ, ディルク  
ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハーヴィーレン、イム・レンツェン 5

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB08 BB09 CC54 CC73 CC78 DD10 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC74 GA02 GA07 GA08 GA09 GA12 MA01  
MA04 NA14 ZA33 ZA36 ZA37 ZA40 ZA42 ZA81 ZC20