

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2008-179621

(P2008-179621A)

(43) 公開日 平成20年8月7日(2008.8.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 211/58 (2006.01)</b>	C07D 211/58	4C054
<b>C07D 401/14 (2006.01)</b>	C07D 401/14 C S P	4C063
<b>C07D 401/12 (2006.01)</b>	C07D 401/12	4C086
<b>C07D 405/14 (2006.01)</b>	C07D 405/14	
<b>C07D 413/14 (2006.01)</b>	C07D 413/14	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 180 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-331414 (P2007-331414)  
 (22) 出願日 平成19年12月25日 (2007.12.25)  
 (31) 優先権主張番号 特願2006-356646 (P2006-356646)  
 (32) 優先日 平成18年12月28日 (2006.12.28)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000002819  
 大正製薬株式会社  
 東京都豊島区高田3丁目24番1号  
 (74) 代理人 100115406  
 弁理士 佐鳥 宗一  
 (72) 発明者 平舘 彰  
 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内  
 (72) 発明者 長南 具通  
 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内  
 (72) 発明者 大井 隆宏  
 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 含窒素飽和複素環化合物

(57) 【要約】

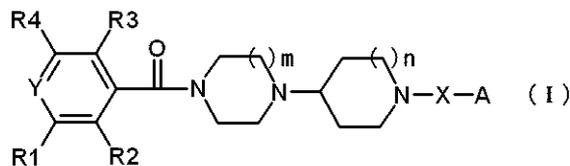
【課題】

本発明は、肥満症、高脂血症などの予防・治療に有用と考えられる、アセチル - C o A カルボキシラーゼ阻害作用を示す、優れた含窒素飽和複素環化合物を提供する。

【解決手段】

本発明は、下記式(1)で表される、前記含窒素飽和複素環化合物もしくはその医薬上許容される塩又はそれらの水和物。

【化】



[式中、

Y は、C H または N を示し、

R 1 及び R 4 は、同一又は異なって、

置換されても良いアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ等を示し、R 2 及び R 3 は、水素原子等を示し、m 及び

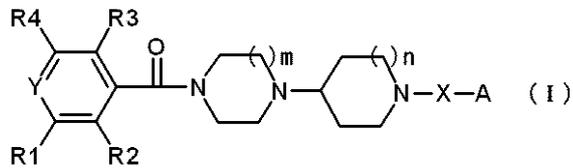
n は、各々 1 又は 2 を示し、X は、C O 又は S O 2 を示し、A は、置換されても良い C 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 ( I )

## 【化 1】



[式中、

Y は、C H または N を示し、

R 1 及び R 4 は、同一又は異なって、

( 1 ) 置換されても良いアリール

(ここで、置換されても良いアリールとは、

・ハロゲン原子、

・ヒドロキシ、

・ハロゲン原子、ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ、カルボキシ、ジメチルアミノ、ア

リールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル及び - C O N R 5 R 6 (式中

、R 5 及び R 6 は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリ

ールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若

しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R 5 及び R

6 は、隣接する窒素原子と一緒に" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル

及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環

"を形成しても良い。)からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C

6 アルキル、

・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ、

・カルボキシ、

・ホルミル

・シアノ、

・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 2 - C 6 アルカノイル、

・アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、

・ - C O N R 7 R 8 (式中、R 7 及び R 8 は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン

原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い

C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリ

ールを示すか、R 7 及び R 8 は、隣接する窒素原子と一緒に" C 1 - C 6 アルキル、

C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されて

も良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。) 、

・ C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル、アリールで置換されても良い C 2 - C

7 アルコキシカルボニル、 - C O N R 9 R 1 0 (式中、R 9 及び R 1 0 は、同一又は異な

って、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ

以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロ

キシで置換されても良いアリールを示すか、R 9 及び R 1 0 は、隣接する窒素原子と一緒に

なって" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ば

れる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。) 及び C 1

- C 6 アルキルスルホニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミ

ノ、並びに

・ C 1 - C 6 アルキルスルホニル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリールを示す。) 、

( 2 ) 式 ( I I )

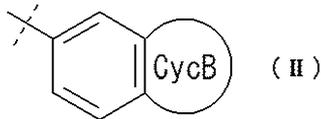
10

20

30

40

## 【化 2】



(式中CycBは、炭素原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる二つ以上の原子と隣り合うベンゼン環の2つの炭素原子と共に形成される4 - 8員環の環構造を示し、該CycBは、

- ・ハロゲン原子、
- ・ヒドロキシ、
- ・ハロゲン原子、ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ、又はC 1 - C 6 アルキルで置換されたアミノで置換されても良いC 1 - C 6 アルキル、
- ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いC 1 - C 6 アルコキシ、
- ・カルボキシ、
- ・シアノ、
- ・オキソ、
- ・C 1 - C 6 アルカノイル、
- ・アリールで置換されても良いC 2 - C 7 アルコキシカルボニル、
- ・ - CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> (式中、R<sub>11</sub>及びR<sub>12</sub>は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R<sub>11</sub>及びR<sub>12</sub>は、隣接する窒素原子と一緒に" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、
- ・C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル、アリールで置換されても良いC 2 - C 7 アルコキシカルボニル、 - CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> (式中、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、隣接する窒素原子と一緒に" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)及びC 1 - C 6 アルキルスルホニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、並びに

- ・C 1 - C 6 アルキルスルホニル
- ・アリールスルホニル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和炭化水素環、不飽和炭化水素環、飽和複素環又は不飽和複素環を示す。)で表される縮合環、

(3) 置換されても良いヘテロアリール

(ここで、置換されても良いヘテロアリールとは、

- ・ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 1 - C 6 アルキル、並びに
- ・ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 2 - C 6 アルカノイル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いヘテロアリールを示す。)、

(4) C 1 - C 6 アルキル、若しくはオキソで置換されても良い飽和複素環又は部分不飽和複素環

(5) ヒドロキシで置換されても良いC 1 - C 6 アルキル

(6) C 5 - C 6 シクロアルケニル又はC 5 - C 6 シクロアルキル

(7) C 1 - C 6 アルコキシ

(8) オキソで置換されても良いC 1 - C 6 アルキル及び - CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> (式中、

10

20

30

40

50

R 1 3 及び R 1 4 は、同一又は異なって、水素原子、又は C 1 - C 6 アルキルを示す。) からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノを示し、並びに、

R 2 及び R 3 は、  
水素原子

ただし、R 1 及び R 2 は、隣接する炭素原子と一緒にあってベンゼン環を形成しても良く、並びに R 3 及び R 4 は、隣接する炭素原子と一緒にあってベンゼン環を形成しても良く、

m 及び n は、各々 1 又は 2 を示し、

X は、CO 又は SO<sub>2</sub> を示し、

A は、

( 1 ) 置換されても良い C 1 - C 1 0 アルキル

( ここで、置換されても良い C 1 - C 1 0 アルキルとは、

- ・ハロゲン原子、
- ・ヒドロキシ、
- ・ハロゲン原子、ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ、
- ・ヒドロキシ、オキソ、C 1 - C 6 アルキル及び C 1 - C 6 アルコキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 3 - C 1 5 シクロアルキル、

- ・C 5 - C 6 シクロアルケニル、

- ・カルボキシ、

- ・シアノ、

- ・オキソ、

- ・アリアルで置換されても良い C 2 - C 7 アルコシカルボニル、

- ・ - CONR<sub>15</sub>R<sub>16</sub> (式中、R<sub>15</sub> 及び R<sub>16</sub> は、同一又は異なって、水素原子、" ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R<sub>15</sub> 及び R<sub>16</sub> は、隣接する窒素原子と一緒にあって" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環" を形成しても良い。)、

- ・C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル、アリアルで置換されても良い C 2 - C 7 アルコシカルボニル、- CONR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> (式中、R<sub>17</sub> 及び R<sub>18</sub> は、同一又は異なって、水素原子、" ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R<sub>17</sub> 及び R<sub>18</sub> は、隣接する窒素原子と一緒にあって" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環" を形成しても良い。)、
- ・C 1 - C 6 アルキルスルホニル、アリアル、アリアルカルボニル及びヘテロアリアルカルボニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、

- ・C 1 - C 6 アルキルスルホニル、

- ・ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルで置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアル、

- ・ハロゲン原子及び C 1 - C 6 アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いヘテロアリアル、

- ・C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和複素環、

- ・C 8 - C 1 0 部分不飽和炭化水素縮合環、並びに

- ・ハロゲン原子及び C 1 - C 6 アルカノイルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアルオキシ、

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 1 0 アルキルを示す。

)、

10

20

30

40

50

(2) C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル、

(3) 置換されても良い C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> シクロアルキル

(ここで、置換されても良い C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> シクロアルキルとは、

- ・ハロゲン原子、
- ・ヒドロキシ、
- ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、
- ・C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、
- ・カルボキシ、
- ・オキソ、
- ・C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルカノイル、
- ・アリールで置換されても良い C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル、
- ・アリールカルボニル、及び
- ・ハロゲン原子で置換されても良いアリール

10

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> シクロアルキルを示す。)、

(4) 置換されても良い飽和又は部分不飽和複素環

(ここで、置換されても良い飽和又は部分不飽和複素環とは、

- ・ハロゲン原子、
- ・ヒドロキシ、
- ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、
- ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、
- ・カルボキシ、
- ・シアノ、
- ・オキソ、
- ・アリール、
- ・ホルミル

20

・ハロゲン原子及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルカノイル、

・ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ並びに「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルカノイル、アリールで置換されても良い C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル、-CONR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> (式中、R<sub>19</sub> 及び R<sub>20</sub> は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R<sub>19</sub> 及び R<sub>20</sub> は、隣接する窒素原子と一緒に" C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。) 及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルホニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ」からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルカノイル、

30

・C<sub>4</sub> - C<sub>16</sub> シクロアルキルカルボニル、

・ハロゲン原子、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリールカルボニル、

40

・ハロゲン原子、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いヘテロアリールカルボニル、

・アリールで置換されても良い C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル、

・-CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub> (式中、R<sub>21</sub> 及び R<sub>22</sub> は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R<sub>21</sub> 及び R<sub>22</sub> は、隣接する窒素原子と一緒に" C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、

50

・ハロゲン原子で置換されても良い C 1 - C 6 アルキルスルホニル、及び  
 ・ C 1 - C 6 アルキルアミノスルホニル  
 からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和又は部分不飽和複素環を示す。 )、

( 5 ) 置換されても良いアリール

( ここで、置換されても良いアリールとは

・ハロゲン原子、

・ヒドロキシ、

・ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 10 アルキル、

・ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ、

・カルボキシ、

・シアノ、

・ホルミル

・ハロゲン原子で置換されても良い C 2 - C 6 アルカノイル、

・ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ及び C 1 - C 6 アルカノイルオキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 2 - C 6 アルカノイル、

・アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、

・ - CONR<sub>2</sub>3R<sub>2</sub>4 (式中、R<sub>2</sub>3 及び R<sub>2</sub>4 は、同一又は異なって、水素原子、" ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R<sub>2</sub>3 及び R<sub>2</sub>4 は、隣接する窒素原子と一緒にあって" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環" を形成しても良い。 )、

・ C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル、アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、 - CONR<sub>2</sub>5R<sub>2</sub>6 (式中、R<sub>2</sub>5 及び R<sub>2</sub>6 は、同一又は異なって、水素原子、" ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R<sub>2</sub>5 及び R<sub>2</sub>6 は、隣接する窒素原子と一緒にあって" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環" を形成しても良い。 ) 及び C 1 - C 6 アルキルスルホニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、

・ニトロ、

・ハロゲン原子及び C 1 - C 6 アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリール、

・アリールカルボニル、

・アリールオキシ、

・ヘテロアリール、

・ C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和複素環、並びに

・ C 1 - C 6 アルキルスルホニル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリールを示す。 )、

( 6 ) 置換されても良いヘテロアリール

( ここで、置換されても良いヘテロアリールとは、

・ハロゲン原子、

・ヒドロキシ、

・ハロゲン原子、ヒドロキシ及び飽和複素環からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル、

10

20

30

40

50

- ・ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ、
  - ・カルボキシ、
  - ・シアノ、
  - ・ニトロ、
  - ・C 1 - C 6 アルカノイル、
  - ・アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、
  - ・ - CONR<sub>2</sub>7R<sub>2</sub>8 (式中、R<sub>2</sub>7 及び R<sub>2</sub>8 は、同一又は異なって、水素原子、 "ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R<sub>2</sub>7 及び R<sub>2</sub>8 は、隣接する窒素原子と一緒に "C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環" を形成しても良い。)、
  - ・ C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル、アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、 - CONR<sub>2</sub>9R<sub>3</sub>0 (式中、R<sub>2</sub>9 及び R<sub>3</sub>0 は、同一又は異なって、水素原子、 "ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R<sub>2</sub>9 及び R<sub>3</sub>0 は、隣接する窒素原子と一緒に "C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環" を形成しても良い。)、
  - ・ C 1 - C 6 アルキルスルホニル、「ハロゲン原子、ヒドロキシ及びニトロ」からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリール、飽和複素環、並びにハロゲン原子で置換されても良いアリールオキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、
  - ・ハロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリール、
  - ・ハロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリールオキシ、並びに
  - ・ C 1 - C 6 アルキルスルホニル
- からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いヘテロアリールを示す。)、
- (7) ハロゲン原子及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 8 - C 10 部分不飽和炭化水素縮合環、
- (8) 置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ
- (ここで、置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシとは、
- ・アリール、又は
  - ・アリールで置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ
- で置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシを示す。)、
- (9) 置換されても良いアリールオキシ
- (ここで、置換されても良いアリールオキシとは、
- ・ハロゲン原子で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル、又は
  - ・アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル
- で置換されても良いアリールオキシを示す。)、又は
- (10) 置換されても良いアミノ
- (ここで、置換されても良いアミノとは、
- ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルキル、及び
  - ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリール
- からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノを示す。)
- を示す。]で表される含窒素飽和複素環化合物もしくはその医薬上許容される塩又はそれらの水和物。
- 【請求項 2】
- 式 (I')

10

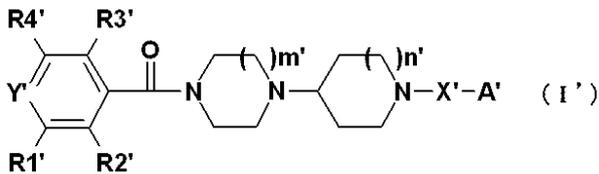
20

30

40

50

## 【化 3】



[式中、

Y' は、C H または N を示し、

R 1 ' 及び R 4 ' は、同一又は異なって、

( 1 ) 置換されても良いアリール

( ここで、置換されても良いアリールとは、

・ハロゲン原子、

・ヒドロキシ、

・ハロゲン原子、ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ、カルボキシ、アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル及び - C O N R 5 ' R 6 ' ( 式中、R 5 ' 及び R 6 ' は、同一又は異なって、水素原子、" ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R 5 ' 及び R 6 ' は、隣接する窒素原子と一緒に" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキシ" からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環" を形成しても良い。 ) からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル、

・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ、

・カルボキシ、

・シアノ、

・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 2 - C 6 アルカノイル、

・アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、

・ - C O N R 7 ' R 8 ' ( 式中、R 7 ' 及び R 8 ' は、同一又は異なって、水素原子、" ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R 7 ' 及び R 8 ' は、隣接する窒素原子と一緒に" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキシ" からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環" を形成しても良い。 )、

・ C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル、アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、- C O N R 9 ' R 10 ' ( 式中、R 9 ' 及び R 10 ' は、同一又は異なって、水素原子、" ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R 9 ' 及び R 10 ' は、隣接する窒素原子と一緒に" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキシ" からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環" を形成しても良い。 ) 及び C 1 - C 6 アルキルスルホニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、並びに

・ C 1 - C 6 アルキルスルホニル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリールを示す。 )、

( 2 ) 式 ( I I ' )

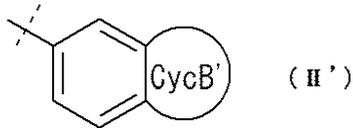
10

20

30

40

## 【化 4】



(式中CycB'は、炭素原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる二つ以上の原子と隣り合うベンゼン環の2つの炭素原子と共に形成される4 - 8員環の環構造を示し、該CycB'は、

- ・ハロゲン原子、
- ・ヒドロキシ、
- ・ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されても良いC1 - C6アルキル、
- ・ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されても良いC1 - C6アルコキシ、
- ・カルボキシ、
- ・シアノ、
- ・オキソ、
- ・C1 - C6アルカノイル、
- ・アリールで置換されても良いC2 - C7アルコキシカルボニル、
- ・ - CONR<sub>11'</sub>R<sub>12'</sub> (式中、R<sub>11'</sub>及びR<sub>12'</sub>は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1 - C6アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R<sub>11'</sub>及びR<sub>12'</sub>は、隣接する窒素原子と一緒にあって"C1 - C6アルキル、C1 - C6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、
- ・C1 - C6アルキル、C1 - C6アルカノイル、アリールで置換されても良いC2 - C7アルコキシカルボニル、 - CONR<sub>13'</sub>R<sub>14'</sub> (式中、R<sub>13'</sub>及びR<sub>14'</sub>は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1 - C6アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R<sub>13'</sub>及びR<sub>14'</sub>は、隣接する窒素原子と一緒にあって"C1 - C6アルキル、C1 - C6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)及びC1 - C6アルキルスルホニルなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、並びに

・C1 - C6アルキルスルホニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和炭化水素環、不飽和炭化水素環、飽和複素環又は不飽和複素環を示す。)で表される縮合環、

(3) 置換されても良いヘテロアリール

(ここで、置換されても良いヘテロアリールとは、

- ・ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1 - C6アルキル、並びに

- ・ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC2 - C6アルカノイル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いヘテロアリールを示す。)、

(4) ヒドロキシで置換されても良いC1 - C6アルキル、又は

(5) C1 - C6アルコキシを示し、

R<sub>2'</sub>及びR<sub>3'</sub>は、

水素原子

ただし、R<sub>1'</sub>及びR<sub>2'</sub>は、隣接する炭素原子と一緒にあってベンゼン環を形成しても良く、並びにR<sub>3'</sub>及びR<sub>4'</sub>は、隣接する炭素原子と一緒にあってベンゼン環を形成しても良く、

10

20

30

40

50

m' 及び n' は、各々 1 又は 2 を示し、

X' は、CO 又は SO<sub>2</sub> を示し、

A' は、

(1) 置換されても良い C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル

(ここで、置換されても良い C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキルとは、

・ハロゲン原子、

・ヒドロキシ、

・ハロゲン原子、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、

・ヒドロキシ、オキソ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> シクロアルキル、

・C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルケニル、

・カルボキシ、

・シアノ、

・オキソ、

・アリアルで置換されても良い C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル、

・ - CONR<sup>15</sup>' R<sup>16</sup>' (式中、R<sup>15</sup>' 及び R<sup>16</sup>' は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R<sup>15</sup>' 及び R<sup>16</sup>' は、隣接する窒素原子と一緒にな

って" C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、

・C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルカノイル、アリアルで置換されても良い C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル、 - CONR<sup>17</sup>' R<sup>18</sup>' (式中、R<sup>17</sup>' 及び R<sup>18</sup>' は、

同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R<sup>17</sup>' 及び R<sup>18</sup>' は、隣接する窒素原子と一緒にな

って" C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルホニル、アリアル、アリアルカルボニル及びヘテロ

アリアルカルボニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、

・C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルホニル、

・ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルで置換されても良い C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアル、

・ハロゲン原子及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いヘテロアリアル、

・C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和複素環、

・C<sub>8</sub> - C<sub>10</sub> 部分不飽和炭化水素縮合環、並びに

・ハロゲン原子及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルカノイルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアルオキシ、

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキルを示す。)

(2) C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル、

(3) 置換されても良い C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> シクロアルキル

(ここで、置換されても良い C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> シクロアルキルとは、

・ハロゲン原子、

・ヒドロキシ、

・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、

・C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、

10

20

30

40

50

・カルボキシ、  
 ・オキソ、  
 ・C 1 - C 6 アルカノイル、  
 ・アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、  
 ・アリールカルボニル、及び  
 ・ハロゲン原子で置換されても良いアリール  
 からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 3 - C 15 シクロアルキルを示す。)、

(4) 置換されても良い飽和又は部分不飽和複素環

(ここで、置換されても良い飽和又は部分不飽和複素環とは、

・ハロゲン原子、  
 ・ヒドロキシ、  
 ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルキル、  
 ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ、  
 ・カルボキシ、  
 ・シアノ、  
 ・オキソ、  
 ・アリール、  
 ・ホルミル

・ハロゲン原子及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 2 - C 6 アルカノイル、

・ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ並びに「C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル、アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、-CONR<sup>19</sup>' R<sup>20</sup>' (式中、R<sup>19</sup>' 及び R<sup>20</sup>' は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R<sup>19</sup>' 及び R<sup>20</sup>' は、隣接する窒素原子と一緒にあって" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)及び C 1 - C 6 アルキルスルホニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ」からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルカノイル、

・C 4 - C 16 シクロアルキルカルボニル、  
 ・ハロゲン原子、ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ及び C 1 - C 6 アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリールカルボニル、

・ハロゲン原子、ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ及び C 1 - C 6 アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いヘテロアリールカルボニル、

・アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、

・-CONR<sup>21</sup>' R<sup>22</sup>' (式中、R<sup>21</sup>' 及び R<sup>22</sup>' は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R<sup>21</sup>' 及び R<sup>22</sup>' は、隣接する窒素原子と一緒にあって" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、

・ハロゲン原子で置換されても良い C 1 - C 6 アルキルスルホニル、及び

・C 1 - C 6 アルキルアミノスルホニル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和又は部分不飽和複素環を示す。)、

(5) 置換されても良いアリール

(ここで、置換されても良いアリールとは

・ハロゲン原子、

10

20

30

40

50

- ・ヒドロキシ、
  - ・ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1 - C10アルキル、
  - ・ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1 - C6アルコキシ、
  - ・カルボキシ、
  - ・シアノ、
  - ・ホルミル
  - ・ハロゲン原子で置換されても良いC2 - C6アルカノイル、
  - ・ヒドロキシ、C1 - C6アルコキシ及びC1 - C6アルカノイルオキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1 - C6アルカノイル、
  - ・アリアルで置換されても良いC2 - C7アルコキシカルボニル、
  - ・ - CONR<sup>23</sup> ' R<sup>24</sup> ' (式中、R<sup>23</sup> ' 及びR<sup>24</sup> ' は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1 - C6アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R<sup>23</sup> ' 及びR<sup>24</sup> ' は、隣接する窒素原子と一緒になって"C1 - C6アルキル、C1 - C6アルカノイル及びオキシ"からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、
  - ・C1 - C6アルキル、C1 - C6アルカノイル、アリアルで置換されても良いC2 - C7アルコキシカルボニル、 - CONR<sup>25</sup> ' R<sup>26</sup> ' (式中、R<sup>25</sup> ' 及びR<sup>26</sup> ' は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1 - C6アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R<sup>25</sup> ' 及びR<sup>26</sup> ' は、隣接する窒素原子と一緒になって"C1 - C6アルキル、C1 - C6アルカノイル及びオキシ"からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)及びC1 - C6アルキルスルホニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、
  - ・ニトロ、
  - ・ハロゲン原子及びC1 - C6アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアル、
  - ・アリアルカルボニル、
  - ・アリアルオキシ、
  - ・ヘテロアリアル、
  - ・C1 - C6アルキル、C1 - C6アルカノイル及びオキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和複素環、並びに
  - ・C1 - C6アルキルスルホニル
- からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアルを示す。)、
- (6) 置換されても良いヘテロアリアル
- (ここで、置換されても良いヘテロアリアルとは、
- ・ハロゲン原子、
  - ・ヒドロキシ、
  - ・ハロゲン原子、ヒドロキシ及び飽和複素環からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1 - C6アルキル、
  - ・ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されても良いC1 - C6アルコキシ、
  - ・カルボキシ、
  - ・シアノ、
  - ・ニトロ、
  - ・C1 - C6アルカノイル、
  - ・アリアルで置換されても良いC2 - C7アルコキシカルボニル、
  - ・ - CONR<sup>27</sup> ' R<sup>28</sup> ' (式中、R<sup>27</sup> ' 及びR<sup>28</sup> ' は、同一又は異なって、水素

原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1-C6アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R27'及びR28'は、隣接する窒素原子と一緒にあって"C1-C6アルキル、C1-C6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、

・C1-C6アルキル、C1-C6アルカノイル、アリアルで置換されても良いC2-C7アルコキシカルボニル、-CONR29'R30'(式中、R29'及びR30'は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1-C6アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R29'及びR30'は、隣接する窒素原子と一緒にあって"C1-C6アルキル、C1-C6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、C1-C6アルキルスルホニル、「ハロゲン原子、ヒドロキシ及びニトロ」からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアル、飽和複素環、並びにハロゲン原子で置換されても良いアリアルオキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、

・ハロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアル、

・ハロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアルオキシ、並びに

・C1-C6アルキルスルホニル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いヘテロアリアルを示す。)、

(7)ハロゲン原子及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC8-C10部分不飽和炭化水素縮合環、

(8)置換されても良いC1-C6アルコキシ

(ここで、置換されても良いC1-C6アルコキシとは、

・アリアル、又は

・アリアルで置換されても良いC1-C6アルコキシ

で置換されても良いC1-C6アルコキシを示す。)、

(9)置換されても良いアリアルオキシ

(ここで、置換されても良いアリアルオキシとは、

・ハロゲン原子で置換されても良いC1-C6アルキル、又は

・アリアルで置換されても良いC2-C7アルコキシカルボニル

で置換されても良いアリアルオキシを示す。)、又は

(10)置換されても良いアミノ

(ここで、置換されても良いアミノとは、

・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いC1-C6アルキル、及び

・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノを示す。)

を示す。]で表される含窒素飽和複素環化合物もしくはその医薬上許容される塩又はそれらの水和物。

### 【請求項3】

前記式(I')において、

Y'は、Nを示し、

R1'及びR4'は、同一又は異なって、

(1)置換されても良いアリアル

(ここで、置換されても良いアリアルとは、

・ハロゲン原子、

・ヒドロキシ、

・ハロゲン原子、ヒドロキシ又はカルボキシで置換されても良いC1-C6アルキル、

10

20

30

40

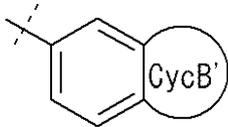
50

- ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ、
  - ・カルボキシ、
  - ・シアノ、
  - ・ C 2 - C 6 アルカノイル、
  - ・アリアルで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、
  - ・ - CONR<sup>5'</sup> R<sup>6'</sup> (式中、R<sup>5'</sup> 及び R<sup>6'</sup> は、同一又は異なって、水素原子、 " ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル "、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R<sup>5'</sup> 及び R<sup>6'</sup> は、隣接する窒素原子と一緒に " C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基
  - で置換されても良い含窒素飽和複素環 " を形成しても良い。 )、
  - ・アリアルで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、C 1 - C 6 アルカノイル、C 1 - C 6 アルキルスルホニル及び C 1 - C 6 アルキルなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、並びに
  - ・ C 1 - C 6 アルキルスルホニル
- からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアルを示す。 )、

10

( 2 ) 式 ( I I ' )

【化 5】



( II ' )

20

( 式中 CycB ' は、炭素原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる二つ以上の原子と隣り合うベンゼン環の 2 つの炭素原子と共に形成される 4 - 8 員環の環構造を示し、該 CycB ' は、

- ・ハロゲン原子、
  - ・ヒドロキシ、
  - ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルキル、
  - ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ、
  - ・カルボキシ、
  - ・シアノ、
  - ・ C 1 - C 6 アルカノイル、
  - ・アリアルで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、
  - ・ - CONR<sup>11'</sup> R<sup>12'</sup> (式中、R<sup>11'</sup> 及び R<sup>12'</sup> は、同一又は異なって、水素原子、 " ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル "、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R<sup>11'</sup> 及び R<sup>12'</sup> は、隣接する窒素原子と一緒に " C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環 " を形成しても良い。 )、
  - ・アリアルで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、C 1 - C 6 アルカノイル、C 1 - C 6 アルキルスルホニル及び C 1 - C 6 アルキルなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、並びに
  - ・ C 1 - C 6 アルキルスルホニル
- からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和炭化水素環、不飽和炭化水素環、飽和複素環又は不飽和複素環を示す。 ) で表される縮合環、又は

30

40

( 3 ) ヘテロアリアルを示し、

R<sup>2'</sup> 及び R<sup>3'</sup> は、水素原子を示す、

請求項 2 記載の含窒素飽和複素環化合物もしくはその医薬上許容される塩又はそれらの水和物。

50

## 【請求項4】

前記式 ( I ' ) において、

R 1 ' 及び R 4 ' は、同一又は異なって、

( 1 ) 置換されても良いアリール

( ここで、置換されても良いアリールとは、

- ・ハロゲン原子、
- ・ヒドロキシ、
- ・ハロゲン原子、ヒドロキシ又はカルボキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルキル、
- ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ、
- ・カルボキシ、
- ・シアノ、
- ・ C 2 - C 6 アルカノイル、
- ・アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、

・ - CONR 5 ' R 6 ' ( 式中、R 5 ' 及び R 6 ' は、同一又は異なって、水素原子、 " ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル " 、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R 5 ' 及び R 6 ' は、隣接する窒素原子と一緒に " C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環 " を形成しても良い。 ) 、

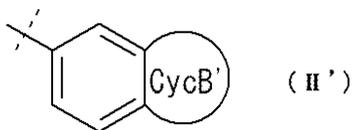
・アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、C 1 - C 6 アルカノイル、C 1 - C 6 アルキルスルホニル及び C 1 - C 6 アルキルなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、並びに

- ・ C 1 - C 6 アルキルスルホニル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリールを示す。 ) 、又は

( 2 ) 式 ( I I ' )

## 【化6】



( 式中 CycB ' は、炭素原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる二つ以上の原子と隣り合うベンゼン環の2つの炭素原子と共に形成される4 - 8員環の環構造を示し、該 CycB ' は、

- ・ハロゲン原子、
- ・ヒドロキシ、
- ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルキル、
- ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ、
- ・カルボキシ、
- ・シアノ、
- ・ C 1 - C 6 アルカノイル、
- ・アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、

・ - CONR 1 1 ' R 1 2 ' ( 式中、R 1 1 ' 及び R 1 2 ' は、同一又は異なって、水素原子、 " ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル " 、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R 1 1 ' 及び R 1 2 ' は、隣接する窒素原子と一緒に " C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環 " を形成しても良い。 ) 、

・アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、C 1 - C 6 アルカノイル、C 1 - C 6 アルキルスルホニル及び C 1 - C 6 アルキルなる群から選ばれる一つ以上

10

20

30

40

50

の基で置換されても良いアミノ、並びに

・ C 1 - C 6 アルキルスルホニル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和炭化水素環、不飽和炭化水素環、飽和複素環又は不飽和複素環を示す。) で表される縮合環を示し、

R 2 ' 及び R 3 ' は、水素原子を示し、

m ' 及び n ' は、1 を示し、

X ' は、C O を示し、

A ' は、

( 1 ) 置換されても良い C 3 - C 1 5 シクロアルキル、

( ここで、置換されても良い C 3 - C 1 5 シクロアルキルとは、

・ ハロゲン原子、

・ ヒドロキシ、

・ ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルキル、

・ C 1 - C 6 アルコキシ、

・ カルボキシ、

・ オキソ、

・ C 1 - C 6 アルカノイル、

・ アリールカルボニル、

・ アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、及び

・ ハロゲン原子で置換されても良いアリール

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 3 - C 1 5 シクロアルキルを示す)、

( 2 ) 置換されても良い飽和又は部分不飽和複素環

( ここで、置換されても良い飽和又は部分不飽和複素環とは、

・ ハロゲン原子、

・ ヒドロキシ、

・ ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルキル、

・ ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ、

・ カルボキシ、

・ シアノ、

・ オキソ、

・ アリール、

・ ホルミル

・ ハロゲン原子及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 2 - C 6 アルカノイル

・ ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ並びに「 C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル、アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、- C O N R 1 9 '

R 2 0 ' (式中、R 1 9 ' 及び R 2 0 ' は、同一又は異なって、水素原子、" ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C

1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R 1 9 ' 及び R 2 0 ' は、隣接する窒素原子と一緒に" C 1 - C 6

アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環" を形成しても良い。) 及び C 1 - C 6 アルキルスルホニル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ」からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルカノイル、

・ C 4 - C 1 6 シクロアルキルカルボニル、

・ ハロゲン原子、ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ及び C 1 - C 6 アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリールカルボニル、

・ ハロゲン原子、ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ及び C 1 - C 6 アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いヘテロアリールカルボニル、

10

20

30

40

50

・アリアルで置換されても良いC<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシカルボニル、  
 ・ - CONR<sub>2</sub>1' R<sub>2</sub>2' (式中、R<sub>2</sub>1' 及びR<sub>2</sub>2' は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R<sub>2</sub>1' 及びR<sub>2</sub>2' は、隣接する窒素原子と一緒にあって"C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、  
 ・ハロゲン原子で置換されても良いC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、及び  
 ・C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルアミノスルホニル  
 からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和又は部分不飽和複素環を示す。)、又は  
 (3) 置換されても良いアリアル  
 (ここで、置換されても良いアリアルとは、  
 ・ハロゲン原子、  
 ・ヒドロキシ、  
 ・ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキル、  
 ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、  
 ・カルボキシ、  
 ・シアノ、  
 ・ホルミル  
 ・ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルカノイル、  
 ・アリアルで置換されても良いC<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシカルボニル、  
 ・ - CONR<sub>2</sub>3' R<sub>2</sub>4' (式中、R<sub>2</sub>3' 及びR<sub>2</sub>4' は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R<sub>2</sub>3' 及びR<sub>2</sub>4' は、隣接する窒素原子と一緒にあって"C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、  
 ・アリアルで置換されても良いC<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルスルホニル及びC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、  
 ・ニトロ、  
 ・ハロゲン原子又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルで置換されても良いアリアル、  
 ・アリアルカルボニル、  
 ・アリアルオキシ、  
 ・ヘテロアリアル、  
 ・C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和複素環、並びに  
 ・C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルスルホニル  
 からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアルを示す。)で表される、請求項3記載の含窒素飽和複素環化合物もしくはその医薬上許容される塩又はそれらの水和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アセチル - CoAカルボキシラーゼ(以下、ACC略記する場合もある)阻害作用を有し、肥満症、高脂血症、糖尿病、糖尿病合併症、高血圧症、心不全、糖尿病性心筋症、メタボリックシンドロームおよびアテローム性動脈硬化症などの予防・治療に有

10

20

30

40

50

用な含窒素飽和複素環化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

ACCは、ATP依存性の炭酸化反応によりアセチル-CoAをマロニル-CoAに変換し、脂肪酸合成を触媒する律速酵素である。マロニル-CoAは、脂肪酸の新規合成および炭素鎖延長による長鎖脂肪酸合成における前駆体である。また、マロニル-CoAは、長鎖脂肪酸アシルCoAをミトコンドリア内に運ぶ酵素であるカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1(CPT-1)をフィードバック阻害することで、ミトコンドリア内で起こる脂肪酸酸化を阻害する。従って、ACC触媒反応産物であるマロニル-CoAは、食事、ホルモン、または生理的な因子に応じた脂肪酸合成および脂肪酸酸化を調節する重要な制御因子である(非特許文献1、2参照)。

10

【0003】

ACCは、ACC1(ACC-、ACAC、ACACA、tgfとしても知られている)と、ACC2(ACC-、ACACB、ACCB、HACC275としても知られている)の2種類のアイソザイムが存在する。ACC1は、主に脂質合成に関わる組織に存在し、たとえば肝臓または脂肪組織に多く発現する。ACC2は、主に脂肪酸の酸化に関わる組織に存在し、たとえば肝臓または骨格筋に多く発現する(非特許文献3参照)。従って、ACC1またはACC2阻害によるマロニル-CoAレベルの低下が、肝臓による長鎖脂肪酸合成の抑制およびトリグリセリド豊富なりポたんぱく質(VLDL)の分泌低下、肝臓または骨格筋における脂肪酸酸化の亢進および脂肪酸利用の増加を促し得る。さらには、ACC1またはACC2阻害作用を有する化合物の慢性投与は、低脂肪食事を消費する肥満被験体において、肝臓および脂肪組織のトリグリセリド含量を激減させ、身体脂肪を選択的に減少させることで、肝臓、骨格筋、脂肪組織でのインスリン感受性の改善を促し得る(非特許文献1、2参照)。

20

【0004】

従って、ACC1またはACC2阻害作用を有する化合物は、メタボリックシンドローム、高脂血症、肥満症、高血圧症、糖尿病、アテローム性動脈硬化症と関連する心血管疾患などの予防および治療に極めて有用である。

【0005】

また、ACC阻害剤として、含窒素飽和複素環化合物の開示はあるが、いずれの特許文献にも本願記載の化合物の開示はない(特許文献1、2参照)。

30

【非特許文献1】Harwood HJ Jr. Expert Opin Ther Targets. 9(2):267-81, 2005年

【非特許文献2】Harwood HJ Jr. Curr Opin Investig Drugs. 5(3):283-289, 2004年

【非特許文献3】Abu-Elheiga L et al. J Biol Chem. 18;272(16):10669-10677 1997年

【特許文献1】国際公報第WO03/072197

【特許文献2】特開2006-131559

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は、ACCを阻害し、肥満症、高脂血症、糖尿病、糖尿病合併症、高血圧症、心不全、糖尿病性心筋症、メタボリックシンドロームおよびアテローム性動脈硬化症などの治療および予防に有用であり、さらに優れた薬効、特異性、体内動態、物性、低毒性など医薬品として望まれる特徴を有する含窒素飽和複素環化合物を提供することを課題とする。

40

【課題を解決するための手段】

【0007】

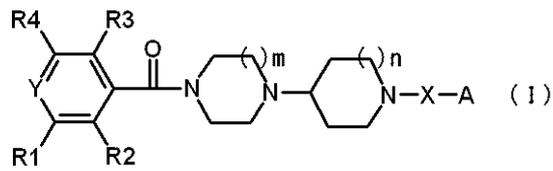
本発明者らは上記課題を達成すべく鋭意研究を行った結果、式(1)で表される含窒素飽和複素環化合物がACCを強く阻害する作用を有していることを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、式(I)

50

【 0 0 0 8 】

【 化 1 】



【 0 0 0 9 】

[ 式 中 、

Y は、 C H または N を示し、

R 1 及 び R 4 は、 同 一 又 は 異 な っ て 、

( 1 ) 置 換 さ れ て も 良 い ア リ ー ル

( こ こ で 、 置 換 さ れ て も 良 い ア リ ー ル と は 、

・ ハ ロ ゲ ン 原 子 、

・ ヒ ド ロ キ シ 、

・ ハ ロ ゲ ン 原 子 、 ヒ ド ロ キ シ 、 C 1 - C 6 ア ル コ キ シ 、 カ ル ボ キ シ 、 ジ メ チ ル ア ミ ノ 、 ア

リールで置換されても良い C 2 - C 7 ア ル コ キ シ カ ル ボ ニ ル 及 び - C O N R 5 R 6 ( 式 中

、 R 5 及 び R 6 は、 同 一 又 は 異 な っ て 、 水 素 原 子 、 " ハ ロ ゲ ン 原 子 、 ヒ ド ロ キ シ 及 び ア リ

ー ル か ら な る 群 か ら 選 ば れ る 一 つ 以 上 の 基 で 置 換 さ れ て も 良 い C 1 - C 6 ア ル キ ル " 、 若

し く は、 ハ ロ ゲ ン 原 子 又 は ヒ ド ロ キ シ で 置 換 さ れ て も 良 い ア リ ー ル を 示 す か、 R 5 及 び R

6 は、 隣 接 す る 窒 素 原 子 と 一 緒 に な っ て " C 1 - C 6 ア ル キ ル 、 C 1 - C 6 ア ル カ ノ イ ル

及 び オ キ ソ か ら な る 群 か ら 選 ば れ る 一 つ 以 上 の 基 で 置 換 さ れ て も 良 い 含 窒 素 飽 和 複 素 環 "

を 形 成 し て も 良 い 。 ) か ら な る 群 か ら 選 ば れ る 一 つ 以 上 の 基 で 置 換 さ れ て も 良 い C 1 - C

6 ア ル キ ル 、

・ ハ ロ ゲ ン 原 子 又 は ヒ ド ロ キ シ で 置 換 さ れ て も 良 い C 1 - C 6 ア ル コ キ シ 、

・ カ ル ボ キ シ 、

・ ホ ル ミ ル

・ シ ア ノ 、

・ ハ ロ ゲ ン 原 子 又 は ヒ ド ロ キ シ で 置 換 さ れ て も 良 い C 2 - C 6 ア ル カ ノ イ ル 、

・ ア リ ー ル で 置 換 さ れ て も 良 い C 2 - C 7 ア ル コ キ シ カ ル ボ ニ ル 、

・ - C O N R 7 R 8 ( 式 中 、 R 7 及 び R 8 は、 同 一 又 は 異 な っ て 、 水 素 原 子 、 " ハ ロ ゲ ン

原 子 、 ヒ ド ロ キ シ 及 び ア リ ー ル か ら な る 群 か ら 選 ば れ る 一 つ 以 上 の 基 で 置 換 さ れ て も 良 い

C 1 - C 6 ア ル キ ル " 、 若 し く は、 ハ ロ ゲ ン 原 子 又 は ヒ ド ロ キ シ で 置 換 さ れ て も 良 い ア リ

ー ル を 示 す か、 R 7 及 び R 8 は、 隣 接 す る 窒 素 原 子 と 一 緒 に な っ て " C 1 - C 6 ア ル キ ル 、

C 1 - C 6 ア ル カ ノ イ ル 及 び オ キ ソ か ら な る 群 か ら 選 ば れ る 一 つ 以 上 の 基 で 置 換 さ れ て

も 良 い 含 窒 素 飽 和 複 素 環 " を 形 成 し て も 良 い 。 ) 、

・ C 1 - C 6 ア ル キ ル 、 C 1 - C 6 ア ル カ ノ イ ル 、 ア リ ー ル で 置 換 さ れ て も 良 い C 2 - C

7 ア ル コ キ シ カ ル ボ ニ ル 、 - C O N R 9 R 1 0 ( 式 中 、 R 9 及 び R 1 0 は、 同 一 又 は 異 な

っ て 、 水 素 原 子 、 " ハ ロ ゲ ン 原 子 、 ヒ ド ロ キ シ 及 び ア リ ー ル か ら な る 群 か ら 選 ば れ る 一 つ

以 上 の 基 で 置 換 さ れ て も 良 い C 1 - C 6 ア ル キ ル " 、 若 し く は、 ハ ロ ゲ ン 原 子 又 は ヒ ド ロ

キ シ で 置 換 さ れ て も 良 い ア リ ー ル を 示 す か、 R 9 及 び R 1 0 は、 隣 接 す る 窒 素 原 子 と 一 緒

に な っ て " C 1 - C 6 ア ル キ ル 、 C 1 - C 6 ア ル カ ノ イ ル 及 び オ キ ソ か ら な る 群 か ら 選 ば

れ る 一 つ 以 上 の 基 で 置 換 さ れ て も 良 い 含 窒 素 飽 和 複 素 環 " を 形 成 し て も 良 い 。 ) 及 び C 1

- C 6 ア ル キ ル ス ル ホ ニ ル か ら な る 群 か ら 選 ば れ る 一 つ 以 上 の 基 で 置 換 さ れ て も 良 い ア ミ

ノ 、 並 び に

・ C 1 - C 6 ア ル キ ル ス ル ホ ニ ル

か ら な る 群 か ら 選 ば れ る 一 つ 以 上 の 基 で 置 換 さ れ て も 良 い ア リ ー ル を 示 す 。 ) 、

( 2 ) 式 ( I I )

【 0 0 1 0 】

10

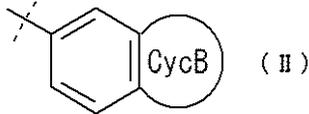
20

30

40

50

## 【化 2】



## 【0011】

(式中CycBは、炭素原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる二つ以上の原子と隣り合うベンゼン環の2つの炭素原子と共に形成される4 - 8員環の環構造を示し、該CycBは、

- ・ハロゲン原子、
- ・ヒドロキシ、
- ・ハロゲン原子、ヒドロキシ、C 1 - C 6アルコキシ、又はC 1 - C 6アルキルで置換されたアミノで置換されても良いC 1 - C 6アルキル、

- ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いC 1 - C 6アルコキシ、

- ・カルボキシ、

- ・シアノ、

- ・オキソ、

- ・C 1 - C 6アルカノイル、

- ・アリールで置換されても良いC 2 - C 7アルコキシカルボニル、

- ・ - CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> (式中、R<sub>11</sub>及びR<sub>12</sub>は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 1 - C 6アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R<sub>11</sub>及びR<sub>12</sub>は、隣接する窒素原子と一緒に" C 1 - C 6アルキル、C 1 - C 6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、

- ・C 1 - C 6アルキル、C 1 - C 6アルカノイル、アリールで置換されても良いC 2 - C 7アルコキシカルボニル、 - CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> (式中、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 1 - C 6アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、隣接する窒素原子と一緒に" C 1 - C 6アルキル、C 1 - C 6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)及びC 1 - C 6アルキルスルホニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、並びに

- ・C 1 - C 6アルキルスルホニル

- ・アリールスルホニル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和炭化水素環、不飽和炭化水素環、飽和複素環又は不飽和複素環を示す。)で表される縮合環、

## 【0012】

(3) 置換されても良いヘテロアリール

(ここで、置換されても良いヘテロアリールとは、

- ・ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 1 - C 6アルキル、並びに

- ・ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 2 - C 6アルカノイル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いヘテロアリールを示す。)、

(4) C 1 - C 6アルキル、若しくはオキソで置換されても良い飽和複素環又は部分不飽和複素環

(5) ヒドロキシで置換されても良いC 1 - C 6アルキル

10

20

30

40

50

(6) C5 - C6シクロアルケニル又はC5 - C6シクロアルキル

(7) C1 - C6アルコキシ

(8) オキソで置換されても良いC1 - C6アルキル及び - CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> (式中、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、同一又は異なって、水素原子、又はC1 - C6アルキルを示す。) からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノを示し、並びに、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、水素原子

ただし、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、隣接する炭素原子と一緒にあってベンゼン環を形成しても良く、並びにR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、隣接する炭素原子と一緒にあってベンゼン環を形成しても良く、

m及びnは、各々1又は2を示し、

Xは、CO又はSO<sub>2</sub>を示し、

【0013】

Aは、

(1) 置換されても良いC1 - C10アルキル

(ここで、置換されても良いC1 - C10アルキルとは、

・ハロゲン原子、

・ヒドロキシ、

・ハロゲン原子、ヒドロキシ、C1 - C6アルコキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1 - C6アルコキシ、

・ヒドロキシ、オキソ、C1 - C6アルキル及びC1 - C6アルコキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC3 - C15シクロアルキル、

・C5 - C6シクロアルケニル、

・カルボキシ、

・シアノ、

・オキソ、

・アリアルで置換されても良いC2 - C7アルコキシカルボニル、

・ - CONR<sub>15</sub>R<sub>16</sub> (式中、R<sub>15</sub>及びR<sub>16</sub>は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1 - C6アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R<sub>15</sub>及びR<sub>16</sub>は、隣接する窒素原子と一緒にあって"C1 - C6アルキル、C1 - C6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、

・C1 - C6アルキル、C1 - C6アルカノイル、アリアルで置換されても良いC2 - C7アルコキシカルボニル、 - CONR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> (式中、R<sub>17</sub>及びR<sub>18</sub>は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1 - C6アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R<sub>17</sub>及びR<sub>18</sub>は、隣接する窒素原子と一緒にあって"C1 - C6アルキル、C1 - C6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、C1 - C6アルキルスルホニル、アリアル、アリアルカルボニル及びヘテロアリアルカルボニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、

【0014】

・C1 - C6アルキルスルホニル、

・ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルで置換されても良いC1 - C6アルコキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアル、

・ハロゲン原子及びC1 - C6アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いヘテロアリアル、

・C1 - C6アルキル、C1 - C6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和複素環、

・C8 - C10部分不飽和炭化水素縮合環、並びに

10

20

30

40

50

・ハロゲン原子及びC 1 - C 6 アルカノイルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリーロキシ、  
からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 1 - C 10 アルキルを示す。  
)、

## 【0015】

(2) C 2 - C 10 アルケニル、  
(3) 置換されても良いC 3 - C 15 シクロアルキル  
(ここで、置換されても良いC 3 - C 15 シクロアルキルとは、  
・ハロゲン原子、  
・ヒドロキシ、  
・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いC 1 - C 6 アルキル、  
・C 1 - C 6 アルコキシ、  
・カルボキシ、  
・オキソ、  
・C 1 - C 6 アルカノイル、  
・アリールで置換されても良いC 2 - C 7 アルコキシカルボニル、  
・アリールカルボニル、及び  
・ハロゲン原子で置換されても良いアリール  
からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 3 - C 15 シクロアルキルを示す。)、

10

20

## 【0016】

(4) 置換されても良い飽和又は部分不飽和複素環  
(ここで、置換されても良い飽和又は部分不飽和複素環とは、  
・ハロゲン原子、  
・ヒドロキシ、  
・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いC 1 - C 6 アルキル、  
・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いC 1 - C 6 アルコキシ、  
・カルボキシ、  
・シアノ、  
・オキソ、  
・アリール、  
・ホルミル  
・ハロゲン原子及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 2 - C 6 アルカノイル、  
・ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ並びに「C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル、アリールで置換されても良いC 2 - C 7 アルコキシカルボニル、-CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> (式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、隣接する窒素原子と一緒に" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)及びC 1 - C 6 アルキルスルホニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ」からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 1 - C 6 アルカノイル、  
・C 4 - C 16 シクロアルキルカルボニル、  
・ハロゲン原子、ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ及びC 1 - C 6 アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリールカルボニル、

30

40

## 【0017】

・ハロゲン原子、ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ及びC 1 - C 6 アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いヘテロアリールカルボニル、

50

・アリアルで置換されても良いC 2 - C 7アルコシカルボニル、  
 ・ - CONR 2 1 R 2 2 (式中、R 2 1 及びR 2 2 は、同一又は異なって、水素原子、”  
 ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換され  
 ても良いC 1 - C 6アルキル”、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても  
 良いアリアルを示すか、R 2 1 及びR 2 2 は、隣接する窒素原子と一緒に” C 1 -  
 C 6アルキル、C 1 - C 6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基  
 で置換されても良い含窒素飽和複素環”を形成しても良い。)、  
 ・ハロゲン原子で置換されても良いC 1 - C 6アルキルスルホニル、及び  
 ・C 1 - C 6アルキルアミノスルホニル  
 からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和又は部分不飽和複素環を示  
 す。)、

10

## 【0018】

(5) 置換されても良いアリアル  
 (ここで、置換されても良いアリアルとは  
 ・ハロゲン原子、  
 ・ヒドロキシ、  
 ・ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換さ  
 れても良いC 1 - C 10アルキル、  
 ・ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換さ  
 れても良いC 1 - C 6アルコキシ、  
 ・カルボキシ、  
 ・シアノ、  
 ・ホルミル  
 ・ハロゲン原子で置換されても良いC 2 - C 6アルカノイル、  
 ・ヒドロキシ、C 1 - C 6アルコキシ及びC 1 - C 6アルカノイルオキシからなる群から  
 選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 2 - C 6アルカノイル、  
 ・アリアルで置換されても良いC 2 - C 7アルコシカルボニル、  
 ・ - CONR 2 3 R 2 4 (式中、R 2 3 及びR 2 4 は、同一又は異なって、水素原子、”  
 ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換され  
 ても良いC 1 - C 6アルキル”、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても  
 良いアリアルを示すか、R 2 3 及びR 2 4 は、隣接する窒素原子と一緒に” C 1 -  
 C 6アルキル、C 1 - C 6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基  
 で置換されても良い含窒素飽和複素環”を形成しても良い。)、

20

30

## 【0019】

・C 1 - C 6アルキル、C 1 - C 6アルカノイル、アリアルで置換されても良いC 2 - C  
 7アルコシカルボニル、 - CONR 2 5 R 2 6 (式中、R 2 5 及びR 2 6 は、同一又は  
 異なって、水素原子、” ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる  
 一つ以上の基で置換されても良いC 1 - C 6アルキル”、若しくは、ハロゲン原子又はヒ  
 ドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R 2 5 及びR 2 6 は、隣接する窒素原子  
 と一緒に” C 1 - C 6アルキル、C 1 - C 6アルカノイル及びオキソからなる群から  
 選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環”を形成しても良い。) 及  
 びC 1 - C 6アルキルスルホニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良  
 いアミノ、  
 ・ニトロ、  
 ・ハロゲン原子及びC 1 - C 6アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換され  
 ても良いアリアル、  
 ・アリアルカルボニル、  
 ・アリアルオキシ、  
 ・ヘテロアリアル、  
 ・C 1 - C 6アルキル、C 1 - C 6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ

40

50

以上の基で置換されても良い飽和複素環、並びに

・ C 1 - C 6 アルキルスルホニル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアルを示す。 )、

【 0 0 2 0 】

( 6 ) 置換されても良いヘテロアリアル

( ここで、置換されても良いヘテロアリアルとは、

・ ハロゲン原子、

・ ヒドロキシ、

・ ハロゲン原子、ヒドロキシ及び飽和複素環からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル、

・ ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ、

・ カルボキシ、

・ シアノ、

・ ニトロ、

・ C 1 - C 6 アルカノイル、

・ アリアルで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、

・ - CONR<sub>27</sub>R<sub>28</sub> (式中、R<sub>27</sub>及びR<sub>28</sub>は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R<sub>27</sub>及びR<sub>28</sub>は、隣接する窒素原子と一緒にして" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。 )、

【 0 0 2 1 】

・ C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル、アリアルで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、- CONR<sub>29</sub>R<sub>30</sub> (式中、R<sub>29</sub>及びR<sub>30</sub>は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R<sub>29</sub>及びR<sub>30</sub>は、隣接する窒素原子と一緒にして" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。 )、

・ C 1 - C 6 アルキルスルホニル、「ハロゲン原子、ヒドロキシ及びニトロ」からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアル、飽和複素環、並びにハロゲン原子で置換されても良いアリアルオキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、

・ ハロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアル、

・ ハロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアルオキシ、並びに

・ C 1 - C 6 アルキルスルホニル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いヘテロアリアルを示す。 )、

【 0 0 2 2 】

( 7 ) ハロゲン原子及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 8 - C 10 部分不飽和炭化水素縮合環、

( 8 ) 置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ

( ここで、置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシとは、

・ アリアル、又は

・ アリアルで置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ

で置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシを示す。 )、

( 9 ) 置換されても良いアリアルオキシ

( ここで、置換されても良いアリアルオキシとは、

10

20

30

40

50

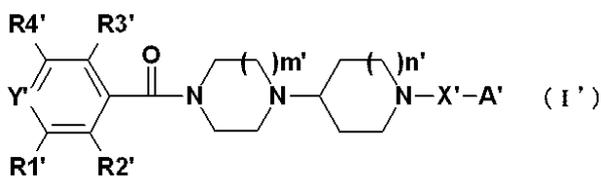
・ハロゲン原子で置換されても良いC 1 - C 6 アルキル、又は  
 ・アリールで置換されても良いC 2 - C 7 アルコキシカルボニル  
 で置換されても良いアリールオキシを示す。)、又は  
 ( 1 0 ) 置換されても良いアミノ  
 (ここで、置換されても良いアミノとは、  
 ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いC 1 - C 6 アルキル、及び  
 ・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリール  
 からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノを示す。)  
 を示す。]

で表される含窒素飽和複素環化合物もしくはその医薬上許容される塩又はそれらの水和物を提供することである。

本発明の他の態様は、式 ( I ' )

【 0 0 2 3 】

【化 3】



【 0 0 2 4 】

[式中、

Y ' は、C H または N を示し、

R 1 ' 及び R 4 ' は、同一又は異なって、

( 1 ) 置換されても良いアリール

(ここで、置換されても良いアリールとは、

・ハロゲン原子、  
 ・ヒドロキシ、

・ハロゲン原子、ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ、カルボキシ、アリールで置換されても良いC 2 - C 7 アルコキシカルボニル及び - C O N R 5 ' R 6 ' (式中、R 5 ' 及び R 6 ' は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R 5 ' 及び R 6 ' は、隣接する窒素原子と一緒に" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキシ"からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 1 - C 6 アルキル、

【 0 0 2 5 】

・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いC 1 - C 6 アルコキシ、

・カルボキシ、

・シアノ、

・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いC 2 - C 6 アルカノイル、

・アリールで置換されても良いC 2 - C 7 アルコキシカルボニル、

・ - C O N R 7 ' R 8 ' (式中、R 7 ' 及び R 8 ' は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R 7 ' 及び R 8 ' は、隣接する窒素原子と一緒に" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキシ"からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、

・C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル、アリールで置換されても良いC 2 - C 7 アルコキシカルボニル、- C O N R 9 ' R 1 0 ' (式中、R 9 ' 及び R 1 0 ' は、同一

10

20

30

40

50

又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 1 - C 6アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R 9'及びR 10'は、隣接する窒素原子と一緒に" C 1 - C 6アルキル、C 1 - C 6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)及びC 1 - C 6アルキルスルホニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、並びに

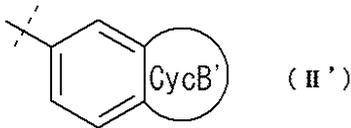
・C 1 - C 6アルキルスルホニル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリールを示す。)、

(2)式(II')

【0026】

【化4】



【0027】

(式中CycB'は、炭素原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる二つ以上の原子と隣り合うベンゼン環の2つの炭素原子と共に形成される4 - 8員環の環構造を示し、該CycB'は、

・ハロゲン原子、

・ヒドロキシ、

・ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されても良いC 1 - C 6アルキル、

・ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されても良いC 1 - C 6アルコキシ、

・カルボキシ、

・シアノ、

・オキソ、

・C 1 - C 6アルカノイル、

・アリールで置換されても良いC 2 - C 7アルコキシカルボニル、

・-CONR 11'R 12'(式中、R 11'及びR 12'は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 1 - C 6アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R 11'及びR 12'は、隣接する窒素原子と一緒に" C 1 - C 6アルキル、C 1 - C 6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、

【0028】

・C 1 - C 6アルキル、C 1 - C 6アルカノイル、アリールで置換されても良いC 2 - C 7アルコキシカルボニル、-CONR 13'R 14'(式中、R 13'及びR 14'は、

同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC 1 - C 6アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R 13'及びR 14'は、隣接する窒素原子と一緒に" C 1 - C 6アルキル、C 1 - C 6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)及びC 1 - C 6アルキルスルホニルなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、並びに

・C 1 - C 6アルキルスルホニル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和炭化水素環、不飽和炭化水素環、飽和複素環又は不飽和複素環を示す。)で表される縮合環、

(3)置換されても良いヘテロアリール

10

20

30

40

50

(ここで、置換されても良いヘテロアリアルとは、  
 ・ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い  
 C 1 - C 6 アルキル、並びに  
 ・ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い  
 C 2 - C 6 アルカノイル  
 からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いヘテロアリアルを示す。)、

【 0 0 2 9 】

( 4 ) ヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルキル、又は

( 5 ) C 1 - C 6 アルコキシを示し、

R 2 ' 及び R 3 ' は、

水素原子

ただし、R 1 ' 及び R 2 ' は、隣接する炭素原子と一緒にあってベンゼン環を形成しても  
 良く、並びに R 3 ' 及び R 4 ' は、隣接する炭素原子と一緒にあってベンゼン環を形成し  
 ても良く、

m ' 及び n ' は、各々 1 又は 2 を示し、

X ' は、C O 又は S O <sub>2</sub> を示し、

A ' は、

( 1 ) 置換されても良い C 1 - C 1 0 アルキル

(ここで、置換されても良い C 1 - C 1 0 アルキルとは、

・ハロゲン原子、

・ヒドロキシ、

・ハロゲン原子、ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ及びアリアルからなる群から選ばれ  
 る一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ、

・ヒドロキシ、オキソ、C 1 - C 6 アルキル及び C 1 - C 6 アルコキシからなる群から選  
 ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 3 - C 1 5 シクロアルキル、

・C 5 - C 6 シクロアルケニル、

・カルボキシ、

・シアノ、

・オキソ、

・アリアルで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、

・ - C O N R 1 5 ' R 1 6 ' (式中、R 1 5 ' 及び R 1 6 ' は、同一又は異なって、水素  
 原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で  
 置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換  
 されても良いアリアルを示すか、R 1 5 ' 及び R 1 6 ' は、隣接する窒素原子と一緒にな  
 って" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる  
 一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、

・C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル、アリアルで置換されても良い C 2 - C  
 7 アルコキシカルボニル、- C O N R 1 7 ' R 1 8 ' (式中、R 1 7 ' 及び R 1 8 ' は、  
 同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から  
 選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原  
 子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R 1 7 ' 及び R 1 8 ' は、隣接  
 する窒素原子と一緒にあって" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソ  
 からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成し  
 ても良い。)、C 1 - C 6 アルキルスルホニル、アリアル、アリアルカルボニル及びヘテロ  
 アリアルカルボニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、

・C 1 - C 6 アルキルスルホニル、

・ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルで置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシから  
 なる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアル、

・ハロゲン原子及び C 1 - C 6 アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換され  
 ても良いヘテロアリアル、

10

20

30

40

50

・ C 1 - C 6 アルキル、 C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和複素環、  
 ・ C 8 - C 10 部分不飽和炭化水素縮合環、並びに  
 ・ ハロゲン原子及び C 1 - C 6 アルカノイルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリーロキシ、  
 からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 10 アルキルを示す。  
 )、

## 【 0 0 3 0 】

( 2 ) C 2 - C 10 アルケニル、  
 ( 3 ) 置換されても良い C 3 - C 15 シクロアルキル 10  
 (ここで、置換されても良い C 3 - C 15 シクロアルキルとは、  
 ・ ハロゲン原子、  
 ・ ヒドロキシ、  
 ・ ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルキル、  
 ・ C 1 - C 6 アルコキシ、  
 ・ カルボキシ、  
 ・ オキソ、  
 ・ C 1 - C 6 アルカノイル、  
 ・ アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、  
 ・ アリールカルボニル、及び 20  
 ・ ハロゲン原子で置換されても良いアリール  
 からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 3 - C 15 シクロアルキルを示す。 )、

## 【 0 0 3 1 】

( 4 ) 置換されても良い飽和又は部分不飽和複素環  
 (ここで、置換されても良い飽和又は部分不飽和複素環とは、  
 ・ ハロゲン原子、  
 ・ ヒドロキシ、  
 ・ ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルキル、  
 ・ ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ、 30  
 ・ カルボキシ、  
 ・ シアノ、  
 ・ オキソ、  
 ・ アリール、  
 ・ ホルミル  
 ・ ハロゲン原子及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 2 - C 6 アルカノイル、  
 ・ ヒドロキシ、 C 1 - C 6 アルコキシ並びに「 C 1 - C 6 アルキル、 C 1 - C 6 アルカノイル、アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、 - CONR<sup>19</sup> ' R<sup>20</sup> ' (式中、 R<sup>19</sup> ' 及び R<sup>20</sup> ' は、同一又は異なって、水素原子、 " ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル "、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、 R<sup>19</sup> ' 及び R<sup>20</sup> ' は、隣接する窒素原子と一緒に " C 1 - C 6 アルキル、 C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環 " を形成しても良い。 ) 及び C 1 - C 6 アルキルスルホニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ」からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルカノイル、  
 ・ C 4 - C 16 シクロアルキルカルボニル、  
 ・ ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C 1 - C 6 アルコキシ及び C 1 - C 6 アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリールカルボニル、 50

・ハロゲン原子、ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ及び C 1 - C 6 アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いヘテロアリールカルボニル、  
 ・アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、  
 ・ - CONR 2 1 ' R 2 2 ' (式中、R 2 1 ' 及び R 2 2 ' は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R 2 1 ' 及び R 2 2 ' は、隣接する窒素原子と一緒にあって" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、  
 ・ハロゲン原子で置換されても良い C 1 - C 6 アルキルスルホニル、及び  
 ・ C 1 - C 6 アルキルアミノスルホニル  
 からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和又は部分不飽和複素環を示す。)、

10

## 【 0 0 3 2 】

( 5 ) 置換されても良いアリール

(ここで、置換されても良いアリールとは

・ハロゲン原子、  
 ・ヒドロキシ、  
 ・ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 1 0 アルキル、  
 ・ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルコキシ、  
 ・カルボキシ、  
 ・シアノ、  
 ・ホルミル  
 ・ハロゲン原子で置換されても良い C 2 - C 6 アルカノイル、  
 ・ヒドロキシ、C 1 - C 6 アルコキシ及び C 1 - C 6 アルカノイルオキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルカノイル、  
 ・アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、  
 ・ - CONR 2 3 ' R 2 4 ' (式中、R 2 3 ' 及び R 2 4 ' は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R 2 3 ' 及び R 2 4 ' は、隣接する窒素原子と一緒にあって" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、  
 ・ C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル、アリールで置換されても良い C 2 - C 7 アルコキシカルボニル、 - CONR 2 5 ' R 2 6 ' (式中、R 2 5 ' 及び R 2 6 ' は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリールからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い C 1 - C 6 アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリールを示すか、R 2 5 ' 及び R 2 6 ' は、隣接する窒素原子と一緒にあって" C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)及び C 1 - C 6 アルキルスルホニルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、

20

30

40

## 【 0 0 3 3 】

・ニトロ、  
 ・ハロゲン原子及び C 1 - C 6 アルキルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリール、  
 ・アリールカルボニル、  
 ・アリールオキシ、

50

・ヘテロアリアル、  
 ・C1-C6アルキル、C1-C6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い飽和複素環、並びに

・C1-C6アルキルスルホニル  
 からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアルを示す。)、

【0034】

(6) 置換されても良いヘテロアリアル

(ここで、置換されても良いヘテロアリアルとは、

・ハロゲン原子、

・ヒドロキシ、

・ハロゲン原子、ヒドロキシ及び飽和複素環からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1-C6アルキル、

・ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されても良いC1-C6アルコキシ、

・カルボキシ、

・シアノ、

・ニトロ、

・C1-C6アルカノイル、

・アリアルで置換されても良いC2-C7アルコキシカルボニル、

・-CONR<sup>27'</sup>R<sup>28'</sup>(式中、R<sup>27'</sup>及びR<sup>28'</sup>は、同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1-C6アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R<sup>27'</sup>及びR<sup>28'</sup>は、隣接する窒素原子と一緒にあって"C1-C6アルキル、C1-C6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成しても良い。)、

【0035】

・C1-C6アルキル、C1-C6アルカノイル、アリアルで置換されても良いC2-C7アルコキシカルボニル、-CONR<sup>29'</sup>R<sup>30'</sup>(式中、R<sup>29'</sup>及びR<sup>30'</sup>は、

同一又は異なって、水素原子、"ハロゲン原子、ヒドロキシ及びアリアルからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC1-C6アルキル"、若しくは、ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリアルを示すか、R<sup>29'</sup>及びR<sup>30'</sup>は、隣接する窒素原子と一緒にあって"C1-C6アルキル、C1-C6アルカノイル及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良い含窒素飽和複素環"を形成して

も良い。)、C1-C6アルキルスルホニル、「ハロゲン原子、ヒドロキシ及びニトロ」からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアル、飽和複素環、並びにハロゲン原子で置換されても良いアリアルオキシからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノ、

・ハロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアル、

・ハロゲン原子及びニトロ基からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアリアルオキシ、並びに

・C1-C6アルキルスルホニル

からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いヘテロアリアルを示す。)、

【0036】

(7) ハロゲン原子及びオキソからなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いC8-C10部分不飽和炭化水素縮合環、

(8) 置換されても良いC1-C6アルコキシ

(ここで、置換されても良いC1-C6アルコキシとは、

・アリアル、又は

・アリアルで置換されても良いC1-C6アルコキシ

で置換されても良いC1-C6アルコキシを示す。)、

10

20

30

40

50

( 9 ) 置換されても良いアリールオキシ

(ここで、置換されても良いアリールオキシとは、

・ハロゲン原子で置換されても良いC 1 - C 6 アルキル、又は  
・アリールで置換されても良いC 2 - C 7 アルコキシカルボニル  
で置換されても良いアリールオキシを示す。)、又は

( 10 ) 置換されても良いアミノ

(ここで、置換されても良いアミノとは、

・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いC 1 - C 6 アルキル、及び  
・ハロゲン原子又はヒドロキシで置換されても良いアリール  
からなる群から選ばれる一つ以上の基で置換されても良いアミノを示す。)

10

を示す。]で表される含窒素飽和複素環化合物もしくはその医薬上許容される塩又はそれらの水和物を提供することである。

【発明の効果】

【0037】

本発明の化合物は優れたACC阻害作用が確認された。

【発明を実施するための最良の形態】

【0038】

以下に本発明を詳細に説明するが、例示されたものに特に限定されない。

【0039】

アリールとは、フェニル又はナフチルなどのアリール基を意味する。

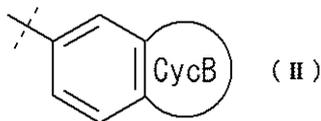
20

【0040】

下記式(II)又は(II')

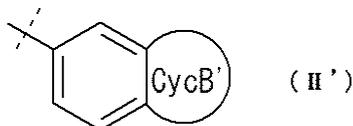
【0041】

【化5】



【0042】

【化6】



30

【0043】

で表される縮合環において、CycB又はCycB'は、炭素原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる二つ以上の原子と隣り合うベンゼン環の2つの炭素原子と共に形成される4 - 8員環の環構造を示し、式(II)又は(II')で表される縮合環とは、インダニル、テトラヒドロナフチル、インデニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリル、キナゾリニル、ベンゾピラニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサジニル、インドリニル、イソインドリニル、ベンズイミダゾリニル又はベンズオキサゾリニルなどの縮合環基を意味する。

40

【0044】

R 1、R 1'、R 4、R 4'、A及びA'で示されるヘテロアリールとは、ピリジル、ピリミジル、ピラゾリルピロリル、フリル、チエニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミ

50

ダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル又はトリアゾリルなどのヘテロアリアル基を意味する。

## 【0045】

R 1、R 1'、R 4、R 4'、A 及び A' で示されるヘテロアリアル以外のヘテロアリアルとは、前記ヘテロアリアルに加え、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリル、キナゾリニル、ベンゾピラニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサジニル、インドリニル、イソインドリニル、ベンズイミダゾリニル、ベンズオキサゾリニル又はカルバゾリジルなどのヘテロアリアル基を意味する。

10

## 【0046】

C 1 - C 6 アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ペンチル又はヘキシルなどの炭素数 1 - 6 個の直鎖又は分枝状のアルキル基を意味する。

## 【0047】

C 1 - C 10 アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1 - メチルブチル、2 - メチルブチル、1 - エチルプロピル、ヘキシル、ヘブチル、1 - エチルペンチル、1 - プロピルブチル、オクチル、2, 5, 5 - トリメチルペンチル、ノニル又はデシルなどの炭素数 1 - 10 個の直鎖又は分枝状のアルキル基を意味する。

20

## 【0048】

C 2 - C 10 アルケニルとは、ビニル、アリル、プロペニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、ヘキセニル又は 2, 6 - ジメチル - 5 - ヘブテニルなどの炭素数 2 - 10 個の直鎖又は分枝状のアルケニル基を意味する。

## 【0049】

C 1 - C 6 アルコキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert - ブトキシ、シクロプロピルメトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ又はシクロヘキシルオキシなどの炭素数 1 - 6 個の直鎖又は分枝状のアルコキシ基を意味する。

30

## 【0050】

C 3 - C 15 シクロアルキルとは、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、シクロヘブチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2, 2, 1]ヘブチル、ビスシクロ[2, 2, 2]オクチル、アダマンチル又はシクロドデシルなどの炭素数 3 - 15 個のシクロアルキル基を意味する。

## 【0051】

C 5 - C 6 シクロアルキルとは、シクロペンチル又はシクロヘキシルを意味する。

## 【0052】

C 5 - C 6 シクロアルケニルとは、シクロペンテニル又はシクロヘキセニルを意味する。

40

## 【0053】

飽和複素環とは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、ジオキサニル、イミダゾリニル、チアゾリニル、イソチアゾリジニル、チアジナニル、ジアゼパニル、ジオキサラニルなどの飽和複素環基を意味する。

## 【0054】

飽和又は部分不飽和複素環とは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラ

50

ジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、イミダゾリニル、チアゾリニル、イソチアゾリジニル、チアジナニル、ジアゼパニル、ジオキサニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、1, 3 - オキサゾジニル、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン、ピラゾリジニル又はオキサビシクロ [ 2, 2, 1 ] ヘプチルなどの飽和又は部分不飽和複素環基を意味する。

## 【 0 0 5 5 】

C 8 - C 1 0 部分不飽和炭化水素縮合環とは、ベンゾシクロブチル、インダニル、インデニル又はテトラヒドロナフチルなどの炭素数 8 - 1 0 個の部分的に不飽和結合を持つ炭化水素縮合環基を意味する。

10

## 【 0 0 5 6 】

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

## 【 0 0 5 7 】

C 1 - C 6 アルカノイルとは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル又はヘキサノイルなどの炭素数 1 - 6 個の直鎖又は分枝状のアルカノイル基を意味する。

## 【 0 0 5 8 】

C 2 - C 6 アルカノイルとは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル又はヘキサノイルなどの炭素数 2 - 6 個の直鎖又は分枝状のアルカノイル基を意味する。

20

C 1 - C 6 アルカノイルオキシとは、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ又はヘキサノイルオキシなどの、前記「C 1 - C 6 アルカノイル」と酸素原子が結合した基を意味する。

## 【 0 0 5 9 】

アリールオキシとは、フェノキシなどの、前記「アリール」と酸素原子が結合した基を意味する。

## 【 0 0 6 0 】

C 2 - C 7 アルコキシカルボニルとは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなどの、前記「C 1 - C 6 アルコキシ」とカルボニルが結合した基を意味する。

30

## 【 0 0 6 1 】

アリールカルボニルとは、ベンゾイルなどの、前記「アリール」とカルボニルが結合した基を意味する。

## 【 0 0 6 2 】

ヘテロアリールカルボニルとは、ピコリニル、ニコチニル、イソニコチニル、フロイル又はイソオキサゾールカルボニルなどの、前記「ヘテロアリール」とカルボニルが結合した基を意味する。

40

## 【 0 0 6 3 】

C 4 - C 1 6 シクロアルキルカルボニルとは、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル又はシクロヘキシルカルボニルなどの、前記「C 3 - C 1 5 シクロアルキル」とカルボニルが結合した基を意味する。

## 【 0 0 6 4 】

含窒素飽和複素環とは、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニルなどの含窒素飽和複素環基を意味する。

## 【 0 0 6 5 】

例えば - C O N R 5 R 6 は、アミノカルボニル、モノメチルアミノカルボニル、モノエチルアミノカルボニル、モノイソプロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル

50

、ジエチルアミノカルボニル、ジイソプロピルアミノカルボニル、ジフェニルアミノカルボニル、N-フェニル-N-メチルアミノカルボニル、1-ピペリジノカルボニル又は4-モルホリノカルボニルなどの基を意味し、R又はR'における番号が異なった、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>又は-CONR<sup>7</sup>'R<sup>8</sup>'などについても同意義である。

【0066】

C1-C6アルキルスルホニルとは、メタンスルホニル又はエタンスルホニルなどの、前記「C1-C6アルキル」とスルホニルが結合した基を意味する。

【0067】

C1-C6アルキルアミノスルホニルとは、モノメチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、モノエチルアミノスルホニル又はジエチルアミノスルホニルなどの、1つ以上の前記「C1-C6アルキル」で置換されたアミノとスルホニルが結合した基を意味する。

10

【0068】

アリールスルホニルとは、ベンゼンスルホニル・p-トルエンスルホニルなどの、前記「アリール」とスルホニルが結合した基を意味する。

【0069】

本発明において、医薬上許容される塩とは、鉱酸、有機酸又はアミノ酸等との塩が挙げられ、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、乳酸、安息香酸、リンゴ酸、ニコチン酸、シュウ酸、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、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸又は硫酸との塩を挙げることができる。

20

【0070】

本発明において、水和物とは、本発明化合物又はその塩の医薬上許容される水和物である。本発明化合物およびその塩は、大気にさらされ、又は再結晶することなどにより、水分を吸収し、吸着水がつく場合や水和物となる場合がある。本発明化合物には、そのような水和物をも含む。

【0071】

本発明化合物の一部が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体として存在する場合があるが、これらも本発明化合物として包含されるとともに、これらの混合物をも含む。

30

【0072】

本発明化合物は、一つ以上の同位元素で標識されていてもよい。ここで、同位元素とは、例えば、<sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>125</sup>I等が挙げられる。医薬品開発において、放射性同位元素により標識化した化合物を試験する際には、その入手、扱いやすさ、検出法から、<sup>3</sup>H又は<sup>14</sup>Cにより標識化された化合物であることが好ましい。

【0073】

本発明化合物の合成は、化学の分野において自体公知の方法もしくはそれに類似する一つ又は二つ以上のプロセスを経る方法を用いて可能である。このような方法としては、例えば、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版 アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989年刊、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) ブイシーエイチ パブリッシャーズ (VCH Publishers Inc.) 1989年刊、ペプチド合成の基礎と実験丸善株式会社刊 1985年、などに記載の方法等が挙げられる。

40

【0074】

本発明化合物の合成において、出発原料または中間体等に含まれる官能基の適当な保護及び脱保護の方法は、当業者に周知の方法、例えば、プロテクティング グループス イ

50

ン オーガニック シンセシス (Protecting Groups in Organic Synthesis) ジョン・ウィリー アンド サンズ (John Wiley and Sons 社) 1989 年刊等に記載の方法に準じて実施することができる。

【0075】

本発明化合物の一般的な製造法をスキーム 1 および 2 に示すが、下記製造法は実施例の大部分を占める化合物の一般的製造法例を示すものであり、製造法を限定するものではない。スキーム 1 および 2 以外の方法を用いることでも本発明化合物が製造できることは、実施例の部において記されている。

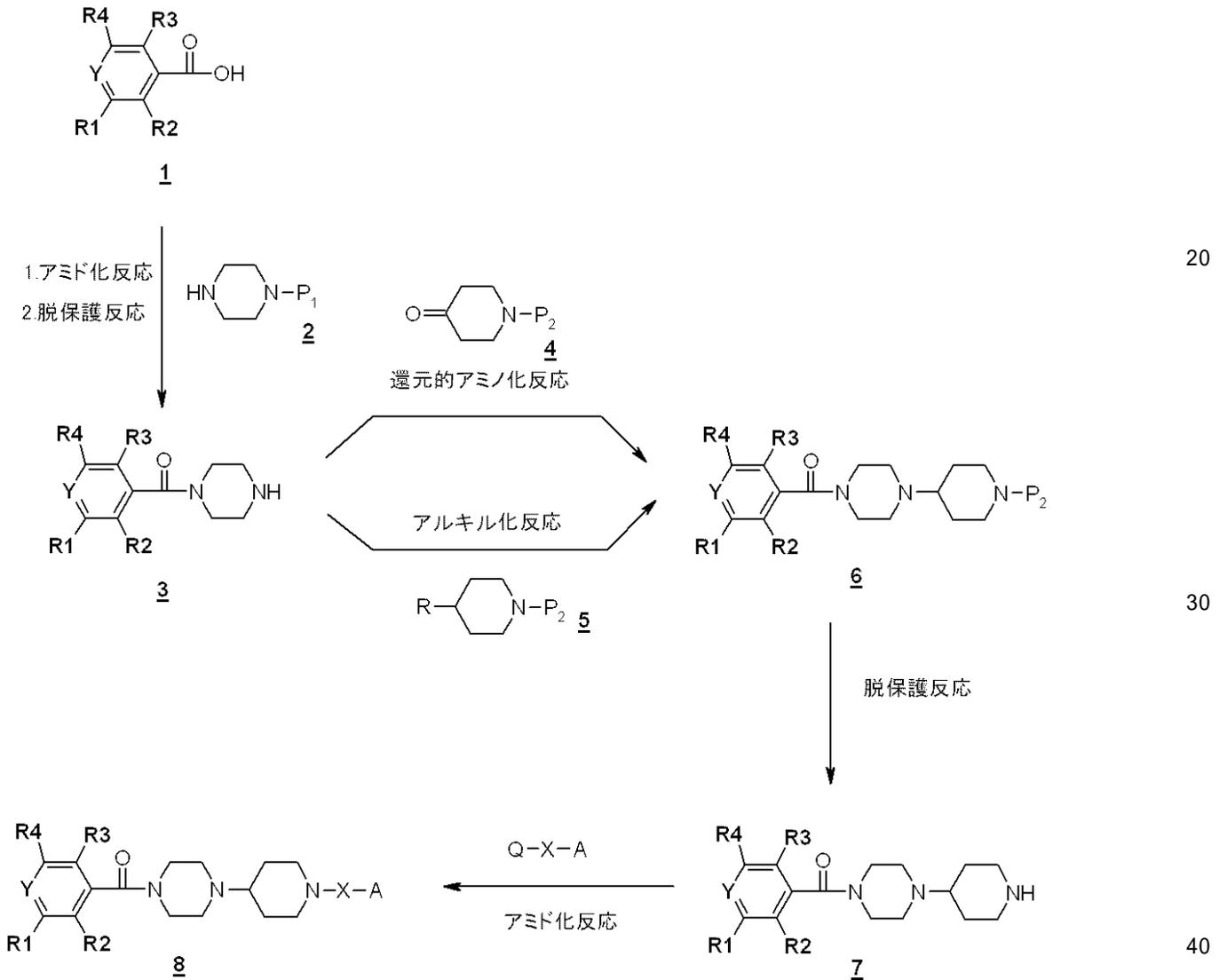
【0076】

スキーム 1 : 化合物 (1) から化合物 (8) へ変換する工程を示す。

10

【0077】

【化 7】



20

30

40

【0078】

スキーム 1

(式中、R1、R2、R3、R4、m、n、X、Y、及びAはそれぞれ前記と同意義である。P1およびP2はアミノ基の保護基を示す。Rは、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニル基、p-トルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基などの脱離基を示し、Qは、ハロゲン原子、水酸基を示す。)

化合物 (1) は、市販化合物、公知化合物又は当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて入手容易な化合物より合成した化合物として入手できる。

50

## 【 0 0 7 9 】

化合物 ( 3 ) の製造方法：化合物 ( 1 ) と化合物 ( 2 ) を用いた「アミド化反応」、引き続き保護基 P 1 の「脱保護反応」を行うことにより化合物 ( 3 ) を得ることができる。

## 【 0 0 8 0 】

「アミド化反応」としては、例えば、( i ) 0 - 6 0 の温度で、ジクロロメタン又はクロロホルム等の不活性溶媒中、トリエチルアミン若しくは N , N - ジイソプロピルエチルアミン等の適当な塩基存在下又は非存在下、N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド ( D C C ) 、 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( E D C ・ H C l ) 、ベンゾトリアゾ - 1 - イルオキシトリス ( ジメチルアミノ ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート ( B O P ) 、 3 - ( ジエトキシホスホリルオキシ ) - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアジン - 4 ( 3 H ) - オン ( D E P E T ) 、 O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルロニウム ヘキサフルオロホスフェート ( H B T U ) 、ジフェニルホスホリルアジド又はカルボニルイミダゾール等の縮合剤を用いたアミド化反応、( ii ) 0 - 6 0 の温度で、ジクロロメタン又はクロロホルム等の不活性溶媒中、トリエチルアミン若しくは N , N - ジイソプロピルエチルアミン等の適当な塩基存在下又は非存在下、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル又はピバロイルクロリド等を用いた混合酸無水物経由のアミド化反応、( iii ) 化合物 ( 1 ) を、ベンゼン又はトルエン等の不活性溶媒中、N , N - ジメチルホルムアミド存在下又は非存在下、塩化チオニル又はオキサリルクロリド若しくは三塩化リン又は五塩化リン等と反応させて相当する酸塩化物を得た後に、0 - 6 0 の温度で、ジクロロメタン又はクロロホルム等の不活性溶媒中、トリエチルアミン若しくは N , N - ジイソプロピルエチルアミン等の適当な塩基存在下又は非存在下、化合物 ( 2 ) と反応させるアミド化反応が挙げられる。

10

20

## 【 0 0 8 1 】

縮合剤を用いるアミド化反応を行う際、必要に応じて 1 - ヒドロキシスクシンイミド ( H O S u ) 又は 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( H O B t ) 等の添加剤を使用することができる。縮合剤を用いるアミド化反応において、その条件が、室温下、クロロホルム溶媒中、H O B t 存在下、E D C ・ H C l を用いる方法が好ましい。

## 【 0 0 8 2 】

酸塩化物を用いるアミド化反応においては、トルエン溶媒中、N , N - ジメチルホルムアミド触媒量存在下、オキサリルクロリドを用いて得た酸塩化物と化合物 ( 2 ) を、室温下、クロロホルム溶媒中、トリエチルアミン存在下、反応させる条件が好ましい。

30

## 【 0 0 8 3 】

「脱保護反応」としては、例えば、( i ) 保護基 P 1 がベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基又はベンズヒドリル ( ジフェニルメチル ) 基である場合、0 - 8 0 の温度で、不活性溶媒中、酸存在下又は非存在下、パラジウム - 活性炭素又はロジウム - 活性炭素を触媒量用いた加水素分解反応により除去する方法を挙げることができ、( ii ) 特に保護基 P 1 がベンジルオキシカルボニル基の場合には、0 - 6 0 の温度で、酢酸中、臭化水素を反応させ除去する方法、( iii ) 保護基 P 1 が t e r t - ブトキシカルボニル基である場合、0 - 6 0 の温度で、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、酢酸エチル又は 1 , 4 - ジオキサン等の不活性溶媒中若しくは無溶媒で、トリフルオロ酢酸、4 M 塩酸 - 酢酸エチル又は 4 M 塩酸 - ジオキサンを反応させることにより除去する方法が挙げられる。

40

## 【 0 0 8 4 】

特に、化合物 ( 2 ) において、保護基 P 1 を有さないアミンである化合物を用いた場合においては、前述の「アミド化反応」を用いることにより、直接、化合物 ( 3 ) を得ることができる。

## 【 0 0 8 5 】

化合物 ( 6 ) の製造方法：化合物 ( 3 ) と化合物 ( 4 ) を用いた「還元的アミノ化反応」、又は化合物 ( 3 ) と化合物 ( 5 ) を用いた「アルキル化反応」を行うことにより化合

50

物(6)を得ることができる。

【0086】

「還元的アミノ化反応」としては、例えば、0 - 50 の温度で、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン、メタノール、エタノール又はN, N - ジメチルホルムアミド等の反応不活性溶媒中、酸存在下又は非存在化、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム又は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等の還元剤を用いた反応が挙げられる。

水素化シアノホウ素ナトリウムを用いる還元的アミノ化反応において、チタニウム テトライソプロポキシドを添加することもできる。

還元的アミノ化反応において、その条件が、クロロホルム溶媒中、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを用いる方法が好ましい。

10

【0087】

「アルキル化反応」としては、例えば、化合物(3)と脱離基Rを持つ化合物(5)を、25 - 140 での温度で、N, N - ジメチルホルムアミド又はN - メチルピロリジノン等の不活性溶媒中で反応させる方法が挙げられる。

【0088】

化合物(7)の製造方法：化合物(6)の保護基P2の「脱保護反応」を行うことにより化合物(7)を得ることができる。ここで、「脱保護反応」とは、前述の化合物(3)を得るための「脱保護反応」と同様の反応が挙げられる。

【0089】

化合物(8)の製造方法：化合物(7)とQ - X - Aで示される化合物を用いた「アミド化反応」を行うことにより化合物(8)を得ることができる。Q - X - Aで示される化合物は、市販化合物もしくは公知化合物より合成した化合物のことである。ここで、「アミド化反応」とは、前述の「アミド化反応」と同様の反応が挙げられる。

20

【0090】

スキーム2：化合物(2)から化合物(13)へ変換する工程を示す。

【0091】



カップリング反応とは、例えば、60 - 160 の温度で、1, 2 - ジメトキシエタン、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド又は1, 4 - ジオキサン等の不活性溶媒中、パラジウム触媒と塩基存在下、各化合物(1)、(3)、(6)、(7)、(8)又は(13)とアリールホウ素化合物又はビニルホウ素化合物を反応させる方法が挙げられる。反応は、マイクロウェーブを用いることもできる。

【0097】

カップリング反応に用いるパラジウム触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)アセテート又は[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(1:1)等の当業者に公知のパラジウム触媒が挙げられる。また、塩基存在下、酢酸パラジウム(II)又はパラジウム - 活性炭素とトリフェニルホスフィンを用いて系中でパラジウム(0)触媒を発生させて反応に用いることもできる。

10

【0098】

カップリング反応に用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム又はリン酸三カリウム等が好ましい。

【0099】

カップリング反応に用いるアリールホウ素化合物としては、前記記載の「置換されても良いアリール」とホウ素が結合した化合物であり、例えば、フェニルボロン酸が挙げられ、ビニルホウ素化合物としては、前記記載の「置換されても良いC2 - C10アルケニル」の2重結合上炭素とホウ素が結合した化合物であり、例えば、ビニルボロン酸が挙げられ、アリールスズ化合物としては、前記記載の「置換されても良いアリール」とスズが結合した化合物であり、例えば、トリブチルフェニルスズが挙げられ、ヘテロアリールスズ化合物としては、前記記載の「ヘテロアリール」とスズが結合した化合物で、例えば、トリブチル(2 - ピリジル)スズが挙げられ、ビニルスズ化合物としては、「置換されても良いC2 - C6アルケニル」の2重結合上炭素とスズが結合した化合物であり、例えば、トリブチルビニルスズが挙げられる。

20

【0100】

本発明化合物の一般的製造法の記載における室温とは、0 - 40 を意味し、反応時間は0.1 - 24時間である。

30

【0101】

本発明化合物の一般的製造法の記載における塩基、酸及び不活性溶媒について、さらに具体的に記載するが、以下の例示に限定されない。また、使用できる単離手法についても具体的に記載する。

【0102】

「塩基」とは、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のC1 - 6アルコキシド(ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert - ブトキシド等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等)、アルカリ金属の炭酸水素塩(炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属とのリン酸塩などの無機塩基(リン酸三カリウム等)、アミン類(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン等)、塩基性複素環化合物(ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、DBU(1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス - 7 - エン)、DBN(1, 5 - ジアザビシクロ[4.3.0]ノン - 5 - エン)、イミ

40

50

ダゾール、2,6-ルチジン等)が挙げられる。

【0103】

「酸」とは、例えば、無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等)、有機酸(p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸等)が挙げられる。

【0104】

「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭素系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒、炭化水素系溶媒、エステル系溶媒、アルコール系溶媒、スルホキッド系溶媒、水が挙げられ、これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

ニトリル系溶媒としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルが用いられる。アミド系溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンが挙げられる。ハロゲン化炭素系溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素が挙げられる。エーテル系溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンが挙げられる。芳香族系溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンが挙げられる。炭化水素系溶媒としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンが挙げられる。エステル系溶媒としては、例えば、酢酸エチル、ギ酸エチルが挙げられる。アルコール系溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、エチレングリコールが挙げられる。スルホキッド系溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキッドが挙げられる。

【0105】

上記製造法により得られた化合物(I)又は(I')は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーによって単離精製することができる。

【0106】

本発明化合物の一般的製造における化合物が用いることができる保護基を以下に記載するがその例示に限定されず、他にも適当に選択することができる。

【0107】

アミノ基の保護基としては、例えば、ペプチド合成時に一般的に用いられるC1-C6アシル基(ホルミル、アセチル、プロピオニル等)、C2-C12アルコキシカルボニル基(メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメチレノキシカルボニル等)、アリールカルボニル基(ベンゾイル等)、トリチル基、フタロイル基、N,N-ジメチルアミノメチレン基、置換シリル基(トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル等)、C2-C6アルケニル基(1-アリル等)が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C1-C6アルコキシ基(メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)及びニトロ基から選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0108】

カルボキシ基の保護基としては、例えば、C1-C6アルキル基(メチル、エチル、tert-ブチル等)、C7-C20アラルキル基(ベンジル、トリチル等)、フェニル基、置換シリル基(トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル等)、C2-C6アルケニル基(1-アリル等)が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C1-C6アルコキシ基(メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)及びニトロ基から選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0109】

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、C1-C6アルキル基(メチル、エチル、t

10

20

30

40

50

tert-ブチル等)、C7-C20アラルキル基(ベンジル、トリチル等)、フェニル基、置換シリル基(トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル等)、C2-C6アルケニル基(1-アリル等)、C1-C6アシル基(ホルミル、アセチル、プロピオニル等)、C2-C12アルコキシカルボニル基(メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチレノキシカルボニル等)、アリアルカルボニル基(ベンゾイル等)、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C1-C6アルコキシ基(メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)、ニトロ基から選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

10

**【0110】**

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール(1,3-ジオキサン、1,3-ジオキサラン等)、非環状アセタール(ジ-C1-C6アルキルアセタール(ジメチルアセタール、ジエチルアセタール等))が挙げられる。

**【0111】**

本発明化合物を医薬として用いるためには、固形組成物、液体組成物及びその他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適なものを選択することができる。本発明の医薬は、本発明化合物に薬学的に許容される賦形剤を配合して製造することができる。具体的には、常用の賦形剤、結合剤、被覆剤、接着剤、糖衣剤、乳化剤、分散剤、崩壊剤、pH調整剤、溶剤又は溶解補助剤などを添加し、常用の製剤技術によって、錠剤、トローチ剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏剤、懸濁剤、乳化剤、液剤、シロップ剤、坐剤、吸入剤又は注射剤などに調整することができる。

20

**【0112】**

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01~1000mg/kg体重、好ましくは0.05~300mg/kg体重、さらに好ましくは0.1~100mg/kg体重であり、この量を1日1回または数回に分けて投与するのが望ましい。

**【0113】**

本発明化合物は、肥満症、高脂血症(例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等)、糖尿病(例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等)、糖尿病合併症、高血圧症、心不全、糖尿病性心筋症、メタボリックシンドローム若しくはアテローム性動脈硬化症の予防又は治療剤として用いることができる。

30

**【0114】**

例えば糖尿病またはメタボリックシンドロームの予防または治療において、本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減などを目的として、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、抗血栓剤などの薬剤(以下、併用薬剤と略記する)と組み合わせる用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01~100重量部用いればよい。

40

**【0115】**

なお、糖尿病治療剤としては、例えばインスリン製剤(例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤;大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤;インスリン亜鉛;プロタミンインスリン亜鉛;インスリンのフラグメ

50

ントまたは誘導体(例、INS-1等)、経口インスリン製剤)、インスリン抵抗性改善剤(例、ピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは塩酸塩)、ロシグリタゾンまたはその塩(好ましくはマレイン酸塩)、リボグリタゾン(Rivoglitazone)(CS-011)(R-119702)、シボグリタザール(Sipoglitazar)(TAK-654)、メタグリダセン(Metaglidasen)(MBX-102)、ナベグリタザール(Naveglitazar)(LY-519818)、MX-6054、バラグリタゾン(Balaglitazone)(NN-2344)、T-131(AMG131))、PPAR<sub>α</sub>アゴニスト、PPAR<sub>α/β</sub>アンタゴニスト、PPAR<sub>γ</sub>/デュアルアゴニスト、α-グルコシダーゼ阻害剤(例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート)、ピグアナイド剤(例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩(例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩))、インスリン分泌促進剤[スルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等)、レバグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物]、GPR40アゴニスト、GPR40アンタゴニスト、GLP-1受容体アゴニスト[例、GLP-1、GLP-1MR剤、リラグルチド(Liraglutide)(NN-2211)、Exenatide(AC-2993)(exendin-4)、Exenatide LAR、BIM51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>、CJC-1131、AVE0010、GSK-716155]、アミンアゴニスト(例、プラムリンチド)、フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤(例、パナジン酸ナトリウム)、ジペプチジルペプチダーゼI/V阻害剤(例、WO02/038541に記載の化合物、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、ビルダグリプチン(Vildagliptin)(LAF-237)、P93/01、シタグリプチン(Sitagliptin)(MK-431)、サクサグリプチン(Saxagliptin)(BMS-477118)、SYR-322、MP-513、T-6666、GRC-8200等)、α3アゴニスト(例、AJ-9677、AZ40140等)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ阻害剤)、SGLT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例、WO04/014931、WO04/089967、WO06/073197に記載の化合物、T-1095、Sergliflozin(GSK-869682)、GSK-189075、KGT-1251、KGT-1681、KGA-2727、BMS-512148、AVE2268、SAR7226等)、11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、WO06051662に記載の化合物、BVT-3498、INCB13739)、GPR119アゴニスト(例、PSN-632408、APD-668)、アディポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬(例、AS-2868)、AMPK活性化薬、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬(例、RO-28-1675)、膵リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット、ATL-962)、DGLAT-1阻害薬が挙げられる。

#### 【0116】

糖尿病性合併症治療剤としては、例えばアルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT-112)、神経栄養因子およびその増加薬(例、NGF、NT-3、BDNF、ニューロトロフィン産生・分泌促進剤)、神経再生促進薬(例、Y-128)、PKC阻害剤(例、ルボキシスタウリンメシレート(ruboxistaurin mesylate; LY-333531))、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロマイド(ALT766)、ALT-711、EXO-226、ピリドリン(Pyridorin)、ピリドキサミン)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン)、ソマトスタチン受容体作動薬(例、BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレー

ディングキナーゼ - 1 (ASK - 1) 阻害薬が挙げられる。

【0117】

抗高脂血症剤としては、例えばスタチン系化合物（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩））、スクアレン合成酵素阻害剤（例、TAK - 475）、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート）、ACAT阻害剤（例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe)）、陰イオン交換樹脂（例、コレステラミン）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)）、イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(-oryzanol)）、CETP阻害薬（例、Torcetrapib、JTT - 705、JTT - 302、FM - VP4等）、コレステロール吸収抑制薬（例、エゼチミブ(Ezetimibe)等）が上げられる。

10

【0118】

降圧剤としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、アジルザルタン(TAK - 536)）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン）、カリウムチャンネル開口薬（例、レブクロマカリム、L - 27152、AL0671、NIP - 121）、クロニジンが挙げられる。

20

【0119】

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス；MCH受容体拮抗薬（例、WO06/035967に記載の化合物、SB - 568849；SNAP - 7941、T - 226296）；ニューロペプチドY拮抗薬（例、CP - 422935）；カンナビノイド受容体拮抗薬（例、リモナバント(Rimonabant)(SR - 141716)、SR - 147778)；グレリン拮抗薬；11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT - 3498、INCB13739））、膵リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、ATL - 962）、DGAT - 1阻害薬、3アゴニスト（例、AJ - 9677、AZ40140）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子））、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL - 15849）、摂食抑制薬（例、P - 57）が挙げられる。

30

【0120】

利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン）、チアジド系薬剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド）、抗アルドステロン製剤（例、スピロラクトン、トリアムテレン）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド）、クロルベンゼンスルホンアミド系薬剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミドが挙げられる。

40

【0121】

抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)、AVE - 5026）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウムなど）、抗トロンピン薬（例、アルガトロバン(argatroban)、キシメラガトラン(Ximelagatran)、ダビガトラン(Dabigatran)、Odiparcil、Lepirudin、bivali

50

rudin、Desirudin、ART-123、Idraparinux、SR-123781、AZD-0837、MCC-977、TGN-255、TGN-167、RWJ-58436、LB-30870、MPC-0920、Pegmusirudin、Org-426751等)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラゼ(alteplase)、ナテプラゼ(nateplase)、モンテプラゼ(montepase)、パミテプラゼ(pamiteplase)等)、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など)、抗Xa阻害薬(例、Fondaparinux、BAY-59-7939、DU-176b、YM-150、SR-126517、Apixaban、Razaxaban、LY-517717、MLN-102、Octaparine、Otamixaban、EMD-503982、TC-10、CS-3030、AVE-3247、GSK-813893、KFA-1982等)、血漿中カルボキシペプチターゼB(または活性型thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor [TAFIa]としても知られている)阻害薬(例、AZD-9684、EF-6265、MN-462)などが挙げられる。

#### 【0122】

本発明は、以下の参考例、実施例、実験例および製剤例によって、更に詳細に説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

#### 【0123】

NMR(核磁気共鳴)スペクトルは、室温にて、200MHz(GEMINI 2000/200, Varian Instruments) 300MHz(INOVA 300, Varian Instruments) 600MHz(JEOL JNM-ECA 600, 日本電子)にて測定した。測定溶媒には、重クロロホルム( $\text{CDCl}_3$ )、重ジメチルスルホキシド( $\text{DMSO-d}_6$ )、重メタノール( $\text{MeOH-d}_4$ )、重アセトニトリル( $\text{acetonitrile-d}_3$ )、重水( $\text{D}_2\text{O}$ )等の重水素溶媒を用いた。本明細書中の化学シフト値は、内部標準物質(テトラメチルシラン)に対するparts per million( )値で示した。

#### 【0124】

化合物(I)又は(I')のようなアミド回転異性体をもつ化合物は、通常、複雑なNMRスペクトルを与えることが当業者において周知の事実となっている。そのため、本実施例化合物が与えるNMRスペクトルの解析は困難を伴う場合がある。本来ならば不完全であるかもしれないが、本実施例中では、通常のNMR測定を行い、得られたNMRスペクトルのうち、読み取ることのできるシグナルを与えた化合物のスペクトルのみについて、そのシグナルの形状と化学シフト値を記載する。

#### 【0125】

質量スペクトルは、micromass Platform-LC mass spectrometer(EI:電子イオン化法)または島津LCMS-2010EV(EI:電子スプレーイオン化法/APCI:大気圧イオン化法 Dual)にて測定した。

#### 【0126】

反応はTLC(Silica gel 60, F254;メルク社製)を用いて進行度を測定した。

#### 【0127】

シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、関東化学「シリカゲル60」もしくは「シリカゲル60N」、富士シリシア化学「クロマトレックスNH」を用いた。特に断りがない限り、関東化学「シリカゲル60N」を使用した。

生成物をプレパラティブ TLC にて精製を行った際は、メルク シリカゲル 60、1 mm、F 254 を使用した。

【0128】

本参考例、実施例中において、マイクロウェーブを用いた反応は、Biotage 社製 Initiator Sixty<sup>TM</sup> を用いた。

【0129】

参考例 1 tert-ブチル-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート

2,6-ジフェニルイソニコチン酸(25.25g, 92mmol)のクロロホルム(含アミレン)(100ml)懸濁液にチオニルクロライド(41ml, 551mmol)を加え、加熱還流下、3時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、2,6-ジフェニルイソニコチン酸クロリドを得た。得られた2,6-ジフェニルイソニコチン酸クロリドのクロロホルム(含アミレン)(100ml)懸濁液を、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(17.1g, 92mmol)とトリエチルアミン(13ml, 92mmol)のクロロホルム(含アミレン)溶液(100ml)に氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して表題化合物(38.84g, 87mmol, 95%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.47 (s, 9 H), 3.38 - 3.49 (m, 4 H), 3.53 - 3.63 (m, 2 H), 3.76 - 3.87 (m, 2 H), 7.42 - 7.56 (m, 6 H), 7.66 (s, 2 H), 8.11 - 8.18 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+): 444.3[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 2 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

tert-ブチル-4-(2,6-ジフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(38.84g, 87mmol)のメタノール(200ml)溶液に、4M塩酸-酢酸エチル溶液(100ml)を加え、室温で13時間攪拌した。氷冷下、反応系に3M水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、表題化合物を含む粗生成物(28.79g, 96%)を得た。これ以上の精製をせずに次の工程に使用した。

【0130】

参考例 3 tert-ブチル 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン(28.79g, 83mmol)のクロロホルム(含アミレン)溶液(200ml)に1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン(16.70g, 83mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。続いて水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(35.53g, 167mmol)を加え、室温で7時間攪拌した。反応終了後、3M水酸化ナトリウムを加え、反応液をアルカリ性とし、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)を通し、表題化合物を含む粗生成物(44.27g, quant)を得た。粗生成物はこれ以上の精製をせずに次の工程に使用した。

【0131】

参考例 4 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-ピペリジン-4-イルピペラジン

tert-ブチル 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(26.19g, 49mmol)のメタノール(140ml)溶液に、4M塩酸-酢酸エチル溶液(70ml)を加え、室温で16時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去後、残渣にジエチルエーテル(150ml)を加えて攪拌し、析出した塩酸塩をろ別した。この塩酸塩のクロロホルム懸濁液に2M水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、水層を分離した。さらに有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、表題化合物(18.48g, 87%)を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.37 - 1.47 (m, 2 H), 1.80 (s, 2 H), 2.37 - 2.44 (m,

1 H), 2.53 (s, 2 H), 2.55 - 2.62 (m, 2 H), 2.68 - 2.72 (m, 2 H), 3.15 (s, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 7.43 - 7.54 (m, 6 H), 7.66 (s, 2 H), 8.13 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 427.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0132】

参考例 5 8-ベンゾイル-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

4-ピペリドンエチレンケタール(11.3g, 78.9mmol)とトリエチルアミン(13.2ml, 94.7mmol)のクロロホルム(含アミレン)(200ml)溶液に、ベンゾイルクロリド(13.3g, 94.7mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を1M水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、表題化合物を含む粗生成物(24.07g, quant.)をこれ以上の精製をせずに次の工程に使用した。

10

MS ESI (+) : 248.2[M+H]<sup>+</sup>, 270.1[M+Na]<sup>+</sup>.

参考例 6 1-ベンゾイルピペリジン-4-オン

8-ベンゾイル-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを含む混合物(24g)の水/エタノール(1:2)(150ml)溶液にp-トルエンスルホン酸1水和物(1.52g, 8.0mmol)を加え、加熱還流下、3時間反応を行った。反応溶媒を減圧留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)で精製し、表題化合物(11.5g, 56.6mmol)を無色油状物として得た。

20

MS ESI (+) : 204.1[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI (-) : 202.0[M-H]<sup>-</sup>.

【0133】

参考例 7 tert-ブチル 4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

1-ベンゾイルピペリジン-4-オン(11.5g, 56.6mmol)と1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(10.6g, 57mmol)のクロロホルム(含アミレン)(143ml)溶液に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(24g, 113.2mmol)を加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、3M水酸化ナトリウムを加え、反応液をアルカリ性とした。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)で精製して表題化合物(14.83g, 39.7mmol, 70%)を無色油状物として得た。

30

MS ESI (+) : 374.3[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 8 1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン

tert-ブチル 4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートのメタノール(200ml)溶液に、4M塩酸-酢酸エチル溶液(40ml)を加え、室温で2日間攪拌した。減圧下、溶媒を留去後、残渣に3M水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)で精製して表題化合物(9.68g, 36.06mmol, 91%)を淡黄色油状物として得た。

40

MS ESI (+) : 274.1[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 9 4-{{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-2-クロロキノリン

2,6-ジフェニルイソニコチン酸の代わりに2-クロロキノリン-4-カルボン酸、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンの代わりに1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジンを使用する以外は、実質的に参考例1と同様の反応を実施し、表題化合物(1.79g, 0.39mmol, 78%)を得た。

【0134】

参考例 10 1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロイソニコチノイル)ピペラジン

50

2,6-ジクロロイソニコチン酸のトルエン (2.0ml) 懸濁液にオキサリルクロリド (2.0ml, 1 0.5mmol) と N, N - ジメチルホルムアミド (1滴) を加え、90 ° で4時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、2,6-ジクロロイソニコチン酸クロリドを得た。上記操作にて得られた2,6-ジクロロイソニコチン酸クロリドのクロロホルム (含アミレン) (17ml) 懸濁液を、1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン (1.0g, 3.66mmol) とトリエチルアミン (0.61 ml, 4.4mmol) のクロロホルム (含アミレン) (37ml) 溶液に氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (1.6g, 3.58mmol, 98%) を淡黄色アモルファスとして得た。

MS ESI (+) : 447[M+H]<sup>+</sup>, 469[M+Na]<sup>+</sup>.

10

## 【 0 1 3 5 】

参考例 1 1 tert-ブチル 4-(2,6-ジクロロイソニコチノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート

2,6-ジフェニルイソニコチン酸の代わりに2,6-ジクロロイソニコチン酸を使用する以外は、実質的に参考例 1 と同様に反応を実施して表題化合物 (28.4g, 78.9mmol, quant.) を茶色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.46 - 1.48 (s, 9 H), 3.25 - 3.60 (m, 6 H), 3.64 - 3.81 (m, 2 H), 7.24 (s, 2 H).

参考例 1 2 1-(2,6-ジクロロイソニコチノイル)ピペラジン

tert-ブチル - 4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル 4-(2,6-ジクロロイソニコチノイル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用する以外は、実質的に参考例 2 と同様に反応を実施して表題化合物 (16.9g, 65.0mmol, 83%) を淡茶色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.78 - 3.01 (m, 4 H), 3.32 (dd, J=4.83, 3.96 Hz, 2 H), 3.72 (t, J=4.83 Hz, 2 H), 7.24 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 260.1[M]<sup>+</sup>.

## 【 0 1 3 6 】

参考例 1 3 tert-ブチル 4-[4-(2,6-ジクロロイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジンの代わりに1-(2,6-ジクロロイソニコチノイル)ピペラジンを使用する以外は、実質的に参考例 3 と同様に反応を実施して表題化合物 (26.9g, 60mmol, 99%) を淡黄色アモルファスとして得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.51 (m, 11 H), 1.76 (d, J=11.92 Hz, 2 H), 2.45 (tt, J=11.35, 3.44 Hz, 1 H), 2.49 - 2.56 (m, 2 H), 2.60 - 2.79 (m, 4 H), 3.32 - 3.38 (m, 2 H), 3.70 - 3.79 (m, 2 H), 4.03 - 4.26 (m, 2 H), 7.24 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 443.3[M]<sup>+</sup>.

参考例 1 4 1-(2,6-ジクロロイソニコチノイル)-4-ピペリジン-4-イルピペラジン

tert-ブチル-4-(2,6-ジフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル 4-[4-(2,6-ジクロロイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートを使用する以外は、実質的に参考例 2 と同様に反応を実施して表題化合物 (20.6g, 59.9mmol, 99%) を淡黄色アモルファスとして得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.44 (ddd, J=24.19, 12.04, 4.13 Hz, 2 H), 1.77 - 1.83 (m, 2 H), 2.23 (br. s., 2 H), 2.42 (tt, J=11.46, 3.67 Hz, 1 H), 2.53 (t, J=4.81 Hz, 2 H), 2.61 (dt, J=12.21, 2.41 Hz, 2 H), 3.15 - 3.20 (m, 2 H), 3.35 (t, J=4.58 Hz, 2 H), 3.76 (t, J=4.36 Hz, 2 H), 7.24 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 343.1[M]<sup>+</sup>.

参考例 1 5 1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジクロロイソニコチノイル)ピペラジン

4-ピペリドンエチレンケタールの代わりに1-(2,6-ジクロロイソニコチノイル)-4-ピペリジン-4-イルピペラジン、ベンゾイルクロリドの代わりに1-アセチルピペリジン-4-カルボ

50

ン酸クロリド塩酸塩を使用する以外は実質的に参考例 5 と同様に反応を実施して、表題化合物(1.51g, 3.0mmol, 30%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 496.1[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 16 1-(2,6-ジクロロイソニコチノイル)-4-{1-[(4-メトキシシクロヘキシル)カルボニル]-4-イル}ピペラジン

4-ピペリドンエチレンケタールの代わりに1-(2,6-ジクロロイソニコチノイル)-4-ピペリジン-4-イルピペラジン、ベンゾイルクロリドの代わりに4-メトキシシクロヘキサノールカルボン酸を使用する以外は実質的に参考例 5 と同様に反応を実施して、表題化合物(1.89g, 3.9mmol, 39%)を無色アモルファスとして得た。

【0137】

参考例 17 tert-ブチル 4-[(2-フェニルキノリン-4-イル)カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシレート

2,6-ジフェニルイソニコチン酸の代わりに2-フェニルキノリン-4-カルボン酸を使用する以外は、実質的に参考例 1 と同様に反応を実施して表題化合物(5.7g, quant)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.45 (s, 9 H), 3.14 - 3.42 (m, 4 H), 3.54 - 3.71 (m, 2 H), 3.80 - 3.93 (m, 1 H), 3.94 - 4.07 (m, 1 H), 7.44 - 7.62 (m, 4 H), 7.73 - 7.84 (m, 3 H), 8.11 - 8.26 (m, 3 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 418.3[M+H]<sup>+</sup>, 440.3[M+Na]<sup>+</sup>.

参考例 18 2-フェニル-4-(ピペラジン-1-イルカルボニル)キノリン

tert-ブチル-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル 4-[(2-フェニルキノリン-4-イル)カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシレートを使用する以外は、実質的に参考例 2 と同様に反応を実施して、表題化合物を含む粗生成物(4.3g, quant.)として得た。これ以上の精製をせずに次の工程に使用した。

MS ESI/APCI Dual (+) : 318.2[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual (-) : 317.0[M-H]<sup>-</sup>.

【0138】

参考例 19 tert-ブチル 4-{4-[(2-フェニルキノリン-4-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート

1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジンの代わりに2-フェニル-4-(ピペラジン-1-イルカルボニル)キノリンを使用する以外は、実質的に参考例 3 と同様に反応を実施して表題化合物(5.4g, 10.8mmol, 79%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.30 - 1.48 (m, 11 H), 1.69 - 1.88 (m, 2 H), 2.32 - 2.51 (m, 3 H), 2.61 - 2.81 (m, 4 H), 3.18 - 3.28 (m, 2 H), 3.76 - 4.24 (m, 4 H), 7.45 - 7.61 (m, 4 H), 7.73 - 7.85 (m, 3 H), 8.13 - 8.24 (m, 3 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 501.3[M+H]<sup>+</sup>, 523.3[M+Na]<sup>+</sup>.

参考例 20 2-フェニル-4-[(4-ピペリジン-4-イルピペラジン-1-イル)カルボニル]キノリン

tert-ブチル 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル 4-{4-[(2-フェニルキノリン-4-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシレートを使用する以外は、実質的に参考例 4 と同様に反応を実施して表題化合物(4.20g, 10.49mmol, 97%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.29 - 1.46 (m, 2 H), 1.71 - 1.84 (m, 2 H), 2.31 - 2.49 (m, 3 H), 2.50 - 2.64 (m, 2 H), 2.68 - 2.81 (m, 2 H), 3.07 - 3.18 (m, 2 H), 3.19 - 3.27 (m, 2 H), 3.85 - 4.08 (m, 2 H), 7.43 - 7.61 (m, 4 H), 7.72 - 7.84 (m, 3 H), 8.11 - 8.24 (m, 3 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 401.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0139】

参考例 21 8-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ

10

20

30

40

50

ン

1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン(4.48g, 31.3mmol)のクロロホルム(含アミレン)(78ml)溶液にトリエチルアミン(3.17g, 31.3mmol)と4-モルホリニルカルボニルクロリド(4.40g, 31.3mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を水にあげ、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物(8.43g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.67 - 1.74 (m, 4 H), 3.25 (t,  $J=4.82$  Hz, 4 H), 3.32 - 3.40 (m, 4 H), 3.69 (t,  $J=4.66$  Hz, 4 H), 3.98 (s, 4 H).

MS ESI(+): 257.1[M+H]<sup>+</sup>, 279[M+Na]<sup>+</sup>.

参考例 2 2 1-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-オン

8-ベンゾイル-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカンの代わりに8-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカンを使用する以外は、実質的に参考例6と同様の反応を実施して、表題化合物(4.28g, 20.2mmol, 64%)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.50 (t,  $J=6.22$  Hz, 4 H), 3.32 - 3.37 (m, 4 H), 3.56 (dd,  $J=6.37, 6.06$  Hz, 4 H), 3.69 - 3.75 (m, 4 H).

MS ESI(-): 211[M-H]<sup>-</sup>.

【0140】

参考例 2 3 tert-ブチル 4-[1-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート

1-ベンゾイルピペリジン-4-オンの代わりに1-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-オンを使用する以外は、実質的に参考例7と同様の反応を実施して、表題化合物(5.5g, 14.4mmol, 72%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.38 - 1.50 (m, 11 H), 1.76 - 1.86 (m, 2 H), 2.36 - 2.58 (m, 5 H), 2.70 - 2.83 (m, 2 H), 3.24 (dd,  $J=4.97, 4.51$  Hz, 4 H), 3.42 (t,  $J=4.66$  Hz, 4 H), 3.68 (dd,  $J=4.97, 4.51$  Hz, 4 H), 3.71 - 3.80 (m, 2 H).

MS ESI(+): 383.3[M+H]<sup>+</sup>, 405.3[M+Na]<sup>+</sup>.

参考例 2 4 4-[(4-ピペラジン-1-イルピペリジン-1-イル)カルボニル]モルホリン tert-ブチル 4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル 4-[1-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレートを使用する以外は、実質的に参考例8と同様の反応を実施して、表題化合物(3.07g, 10.9mmol, 76%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.39 - 1.55 (m, 2 H), 1.78 - 1.89 (m, 2 H), 1.92 - 1.98 (m, 1 H), 2.37 (tt,  $J=11.37, 3.69, 3.57$  Hz, 1 H), 2.55 (t,  $J=4.82$  Hz, 2 H), 2.70 - 2.82 (m, 4H), 2.87 - 2.93 (m, 4 H), 3.24 (t,  $J=4.82$  Hz, 4 H), 3.68 (dd,  $J=4.97, 4.66$  Hz, 3 H), 3.71 - 3.81 (m, 2 H).

MS ESI(+): 283.2[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 2 5 8-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン

ベンゾイルクロリドに1-アセチル-4-ピペリジンカルボン酸クロリドを使用する以外は実質的に参考例5と同様の反応を実施して、表題化合物(9.56g, 32.2mmol, 92%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.61 - 1.77 (m, 7 H), 1.78 - 1.90 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.64 - 2.81 (m, 2 H), 3.07 - 3.16 (m, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 2 H), 3.64 - 3.76 (m, 2 H), 3.85 - 3.92 (m, 1 H), 3.95 - 4.03 (m, 4 H), 4.54 - 4.64 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual (+): 297.0[M+H]<sup>+</sup>, 318.9[M+Na]<sup>+</sup>.

【0141】

参考例 2 6 1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-オン

8-ベンゾイル-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカンの代わりに8-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカンを使用する以外は実質

10

20

30

40

50

的に参考例 6 と同様の反応を実施して、表題化合物(7.94g, 31.4mmol, 100%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.66 - 1.82 (m, 4 H), 1.83 - 1.94 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.46 - 2.57 (m, 4 H), 2.67 - 2.76 (m, 1 H), 2.77 - 2.86 (m, 1 H), 3.08 - 3.20 (m, 1 H), 3.78 - 3.97 (m, 4 H), 4.59 - 4.65 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 252.9[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 27 tert-ブチル 4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-カルボキシレート

1-ベンゾイルピペリジン-4-オンの代わりに1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-オンを使用する以外は実質的に参考例 7 と同様の反応を実施して、表題化合物(9.50g, 22.5mmol, 72%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.32 - 1.49 (m, 11 H), 1.60 - 1.77 (m, 4 H), 1.77 - 1.95 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.44 - 2.62 (m, 5 H), 2.65 - 2.78 (m, 2 H), 3.00 - 3.16 (m, 2 H), 3.38 - 3.47 (m, 4 H), 3.83 - 3.99 (m, 2 H), 4.53 - 4.69 (m, 2 H)

MS ESI/APCI Dual (+) : 423.2[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 4 2 】

参考例 28 1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

tert-ブチル 4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル 4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-カルボキシレートを使用する以外は実質的に参考例 8 と同様の反応を実施して、表題化合物(6.72g, 20.8mmol, 93%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.32 - 1.50 (m, 2 H), 1.58 - 1.98 (m, 8 H), 2.10 (s, 3 H), 2.40 - 2.62 (m, 6 H), 2.64 - 2.78 (m, 2 H), 2.87 - 2.95 (m, 3 H), 3.00 - 3.15 (m, 2 H), 3.83 - 3.99 (m, 2 H), 4.52 - 4.70 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 323.0[M+H]<sup>+</sup>, 345.1[M+Na]<sup>+</sup>.

参考例 29 tert-ブチル 4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

WO03/072197パンフレットに記載の方法でアントラセン-9-カルボン酸クロリドを合成し、これを使用して実質的に参考例 1 と同様の反応を実施して、表題化合物を含む粗生成物(33.08g)を淡茶色固体として得た。

MS ESI(+): 444.3[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 30 1-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン

tert-ブチル-4-(2,6-ジフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル 4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用する以外は実質的に参考例 2 と同様に反応を実施して、表題化合物(14.6g, 50.3mmol, 90%)を淡茶色固体として得た。

MS ESI(+): 291.1[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 31 tert-ブチル 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジンの代わりに1-(9-アントリルカルボニル)ピペラジンを使用する以外は、実質的に参考例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(10.3g, quant.)を淡茶色油状物質として得た。

MS ESI(+): 474.3 [M+H]<sup>+</sup>, 496.3[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 32 1-(9-アントリルカルボニル)-4-ピペリジン-4-イルピペラジン

tert-ブチル 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートを使用する以外は、実質的に参考例 4 と同様に反応を実施して、表題化合物(5.88g, 15.74mmol, 79%)を淡茶色固体として得た。

MS ESI(+): 427.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【0143】

参考例 3 3 tert-ブチル 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]アゼパン-1-カルボキシレート

1 - Boc-4-ピペリドンの代わりに4 - オキサゼパン - 1 - カルボン酸tert-ブチルエステルを使用する以外は、実質的に参考例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物を含む粗成生物(2.9g)を茶色油状物質として得た。

MS ESI(+): 488.2 [M+H]<sup>+</sup>.

参考例 3 4 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]アゼパン

tert-ブチル 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]アゼパン-1-カルボキシレートを使用する以外は、実質的に参考例 4 と同様に反応を実施して、表題化合物を含む粗成生物(1.8g)を茶色油状物質として得た。

MS ESI(+): 388.3 [M+H]<sup>+</sup>.

参考例 3 5 2-メトキシ-6-フェニルイソニコチン酸

アルゴン雰囲気下、2-クロロ-6-メトキシイソニコチン酸(188mg, 1.0mmol)、フェニルボロン酸(122mg, 1.0mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(12mg, 0.050mmol)、炭酸ナトリウム(233mg, 2.2mmol)のジメトキシエタン/水/エタノール(7:3:2, 2ml)懸濁液を、マイクロウェーブ照射下150 で15分間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液で中和後、クロロホルムで抽出した。水層に1M塩酸水溶液を加えpH1~2に調整後、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、濃縮し、表題化合物(194mg, 0.85mmol, 85%)を淡赤色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.01 (s, 3 H), 7.43 - 7.57 (m, 4 H), 7.90 (d, J=1.09Hz, 1 H), 8.09 - 8.18 (m, 2 H).

MS ESI(-): 228.0[M-H]<sup>-</sup>.

【0144】

参考例 3 6 2-クロロ-6-フェニルイソニコチン酸

アルゴン雰囲気下、2,6-ジクロロフェニルイソニコチン酸(1.15g, 6.0mmol)、フェニルボロン酸(693mg, 5.7mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(348mg, 0.03mmol)、炭酸ナトリウム(1.40g, 13.2mmol)のエタノール/ジメトキシエタン/水(3:2:1, 1.5ml)懸濁液を、マイクロウェーブ照射下150 で20分間撹拌した。反応液にクロロホルムを加え、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物を含む粗生成物(540mg)を無色固体として得た。

MS ESI(+): 234.1[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 3 7 1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-(2-クロロ-6-フェニルイソニコチノイル)ピペラジン

2-クロロ-6-フェニルイソニコチン酸を含む粗生成物(500mg, 2.14mmol)のトルエン(2.0ml)溶液に、オキサリルクロリド(2.0ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加え、90 で4時間撹拌した。減圧下、溶媒を留去し、2-クロロ-6-フェニルイソニコチン酸クロリドを得た。

得られた2-クロロ-6-フェニルイソニコチン酸クロリドを、1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン(参考例 8)(585mg, 2.14mmol)とトリエチルアミン(260mg, 2.57mmol)のクロロホルム(含アミレン)(22ml)溶液に加え、室温で1時間撹拌した。反応液を1M水酸化ナトリウム水溶液にあけ、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)で精製し、表題化合物と1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン(実施例 4 6)との4:

1 混合物 (1.17g) を淡黄色アモルファスとして得た。

MS ESI(+): 489.2[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 4 5 】

参考例 3 8 1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-フェニルイソニコチノイル)ピペラジン

1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジンの代わりに1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジンを使用する以外は、実質的に参考例 3 7 と同様に反応を実施して表題化合物と1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジクロロイソニコチノイル)ピペラジンとの 2 : 1 混合物 (361mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

MS ESI(+): 538.2[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 3 9 1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-フェニルイソニコチノイル)ピペラジン

Helvetica Chim. Acta., 118, 1033, 1955. 記載の方法に従い2-クロロ-6-フェニルイソニコチン酸クロリドを得た。得られた2-クロロ-6-フェニルイソニコチン酸クロリド (6.7g) を、1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン (参考例 2 8) (7.42 g, 23.0mmol) とトリエチルアミン (6.4ml, 46.0mmol) のクロロホルム (含アミレン) (230ml) 溶液に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を1M水酸化ナトリウム水溶液にあげ、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (4.49g, 8.34mmol, 47%) を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.46 (m, 2 H), 1.57 - 1.75 (m, 3 H), 1.76 - 1.94 (m, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.45 - 2.61 (m, 4 H), 2.61 - 2.75 (m, 4 H), 3.01 - 3.14 (m, 2 H), 3.36 - 3.44 (m, 2 H), 3.74 - 3.83 (m, 2 H), 3.83 - 3.90 (m, 1 H), 3.91 - 4.00 (m, 1 H), 4.50 - 4.60 (m, 1 H), 4.61 - 4.70 (m, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.43 - 7.50 (m, 3 H), 7.60 (s, 1 H), 7.95 - 8.01 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+): 538.3[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 4 0 1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-(4-メチルフェニル)イソニコチノイル)ピペラジン

2-クロロ-6-(4-メチルフェニル)イソニコチン酸クロリドと1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン (参考例 2 8) を用い参考例 3 9 と実質的に同様の反応を実施し、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.47 (m, 2 H), 1.59 - 1.75 (m, 3 H), 1.76 - 1.94 (m, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.46 - 2.60 (m, 4 H), 2.61 - 2.75 (m, 4 H), 3.00 - 3.14 (m, 2 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 3.74 - 3.83 (m, 2 H), 3.84 - 3.90 (m, 1 H), 3.92 - 3.99 (m, 1 H), 4.52 - 4.60 (m, 1 H), 4.61 - 4.68 (m, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.25 - 7.29 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.86 - 7.91 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+): 552.3[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 4 6 】

参考例 4 1

1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-(1H-インドール-5-イル)イソニコチノイル)ピペラジン

5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールを用いて参考例 3 6 と実質的に同様の反応を実施し、2-クロロ-6-(1H-インドール-5-イル)イソニコチン酸を含む混合物を得た。得られた2-クロロ-6-(1H-インドール-5-イル)イソニコチン酸の混合物 (1.87g)、実施例 2 8 で得られた1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン (1.62g, 5.0mmol)、HOBt・H<sub>2</sub>O (0.88g, 6.5mmol) のクロロホルム (含アミレン) (50ml) 溶液にEDC・HCl (1.25g, 6.5mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、NH型シリカ

10

20

30

40

50

ゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム）、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム）順次精製し、表題化合物(1.776g, 3.1mmol, 62%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 1.58 - 1.77 (m, 3 H), 1.77 - 1.95 (m, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.46 - 2.62 (m, 4 H), 2.62 - 2.77 (m, 4 H), 3.01 - 3.15 (m, 2 H), 3.37 - 3.50 (m, 2 H), 3.74 - 3.92 (m, 3 H), 3.92 - 4.02 (m, 1 H), 4.51 - 4.62 (m, 1 H), 4.61 - 4.71 (m, 1 H), 6.62 - 6.65 (m, 1 H), 7.14 - 7.16 (m, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 1 H), 7.46 (d,  $J=8.25$  Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.87 (d,  $J=8.71$  Hz, 1 H), 8.30 - 8.33 (m, 1 H), 8.45 (br. s., 1 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 577.3[M+H]<sup>+</sup>.

10

実施例 1 tert-ブチル 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-ピペリジン-4-イルピペラジン(10.0g, 23.44mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(8.06g, 35.16mmol)、HOBt·H<sub>2</sub>O (4.76g, 35.16mmol)のクロロホルム（含アミレン）(78ml)溶液にEDC·HCl (6.74g, 35.16mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム）で精製して表題化合物(13.76g, 21.57mmol, 92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.33 - 1.48 (m, 11 H), 1.58 - 1.79 (m, 4 H), 1.81 - 1.94 (m, 2 H), 2.45 - 2.84 (m, 9 H), 2.99 - 3.09 (m, 1 H), 3.41 - 3.50 (m, 2 H), 3.80 - 3.89 (m, 2 H), 3.92 - 4.00 (m, 1 H), 4.03 - 4.25 (m, 2 H), 4.62 - 4.70 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

20

MS ESI/APCI Dual (+) : 638.4[M+H]<sup>+</sup>, 660.4[M+Na]<sup>+</sup>.

【 0 1 4 7 】

実施例 2 1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-ピペリジン-4-イルピペラジン(2.34g, 5.5mmol)、トリエチルアミン(1.55ml, 11.0mmol)のクロロホルム（含アミレン）(30ml)溶液に1-アセチルピペリジン-4-カルボニルクロリド(1.49g)を加え、室温で30分攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄後し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム）にて精製し、表題化合物(3.00g, 5.17mmol, 94%)を無色アモルファスとして得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.33 - 1.47 (m, 2 H), 1.56 - 1.75 (m, 3 H), 1.75 - 1.94 (m, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.45 - 2.60 (m, 4 H), 2.62 - 2.74 (m, 4 H), 3.01 - 3.13 (m, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 3.79 - 3.90 (m, 3 H), 3.95 (dd,  $J=12.49$ , 1.03 Hz, 1 H), 4.52 - 4.60 (m, 1 H), 4.65 (d,  $J=13.07$  Hz, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.48 - 7.53 (m, 4 H), 7.64 (s, 2 H), 8.11 - 8.16 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 580.3[M+H]<sup>+</sup>.

40

実施例 3 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-2-メトキシフェノール

1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-ピペリジン-4-イルピペラジン(100mg, 0.234mmol)、バニリン酸(59mg, 0.351mmol)、HOBt·H<sub>2</sub>O (54mg, 0.351mmol)のクロロホルム（含アミレン）(2.0ml)溶液にEDC·HCl(67mg, 0.351mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を1M水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム）にて精製し、表題化合物(116mg, 0.201mmol, 86%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 577.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 4 8 】

50

実施例 4 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(3-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

バニリン酸の代わりに4-フルオロ安息香酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(64mg, quant.)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.31 - 1.64 (m, 2 H), 1.67 - 2.09(m, 2 H), 2.40 - 3.20 (m, 7 H), 3.35 - 3.58 (m, 2 H), 3.67 - 3.98 (m, 3 H), 4.62 - 4.85 (m, 1 H), 7.05 - 7.19 (m, 3 H), 7.32 - 7.56 (m, 7 H), 7.62 - 7.68 (m, 2 H), 8.09 - 8.20 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 549.2[M+H]<sup>+</sup>, 571.2[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual (-) : 547.2[M-H]<sup>-</sup>.

10

実施例 5 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

バニリン酸の代わりに1-メチル-2-ピロールカルボン酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(82mg, 0.153mmol, 77%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 534.5[M+H]<sup>+</sup>, 556.4[M+Na]<sup>+</sup>.

【0149】

実施例 6 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

バニリン酸の代わりに1-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(80mg, 0.145mmol, 73%)を無色アモルファスとして得た。

20

MS ESI/APCI Dual (+) : 552.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 7 4-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-N,N-ジメチル-4-オキソブタン-1-アミン

バニリン酸の代わりに4-ジメチルアミノ酪酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(83mg, 0.153mmol, 78%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 540.6[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 8 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)シクロヘキサノール

30

バニリン酸の代わりに4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(49mg, 0.089mmol, 38%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 553.5[M+H]<sup>+</sup>.

【0150】

実施例 9 [4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)シクロヘキシル]メタノール

バニリン酸の代わりに4-ヒドロキシメチルシクロヘキサンカルボン酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(90mg, 0.159mmol, 68%)を無色アモルファスとして得た。

40

MS ESI/APCI Dual (+) : 567.5[M+H]<sup>+</sup>, 589.5[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 10 [(1R,2R)-2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)シクロヘキシル](フェニル)メタノン

バニリン酸の代わりにトランス-2-ベンゾイル-1-シクロヘキサンカルボン酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(81mg, 0.126mmol, 54%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 641.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 11 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェノール

バニリン酸の代わりに4-ヒドロキシ安息香酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に

50

に反応を実施して、表題化合物(34mg, 0.063mmol, 27%)を無色アモルファスとして得た。  
MS ESI/APCI Dual (+) : 547.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 2 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]メタノール

バニリン酸の代わりに4-ヒドロキシメチル安息香酸を使用する以外は実質的に実施例 3と同様に反応を実施して、表題化合物(64mg, 0.114mmol, 49%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 561.5[M+H]<sup>+</sup>, 583.4[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 1 3 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-N,N-ジメチルアニリン

バニリン酸の代わりに4-ジメチルアミノ安息香酸を使用する以外は実質的に実施例 3と同様に反応を実施して、表題化合物(107mg, 0.198mmol, 80%)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 574.5[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 5 1 】

実施例 1 4 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-N-メチルアニリン

バニリン酸の代わりに4-メチルアミノ安息香酸を使用する以外は実質的に実施例 3と同様に反応を実施して、表題化合物(102mg, 0.182mmol, 78%)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 560.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 5 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

バニリン酸の代わりに4-(4-メチルピペラジノ)安息香酸を使用する以外は実質的に実施例 3と同様に反応を実施して、表題化合物(130mg, 0.206mmol, 88%)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 629.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 6 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(3-フロイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

バニリン酸の代わりに3-フランカルボン酸を使用する以外は実質的に実施例 3と同様に反応を実施して、表題化合物(120mg, 0.230mmol, 98%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 521.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 7 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(1H-ピラゾール-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

バニリン酸の代わりに4-ピラゾールカルボン酸を使用する以外は実質的に実施例 3と同様に反応を実施して、表題化合物(120mg, quant.)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 521.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 8 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(1-メチルシクロプロピル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

バニリン酸の代わりに1-メチルシクロプロパンカルボン酸を使用する以外は実質的に実施例 3と同様に反応を実施して、表題化合物(116mg, 0.228mmol, 97%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.53 - 0.59 (m, 2 H), 0.84 - 0.95 (m, 2 H), 1.29 (s, 3 H), 1.35 - 1.47 (m, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.41 - 2.61 (m, 4 H), 2.62 - 2.96 (m, 3 H), 3.39 - 3.51 (m, 2 H), 3.78 - 3.90 (m, 2 H), 4.41 - 4.57 (m, 2 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 509.5[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 5 2 】

実施例 1 9 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(イソオキサゾール-5-イルカル

10

20

30

40

50

## ボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

パニリン酸の代わりにイソオキサゾール-5-カルボン酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(70mg, 0.113mmol, 57%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.49 - 1.72 (m, 2 H), 1.86 - 2.00 (m, 2 H), 2.48 - 2.56 (m, 2 H), 2.59 - 2.66 (m, 1 H), 2.66 - 2.75 (m, 2 H), 2.80 - 2.89 (m, 1 H), 3.11 - 3.21 (m, 1 H), 3.41 - 3.51 (m, 2 H), 3.79 - 3.91 (m, 2 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 4.64 - 4.72 (m, 1 H), 6.75 (d,  $J=1.37$  Hz, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.12 - 8.18 (m, 4 H), 8.31 (d,  $J=1.83$  Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 522.5[M+H]<sup>+</sup>, 544.4[M+Na]<sup>+</sup>.

## 実施例 20 トランス-4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)シクロヘキサノール

パニリン酸の代わりにトランス-4-ヒドロキシシクロヘキサノールカルボン酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(91mg, 0.165mmol, 70%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 553.5[M+H]<sup>+</sup>.

## 実施例 21 3-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2,2-ジメチル-3-オキソプロパン-1-オール

パニリン酸の代わりにヒドロキシピバリン酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(27mg, 0.051mmol, 22%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.27 (s, 6 H), 1.38 - 1.48 (m, 2 H), 1.85 - 1.92 (m, 2 H), 2.47 - 2.58 (m, 3 H), 2.65 - 2.72 (m, 2 H), 2.72 - 2.87 (m, 2 H), 3.41 - 3.50 (m, 4 H), 3.65 - 3.71 (m, 1 H), 3.80 - 3.90 (m, 2 H), 4.36 - 4.51 (m, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 527.3[M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 1 5 3 】

## 実施例 22 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(4-メチルシクロヘキシル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

パニリン酸の代わりに 4 - メチル - シクロヘキサノールカルボン酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(123mg, 0.223mmol, 95%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 551.3[M+H]<sup>+</sup>.

## 実施例 23 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

パニリン酸の代わりにテトラヒドロピラン - 4 - イル - カルボン酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(121mg, 0.225mmol, 96%)を淡茶色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.35 - 1.47 (m, 2 H), 1.53 - 1.68 (m, 2 H), 1.83 - 1.96 (m, 4 H), 2.46 - 2.60 (m, 4 H), 2.64 - 2.77 (m, 3 H), 3.00 - 3.08 (m, 1 H), 3.40 - 3.49 (m, 4 H), 3.80 - 3.91 (m, 2 H), 3.93 - 4.05 (m, 3 H), 4.64 - 4.72 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 539.3[M+H]<sup>+</sup>.

## 実施例 24 メチル 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ベンゾエート

パニリン酸の代わりにモノ - メチル - テレフタル酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(413mg, 0.72mmol, quant.)を無色アモルファスとして得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.37 - 1.49 (m, 1 H), 1.54 - 1.61 (m, 1 H), 1.74 - 1.82 (m, 1 H), 1.92 - 2.01 (m, 1 H), 2.49 - 2.61 (m, 3 H), 2.66 - 2.75 (m, 2 H), 2.77 - 2.86 (m, 1 H), 2.97 - 3.07 (m, 1 H), 3.42 - 3.50 (m, 2 H), 3.67 - 3.76 (m, 1H), 3.80 - 3.90 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.71 - 4.80 (m, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 4 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.06 - 8.09 (m, 2 H), 8.13 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 588.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0154】

実施例 25 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)安息香酸

実施例 24 で得られたメチル 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ベンゾエート(397mg, 0.67mmol)のメタノール(3.5 ml)溶液に、1M水酸化ナトリウム水溶液(1.3ml)を加え、室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣に1M塩酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製して、表題化合物(125mg, 0.218mmol, 32%)を得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 575.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 26 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-N,N-ジメチルベンズアミド

4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)安息香酸(86mg, 0.143mmol)とジメチルアミン塩酸塩(23mg, 0.286mmol)、トリエチルアミン(40  $\mu\text{l}$ , 0.286mmol), HOBt  $\cdot$  H<sub>2</sub>O(44mg, 0.286mmol)のクロロホルム(含アミレン)(1.0ml)溶液に、EDC  $\cdot$  HCl(55mg, 0.286mmol)を加えて室温で一晩撹拌した。反応液を1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、プレパラティブTLC(10%メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(66mg, 0.11mmol, 77%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 602.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0155】

実施例 27 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-N-メチルベンズアミド

ジメチルアミン塩酸塩の代わりにメチルアミン塩酸塩を使用する以外は、実質的に実施例 26 と同様に反応を実施して、表題化合物(56mg, quant.)を無色アモルファスとして得た。MS ESI/APCI Dual (+) : 588.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 28 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ベンゾニトリル

参考例 4 で得られた1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-ピペリジン-4-イル]ピペラジン(153mg, 0.37mmol)、トリエチルアミン(65  $\mu\text{l}$ , 0.47mmol)のクロロホルム(含アミレン)(1.0ml)溶液に4-シアノベンゾイルクロリド(74mg, 0.45mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(189mg, 0.34mmol, 92%)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 556.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 29 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ベンズアミド

4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ベンゾニトリル(189mg, 0.34mmol)の20%水酸化カリウム懸濁液(4ml)をTHF(1ml)/エタノール(2ml)に溶解させた。この混合物に30%過酸化水素水(1ml)を加え、4時間加熱還流した。反応液を水にあげ、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル

10

20

30

40

50

カラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)で精製して、表題化合物(36mg, 0.063mmol, 18%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 574.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0156】

実施例30 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)シクロヘキサノン

バニリン酸の代わりに4-オキソシクロヘキサンカルボン酸を使用する以外は実質的に実施例3と同様に反応を実施して、表題化合物(100mg, 0.182mmol, 78%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.38 - 1.52 (m, 2 H), 1.85 - 1.98 (m, 2 H), 1.98 - 2.09 (m, 4 H), 2.31 - 2.40 (m, 2 H), 2.48 - 2.64 (m, 6 H), 2.67 - 2.73 (m, 2 H), 2.91 - 2.97 (m, 1 H), 3.07 - 3.15 (m, 1 H), 3.43 - 3.50 (m, 2 H), 3.81 - 3.91 (m, 2 H), 3.98 - 4.06 (m, 1 H), 4.65 - 4.72 (m, 1 H), 7.45 - 7.49 (m, 2 H), 7.50 - 7.54 (m, 4 H), 7.66 (s, 2 H), 8.14 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 550.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例31 tert-ブチル (2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)カルバメート

バニリン酸の代わりに2-tert-ブトキシカルボニル-2-アミノイソ酪酸を使用する以外は実質的に実施例3と同様に反応を実施して、表題化合物(99mg, 0.162mmol, 69%)を無色アモルファスとして得た。MS ESI/APCI Dual (+) : 612.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0157】

実施例32 1-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-メチル-1-オキソプロパン-2-アミン 三塩酸塩

tert-ブチル (2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)カルバメート(98mg, 0.19mmol)のメタノール(2ml)溶液に、4M 塩酸-酢酸エチル溶液(1.0ml)を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下、溶媒を留去して、表題化合物(83mg, 0.143mmol, 71%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 512.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例33 N-(2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)アセトアミド

実施例32で得られた1-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-メチル-1-オキソプロパン-2-アミン 三塩酸塩(50mg, 0.08mmol)のTHF(2.0ml)懸濁液にトリエチルアミン(56 μl, 0.4mmol)と無水酢酸(13mg, 0.12mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を水にあげ、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)で精製して、表題化合物(33mg, 0.06mmol, 75%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 554.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例34 1-({1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

バニリン酸の代わりに4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸を使用する以外は実質的に実施例3と同様に反応を実施して、表題化合物(132mg, 0.23mmol, 98%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 573.2[M+H]<sup>+</sup>.

【0158】

実施例35 [3-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]メタノール

バニリン酸の代わりに3-ヒドロキシメチル安息香酸を使用する以外は実質的に実施例3と同様に反応を実施して、表題化合物(145mg, 0.259mmol, 92%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 561.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 36 2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-2-オキソエチル アセテート

バニリン酸の代わりに4-( $\alpha$ -アセトキシエチル)安息香酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(219mg, 0.347mmol, 74%)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 631.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 37 1-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-2-ヒドロキシエタノン

実施例 36 で得られた2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-2-オキソエチル アセテート (219mg, 0.347mmol) の THF/MeOH(1:1, 3.0ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド(21mg, 0.381mmol) の MeOH(1ml) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。系内にドライアイスを入れて中和した後に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)で精製して、表題化合物(20mg, 0.034mmol, 10%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 589.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 38 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-N-メチルアニリン

バニリン酸の代わりに4-(メチルアミノ)安息香酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(119mg, 0.21mmol, 91%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 560.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0159】

実施例 39 N-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

実施例 38 で得られた4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-N-メチルアニリン(110mg, 0.197mmol) の THF(2.0ml) 溶液に、無水酢酸(40mg, 0.393mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒をクロロホルム(2.0ml)に置換し、トリフルオロメタンスルホン酸銅(I) ベンゼン錯体(5mg, 0.01mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水にあげ、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に濃縮した。残渣をプレパラティブ TLC(10%メタノール/クロロホルム)で精製して、表題化合物(87mg, 0.145mmol, 73%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 602.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 40 1-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]ピロリジン-2-オン

バニリン酸の代わりに4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)安息香酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(104mg, 0.169mmol, 72%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 614.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 41 2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェノキシ]エタノール

バニリン酸の代わりに4-(2-ヒドロキシエトキシ)安息香酸を使用する以外は、実質的に実施例 3 と実質的に同様に反応を実施して、表題化合物(94mg, 0.159mmol, 68%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 591.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0160】

実施例 42 2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]エタノール

バニリン酸の代わりに4-(2-ヒドロキシエチル)安息香酸を使用する以外は、実質的に実

10

20

30

40

50

実施例 3 と実質的に同様に反応を実施して、表題化合物 (78mg, 0.136mmol, 58%) を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 575.4[M+H]<sup>+</sup>

実施例 4 3 N-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]アセトアミド

バニリン酸の代わりに4-アセトアミド安息香酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(88mg, 0.15mmol, 64%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 588.4[M+H]<sup>+</sup>

実施例 4 4 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{[1-[ (4-ピペリジン-1-イル)ベンゾイル] ]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

10

バニリン酸の代わりに4-ピペリドン安息香酸を使用する以外は実質的に実施例 3 と同様に反応を実施して、表題化合物(61mg, 0.099mmol, 42%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 614.4[M+H]<sup>+</sup>

実施例 4 5 1-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

参考例 4 で得られた1-[ (2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-ピペリジン-4-イル]ピペラジン(100mg, 0.234mmol)、トリエチルアミン(65 μl, 0.47mmol)のクロロホルム(含アミレン)(2.0ml)溶液にピパロイルクロリド(57mg, 0.47mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(65mg, 0.127mmol, 54%)を無色アモルファスとして得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.26 (s, 9 H), 1.36 - 1.45 (m, 2 H), 1.81 - 1.87 (m, 2 H), 2.47 - 2.55 (m, 3 H), 2.65 - 2.70 (m, 2 H), 2.72 - 2.81 (m, 2 H), 3.41 - 3.47 (m, 2 H), 3.80 - 3.87 (m, 2 H), 4.47 (dd, J=12.49, 1.26 Hz, 2 H), 7.43 - 7.47 (m, 2 H), 7.48 - 7.53 (m, 4 H), 7.64 (s, 2 H), 8.11 - 8.16 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 511.5[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 6 1 】

実施例 4 6 1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

ピパロイルクロリドの代わりにベンゾイルクロリドを使用する以外は実質的に実施例 4 5 と同様に反応を実施して、表題化合物(67mg, quant)を無色アモルファスとして得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.33 - 1.65 (m, 2 H), 1.66 - 2.06 (m, 2 H), 2.42 - 3.13 (m, 7 H), 3.32 - 3.58 (m, 2 H), 3.70 - 3.99 (m, 3 H), 4.62 - 4.89 (m, 1 H), 7.34 - 7.56 (m, 11 H), 7.65 (s, 2 H), 8.10 - 8.19 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 531.3[M+H]<sup>+</sup>, 553.2[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 4 7 1-[1-(2,5-ジメチル-3-フロイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

ピパロイルクロリドの代わりに2,5-ジメチルフラン-3-カルボニルクロリドを使用する以外は実質的に実施例 4 5 と同様に反応を実施して、表題化合物(69mg, quant)を無色アモルファスとして得た。

40

MS ESI/APCI Dual (+) : 549.3[M+H]<sup>+</sup>, 571.2[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 4 8 1-[1-(シクロヘキシルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

ピパロイルクロリドの代わりにシクロヘキサンカルボニルクロリドを使用する以外は実質的に実施例 4 5 と同様に反応を実施して、表題化合物(69mg, quant)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.12 - 2.03 (m, 13 H), 2.24 - 2.79 (m, 8 H), 2.89 - 3.12 (m, 1 H), 3.36 - 3.55 (m, 2 H), 3.74 - 4.10 (m, 3 H), 4.59 - 4.77 (m, 1 H), 7.40 - 7.56 (m, 6 H), 7.65 (s, 2 H), 8.10 - 8.19 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 537.3[M+H]<sup>+</sup>, 559.3[M+Na]<sup>+</sup>.

50

## 【 0 1 6 2 】

実施例 4 9 イソブチル 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

ピバロイルクロリドの代わりにイソブチルクロロホルメートを使用する以外は実質的に実施例 4 5 と同様に反応を実施して、表題化合物(59mg, 0.112mmol, quant.)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.92 (d, J=6.683 Hz, 6 H), 1.33 - 1.53 (m, 2 H), 1.71 - 2.00 (m, 3 H), 2.40 - 2.58 (m, 3 H), 2.61 - 2.86 (m, 4 H), 3.39 - 3.50 (m, 2 H), 3.76 - 3.92 (m, 4 H), 4.10 - 4.31 (m, 2 H), 7.42 - 7.55 (m, 6 H), 7.62 - 7.67 (m, 2 H), 8.10 - 8.18 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 527.3[M+H]<sup>+</sup>, 549.3[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 5 0 1-[1-(シクロブチルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

ピバロイルクロリドの代わりにシクロブタンカルボニルクロリドを使用する以外は実質的に実施例 4 5 と同様に反応を実施して、表題化合物(119mg, quant)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.30 - 1.43 (m, 2 H), 1.78 - 1.88 (m, 3 H), 1.90 - 1.99 (m, 1 H), 2.08 - 2.18 (m, 2 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 2.45 - 2.60 (m, 4 H), 2.63 - 2.71 (m, 2 H), 2.88 - 2.95 (m, 1 H), 3.19 - 3.29 (m, 1 H), 3.40 - 3.49 (m, 2 H), 3.71 - 3.79 (m, 1 H), 3.79 - 3.89 (m, 2 H), 4.60 - 4.67 (m, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.53 (m, 4 H), 7.64 (s, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 509.5[M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 1 6 3 】

実施例 5 1 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

ピバロイルクロリドの代わりに2-メチルブチリルクロリドを使用する以外は実質的に実施例 4 5 と同様に反応を実施して、表題化合物(106mg, 0.208mmol, 89%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.84 - 0.91 (m, 3 H), 1.05 - 1.12 (m, 3 H), 1.32 - 1.46 (m, 3 H), 1.64 - 1.73 (m, 1 H), 1.81 - 1.93 (m, 2 H), 2.46 - 2.64 (m, 5 H), 2.65 - 2.71 (m, 2 H), 2.96 - 3.07 (m, 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.79 - 3.89 (m, 2 H), 3.97 - 4.05 (m, 1 H), 4.66 - 4.76 (m, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.48 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 511.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 2 エチル 5-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-5-オキソペンタノエート

ピバロイルクロリドの代わりにエチルグルタリルクロリドを使用する以外は実質的に実施例 4 5 と同様に反応を実施して、表題化合物(115mg, 0.202mmol, 86%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 569.5[M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 1 6 4 】

実施例 5 3 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(4-メトキシシクロヘキシル)カルボニル]-4-イル}ピペラジン(シス・トランス混合物)

4-メトキシシクロヘキサカルボン酸(シス・トランス混合物)(1.0g, 6.32mmol)のトルエン(3.0ml)懸濁液にオキサリルクロリド(1.02ml)を加え、80 で2時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、4-メトキシシクロヘキサカルボン酸クロリド(1.07g, 6.06mmol)を得た。上記操作にて得られた4-メトキシシクロヘキサカルボン酸クロリドのクロロホルム(含アミレン)懸濁液を、1-[(2,6-ジクロロイソニコチノイル)-4-ピペリジン-4-イル]ピペラジン(2.56g, 6.0mmol)とトリエチルアミン(1.26ml, 9.0mmol)のクロロホルム(含アミレン)(30ml)溶液に加え、室温で30分間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し

10

20

30

40

50

、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム）にて精製して、表題化合物（シス・トランス混合物：3.36g, 5.92mmol）を得た。

実施例 5 4 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(4-メトキシシクロヘキシル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン（トランス体）

実施例 5 3 で得られたシス・トランス混合物（300mg）を、プレパラティブTLC（10%メタノール/クロロホルム）で精製して、表題化合物（178mg）を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.15 - 1.25 (m, 2 H), 1.34 - 1.47 (m, 2 H), 1.53 - 1.64 (m, 2 H), 1.76 - 1.82 (m, 2 H), 1.83 - 1.94 (m, 2 H), 2.13 - 2.18 (m, 2 H), 2.45 (tt,  $J=11.72, 3.41\text{Hz}$ , 1 H), 2.49 - 2.58 (m, 4 H), 2.66 - 2.73 (m, 2 H), 3.00 - 3.07 (m, 1 H), 3.16 (tt,  $J=10.72, 4.13, 4.01\text{Hz}$ , 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.43 - 3.49 (m, 2 H), 3.81 - 3.90 (m, 2 H), 3.94 - 4.00 (m, 1 H), 4.65 - 4.71 (m, 1 H), 7.45 - 7.49 (m, 2 H), 7.50 - 7.55 (m, 4 H), 7.66 (s, 2 H), 8.14 - 8.18 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 567.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 5 1-アセチル-4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペラジン

(1) 1-アセチルピペラジン（1.0g, 7.80mmol）のクロロホルム（40ml）溶液に、トリエチルアミン（1.30ml, 9.36mmol）とクロロギ酸 4-ニトロフェニル（1.89g, 9.36mmol）を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を水にあげ、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮して4-ニトロフェニル 4-アセチルピペラジン-1-カルバメート（2.34g, quant.）を無色固体として得た。これ以上の精製をせずに次の工程に使用した。

(2) 参考例 4 で得られた1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-ピペリジン-4-イルピペラジン（1.50g, 3.52mmol）とジイソプロピルエチルアミン（0.735ml, 4.22mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（17ml）溶液に、実施例 5 5 (1) で得られた4-ニトロフェニル 4-アセチルピペラジン-1-カルバメート（1.17g, 3.90mmol）を加え、3時間加熱還流した。反応液を水にあげ、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0~7%メタノール/クロロホルム）にて精製し、表題化合物（901mg, 1.15mmol, 40%）を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.44 - 1.53 (m, 2 H), 1.78 - 1.86 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.44 - 2.57 (m, 3 H), 2.66 - 2.73 (m, 2 H), 2.76 - 2.83 (m, 2 H), 3.18 - 3.23 (m, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.42 - 3.50 (m, 4 H), 3.58 - 3.63 (m, 2 H), 3.75 - 3.80 (m, 2 H), 3.82 - 3.89 (m, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.18 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 581.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0165】

実施例 5 6 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(ピペリジン-1-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

ピパロイルクロリドの代わりに1-ピペリジンカルボニルクロリドを使用する以外は実質的に実施例 4 5 と同様に反応を実施して、表題化合物（101mg, 0.188mmol, 80%）を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.44 - 1.61 (m, 6 H), 1.77 - 1.83 (m, 2 H), 2.42 - 2.49 (m, 1 H), 2.50 - 2.55 (m, 2 H), 2.67 - 2.77 (m, 4 H), 3.15 - 3.20 (m, 4 H), 3.42 - 3.48 (m, 2 H), 3.69 - 3.74 (m, 2 H), 3.82 - 3.87 (m, 2 H), 7.44 - 7.48 (m, 4 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 538.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0166】

10

20

30

40

50

実施例 57 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-ヨードベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

ピバロイルクロリドの代わりに4-ヨード安息香酸クロリドを使用する以外は実質的に実施例 45 と同様に反応を実施して、表題化合物(2.30g, 3.5mmol, 99%)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 657.1[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 58 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-ピリジン-3-イルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

アルゴン雰囲気下、実施例 56 で得られた1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-ヨードベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン(100mg, 0.152mmol)、ピリジン-3-ボロン酸(28mg, 0.23mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(2mg, 0.003mmol)、1M炭酸ナトリウム水溶液(0.46ml, 0.46mmol)のアセトニトリル/エタノール(2:1, 3ml)懸濁液を、マイクロウェーブ照射下150℃で20分間撹拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液をクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(73mg, 0.12mmol, 79%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 608.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 59 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-ピリジン-4-イルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

ピリジン-3-ボロン酸の代わりにピリジン-4-ボロン酸を使用する以外は、実質的に実施例 58 と同様に反応を実施して、表題化合物(66mg, 0.109mmol, 71%)を得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 608.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0167】

実施例 60 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(ピペリジン-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

実施例 1 で得られたtert-ブチル 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(13.76g, 21.57mmol)のメタノール溶液(86ml)に、4M塩酸-酢酸エチル溶液(43ml)を加え、室温で1晩撹拌した。減圧下、溶媒を留去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、NH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)で精製して表題化合物(10.78g, 20.07mmol, 93%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.33 - 1.47 (m, 2 H), 1.61 - 1.75 (m, 4 H), 1.80 - 1.93 (m, 2 H), 2.45 - 2.73 (m, 9 H), 2.97 - 3.07 (m, 1 H), 3.10 - 3.17 (m, 2 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 3.78 - 3.90 (m, 2 H), 3.93 - 4.02 (m, 1 H), 4.62 - 4.72 (m, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 538.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0168】

実施例 61 1-{1-[(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(ピペリジン-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン(100mg, 0.186mmol)、トリエチルアミン(0.032ml, 0.279mmol)のクロロホルム(含アミレン)(2ml)溶液にベンゾイルクロリド(0.032ml, 0.279mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、反応液をアルカリ性とした。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(111mg, 0.173mmol, 93%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 - 1.49 (m, 2 H), 1.57 - 1.67 (m, 1 H), 1.75 -

10

20

30

40

50

1.97 (m, 5 H), 2.46 - 2.62 (m, 4 H), 2.65 - 2.73 (m, 2 H), 2.73 - 2.82 (m, 1 H), 2.83 - 3.12 (m, 3 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.76 - 3.92 (m, 3 H), 3.93 - 4.01 (m, 1 H), 4.62 - 4.76 (m, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 5 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.18 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 642.3[M+H]<sup>+</sup>, 664.4[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 6 2 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

ベンゾイルクロリドの代わりにプロピオニルクロライドを使用する以外は実質的に実施例 6 1 と同様に反応を実施して、表題化合物(90mg, 0.152mmol, 82%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.14 (t, J=7.57 Hz, 3 H), 1.33 - 1.49 (m, 2 H), 1.55 - 1.99 (m, 6 H), 2.26 - 2.42 (m, 2 H), 2.45 - 2.62 (m, 4 H), 2.62 - 2.76 (m, 4 H), 2.98 - 3.13 (m, 2 H), 3.39 - 3.51 (m, 2 H), 3.78 - 4.03 (m, 4 H), 4.54 - 4.70 (m, 2 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.10 - 8.19 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 594.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 6 3 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-{[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ピペラジン

ベンゾイルクロリドの代わりにメトキシアセチルクロライドを使用する以外は実質的に実施例 6 1 と同様に反応を実施して、表題化合物(101mg, 0.166mmol, 89%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 1.62 - 1.98 (m, 6 H), 2.45 - 2.63 (m, 4 H), 2.64 - 2.79 (m, 4 H), 3.00 - 3.12 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.43 - 3.48 (m, 2 H), 3.80 - 3.89 (m, 2 H), 3.91 - 4.00 (m, 2 H), 4.04 - 4.16 (m, 2 H), 4.48 - 4.58 (m, 1 H), 4.60 - 4.70 (m, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 4 H), 7.62 - 7.67 (m, 2 H), 8.11 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 610.4[M+H]<sup>+</sup>, 632.3[M+Na]<sup>+</sup>.

【 0 1 6 9 】

実施例 6 4 メチル 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

ベンゾイルクロリドの代わりにクロロギ酸メチルを使用する以外は実質的に実施例 6 1 と同様に反応を実施して、表題化合物(155mg, 0.260mmol, 93%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.33 - 1.48 (m, 2 H), 1.62 - 1.80 (m, 4 H), 1.81 - 1.95 (m, 2 H), 2.45 - 2.73 (m, 7 H), 2.75 - 2.91 (m, 2 H), 2.99 - 3.10 (m, 1 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.78 - 3.90 (m, 2 H), 3.91 - 3.99 (m, 1 H), 4.04 - 4.31 (m, 2 H), 4.60 - 4.71 (m, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.12 - 8.16 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 596.2[M+H]<sup>+</sup>, 618.3[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 6 5 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-N,N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド

ベンゾイルクロリドの代わりにN,N-ジメチルアミノカルボニルクロライドを使用する以外は実質的に実施例 6 1 と同様に反応を実施して、表題化合物(160mg, 0.263mmol, 94%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.33 - 1.49 (m, 2 H), 1.65 - 1.73 (m, 2 H), 1.74 - 1.96 (m, 4 H), 2.46 - 2.79 (m, 9 H), 2.82 (s, 6 H), 3.00 - 3.09 (m, 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.61 - 3.73 (m, 2 H), 3.78 - 3.91 (m, 2 H), 3.92 - 4.02 (m, 1 H), 4.62 - 4.72 (m, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.16 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 609.3[M+H]<sup>+</sup>, 631.1[M+Na]<sup>+</sup>.

10

20

30

40

50

## 【 0 1 7 0 】

実施例 6 6 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ピペラジン

ベンゾイルクロリドの代わりにメタンサルホニルクロリドを使用する以外は実質的に実施例 6 1 と同様に反応を実施して、表題化合物(169mg, 0.274mmol, 98%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 1.75 - 1.97 (m, 6 H), 2.45 - 2.73 (m, 7 H), 2.79 (s, 3 H), 2.83 - 2.92 (m, 2 H), 3.01 - 3.11 (m, 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.71 - 3.79 (m, 2 H), 3.80 - 3.97 (m, 3 H), 4.60 - 4.70 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.63 - 7.66 (m, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

10

MS ESI/APCI Dual (+) : 616.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 6 7 イソプロピル 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

ベンゾイルクロリドの代わりにイソプロピルクロロホルメートを使用する以外は実質的に実施例 6 1 と同様に反応を実施して、表題化合物(165mg, 0.265mmol, 95%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.23 (d, J=6.41 Hz, 6 H), 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 1.56 - 1.78 (m, 4 H), 1.80 - 1.95 (m, 2 H), 2.46 - 2.72 (m, 7 H), 2.73 - 2.85 (m, 2 H), 2.99 - 3.10 (m, 1 H), 3.40 - 3.49 (m, 2 H), 3.79 - 3.90 (m, 2 H), 3.92 - 4.01 (m, 1 H), 4.08 - 4.29 (m, 2 H), 4.62 - 4.70 (m, 1 H), 4.86 - 4.95 (m, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

20

MS ESI/APCI Dual (+) : 624.3[M+H]<sup>+</sup>, 646.3[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 6 8 エチル 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

ベンゾイルクロリドの代わりにエチルクロロホルメートを使用する以外は実質的に実施例 6 1 と同様に反応を実施して、表題化合物(153mg, 0.251mmol, 90%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.25 (t, J=7.10 Hz, 3 H), 1.34 - 1.47 (m, 2 H), 1.54 - 1.80 (m, 4 H), 1.81 - 1.96 (m, 2 H), 2.46 - 2.60 (m, 4 H), 2.60 - 2.73 (m, 3 H), 2.74 - 2.90 (m, 2 H), 3.00 - 3.10 (m, 1 H), 3.39 - 3.51 (m, 2 H), 3.80 - 3.90 (m, 2 H), 3.92 - 4.01 (m, 1 H), 4.08 - 4.29 (m, 4 H), 4.62 - 4.71 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

30

MS ESI/APCI Dual (+) : 610.3[M+H]<sup>+</sup>, 632.3[M+Na]<sup>+</sup>.

## 【 0 1 7 1 】

実施例 6 9 4-({4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル}カルボニル}モルホリン

ベンゾイルクロリドの代わりに4-モルホリニルカルボニルクロリドを使用する以外は実質的に実施例 6 1 と同様に反応を実施して、表題化合物(172mg, 0.264mmol, 95%)を無色アモルファスとして得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 1.65 - 1.95 (m, 6 H), 2.46 - 2.72 (m, 7 H), 2.75 - 2.85 (m, 2 H), 2.99 - 3.10 (m, 1 H), 3.21 - 3.29 (m, 4 H), 3.40 - 3.49 (m, 2 H), 3.63 - 3.69 (m, 4 H), 3.69 - 3.75 (m, 2 H), 3.79 - 3.90 (m, 2 H), 3.91 - 4.00 (m, 1 H), 4.61 - 4.70 (m, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 651.3[M+H]<sup>+</sup>, 673.2[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 7 0 エチル [4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル](オキソ)アセテート

ベンゾイルクロリドの代わりにエチル オキサリルクロリドを使用する以外は実質的に実施例 6 1 と同様に反応を実施して、表題化合物(162mg, 0.254mmol, 91%)を無色アモルファスとして得た。

50

アスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.32 - 1.49 (m, 5 H), 1.71 - 1.82 (m, 3 H), 1.83 - 1.96 (m, 3 H), 2.45 - 2.62 (m, 4 H), 2.64 - 2.73 (m, 2 H), 2.74 - 2.82 (m, 1 H), 2.85 - 2.94 (m, 1 H), 3.02 - 3.11 (m, 1 H), 3.12 - 3.21 (m, 1 H), 3.39 - 3.50 (m, 2 H), 3.71 - 3.79 (m, 1 H), 3.80 - 3.89 (m, 2 H), 3.90 - 3.98 (m, 1 H), 4.28 - 4.37 (m, 2 H), 4.38 - 4.46 (m, 1 H), 4.61 - 4.69 (m, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 638.3[M+H]<sup>+</sup>, 660.3[M+Na]<sup>+</sup>.

【0172】

実施例 7 1 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-{{1-(ピリジン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル}カルボニル}ピペリジン-4-イル)ピペラジン

ベンゾイルクロリドの代わりに2-ピリジルカルボニルクロリドを使用する以外は実質的に実施例 6 1と同様に反応を実施して、表題化合物(158mg, 0.246mmol, 88%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 643.4[M+H]<sup>+</sup>, 665.2[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 7 2 N,N'-[4-{{4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピリジン-2,6-ジイル)ジ-4,1-フェニレン]ジアセトアミド

アルゴン雰囲気下、参考例 1 0 で得られた1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロイソニコチノイル)ピペラジン(45mg, 0.100mmol)、4-アセトアミドフェニルボロン酸(54mg, 0.300mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(12mg, 0.010mmol)、炭酸ナトリウム(70mg, 0.66mmol)のエタノール/ジメトキシエタン/水(3:2:1, 1.5ml)懸濁液を、マイクロウェーブ照射下150℃で20分間撹拌した。反応液にクロロホルムを加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣をプレパラティブTLC(クロロホルム/アセトン/メタノール)にて精製し、表題化合物(64mg, quant.)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.36 - 1.66 (m, 2 H), 1.70 - 2.06 (m, 2 H), 2.11 - 2.30 (m, 6 H), 2.43 - 3.13 (m, 7 H), 3.35 - 3.52 (m, 2 H), 3.72 - 3.95 (m, 3 H), 4.58 - 4.92 (m, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 5 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 7.55 - 7.65 (m, 4 H), 7.73 - 7.82 (m, 2 H), 7.99 - 8.09 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 645.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0173】

実施例 7 2 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、実施例 7 3 ~ 1 0 4 及び実施例 5 3 5 ~ 5 3 9 の化合物を合成した。

実施例 7 3 4,4'-[4-{{4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピリジン-2,6-ジイル)ジフェノール

MS ESI/APCI Dual (+) : 563.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 7 4 1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-[2,6-ビス(4-メトキシフェニル)イソニコチノイル]ピペラジン

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.35 - 2.06 (m, 4 H), 2.45 - 2.63 (m, 3 H), 2.64 - 3.11 (m, 4 H), 3.38 - 3.52 (m, 2 H), 3.75 - 3.96 (m, 9 H), 4.61 - 4.90 (m, 1 H), 6.98 - 7.06 (m, 4 H), 7.35 - 7.43 (m, 5 H), 7.51 (s, 2 H), 8.05 - 8.13 (m, 4 H)

MS ESI/APCI Dual (+) : 591.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 7 5 1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-[2,6-ビス(3-メトキシフェニル)イソニコチノイル]ピペラジン

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.36 - 1.69 (m, 2 H), 1.69 - 2.03 (m, 2 H), 2.45 - 2.63 (m, 3 H), 2.64 - 3.10 (m, 4 H), 3.37 - 3.51 (m, 2 H), 3.78 - 3.88 (m, 3 H), 3.91 (s, 6 H), 4.65 - 4.89 (m, 1 H), 6.98 - 7.03 (m, 2 H), 7.35 - 7.46 (m, 7 H), 7.63 (s, 2 H), 7.66 - 7.76 (m, 4 H)

MS ESI/APCI Dual (+) : 591.5[M+H]<sup>+</sup>.

【0174】

10

20

30

40

50

実施例 7 6 1,1'-[(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピリジン-2,6-ジイル)ジ-3,1-フェニレン]ジエタノン

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.36 - 1.68 (m, 2 H), 1.69 - 2.08 (m, 2 H), 2.48 - 2.65 (m, 3 H), 2.66 - 3.15 (m, 10 H), 3.38 - 3.56 (m, 2 H), 3.73 - 3.99 (m, 3 H), 4.58 - 4.91 (m, 1 H), 7.33 - 7.45 (m, 5 H), 7.58 - 7.68 (m, 2 H), 7.76 (s, 2 H), 8.01 - 8.10 (m, 2 H), 8.35 - 8.45 (m, 2 H), 8.66 - 8.74 (m, 2 H)

MS ESI/APCI Dual (+) : 615.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 7 7 1,1'-[(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピリジン-2,6-ジイル)ジ-4,1-フェニレン]ジエタノン

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.36 - 1.68 (m, 2 H), 1.70 - 2.07 (m, 2 H), 2.43 - 3.13 (m, 13 H), 3.36 - 3.60 (m, 2 H), 3.72 - 3.99 (m, 3 H), 4.63 - 4.88 (m, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 5 H), 7.76 (s, 2 H), 8.07 - 8.15 (m, 4 H), 8.21 - 8.28 (m, 4 H)

MS ESI/APCI Dual (+) : 615.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 7 8 N,N'-[(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピリジン-2,6-ジイル)ジ-3,1-フェニレン]ジアセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.35 - 2.03 (m, 4 H), 2.11 - 2.30 (m, 6 H), 2.43 - 3.11 (m, 7 H), 3.34 - 3.52 (m, 2 H), 3.65 - 3.96 (m, 3 H), 4.59 - 4.91 (m, 1 H), 7.33 - 7.46 (m, 7 H), 7.59 (s, 2 H), 7.63 - 7.83 (m, 6 H), 8.16 - 8.25 (m, 2 H)

MS ESI/APCI Dual (+) : 645.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 7 9 5,5'-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピリジン-2,6-ジイル)ジピリミジン

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.36 - 1.68 (m, 2 H), 1.71 - 2.17 (m, 2 H), 2.51 - 2.67 (m, 3 H), 2.67 - 3.14 (m, 4 H), 3.37 - 3.55 (m, 2 H), 3.74 - 3.97 (m, 3 H), 4.60 - 4.92 (m, 1 H), 7.34 - 7.45 (m, 5 H), 7.79 (s, 2 H), 9.34 (s, 2 H), 9.44 (s, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 535.5[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 7 5 】

実施例 8 0 1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-{2,6-ビス[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イソニコチノイル}ピペラジン

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.44 - 1.67 (m, 2 H), 1.68 - 2.03 (m, 2 H), 2.47 - 2.65 (m, 3 H), 2.65 - 3.12 (m, 4 H), 3.39 - 3.53 (m, 2 H), 3.76 - 3.95 (m, 3 H), 4.64 - 4.89 (m, 1 H), 7.31 - 7.43 (m, 9 H), 7.64 (s, 2 H), 8.12 - 8.20 (m, 4 H)

MS ESI/APCI Dual (+) : 699.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 8 1 3,3'-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピリジン-2,6-ジイル)ジフェノール

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.18 - 1.93 (m, 4 H), 2.40 - 2.67 (m, 5 H), 2.69 - 3.13 (m, 2 H), 3.22 - 3.38 (m, 2 H), 3.47 - 3.80 (m, 3 H), 4.31 - 4.64 (m, 1 H), 6.83 - 6.92 (m, 2 H), 7.26 - 7.46 (m, 7 H), 7.56 - 7.71 (m, 4 H), 7.77 (s, 2 H), 9.63 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 563.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 8 2 4,4'-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピリジン-2,6-ジイル)ジベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.30 - 1.47 (m, 2 H), 1.63 - 1.78 (m, 1 H), 1.78 - 1.93 (m, 1 H), 2.44 - 2.68 (m, 5 H), 2.70 - 2.83 (m, 1 H), 2.94 - 3.09 (m, 1 H), 3.30 - 3.38 (m, 2 H), 3.52 - 3.76 (m, 3 H), 4.39 - 4.57 (m, 1 H), 7.33 - 7.51 (m, 7 H), 8.02 - 8.06 (m, 6 H), 8.10 (s, 2 H), 8.33 - 8.38 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 617.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 8 3 3,3'-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピリジン-2,6-ジイル)ジベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.29 - 1.47 (m, 2 H), 1.62 - 1.77 (m, 1 H), 1.78 -

10

20

30

40

50

1.93 (m, 1 H), 2.43 - 2.68 (m, 5 H), 2.70 - 2.84 (m, 1 H), 2.92 - 3.12 (m, 1 H), 3.29 - 3.39 (m, 2 H), 3.52 - 3.81 (m, 3 H), 4.39 - 4.57 (m, 1 H), 7.34 - 7.38 (m, 2 H), 7.39 - 7.46 (m, 3 H), 7.48 - 7.56 (m, 2 H), 7.62 - 7.69 (m, 2 H), 7.97 - 8.02 (m, 2 H), 8.05 (s, 2 H), 8.14 - 8.24 (m, 2 H), 8.43 - 8.51 (m, 2 H), 8.64 - 8.69 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (-) : 615.5[M-H]<sup>-</sup>.

【 0 1 7 6 】

実施例 8 4 1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-[2,6-ビス(2-フルオロフェニル)イソニコチノイル]ピペラジン

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.39 - 1.51 (m, 1 H), 1.52 - 1.65 (m, 1 H), 1.73 - 1.86 (m, 1 H), 1.90 - 2.02 (m, 1 H), 2.53 - 2.62 (m, 3 H), 2.66 - 2.73 (m, 2 H), 2.75 - 2.87 (m, 1 H), 2.94 - 3.10 (m, 1 H), 3.46 - 3.56 (m, 2 H), 3.77 - 3.91 (m, 3 H), 4.71 - 4.83 (m, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H), 7.37 - 7.45 (m, 7 H), 7.77 - 7.80 (m, 2 H), 8.11 - 8.19 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 567.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 8 5 1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-[2,6-ビス(2-メチルフェニル)イソニコチノイル]ピペラジン

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 - 1.64 (m, 2 H), 1.70 - 1.83 (m, 1 H), 1.86 - 2.01 (m, 1 H), 2.44 (s, 6 H), 2.50 - 2.61 (m, 3 H), 2.62 - 2.70 (m, 2 H), 2.72 - 2.88 (m, 1 H), 2.93 - 3.10 (m, 1 H), 3.43 - 3.55 (m, 2 H), 3.72 - 3.93 (m, 3 H), 4.65 - 4.84 (m, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 6 H), 7.35 (s, 2 H), 7.36 - 7.43 (m, 5 H), 7.44 - 7.47 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 559.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 8 6 4,4'-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピリジン-2,6-ジイル)ビス(N,N-ジメチルアニリン)

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.36 - 1.66 (m, 2 H), 1.70 - 1.84 (m, 1 H), 1.86 - 2.02 (m, 1 H), 2.46 - 2.60 (m, 3 H), 2.63 - 2.73 (m, 2 H), 2.73 - 2.85 (m, 1 H), 2.94 - 3.09 (m, 13 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 3.73 - 3.89 (m, 3 H), 4.65 - 4.86 (m, 1 H), 6.77 - 6.84 (m, 4 H), 7.34 - 7.44 (m, 7 H), 8.02 - 8.09 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 617.5[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 7 7 】

実施例 8 7 2,2'-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピリジン-2,6-ジイル)ジフェノール

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 - 1.70 (m, 2 H), 1.71 - 2.00 (m, 2 H), 2.48 - 2.65 (m, 3 H), 2.66 - 2.87 (m, 3 H), 2.89 - 3.11 (m, 1 H), 3.42 - 3.53 (m, 2 H), 3.77 - 3.92 (m, 3 H), 4.67 - 4.86 (m, 1 H), 6.97 - 7.07 (m, 4 H), 7.33 - 7.44 (m, 7 H), 7.67 - 7.71 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 563.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 8 8 1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-[2,6-ビス(4-メチルフェニル)イソニコチノイル]ピペラジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 559.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 8 9 1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-[2,6-ビス(3-メチルフェニル)イソニコチノイル]ピペラジン

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.37 - 1.65 (m, 2 H), 1.69 - 1.85 (m, 1 H), 1.86 - 2.03 (m, 1 H), 2.47 (s, 6 H), 2.49 - 2.62 (m, 3 H), 2.65 - 2.73 (m, 2 H), 2.74 - 2.87 (m, 1 H), 2.92 - 3.08 (m, 1 H), 3.39 - 3.51 (m, 2 H), 3.75 - 3.94 (m, 3 H), 4.68 - 4.85 (m, 1 H), 7.26 - 7.29 (m, 2 H), 7.36 - 7.44 (m, 7 H), 7.62 (s, 2 H), 7.90 - 7.93 (m, 2 H), 7.94 - 7.98 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 559.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 7 8 】

10

20

30

40

50

実施例 9 0 1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-{2,6-ビス[4-(トリフルオロメチルフェニル)イソニコチノイル]}ピペラジン

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.37 - 1.64 (m, 2 H), 1.70 - 1.85 (m, 1 H), 1.87 - 2.03 (m, 1 H), 2.50 - 2.63 (m, 3 H), 2.67 - 2.87 (m, 3 H), 2.94 - 3.11 (m, 1 H), 3.43 - 3.51 (m, 2 H), 3.77 - 3.93 (m, 3 H), 4.70 - 4.86 (m, 1 H), 7.36 - 7.45 (m, 5 H), 7.75 (s, 2 H), 7.76 - 7.82 (m, 4 H), 8.23 - 8.27 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 667.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 9 1 1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-{2,6-ビス[3-(トリフルオロメチルフェニル)イソニコチノイル]}ピペラジン

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.37 - 1.65 (m, 2 H), 1.71 - 1.86 (m, 1 H), 1.87 - 2.02 (m, 1 H), 2.48 - 2.65 (m, 3 H), 2.68 - 2.87 (m, 3 H), 2.93 - 3.11 (m, 1 H), 3.41 - 3.51 (m, 2 H), 3.76 - 3.96 (m, 3 H), 4.66 - 4.87 (m, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 5 H), 7.65 - 7.69 (m, 2 H), 7.72 - 7.76 (m, 4 H), 8.32 - 8.39 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 667.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 9 2 4'-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-4,2':6',4''-テルピリジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 533.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 9 3 N,N'-({4-[4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピリジン-2,6-ジイル}ジ-4,1-フェニレン)ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.35 - 1.48 (m, 2 H), 1.55 - 1.76 (m, 3 H), 1.77 - 1.97 (m, 3 H), 2.07 - 2.12 (m, 3 H), 2.19 - 2.26 (m, 6 H), 2.47 - 2.62 (m, 4 H), 2.63 - 2.78 (m, 4 H), 3.02 - 3.14 (m, 2 H), 3.38 - 3.49 (m, 2 H), 3.74 - 3.92 (m, 3 H), 3.93 - 4.01 (m, 1 H), 4.53 - 4.71 (m, 2 H), 7.52 (s, 2 H), 7.57 - 7.64 (m, 4 H), 7.69 - 7.80 (m, 2 H), 8.00 - 8.09 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 694.5[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 7 9 】

実施例 9 4 N,N'-({4-[4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピリジン-2,6-ジイル}ジ-3,1-フェニレン)ジアセテート

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.31 - 1.47 (m, 2 H), 1.56 - 1.75 (m, 3 H), 1.76 - 1.96 (m, 3 H), 2.06 - 2.12 (m, 3 H), 2.16 - 2.27 (m, 6 H), 2.44 - 2.61 (m, 4 H), 2.62 - 2.77 (m, 4 H), 2.99 - 3.16 (m, 2 H), 3.36 - 3.47 (m, 2 H), 3.76 - 3.90 (m, 3 H), 3.91 - 4.01 (m, 1 H), 4.52 - 4.60 (m, 1 H), 4.61 - 4.70 (m, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.57 (s, 2 H), 7.65 - 7.71 (m, 2 H), 7.71 - 7.79 (m, 2 H), 7.82 - 7.94 (m, 2 H), 8.16 - 8.28 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 716.6[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 9 5 N,N'-({4-[4-{1-[(4-メトキシシクロヘキシル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピリジン-2,6-ジイル}ジ-4,1-フェニレン)ジアセトアミド

MS ESI/APCI Dual (+) : 681.8[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 9 6 N,N'-({4-[4-{1-[(4-メトキシシクロヘキシル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピリジン-2,6-ジイル}ジ-3,1-フェニレン)ジアセトアミド

MS ESI/APCI Dual (+) : 681.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 9 7 4,4'-{4-[4-{1-[(4-メトキシシクロヘキシル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピリジン-2,6-ジフェノール

MS ESI/APCI Dual (+) : 599.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 9 8 4,4'-{4-[4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピリジン-2,6-ジフェノール

MS ESI/APCI Dual (+) : 612.6[M+H]<sup>+</sup>.

【0180】

実施例 99 4,4'-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]ピリジン-2,6-ジイル}ジベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.13 - 1.39 (m, 3 H), 1.42 - 1.54 (m, 1 H), 1.55 - 1.65 (m, 2 H), 1.72 - 1.85 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 2.44 - 2.67 (m, 8 H), 2.83 - 2.92 (m, 1 H), 2.95 - 3.12 (m, 2 H), 3.30 - 3.41 (m, 1 H), 3.62 - 3.83 (m, 3 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 4.29 - 4.43 (m, 2 H), 7.45 - 7.52 (m, 2 H), 8.01 - 8.06 (m, 6 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.33 - 8.38 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 666.6[M+H]<sup>+</sup>.

10

実施例 100 3,3'-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]ピリジン-2,6-ジイル}ジベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.13 - 1.38 (m, 3 H), 1.41 - 1.52 (m, 1 H), 1.54 - 1.64 (m, 2 H), 1.71 - 1.85 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 2.42 - 2.68 (m, 8 H), 2.82 - 2.91 (m, 1 H), 2.94 - 3.11 (m, 2 H), 3.26 - 3.46 (m, 1 H), 3.62 - 3.82 (m, 3 H), 3.96 - 4.06 (m, 1 H), 4.29 - 4.43 (m, 2 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.62 - 7.69 (m, 2 H), 7.97 - 8.02 (m, 2 H), 8.05 (s, 2 H), 8.16 - 8.24 (m, 2 H), 8.44 - 8.50 (m, 2 H), 8.64 - 8.70 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 666.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 101 5,5'-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]ピリジン-2,6-ジイル}ビス(1H-インドール)

20

MS ESI/APCI Dual (+) : 658.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 102 ({4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]ピリジン-2,6-ジイル}ジ-4,1-フェニレン)ジメタノール

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 1.59 - 1.75 (m, 3 H), 1.77 - 1.96 (m, 5 H), 2.09 (s, 3 H), 2.45 - 2.62 (m, 4 H), 2.63 - 2.76 (m, 4 H), 3.00 - 3.15 (m, 2 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.78 - 4.00 (m, 4 H), 4.51 - 4.61 (m, 1 H), 4.61 - 4.69 (m, 1 H), 4.74 - 4.82 (m, 4 H), 7.48 - 7.53 (m, 4 H), 7.61 - 7.64 (m, 2 H), 8.11 - 8.15 (m, 4 H).

30

MS ESI/APCI Dual (+) : 640.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0181】

実施例 103 1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-[2,6-ビス(3-フルオロフェニル)イソニコチノイル]ピペラジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 616.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 104 1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-[2,6-ビス(4-フルオロフェニル)イソニコチノイル]ピペラジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 616.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 105 4'-{4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}-2,2':6',2''-テルピリジン

40

アルゴン雰囲気下、参考例 10 で得られた1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロイソニコチノイル)ピペラジン(67mg, 0.15mmol)、トリブチル(2-ピリジル)チン(138mg, 0.375mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(12mg, 0.01mmol)のトルエン(1.0ml)懸濁液を、マイクロウェーブ照射下160 で50分間攪拌した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(80mg, 0.15mmol, quant.)を黄色固体として得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 533.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 106 4'-{4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}-3,2':6',3''-テルピリジン

トリブチル(2-ピリジル)チンの代わりに3-(トリ-n-ブチルスタニル)ピリジンを使用する

50

以外は、実質的に実施例 105 と同様の反応を実施して、表題化合物(69mg, 0.13mmol, 86%)を黄色固体として得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 533.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0182】

実施例 107 4-({4-[1-(3-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-2-フェニルキノリン

参考例 20 で得られた2-フェニル-4-[(4-ピペリジン-4-イルピペラジン-1-イル)カルボニル]キノリン(50mg, 0.125mmol)、3-フルオロ安息香酸(18mg, 0.125mmol)、トリエチルアミン(17μl, 0.125mmol)のクロロホルム(含アミレン)(1.0ml)溶液にEDC·HCl(24mg, 0.125mmol)を加え、室温で62時間撹拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、プレパラティブTLC(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(47mg, 0.090mmol, 72%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 - 1.65 (m, 2 H), 1.68 - 2.03 (m, 2 H), 2.33 - 2.64 (m, 3 H), 2.68 - 3.11 (m, 4 H), 3.18 - 3.29 (m, 2 H), 3.67 - 4.15 (m, 3 H), 4.60 - 4.84 (m, 1 H), 7.05 - 7.19 (m, 3 H), 7.32 - 7.42 (m, 1 H), 7.45 - 7.61 (m, 4 H), 7.72 - 7.84 (m, 3 H), 8.12 - 8.24 (m, 3 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 523.3[M+H]<sup>+</sup>, 545.2[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 108 4-{{4-[1-(ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-2-フェニルキノリン

参考例 20 で得られた2-フェニル-4-[(4-ピペリジン-4-イルピペラジン-1-イル)カルボニル]キノリン(50mg, 0.125mmol)、トリエチルアミン(0.017ml, 0.125mmol)のクロロホルム(含アミレン)(1ml)溶液にベンゾイルクロリド(0.015ml, 0.125mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、プレパラティブTLC(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(64mg, quant.)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.30 - 2.04 (m, 4 H), 2.33 - 2.65 (m, 3 H), 2.66 - 3.11 (m, 4 H), 3.13 - 3.34 (m, 2 H), 3.69 - 4.14 (m, 3 H), 4.61 - 4.88 (m, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 5 H), 7.45 - 7.61 (m, 4 H), 7.73 - 7.84 (m, 3 H), 8.12 - 8.24 (m, 3 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 505.3[M+H]<sup>+</sup>, 527.5[M+Na]<sup>+</sup>.

【0183】

実施例 109 4-({4-[1-(2,5-ジメチル-3-フロイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-2-フェニルキノリン

ベンゾイルクロリドの代わりに2,5-ジメチル-3-フロイルクロリドを使用する以外は実質的に実施例 108 と同様に反応を実施して、表題化合物(67mg, quant)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 523.3[M+H]<sup>+</sup>, 545.2[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 110 4-({4-[1-(シクロヘキシルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-2-フェニルキノリン

ベンゾイルクロリドの代わりにシクロヘキサンカルボニルクロリドを使用する以外は実質的に実施例 108 と同様に反応を実施して、表題化合物(65mg, quant)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.10 - 2.02 (m, 13 H), 2.25 - 2.61 (m, 6 H), 2.66 - 2.83 (m, 2 H), 2.91 - 3.07 (m, 1 H), 3.18 - 3.29 (m, 2 H), 3.84 - 4.12 (m, 3 H), 4.59 - 4.74 (m, 1 H), 7.43 - 7.61 (m, 4 H), 7.72 - 7.84 (m, 3 H), 8.11 - 8.25 (m, 3 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 511.3[M+H]<sup>+</sup>, 533.3[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 111 イソブチル 4-{{4-[(2-フェニルキノリン-4-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート

ベンゾイルクロリドの代わりにクロロギ酸イソブチルエステルを使用する以外は実質的に

10

20

30

40

50

実施例 108 と同様に反応を実施して、表題化合物(64mg, quant)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.92 (d,  $J=6.68$  Hz, 6 H), 1.32 - 1.51 (m, 2 H), 1.71 - 1.83 (m, 2 H), 1.84 - 1.99 (m, 1 H), 2.32 - 2.54 (m, 3 H), 2.64 - 2.85 (m, 4 H), 3.16 - 3.28 (m, 2 H), 3.84 (d,  $J=6.68$  Hz, 2 H), 3.86 - 4.08 (m, 2 H), 4.09 - 4.29 (m, 2 H), 7.44 - 7.61 (m, 4 H), 7.71 - 7.84 (m, 3 H), 8.12 - 8.24 (m, 3 H).  
MS ESI/APCI Dual (+) : 501.2[M+H]<sup>+</sup>, 523.3[M+Na]<sup>+</sup>.

【0184】

実施例 112 4-({4-[1-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-2-フェニルキノリン

ベンゾイルクロリドの代わりに 4-モルホリニルカルボニルクロリドを使用する以外は実質的に実施例 108 と同様に反応を実施して、表題化合物(42mg, 61%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.39 - 1.55 (m, 2 H), 1.76 - 1.86 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.70 - 2.84 (m, 4 H), 3.25 (t,  $J=4.82$  Hz, 4 H), 3.68 (dd,  $J=4.97, 4.35$  Hz, 4 H), 3.71 - 3.81 (m, 2 H), 3.86 - 4.08 (m, 2 H), 7.46 - 7.62 (m, 6 H), 7.74 - 7.84 (m, 3 H), 8.14 - 8.25 (m, 3 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 514.3[M+H]<sup>+</sup>, 536[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 113 4-({4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル}カルボニル)-2-(4-フルオロフェニル)キノリン

アルゴン雰囲気下、参考例 9 で得られた 4-({4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル}カルボニル)-2-クロロキノリン(46mg, 0.100mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(21mg, 0.150mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(12mg, 0.010mmol)、炭酸ナトリウム(35mg, 0.33mmol)のエタノール/ジメトキシエタン/水(3:2:1, 1.5ml)懸濁液を、マイクロウェーブ照射下150 で20分間撹拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、表題化合物(49mg, 0.094mmol, 94%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.37 - 1.49 (m, 1 H), 1.49 - 1.66 (m, 1 H), 1.70 - 1.83 (m, 1 H), 1.86 - 1.98 (m, 1 H), 2.37 - 2.50 (m, 2 H), 2.51 - 2.62 (m, 1 H), 2.69 - 2.84 (m, 3 H), 2.93 - 3.06 (m, 1 H), 3.18 - 3.29 (m, 2 H), 3.77 - 3.86 (m, 1 H), 3.87 - 3.96 (m, 1 H), 3.98 - 4.08 (m, 1 H), 4.69 - 4.82 (m, 1 H), 7.22 (t,  $J=8.48$  Hz, 2 H), 7.36 - 7.44 (m, 5 H), 7.58 (t,  $J=7.34$  Hz, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 3 H), 8.13 - 8.21 (m, 3 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 523.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0185】

実施例 114 3-(4-({4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}キノリン-2-イル)]ベンゾニトリル

アルゴン雰囲気下、参考例 9 で得られた 4-({4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル}カルボニル)-2-クロロキノリン(46mg, 0.100mmol)、3-シアノフェニルボロン酸(22mg, 0.150mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(9mg, 0.010mmol)、トリ-tert-ブチルホスフィン(4mg, 0.020mmol)、炭酸セシウム(107mg, 0.33mmol)のTHF溶液(2ml)を、マイクロウェーブ照射下150 で20分間撹拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液をクロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、表題化合物(28mg, 0.0529mmol, 55%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.36 - 1.48 (m, 1 H), 1.49 - 1.66 (m, 1 H), 1.71 - 1.85 (m, 1 H), 1.86 - 1.99 (m, 1 H), 2.38 - 2.50 (m, 2 H), 2.52 - 2.62 (m, 1 H), 2

10

20

30

40

50

.71 - 2.82 (m, 3 H), 2.93 - 3.06 (m, 1 H), 3.18 - 3.27 (m, 2 H), 3.77 - 3.87 (m, 1 H), 3.89 - 3.97 (m, 1 H), 3.98 - 4.07 (m, 1 H), 4.69 - 4.81 (m, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 5 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 7.74 - 7.79 (m, 2 H), 7.79 - 7.85 (m, 2 H), 8.19 - 8.24 (m, 1 H), 8.37 - 8.42 (m, 1 H), 8.51 - 8.54 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 530.5[M+H]<sup>+</sup>.

【0186】

実施例 113 または 114 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、実施例 115 ~ 136 及び実施例 540 ~ 541 の化合物を合成した。

実施例 115 4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-2-(4-メトキシフェニル)キノリン

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.65 (m, 2 H), 1.67 - 2.04 (m, 2 H), 2.32 - 2.64 (m, 3 H), 2.66 - 3.11 (m, 4 H), 3.15 - 3.31 (m, 2 H), 3.71 - 4.10 (m, 6 H), 4.62 - 4.88 (m, 1 H), 7.01 - 7.09 (m, 2 H), 7.33 - 7.43 (m, 5 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H), 7.69 - 7.81 (m, 3 H), 8.08 - 8.22 (m, 3 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 535.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 116 4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-2-(3-メトキシフェニル)キノリン

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.66 (m, 2 H) 1.68 - 2.03 (m, 2 H) 2.31 - 2.65 (m, 3 H) 2.67 - 3.11 (m, 4 H) 3.16 - 3.28 (m, 2 H) 3.70 - 4.10 (m, 6 H) 4.61 - 4.87 (m, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 7.33 - 7.49 (m, 6 H) 7.53 - 7.62 (m, 1 H) 7.65 - 7.84 (m, 5 H) 8.17 - 8.25 (m, 1 H)

MS ESI/APCI Dual (+) : 535.4 [M+H]<sup>+</sup>.

実施例 117 4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-2-(4-ヒドロキシフェニル)キノリン

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.18 - 2.06 (m, 4 H), 2.32 - 2.66 (m, 3 H), 2.68 - 3.10 (m, 4 H), 3.12 - 3.35 (m, 2 H), 3.68 - 4.09 (m, 3 H), 4.60 - 4.88 (m, 1 H), 6.84 - 6.95 (m, 2 H), 7.32 - 7.44 (m, 5 H), 7.48 - 7.57 (m, 1 H), 7.63 - 7.80 (m, 3 H), 7.92 - 8.03 (m, 2 H), 8.11 - 8.20 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 521.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0187】

実施例 118 4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-2-(3-ヒドロキシフェニル)キノリン

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.68 (m, 2 H), 1.69 - 2.01 (m, 2 H), 2.31 - 2.64 (m, 3 H), 2.68 - 3.09 (m, 4 H), 3.15 - 3.27 (m, 2 H), 3.72 - 4.11 (m, 3 H), 4.59 - 4.89 (m, 1 H), 6.88 - 6.95 (m, 1 H), 7.30 - 7.43 (m, 6 H), 7.51 - 7.66 (m, 3 H), 7.70 (s, 1 H), 7.72 - 7.82 (m, 2 H), 8.16 - 8.23 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 521.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 119 N-[4-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}キノリン-2-イル)フェニル]アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.36 - 1.64 (m, 2 H), 1.69 - 2.01 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.37 - 2.49 (m, 2 H), 2.51 - 2.61 (m, 1 H), 2.69 - 2.85 (m, 3 H), 2.92 - 3.06 (m, 1 H), 3.17 - 3.28 (m, 2 H), 3.75 - 3.87 (m, 1 H), 3.88 - 4.07 (m, 2 H), 4.67 - 4.82 (m, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 5 H), 7.45 - 7.49 (m, 1 H), 7.53 - 7.57 (m, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.72 - 7.81 (m, 3 H), 8.10 - 8.15 (m, 2 H), 8.15 - 8.19 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 562.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 120 N-[3-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}キノリン-2-イル)フェニル]アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.36 - 1.64 (m, 2 H), 1.69 - 2.01 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.37 - 2.49 (m, 2 H), 2.51 - 2.61 (m, 1 H), 2.69 - 2.85 (m, 3 H), 2.92 - 3.

10

20

30

40

50

06 (m, 1 H), 3.17 - 3.28 (m, 2 H), 3.75 - 3.87 (m, 1 H), 3.88 - 4.07 (m, 2 H), 4.67 - 4.82 (m, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 5 H), 7.45 - 7.49 (m, 1 H), 7.53 - 7.57 (m, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.72 - 7.81 (m, 3 H), 8.10 - 8.15 (m, 2 H), 8.15 - 8.19 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 562.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 8 8 】

実施例 1 2 1 4-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}キノリン-2-イル)ベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.64 (m, 2 H), 1.69 - 1.98 (m, 2 H), 2.37 - 2.50 (m, 2 H), 2.52 - 2.61 (m, 1 H), 2.68 - 2.85 (m, 3 H), 2.93 - 3.08 (m, 1 H), 3.18 - 3.29 (m, 2 H), 3.76 - 3.86 (m, 1 H), 3.87 - 3.96 (m, 1 H), 3.99 - 4.08 (m, 1 H), 4.65 - 4.85 (m, 1 H), 5.56 - 5.75 (m, 1 H), 6.12 - 6.28 (m, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 5 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.77 - 7.84 (m, 3 H), 7.95 - 8.00 (m, 2 H), 8.20 - 8.24 (m, 1 H), 8.24 - 8.29 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 548.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 2 2 3-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}キノリン-2-イル)ベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.64 (m, 2 H), 1.69 - 1.98 (m, 2 H), 2.37 - 2.50 (m, 2 H), 2.52 - 2.61 (m, 1 H), 2.68 - 2.85 (m, 3 H), 2.93 - 3.08 (m, 1 H), 3.18 - 3.29 (m, 2 H), 3.76 - 3.86 (m, 1 H), 3.87 - 3.96 (m, 1 H), 3.99 - 4.08 (m, 1 H), 4.65 - 4.85 (m, 1 H), 5.56 - 5.75 (m, 1 H), 6.12 - 6.28 (m, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 5 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.77 - 7.84 (m, 3 H), 7.95 - 8.00 (m, 2 H), 8.20 - 8.24 (m, 1 H), 8.24 - 8.29 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 548.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 2 3 1-[3-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}キノリン-2-イル)フェニル]エタノン

MS ESI/APCI Dual (+) : 547.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 2 4 4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-2-[4-(メチルスルフォニル)フェニル]キノリン

MS ESI/APCI Dual (+) : 583.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 2 5 N-[4-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}キノリン-2-イル)フェニル]メタンスルホンアミド

MS ESI/APCI Dual (+) : 598.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 8 9 】

実施例 1 2 6 4-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}キノリン-2-イル)ベンゾニトリル

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.33 - 1.64 (m, 2 H), 1.69 - 1.84 (m, 1 H), 1.84 - 2.01 (m, 1 H), 2.36 - 2.50 (m, 2 H), 2.52 - 2.62 (m, 1 H), 2.68 - 2.86 (m, 3 H), 2.90 - 3.09 (m, 1 H), 3.15 - 3.27 (m, 2 H), 3.75 - 3.95 (m, 2 H), 4.00 - 4.09 (m, 1 H), 4.67 - 4.82 (m, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 5 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 7.78 - 7.85 (m, 5 H), 8.20 - 8.24 (m, 1 H), 8.27 - 8.31 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 530.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 2 7 4-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}キノリン-2-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.66 (m, 2 H), 1.69 - 1.85 (m, 1 H), 1.86 - 2.00 (m, 1 H), 2.37 - 2.50 (m, 2 H), 2.51 - 2.61 (m, 1 H), 2.68 - 2.85 (m, 3 H), 2.94 - 3.08 (m, 4 H), 3.15 (s, 3 H), 3.19 - 3.28 (m, 2 H), 3.75 - 3.86 (m, 1 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 3.97 - 4.08 (m, 1 H), 4.65 - 4.86 (m, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 5 H), 7.56 - 7.63 (m, 3 H), 7.75 - 7.84 (m, 3 H), 8.17 - 8.24 (m, 3 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 576.4[M+H]<sup>+</sup>.

10

20

30

40

50

実施例 1 2 8 N-[3-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}キノリン-2-イル)フェニル]メタンスルホンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.33 - 1.65 (m, 2 H), 1.69 - 1.84 (m, 1 H), 1.85 - 2.00 (m, 1 H), 2.35 - 2.50 (m, 2 H), 2.52 - 2.62 (m, 1 H), 2.68 - 2.87 (m, 3 H), 2.91 - 3.09 (m, 4 H), 3.16 - 3.28 (m, 2 H), 3.74 - 3.87 (m, 1 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 3.97 - 4.08 (m, 1 H), 4.64 - 4.84 (m, 1 H), 6.85 - 6.91 (m, 1 H), 7.34 - 7.44 (m, 6 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.74 - 7.84 (m, 3 H), 7.91 - 7.96 (m, 1 H), 7.99 - 8.02 (m, 1 H), 8.16 - 8.21 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 620.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 9 0 】

10

実施例 1 2 9 1-[4-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}キノリン-2-イル)フェニル]エタノン

MS ESI/APCI Dual (+) : 547.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 3 0 4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]キノリン-2-イル}フェノール

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.33 - 1.47 (m, 2 H), 1.48 - 1.77 (m, 3 H), 1.78 - 1.97 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.36 - 2.47 (m, 2 H), 2.51 - 2.62 (m, 2 H), 2.65 - 2.79 (m, 4 H), 3.01 - 3.15 (m, 2 H), 3.16 - 3.29 (m, 2 H), 3.84 - 4.02 (m, 4 H), 4.54 - 4.69 (m, 2 H), 6.93 - 6.99 (m, 2 H), 7.51 - 7.56 (m, 1 H), 7.68 - 7.79 (m, 3 H), 7.99 - 8.07 (m, 2 H), 8.13 - 8.19 (m, 1 H).

20

MS ESI/APCI Dual (+) : 570.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 3 1 4-{4-[(4-{1-[(4-メトキシシクロヘキシル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]キノリン-2-イル}フェノール

MS ESI/APCI Dual (+) : 557.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 3 2 4-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}キノリン-2-イル)-N-メチルベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 - 1.64 (m, 2 H), 1.67 - 2.01 (m, 2 H), 2.36 - 2.50 (m, 2 H), 2.52 - 2.61 (m, 1 H), 2.69 - 2.86 (m, 3 H), 2.91 - 3.10 (m, 4 H), 3.17 - 3.28 (m, 2 H), 3.75 - 3.87 (m, 1 H), 3.87 - 3.97 (m, 1 H), 3.98 - 4.07 (m, 1 H), 4.63 - 4.83 (m, 1 H), 6.20 - 6.28 (m, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 5 H), 7.57 - 7.62 (m, 1 H), 7.76 - 7.84 (m, 3 H), 7.89 - 7.94 (m, 2 H), 8.18 - 8.26 (m, 3 H).

30

MS ESI/APCI Dual (+) : 562.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 3 3 4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-2-(4-メチルフェニル)キノリン

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.67 (m, 2 H), 1.69 - 2.00 (m, 2 H), 2.34 - 2.49 (m, 5 H), 2.51 - 2.62 (m, 1 H), 2.67 - 2.88 (m, 3 H), 2.89 - 3.09 (m, 1 H), 3.15 - 3.30 (m, 2 H), 3.74 - 3.96 (m, 2 H), 3.97 - 4.07 (m, 1 H), 4.65 - 4.85 (m, 1 H), 7.31 - 7.43 (m, 7 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 7.72 - 7.81 (m, 3 H), 8.03 - 8.09 (m, 2 H), 8.16 - 8.21 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 519.5[M+H]<sup>+</sup>.

40

【 0 1 9 1 】

実施例 1 3 4 4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-2-(3-メチルフェニル)キノリン

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 2.01 (m, 4 H), 2.30 - 2.64 (m, 6 H), 2.69 - 2.90 (m, 3 H), 2.92 - 3.09 (m, 1 H), 3.16 - 3.33 (m, 2 H), 3.71 - 3.97 (m, 2 H), 3.98 - 4.08 (m, 1 H), 4.65 - 4.87 (m, 1 H), 7.28 - 7.33 (m, 2 H), 7.35 - 7.48 (m, 5 H), 7.53 - 7.61 (m, 1 H), 7.72 - 7.85 (m, 3 H), 7.89 - 7.96 (m, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 1 H), 8.17 - 8.27 (m, 1 H).

519.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 3 5 4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カル

50

ボニル}-2-(4-フルオロフェニル)キノリン

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.99 (m, 4 H), 2.36 - 2.51 (m, 2 H), 2.52 - 2.62 (m, 1 H), 2.67 - 2.88 (m, 3 H), 2.91 - 3.10 (m, 1 H), 3.15 - 3.32 (m, 2 H), 3.74 - 3.97 (m, 2 H), 3.98 - 4.07 (m, 1 H), 4.66 - 4.84 (m, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 7.34 - 7.44 (m, 5 H), 7.46 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 - 7.62 (m, 1 H), 7.74 - 7.83 (m, 3 H), 7.89 - 7.95 (m, 2 H), 8.18 - 8.23 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 523.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 136 4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-2-(4-プロモフェニル)キノリン

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 - 1.60 (m, 2 H), 1.67 - 1.81 (m, 1 H), 1.85 - 1.98 (m, 1 H), 2.35 - 2.49 (m, 2 H), 2.51 - 2.60 (m, 1 H), 2.68 - 2.85 (m, 3 H), 2.92 - 3.06 (m, 1 H), 3.17 - 3.27 (m, 2 H), 3.75 - 3.86 (m, 1 H), 3.86 - 3.94 (m, 1 H), 3.98 - 4.07 (m, 1 H), 4.67 - 4.81 (m, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 5 H), 7.56 - 7.60 (m, 1 H), 7.640- 7.68 (m, 2 H), 7.74 - 7.82 (m, 3 H), 8.03 - 8.07 (m, 2 H), 8.17 - 8.21 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 583.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0192】

実施例 137 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)モルホリン

参考例 24で得られた4-[(4-ピペラジン-1-イルピペリジン-1-イル)カルボニル]モルホリン(38mg, 0.134mmol)、2,6-ジフェニルイソニコチン酸(37mg, 0.134mmol)、トリエチルアミン(14μl, 0.134mmol)のクロロホルム(含アミレン)(1.0ml)溶液に、EDC・HCl(26mg, 0.134mmol)を加え、室温で3日間撹拌した。反応液を3M水酸化ナトリウム水溶液にあけ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣をプレパラティブTLC(10%メタノール/クロロホルム)で精製して、表題化合物(75mg, quant.)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.41 - 1.65 (m, 4 H), 1.77 - 1.87 (m, 2 H), 2.42 - 2.57 (m, 3 H), 2.65 - 2.84 (m, 4 H), 3.25 (t, J=4.66 Hz, 2 H), 3.41 - 3.50 (m, 2 H), 3.68 (dd, J=5.13, 4.51 Hz, 4 H), 3.72 - 3.81 (m, 2 H), 3.82 - 3.89 (m, 2 H), 7.43 - 7.57 (m, 6 H), 7.66 (s, 2 H), 8.13 - 8.19 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 540.3[M+H]<sup>+</sup>, 562.3[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 138 4-[(4-{4-[2,6-ビス(4-クロロフェニル)イソニコチノイル]ピペラジン-1-イル}ピペリジン-1-イル)カルボニル]モルホリン

2,6-ジフェニルイソニコチン酸の代わりに2,6-ビス(4-クロロフェニル)イソニコチン酸(Journal of Medicinal chemistry, 1972, 15, 809.記載の方法で合成した。)を使用する以外は、実質的に実施例137と同様の反応を実施して、表題化合物(35mg, 43%)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 608.2[M+H]<sup>+</sup>.

【0193】

実施例 139 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(4-メトキシシクロヘキシル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン(シス体)

実施例 53で得られたシス・トランス混合物(250mg)を、プレパラティブTLC(10%メタノール/クロロホルム)で精製して、表題化合物(77mg)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 567.4[M+H]<sup>+</sup>

実施例 140 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-({1-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

ベンゾイルクロリドの代わりに4-メチル-1-ピペラジンカルボニルクロライド塩酸塩を使用する以外は実質的に実施例61と同様に反応を実施して、表題化合物(74mg, 0.112mmol, 40%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 664.4 [M+H]<sup>+</sup>.

10

20

30

40

50

実施例 1 4 1 3-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロパン-1-オール  
1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(ピペリジン-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン(150mg, 0.279mmol)、3-ヒドロキシプロピオン酸(3.6mol/l in H<sub>2</sub>O)(120 μl, 0.419mmol)、HOBt・H<sub>2</sub>O(57mg, 0.419mmol)のクロロホルム(含アミレン)(3.0ml)溶液にEDC・HCl(80mg, 0.419mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を1M水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(100mg, 59%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 610.4 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0194】

実施例 1 4 2 4-({4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)モルホリン

参考例 3 2 で得られた1-(9-アントリルカルボニル)-4-ピペリジン-4-イルピペラジン(200 mg, 0.535mmol)、トリエチルアミン(75 μl, 0.54mmol)のクロロホルム(含アミレン)(3.0ml)溶液に4-モルホニルカルボニルクロリド(120mg, 0.80mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(265mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.36 - 1.53 (m, 2 H), 1.74 - 1.85 (m, 2 H), 2.28 - 2.36 (m, 2 H), 2.38 - 2.51 (m, 1 H), 2.70 - 2.84 (m, 4 H), 3.04 - 3.09 (m, 2 H), 3.21 - 3.27 (m, 4 H), 3.64 - 3.79 (m, 6 H), 4.10 - 4.17 (m, 2 H), 7.46 - 7.56 (m, 4 H), 7.88 - 7.95 (m, 2 H), 8.00 - 8.07 (m, 2 H), 8.48 (s, 1 H).

20

MS ESI(+): 487.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 4 3 1-(9-アントリルカルボニル)-4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン

4-モルホニルカルボニルクロリドの代わりにベンゾイルクロリドを使用する以外は、実質的に実施例 1 4 2 と同様に反応を実施し、表題化合物(64mg, quant.)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI(+): 478.2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

実施例 1 4 4 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(2,5-ジメチル-3-フロイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

4-モルホニルカルボニルクロリドの代わりに2,5-ジメチル-3-フロイルクロリドを使用する以外は、実質的に実施例 1 4 2 と同様に反応を実施して、表題化合物(67mg, quant.)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.33 - 1.51 (m, 2 H), 1.77 - 1.91 (m, 2 H), 2.19 - 2.26 (m, 4 H), 2.27 - 2.36 (m, 5 H), 2.45 - 2.60 (m, 2 H), 2.66 - 2.96 (m, 4 H), 3.02 - 3.10 (m, 2 H), 4.10 - 4.18 (m, 2 H), 5.88 (s, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 4 H), 7.87 - 7.95 (m, 2 H), 7.99 - 8.06 (m, 2 H), 8.48 (s, 1 H).

MS ESI(+): 496.2 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0195】

実施例 1 4 5 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(3-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

参考例 3 2 で得られた1-(9-アントリルカルボニル)-4-ピペリジン-4-イルピペラジン(50mg, 0.134mmol)と3-トルイル酸(19mg, 0.134mmol)のクロロホルム(含アミレン)(2.0ml)溶液にEDC・HCl(26mg, 0.134mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄後、プレパラティブTLC(10%メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(51mg, 0.104mmol, 78%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI(+): 492.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 4 2 または 1 4 5 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、以下

50

、実施例 1 4 6 ~ 1 9 2 の化合物を得た。

【 0 1 9 6 】

実施例 1 4 6 : 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 492.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 4 7 : 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 512.1[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 4 8 : 1-(9-アントリルカルボニル)-4-{1-[(2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

10

MS ESI(+): 528.1[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 9 7 】

実施例 1 4 9 : 1-(9-アントリルカルボニル)-4-{1-[(2-クロロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS ESI(+): 548.0[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 5 0 : 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]-N,N-ジフェニルピペリジン-1-カルボキサミド

MS ESI(+): 569.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 5 1 : 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(2-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

20

MS ESI(+): 496.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 5 2 : 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(2-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 508.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 5 3 : 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]-N,N-ジイソプロピルピペリジン-1-カルボキサミド

MS ESI(+): 501.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 5 4 : 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(2-プロモベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 556.1[M+H]<sup>+</sup>.

30

実施例 1 5 5 : 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 512.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 5 6 : 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 492.2[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 9 8 】

実施例 1 5 7 : 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(ピペリジン-1-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 485.2[M+H]<sup>+</sup>.

40

実施例 1 5 8 : イソブチル 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

MS ESI(+): 474.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 5 9 : 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(4-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 508.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 6 0 : フェニル 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

MS ESI(+): 494.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 6 1 : 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン

50

## -4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 480.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 162: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(2-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 523.3[M+H]<sup>+</sup>.

## 【0199】

実施例 163: 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]-N-メチル-N-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド

MS ESI(+): 507.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 164: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン 10

MS ESI(+): 512.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 165: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(2,4-ジクロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 546.1[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 166: 1-({4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)イミダゾリジン-2-オン

MS ESI(+): 486.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 167: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン 20

MS ESI(+): 546.1[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 168: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-{1-[(2-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS ESI(+): 513.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 169: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(3-シアノメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 503.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 170: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(2-チエニルアセチル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 498.2[M+H]<sup>+</sup>. 30

## 【0200】

実施例 171: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(4-tert-ブチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 534.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 172: メチル 2-({4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ベンゾエート

MS ESI(+): 536.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 173: 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン

MS ESI(+): 416.3[M+H]<sup>+</sup>. 40

実施例 174: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(3-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 458.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 175: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 458.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 176: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(シクロヘキシルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 484.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 177: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(シクロペンチルカルボニル)ピペリジ 50

ン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 470.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 178: エチル 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

MS ESI(+): 446.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 179: ベンジル 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

MS ESI(+): 508.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 180: 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]-N,N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド

MS ESI(+): 445.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0201】

実施例 181: 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]-N,N-ジブチルピペリジン-1-カルボキサミド

MS ESI(+): 529.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 182: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(2-フロイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 468.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 183: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-{1-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS ESI(+): 496.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 184: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(2-ナフトイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 528.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 185: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(3-メチル-2-フロイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 482.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 186: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-{1-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS ESI(+): 481.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 187: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(フェニルアセチル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 492.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0202】

実施例 188: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(ピリジン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 479.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 189: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(ピリジン-3-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 479.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 190: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-{1-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS ESI(+): 546.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 191: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(3,4,5-トリフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 532.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 192: 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS ESI(+): 514.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 193: 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]-1-(モルホリン-4-イ

10

20

30

40

50

## ルカルボニル)アゼパン

1-(9-アントリルカルボニル)-4-ピペリジン-4-イルピペラジンの代わりに4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]アゼパンを使用する以外は、実質的に実施例 1 4 2 と同様に反応を実施して、表題化合物 (54mg, 0.108mmol, 78%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.35 - 1.51 (m, 2 H), 1.63 - 1.98 (m, 4 H), 2.23 - 2.34 (m, 2 H), 2.47 - 2.57 (m, 1 H), 2.72 - 2.84 (m, 2 H), 3.00 - 3.08 (m, 2 H), 3.08 - 3.31 (m, 6 H), 3.42 - 3.57 (m, 2 H), 3.62 - 3.74 (m, 4 H), 4.06 - 4.16 (m, 2 H), 7.45 - 7.56 (m, 4 H), 7.87 - 7.95 (m, 2 H), 7.99 - 8.06 (m, 2 H), 8.48 (s, 1 H).

MS ESI(+): 501.3[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 0 3 】

実施例 1 9 4 : 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]-1-ベンゾイルアゼパン

1-(9-アントリルカルボニル)-4-ピペリジン-4-イルピペラジンの代わりに4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]アゼパン、4-モルホリニルカルボニルクロリドの代わりにベンゾイルクロリドを使用する以外は、実質的に実施例 1 4 2 と同様に反応を実施して、表題化合物 (53mg, 0.108mmol, 82%) を無色アモルファスとして得た。

MS ESI(+): 492.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 9 5 : 4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]-1-(フェニルスルホニル)アゼパン

1-(9-アントリルカルボニル)-4-ピペリジン-4-イルピペラジンの代わりに4-[4-(9-アントリルカルボニル)ピペラジン-1-イル]アゼパン、4-モルホリニルカルボニルクロリドの代わりにベンゼンスルホニルクロリドを使用する以外は、実質的に実施例 1 4 2 と同様に反応を実施して、表題化合物 (54mg, 0.102mmol, 76%) を淡茶色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.42 - 1.74 (m, 3 H), 1.81 - 2.02 (m, 3 H), 2.20 - 2.30 (m, 2 H), 2.52 - 2.66 (m, 1 H), 2.66 - 2.81 (m, 2 H), 2.99 - 3.06 (m, 2 H), 3.08 - 3.23 (m, 2 H), 3.30 - 3.45 (m, 2 H), 4.06 - 4.14 (m, 2 H), 7.46 - 7.57 (m, 7 H), 7.75 - 7.81 (m, 2 H), 7.86 - 7.95 (m, 2 H), 8.00 - 8.07 (m, 2 H), 8.48 (s, 1 H).

MS ESI(+): 528.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1 9 6 : 1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-(2-メトキシ-6-フェニルイソニコチノイル)ピペラジン

2-メトキシ-6-フェニルイソニコチン酸 (100mg, 0.436mmol) のトルエン (1.0ml) 懸濁液にオキサリルクロリド (0.19ml, 2.18mmol) を加え、90 で3時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、2-メトキシ-6-フェニルイソニコチン酸クロリドを得た。

上記操作にて得られた2-メトキシ-6-フェニルイソニコチン酸クロリドのクロロホルム (含アミレン) (3.0ml) 懸濁液を、1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン (119mg, 0.436mmol) とトリエチルアミン (0.072ml, 0.523mmol) のクロロホルム (含アミレン) (2.0ml) 溶液に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に濃縮した。残渣をプレパラティブTLC (メタノール/アセトン/クロロホルム) で精製し、表題化合物 (178mg, 0.367mmol, 84%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.37 - 1.67 (m, 2 H), 1.68 - 2.05 (m, 2 H), 2.41 - 3.15 (m, 7 H), 3.33 - 3.52 (m, 2 H), 3.70 - 3.92 (m, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 4.61 - 4.91 (m, 1 H), 6.64 (d, J=0.93 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=1.09Hz, 1 H), 7.35 - 7.52 (m, 8 H), 7.99 - 8.08 (m, 2 H).

MS ESI(+): 485.4[M+H]<sup>+</sup>, 507.4[M+Na]<sup>+</sup>.

【 0 2 0 4 】

実施例 1 9 7 : 4-(4-{4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル}カルボニ

10

20

30

40

50

ル}-6-フェニルピリジン-2-イル)フェノール

アルゴン雰囲気下、参考例 37 で得られた1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-(2-クロロ-6-フェニルイソニコチノイル)ピペラジンの混合物(73mg, 約0.15mmol)、4-ヒドロキシフェニルボロン酸(21mg, 0.12mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(17mg, 0.015mmol)、炭酸ナトリウム(70mg, 0.66mmol)のエタノール/ジメトキシエタン/水(3:2:1, 1.5ml)懸濁液を、マイクロウェーブ照射下150 で20分間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、得られた残渣をプレパラティブTLC(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(38mg, 0.07mmol, 58%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI(+): 547.5 [M+H]<sup>+</sup>.

実施例 198: 3-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-6-フェニルピリジン-2-イル)フェノール

4-ヒドロキシフェニルボロン酸の代わりに3-ヒドロキシフェニルボロン酸を使用する以外は、実質的に実施例 197 と同様に反応を実施して表題化合物(47mg, 0.086mmol, 72%)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS ESI(+): 547.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 199: 3-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-6-フェニルピリジン-2-イル)プロパン-1-オール

(1) 3-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-6-フェニルピリジン-2-イル)プロパン-2-イン-1-オール

アルゴン雰囲気下、参考例 37 で得られた1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-4-(2-クロロ-6-フェニルイソニコチノイル)ピペラジンの混合物(73mg, 約0.15mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(10mg, 0.015mmol)、ヨウ化銅(I)(3mg, 0.015mmol)、トリフェニルホスフィン(8mg, 0.030mmol)、プロパルギルアルコール(13mg, 0.223mmol)、トリエチルアミン(104 μl, 0.075mmol)のTHF(1.5ml)懸濁液を、マイクロウェーブ照射下150 で20分間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、セライトでろ過し、ろ液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製して3-(4-{[4-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-6-フェニルピリジン-2-イル)プロパン-2-イン-1-オール(17mg, 0.033mmol, 22%)を黄色油状として得た。

(2) 上記(1)にて得られた化合物(17mg, 0.033mmol)のエタノール(2.0ml)溶液に10%パラジウム-活性炭素粉末(20mg)を加え、系内を水素置換し、室温で一晩攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(4mg, 0.008mmol, 24%)を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 - 1.56 (m, 2 H), 1.69 - 1.99 (m, 2 H), 2.00 - 2.15 (m, 2 H), 2.46 - 2.72 (m, 4 H), 2.73 - 3.13 (m, 5 H), 3.33 - 3.69 (m, 4 H), 3.69 - 3.93 (m, 4 H), 4.66 - 4.85 (m, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 1 H), 7.35 - 7.55 (m, 9 H), 7.91 - 7.99 (m, 2 H).

MS ESI(+): 513.5 [M+H]<sup>+</sup>.

【0205】

実施例 200: (4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}フェニル)酢酸

アルゴン雰囲気下、参考例 38 で得られた1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-フェニルイソニコチノイル)ピペラジンの混合物(200mg, 約0.25mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン)フェニル酢酸(292mg, 1.12mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(26mg, 0.037mmol)、1M 炭酸ナトリウム水溶液(1.49ml, 1.49mmol)のアセトニトリル/

10

20

30

40

50

水(2:1, 3ml)懸濁液を、マイクロウェーブ照射下150℃で20分間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、セライトでろ過し、ろ液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(84mg, 0.13mmol, 52%)を褐色アモルファスとして得た。

MS ESI(+): 638.3[M+H]<sup>+</sup>, 660.3[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例200と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、実施例201~208及び実施例542~550の化合物を得た。

実施例201: 4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}フェノール

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.32 - 1.47 (m, 2 H), 1.59 - 1.95 (m, 7 H), 2.10 (s, 3 H), 2.46 - 2.62 (m, 4 H), 2.64 - 2.78 (m, 4 H), 3.00 - 3.15 (m, 2 H), 3.40 - 3.49 (m, 2 H), 3.78 - 3.99 (m, 4 H), 4.53 - 4.69 (m, 2 H), 6.90 - 6.99 (m, 2 H), 7.39 - 7.58 (m, 5 H), 7.97 - 8.03 (m, 2 H), 8.07 - 8.19 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+): 596.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0206】

実施例202: 4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}ベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.49 (m, 2 H), 1.58 - 1.97 (m, 6 H), 2.09 (s, 3 H), 2.47 - 2.62 (m, 4 H), 2.63 - 2.78 (m, 4 H), 2.97 - 3.17 (m, 2 H), 3.39 - 3.52 (m, 2 H), 3.79 - 4.00 (m, 4 H), 4.51 - 4.70 (m, 2 H), 5.80 - 5.97 (m, 1 H), 6.30 - 6.48 (m, 1 H), 7.43 - 7.56 (m, 3 H), 7.64 - 7.72 (m, 2 H), 7.96 (m, 2 H), 8.09 - 8.16 (m, 2 H), 8.22 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+): 645.4[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例203: 4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-N-メチルベンズアミド

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 - 1.48 (m, 2 H), 1.60 - 1.95 (m, 6 H), 2.09 (s, 3 H), 2.49 - 2.61 (m, 4 H), 2.65 - 2.77 (m, 4 H), 3.01 - 3.16 (m, 5 H), 3.43 - 3.50 (m, 2 H), 3.81 - 4.01 (m, 4 H), 4.53 - 4.70 (m, 2 H), 6.19 - 6.25 (m, 1 H), 7.45 - 7.56 (m, 3 H), 7.66 - 7.71 (m, 2 H), 7.88 - 7.94 (m, 2 H), 8.10 - 8.16 (m, 2 H), 8.19 - 8.25 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+): 637.3[M+H]<sup>+</sup>, 659.4[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例204: 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1H-インドール

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 1.63 - 1.95 (m, 6 H), 2.09 (s, 3 H), 2.47 - 2.62 (m, 4 H), 2.64 - 2.77 (m, 4 H), 3.02 - 3.15 (m, 2 H), 3.44 - 3.52 (m, 2 H), 3.80 - 4.01 (m, 4 H), 4.53 - 4.70 (m, 2 H), 6.66 - 6.68 (m, 1 H), 7.26 - 7.28 (m, 1 H), 7.44 - 7.54 (m, 4 H), 7.59 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.03 - 8.07 (m, 1 H), 8.16 - 8.20 (m, 2 H), 8.34 - 8.39 (m, 1 H), 8.40 - 8.49 (m, 1 H)

MS ESI/APCI Dual (+): 619.3[M+H]<sup>+</sup>, 641.3[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例205: (4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}フェニル)メタノール

MS MS ESI/APCI Dual (+): 610.3[M+H]<sup>+</sup>, 632.2[M+Na]<sup>+</sup>.

【0207】

実施例206: (3-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}フェニル)メタノール

MS ESI/APCI Dual (+): 610.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 207 : 6-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1H-インドール

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 1.63 - 1.96 (m, 6 H), 2.09 (s, 3 H), 2.48 - 2.61 (m, 4 H), 2.63 - 2.76 (m, 4 H), 3.02 - 3.14 (m, 2 H), 3.45 - 3.51 (m, 2 H), 3.81 - 4.00 (m, 4 H), 4.52 - 4.70 (m, 2 H), 6.57 - 6.63 (m, 1 H), 7.29 - 7.33 (m, 1 H), 7.44 - 7.54 (m, 3 H), 7.60 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.72 - 7.76 (m, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 1 H), 8.14 - 8.20 (m, 2 H), 8.30 (s, 1 H), 8.47 (br. s., 1 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 619.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 208 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1H-インダゾール

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.36 - 1.49 (m, 2 H), 1.54 - 1.77 (m, 3 H), 1.78 - 1.97 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.48 - 2.62 (m, 4 H), 2.66 - 2.77 (m, 4 H), 3.04 - 3.15 (m, 2 H), 3.46 - 3.52 (m, 2 H), 3.81 - 3.92 (m, 3 H), 3.94 - 4.01 (m, 1 H), 4.54 - 4.62 (m, 1 H), 4.63 - 4.70 (m, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 3 H), 7.61 - 7.67 (m, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 8.14 - 8.23 (m, 3 H), 8.25 - 8.29 (m, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 10.23 (br. s., 1 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 620.5[M+H]<sup>+</sup>.

【0208】

実施例 209 : 2-(4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}フェノキシ)エタノール

(1) アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  で、エチレングリコールモノ(4-ブロモフェニル)エーテル(1.0g, 4.6mmol)の無水テトラヒドロフラン(20ml)溶液に2.66M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(4.33ml, 11.5mmol)を滴下した。反応液を $-40^\circ\text{C}$ とし、1時間攪拌後、トリメトキシボラン(1.2g, 11.5mmol)を一気に加えた。反応液を室温まで上昇させ、1M 塩酸水溶液(50ml)を加え、1時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。水層を減圧下、濃縮し、得られた固体をクロロホルムで洗浄して、[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]ボロン酸を含む粗生成物(1.0g)を無色固体として得た。(2) アルゴン雰囲気下、参考例37で得られた1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-フェニルイソニコチノイル)ピペラジンの混合物(200mg, 約0.25mmol)、[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]ボロン酸(202mg, 1.11mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(26mg, 0.037mmol)、1M 炭酸ナトリウム水溶液(1.11ml, 1.11mmol)のアセトニトリル/水(2:1, 4.5ml)懸濁液を、マイクロウェーブ照射下 $150^\circ\text{C}$ で20分間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(97mg, 0.15mmol, 60%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.36 - 1.48 (m, 2 H), 1.61 - 1.77 (m, 3 H), 1.79 - 1.96 (m, 3 H), 2.03 - 2.13 (m, 4 H), 2.47 - 2.62 (m, 4 H), 2.64 - 2.77 (m, 4 H), 3.03 - 3.15 (m, 2 H), 3.43 - 3.49 (m, 2 H), 3.78 - 3.92 (m, 3 H), 3.93 - 4.05 (m, 3 H), 4.16 - 4.20 (m, 2 H), 4.54 - 4.62 (m, 1 H), 4.63 - 4.70 (m, 1 H), 7.04 - 7.08 (m, 2 H), 7.45 - 7.49 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 7.58 - 7.61 (m, 2 H), 8.11 - 8.16 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 640.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0209】

実施例 210 : 2-(4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}フェニル)エタノール

[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]ボロン酸の代わりに4-(2-ヒドロキシエチル)フェニ

10

20

30

40

50

ルボロン酸 (W003/087061パンフレット記載の方法で合成した。)を使用する以外は、実質的に実施例 209 と同様の反応を実施して、表題化合物(122mg, 0.195mmol, 79%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.35 - 1.52 (m, 3 H), 1.60 - 1.95 (m, 6 H), 2.09 (s, 3 H), 2.47 - 2.61 (m, 4 H), 2.63 - 2.76 (m, 4 H), 2.96 (t,  $J=6.65$  Hz, 2 H), 3.03 - 3.14 (m, 2 H), 3.43 - 3.51 (m, 2 H), 3.81 - 4.00 (m, 6 H), 4.54 - 4.69 (m, 2 H), 7.38 (d,  $J=8.25$  Hz, 2 H), 7.44 - 7.53 (m, 3 H), 7.61 - 7.65 (m, 2 H), 8.10 (m, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 624.5[M+H]<sup>+</sup>, 646.6[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 211 : N-{2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}アセトアミド

10

実施例 60 で得られた1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(ピペリジン-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン(100mg, 0.186mmol)、N-アセチルグリシン(33mg, 0.279mmol)、HOBt·H<sub>2</sub>O(38mg, 0.279mmol)のクロロホルム(含アミレン)(2.0ml)溶液にEDC·HCl(53mg, 0.279mmo)を加え、室温で一晩攪拌した。反応終了後、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、反応液をアルカリ性とした。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(104 mg, 0.170mmol, 88%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.35 - 1.48 (m, 2 H), 1.66 - 1.83 (m, 4 H), 1.83 - 1.96 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 2.48 - 2.62 (m, 4 H), 2.65 - 2.72 (m, 2 H), 2.73 - 2.86 (m, 2 H), 3.03 - 3.13 (m, 2 H), 3.42 - 3.49 (m, 2 H), 3.75 - 3.89 (m, 3 H), 3.92 - 3.98 (m, 1 H), 3.98 - 4.12 (m, 2 H), 4.48 - 4.55 (m, 1 H), 4.61 - 4.69 (m, 1 H), 6.58 - 6.63 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.12 - 8.18 (m, 4 H).

20

MS ESI/APCI Dual (+) : 637.3[M+H]<sup>+</sup>, 659.2[M+Na]<sup>+</sup>.

【0210】

実施例 212 : tert-ブチル {(1S)-2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-メチル-2-オキソエチル}カルバメート

30

N-アセチルグリシンの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニンを使用する以外は実質的に実施例 211 と同様に反応を実施して、表題化合物(195mg, 0.275mmol, 98%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.23 - 1.33 (m, 3 H), 1.33 - 1.51 (m, 11 H), 1.56 - 2.03 (m, 6 H), 2.46 - 2.63 (m, 4 H), 2.64 - 2.84 (m, 4 H), 3.00 - 3.21 (m, 2 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 3.79 - 4.02 (m, 4 H), 4.43 - 4.72 (m, 3 H), 5.48 - 5.59 (m, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 709.5[M+H]<sup>+</sup>, 731.5[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 213 : (2S)-1-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-オキソプロパン-2-アミン

40

tert-ブチル-4-(2,6-ジフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル {(1S)-2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-メチル-2-オキソエチル}カルバメートを使用する以外は実質的に参考例 2 と同様に反応を実施して、表題化合物(137mg, 0.225mmol, 82%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.24 (dd,  $J=21.5, 6.87$  Hz, 3 H), 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 1.60 - 1.96 (m, 6 H), 2.45 - 2.63 (m, 4 H), 2.65 - 2.81 (m, 4 H), 3.00 - 3.16 (m, 2 H), 3.40 - 3.51 (m, 2 H), 3.74 - 3.99 (m, 5 H), 4.52 - 4.62 (m, 1 H), 4.62 - 4.71 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.49 - 7.56 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.1

50

1 - 8.18 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 609.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0211】

実施例 2 1 4 : N-((1S)-2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-メチル-2-オキシエチル}アセトアミド

実施例 2 1 3 で得られた(2S)-1-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-オキシプロパン-2-アミン(130mg, 0.225mmol)とトリエチルアミン(47 μl, 0.338mmol)のクロロホルム(含アミレン)(3.0ml)溶液にアセチルクロリド(24 μl, 0.338mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を1M水酸化ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をプレパラティブTLC(メタノール/クロロホルム)で精製して、表題化合物(116mg, 0.178 mmol, 79%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.27 - 1.34 (m, 3 H), 1.35 - 1.49 (m, 2 H), 1.64 - 1.95 (m, 6 H), 2.00 (d, J=5.96 Hz, 3 H), 2.46 - 2.62 (m, 4 H), 2.64 - 2.72 (m, 2 H), 2.72 - 2.86 (m, 2 H), 3.01 - 3.21 (m, 2 H), 3.40 - 3.51 (m, 2 H), 3.79 - 3.90 (m, 2 H), 3.90 - 4.01 (m, 2 H), 4.43 - 4.59 (m, 1 H), 4.60 - 4.71 (m, 1 H), 4.81 - 4.92 (m, 1 H), 6.58 - 6.68 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.11 - 8.18 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 651.4[M+H]<sup>+</sup>, 673.3[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 2 1 5 : tert-ブチル {2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-1,1-ジメチル-2-オキシエチル}カルバメート

N-アセチルグリシンの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-メチルアラニンを使用する以外は実質的に実施例 2 1 1 と同様に反応を実施して、表題化合物(150mg, 0.207mmol, 75%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.31 - 1.58 (m, 17 H), 1.64 - 2.00 (m, 6 H), 2.45 - 2.62 (m, 4 H), 2.64 - 2.77 (m, 3 H), 2.81 - 3.12 (m, 3 H), 3.40 - 3.53 (m, 2 H), 3.79 - 3.91 (m, 2 H), 3.92 - 4.03 (m, 1 H), 4.48 - 4.72 (m, 3 H), 4.88 - 5.14 (m, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.62 - 7.67 (m, 2 H), 8.11 - 8.18 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 723.5[M+H]<sup>+</sup>.

【0212】

実施例 2 1 6 : 1-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-2-メチル-1-オキシプロパン-2-アミン tert-ブチル-4-(2,6-ジフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル {2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-1,1-ジメチル-2-オキシエチル}カルバメートを使用する以外は実質的に参考例 2 と同様に反応を実施して、表題化合物(83mg, 0.133mmol, 69%)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.47 (m, 8 H), 1.58 - 1.96 (m, 6 H), 2.46 - 2.62 (m, 4 H), 2.64 - 2.79 (m, 3 H), 2.81 - 2.96 (m, 2 H), 3.01 - 3.11 (m, 1 H), 3.42 - 3.50 (m, 2 H), 3.79 - 3.90 (m, 2 H), 3.93 - 4.02 (m, 1 H), 4.62 - 4.78 (m, 3 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 623.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 1 7 : N-{2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-1,1-ジメチル-2-オキシエチル}アセトアミド

実施例 2 1 2 で得られた1-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-2-メチル-1-オキソプロパン-2-アミン(83mg, 0.133mmol) とトリエチルアミン(37  $\mu$ l, 0.266mmol)のクロロホルム(含アミレン)溶液(3ml)に無水酢酸(0.025ml, 0.266mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応終了後、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、反応液をアルカリ性とした。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(70mg, 0.105mmol, 80%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 1.64 (s, 6 H), 1.69 - 1.80 (m, 4 H), 1.82 - 1.95 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 2.46 - 2.62 (m, 4 H), 2.64 - 2.80 (m, 3 H), 2.90 - 3.11 (m, 3 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.80 - 3.90 (m, 2 H), 3.90 - 4.00 (m, 1 H), 4.32 - 4.48 (m, 2 H), 4.60 - 4.69 (m, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.11 - 8.18 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 665.3[M+H]<sup>+</sup>, 687.3[M+Na]<sup>+</sup>.

【0 2 1 3】

実施例 2 1 8 : tert-ブチル [(1S)-2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]カルバメート

N-アセチルグリシンの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-セリンを使用する以外は実質的に実施例 2 1 1 と同様に反応を実施して、表題化合物(115mg, 0.159mmol, 57%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.29 - 1.51 (m, 11 H), 1.64 - 1.97 (m, 6 H), 2.46 - 2.63 (m, 4 H), 2.64 - 2.88 (m, 4 H), 3.00 - 3.30 (m, 2 H), 3.38 - 3.49 (m, 2 H), 3.66 - 3.76 (m, 1 H), 3.76 - 3.89 (m, 3 H), 3.90 - 3.99 (m, 1 H), 4.02 - 4.18 (m, 1 H), 4.40 - 4.70 (m, 3 H), 5.60 - 5.71 (m, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 747.6[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 2 1 9 : (2S)-2-アミノ-3-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロパン-1-オール

実施例 2 1 8 で得られたtert-ブチル [(1S)-2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]カルバメート(115mg, 0.159mmol)のメタノール溶液(6ml)に、4N 塩酸-酢酸エチル溶液(3ml)を加え、室温で1晩攪拌した。減圧下、溶媒を留去後、残渣に1M水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、NH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)で精製して表題化合物(77mg, 0.123mmol, 78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 1.57 - 2.07 (m, 7 H), 2.46 - 2.62 (m, 4 H), 2.64 - 2.71 (m, 2 H), 2.72 - 2.82 (m, 2 H), 3.01 - 3.20 (m, 2 H), 3.37 - 3.51 (m, 3 H), 3.58 - 3.66 (m, 1 H), 3.72 - 3.78 (m, 1 H), 3.80 - 3.90 (m, 2 H), 3.91 - 4.08 (m, 2 H), 4.48 - 4.60 (m, 1 H), 4.60 - 4.71 (m, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.09 - 8.21 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 625.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0 2 1 4】

実施例 2 2 0 : N-[(1S)-2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]アセトアミド

実施例 2 1 9 で得られた(2S)-2-アミノ-3-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロパ

10

20

30

40

50

ン-1-オール(77mg, 0.123mmol)のクロロホルム(含アミレン)溶液(3ml)に無水酢酸(0.023ml, 0.246mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応終了後、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、反応液をアルカリ性とした。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(53mg, 0.0795mmol, 65%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 1.68 - 1.96 (m, 6 H), 2.05 (d,  $J=10.54$  Hz, 3 H), 2.47 - 2.62 (m, 4 H), 2.65 - 2.72 (m, 2 H), 2.73 - 2.88 (m, 2 H), 3.02 - 3.21 (m, 2 H), 3.42 - 3.49 (m, 2 H), 3.67 - 3.89 (m, 5 H), 3.91 - 3.99 (m, 1 H), 4.04 - 4.13 (m, 1 H), 4.43 - 4.57 (m, 1 H), 4.60 - 4.68 (m, 1 H), 4.88 - 4.96 (m, 1 H), 6.77 (d,  $J=7.33$  Hz, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 667.3[M+H]<sup>+</sup>, 689.2[M+Na]<sup>+</sup>.

【0215】

実施例 2 2 1 : tert-ブチル {2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}メチルカルバメート

N-アセチルグリシンの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-サルコシンを使用する以外は実質的に実施例 2 1 1 と同様に反応を実施して、表題化合物(198mg, quant)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.32 - 1.51 (m, 11 H), 1.55 - 1.98 (m, 6 H), 2.45 - 2.62 (m, 4 H), 2.62 - 2.82 (m, 4 H), 2.91 (s, 3 H), 2.99 - 3.13 (m, 2 H), 3.38 - 3.52 (m, 2 H), 3.76 - 4.06 (m, 5 H), 4.09 - 4.21 (m, 1 H), 4.45 - 4.58 (m, 1 H), 4.59 - 4.71 (m, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.11 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 709.3[M+H]<sup>+</sup>, 731.1[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 2 2 2 : 2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-オキソエタンアミン

tert-ブチル [(1S)-2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]カルバメートの代わりにtert-ブチル {2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}メチルカルバメートを使用する以外は実質的に実施例 2 1 9 と同様に反応を実施して、表題化合物(134mg, 0.220mmol, 82%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 1.60 - 1.96 (m, 6 H), 2.45 (s, 3 H), 2.47 - 2.63 (m, 4 H), 2.64 - 2.79 (m, 4 H), 2.99 - 3.12 (m, 2 H), 3.38 (s, 2 H), 3.41 - 3.50 (m, 2 H), 3.77 - 3.91 (m, 3 H), 3.91 - 4.01 (m, 1 H), 4.52 - 4.61 (m, 1 H), 4.62 - 4.71 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.50 - 7.55 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.11 - 8.18 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 609.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0216】

実施例 2 2 3 : N-{2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-N-メチルアセトアミド

(2S)-2-アミノ-3-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロパン-1-オール(2S)-2-アミノ-3-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-N-メチル-2-オキソエタンアミンを使用する以外は実質的に実施例 2 2 0 と同様に反応を実施して、表題化合物(116mg, 0.178mmol, 85%)を無色アモルファスとして得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.33 - 1.48 (m, 2 H), 1.58 - 1.96 (m, 6 H), 2.14 (s, 3 H), 2.46 - 2.63 (m, 4 H), 2.64 - 2.82 (m, 4 H), 3.00 - 3.16 (m, 5 H), 3.39 - 3.50 (m, 2 H), 3.76 - 3.91 (m, 3 H), 3.91 - 4.09 (m, 2 H), 4.36 - 4.45 (m, 1 H), 4.46 - 4.56 (m, 1 H), 4.60 - 4.69 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 4 H), 7.63 - 7.67 (m, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 651.3[M+H]<sup>+</sup>, 673.3[M+Na]<sup>+</sup>.

【 0 2 1 7 】

実施例 2 2 4 : 2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-N,N-ジメチル-2-オキソエタンアミン

N-アセチルグリシンの代わりにN,N-ジメチルグリシンを使用する以外は実質的に実施例 2 1 1 と同様に反応を実施して、表題化合物(76mg, 0.119mmol, 44%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.33 - 1.49 (m, 2 H), 1.59 - 1.97 (m, 6 H), 2.29 (s, 6 H), 2.47 - 2.62 (m, 4 H), 2.63 - 2.77 (m, 4 H), 3.00 - 3.19 (m, 4 H), 3.41 - 3.50 (m, 2 H), 3.78 - 3.90 (m, 2 H), 3.91 - 4.01 (m, 1 H), 4.11 - 4.20 (m, 1 H), 4.51 - 4.61 (m, 1 H), 4.62 - 4.70 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.63 - 7.66 (m, 2 H), 8.13 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 623.3[M+H]<sup>+</sup>, 645.3[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 2 2 5 : tert-ブチル {2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}カルバメート

N-アセチルグリシンの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-グリシンを使用する以外は実質的に実施例 2 1 1 と同様に反応を実施して、表題化合物(187mg, 0.269mmol, 96%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.34 - 1.50 (m, 11 H), 1.55 - 1.96 (m, 6 H), 2.47 - 2.62 (m, 4 H), 2.65 - 2.84 (m, 4 H), 3.00 - 3.13 (m, 2 H), 3.41 - 3.50 (m, 2 H), 3.71 - 3.79 (m, 1 H), 3.81 - 3.89 (m, 2 H), 3.90 - 4.02 (m, 3 H), 4.45 - 4.56 (m, 1 H), 4.60 - 4.69 (m, 1 H), 5.47 - 5.55 (m, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 4 H), 7.62 - 7.67 (m, 2 H), 8.11 - 8.18 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 695.3[M+H]<sup>+</sup>, 717.3[M+Na]<sup>+</sup>.

【 0 2 1 8 】

実施例 2 2 6 : 2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエタンアミン

tert-ブチル [(1S)-2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]カルバメートの代わりにtert-ブチル {2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}カルバメートを使用する以外は実質的に実施例 2 1 9 と同様に反応を実施して、表題化合物(142mg, 0.239mmol, 89%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 1.55 - 1.96 (m, 6 H), 2.46 - 2.61 (m, 4 H), 2.64 - 2.80 (m, 4 H), 2.98 - 3.11 (m, 2 H), 3.38 - 3.51 (m, 4 H), 3.73 - 3.80 (m, 1 H), 3.80 - 3.90 (m, 2 H), 3.91 - 4.00 (m, 1 H), 4.51 - 4.60 (m, 1 H), 4.61 - 4.69 (m, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.63 - 7.67 (m, 2 H), 8.11 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 595.3[M+H]<sup>+</sup>, 617.3[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 2 2 7 : 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 6 0 で得られた1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(ピペリジン-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン(100mg, 0.186mmol)の酢酸/水/テトラヒドロフ

10

20

30

40

50

ラン(2:1:1)溶液(2.0ml)にシアン酸ナトリウム(121mg, 1.86mmol)水溶液(3.0ml)を加え、室温で1時間、その後100 で2時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、プレパラティブTLC(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(20mg, 0.034mmol, 19%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.35 - 1.47 (m, 2 H), 1.67 - 1.96 (m, 6 H), 2.47 - 2.61 (m, 4 H), 2.62 - 2.72 (m, 3 H), 2.87 - 2.94 (m, 2 H), 3.02 - 3.10 (m, 1 H), 3.42 - 3.48 (m, 2 H), 3.81 - 3.88 (m, 2 H), 3.91 - 4.00 (m, 3 H), 4.39 - 4.44 (m, 2 H), 4.62 - 4.69 (m, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.53 (m, 4 H), 7.63 - 7.66 (m, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 581.3[M+H]<sup>+</sup>, 603.4[M+Na]<sup>+</sup>.

【0219】

実施例 228 : 2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエタノール

N-アセチルグリシンの代わりにグリコール酸を使用する以外は実質的に実施例 211 と同様に反応を実施して、表題化合物(108mg, 0.181mmol, 65%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.33 - 1.48 (m, 2 H), 1.57 - 1.97 (m, 6 H), 2.45 - 2.62 (m, 4 H), 2.64 - 2.72 (m, 2 H), 2.72 - 2.81 (m, 1 H), 2.83 - 2.91 (m, 1 H), 2.97 - 3.12 (m, 2 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.52 - 3.68 (m, 2 H), 3.79 - 3.89 (m, 2 H), 3.89 - 3.98 (m, 1 H), 4.15 (dd, 2 H), 4.45 - 4.55 (m, 1 H), 4.60 - 4.69 (m, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.48 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.11 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 596.3[M+H]<sup>+</sup>, 618.3[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 229 : 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-N-メチルピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 60 で得られた1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(ピペリジン-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン(150mg, 0.279mmol)のクロロホルム(含アミレン)(3ml)溶液にメチルイソシアナート(48mg, 0.837mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液を水及び飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(159mg, 0.167mmol, 96%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.33 - 1.47 (m, 2 H), 1.65 - 1.81 (m, 4 H), 1.81 - 1.95 (m, 2 H), 2.46 - 2.59 (m, 4 H), 2.60 - 2.72 (m, 3 H), 2.76 - 2.88 (m, 5 H), 2.99 - 3.11 (m, 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.79 - 3.90 (m, 2 H), 3.90 - 4.00 (m, 3 H), 4.39 - 4.46 (m, 1 H), 4.60 - 4.71 (m, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.10 - 8.20 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 595.4[M+H]<sup>+</sup>, 617.3[M+Na]<sup>+</sup>.

【0220】

実施例 230 : tert-ブチル {3-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロピル}カルバメート

N-アセチルグリシンの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-アラニンを使用する以外は実質的に実施例 211 と同様に反応を実施して、表題化合物(188mg, 0.265mmol, 95%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.33 - 1.50 (m, 11 H), 1.56 - 1.98 (m, 6 H), 2.45 - 2.62 (m, 6 H), 2.64 - 2.77 (m, 4 H), 2.99 - 3.11 (m, 2 H), 3.36 - 3.50 (m, 4 H), 3.80 - 3.91 (m, 3 H), 3.91 - 4.01 (m, 1 H), 4.50 - 4.60 (m, 1 H), 4.61 - 4.71 (m, 1 H), 5.25 - 5.34 (m, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (

10

20

30

40

50

s, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 709.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0221】

実施例 231 : 3-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロパン-1-アミン

tert-ブチル [(1S)-2-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]カルバメートの代わりに tert-ブチル {3-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロピル}カルバメートを使用する以外は実質的に実施例 219 と同様に反応を実施して、表題化合物 (131mg, 0.215mmol, 81%) を無色アモルファスとして得た。

10

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.47 (m, 2 H), 1.51 - 2.03 (m, 6 H), 2.42 - 2.62 (m, 6 H), 2.64 - 2.77 (m, 4 H), 2.94 - 3.11 (m, 4 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.80 - 3.88 (m, 2 H), 3.89 - 4.00 (m, 2 H), 4.54 - 4.62 (m, 1 H), 4.62 - 4.70 (m, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.12 - 8.17 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual (+) : 609.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 61 または 141 と実質的に同様の反応を対応する試薬を用いて実施し、実施例 232 ~ 243 の化合物を得た。

実施例 232 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(1-イソブチリルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

20

MS APCI (+) : 608.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 233 : 1-(1-{[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.28 (s, 9 H), 1.35 - 1.48 (m, 2 H), 1.66 - 1.80 (m, 4 H), 1.82 - 1.95 (m, 2 H), 2.47 - 2.62 (m, 4 H), 2.64 - 2.78 (m, 3 H), 2.82 - 2.93 (m, 2 H), 3.02 - 3.10 (m, 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.80 - 3.90 (m, 2 H), 3.93 - 4.01 (m, 1 H), 4.38 - 4.47 (m, 2 H), 4.62 - 4.71 (m, 1 H), 7.45 - 7.48 (m, 2 H), 7.50 - 7.53 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.16 (m, 4 H).

MS APCI (+) : 622.4[M+H]<sup>+</sup>, 644.3[M+Na]<sup>+</sup>.

30

【0222】

実施例 234 : 1-(1-{[1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.72 - 0.77 (m, 2 H), 0.92 - 1.02 (m, 2 H), 1.23 - 1.78 (m, 6 H), 1.83 - 1.95 (m, 3 H), 2.48 - 2.62 (m, 4 H), 2.65 - 2.78 (m, 4 H), 3.03 - 3.21 (m, 2 H), 3.44 - 3.48 (m, 2 H), 3.81 - 3.89 (m, 2 H), 3.95 - 4.01 (m, 1 H), 4.23 - 4.30 (m, 1 H), 4.53 - 4.61 (m, 1 H), 4.63 - 4.70 (m, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 6 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.16 (m, 4 H).

MS APCI (+) : 606.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 235 : 1-(1-{[1-(シクロブチルカルボニル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

40

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.47 (m, 2 H), 1.56 - 1.99 (m, 8 H), 2.08 - 2.19 (m, 2 H), 2.30 - 2.38 (m, 2 H), 2.47 - 2.60 (m, 4 H), 2.63 - 2.73 (m, 4 H), 2.93 - 3.09 (m, 2 H), 3.21 - 3.28 (m, 1 H), 3.42 - 3.48 (m, 2 H), 3.73 - 3.80 (m, 1 H), 3.81 - 3.89 (m, 2 H), 3.92 - 3.99 (m, 1 H), 4.53 - 4.60 (m, 1 H), 4.62 - 4.69 (m, 1 H), 7.44 - 7.53 (m, 6 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.16 (m, 4 H).

MS APCI (+) : 620.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 236 : 1-(1-{[1-(シクロヘキシルカルボニル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.19 - 1.95 (m, 19 H), 2.42 - 2.75 (m, 8 H), 3.01 - 3.

50

10 (m, 2 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 3.80 - 3.90 (m, 2 H), 3.93 - 4.01 (m, 2 H), 4.57 - 4.69 (m, 2 H), 7.44 - 7.54 (m, 6 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.16 (m, 4 H).  
MS APCI (+) : 648.5[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 2 3 】

実施例 2 3 7 : 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-N-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 - 1.49 (m, 2 H), 1.72 - 1.96 (m, 6 H), 2.47 - 2.63 (m, 4 H), 2.65 - 2.75 (m, 3 H), 2.95 - 3.02 (m, 2 H), 3.03 - 3.12 (m, 1 H), 3.40 - 3.49 (m, 2 H), 3.80 - 3.89 (m, 2 H), 3.93 - 4.01 (m, 1 H), 4.05 - 4.12 (m, 2 H), 4.63 - 4.70 (m, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 7.01 - 7.05 (m, 1 H), 7.25 - 7.30 (m, 2 H), 7.32 - 7.35 (m, 2 H), 7.45 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.17 (m, 4 H).

MS APCI (+) : 657.3[M+H]<sup>+</sup>.

10

実施例 2 3 8 : 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-N,N-ジメチルピペリジン-1-スルホンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 - 1.47 (m, 2 H), 1.73 - 1.94 (m, 6 H), 2.47 - 2.62 (m, 5 H), 2.65 - 2.72 (m, 2 H), 2.81 (s, 6 H), 2.82 - 2.89 (m, 2 H), 3.02 - 3.09 (m, 1 H), 3.42 - 3.48 (m, 2 H), 3.66 - 3.72 (m, 2 H), 3.81 - 3.89 (m, 2 H), 3.90 - 3.96 (m, 1 H), 4.63 - 4.69 (m, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.16 (m, 4 H).

MS APCI (+) : 645.3[M+H]<sup>+</sup>, 667.1[M+Na]<sup>+</sup>.

20

実施例 2 3 9 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-{[1-(イソオキサゾール-5-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ピペラジン

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 - 1.49 (m, 2 H), 1.75 - 1.96 (m, 6 H), 2.47 - 2.63 (m, 4 H), 2.65 - 2.72 (m, 2 H), 2.80 - 2.86 (m, 1 H), 2.97 - 3.12 (m, 2 H), 3.23 - 3.31 (m, 1 H), 3.41 - 3.50 (m, 2 H), 3.81 - 3.90 (m, 2 H), 3.93 - 4.00 (m, 1 H), 4.16 - 4.23 (m, 1 H), 4.54 - 4.62 (m, 1 H), 4.63 - 4.69 (m, 1 H), 6.75 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 7.45 - 7.48 (m, 2 H), 7.50 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.17 (m, 4 H), 8.31 (d, J=1.83 Hz, 1 H).

MS APCI (+) : 633.4[M+H]<sup>+</sup>, 655.3[M+Na]<sup>+</sup>.

30

【 0 2 2 4 】

実施例 2 4 0 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(1-イソニコチノイルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 1.61 - 1.68 (m, 1 H), 1.75 - 1.96 (m, 5 H), 2.46 - 2.63 (m, 4 H), 2.64 - 2.73 (m, 2 H), 2.76 - 2.84 (m, 1 H), 2.90 - 2.98 (m, 1 H), 3.02 - 3.12 (m, 2 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 3.66 - 3.73 (m, 1 H), 3.80 - 3.89 (m, 2 H), 3.92 - 3.99 (m, 1 H), 4.62 - 4.70 (m, 2 H), 7.27 - 7.29 (m, 2 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.16 (m, 4 H), 8.68 - 8.70 (m, 2 H).

MS APCI (+) : 643.3[M+H]<sup>+</sup>.

40

実施例 2 4 1 : 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-N-エチルピペリジン-1-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.14 (t, J=7.11 Hz, 3 H), 1.35 - 1.48 (m, 2 H), 1.66 - 1.81 (m, 4 H), 1.82 - 1.94 (m, 2 H), 2.46 - 2.73 (m, 7 H), 2.80 - 2.88 (m, 2 H), 3.01 - 3.09 (m, 1 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 3.80 - 3.89 (m, 2 H), 3.92 - 4.00 (m, 3 H), 4.34 - 4.40 (m, 1 H), 4.62 - 4.69 (m, 1 H), 7.45 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.53 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.16 (m, 4 H).

MS APCI (+) : 609.5[M+H]<sup>+</sup>, 631.4[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 2 4 2 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-{[1-(2-フロイル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ピペラジン

50

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.35 - 1.49 (m, 2 H), 1.73 - 1.97 (m, 6 H), 2.46 - 2.63 (m, 4 H), 2.64 - 2.74 (m, 2 H), 2.76 - 2.83 (m, 1 H), 2.98 - 3.15 (m, 3 H), 3.40 - 3.51 (m, 2 H), 3.79 - 3.91 (m, 2 H), 3.93 - 4.03 (m, 1 H), 4.44 - 4.60 (m, 2 H), 4.63 - 4.70 (m, 1 H), 6.47 (dd,  $J=3.67$ , 1.83 Hz, 1 H), 6.95 - 6.97 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 3 H), 7.49 - 7.54 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.17 (m, 4 H).

MS APCI (+) : 632.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 2 5 】

実施例 2 4 3 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-{[1-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ピペラジン

10

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.35 - 1.48 (m, 2 H), 1.66 - 1.72 (m, 2 H), 1.73 - 1.94 (m, 8 H), 2.48 - 2.60 (m, 4 H), 2.60 - 2.79 (m, 5 H), 3.01 - 3.09 (m, 1 H), 3.32 - 3.39 (m, 4 H), 3.42 - 3.49 (m, 2 H), 3.74 - 3.89 (m, 4 H), 3.93 - 4.01 (m, 1 H), 4.63 - 4.71 (m, 1 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.53 (m, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 8.13 - 8.16 (m, 4 H).

MS APCI (+) : 635.4[M+H]<sup>+</sup>, 657.4[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 3 または 4 5 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、実施例 2 4 4 ~ 5 3 2 の化合物を得た。

実施例 2 4 4 : 1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

20

MS APCI (+) : 469.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 4 5 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(イソオキサゾール-5-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 522.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 4 6 : エチル {4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}(オキシ)アセテート

MS APCI (+) : 527.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 4 7 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(3-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 545.4[M+H]<sup>+</sup>.

30

【 0 2 2 6 】

実施例 2 4 8 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 553.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 4 9 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(3-フェニルプロパノイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 559.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 5 0 : 4-メチルフェニル 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

MS APCI (+) : 561.4[M+H]<sup>+</sup>.

40

実施例 2 5 1 : 5-(2-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキシエチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

MS APCI (+) : 567.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 5 2 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)ピペラジン

MS APCI (+) : 483.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 5 3 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(3-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 511.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 5 4 : 1-[1-(シクロペンチルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニ

50

ルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 523.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0227】

実施例 255 : メチル 3-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-3-オキソプロパノエート

MS APCI (+) : 527.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 256 : 1-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)イミダゾリジン-2-オン

MS APCI (+) : 539.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 257 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

10

MS APCI (+) : 545.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 258 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 553.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0228】

実施例 259 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-エチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 559.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 260 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(3-フルオロ-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

20

MS APCI (+) : 563.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 261 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(3,5,5-トリメチルヘキサノイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 567.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 262 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-プロピルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 573.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 263 : 1-{1-[(4-クロロフェニル)アセチル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

30

MS APCI (+) : 579.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0229】

実施例 264 : メチル 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

MS APCI (+) : 485.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 265 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-ペンタノイルピペリジン-4-イル)ピペラジン

MS APCI (+) : 511.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 266 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

40

MS APCI (+) : 524.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 267 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-ヘプタノイルピペリジン-4-イル)ピペラジン

MS APCI (+) : 539.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 268 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(フェニルアセチル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 545.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 269 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-オクタノイルピペリジン-4-イル)ピペラジン

MS APCI (+) : 553.5[M+H]<sup>+</sup>.

50

## 【 0 2 3 0 】

実施例 2 7 0 : 1-[1-(2,3-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニル  
イソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 559.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 7 1 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-フルオロ-3-メチルベンゾ  
イル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 563.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 7 2 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-ノナノイルピペリジン-4-イ  
ル)ピペラジン

MS APCI (+) : 567.5[M+H]<sup>+</sup>.

10

実施例 2 7 3 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(メシチルカルボニル)ピペリ  
ジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 573.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 7 4 : 1-[1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニ  
ルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 495.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 7 5 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-ヘキサノイルピペリジン-4-  
イル)ピペラジン

MS APCI (+) : 525.5[M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 2 3 1 】

20

実施例 2 7 6 : メチル 4-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]  
ピペリジン-1-イル}-4-オキソブタノエート

MS APCI (+) : 541.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 7 7 : フェニル 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピ  
ペリジン-1-カルボキシレート

MS APCI (+) : 547.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 7 8 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2-プロピルペンタノイル)ピ  
ペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 553.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 7 9 : 1-[1-(3,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニル  
イソニコチノイル)ピペラジン

30

MS APCI (+) : 559.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 8 0 : 1-[1-(2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソ  
ニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 566.4[M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 2 3 2 】

実施例 2 8 1 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(ピリジン-3-イルカルボニル  
)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 532.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 8 2 : 1-[1-(2,3-ジフルオロ-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-  
ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

40

MS APCI (+) : 581.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 8 3 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-イソブチリルピペリジン-4-  
イル)ピペラジン

MS APCI (+) : 497.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 8 4 : メチル {4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピ  
ペリジン-1-イル}(オキソ)アセテート

MS APCI (+) : 513.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 2 8 5 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2-エチルブタノイル)ピペリ  
ジン-4-イル]ピペラジン

50

MS APIC ( + ) : 525.5[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 286 : エチル 3-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-3-オキソプロパノエート

MS APIC ( + ) : 541.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 287 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APIC ( + ) : 549.4[M+H] <sup>+</sup>.

【 0 2 3 3 】

実施例 288 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2-エチルヘキサノイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

10

MS APIC ( + ) : 553.5[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 289 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(3-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APIC ( + ) : 561.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 290 : 1-[1-(3-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC ( + ) : 566.3[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 291 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-イソニコチノイルピペリジン-4-イル)ピペラジン

MS APIC ( + ) : 532.4[M+H] <sup>+</sup>.

20

実施例 292 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-エトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APIC ( + ) : 575.4[M+H] <sup>+</sup>.

【 0 2 3 4 】

実施例 293 : 1-[1-(2,6-ジフルオロ-3-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC ( + ) : 581.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 294 : 1-(1-ブチリルピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC ( + ) : 497.4[M+H] <sup>+</sup>.

30

実施例 295 : プロピル 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

MS APIC ( + ) : 513.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 296 : 1-[1-(3,3-ジメチルブタノイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC ( + ) : 525.5[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 297 : 2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピラジン

MS APIC ( + ) : 533.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 298 : 2,2-ジメチルプロピル 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

40

MS APIC ( + ) : 541.5[M+H] <sup>+</sup>.

【 0 2 3 5 】

実施例 299 : 1-[1-(2,5-ジメチル-3-フロイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC ( + ) : 549.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 300 : メチル 5-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-5-オキソペンタノエート

MS APIC ( + ) : 555.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 301 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-メトキシベンゾイル)ピペ

50

リジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 561.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 302 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(5-ニトロ-2-フロイル)ピペ  
リジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 566.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0236】

実施例 303 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(ピリジン-2-イルカルボニル)  
]ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 532.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 304 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(1-ナフトイル)ピペリジン-4  
-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 581.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 305 : 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]-N,N-  
ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド

MS APCI (+) : 498.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 306 : イソプロピル 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イ  
ル]ピペリジン-1-カルボキシレート

MS APCI (+) : 513.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 307 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2-メチルペンタノイル)ピペ  
リジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 525.5[M+H]<sup>+</sup>.

【0237】

実施例 308 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(2-メトキシエトキシ)アセ  
チル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS ESI (+) : 543.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 309 : 1-{1-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルボニル]ピペリジン-4-  
イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 549.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 310 : エチル 4-[4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]  
ピペリジン-1-イル]-4-オキソブタノエート

MS APCI (+) : 555.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 311 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(フェノキシアセチル)ピペリ  
ジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 561.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 312 : 1-[1-(2,3-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニ  
ルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 567.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 313 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-ニトロベンゾイル)ピペリ  
ジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 576.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 314 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2-ナフトイル)ピペリジン-4  
-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 581.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0238】

実施例 315 : エチル 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペ  
リジン-1-カルボキシレート

MS APCI (+) : 499.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 316 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2-フロイル)ピペリジン-4-  
イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 521.4[M+H]<sup>+</sup>.

10

20

30

40

50

実施例 3 1 7 : 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]-N,N-ジエチルピペリジン-1-カルボキサミド

MS APCI (+) : 526.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 1 8 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2-チエニルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 537.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 3 9 】

実施例 3 1 9 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 545.4[M+H]<sup>+</sup>.

10

実施例 3 2 0 : 1-{1-[1-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 550.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 2 1 : 1-[1-(3,5-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 559.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 2 2 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 561.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 2 3 : 1-[1-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

20

MS APCI (+) : 567.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 4 0 】

実施例 3 2 4 : メチル 6-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-6-オキソヘキサノエート

MS APCI (+) : 569.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 2 5 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 576.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 2 6 : 1-(1-デカノイルピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

30

MS APCI (+) : 581.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 2 7 : 1-[1-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 599.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 2 8 : 4-(メトキシカルボニル)フェニル 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

MS APCI (+) : 605.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 2 9 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

40

MS APCI (+) : 615.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 4 1 】

実施例 3 3 0 : 1-(1-{1-(4-クロロフェニル)シクロペンチル}カルボニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 633.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 3 1 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2,4,6-トリフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 585.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 3 2 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2-フェノキシブタノイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

50

MS APIC ( + ) : 589.5[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 3 3 3 : 1-{1-[ (3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC ( + ) : 591.5[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 3 3 4 : 1-[1-(6-クロロ-2-フルオロ-3-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC ( + ) : 599.4[M+H] <sup>+</sup>.

【 0 2 4 2 】

実施例 3 3 5 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

10

MS APIC ( + ) : 615.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 3 3 6 : 1-{1-[5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-3-フロイル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC ( + ) : 645.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 3 3 7 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2,3,6-トリフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APIC ( + ) : 585.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 3 3 8 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-フェノキシブタノイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APIC ( + ) : 589.5[M+H] <sup>+</sup>.

20

実施例 3 3 9 : 3-(トリフルオロメチル)フェニル 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

MS APIC ( + ) : 615.4[M+H] <sup>+</sup>.

【 0 2 4 3 】

実施例 3 4 0 : 1-{1-[5-(3,5-ジクロロフェノキシ)-2-フロイル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC ( + ) : 681.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 3 4 1 : 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-1-カルバルデヒド

MS APIC ( + ) : 566.4[M+H] <sup>+</sup>.

30

実施例 3 4 2 : 1-{1-[ (3S,5S,7S)-1-アダマンチルカルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC ( + ) : 589.5[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 3 4 3 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APIC ( + ) : 599.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 3 4 4 : 1-[1-(ピフェニル-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC ( + ) : 607.5[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 3 4 5 : 1-{1-[ (3-プロモ-2-チエニル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

40

MS APIC ( + ) : 615.3[M+H] <sup>+</sup>.

【 0 2 4 4 】

実施例 3 4 6 : 1-(1-{1-[4-クロロフェニル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC ( + ) : 699.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 3 4 7 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-メチル-3-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APIC ( + ) : 590.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 3 4 8 : 1-{1-[ (4-クロロフェノキシ)アセチル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフ

50

ェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 595.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 4 9 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 599.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 5 0 : 3-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ベンゾニトリル

MS APCI (+) : 556.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 4 5 】

実施例 3 5 1 : 1-[1-(4-tert-ブチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン 10

MS APCI (+) : 587.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 5 2 : 1-[1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 591.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 5 3 : 2-ナフチル 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

MS APCI (+) : 597.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 5 4 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-ペンチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン 20

MS APCI (+) : 601.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 5 5 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(5-メチル-2-フェニル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 612.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 5 6 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[4-(ペンチルオキシ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 617.5[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 4 6 】

実施例 3 5 7 : 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]-N,N-ジイソプロピルピペリジン-1-カルボキサミド 30

MS APCI (+) : 554.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 5 8 : N-(2-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)ベンズアミド

MS APCI (+) : 588.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 5 9 : 1-[1-(2,4-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 591.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 6 0 : エチル 7-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-7-オキソヘプタノエート 40

MS APCI (+) : 597.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 6 1 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[5-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3-フロイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 603.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 6 2 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-{[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ピペラジン

MS APCI (+) : 614.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 4 7 】

実施例 3 6 3 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-ヘプチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 629.6[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 6 4 : 4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]-N-メチル-N-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド

MS APCI (+) : 560.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 6 5 : メチル 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ベンゾエート

MS APCI (+) : 589.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 6 6 : 1-[1-(5-tert-ブチル-2-メチル-3-フロイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 591.5[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 4 8 】

実施例 3 6 7 : メチル 8-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-8-オキソオクタノエート

MS APCI (+) : 597.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 6 8 : 1-[1-(4-ブトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 603.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 6 9 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 615.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 7 0 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[4-(ヘキシルオキシ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 631.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 7 1 : N, N - ジブチル-4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド

MS APCI (+) : 582.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 7 2 : 3-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-3-オキソプロパンニトリル

MS APCI (+) : 494.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 4 9 】

実施例 3 7 3 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(イソオキサゾール-5-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 522.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 7 4 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 535.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 7 5 : (5S)-5-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピロリジン-2-オン

MS APCI (+) : 538.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 7 6 : 2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)アニリン

MS APCI (+) : 546.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 5 0 】

実施例 3 7 7 : 5-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピリジン-2-オール

MS APCI (+) : 548.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 7 8 : 5-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-2-メチルアニリン

MS APCI (+) : 560.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 7 9 : 3-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ベンゼン-1,2-ジオール

10

20

30

40

50

MS APCI (+) : 563.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 380 : 1-[1-(3-シクロヘキシルプロパノイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 565.5[M+H]<sup>+</sup>.

【0251】

実施例 381 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(3-メトキシシクロヘキシル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 567.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 382 : 1-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソアセトン

MS APCI (+) : 497.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 383 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 535.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 384 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(1,3-チアゾール-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 538.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 385 : 3-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)アニリン

MS APCI (+) : 546.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0252】

実施例 386 : 2-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-1-(2-フリル)-2-オキソエタノン

MS APCI (+) : 549.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 387 : N-(2-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)アニリン

MS APCI (+) : 560.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 388 : 3-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-6-メチルピリジン-2-オール

MS APCI (+) : 562.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 389 : 2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ベンゼン-1,4-ジオール

MS APCI (-) : 561.4[M-H]<sup>-</sup>.

実施例 390 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(4-メチルシクロヘキシル)アセチル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 565.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 391 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 499.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0253】

実施例 392 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 525.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 393 : 1-[1-(シクロペンタ-2-エン-1-イルアセチル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 535.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 394 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(1-メチル-L-プロリル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (-) : 536.4[M-H]<sup>-</sup>.

実施例 395 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(6-メチルピリジン-3-イル)

10

20

30

40

50

カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 546.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 396 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 549.5[M+H]<sup>+</sup>.

【0254】

実施例 397 : 2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)シクロヘキサノール

MS APCI (+) : 553.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 398 : 2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-6-メチルアニリン

10

MS APCI (+) : 560.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 399 : 2-アミノ-4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェノール

MS APCI (-) : 560.4[M-H]<sup>-</sup>.

実施例 400 : 1-[1-(1-アセチルプロリル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 566.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 401 : (1R)-1-シクロヘキシル-2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエタノール

20

MS APCI (+) : 567.5[M+H]<sup>+</sup>.

【0255】

実施例 402 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 525.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 403 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[3-メチルイソオキサゾール-4-イル]カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 536.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 404 : 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)イミダゾリジン-2-オン

30

MS APCI (+) : 539.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 405 : 3-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェノール

MS APCI (+) : 547.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 406 : 1-[1-(シクロヘキサ-1-エン-1-イルアセチル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 549.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 407 : 2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ベンゾニトリル

40

MS APCI (+) : 556.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0256】

実施例 408 : 2-アミノ-5-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェノール

MS APCI (+) : 562.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 409 : 2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ベンゼン-1,3-ジオール

MS APCI (+) : 563.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 410 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(3-ピペリジン-1-イルプロパノイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 566.5[M+H]<sup>+</sup>.

50

実施例 4 1 1 : (1S)-1-シクロヘキシル-2-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエタノール

MS APCI (+) : 567.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 1 2 : 1-[1-(シクロプロピルアセチル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 509.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 5 7 】

実施例 4 1 3 : 5-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-5-オキソペンタン-2-オン

MS APCI (+) : 525.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 1 4 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 536.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 1 5 : 1-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-3-メチル-1-オキソペンタン-2-オン

MS APCI (+) : 539.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 1 6 : 2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェノール

MS APCI (+) : 547.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 1 7 : 6-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン

MS APCI (+) : 551.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 1 8 : 2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-6-メチルフェノール

MS APCI (+) : 561.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 1 9 : 4-アミノ-2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェノール

MS APCI (-) : 560.4[M-H]<sup>-</sup>.

【 0 2 5 8 】

実施例 4 2 0 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2-フルオロ-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 563.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 2 1 : (6S)-6-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ジヒドロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

MS APCI (+) : 567.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 2 2 : 1-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソブタン-2-オン

MS APCI (+) : 511.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 2 3 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(テトラヒドロフラン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 525.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 2 4 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(5-メチルイソオキサゾール-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 536.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 2 5 : 1-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-4-メチル-1-オキソペンタン-2-オン

MS APCI (+) : 539.5[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 5 9 】

実施例 4 2 6 : 1-[1-(シクロヘキシルアセチル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

10

20

30

40

50

MS APIC ( + ) : 551.5[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 4 2 7 : (4R)-4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-1,3-チアゾリジン-2-オン

MS APIC ( + ) : 556.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 4 2 8 : 2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-5-メチルフェノール

MS APIC ( + ) : 561.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 4 2 9 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(1,2,5-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APIC ( + ) : 562.5[M+H] <sup>+</sup>.

10

【 0 2 6 0 】

実施例 4 3 0 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[フルオロ(フェニル)アセチル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APIC ( + ) : 563.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 4 3 1 : 5-(2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

MS APIC ( + ) : 567.5[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 4 3 2 : 1-(1-[(4R)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC ( + ) : 570.5[M+H] <sup>+</sup>.

20

実施例 4 3 3 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(1H-ピロール-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APIC ( + ) : 520.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 4 3 4 : 1-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソペンタン-2-オン

MS APIC ( + ) : 525.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 4 3 5 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APIC ( + ) : 537.4[M+H] <sup>+</sup>.

【 0 2 6 1 】

実施例 4 3 6 : 5-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-4-メチル-5-オキソペンタン-2-オン

MS APIC ( + ) : 539.5[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 4 3 7 : 2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-5-メチルピラジン

MS APIC ( + ) : 547.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 4 3 8 : 1-[1-(3-シクロペンチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC ( + ) : 551.5[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 4 3 9 : 1-[1-(ビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC ( + ) : 557.5[M+H] <sup>+</sup>.

40

実施例 4 4 0 : 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-2-メチルフェノール

MS APIC ( + ) : 561.5[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 4 4 1 : 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ベンゼン-1,3-ジオール

MS APIC ( + ) : 563.4[M+H] <sup>+</sup>.

実施例 4 4 2 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

50

MS APCI (+) : 563.5[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 6 2 】

実施例 4 4 3 : (5R)-5-(3-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-3-オキソプロピル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン

MS APCI (+) : 567.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 4 4 : 1-[1-(1-ベンゾフラン-3-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 571.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 4 5 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(1H-イミダゾール-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

10

MS APCI (+) : 521.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 4 6 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(3-メチル-2-フロイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 525.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 6 3 】

実施例 4 4 7 : 1-[1-(シクロペンチルアセチル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 537.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 4 8 : (1S,2R)-2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)シクロペンタノール

20

MS APCI (+) : 539.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 4 9 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(メチルスルホニル)アセチル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 547.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 5 0 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 552.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 5 1 : 2-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソ-1-フェニルエタノン

MS APCI (+) : 559.4[M+H]<sup>+</sup>.

30

実施例 4 5 2 : 5-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-2-メチルフェノール

MS APCI (+) : 561.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 5 3 : 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ベンゼン-1,2-ジオール

MS APCI (+) : 563.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 6 4 】

実施例 4 5 4 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(4-ニトロ-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 565.4[M+H]<sup>+</sup>.

40

実施例 4 5 5 : 2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-6-メトキシフェノール

MS APCI (+) : 577.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 5 6 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(1,2,3,4-テトラヒドロナフトレン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 585.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 5 7 : 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-2,6-ジメトキシフェノール

MS APCI (+) : 607.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 5 8 : 4-{5-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピ

50

ペリジン-1-イル}カルボニル)-2-フリル]メチル}モルホリン

MS APCI (+) : 620.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 5 9 : 1-{1-[5-(4-クロロフェニル)-2-フロイル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 631.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 6 5 】

実施例 4 6 0 : 1-[1-(ピフェニル-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 607.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 6 1 : 1-{1-[(4'-tert-ブチルピフェニル-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 663.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 6 2 : 1-[1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 571.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 6 3 : 3-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-N,N-ジメチルアニリン

MS APCI (+) : 574.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 6 4 : 1-ブチル-3-(2-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)ウレア

MS APCI (+) : 583.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 6 5 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)アセチル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 549.5[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 6 6 】

実施例 4 6 6 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-イソプロポキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 589.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 6 7 : 4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-N,N-ジエチルアニリン

MS APCI (+) : 602.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 6 8 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[4-(メチルスルホニル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 609.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 6 9 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 621.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 7 0 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[3-(メチルスルホニル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 609.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 7 1 : 2-(3-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-3-オキソプロピル)シクロドデカノン

MS APCI (+) : 663.6[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 6 7 】

実施例 4 7 2 : N-(2-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2-フルアミド

MS APCI (+) : 578.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 7 3 : 3-(2-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)-1H-インドール

MS APCI (+) : 584.5[M+H]<sup>+</sup>.

10

20

30

40

50

実施例 474 : 4-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-4-オキソ-1-フェニルブタン-1-オン

MS APCI (+) : 587.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 475 : 1-{1-[(4-tert-ブチルシクロヘキシル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6- MS APCI (+) : ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 593.6[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 6 8 】

実施例 476 : 1-[4-(2-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエトキシ)フェニル]エタノン

MS APCI (+) : 603.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 477 : 2-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソエタノン

MS APCI (+) : 612.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 478 : 4-(2-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2,6-ジメトキシフェノール

MS APCI (+) : 621.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 479 : [4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル](フェニル)メタノン

MS APCI (+) : 635.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 480 : 1-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソアセトン

MS APCI (-) : 610.4[M-H]<sup>-</sup>.

【 0 2 6 9 】

実施例 481 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(1H-イミダゾール-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (-) : 519.4[M-H]<sup>-</sup>.

実施例 482 : 1-[2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]エタノン

MS APCI (+) : 573.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 483 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(3-メトキシ-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 575.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 484 : 1-[1-(5-シクロヘキシルペンタノイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 593.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 485 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[5-(ピロリジン-1-イルメチル)-2-フロイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 604.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 486 : 1-[1-(シクロドデシルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 621.6[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 7 0 】

実施例 487 : 1-(4-クロロフェニル)-4-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-4-オキソブタン-1,3-ジオン

MS APCI (-) : 633.4[M-H]<sup>-</sup>.

実施例 488 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-{[(4S)-2-フェニル-1,3-チアゾリジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ピペラジン

MS APCI (+) : 618.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 489 : 1-[3-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]エタノン

10

20

30

40

50

MS APIC (+) : 573.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 490 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-メトキシ-3-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APIC (+) : 575.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 491 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(3-フルオロ-4-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APIC (+) : 579.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0271】

実施例 492 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[4-(1,3-オキサゾール-5-イル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

10

MS APIC (+) : 598.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 493 : 4-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-1-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブタン-1-オン

MS APIC (+) : 605.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 494 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APIC (+) : 615.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0272】

実施例 495 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-フェノキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

20

MS APIC (+) : 623.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 496 : 1-{1-[4-(ベンジルオキシ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC (+) : 637.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 497 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(3-フェノキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APIC (+) : 623.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 498 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(1,2,3-チアジアゾール-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APIC (+) : 539.4[M+H]<sup>+</sup>.

30

実施例 499 : 1-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]エタノン

MS APIC (+) : 573.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 500 : 2-(3-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-3-オキソプロピル)フェノール

MS APIC (+) : 575.5[M+H]<sup>+</sup>.

【0273】

実施例 501 : 4-(2-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2-フルオロフェノール

MS APIC (+) : 579.4[M+H]<sup>+</sup>.

40

実施例 502 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-{[1-(ピリジン-3-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ピペラジン

MS APIC (+) : 643.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 503 : 2-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-1-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソエタノン

MS APIC (+) : 598.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 504 : 1-[1-(3,5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APIC (+) : 605.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 505 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[5-(ピペリジン-1-イルメチ

50

ル)-2-フロイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 618.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 506 : 1-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-2,2,2-トリフルオロエタノン

MS APCI (+) : 627.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0274】

実施例 507 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(4'-プロピルピフェニル-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 649.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 508 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(1H-インデン-3-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

10

MS APCI (+) : 569.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 509 : 1-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-1-オキソ-3-フェニルアセトン

MS APCI (+) : 573.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 510 : 1-{1-[(ベンジルオキシ)アセチル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 575.5[M+H]<sup>+</sup>.

【0275】

実施例 511 : 1-{1-[(3R)-3,7-ジメチルオクタ-6-エノイル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

20

MS APCI (+) : 579.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 512 : 3-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)インダン-1-オン

MS APCI (+) : 585.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 513 : 2-(3-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-3-オキソプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール

MS APCI (+) : 599.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 514 : (1S,4S)-3-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-1,7,7-トリメチルピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オン

30

MS APCI (+) : 605.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 515 : 1-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-オキソアセトン

MS APCI (+) : 619.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 516 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-(1-{[6-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ピペラジン

MS APCI (+) : 629.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 517 : 1-(1-{[4-(ベンジルオキシ)フェニル]アセチル}ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 651.5[M+H]<sup>+</sup>.

40

【0276】

実施例 518 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[5-(2-ニトロフェニル)-2-フロイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 642.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 519 : 1-[1-(4-シクロヘキシルブタノイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 579.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 520 : 1-[1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアセチル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 585.5[M+H]<sup>+</sup>.

50

実施例 5 2 1 : 1-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-オキソアセトン

MS APCI (+) : 589.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 2 2 : (1S,3R,5R,7S)-3-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)アダマンタン-1-オール

MS APCI (+) : 605.5[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 7 7 】

実施例 5 2 3 : 1-[4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ベンゾイル]ピペリジン-4-オン

MS APCI (+) : 656.5[M+H]<sup>+</sup>.

10

実施例 5 2 4 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[5-(4-ニトロフェニル)-2-フロイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 642.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 2 5 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(4-イソブチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 587.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 2 6 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 599.3[M+H]<sup>+</sup>, 621.3[M+Na]<sup>+</sup>.

【 0 2 7 8 】

20

実施例 5 2 7 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

MS APCI (+) : 536.3[M+H]<sup>+</sup>, 558.3[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 5 2 8 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-[1-(2-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

MS APCI (+) : 511.4[M+H]<sup>+</sup>, 533.4[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 5 2 9 : 1-[1-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン

MS APCI (+) : 565.3[M+H]<sup>+</sup>, 587.3[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 5 3 0 : 1-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)-4-{1-[(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン

30

MS APCI (+) : 535.4[M+H]<sup>+</sup>, 557.3[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 5 3 1 : 4-(3-{4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-3-オキソプロピル)フェノール

MS APCI (+) : 575.4[M+H]<sup>+</sup>, 597.4[M+Na]<sup>+</sup>.

MS APCI (-) : 573.4[M-H]<sup>-</sup>.

実施例 5 3 2 : 5-アミノ-2-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェノール

MS APCI (+) : 562.4[M+H]<sup>+</sup>, 584.4[M+Na]<sup>+</sup>.

MS APCI (-) : 560.4[M-H]<sup>-</sup>.

40

【 0 2 7 9 】

実施例 5 3 3 : 1-(9-アントリルカルボニル)-4-[1-(2-チエニルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン

4-モルホニルカルボニルクロリドの代わりに2-チエニルクロリドを使用する以外は、実質的に実施例 1 4 2 と同様に反応を実施し、表題化合物(33mg, quant.)を無色アモルファスとして得た。

MS APCI (+) : 484.2 [M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 3 4 : メチル (4-{4-[4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル}カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}フェニル)カルバメート

50

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン)フェニル酢酸の代わりに4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンを使用する以外は、実質的に実施例200と同様の反応を実施して、4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}アニリン(268mg, 0.451mmol, 91%)を黄色固体として得た。

上記操作にて得られた4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}アニリン(130mg, 0.219mmol)及びトリエチルアミン(37 $\mu$ l, 0.263mmol)のクロロホルム(含アミレン)(3.0ml)溶液に、メチルクロロホルメート(20 $\mu$ l, 0.263mmol)を0 で加え、その後室温まで昇温させて2時間攪拌した。反応液を1M水酸化ナトリウム水溶液にあけ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)で精製して、表題化合物(98mg, 0.15mmol, 68%)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS APCI (+) : 653.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0280】

実施例535 : 1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-{[2,6-ビス(4-メチルフェニル)ピリジン-4-イル]カルボニル}ピペラジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 608.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例536 : 1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-{[2,6-ビス(4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル]カルボニル}ピペラジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 640.3[M+H]<sup>+</sup>, 662.2[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例537 : 1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-{[2,6-ビス(3-クロロフェニル)ピリジン-4-イル]カルボニル}ピペラジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 648.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例538 : 1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-{[2,6-ビス(4-クロロフェニル)ピリジン-4-イル]カルボニル}ピペラジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 648.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0281】

実施例539 : 1-アセチル-4-{[4-(4-{[2,6-ビス(4-メチルフェニル)ピリジン-4-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}ピペラジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 609.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例540 : 3-[4-({4-[1-(フェニルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)キノリン-2-イル]安息香酸

MS ESI/APCI Dual (+) : 549.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例541 : 4-[4-({4-[1-(フェニルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)キノリン-2-イル]安息香酸

MS ESI (+) : 549.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例542 : 6-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン

MS ESI/APCI Dual (+) : 637.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例543 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

MS ESI/APCI Dual (+) : 635.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0282】

実施例544 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-オン

MS ESI/APCI Dual (+) : 635.4[M+H]<sup>+</sup>.

10

20

30

40

50

実施例 5 4 5 : 6-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-オン

MS ESI/APCI Dual (+) : 635.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 4 6 : 2-(4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}フェニル)-N-メチルアセトアミド

MS ESI/APCI Dual (+) : 651.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 4 7 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-2,3-ジメチル-1H-インドール

10

MS ESI/APCI Dual (+) : 647.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 8 3 】

実施例 5 4 8 : 6-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}キノリン-2(1H)-オン

MS ESI/APCI Dual (+) : 647.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 4 9 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-3-メチル-1H-インドール

20

MS ESI/APCI Dual (+) : 633.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 5 0 : 3-(4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}フェニル)プロパン-1-オール

MS ESI/APCI Dual (+) : 638.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 5 1 : 1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-{2-(4-フルオロフェニル)-6-フェニルピリジン-4-イル}カルボニル}ピペラジン

参考例 3 9 で得られた1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-フェニルイソニコチノイル)ピペラジンを原料に使い、実施例 2 0 0 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、表題化合物を得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 598.4[M+H]<sup>+</sup>.

30

実施例 5 5 1 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、実施例 5 5 2 ~ 5 6 7 の化合物を得た。

【 0 2 8 4 】

実施例 5 5 2 : 4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニル-2,4'-ビピリジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 581.4[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual (-) : 615.4[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 5 5 3 : 1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-{2-(3-フルオロフェニル)-6-フェニルピリジン-4-イル}カルボニル}ピペラジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 598.4[M+H]<sup>+</sup>.

40

MS ESI/APCI Dual (-) : 632.4[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 5 5 4 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-2-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

MS ESI/APCI Dual (+) : 658.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 5 5 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1,2,3-トリメチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 661.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 5 6 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-

50

イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1,2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

MS ESI/APCI Dual (+) : 672.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 5 7 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-3-エチル-2-メチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 661.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 8 5 】

実施例 5 5 8 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-3-エチル-1,2-ジメチル-1H-インドール

10

MS ESI/APCI Dual (+) : 675.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 5 9 : 1-(5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノン

MS ESI/APCI Dual (+) : 675.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 8 6 】

実施例 5 6 0 : 1-(5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1,2-ジメチル-1H-インドール-3-イル)エタノン

20

MS ESI/APCI Dual (+) : 689.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 6 1 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

MS ESI/APCI Dual (+) : 658.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 6 2 : 3-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 759.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 6 3 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1-メチル-1H-インドール

30

MS ESI/APCI Dual (+) : 633.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 6 4 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-2-(メトキシメチル)-3-メチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 677.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 6 5 : 1-[5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-3-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-2-イル]-N,N-ジメチルメタンアミン

40

MS ESI/APCI Dual (+) : 830.3[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 8 7 】

実施例 5 6 6 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1,2-ジメチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 647.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 6 7 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1,3-ジメチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 647.5[M+H]<sup>+</sup>.

50

実施例 568 : 4-{[4-(4-{[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-フェニルピリジン-4-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}ピペリジン-1-カルボン酸メチル

4-{[4-(4-{[2-(2-クロロ-6-フェニルピリジン-4-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}ピペリジン-1-カルボン酸メチルから実施例 200 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、表題化合物を得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 663.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 569 : 5-{4-[4-{1-[4-アセチルピペラジン-1-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1-メチル-1H-インドール

1-{1-[4-アセチルピペラジン-1-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-フェニルイソニコチノイル)ピペラジンを原料に用い、実施例 200 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、表題化合物を得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 634.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0288】

実施例 570 : 1-{1-[1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-{[2-(4-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-4-イル]カルボニル}ピペラジン

参考例 40 で得られた 1-{1-[1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-(4-メチルフェニル)イソニコチノイル)ピペラジンを原料に用い、実施例 200 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、表題化合物を得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 594.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 570 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、実施例 571 ~ 580 の化合物を得た。

実施例 571 : 1-{1-[1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-{[2-(4-エチルフェニル)-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-4-イル]カルボニル}ピペラジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 622.5[M+H]<sup>+</sup>, 644.4[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 572 : 1-{1-[1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-{[2-(4-メトキシフェニル)-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-4-イル]カルボニル}ピペラジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 624.4[M+H]<sup>+</sup>, 646.5[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual (-) : 658.5[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 573 : 4-{[4-{1-[1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-(4-メチルフェニル)-2,4'-ビピリジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 595.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 574 : 1-{1-[1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-{[2-(3-フルオロフェニル)-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-4-イル]カルボニル}ピペラジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 612.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0289】

実施例 575 : 1-{1-[1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-{[2-(4-フルオロフェニル)-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-4-イル]カルボニル}ピペラジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 612.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 576 : 1-{1-[1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-{[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-4-イル]カルボニル}ピペラジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 598.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 577 : 3-{4-[4-{1-[1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-

10

20

30

40

50

イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 773.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 578 : 3-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル

MS ESI/APCI Dual (+) : 619.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 579 : 4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}ベンズアルデヒド

MS ESI/APCI Dual (+) : 622.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0290】

実施例 580 : 6-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}キノリン

MS ESI/APCI Dual (+) : 645.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 581 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-シクロペンタ-1-エン-1-イルピリジン-2-イル}-1H-インドール

参考例 41 で得られた1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-(1H-インドール-5-イル)イソニコチノイル)ピペラジンを原料として用い、実施例 200 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、表題化合物を得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 609.4[M+H]<sup>+</sup>, 631.3[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 581 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、実施例 582 ~ 600 の化合物を得た。

実施例 582 : 4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(1H-インドール-5-イル)-2,4'-ビピリジン

MS ESI/APCI Dual (+) : 620.4[M+H]<sup>+</sup>, 642.4[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 583 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-シクロヘキサ-1-エン-1-イルピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 623.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 584 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(1H-ピロール-2-イル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 608.4[M+H]<sup>+</sup>, 630.5[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 585 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 637.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0291】

実施例 586 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(3-クロロフェニル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 653.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 587 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 653.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 588 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-

10

20

30

40

50

イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 637.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 8 9 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 633.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 9 0 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 649.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 9 2 】

実施例 5 9 1 : 1-(3-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(1H-インドール-5-イル)ピリジン-2-イル}フェニル)エタノン

MS ESI/APCI Dual (+) : 661.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 9 2 : 1-(4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(1H-インドール-5-イル)ピリジン-2-イル}フェニル)エタノン

MS ESI/APCI Dual (+) : 661.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 9 3 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 687.3[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 9 3 】

実施例 5 9 4 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 687.2[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 9 5 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 703.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 9 6 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 703.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 9 7 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 667.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 9 8 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(3,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 655.2[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 9 4 】

実施例 5 9 9 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 679.3[M+H]<sup>+</sup>.

10

20

30

40

50

実施例 6 0 0 : 5-{4-[ (4-{1-[ (1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 651.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 6 0 1 : 5-{4-[ (4-{1-[ (1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル}-2,3-ジメチル-1H-インドール

2-クロロ-6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)イソニコチン酸を用いて参考例 4 1 と同様にして得られた1-{1-[ (1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)イソニコチノイル)ピペラジンを原料として用い、実施例 2 0 0 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、表題化合物を得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 655.5[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 9 5 】

実施例 6 0 1 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、実施例 6 0 2 ~ 6 0 5 の化合物を得た。

実施例 6 0 2 : 5-{4-[ (4-{1-[ (1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(3-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}-2,3-ジメチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 661.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 6 0 3 : 5-{4-[ (4-{1-[ (1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(3-クロロフェニル)ピリジン-2-イル}-2,3-ジメチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 681.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 6 0 4 : 5-{4-[ (4-{1-[ (1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}-2,3-ジメチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 661.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 9 6 】

実施例 6 0 5 : 5-{4-[ (4-{1-[ (1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}-2,3-ジメチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 679.2[M+H]<sup>+</sup>, 701.4[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual (-) : 677.3[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 6 0 6 : 6-{4-[ (4-{1-[ (1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール

2-クロロ-6-(1H-インドール-6-イル)イソニコチン酸を用いて参考例 4 1 と同様にして得られた1-{1-[ (1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-(1H-インドール-6-イル)イソニコチノイル)ピペラジンを原料として用い、実施例 2 0 0 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、表題化合物を得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 633.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 6 0 6 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、実施例 6 0 7 ~ 6 0 9 の化合物を得た。

実施例 6 0 7 : 6-{4-[ (4-{1-[ (1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 649.3[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 9 7 】

実施例 6 0 8 : 6-{4-[ (4-{1-[ (1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-

イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-エチルフェニル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 647.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 609 : 6-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-エトキシフェニル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 663.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 610 : 6-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-2,3-ジメチル-1H-インドール

2-クロロ-6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イル)イソニコチン酸を用いて参考例 41 と同様にして得られた1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イル)イソニコチノイル)ピペラジンを原料として用い、実施例 200 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、表題化合物を得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 647.2[M+H]<sup>+</sup>.

【0298】

実施例 611 : 4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-2,4'-ビピリジン

2-クロロ-6-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)イソニコチン酸を用いて参考例 41 と同様にして得られた1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)イソニコチノイル)ピペラジンを原料として用い、実施例 200 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、表題化合物を得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 634.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 611 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、実施例 612 ~ 616 の化合物を得た。

実施例 612 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル}-1-メチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 651.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 613 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル}-1-メチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 651.4[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual (-) : 685.5[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 614 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(3-クロロフェニル)ピリジン-2-イル}-1-メチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 667.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0299】

実施例 615 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル}-1-メチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 667.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 616 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(3-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}-1-メチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+) : 647.4[M+H]<sup>+</sup>, 669.0[M+Na]<sup>+</sup>.

10

20

30

40

50

実施例 6 1 7 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-2-メチル-1H-インドール

2-クロロ-6-(2-メチル-1H-インドール-5-イル)イソニコチン酸を用いて参考例 4 1 と同様に得られた1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-(2-メチル-1H-インドール-5-イル)イソニコチノイル)ピペラジンを原料として用い、実施例 2 0 0 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、表題化合物を得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 633.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 6 1 8 : 6-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1H-インダゾール

2-クロロ-6-(1H-インダゾール-6-イル)イソニコチン酸を用いて参考例 4 1 と同様に得られた1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-(1H-インダゾール-6-イル)イソニコチノイル)ピペラジンを原料として用い、実施例 2 0 0 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、表題化合物を得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 620.4[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 3 0 0 】

実施例 6 1 9 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-ピロリジン-1-イルピリジン-2-イル}-1H-インドール

参考例 4 1 で得られた1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-(1H-インドール-5-イル)イソニコチノイル)ピペラジン (100mg, 0.173mmol) のピロリジン (4.0ml) 溶液を7時間加熱還流した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(84mg, 0.137mmol, 79%)を淡褐色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 612.5[M+H]<sup>+</sup>, 634.4[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 6 2 0 : 2-メチル-5-[6-フェニル-4-({4-[1-(フェニルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)ピリジン-2-イル]-1H-インドール-3-カルボニトリル

参考例8で得られた1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)ピペラジン (77mg, 0.282mmol) 、2-(3-シアノ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-6-フェニルピリジン-4-カルボン酸(100mg, 0.282mmol)及びHOBt・H<sub>2</sub>O(57mg, 0.424mmol)のクロロホルム(2mL)溶液にEDC・HCl (81mg, 0.424mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)、NH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表題化合物(100mg, 0.164mmol, 58%)を無色粉末として得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 609.5[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 3 0 1 】

実施例 6 2 0 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、実施例 6 2 1 ~ 6 2 2 の化合物を得た。

実施例 6 2 1 : 5-[4-({4-[1-(シクロペンチルカルボニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-6-フェニルピリジン-2-イル]-2-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル

MS ESI/APCI Dual (+) : 601.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 6 2 2 : 4-(4-{2-(3-シアノ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-6-フェニルピリジン-4-イル}カルボニル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 1-メチルエチル

MS ESI/APCI Dual (+) : 591.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 6 2 3 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-

イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-シクロペンチルピリジン-2-イル}-1H-インドール

実施例 5 8 1 で得られた5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-シクロペンタ-1-エン-1-イルピリジン-2-イル}-1H-インドール(137mg, 0.225mmol)のメタノール(5.0ml)溶液にパラジウム-炭素(10%) (15mg)を加え、系内を水素で置換し、室温で20時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮後、NH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)で精製し、表題化合物(96mg, 0.157mmol, 70%)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 611.4[M+H]<sup>+</sup>, 633.5[M+Na]<sup>+</sup>.

10

【0302】

実施例 6 2 4 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-シクロヘキシルピリジン-2-イル}-1H-インドール

実施例 5 8 3 で得られた5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-シクロヘキサ-1-エン-1-イルピリジン-2-イル}-1H-インドールを用いて、実施例 6 2 3 と同様にして表題化合物を得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 625.4[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual (-) : 623.3[M-H]<sup>-</sup>.

実施例 6 2 5 : 1-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}ピロリジン-2-オン

20

参考例 3 9 で得られた1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-フェニルイソニコチノイル)ピペラジン(150mg, 0.279mmol)、2-ピロリジノン(10mg, 0.12mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(20mg, 0.033mmol)、炭酸セシウム(127mg, 0.4mmol)の1,4-ジオキサン(1ml)懸濁液をアルゴン雰囲気下、100℃で12時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、得られた残渣をNH型シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)にて精製し、表題化合物(79mg, 0.135mmol, 48%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+) : 587.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 6 2 5 と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、実施例 6 2 6 ~ 6 2 9 の化合物を得た。

30

実施例 6 2 6 : 1-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}アゼチジン-2-オン

MS ESI/APCI Dual (+) : 573.4[M+H]<sup>+</sup>.

【0303】

実施例 6 2 7 : 3-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1,3-オキサゾリジン-2-オン

MS ESI/APCI Dual (+) : 589.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 6 2 8 : 1-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-3-メチルイミダゾリジン-2-オン

40

MS ESI/APCI Dual (+) : 602.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 6 2 9 : N-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}アセトアミド

MS ESI/APCI Dual (+) : 561.4[M+H]<sup>+</sup>, 583.4[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual (-) : 559.5[M-H]<sup>-</sup>.

【0304】

実施例 6 3 0 : 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}-1-メチル

50

## -1H-インドール

60%水素化ナトリウム油性(13mg)のジメチルホルムアミド(3mL)懸濁液に実施例589で得られた5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール(180mg, 0.284mmol)のジメチルホルムアミド(2mL)溶液を加え、室温で10分間攪拌した後、ヨウ化メチル(0.019mL, 0.313mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)で精製することにより、表題化合物(37mg, 0.057mmol, 20%)を淡黄色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+): 647.3[M+H]<sup>+</sup>.

実施例630と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、実施例631~634の化合物を得た。

実施例631: 4-(4-{2-(3-シアノ-1,2-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-フェニルピリジン-4-イル}カルボニル}ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 1-メチルエチル

MS ESI/APCI Dual (+): 605.4[M+H]<sup>+</sup>.

## 【0305】

実施例632: 3-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1-メチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+): 633.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例633: 3-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}-1-メチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+): 647.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例634: 5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1-エチル-1H-インドール

MS ESI/APCI Dual (+): 647.5[M+H]<sup>+</sup>.

## 【0306】

実施例635: 1-(4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}フェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン

実施例579で得られた4-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}ベンズアルデヒド(187mg, 0.30mmol)のクロロホルム(5mL)溶液に33%ジメチルアミン-エタノール溶液(0.054mL)および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(127mg, 0.60mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応系に1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、表題化合物(98mg, 0.15mmol, 50%)を無色アモルファスとして得た。

MS ESI/APCI Dual (+): 651.5[M+H]<sup>+</sup>.

実施例636: 3-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}-1H-インドール

実施例577で得られた3-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル}-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(492mg, 0.636mmol)のテトラヒドロフラン溶液(15mL)に1M テトラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液(0.64mL

10

20

30

40

50

)を加え、3時間、加熱還流した。さらに1M テトラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液(0.64mL)加え、1.5時間、加熱還流した。放冷後、溶媒を留去し、残渣を水にあけ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)およびNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)で精製し、表題化合物(156mg, 0.247mmol, 39%)を黄色粉末として得た。

MS ESI/APCI Dual (+): 633.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例636と実質的に同様の反応を、対応する試薬を用いて実施し、実施例637~638の化合物を得た。

実施例637: 3-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1H-インドール

10

MS ESI/APCI Dual (+): 619.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例638: 1-(5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-3-メチル-1H-インドール-2-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン

MS ESI/APCI Dual (+): 690.5[M+H]<sup>+</sup>.

【0307】

実施例639: 2-(5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1H-インドール-1-イル)エタノール

20

参考例38で得られた1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2-クロロ-6-フェニルイソニコチノイル)ピペラジン(100mg, 0.186mmol)と1-(2-{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)エチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール(236mg, 0.588mmol)から実施例200と同様にして5-{4-[(4-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-フェニルピリジン-2-イル}-1-(2-{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)エチル)-1H-インドール(95mg)を得た。得られたシリル体(90mg)のテトラヒドロフラン溶液(3mL)に1M テトラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液(0.35mL)加え、室温で一晩攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)で精製し、表題化合物(45mg, 0.068mmol, 37%, 2工程)を無色アモルファスとして得た。

30

MS ESI/APCI Dual (+): 663.4[M+H]<sup>+</sup>.

実施例640: 4-[4-({2-[(エチルカルバモイル)アミノ]キノリン-4-イル}カルボニル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 1-メチルエチル

4-{4-[(2-クロロキノリン-4-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピペリジン-1-カルボン酸 1-メチルエチル(140mg, 0.40mmol)、エチルウレア(35mg, 0.40mmol)、酢酸パラジウム(3mg, 0.012mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(14mg, 0.024mmol)、t-ブトキシナトリウム(54mg, 0.56mmol)、水(0.01mL, 0.56mmol)のジオキサン溶液を窒素雰囲気下、100℃で5時間攪拌した。放冷後、減圧下濃縮し残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表題化合物(47mg, 0.095mmol, 24%)を淡黄色アモルファスとして得た。

40

MS ESI/APCI Dual (+): 497.3[M+H]<sup>+</sup>.

【0308】

実施例641: 1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン 塩酸塩

実施例2で得られた1-{1-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン(5.21g, 8.99mmol)の酢酸エチル(90ml)溶液に、4M塩酸-酢酸エチル(2.2ml, 8.8mmol)を室温で滴下し、3日間攪拌した。反応液にエーテル(30ml)を加え、吸引ろ過して、表題化合物(4.56g, 7.4mmol, 84%)を

50

無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.20 - 1.36 (m, 1 H), 1.39 - 1.53 (m, 2 H), 1.54 - 1.66 (m, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.06 - 2.23 (m, 2 H), 2.44 - 2.62 (m, 2 H), 2.83 - 2.92 (m, 1 H), 2.95 - 3.24 (m, 4 H), 3.27 - 3.38 (m, 2 H), 3.39 - 3.50 (m, 2 H), 3.52 - 3.62 (m, 1 H), 3.66 - 3.81 (m, 2 H), 4.09 - 4.21 (m, 1 H), 4.26 - 4.35 (m, 1 H), 4.46 - 4.56 (m, 1 H), 4.57 - 4.67 (m, 1 H), 7.44 - 7.57 (m, 6 H), 7.96 (s, 2 H), 8.18 - 8.26 (m, 4 H), 11.52 - 11.70 (m, 1 H).

実施例 6 4 2 : 1-アセチル-4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペラジン マレイン酸塩

実施例 5 5 で得られた1-アセチル-4-({4-[4-(2,6-ジフェニルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペラジン(900mg, 1.55mmol)の酢酸エチル(20ml)溶液に0.1Mマレイン酸 酢酸エチル溶液(15ml)を室温で滴下し、一昼夜撹拌した。反応液を吸引ろ過して、表題化合物(950mg, 1.36mmol, 88%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.44 - 1.55 (m, 2 H), 1.87 - 1.95 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 2.70 - 2.79 (m, 2 H), 2.95 - 3.27 (m, 11H), 3.34 - 3.43 (m, 4 H), 3.47 - 3.59 (m, 2 H), 3.62 - 3.70 (m, 2 H), 6.06 (s, 2 H), 7.45 - 7.56 (m, 6 H), 7.93 (s, 2 H), 8.17 - 8.26 (m, 4 H).

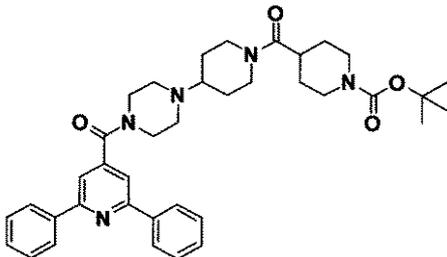
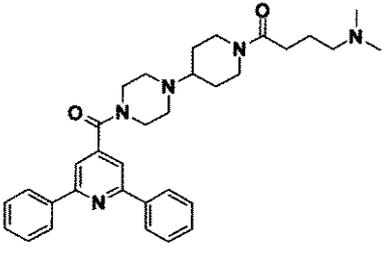
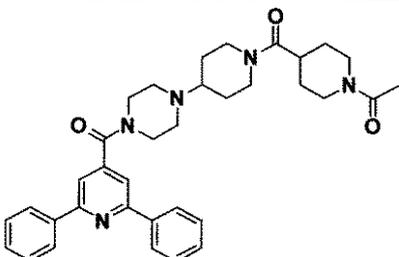
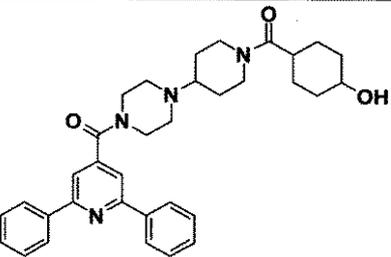
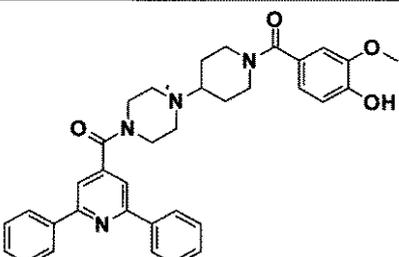
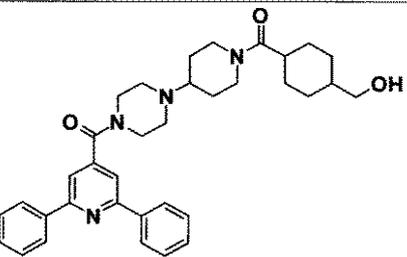
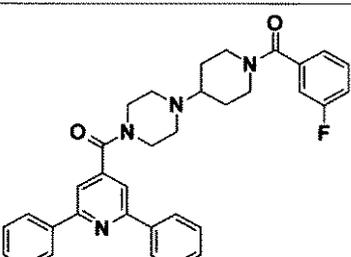
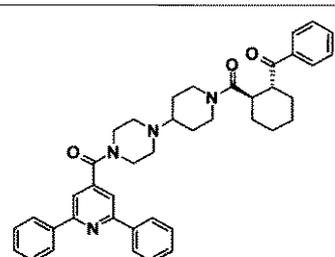
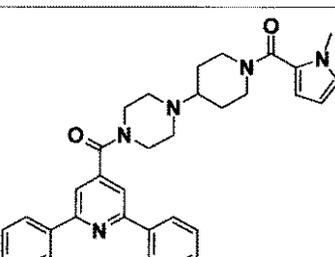
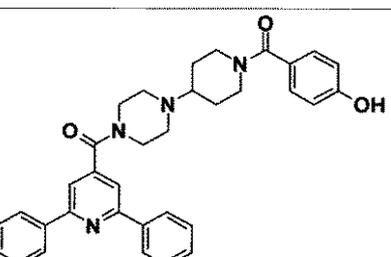
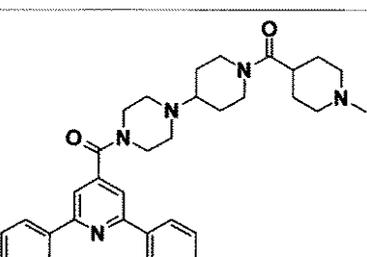
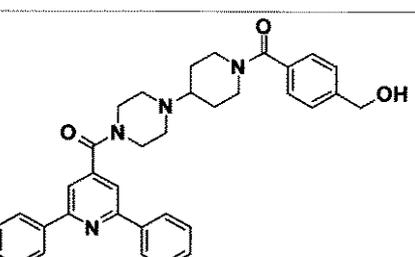
10

上記実施例で得た本発明化合物を表 1 に示す。

【 0 3 0 9 】

20

【表 1 - 1】

実施例	構造式	実施例	構造式
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

10

20

30

40

【表 1 - 2】

実施例	構造式	実施例	構造式
13		19	
14		20	
15		21	
16		22	
17		23	
18		24	

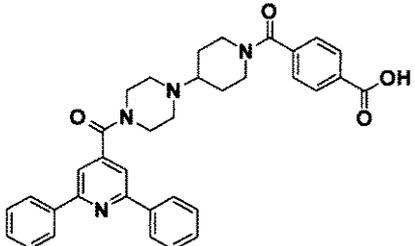
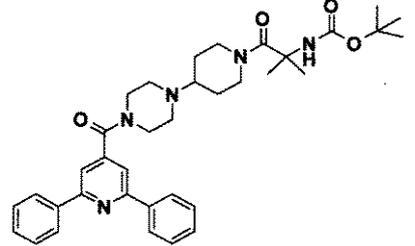
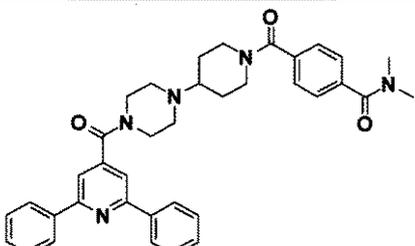
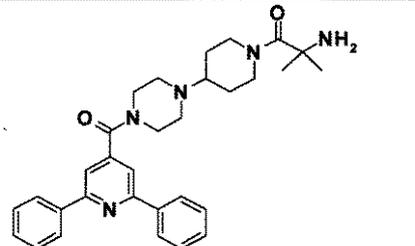
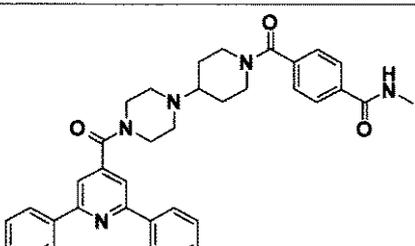
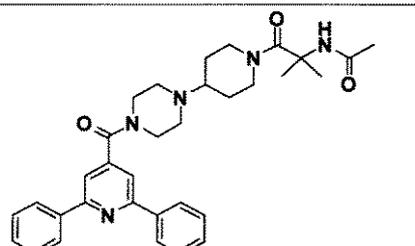
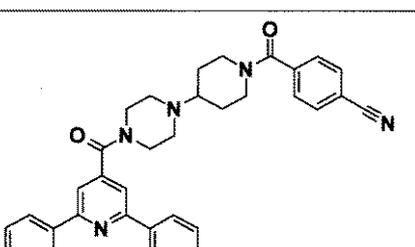
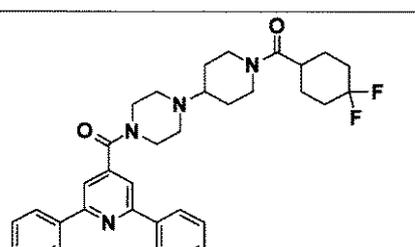
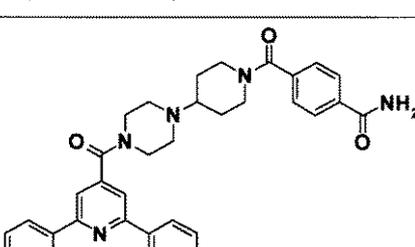
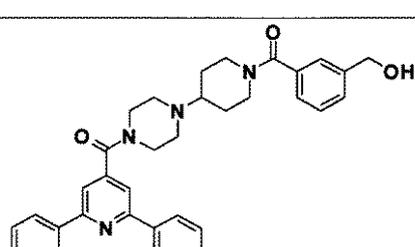
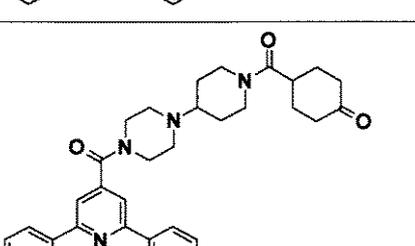
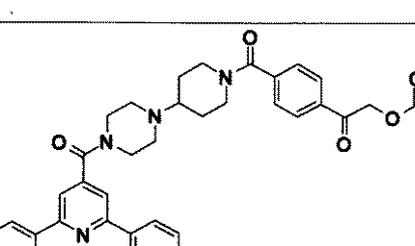
10

20

30

40

【表 1 - 3】

実施例	構造式	実施例	構造式
25		31	
26		32	
27		33	
28		34	
29		35	
30		36	

10

20

30

40

【表 1 - 4】

実施例	構造式	実施例	構造式
37		43	
38		44	
39		45	
40		46	
41		47	
42		48	

10

20

30

40

【表 1 - 5】

実施例	構造式	実施例	構造式
49		55	
50		56	
51		57	
52		58	
53		59	
54		60	

10

20

30

40

【表 1 - 6】

実施例	構造式	実施例	構造式
61		67	
62		68	
63		69	
64		70	
65		71	
66		72	

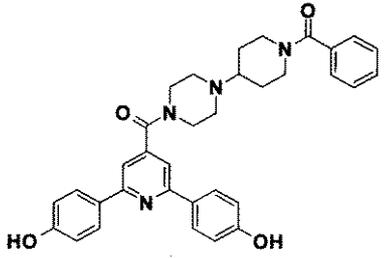
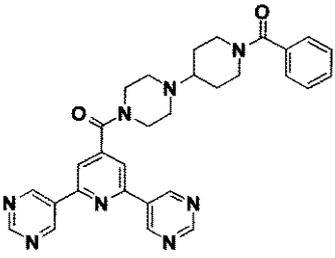
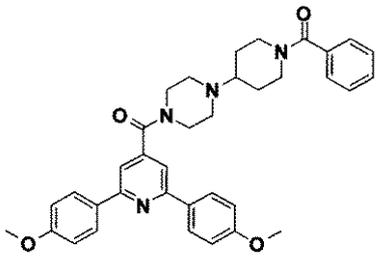
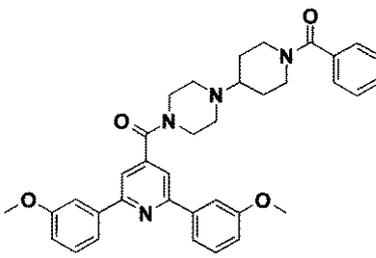
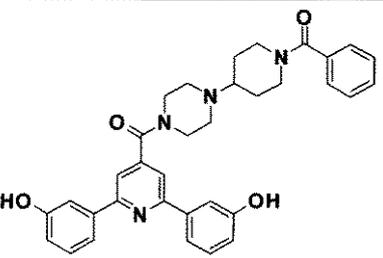
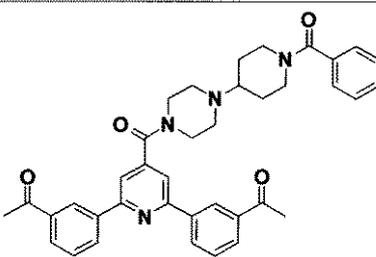
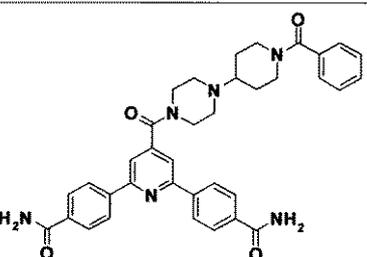
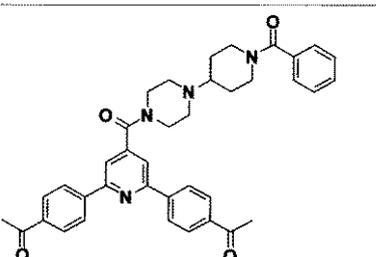
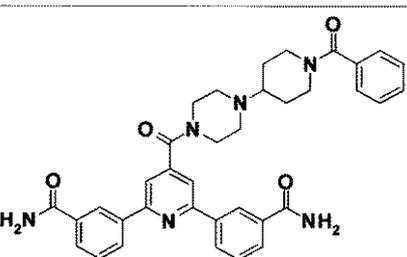
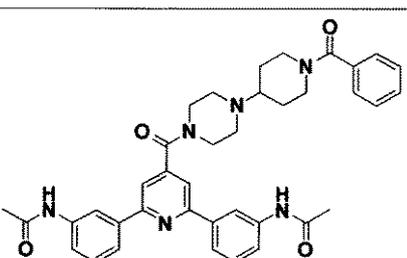
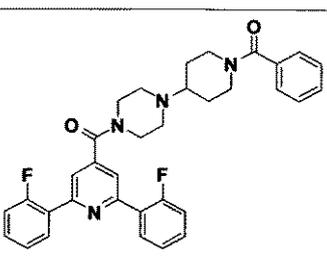
10

20

30

40

【表 1 - 7】

実施例	構造式	実施例	構造式
73		79	
74		80	
75		81	
76		82	
77		83	
78		84	

10

20

30

40

【表 1 - 8】

実施例	構造式	実施例	構造式
85		91	
86		92	
87		93	
88		94	
89		95	
90		96	

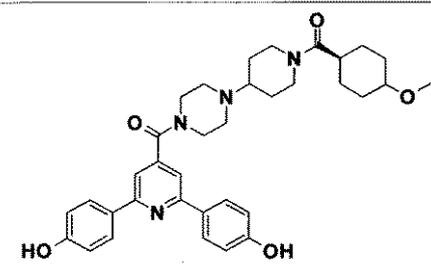
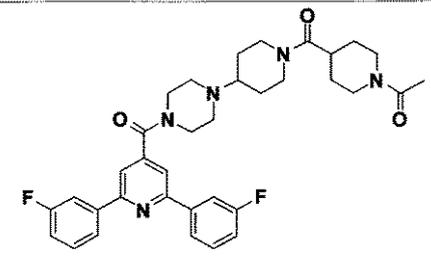
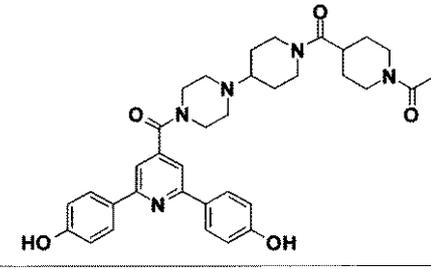
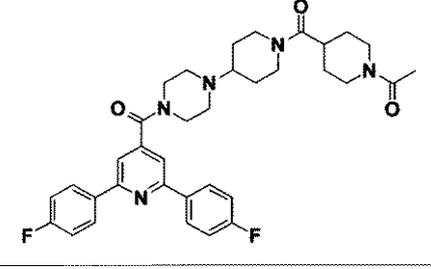
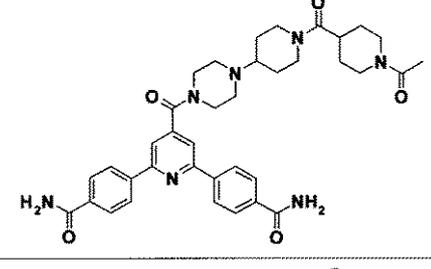
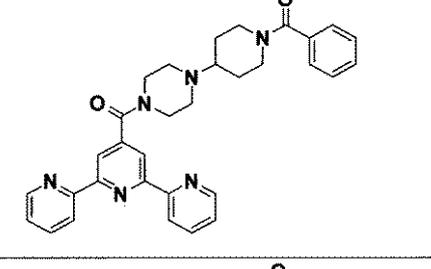
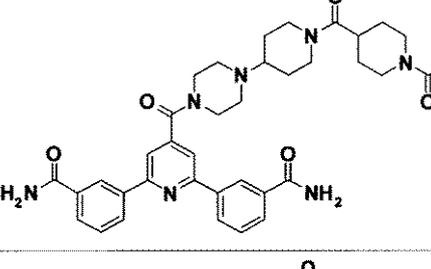
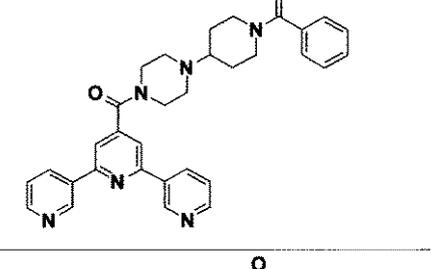
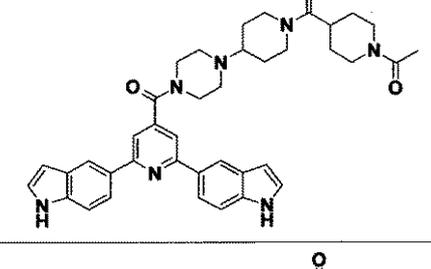
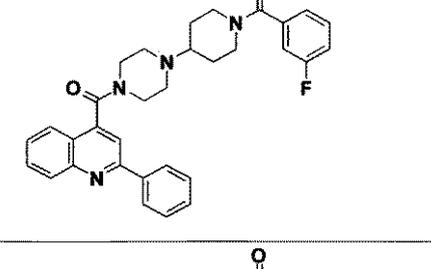
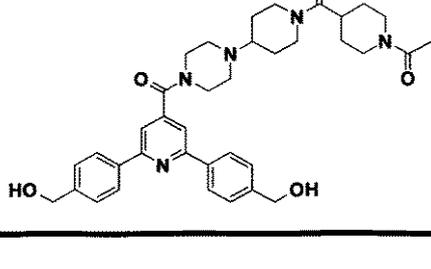
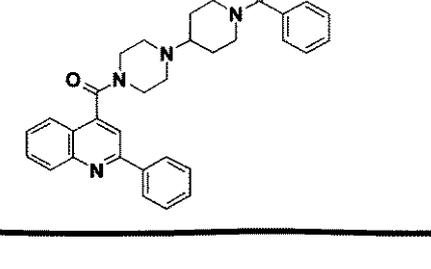
10

20

30

40

【表 1 - 9】

実施例	構造式	実施例	構造式
97		103	
98		104	
99		105	
100		106	
101		107	
102		108	

10

20

30

40

【表 1 - 10】

実施例	構造式	実施例	構造式
109		115	
110		116	
111		117	
112		118	
113		119	
114		120	

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

実施例	構造式	実施例	構造式
121		127	
122		128	
123		129	
124		130	
125		131	
126		132	

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

実施例	構造式	実施例	構造式
133		139	
134		140	
135		141	
136		142	
137		143	
138		144	

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

実施例	構造式	実施例	構造式
145		151	
146		152	
147		153	
148		154	
149		155	
150		156	

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

実施例	構造式	実施例	構造式
157		163	
158		164	
159		165	
160		166	
161		167	
162		168	

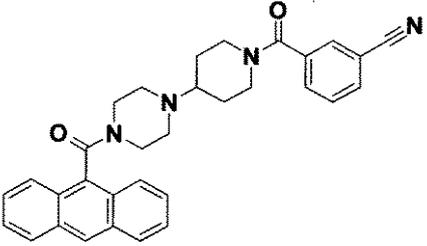
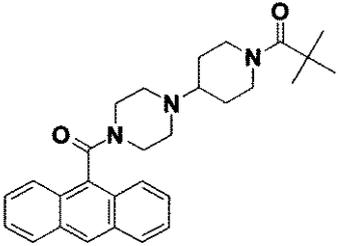
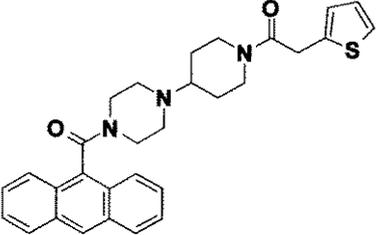
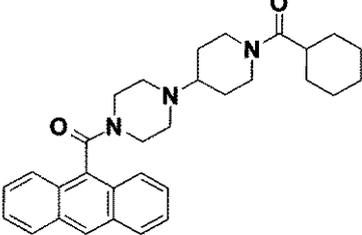
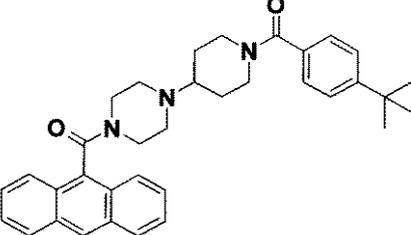
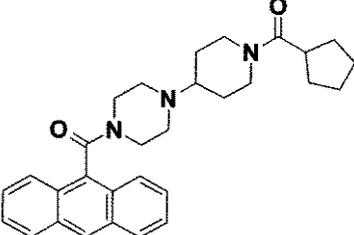
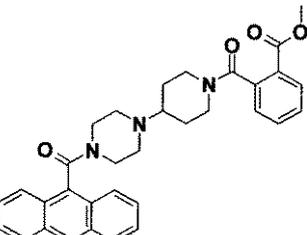
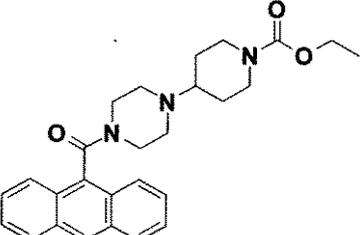
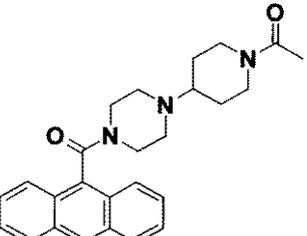
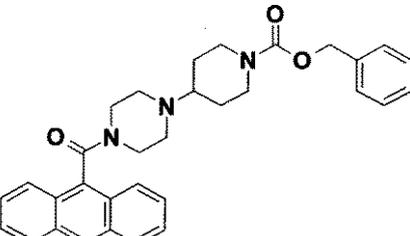
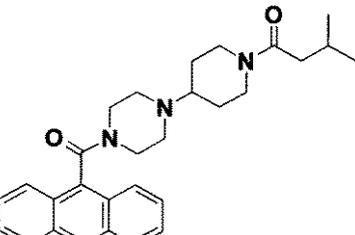
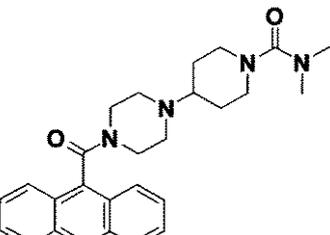
10

20

30

40

【表 1 - 15】

実施例	構造式	実施例	構造式
169		175	
170		176	
171		177	
172		178	
173		179	
174		180	

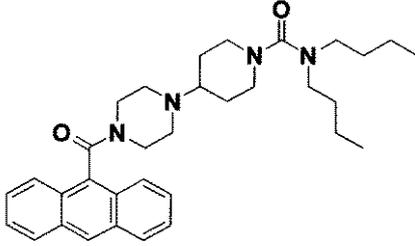
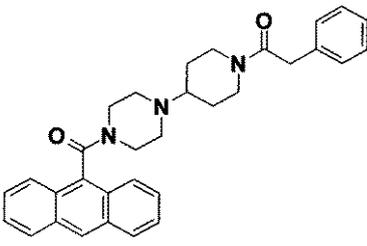
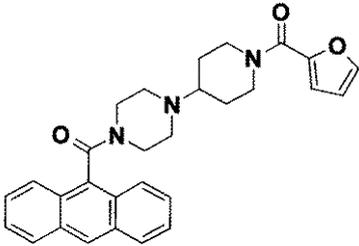
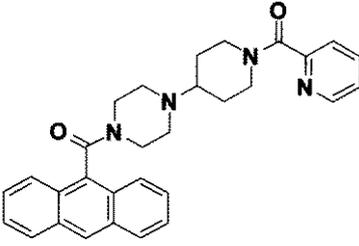
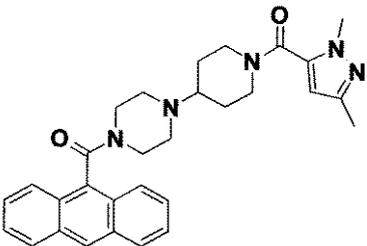
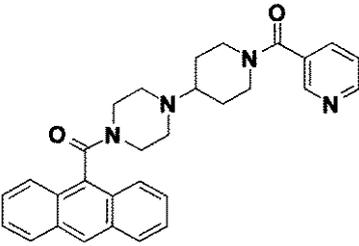
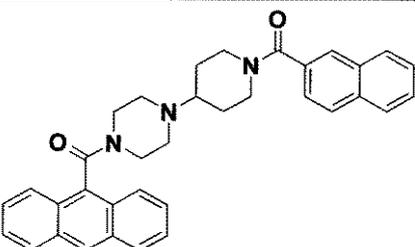
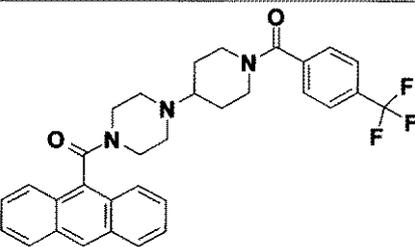
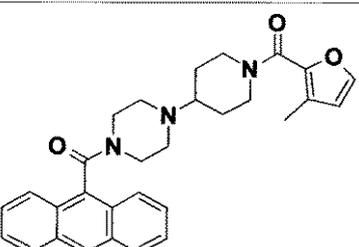
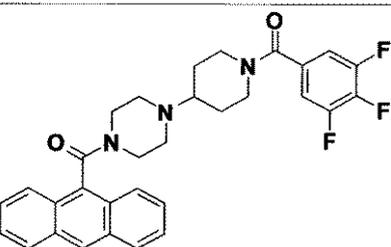
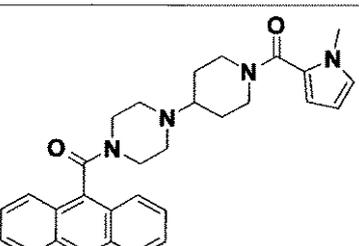
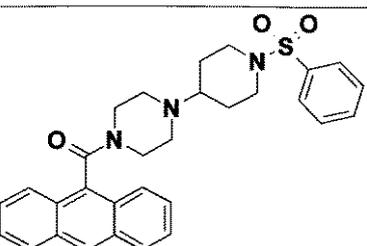
10

20

30

40

【表 1 - 16】

実施例	構造式	実施例	構造式
181		187	
182		188	
183		189	
184		190	
185		191	
186		192	

10

20

30

40

【表 1 - 17】

実施例	構造式	実施例	構造式
193		199	
194		200	
195		201	
196		202	
197		203	
198		204	

10

20

30

40

【表 1 - 18】

実施例	構造式	実施例	構造式
205		211	
206		212	
207		213	
208		214	
209		215	
210		216	

10

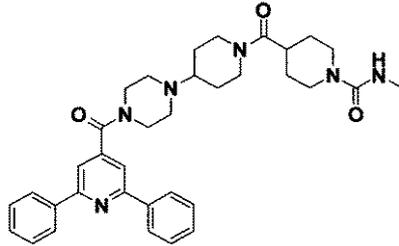
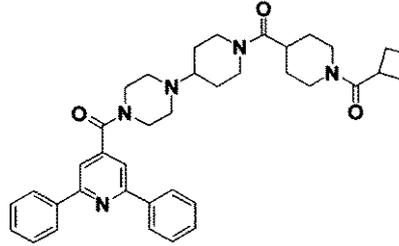
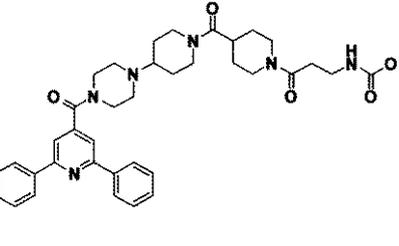
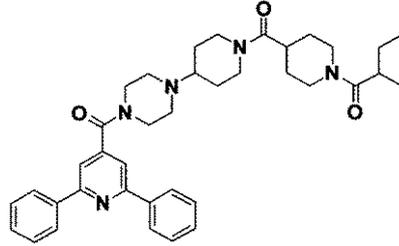
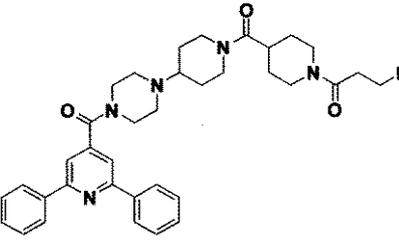
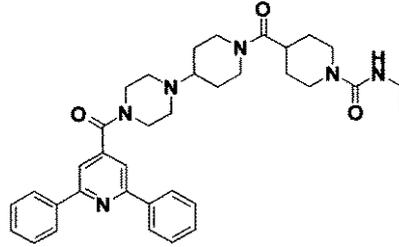
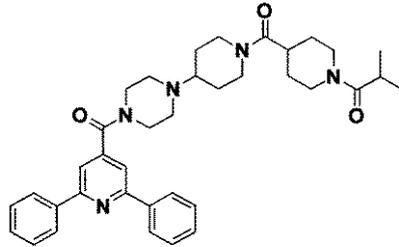
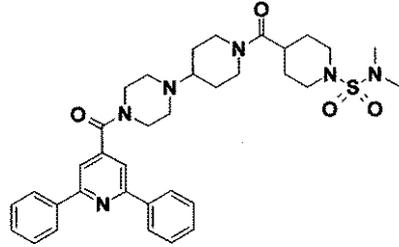
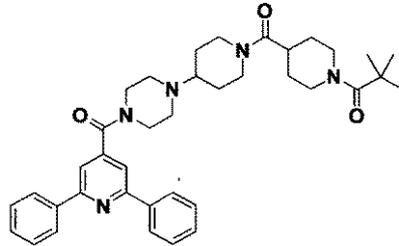
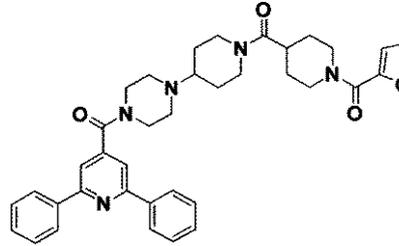
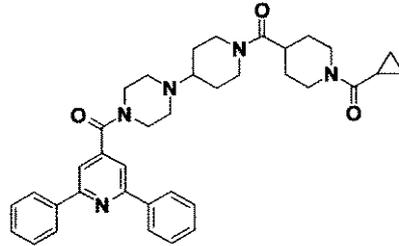
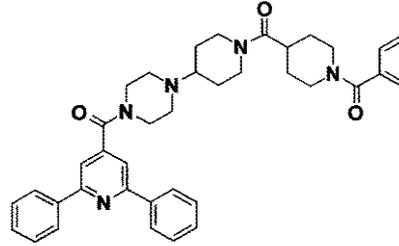
20

30

40



【表 1 - 20】

実施例	構造式	実施例	構造式
229		235	
230		236	
231		237	
232		238	
233		239	
234		240	

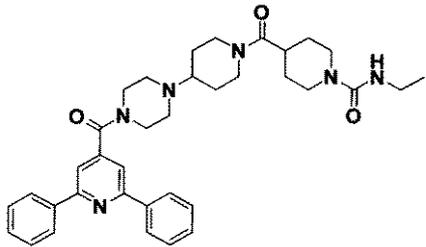
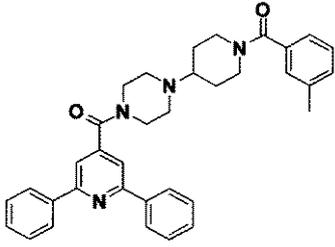
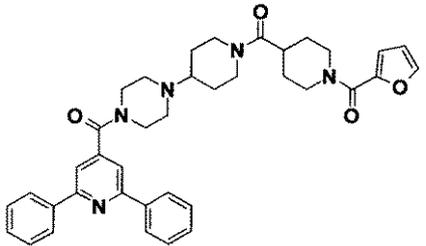
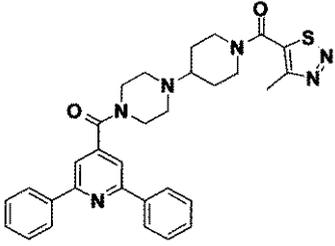
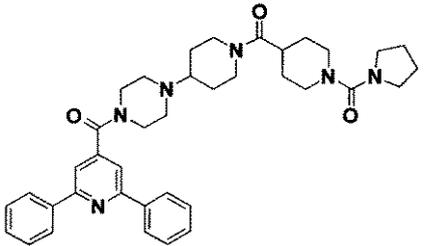
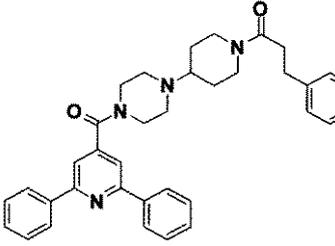
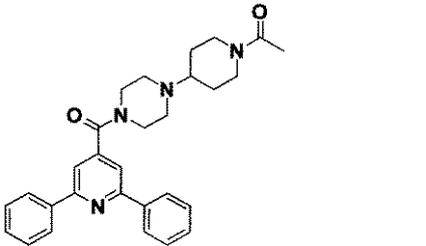
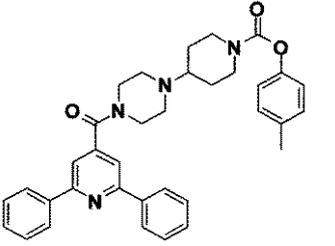
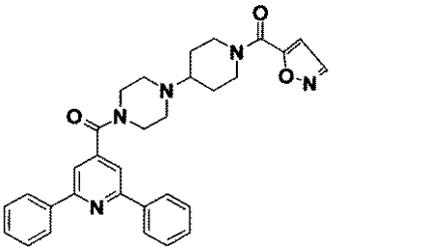
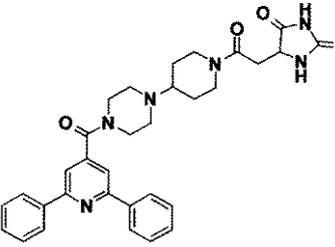
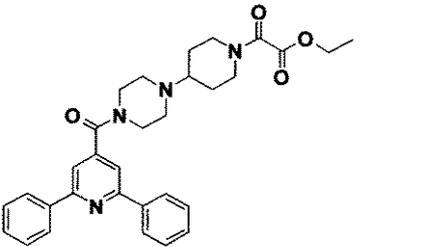
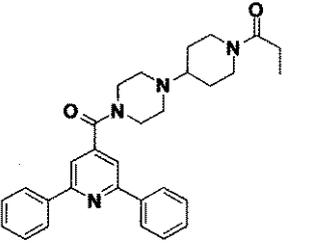
10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

実施例	構造式	実施例	構造式
241		247	
242		248	
243		249	
244		250	
245		251	
246		252	

10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

実施例	構造式	実施例	構造式
253		259	
254		260	
255		261	
256		262	
257		263	
258		264	

10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

実施例	構造式	実施例	構造式
265		271	
266		272	
267		273	
268		274	
269		275	
270		276	

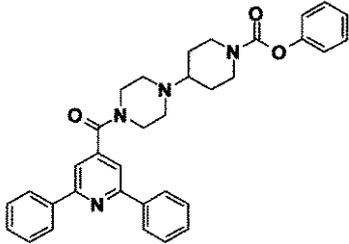
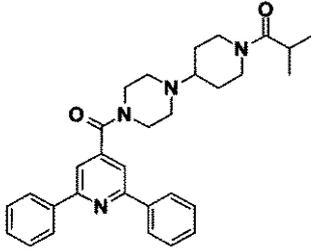
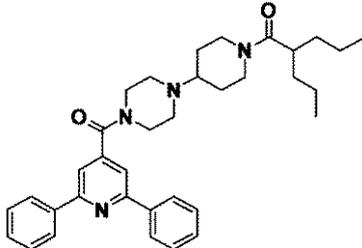
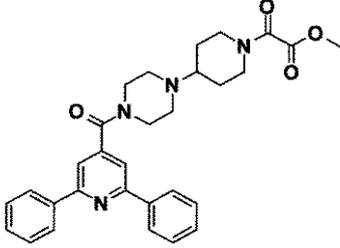
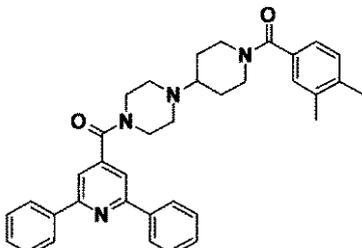
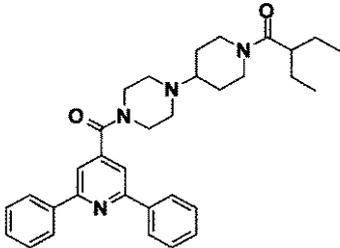
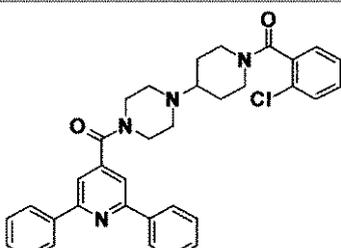
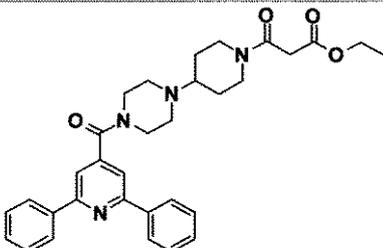
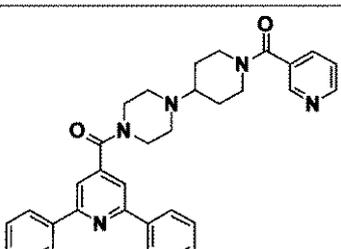
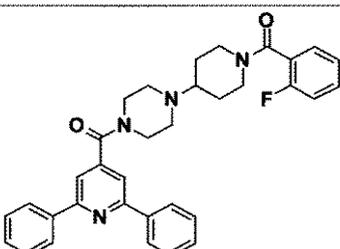
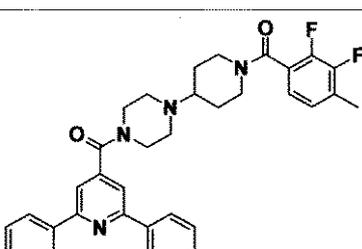
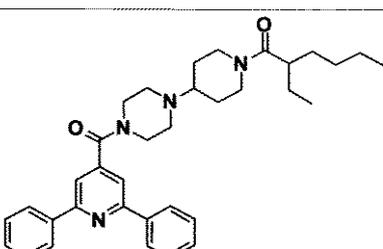
10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

実施例	構造式	実施例	構造式
277		283	
278		284	
279		285	
280		286	
281		287	
282		288	

10

20

30

40

【表 1 - 25】

実施例	構造式	実施例	構造式
289		295	
290		296	
291		297	
292		298	
293		299	
294		300	

10

20

30

40

【表 1 - 2 6】

実施例	構造式	実施例	構造式
301		307	
302		308	
303		309	
304		310	
305		311	
306		312	

10

20

30

40

【表 1 - 27】

実施例	構造式	実施例	構造式
313		319	
314		320	
315		321	
316		322	
317		323	
318		324	

10

20

30

40

【表 1 - 28】

実施例	構造式	実施例	構造式
325		331	
326		332	
327		333	
328		334	
329		335	
330		336	

10

20

30

40

【表 1 - 2 9】

実施例	構造式	実施例	構造式
337		343	
338		344	
339		345	
340		346	
341		347	
342		348	

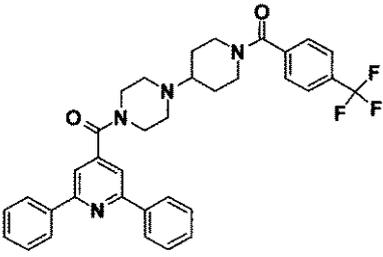
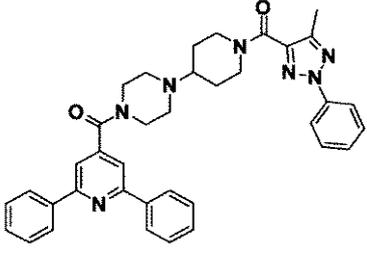
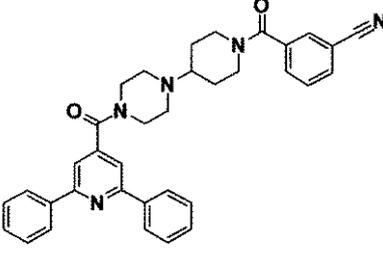
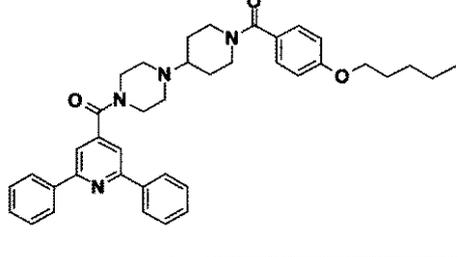
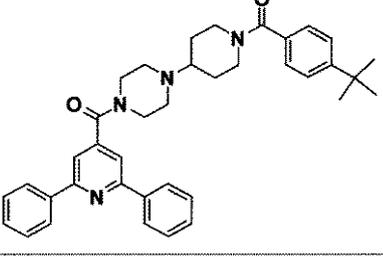
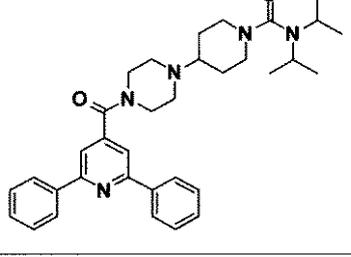
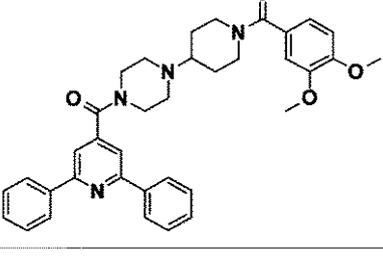
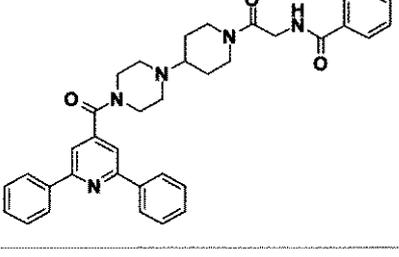
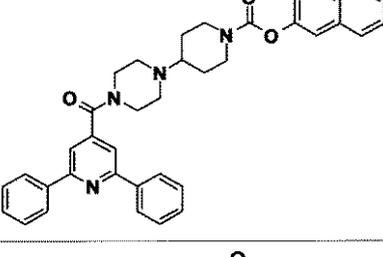
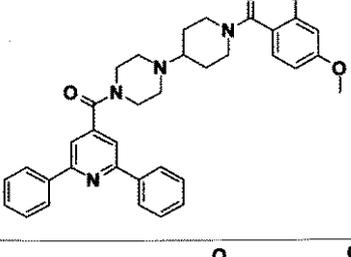
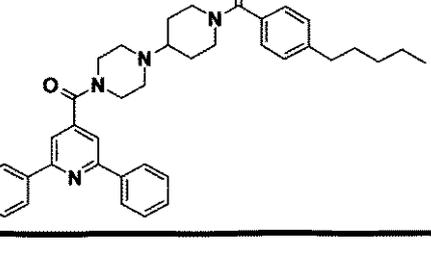
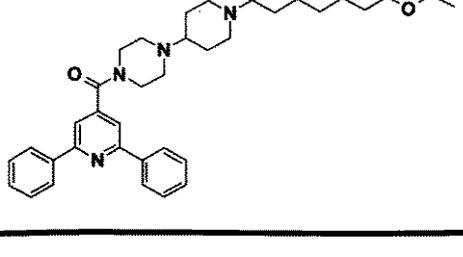
10

20

30

40

【表 1 - 30】

実施例	構造式	実施例	構造式
349		355	
350		356	
351		357	
352		358	
353		359	
354		360	

10

20

30

40

【表 1 - 3 1】

実施例	構造式	実施例	構造式
361		367	
362		368	
363		369	
364		370	
365		371	
366		372	

10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

実施例	構造式	実施例	構造式
373		379	
374		380	
375		381	
376		382	
377		383	
378		384	

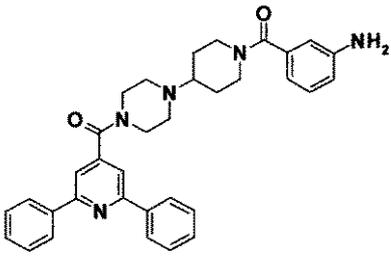
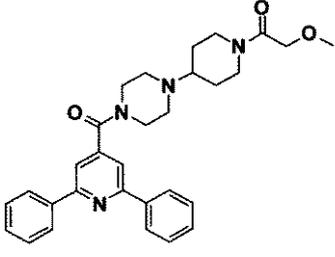
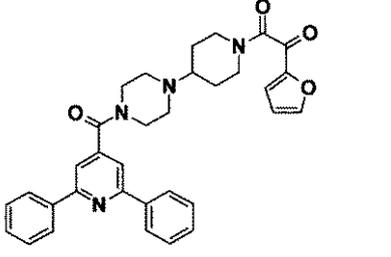
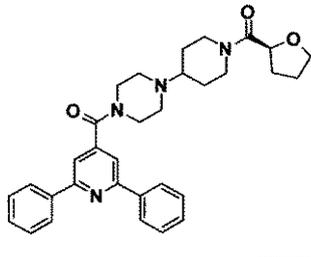
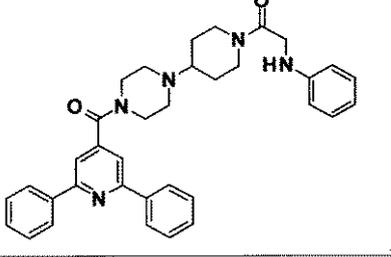
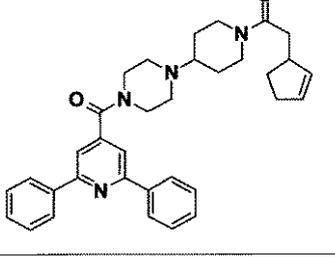
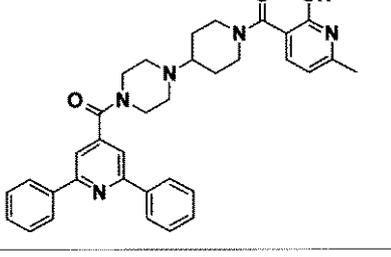
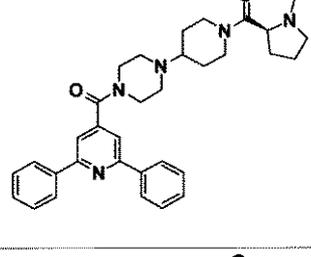
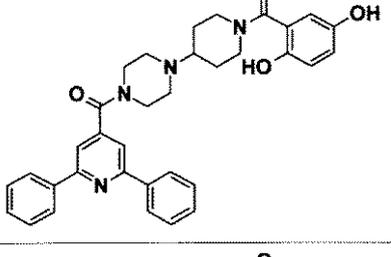
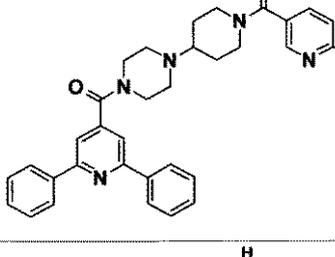
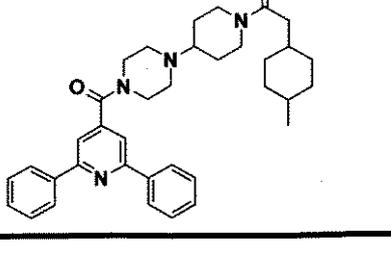
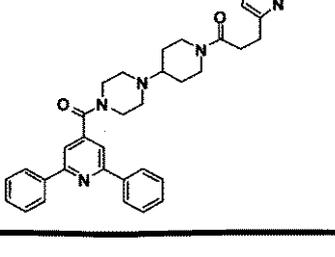
10

20

30

40

【表 1 - 3 3】

実施例	構造式	実施例	構造式
385		391	
386		392	
387		393	
388		394	
389		395	
390		396	

10

20

30

40

【表 1 - 3 4】

実施例	構造式	実施例	構造式
397		403	
398		404	
399		405	
400		406	
401		407	
402		408	

10

20

30

40

【表 1 - 3 5】

実施例	構造式	実施例	構造式
409		415	
410		416	
411		417	
412		418	
413		419	
414		420	

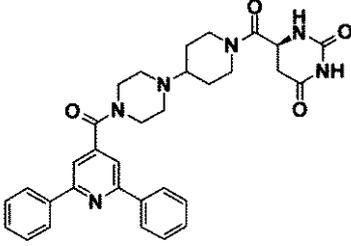
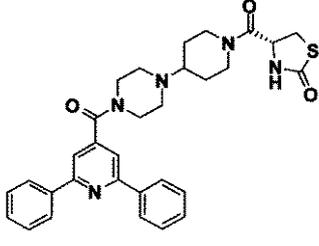
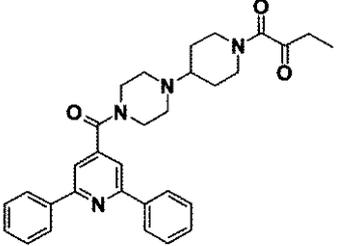
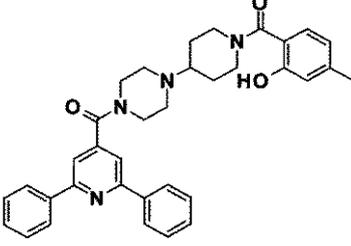
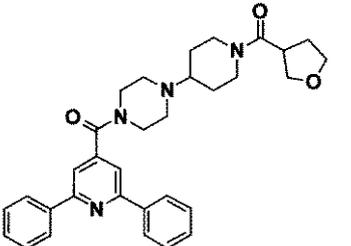
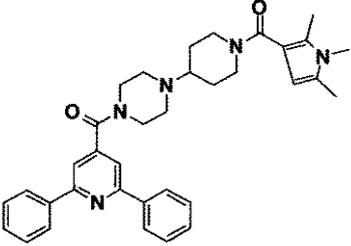
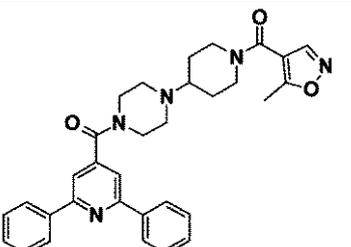
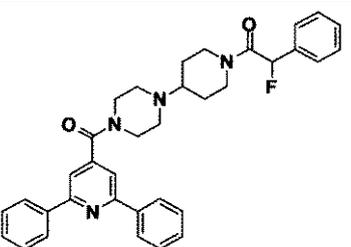
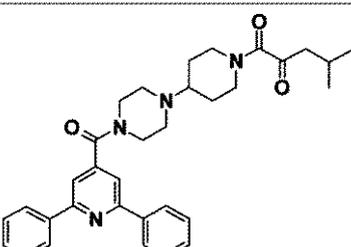
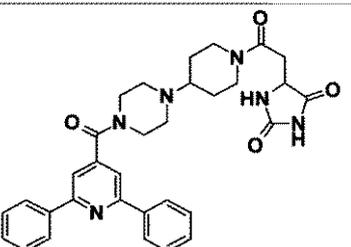
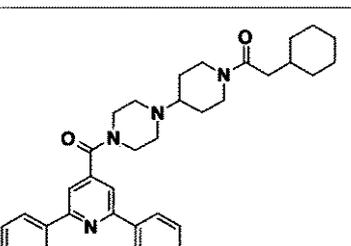
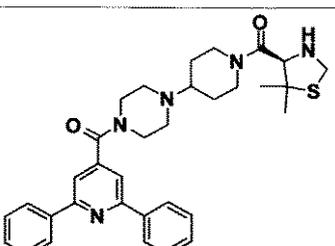
10

20

30

40

【表 1 - 3 6】

実施例	構造式	実施例	構造式
421		427	
422		428	
423		429	
424		430	
425		431	
426		432	

10

20

30

40

【表 1 - 3 7】

実施例	構造式	実施例	構造式
433		439	
434		440	
435		441	
436		442	
437		443	
438		444	

10

20

30

40

【表 1 - 3 8】

実施例	構造式	実施例	構造式
445		451	
446		452	
447		453	
448		454	
449		455	
450		456	

10

20

30

40

【表 1 - 3 9】

実施例	構造式	実施例	構造式
457		463	
458		464	
459		465	
460		466	
461		467	
462		468	

10

20

30

40

【表 1 - 40】

実施例	構造式	実施例	構造式
469		475	
470		476	
471		477	
472		478	
473		479	
474		480	

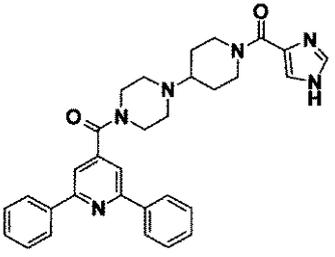
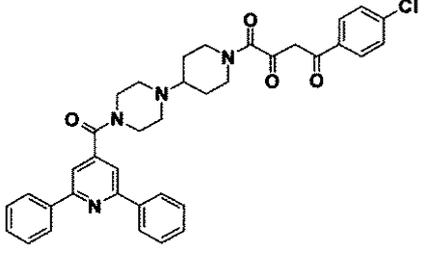
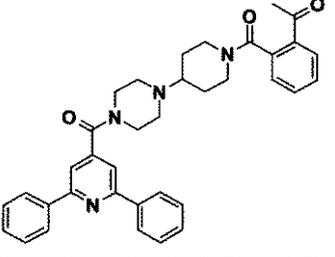
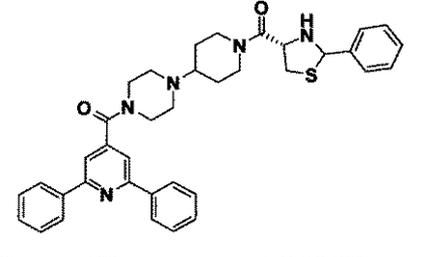
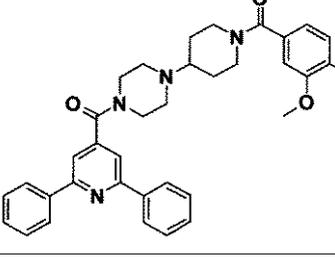
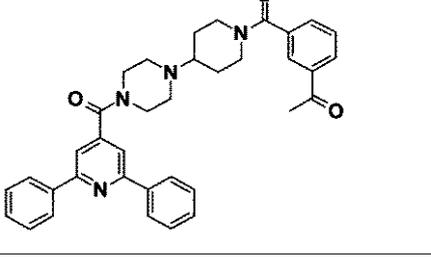
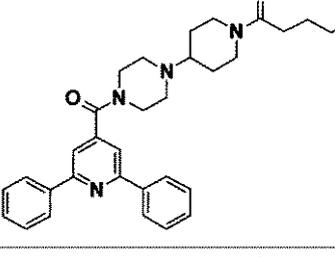
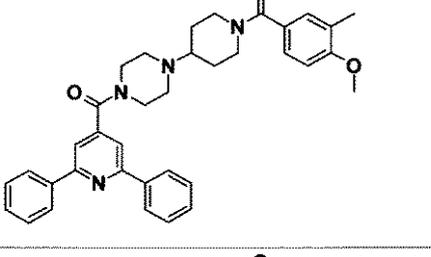
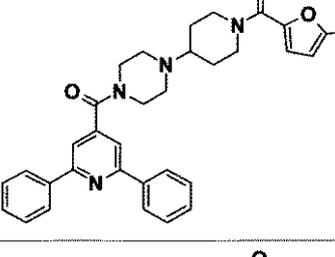
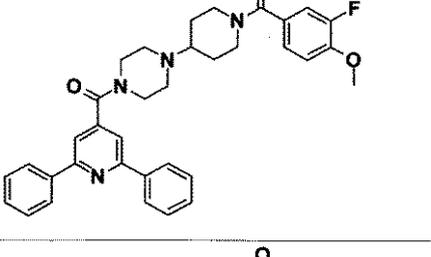
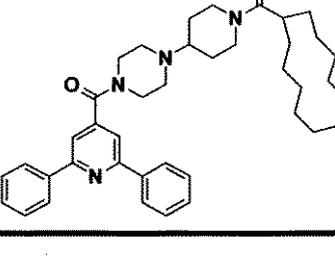
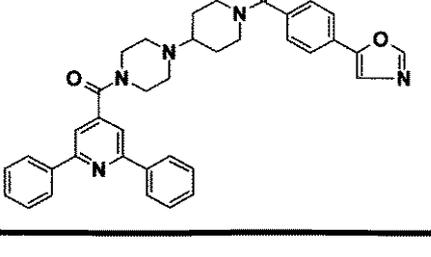
10

20

30

40

【表 1 - 4 1】

実施例	構造式	実施例	構造式
481		487	
482		488	
483		489	
484		490	
485		491	
486		492	

10

20

30

40

【表 1 - 4 2】

実施例	構造式	実施例	構造式
493		499	
494		500	
495		501	
496		502	
497		503	
498		504	

10

20

30

40

【表 1 - 4 3】

実施例	構造式	実施例	構造式
505		511	
506		512	
507		513	
508		514	
509		515	
510		516	

10

20

30

40

【表 1 - 4 4】

実施例	構造式	実施例	構造式
517		523	
518		524	
519		525	
520		526	
521		527	
522		528	

10

20

30

40

【表 1 - 4 5】

実施例	構造式	実施例	構造式
529		535	
530		536	
531		537	
532		538	
533		539	
534		540	

10

20

30

40

【表 1 - 4 6】

実施例	構造式	実施例	構造式
541		547	
542		548	
543		549	
544		550	
545		551	
546		552	

10

20

30

40

【表 1 - 47】

実施例	構造式	実施例	構造式
553		559	
554		560	
555		561	
556		562	
557		563	
558		564	

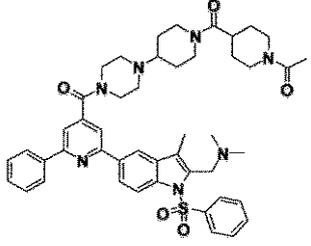
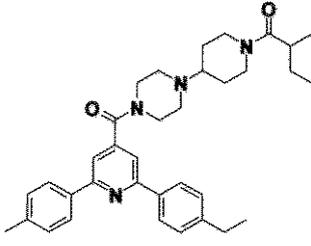
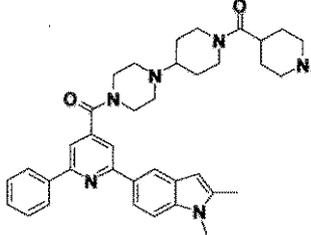
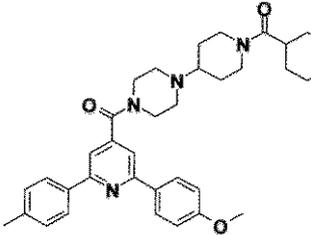
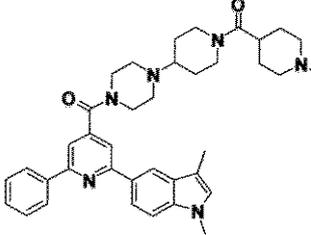
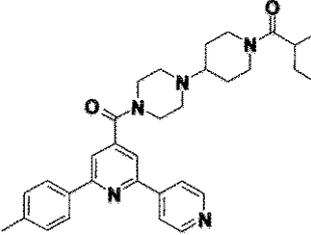
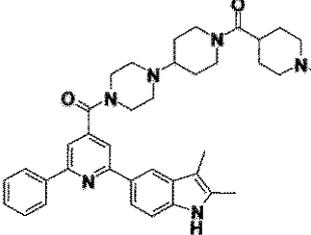
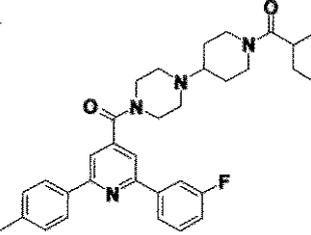
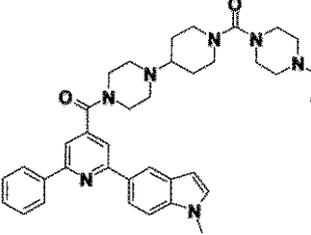
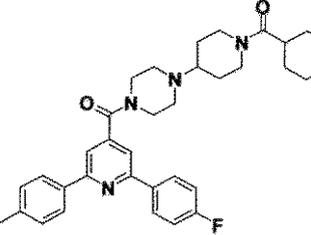
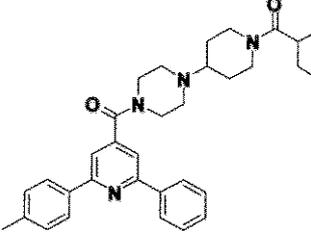
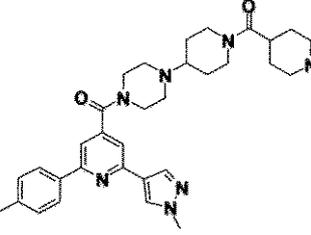
10

20

30

40

【表 1 - 4 8】

実施例	構造式	実施例	構造式
565		571	
566		572	
567		573	
568		574	
569		575	
570		576	

10

20

30

40

【表 1 - 4 9】

実施例	構造式	実施例	構造式
577		583	
578		584	
579		585	
580		586	
581		587	
582		588	

10

20

30

40

【表 1 - 50】

実施例	構造式	実施例	構造式
589		595	
590		596	
591		597	
592		598	
593		599	
594		600	

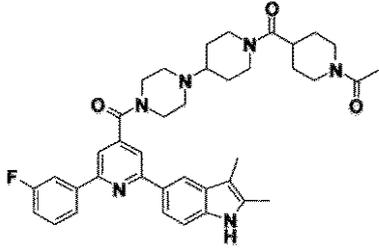
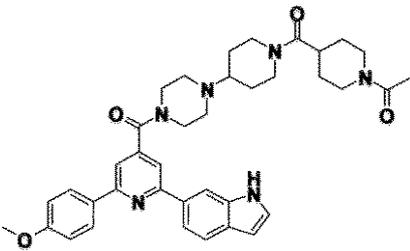
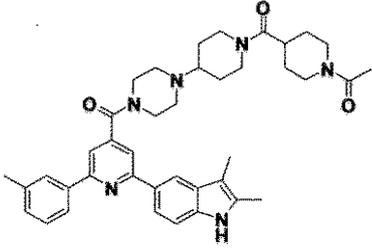
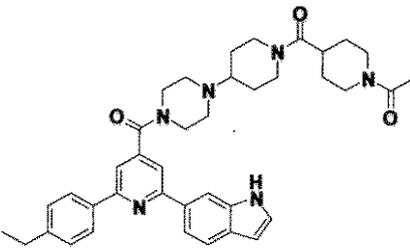
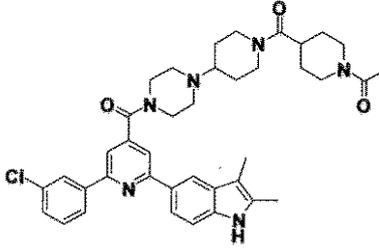
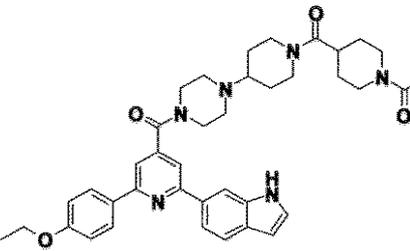
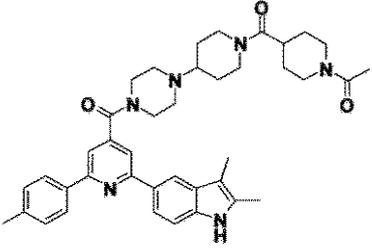
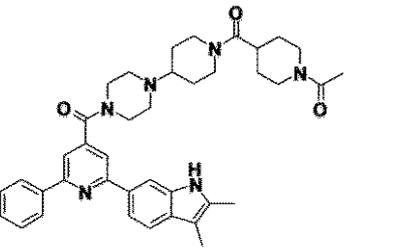
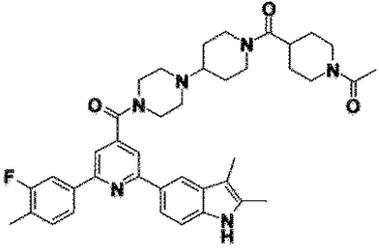
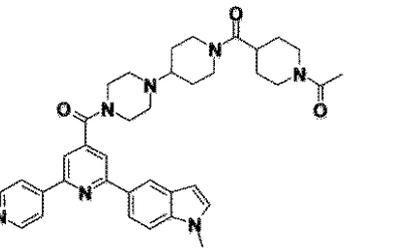
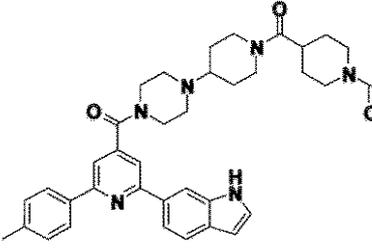
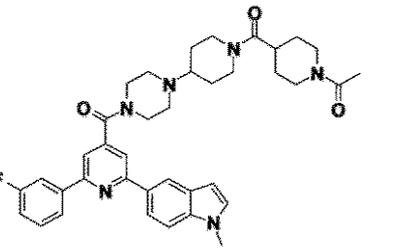
10

20

30

40

【表 1 - 5 1】

実施例	構造式	実施例	構造式
601		607	
602		608	
603		609	
604		610	
605		611	
606		612	

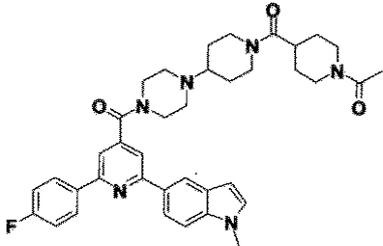
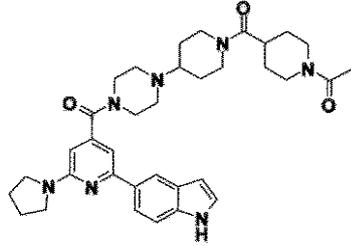
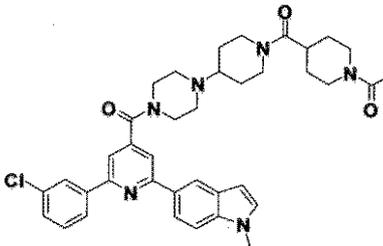
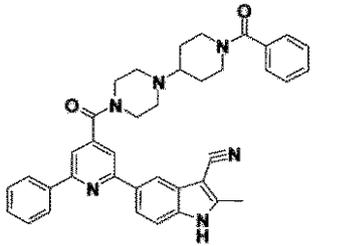
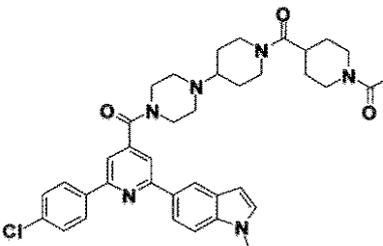
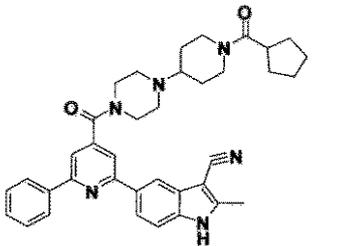
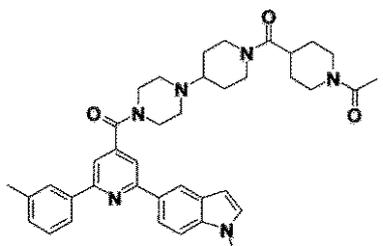
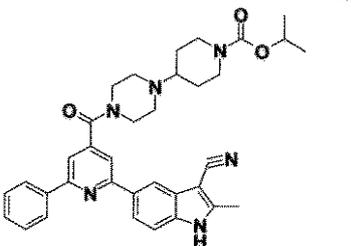
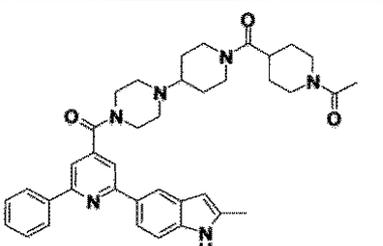
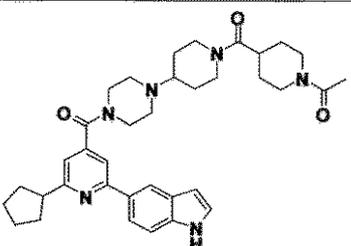
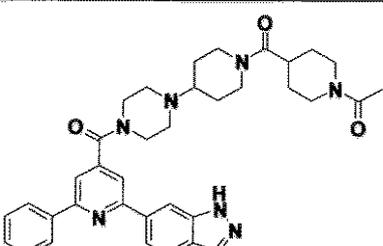
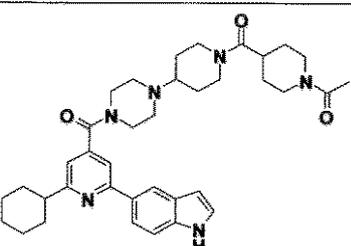
10

20

30

40

【表 1 - 5 2】

実施例	構造式	実施例	構造式
613		619	
614		620	
615		621	
616		622	
617		623	
618		624	

10

20

30

40

【表 1 - 5 3】

実施例	構造式	実施例	構造式
625		631	
626		632	
627		633	
628		634	
629		635	
630		636	

10

20

30

40

【表 1 - 5 4】

実施例	構造式	実施例	構造式
637		639	
638		640	

10

## 【 0 3 6 3】

20

## 試験例 1

以下の方法により、本発明化合物またはその塩の ACC 阻害作用を測定した。

## 【 0 3 6 4】

## (1) ヒト ACC 酵素の調製

ヒト ACC はヒト肝サイトゾル (ケー・エー・シー社) より精製を行った。凍結保存されたヒト肝サイトゾル 9.5 mL を氷上で融解後、硫酸アンモニウム 1.67 g を加え、4 で一晩攪拌した。硫酸アンモニウム溶液を 18,000 × g で 15 分間遠心し、得られた沈殿物を緩衝液 A (50 mM MOPS (pH 7.5)、250 mM ショ糖、2 mM EDTA、2 mM DTT、5% グリセロール) 5 mL に溶解した。得られた溶解液を PD-10 カラム (GEヘルスケアバイオサイエンス社) を用いて脱塩し、あらかじめ緩衝液 A 60 mL で平衡化しておいた Resource Q カラム (GEヘルスケアバイオサイエンス社) に流速 2 mL/min. で通した。緩衝液 A 10 mL で洗浄した後、緩衝液 A に対し緩衝液 B (50 mM MOPS (pH 7.5)、500 mM 塩化ナトリウム、2 mM EDTA、2 mM DTT、5% グリセロール) を 20%、50%、100% の濃度で溶出し、50% 濃度の溶出液からヒト ACC 酵素を得た。得られたヒト ACC 酵素は -80 で凍結保存した。

30

## 【 0 3 6 5】

## (2) ACC 阻害活性の測定

試験化合物 (試験化合物は、フリー体またはフリー体を実施例 535、536 の方法に従って塩としたものを用いた。) を 10% ジメチルスルホキシドで 500 μg/mL になるように溶解した。500 μg/mL を初濃度とした希釈系列を公比 3 で 10 濃度作製し、各溶液を 384 ウェル assay plate (マトリックス社) の各ウェルに 3 μL ずつ添加した。ついで、上記 (1) で得られた ACC を酵素反応緩衝液 (90.9 mM トリス - 酢酸 (pH 7.5)、1.98 μM -メルカプトエタノール、7.5 mM 酢酸マグネシウム、12 mM 硫酸マグネシウム、15 mM クエン酸ナトリウム、1.5 mg/mL Fatty acid free BSA) を 30 μg/mL の濃度に希釈後、20 μL を各ウェルに添加し、37 で 30 分間反応させた。ついで、各ウェルに基質溶液 (9.09 mM ATP、78 mM NaHCO<sub>3</sub>、35.1 μM [14C] - アセチル - CoA (110 mCi/mmol)、70.2 μM アセチル - CoA) を 7 μL ずつ添加し、37 で 60 分間反応させた。その後直ちに

40

50

、各ウェルにカルニチン反応溶液（25 mM カルニチン、0.47 mU/mL カルニチンアセチルトランスフェラーゼ（シグマ社））を20 µLずつ添加し、37 で45分間反応させ、残存している基質（[14C]-アセチル-CoA及びアセチル-CoA）を十分にアセチルカルニチンに変換した。こうして得られた反応液40 µLを96ウェルマルチスクリーンDV（ミリポア社）に移し、90 µLの50% vol陽イオン交換樹脂（日本バイオラッドラボラトリーズ社）と混合し室温で30分間反応させ、アセチルカルニチンを陽イオン交換樹脂に十分に吸着させた。その後、反応液をマルチスクリーンバキュームマニホールド（ミリポア社）で吸引し、陽イオン交換樹脂に吸着しない[14C]-マロニル-CoAおよびマロニル-CoAをアイソプレート（コーニング社）に移し変え、120 µLのシンチレータを加えよく混合した後、MicroBeta TRILUX（パーキンエルマー社）で放射活性を測定した（試験化合物添加群）。また、試験化合物を添加せずジメチルスルホキシドのみを蒸留水で希釈した溶液を各ウェルに3 µLずつ添加し、上記と同様の反応を行った（試験化合物非添加群）。さらに試験化合物を添加せず1 mg/mLのアビジンを各ウェルに3 µLずつ添加し上記と同様の反応を行った（コントロール群）。各化合物のACC阻害活性を以下の式より算出し、50%阻害が得られる濃度（IC50値）を求めた。

阻害率（%）= { 1 - （試験化合物添加群の放射活性 - コントロール群の放射活性） ÷ （試験物質非添加群の放射活性 - コントロール群の放射活性） } × 100

本発明化合物の一部にはIC50値が1 µM以下の阻害活性を有することが確認された。

【産業上の利用可能性】

【0366】

本発明の化合物は、肥満症、高脂血症、糖尿病、糖尿病合併症、高血圧症、心不全、糖尿病性心筋症、メタボリックシンドローム及びアテローム性動脈硬化症などの治療および予防に有効である。

10

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 405/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/06	
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 409/06	(2006.01)	C 0 7 D 409/06	
C 0 7 D 223/12	(2006.01)	C 0 7 D 223/12	Z
C 0 7 D 407/14	(2006.01)	C 0 7 D 407/14	
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/513	(2006.01)	A 6 1 K 31/513	

(72)発明者 若杉 大介

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 田中 宏明

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C054 AA02 CC04 DD01 EE01 FF30

4C063 AA01 AA03 BB04 BB09 CC12 CC23 CC51 CC67 CC75 CC92

DD10 EE01

4C086 AA02 AA03 BC50 BC73 GA07 GA08 GA09 GA12 MA01 MA04

NA14 ZA36 ZA42 ZA45 ZA70 ZC02 ZC33 ZC35 ZC54

## 【要約の続き】

- C 1 0 アルキル等を示す。]

【選択図】なし