

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5016666号  
(P5016666)

(45) 発行日 平成24年9月5日(2012.9.5)

(24) 登録日 平成24年6月15日(2012.6.15)

(51) Int. Cl. F I  
 C O 7 D 243/08 (2006.01) C O 7 D 243/08 5 O 7  
 A 6 1 K 31/551 (2006.01) A 6 1 K 31/551  
 C O 7 D 405/12 (2006.01) C O 7 D 405/12 C S P  
 C O 7 D 401/06 (2006.01) C O 7 D 401/06  
 C O 7 D 405/06 (2006.01) C O 7 D 405/06

請求項の数 26 (全 163 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-505847 (P2009-505847)  
 (86) (22) 出願日 平成19年4月11日(2007.4.11)  
 (65) 公表番号 特表2009-534346 (P2009-534346A)  
 (43) 公表日 平成21年9月24日(2009.9.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/053490  
 (87) 国際公開番号 W02007/122103  
 (87) 国際公開日 平成19年11月1日(2007.11.1)  
 審査請求日 平成20年12月19日(2008.12.19)  
 (31) 優先権主張番号 06112832.8  
 (32) 優先日 平成18年4月20日(2006.4.20)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013  
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー  
 F. HOFFMANN-LA ROCH  
 E AKTIENGESELLSCHAFT  
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・  
 グレンツァーヘルストラッセ124  
 (74) 代理人 100078662  
 弁理士 津国 肇  
 (74) 代理人 100113653  
 弁理士 東田 幸四郎  
 (74) 代理人 100116919  
 弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

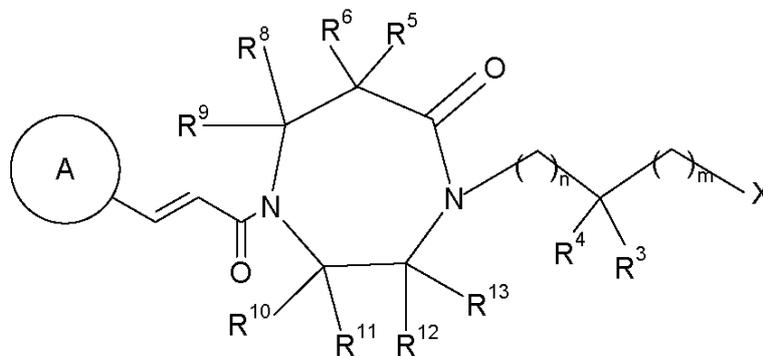
(54) 【発明の名称】 ケモカイン受容体のジアゼパン誘導体モジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I)

[式中、

Aは、アリールまたはヘテロアリールであり、

ここで、前記アリールおよび前記ヘテロアリールは、場合によりハロゲン、ベンジル

オキシ、ヘテロアリール - C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ  
 および八口 C<sub>1</sub> - 6 アルコキシからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基により  
 置換されているか、あるいは前記アリールおよび前記ヘテロアリールは、場合により C<sub>1</sub>  
 - 6 アルキレンジオキシにより置換されており；

X は、- N ( R<sup>1</sup> ) ( R<sup>2</sup> ) または - N<sup>+</sup> ( R<sup>1</sup> ) ( R<sup>2</sup> ) ( R<sup>7</sup> ) であり；

i ) R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、互いに独立して、水素、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>3</sub> - 6 アルケニ  
 ル、C<sub>3</sub> - 6 アルキニル、ヒドロキシ C<sub>2</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ C<sub>2</sub> - 6 ア  
 ルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>7</sub> - 1  
 0 ビシクロアルキル、フェニル C<sub>1</sub> - 3 アルキル、ヘテロアリール C<sub>1</sub> - 3 アルキル、ヘ  
 テロシクリルまたはヘテロシクリル C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり、

10

ここで、前記 C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルおよび前記 C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル C<sub>1</sub> - 6 ア  
 ルキルのシクロアルキル、前記フェニル C<sub>1</sub> - 3 アルキルのフェニル、前記ヘテロアリー  
 ル C<sub>1</sub> - 3 アルキルのヘテロアリール、および前記ヘテロシクリルおよび前記ヘテロシク  
 リル C<sub>1</sub> - 6 アルキルのヘテロシクリルは、場合により R<sup>d</sup> からなる群より独立に選択さ  
 れる 1 ~ 3 個の置換基により置換されているか；あるいは

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により R<sup>d</sup> か  
 らなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されている、ヘテロシクリル  
 を形成し、そして、前記 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> により形成されるヘテロシクリルの環炭素原子の  
 1 つは、場合によりカルボニル基により置き換えられており；かつ / あるいは

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> により形成されるヘテロシクリルの環炭素原子の 1 つは、C<sub>3</sub> - 7 シク  
 ロアルキルまたはヘテロシクリルである別の環の環炭素原子であつてもよく、前記別の環  
 の環炭素原子の 1 つまたは 2 つは、場合によりカルボニル基により置き換えられており、  
 そして前記別の環は場合により C<sub>1</sub> - 6 アルキルにより置換されており；

20

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、互いに独立して、水素、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6  
 アルコキシ、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub>  
 - 6 アルコキシカルボニル、カルボキシル、ヒドロキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ア  
 ルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、八口ゲンまたは八口 C<sub>1</sub> - 6 アルキルであるか；または

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、場合により C<sub>1</sub> -  
 4 アルキル、八口 C<sub>1</sub> - 4 アルキルおよび八口ゲンからなる群より独立に選択される 1 ~  
 3 個の置換基により置換されている、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形  
 成しているか；あるいは

30

ii ) R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>3</sub> - 6 アルケニル、C<sub>3</sub> - 6 アルキニル、  
 ヒドロキシ C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロア  
 ルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>7</sub> - 1 0 ビシクロアルキル、フェ  
 ニル C<sub>1</sub> - 3 アルキル、ヘテロアリール C<sub>1</sub> - 3 アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロ  
 シクリル C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり、

ここで、前記 C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルおよび前記 C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル C<sub>1</sub> - 6 ア  
 ルキルのシクロアルキル、前記フェニル C<sub>1</sub> - 3 アルキルのフェニル、前記ヘテロアリー  
 ル C<sub>1</sub> - 3 アルキルのヘテロアリール、および前記ヘテロシクリルおよび前記ヘテロシク  
 リル C<sub>1</sub> - 6 アルキルのヘテロシクリルは、場合により R<sup>d</sup> からなる群より独立に選択さ  
 れる 1 ~ 3 個の置換基により置換されており；

40

R<sup>3</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル  
 C<sub>1</sub> - 6 アルキル、八口ゲンまたは八口 C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり；

R<sup>2</sup> および R<sup>4</sup> は、R<sup>2</sup> が結合している窒素原子、R<sup>4</sup> が結合している炭素原子、およ  
 び、もしあれば前記窒素原子および前記炭素原子の間にある C<sub>1</sub> - 2 アルキレンと一緒に  
 あって、場合により C<sub>1</sub> - 6 アルキルおよびフッ素からなる群より独立に選択される 1 ~  
 3 個の置換基により置換されている、ヘテロシクリルを形成し；

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、互いに独立して、水素、フルオロ、C<sub>1</sub> - 6 アルキルまたは C<sub>3</sub> -  
 7 シクロアルキルであり；

R<sup>7</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり；

50

$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、互いに独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{3-7}$  シクロアルキルであり；

$R^d$  は、ヒドロキシ、シアノ、 $NR^aR^b$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、アシル、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-R^b$ 、 $-NR^a-C(O)-OR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-NR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-R^b$ 、 $-NR^a-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、フェニル、フェニル  $C_{1-3}$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール  $C_{1-3}$  アルキルおよびヘテロシクリルであり、

ここで、前記フェニルおよび前記フェニル  $C_{1-3}$  アルキルのフェニル、前記ヘテロアリールおよび前記ヘテロアリール  $C_{1-3}$  アルキルのヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、場合によりヒドロキシ、シアノ、 $NR^aR^b$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、アシル、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-R^b$ 、 $-NR^a-C(O)-OR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-NR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-R^b$ 、 $-NR^a-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニルおよび  $C_{1-6}$  アルキルチオからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されており、そして、ヘテロシクリルの環炭素原子の 1 つまたは 2 つは、場合によりカルボニル基により置き換えられており；

$R^a$ 、 $R^b$  および  $R^c$  は、独立に水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$n$  は、0 ~ 3 の整数であり；

$m$  は、0 ~ 3 の整数であり；

$m+n$  は、1 ~ 5 の整数であり；

ここで、特に指示のない限り、

用語「アリール」は、フェニルまたはナフチルを意味し；

用語「ヘテロシクリル」は、非芳香族の、4 ~ 9 個の環原子を有する単環式または二環式基であって、環原子の 1 ~ 3 個が、N、O および  $S(O)_n$  (ここで、 $n$  は 0 ~ 2 の整数である) から独立に選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が C であるものを意味し；

用語「ヘテロアリール」は、5 ~ 10 個の環原子を有する単環式または二環式基であって、N、O および S から独立に選択される 1 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有し、残りの環原子が C であるものを意味し；

用語「アシル」は、 $R-C(O)-$  を意味し、ここで、 $R$  は  $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキルまたは  $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキルである]

で示される化合物またはその薬学的に許容されうる塩。

#### 【請求項 2】

$R^3$  および  $R^4$  が、互いに独立に、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲンまたはハロ  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  が、水素であり；

$R^d$  が、ヒドロキシ、シアノ、 $NR^aR^b$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、アシル、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-R^b$ 、 $-NR^a-C(O)-OR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-NR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-R^b$ 、 $-NR^a-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、フェニル、フェニル  $C_{1-3}$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール  $C_{1-3}$  アルキルおよびヘテロシクリルであり、

ここで、前記フェニルおよび前記フェニル $C_{1-3}$ アルキルのフェニル、前記ヘテロアリールおよび前記ヘテロアリール $C_{1-3}$ アルキルのヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、場合によりヒドロキシ、シアノ、 $NR^aR^b$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、アシル、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-R^b$ 、 $-NR^a-C(O)-OR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-NR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-R^b$ 、 $-NR^a-SO_2-NR^b$ 、 $R^c$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルおよび $C_{1-6}$ アルキルチオからなる群より独立に選択される1~3個の置換基により置換されており、そして、ヘテロシクリルの環炭素原子の1つまたは2つは、場合によりカルボニル基により置き換えられている、

10

## 【請求項3】

Aが、場合によりハロゲン、ベンジルオキシ、ヘテロアリール- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシおよびハロ $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より独立に選択される1~3個の置換基により置換されているフェニルであるか、あるいは、Aが、場合により $C_{1-6}$ アルキレンジオキシにより置換されているフェニルである、請求項1および2のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項4】

Aが、塩素およびフッ素からなる群より独立に選択される1つまたは2つのハロゲン原子により置換されているフェニルである、請求項1~3のいずれか1項記載の化合物。

20

## 【請求項5】

Aが、塩素およびフッ素からなる群より独立に選択される2つのハロゲン原子により3, 4位または3, 5位において置換されているフェニルである、請求項1~4のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項6】

Xが、 $-N(R^1)(R^2)$ である、請求項1~5のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項7】

$R^1$ および $R^2$ の少なくとも1つが水素以外である、請求項6記載の化合物。

## 【請求項8】

$R^1$ が、水素、 $C_{1-6}$ アルキルまたはヒドロキシ $C_{2-6}$ アルキルであり、 $R^2$ が、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-7}$ ビスシクロアルキル、ヒドロキシ $C_{2-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルキルであり、

30

ここで、シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルおよび前記ヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキルのヘテロシクリルは、場合により $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、ヘテロアリールおよび $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より独立に選択される1つまたは2つの置換基により置換されている、請求項6および7のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項9】

$R^1$ が、水素であり、 $R^2$ が、ヘテロシクリルである、請求項6~8のいずれか1項記載の化合物。

40

## 【請求項10】

$m+n$ が、1または2の整数である、請求項6~9のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項11】

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ が、水素である、請求項6~10のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項12】

$R^1$ および $R^2$ が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により $R^d$ からなる群より独立に選択される1~3個の置換基により置換されている、ヘテロシクリルを形成し、そして、前記 $R^1$ および $R^2$ により形成されるヘテロシクリルの環炭素原子の1つ

50

は、場合によりカルボニル基により置き換えられており；かつ/あるいは

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> により形成されるヘテロシクリルの環炭素原子の1つは、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルまたはヘテロシクリルである別の環の環炭素原子であってもよく、前記別の環の環炭素原子の1つまたは2つは、場合によりカルボニル基により置き換えられており、そして前記別の環は場合により C<sub>1</sub> - 6 アルキルにより置換されている、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 1 3】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成するヘテロシクリルが、5つまたは6つの環原子を有する単環式基であって、

ここで、窒素原子に加えてもう1つの環原子が、N、O および S(O)<sub>n</sub> (ここで、n は 0 ~ 2 の整数である) から独立に選択されるヘテロ原子であってもよい、請求項 1 2 記載の化合物。

10

【請求項 1 4】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成するヘテロシクリルが、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニルまたは 1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニルである、請求項 1 2 および 1 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 1 5】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成するヘテロシクリルが、ピペリジルまたはピロリジニルである、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

20

【請求項 1 6】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成するヘテロシクリルが、場合によりヒドロキシ、フェニルおよびヒドロキシ C<sub>1</sub> - 6 アルキルからなる群より独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基により置換されており、かつ/あるいは

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> により形成されるヘテロシクリルの環炭素原子の1つが、5 または 6 員の単環式ヘテロシクリルである別の環と共有されていてもよく、ここで、前記別の環の環炭素原子の1つまたは2つが、場合によりカルボニル基により置き換えられている、請求項 1 2 ~ 1 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 1 7】

m + n が、1 ~ 3 の整数である、請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

30

【請求項 1 8】

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、水素である、請求項 1 2 ~ 1 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 1 9】

以下の化合物：

1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン、

1 - [(E) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン、

40

1 - [(E) - 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン、

8 - (3 - { 4 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 7 - オキソ - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル } - プロピル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 2, 4 - ジオン、

1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - [3 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン、

(+ / -) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - [3 - (3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - [1, 4] ジアゼ

50

パン - 5 - オン、

8 - ( 3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - プロピル ) - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 - オン、

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ ) - エチル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、

( S ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - エチル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 0】

以下の化合物：

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( ( - , cis ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、

( cis ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( ( - ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 6 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( cis - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、

1 - [ ( E ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - ( ( - ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 6 - イル ) - ブチル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、

( cis ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ) - ブチル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( ( - ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 6 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

1 - [ ( E ) - 3 - ( 5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( ( - ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 6 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 1】

10

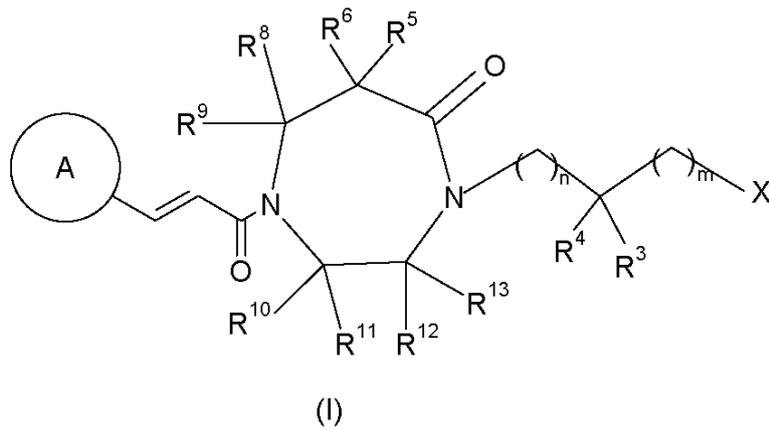
20

30

40

50

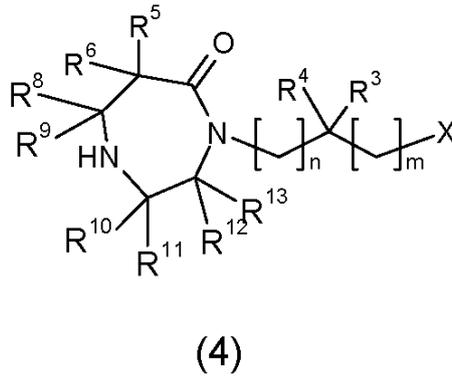
式 ( I ) :  
【化 2】



10

で示される化合物の製造方法であって、

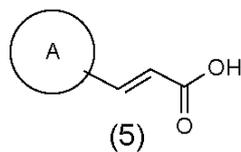
式 ( 4 ) :  
【化 3】



20

で示される化合物を、式 ( 5 ) :

【化 4】



30

で示される化合物と反応させることを含み、

ここで、A、X、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、mおよびnが、請求項1で定義された通りである、

製造方法。

40

【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項記載の化合物および薬学的に許容されうる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

治療上活性な物質として使用するための、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 2 4】

CCR - 2 受容体拮抗薬、CCR - 3 受容体拮抗薬またはCCR - 5 受容体拮抗薬により処置可能な疾患の治療および/または予防のための治療上活性な物質として使用するための、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項記載の化合物。

50

## 【請求項 25】

CCR-2 受容体拮抗薬、CCR-3 受容体拮抗薬または CCR-5 受容体拮抗薬により処置可能な疾患の治療および/または予防のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

## 【請求項 26】

疾患が、末梢動脈閉塞性疾患、重症虚血肢、不安定動脈硬化プラーク患者、不安定狭心症、うっ血性心不全、左室肥大、虚血再灌流障害、脳卒中、心筋症、再狭窄、関節リウマチ、糖尿病性腎症、過敏性腸疾患、クローン病、多発性硬化症、神経因性疼痛、アテローム血栓症、および/または、糖尿病/CLIにおけるやけど/潰瘍、または喘息である、請求項 25 記載の使用。

10

## 【発明の詳細な説明】

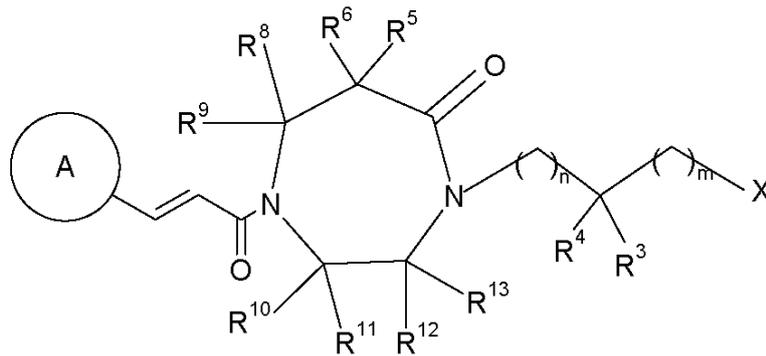
## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、式(I)：

## 【0002】

## 【化5】



20

(I)

## 【0003】

[式中、

A は、アリールまたはヘテロアリールであり、

ここで、前記アリールおよび前記ヘテロアリールは、場合によりハロゲン、ベンジルオキシ、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシおよびハロC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシからなる群より独立に選択される1~3個の置換基により置換されているか、あるいは前記アリールおよび前記ヘテロアリールは、場合によりC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキレンジオキシにより置換されており；

X は、-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)または-N<sup>+</sup>(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>7</sup>)であり；

i) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、互いに独立して、水素、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>アルキニル、ヒドロキシC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>7</sub>-<sub>10</sub>ピシクロアルキル、フェニルC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、ヘテロアリールC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルであり、

40

ここで、前記C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキルおよび前記C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルのシクロアルキル、前記フェニルC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルのフェニル、前記ヘテロアリールC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルのヘテロアリール、および前記ヘテロシクリルおよび前記ヘテロシクリルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルのヘテロシクリルは、場合によりR<sup>d</sup>からなる群より独立に選択される1~3個の置換基により置換されているか；あるいは

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒に、場合によりR<sup>d</sup>からなる群より独立に選択される1~3個の置換基により置換されている、ヘテロシクリル

50

を形成し、そして、前記  $R^1$  および  $R^2$  により形成されるヘテロシクリルの環炭素原子の1つは、場合によりカルボニル基により置き換えられており；かつ/あるいは

$R^1$  および  $R^2$  により形成されるヘテロシクリルの環炭素原子の1つは、 $C_{3-7}$  シクロアルキルまたはヘテロシクリルである別の環の環炭素原子であってもよく、前記別の環の環炭素原子の1つまたは2つは、場合によりカルボニル基により置き換えられており、そして前記別の環は場合により  $C_{1-6}$  アルキルにより置換されており；

$R^3$  および  $R^4$  は、互いに独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、カルボキシル、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲンまたはハロ  $C_{1-6}$  アルキルであるか；または

$R^3$  および  $R^4$  は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、場合により  $C_{1-4}$  アルキル、ハロ  $C_{1-4}$  アルキルおよびハロゲンからなる群より独立に選択される1~3個の置換基により置換されている、 $C_{3-7}$  シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成しているか；あるいは

i i)  $R^1$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  アルケニル、 $C_{3-6}$  アルキニル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{7-10}$  ビシクロアルキル、フェニル  $C_{1-3}$  アルキル、ヘテロアリール  $C_{1-3}$  アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル  $C_{1-6}$  アルキルであり、

ここで、前記  $C_{3-7}$  シクロアルキルおよび前記  $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキルのシクロアルキル、前記フェニル  $C_{1-3}$  アルキルのフェニル、前記ヘテロアリール  $C_{1-3}$  アルキルのヘテロアリール、および前記ヘテロシクリルおよび前記ヘテロシクリル  $C_{1-6}$  アルキルのヘテロシクリルは、場合により  $R^d$  からなる群より独立に選択される1~3個の置換基により置換されており；

$R^3$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲンまたはハロ  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^2$  および  $R^4$  は、 $R^2$  が結合している窒素原子、 $R^4$  が結合している炭素原子、および、もしあれば前記窒素原子および前記炭素原子の間にある  $C_{1-2}$  アルキレンと一緒にあって、場合により、 $C_{1-6}$  アルキルおよびフッ素からなる群より独立に選択される1~3個の置換基により置換されている、ヘテロシクリルを形成し；

$R^5$  および  $R^6$  は、互いに独立して、水素、フルオロ、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{3-7}$  シクロアルキルであり；

$R^7$  は、 $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、互いに独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{3-7}$  シクロアルキルであり；

$R^d$  は、ヒドロキシ、シアノ、 $NR^a R^b$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、アシル、 $-C(O)NR^a R^b$ 、 $-NR^a - C(O) - R^b$ 、 $-NR^a - C(O) - OR^b$ 、 $-NR^a - C(O) - NR^b$ 、 $-NR^a - SO_2 - R^b$ 、 $-NR^a - SO_2 - NR^b R^c$ 、 $-OC(O)NR^a R^b$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、フェニル、フェニル  $C_{1-3}$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール  $C_{1-3}$  アルキルおよびヘテロシクリルであり、

ここで、前記フェニルおよび前記フェニル  $C_{1-3}$  アルキルのフェニル、前記ヘテロアリールおよび前記ヘテロアリール  $C_{1-3}$  アルキルのヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、場合によりヒドロキシ、シアノ、 $NR^a R^b$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、アシル、 $-C(O)NR^a R^b$ 、 $-NR^a - C(O) - R^b$ 、 $-NR^a - C(O) - OR^b$ 、 $-NR^a - C(O) - NR^b$ 、 $-NR^a - SO_2 - R^b$ 、 $-NR^a - SO_2 - NR^b R^c$ 、 $-OC(O)NR^a R^b$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C$

10

20

30

40

50

$C_1 - 6$  アルキルスルフィニルおよび  $C_1 - 6$  アルキルチオからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されており、そして、ヘテロシクリルの環炭素原子の 1 つまたは 2 つは、場合によりカルボニル基により置き換えられており；

$R^a$ 、 $R^b$  および  $R^c$  は、独立に水素または  $C_1 - 6$  アルキルであり；

$n$  は、0 ~ 3 の整数であり；

$m$  は、0 ~ 3 の整数であり；

$m + n$  は、1 ~ 5 の整数である]

で示される新規なジアゼパン誘導体またはそのプロドラッグまたは薬学的に許容されうる塩に関する。

【0004】

さらに、本発明は、上記化合物の製造のための方法および中間体、そのような化合物を含む薬学的製剤、薬学的製剤の製造のためのこれらの化合物の使用に関する。

【0005】

式 (I) で示される化合物は、CCR2 受容体 (ケモカイン受容体 2 / 単球走化性タンパク質 1 受容体) 拮抗薬であり、さらにまた CCR-5 受容体 (ケモカイン受容体 5) および / または CCR-3 受容体 (ケモカイン受容体 3) 拮抗薬でもある。ケモカインは、白血球の化学誘引物質として機能する、微小な分泌型炎症誘発性サイトカインのファミリーである。これらは、炎症性シグナルに対する応答として、血管床から周囲組織への白血球の輸送を促進する。走化作用は、ケモカインが受容体 (GPCR) に結合し、Ca 流出の増大、cAMP 産生の阻害、細胞骨格の再編成、インテグリンおよび細胞運動プロセスの活性化、および接着タンパク質の発現の増加を伴うシグナル経路を開始することで開始される。

【0006】

炎症誘発性ケモカインは、アテローム硬化症および、関節リウマチ、喘息、多発性硬化症、移植拒絶反応、および腎症および末梢血管疾患に対して特定の顕著な影響を有する虚血再灌流外傷のような炎症性要素を有する他の重大な疾患の発生に関与していると考えられている。単球走化性タンパク質 1 は、これらの疾患における、単球上およびいくつかの T リンパ球上の CCR2 受容体を介した主要な刺激されたケモカイン媒介性炎症プロセスであると考えられている。さらに、MCP-1 / CCR2 は、メタボリック症候群の、肥満および糖尿病のより重篤な段階への進行に関連しているとして議論がなされている。CCR2 はまた、宿主細胞へのウイルス進入の共受容体としての役割を有する CCR5 とのヘテロ二量体形成により HIV 感染、したがって自己免疫疾患と関連付けられている。

【0007】

したがって、CCR2 は、末梢血管疾患の処置のための、より具体的には重症虚血肢を有する患者の処置のための新規な医薬の標的となりうる。さらに、研究結果およびこの適応症のための新規な CCR2 医薬の開発経験は、アテローム硬化症の処置のための追加の開発を推進しうる。野生型または、アポ E - / - もしくは LDL - R - / - バックグラウンドの MCP-1 および CCR2 ノックアウトマウスの動物モデルより非常に多くの情報が得られており、これらの情報は、MCP-1 / CCR2 経路が単球 / マクロファージの動員のため、そして内膜の過形成およびアテローム硬化性病変の形成および安定性のためにも不可欠であることを提示した。さらに、数多くの報告が、MCP-1 / CCR2 経路が、障害後のヒトと、および血管床における炎症性プロセスを含むあらゆる炎症性プロセスと関与していることを記載している。

【0008】

本発明は、CCR2 拮抗薬であって、CCR-3 および CCR-5 に対してもいくらかの拮抗薬活性を有する、式 (I) で示される新規化合物を提供する。

【0009】

他にことわりの無い限り、本願発明を記載するために使用されるあらゆる用語の意味と範囲を説明および定義するために、以下の定義が規定される。

【0010】

10

20

30

40

50

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味し、好ましくは塩素およびフッ素である。

## 【0011】

用語「 $C_{1-6}$ アルキル」は、単独でまたは他の基と組み合わされて、1～6個の炭素原子を有する分岐または直鎖状の一価のアルキル基を意味する。この用語はさらに、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、 $s$ -ブチル、 $t$ -ブチルのような基によって例示される。 $C_{1-4}$ アルキルまたは $C_{1-3}$ がより好ましい。用語「 $C_{2-6}$ アルキル」は、 $C_{2-6}$ アルキルが2～6個の炭素原子を有するという点を除いては、「 $C_{1-6}$ アルキル」と同じ意味である。

## 【0012】

用語「ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル」は、1つ以上、好ましくは1つのヒドロキシ基により置換された $C_{1-6}$ アルキルを意味する。

## 【0013】

用語「ハロ $C_{1-6}$ アルキル」は、1つ以上の同一または異なるハロゲン原子により置換された $C_{1-6}$ アルキルを意味する。

## 【0014】

用語「 $C_{1-2}$ アルキレン」は、1～2個の炭素原子を有する、直鎖状の飽和二価炭化水素基、例えばメチレン、エチレンを意味する。

## 【0015】

用語「 $C_{3-7}$ シクロアルキル」は、単独でまたは他の基と組み合わされて、3～7個の環炭素を有する、飽和の一価単環式炭化水素基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルを意味する。

## 【0016】

用語「 $C_{7-10}$ ビスシクロアルキル」は、単独でまたは他の基と組み合わされて、7～10個の環炭素を有する、飽和の一価環式炭化水素基であって、2つの環を有し、一方の環の環炭素原子の2つ以上が他の環の環炭素原子であるもの、例えばビスシクロ[2.2.1]ヘプチルを意味する。

## 【0017】

用語「 $C_{1-6}$ アルコキシ」は、単独でまたは他の基と組み合わされて、基R-O-を意味し、ここで、Rは $C_{1-6}$ アルキルである。

## 【0018】

用語「ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ」は、単独でまたは他の基と組み合わされて、1つ以上の、好ましくは1～3個のハロゲンにより置換されている $C_{1-6}$ アルコキシを意味する。

## 【0019】

用語「 $C_{1-6}$ アルキレンジオキシ」は、-O- $C_{1-6}$ アルキル-O-を意味する。好ましくは、メチレンジオキシまたは1,2-エチレンジオキシである。

## 【0020】

用語「 $C_{3-6}$ アルケニル」は、単独でまたは他の基と組み合わされて、3～6個の炭素原子を有する、炭素-炭素二重結合を含む直鎖状または分岐鎖状炭化水素残基であって、 $C_{3-6}$ アルケニルが他の分子へ結合する点の炭素原子が、 $C_{3-6}$ アルケニルの別の炭素原子に炭素-炭素二重結合により結合していないものである。 $C_{3-6}$ アルケニルの例は、2-プロペニルである。

## 【0021】

用語「 $C_{3-6}$ アルキニル」は、単独でまたは他の基と組み合わされて、3～6個の炭素原子を有する、炭素-炭素三重結合を含む直鎖状または分岐鎖状炭化水素残基であって、 $C_{3-6}$ アルキニルが他の分子へ結合する点の炭素原子が、 $C_{3-6}$ アルキニルの別の炭素原子に炭素-炭素三重結合により結合していないものである。 $C_{3-6}$ アルキニルの例は、2-プロピニルである。

## 【0022】

10

20

30

40

50

用語「アシル」は、 $R-C(O)-$ を意味し、ここで、 $R$ は $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルまたは $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルである。

【0023】

用語「ヘテロシクリル」は、単独でまたは他の基と組み合わされて、4～9個の環原子を有する非芳香族性の単-または二-環式基であって、環原子の1～3個が $N$ 、 $O$ および $S(O)_n$ (ここで、 $n$ は0～2の整数である)から独立に選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は $C$ であるものを意味する。

【0024】

用語「アリール」は、単独でまたは他の基と組み合わされて、フェニルまたはナフチルを意味する。

10

【0025】

用語「ヘテロアリール」は、単独でまたは他の基と組み合わされて、5～10個の環原子を有する単環式または二環式基であって、 $N$ 、 $O$ および $S$ から独立に選択される1～3個の環ヘテロ原子を有し、残りの環原子は $C$ であるものを意味する。

【0026】

用語「二環式基」は、2つの環を有する基であって、1つの環の環原子の2つ以上が、他の環の環炭素原子であるものを意味する。

【0027】

用語「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル」、「 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル」および「 $C_{1-6}$ アルキルチオ」は、それぞれ $C_{1-6}$ アルキル- $SO_2-$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $SO-$ および $C_{1-6}$ アルキル- $S-$ を意味する。

20

【0028】

上記に定義を与えられた化学基の好ましい基は、実施例において具体的に例示されたものである。

【0029】

式(I)で示される化合物は、薬学的に許容されうる酸付加塩を形成できる。そのような薬学的に許容されうる塩の例は、式(I)で示される化合物と、生理学的に適合する鉱酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、亜硫酸またはリン酸との塩；あるいは有機酸、例えばメタンスルホン酸、 $p$ -トルエンスルホン酸、酢酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸またはサリチル酸との塩である。用語「薬学的に許容されうる塩」は、このような塩を意味する。

30

【0030】

「任意の」または「場合により」は、続いて記載される事象または状況が、必ずしも起こる必要が無く、その記載にはその事象または状況が起こる場合と起こらない場合とが含まれることを意味する。例えば、「場合によりアルキル基により置換されているアリール基」は、アルキルは必ずしも存在している必要がなく、この記載には、アリール基がアルキル基で置換されている場合とアリール基がアルキル基で置換されていない場合とが含まれる。

【0031】

40

「薬学的に許容されうる賦形剤」は、医薬組成物を調製するのに有用な、一般的に安全で、非毒性で、かつ生物学的にもその他の様にも好ましくないことがない賦形剤を意味し、ヒトに対する薬学的使用と同様に獣医学的使用においても許容されうる賦形剤を含む。本明細書および請求項において使用される「薬学的に許容されうる賦形剤」は、そのような賦形剤の1種および1種以上の両方を含む。

【0032】

分子式が同じであるが、原子の結合の性質や配列、または原子の空間的な配置が異なる化合物を、「異性体」と称する。原子の空間的な配置が異なる異性体を、「立体異性体」と称する。互いの鏡像ではない立体異性体を、「ジアステレオマー」と称し、互いに重ね合わせることでできない鏡像であるものを、「エナンチオマー」と称する。化合物が不斉

50

中心を有する場合、例えば、炭素原子が4つの異なる基に結合している場合、一組のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置により特徴づけられ、Cahn、IngoldおよびPrelogのR - およびS - 配列の規則に則って記載されるか、あるいは分子が偏光面を回転させ、右旋性または左旋性として（すなわち、それぞれ（+）または（-）-異性体として）示される様態により特徴づけられる。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとして、またはそれらの混合物として存在できる。等しい分量のエナンチオマーを含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0033】

式(I)で示される化合物は、1つ以上の不斉中心を持つことができる。他にことわりがない限り、本明細書および請求項中の特定の化合物の記載または命名は、個々のエピマーとそれらの混合物と同様に、個々のエナンチオマーとそれらの混合物（ラセミもしくは他の混合物）の両方を含むことを意図している。立体化学の決定法および立体異性体の分離法は、本技術分野において既知である（"Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992の第4章における考察を参照）。

10

【0034】

上記に本発明の最も広い定義を記載したが、ある特定の式(I)で示される化合物が好ましい。

【0035】

i) 本発明の好ましい化合物は、式(I)で示される化合物であって、Aが、場合によりハロゲン、ベンジルオキシ、ヘテロアリール-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシおよびハロC<sub>1-6</sub>アルコキシからなる群より独立に選択される1~3個の置換基により置換されているフェニルであるか、あるいは、Aが場合によりC<sub>1-6</sub>アルキレンジオキシにより置換されているフェニルであるものである。より好ましくは、Aが、塩素およびフッ素からなる群より独立に選択される1つまたは2つのハロゲン原子により置換されているフェニルであるものである。さらに好ましくは、Aが、塩素およびフッ素からなる群より独立に選択される2つのハロゲン原子により3, 4位または3, 5位において置換されているフェニルであるものである。

20

【0036】

ii) 本発明の別の好ましい化合物は、式(I)で示される化合物であって、Xが-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)であるものである。好ましくは、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の少なくとも1つが水素以外である。R<sup>1</sup>は、好ましくは水素、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはヒドロキシC<sub>2-6</sub>アルキル、より好ましくは水素またはC<sub>1-6</sub>アルキル、そして特には水素であり、R<sup>2</sup>は、好ましくはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>7-10</sub>ピシクロアルキル、ヒドロキシC<sub>2-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-6</sub>アルキル、特にはヘテロシクリルであり、ここで、シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルおよび前記ヘテロシクリルC<sub>1-6</sub>アルキルのヘテロシクリルは、場合によりC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシ、ヘテロアリールおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシからなる群より独立に選択される1つまたは2つの置換基により置換されている。Xが-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)である場合、m+nは、好ましくは1または2の整数、特には1であり、かつ/あるいはR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、好ましくは水素である。

30

40

【0037】

この群ii)において、好ましくは、Aは場合によりハロゲン、ベンジルオキシ、ヘテロアリール-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシおよびハロC<sub>1-6</sub>アルコキシからなる群より独立に選択される1~3個の置換基により置換されているフェニルであるか、あるいは、Aは場合によりC<sub>1-6</sub>アルキレンジオキシにより置換されているフェニルである。より好ましくは、Aは塩素およびフッ素からなる群より独立に選択される1つまたは2つのハロゲン原子により置換されているフェニルである。さらに好ましくは、Aは塩素およびフッ素からなる群より独立に選択される2つのハロゲン原子により3, 4位または3, 5位において置換されているフェニルである。

【0038】

50

i i i) 本発明の別の好ましい化合物は、式 (I) で示される化合物であって、X が  $N(R^1)(R^2)$  であり、そして  $R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により  $R^d$  からなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されている、ヘテロシクリルを形成しているものであり、ここで、前記  $R^1$  および  $R^2$  により形成されるヘテロシクリルの環炭素原子の 1 つは、場合によりカルボニル基により置き換えられており；かつ/あるいは

$R^1$  および  $R^2$  により形成されるヘテロシクリルの環炭素原子の 1 つは、 $C_{3-7}$  シクロアルキルまたはヘテロシクリルである別の環の環炭素原子であってもよく、前記別の環の環炭素原子の 1 つまたは 2 つは、場合によりカルボニル基により置き換えられ、そして前記別の環は場合により  $C_{1-6}$  アルキルにより置換されているものである。

10

## 【0039】

$R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって形成するヘテロシクリルは、好ましくは 5 つまたは 6 つの環原子を有する単環式基であって、ここで、窒素原子に加えてもう 1 つの環原子が、N、O および  $S(O)_n$  (ここで、n は 0 ~ 2 の整数である) から独立に選択されるヘテロ原子であってもよく、例えばピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニルまたは 1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニルなどである。 $R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって形成するヘテロシクリルは、好ましくはピペリジルまたはピロリジニルである。

## 【0040】

より好ましくは、 $R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって形成するヘテロシクリルは、場合によりヒドロキシ、フェニルおよびヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルからなる群より独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基により置換され、かつ/あるいは

20

$R^1$  および  $R^2$  により形成されるヘテロシクリルの環炭素原子の 1 つは、5 または 6 員の単環式ヘテロシクリルである別の環の環炭素原子であってもよく、ここで、前記別の環の環炭素原子の 1 つまたは 2 つが、場合によりカルボニル基により置き換えられている。

## 【0041】

この群 i i i) において、 $m + n$  は、好ましくは 1 ~ 3 の整数であり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は水素である。

## 【0042】

さらに、この群 i i i) において、好ましくは、A は場合によりハロゲン、ベンジルオキシ、ヘテロアリール -  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシおよびハロ  $C_{1-6}$  アルコキシからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されているフェニルであるか、あるいは、A は場合により  $C_{1-6}$  アルキレンジオキシにより置換されているフェニルである。より好ましくは、A は塩素およびフッ素からなる群より独立に選択される 1 つまたは 2 つのハロゲン原子により置換されているフェニルである。さらに好ましくは、A は塩素およびフッ素からなる群より独立に選択される 2 つのハロゲン原子により 3, 4 位または 3, 5 位において置換されているフェニルである。

30

## 【0043】

i v) 本発明の別の好ましい化合物は、式 (I) で示される化合物であって、以下の化合物：

40

1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン、

1 - [(E) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン、

1 - [(E) - 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン、

8 - (3 - {4 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 7 - オキソ - [1, 4] ジアゼパン - 1 - イル} - プロピル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 2, 4 - ジオン、

50

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、

( + / - ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、

8 - ( 3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - プロピル ) - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 - オン、

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ ) - エチル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、

10

( S ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - エチル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( ( - , cis ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

20

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

( cis ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( ( - ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 6 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

30

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( cis - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

1 - [ ( E ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - ( ( - ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 6 - イル ) - ブチル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

40

( cis ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ) - ブチル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( ( - ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 6 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

1 - [ ( E ) - 3 - ( 5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( ( - ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 6 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

50

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( ( - ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 6 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( ( - ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 6 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン、または

1 - [ ( E ) - 3 - ( 5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( ( - ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 6 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

である。

10

#### 【 0 0 4 4 】

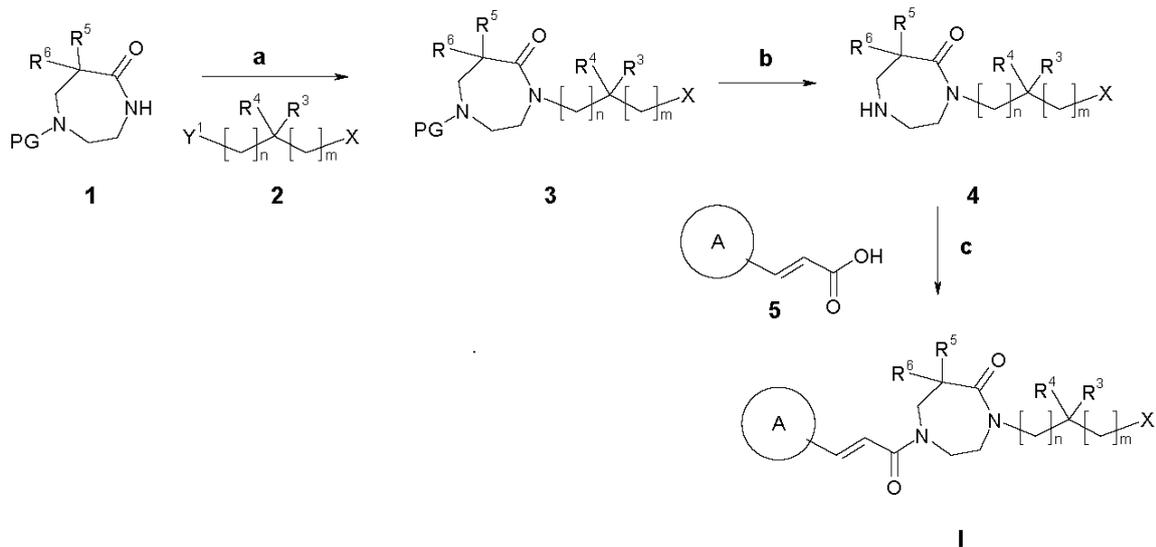
一般的な合成手順

本発明の化合物は、例えば以下に記載される一般的な合成手順により調製できる。個々の反応工程の適切な反応条件は、当業者に既知である。出発原料は、市販されているか、あるいは当技術分野において既知である方法によって調製できる。

#### 【 0 0 4 5 】

#### 【 化 6 】

#### スキーム 1



20

30

#### 【 0 0 4 6 】

スキーム 1 において、PG は、例えば BOC (tert - ブチルオキシカルボニル)、Z (ベンジルオキシカルボニル) などの保護基を意味する。Y<sup>1</sup> は、臭化物、ヨウ化物、メシラートまたはトリフラートを意味し、A、X、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup>、m および n は上記に定義された通りである。スキーム 1 に記載されているものと同じ反応は、前記に定義されたように、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、および R<sup>13</sup> により置換されている 1 を用いて行うことができる。

40

#### 【 0 0 4 7 】

スキーム 1 中の保護された 5 - オキシ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン 1 は、市販されているか、あるいは本技術分野において既知である方法 (例えば、Dickerman, S. C.; Lindwall, H. G. Piperidone chemistry. I. Synthesis of 5-homopiperazinones. Journal of Organic Chemistry (1949), 14 530-6を参照) によって合成できる。R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> は、低温での脱プロトン化およびアルキル化またはフルオロ化、そしてこれに続く第二の脱プロトン化およびアルキル化またはフルオロ化を経由することにより、適切に保護された 5 - オキシ - [ 1 , 4 ] ジアゼパンに導入することができ、あるいは、対応するピペラジノンから合成することもできる (例えば、Design and synthesis of combinatorial scaffolds-di

50

azepinone and homopiperazine. Sun, Chung-Ming. Department of Chemistry, National Dong-Hwa University, Hualien, Taiwan. Letters in Drug Design & Discovery (2005), 2(1), 48-50を参照)。Y<sup>1</sup> 活性化ビルディングブロック 2は、市販されているか、あるいは以下に記載されるようにして合成できる。対応する非活性化前駆体アミンは、酸からアミドを経由し、本技術分野において既知の方法による還元をおこない、続いて場合により四級化させることによって得られる。対応する酸は、市販されているか、あるいはイブシロン - ヒドロキシ酸より、R<sup>3</sup>そしてR<sup>4</sup>アルキル化を経由して、続いて場合により [CH<sub>2</sub>]<sub>m-1</sub> 延長を行うことによって合成できる。アミンのためのY<sup>1</sup>は、イブシロン - ヒドロキシル基をY<sup>1</sup>へ活性化することによって導入できる（例えばY<sup>1</sup> = Clの場合；0 ~ 50 のTHF中でのアルコールと塩化チオニルとの反応により、対応する塩化物を与える）。0 ~ 室温で、DMFのような溶媒中、保護された5 - オキソ - [1, 4]ジアゼパン 1を、例えばNaHを塩基として脱保護し、続いて0 ~ 75、好ましくは50 でビルディングブロック 2との反応を行い、保護された中間体 3を得る（ステップa）。脱保護（例えばBOC保護された 3については、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>およびメタノールを溶媒とし、ジオキサン中のHClによる）を行い、中間体 4を塩酸塩として得（ステップb）、これは、あらゆる可能な酸 5とカップリングさせて最終化合物（I）を得ることができる（ステップc）。酸 5は、例えば塩化オキサリルおよび触媒量のDMFによりケイ皮酸塩化物に活性化し、次にトリエチルアミンのような塩基の存在下でアミン 4と反応させるか、あるいは、可能性のある選択肢としてはCDI活性化DCC、HATUによるカップリングさせることができる。酸 5は、対応するアルデヒド、あるいは対応するアルコールから、酸化、およびこれに続くWittig反応またはマロナートとのKnoevenagel反応を経由して合成できる。X = -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)である化合物（I）は、メタノールのような溶媒中、以下のスキーム5に示されるようにして、場合によりR<sup>3</sup> - ハロゲン化物により、X = -N<sup>+</sup>(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)に変換できる。

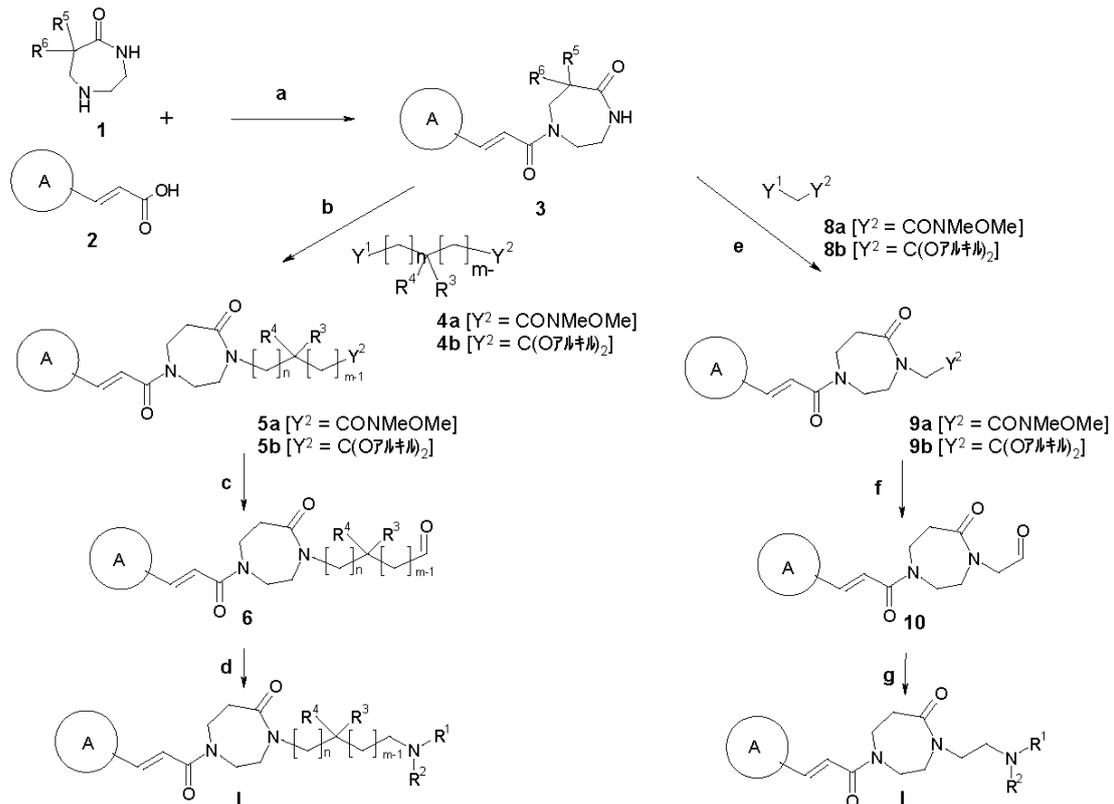
【0048】

10

20

## 【化7】

## スキーム2



10

20

## 【0049】

スキーム2において、Y<sup>1</sup>は臭化物、ヨウ化物、メシラートまたはトリフラートを意味し、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>、mおよびnは前記で定義された通りである。スキーム2に記載されているものと同じ反応は、前記に定義されたように、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、およびR<sup>13</sup>により置換されている 1

30

を用いて行うことができる。スキーム2のフリーの5-オキシ-[1,4]ジアゼパン 1は、市販されている。R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>は、低温での脱プロトン化およびアルキル化またはフルオロ化、そしてこれに続く第二の脱プロトン化およびアルキル化またはフルオロ化を経由することにより、適切に保護された5-オキシ-[1,4]ジアゼパンに導入することができ、あるいは、対応するピペラジノンから合成することもできる（例えば、Design and synthesis of combinatorial scaffolds-diazepinone and homopiperazine. Sun, Chung-Ming. Department of Chemistry, National Dong-Hwa University, Hualien, Taiwan. Letters in Drug Design & Discovery (2005), 2(1), 48-50参照）。酸 2は、対応するアルコールまたはアルデヒド（アルコールについては、酸化を経由して）より、続いて Wittig 反応を行うことにより合成できる。酸 2は、次に例えば塩化オキサリルおよび触媒量のDMFによりケイ皮酸塩化物に活性化し、次にトリエチルアミンのような塩基の存在下で5-オキシ-[1,4]ジアゼパン 1と反応させるか、あるいは、別の選択肢としては酸 2のCDI活性化またはDCCもしくはHATUによるカップリングが可能であり、これにより中間体 3が得られる（ステップa）。Y<sup>1</sup>活性化Weinrebビルディングブロック 4aまたは 8aは、対応する酸より、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中、0～室温でEDCIおよびHOBTと共にN,O-ジメチル-ヒドロキシル-アミン塩酸塩と処理することによって合成できる。酸は、市販されているか、あるいはイプシロン-ヒドロキシ酸より、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>アルキル化を経由して、続いて場合により[CH<sub>2</sub>]<sub>m-1</sub>延長を行い、そしてヒドロキシル基をY<sup>1</sup>へ活性化することによって合成できる。延長反応は、アルデヒドにも導くことができ、これはアセタール 4bに変換できる。Y<sup>1</sup>活

40

50

性化アセタールは、市販もされている。0 ~ 室温で、その後 50 ~ 75 で、THF のような溶媒中、5 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン 3 を、4 a、4 b または 8 a、8 b の存在下で、例えば NaH を塩基として脱保護して、それぞれ、中間体 5 a、5 b または 9 a、9 b を得た (ステップ b または e)。3 - プロモ - N - メトキシ - N - メチルプロピオンアミド 4 a の場合、NaH の第一の等量は、対応するアクリルアミドを生成し、これは後にさらに追加された NaH と反応して最終的なアミド 5 a となる。好ましくは THF 中の、LAH の溶液を、冷却された (好ましくは - 30 で) アミド 5 a または 9 a の懸濁液に加える。5 ~ 15 分後、反応を冷却 ( - 78 ) し、アセトンおよび酢酸でクエンチしてアルデヒド 6 または 10 を得た。アルデヒド 6 および 10 は、アセタール保護された 5 b または 9 b より、例えばトルエンと水の混合物中のギ酸による切断によっても得られる (ステップ c または f)。R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> NH との還元的アミノ化を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中、室温で小過剰の酢酸および NaHB(OAc)<sub>3</sub> により行い、最終化合物 (I) を得る (ステップ d または g)。

10

## 【 0 0 5 0 】

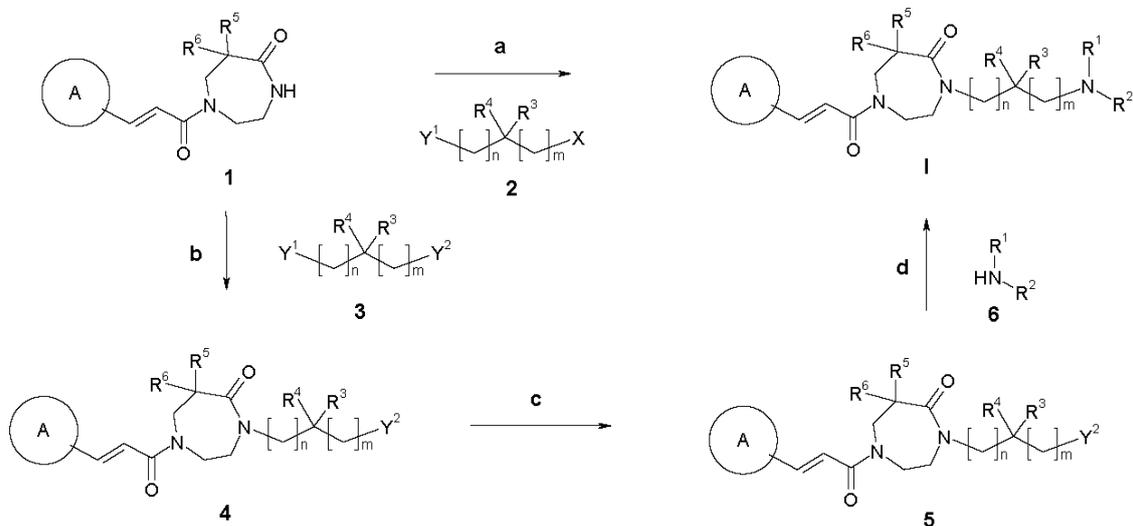
X = - N ( R<sup>1</sup> ) ( R<sup>2</sup> ) である化合物 I は、以下のスキーム 5 に示されるようにして、メタノールのような溶媒中、場合により R<sup>3</sup> - ハロゲン化物により X = - N<sup>+</sup> ( R<sup>1</sup> ) ( R<sup>2</sup> ) ( R<sup>3</sup> ) に変換できる。

## 【 0 0 5 1 】

## 【 化 8 】

## スキーム 3

20



30

## 【 0 0 5 2 】

スキーム 3 において、Y<sup>1</sup> は臭化物、ヨウ化物、メシラートまたはトリフラートを意味し、Y<sup>1</sup> はさらにトシラートであることができ、Y<sup>2</sup> は塩化物またはエステルであるか、あるいは m が 1 である場合、R<sup>3</sup> は、Y<sup>2</sup> と一緒になってエポキシ基または - O - C ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> - O - 基を形成し、Y<sup>2</sup> はさらに臭化物またはヨウ化物であることができ、A、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup>、m および n は前記で定義された通りである。スキーム 3 に記載されているものと同じ反応は、前記に定義されたように、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、および R<sup>13</sup> により置換されている 1 を用いて行うことができる。

40

## 【 0 0 5 3 】

スキーム 3 のアシル化された 5 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン 1 (スキーム 2 の化合物 3 に対応) を最終化合物 I とするには、2 通りの反応のさせ方がある。1 つは、ビルディングブロック 1 を、例えば 0 ~ 65 で、DMA または THF 中、NaH または

50

カリウムtert - ブチラートにより脱プロトン化し、次に活性化されたアミン 2と反応させる、直接的なものである(ステップa)。脱プロトン化は、カリウムtert - ブチラートによっても行うことができ、THFを溶媒として使用することもできる。アミン 2は、市販されているか、あるいは本技術分野において既知の方法により合成できる。アミンは、酸より、アミドおよび本技術分野において既知の還元による対応するアミン 2への還元と続いて場合により四級化を経由して合成できる。対応する酸は、市販されているか、あるいは適切に保護されたイブシロン - ヒドロキシ酸より、 $R^3$ そして次に $R^4$ アルキル化を経由して、続いて場合により $[CH_2]_{m-1}$ 延長または $R^3$ の修飾(例えばエステルをアルコールへ還元し、これをイブシロン - ヒドロキシ基に対して独立に保護するか、あるいはアルコールをアルキル化する)を行い、そして脱保護されたイブシロン - ヒドロキシル基を $Y^1$ へ活性化(例えば $Y^1 = Cl$ の場合; 0 ~ 50 のTHF中でのアルコールと塩化チオニルとの反応により、対応する塩化物を与え、続いて場合によりFinkelstein反応を行うことにより対応する $Y^1 = Br$ または $Y^1 = I$ を与える)することによって合成できる。アミン 2は、 $Y^2$ が $Y^1$ より反応性が高い(例えば、 $Y^2 = Y^1$ であるが、対応するアミン6の立体的制御により反応性が優位になる)場合にはビルディングブロック 3から合成することもできる。もう一つの可能性は、脱プロトン化されたアシル化5 - オキソ - [1, 4]ジアゼパン 1をビルディングブロック 3と反応させることであり、ここで、 $Y^1$ および $Y^2$ はスキーム3において示された基であり、中間体 4を与える(ステップb)。ビルディングブロック 3は、市販されているか、あるいはイブシロン - ヒドロキシ酸より、 $R^3$ そして次に $R^4$ アルキル化を経由して、続いて場合により $[CH_2]_{m-1}$ 延長し、場合により $Y^1$ より反応性が低い基である $Y^2$ の導入を行うことによって合成できる。イブシロンヒドロキシル基を $Y^1$ へ変換することにより 3を与える。 $Y^2 =$ 塩化物である場合には、Finkelstein反応(95で2 - ブタノン中のNaI)を経由することで、より良い脱離基を合成し、化合物 5を得なくてはならない(ステップc)。 $Y^2 =$ エステルである場合には、水素化ホウ素ナトリウムによる還元でアルコールを得、これを塩化物に変換する( $CH_2Cl_2$ 中の塩化メタンスルホニル/ $Et_3N$ )ことで 5( $Y^2 = Cl$ )を与える(ステップc)。塩化物は、場合によりFinkelsteinの条件下でヨウ化物 5( $Y^2 = I$ )に変換できる。DMFまたはDMA中、5をNaI( $Y^2 = Cl$ の場合)、または場合により $Et_3N$ の存在下、場合により過剰量のアミン 6と反応させると、最終化合物Iを与える(ステップd)。

#### 【0054】

$m$ が1である場合、 $R^3$ は、 $Y^2$ と一緒にエポキシ基を形成し、そして $Y^1 = Br$ または $I$ であり、ビルディングブロック 3は、エポキシドであり、これは上記で記載したように5 - オキソ - [1, 4]ジアゼパン 1と反応し、対応するエポキシド 5となる( $R^3$ および $Y^2$ はエポキシ基を形成し、そして $m$ は1である)。室温 ~ 80において、エタノール中でアミン 6と、あるいはDMFもしくはDMA中で $Cs_2CO_3$ と反応させると、最終化合物(I)を与え、これは場合によりキラルカラムでエナンチオマーに分離できる。エポキシド 3は、市販されているか、あるいは対応するアルケンから、例えば $CH_2Cl_2$ 中の $m$ -クロロ過安息香酸により合成できる。不斉合成には、市販されているか、あるいは合成された、対応するキラル2, 2 - ジメチル - [1, 3]ジオキソラン 3( $-R^3 - Y^2$ が $-O - C(Me)_2 - O -$ である)が使用された。アセタール 4( $R^3$ および $Y^2$ が $-O - C(Me)_2 - O -$ を形成する)は、開裂させ(還元下のメタノール中、Dowex  $H^+$ )、モノメシル化させ(4,  $R^3 = OH$ ,  $Y^2 = OMe$ )、そしてエポキシド 5へインサイチュ環化させることができる( $R^3$ および $Y^2$ がエポキシ基を形成し、 $m$ が1である; 例えば0、DMA中での塩化メシルおよび過剰のコリジン、続いてNaHの添加)。エポキシド 5は、次に0 ~ 80でエタノール中でアミン 6と反応させるか、あるいはDMFまたはDMA中で $Cs_2CO_3$ と反応させると、最終化合物(I)を与える。化合物(I)(例えば、 $R^3 = COOC_{1-6}$ アルキル)は、さらに、THF/エタノール中のLiOHによる(I)(例えば $R^3 = C$

10

20

30

40

50

$\text{O O}^- \text{Li}^+$ ) への加水分解、あるいは  $\text{EtOH}$  中の  $\text{NaBH}_4$  または  $\text{THF}$  中の  $\text{NaBH}_4$  による (I) (例えば  $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{OH}$ ) への還元によって、修飾できる。アミン  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  6 は、市販されているか、あるいは本技術分野において既知の方法によって合成できる。  $\text{R}^d$  - 置換は、適切な保護アミン  $\text{NR}^1\text{R}^2$  に対して導入または操作できる。ヒドロキシ基は、ケトンから合成することができ、両方ともモノ - もしくはジ - ハロゲン化物のいずれかに変換できる。保護  $\text{NR}^1\text{R}^2$  中のケトン基は、場合により置換されている、  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、フェニル、フェニル  $\text{C}_{1-3}$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール  $\text{C}_{1-3}$  アルキルおよびヘテロシクリルの金属試薬と反応させ、3級アルコールを与えることができる。3級アルコールは、場合により除去することができ、二重結合を水素化することにより対応の置換された保護  $\text{NR}^1\text{R}^2$  を与える。あるいは、保護  $\text{NR}^1\text{R}^2$  中のケトン基は、連続した2つのステップによりアリルアルコールに変換することができ、これは  $\text{Wittig}$  反応によりエキソメチレンとした後に、続いて、例えば  $\text{SeO}_2$  のような適切な試薬を使用するアリル酸化によりアリルアルコールとするものである (J. Org. Chem. 2001, 66, 2487に記載されている)。結果として得られるアリルアルコールは、次にシクロプロパン化 (例えば  $\text{Et}_2\text{Zn} / \text{CH}_2\text{ClI}$  により) して、シクロプロパン化誘導体とすることができ、これは、順に触媒的に還元 (例えば  $\text{Pt}_2\text{O}$  と水素により) して、gem - ジメチルピペリジンとすることができ、あるいは、シクロプロピル直接的な導入は、Tet. Lett. 1984, 25, 5501に記載されているように、例えば  $\text{tBuOK}$  のような適切な塩基により脱プロトン化し、2つの求核剤と反応させることにより、保護  $\text{NR}^1\text{R}^2$  のケトン基のアルファ位を二重にアルキル化してもできる。続いて、ケトン

を例えば  $\text{NaBH}_4$  により還元すると、アルコール誘導体を与える。さらに、スピロ環誘導体は、J. Org. Chem. 1996, 61, 22, 7650-7651およびJ. Med. Chem. 1995, 38, 3772-3779に記載されているように、  $\text{NR}^1\text{R}^2$  を持っている、そのような適切に保護されたケトンから調製できる。  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、フェニル、フェニル  $\text{C}_{1-3}$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール  $\text{C}_{1-3}$  アルキルおよびヘテロシクリル上での置換は、下記に述べるようにしてさらに操作できる。シアノ基は、アミドから合成できる。  $\text{NR}^a\text{R}^b$  - 置換基中の  $\text{R}^a\text{R}^b$  は、独立に保護する方策によって導入できる。  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、ハロ  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、アシルは、ケトンまたはエステルのエノレートアルキル化し、これに続いて場合によりケトンに対応するメチレン基に還元することで導入できる。  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$  基は、酸とアミン  $\text{HNR}^a\text{R}^b$  から、  $-\text{NR}^a - \text{C}(\text{O}) - \text{R}^b$  はアミンと酸  $\text{HOOC} - \text{R}^b$  から、  $-\text{NR}^a - \text{C}(\text{O}) - \text{OR}^b$  はアミンとクロロホルマート  $\text{Cl} - \text{C}(\text{O}) - \text{OR}^b$  から、  $-\text{NR}^a - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}^b$  はアミンとイソシアネート  $\text{OCN} - \text{R}^b$  ( $\text{R}^b$  が脱離基を持つ場合、WO2005/101989(A2)に記載されているように、これを使用し環状ウレアを生成することもできる) から、  $-\text{NR}^a - \text{SO}_2 - \text{R}^b$  はアミンと塩化スルホニル  $\text{ClSO}_2 - \text{R}^b$  から、  $-\text{NR}^a - \text{SO}_2\text{NR}^b$   $\text{R}^c$  はアミンと、0 ~ 65 においてアセトニトリル中、  $\text{R}^b\text{R}^c\text{NH}$  と塩化スルフリルから合成できる塩化スルファモイルとから合成できる。  $\text{R}^a$  がアルキル側鎖である場合は、この基は0 ~ 室温においてDMF中、  $\text{NaH}$ 、ハロゲン化  $\text{R}^a$  で導入できる。  $\text{R}^d$  - 置換は、適切な保護アミン  $\text{NR}^1\text{R}^2$  に対してヒドロキシ基により導入または変換することもできる：ヒドロキシ基とイソシアネート  $\text{OCN} - \text{R}^b$  は  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$  を与え、ヒドロキシ基とクロロホルマート  $\text{Cl} - \text{C}(\text{O}) - \text{R}^b$  は  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^b$  を与え、ヒドロキシ基はアルキル化することもできる。ヒドロキシ基は、メシル化させて  $\text{C}_{1-6}$  アルキルチオールと反応させることができ、これは場合により  $\text{C}_{1-6}$  アルキルスルホニル - または  $\text{C}_{1-6}$  アルキルスルフィニル - 置換基に酸化できる。  $\text{NR}^1\text{R}^2$  中のメシラートは、塩基の存在下でアミン  $\text{HNR}^a\text{R}^b$  と、およびヘテロアリールまたはヘテロシクリルの  $\text{NH}$  と反応させることもできる。あるいは、  $\text{R}^d$  - 置換は、エステル基を持つ適切な保護アミン  $\text{NR}^1\text{R}^2$  に対して導入または変換することもでき、  $\text{EtOH}$  中、還流下でのヒドラジンとの反応は、対応するヒドラジドを与え、これは次にアルコキシアミジンと縮合させて1, 2, 4 - トリアゾロイル誘導体とすることができ、エステルは、  $\text{THF}$  中で例えば  $\text{NaH}$  を塩基として  $\text{N}$  - ヒドロキシ - アミジンと反応させて [ 1, 2,

10

20

30

40

50

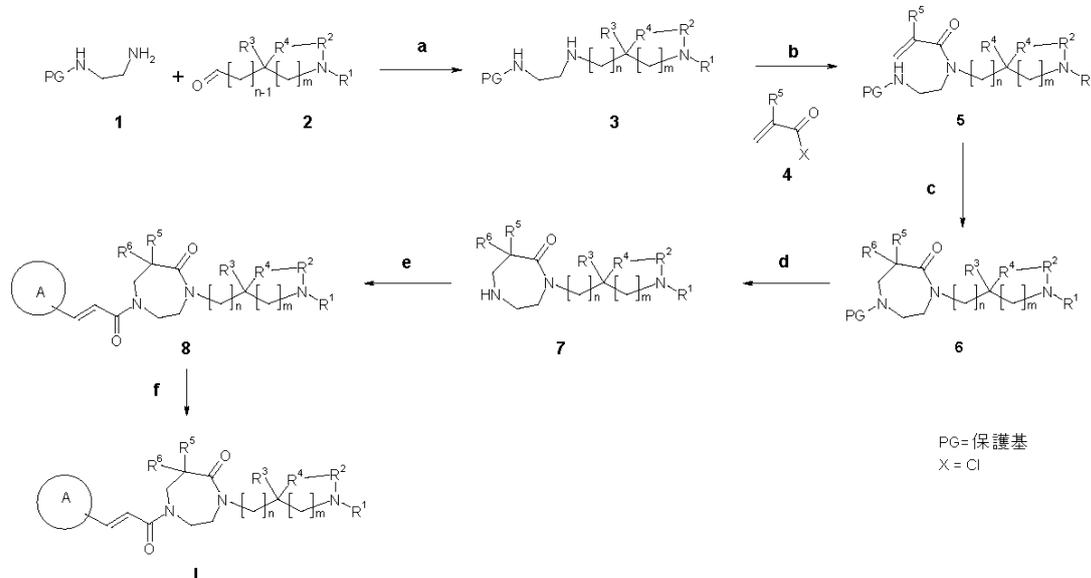
4] オキサジアゾールとすることができる。酸は、ヒドラジドと反応させて二アシルヒドラジドとすることができる、これはアセトニトリル中で塩化ホスホリルと環化させて [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾールとすることができる。ニトリルは、対応する N - ヒドロキシ - アミジンへ変換し、次に [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾールに変換させることができる。さらに、適切に保護されたアミン  $N R^1 R^2$  誘導体は、対応するピリジン誘導体より、例えば WO2004/094371(A2) に記載されているように  $Pt_2O$  または  $Pd/C$  および水素のような触媒的水素化の条件下でピペリジンへ還元するか、あるいは対応するピリジニウム化合物 (例えば臭化ベンジルのような適切なアルキル化剤によりピリジンをアルキル化して調製される) を、例えば  $NaBH_4$  のような適切な還元剤により部分的に還元することで調製できる。結果として得られるオレフィンは、次に Tet. Lett. 2000, 41, 5817 に記載

10

【 0 0 5 5 】

【 化 9 】

スキーム 4



20

30

【 0 0 5 6 】

$X = -N(R^1)(R^2)$  である化合物 (I) は、以下のスキーム 5 に示されるように、場合によりメタノールのような溶媒中でハロゲン化  $R^3$  により  $X = -N^+(R^1)(R^2)(R^3)$  に変換できる。

【 0 0 5 7 】

スキーム 4 において、PG は、例えば BOC (tert - ブチルオキシカルボニル)、Z (ベンジルオキシカルボニル) のような保護基を意味する。X は Cl であり、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$ 、m および n は前記に定義された通りである。スキーム 4 に記載されているのと同じ反応は、前記に定義されたように、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  により置換されている 1 を用いて行うことができる。

40

【 0 0 5 8 】

$R^2$  および  $R^4$  がヘテロシクリルを形成するように結合している 5 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン (I) の調製の別の方法は、適切に保護されたエチレンジアミン 1 (例えば tert - ブチルカルボニル) から開始し、これは通常の条件下 ( $CH_2Cl_2$ 、 $AcOH$ 、 $NaBH(OAc)_3$ ) における 2 のタイプのアルデヒドとの還元的アミノ化の後に

50

、アミン 3 を生成する (スキーム 4 のステップ a)。n = 0 である場合、ケトン 2 (例えばベンジルピペリドン) は、前記に記載したように還元的にアミノ化するか、あるいは中間体のイミンを金属 - R<sup>3</sup> と処理して、R<sup>3</sup> を導入することができる。このアミン 3 を、塩化アクリロイル誘導体 4 とカップリング (Schotten-Baumann 条件) させることでアクリルアミド誘導体 5 を得て (ステップ b)、これは次に、例えば DMF 中の tBuOK のような極性溶媒中の塩基による処理で環化させてジアゼパン 6 とすることができる (ステップ c)。R<sup>6</sup> の導入には、6 (R<sup>6</sup> = H) を低温で脱プロトン化し、次にアルキル化またはフッ素化して、対応する 6 とすることができる。これは次に、前記に記載したように (例えば、スキーム 1、化合物 3 から (I)) 所望の最終化合物 (I) へ合成できる (ステップ e および f)。

10

【0059】

この一連の反応は、R<sup>4</sup> と R<sup>2</sup> がヘテロシクリル環を形成しないアミン 2 を使用することもできる。

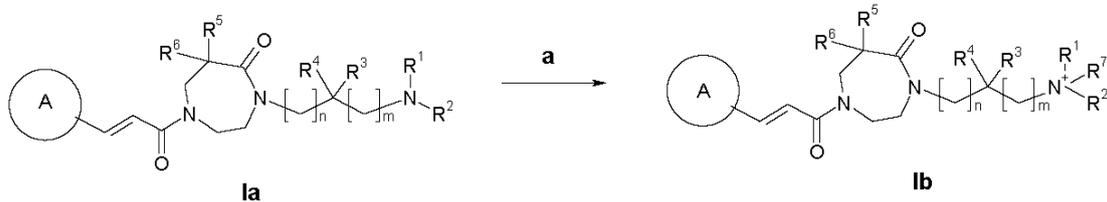
【0060】

X = -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) である化合物 I は、以下のスキーム 5 に示されるように、場合によりメタノールのような溶媒中でハロゲン化 R<sup>3</sup> を有する X = -N<sup>+</sup>(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) に変換できる。

【0061】

【化10】

スキーム 5



20

【0062】

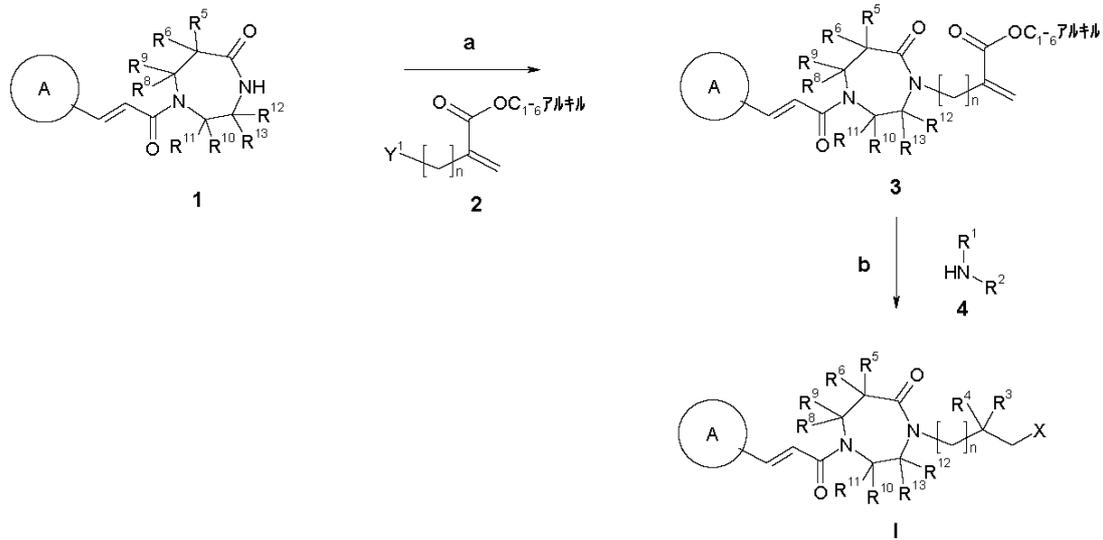
スキーム 5 において、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup>、m および n は前記に定義された通りである。スキーム 5 に記載されているのと同じ反応は、前記に定義されたように、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、および R<sup>13</sup> により置換されている 1 を用いて行うことができる。

30

【0063】

## 【化 1 1】

## スキーム 6



10

## 【0064】

スキーム6において、Y<sup>1</sup>は臭化物、ヨウ化物、メシラート、トシラートまたはトリフラートであり、A、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、およびR<sup>13</sup>およびnは前記に定義された通りである。

20

## 【0065】

R<sup>3</sup> = COOC<sub>1-6</sub>アルキル、m = 1である場合、ビルディングブロック 2は、0 ~ 室温においてDMFまたはDMA中でNaHの存在下、5-オキソ-[1,4]ジアゼパン 1と反応して、中間体 3を与えるアクリラートであってもよい。室温において、アセトニトリル中でCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>によりアミン 4と反応させると、最終化合物(I)を与え、これは場合により、キラルカラムでエナンチオマーに分離できる。アミン 4は、市販されているか、あるいは上記に記載されたように合成できる。R<sup>4</sup>は、低温において脱プロトン化および塩化 - R<sup>4</sup>によるアルキル化を経由して導入できる。化合物(I) (例えば、R<sup>3</sup> = COOC<sub>1-6</sub>アルキル)は、さらに、THF/エタノール中のLiOHによる(I) (例えばR<sup>3</sup> = COO<sup>-</sup>Li<sup>+</sup>)への加水分解、あるいはEtOH中のNaBH<sub>4</sub>またはTHF中のLiBH<sub>4</sub>による(I) (例えばR<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>OH)への還元によって、修飾できる。

30

## 【0066】

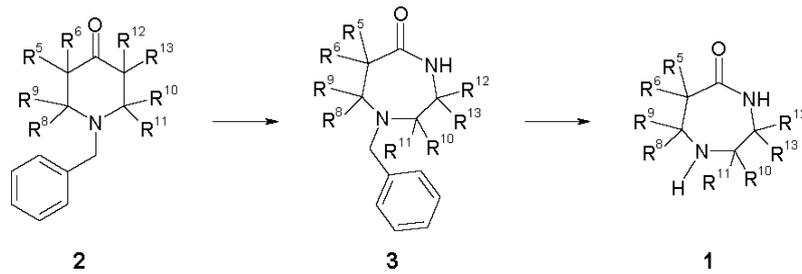
一般式 1で示される[1,4]ジアゼパン-5-オン中間体は、スキーム7に説明されるように、式 2で示される1-ベンジルピペリジン-4-オンより合成できる。式 2で示される化合物は、市販されているか、あるいは本技術分野において記載されている方法(例えばHeterocycles 1987, 26, 2165)に従って合成できる。2のSchmidt転位またはBeckmann転位(J. Org. Chem. 1949, 14, 530)は、1-ベンジル-[1,4]-ジアゼパン-5-オン 3を与える。非対称に置換されたピペリジン-4-オン 2の場合、転位反応は位置異性体生成物の混合物を与える。これは、結晶化またはクロマトグラフィーにより分離できる。最後に、1 ~ 10 barの圧力下、好ましくは室温においてメタノールまたはエタノールのような溶媒中、活性炭担持のパラジウムのような適切な触媒の存在下で水素化を行い、3より 1を得る。

40

## 【0067】

## 【化12】

スキーム7



10

## 【0068】

スキーム7において、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{13}$ は前記に定義された通りである。

## 【0069】

一般式 1 で示される [1, 4]-ジアゼパン-5-オンは、スキーム8に記載されるように、N-(ベンジロキシカルボニル)-2 (R<sup>a</sup> = メチルまたはエチル) から合成できる。一般式 2 で示される化合物は、市販されているか、あるいは文献の方法 (例えば、Tetrahedron 2005, 61, 8372) に従って合成できる。2 を、0 ~ 60 の間の温度において、2, 2-ジメチルプロパン-1-オールまたはN, N-ジメチルホルムアミドのような溶媒中で、例えばカリウムtert-ブチレートまたは水素化ナトリウムのような塩基の存在下で、適切に置換された2, 2-ジオキソ[1, 2, 3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル 3 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 1207) と反応させると、中間体 4 を生成する。Boc保護基を除去 (例えば、1, 4-ジオキサン中の塩化水素またはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸により) し、続いて分子内閉環 (炭酸カリウムのような塩基の存在下、メタノールまたはエタノールのような溶媒中で、0 ~ 溶媒の沸点の間の温度において) させると、[1, 4]-ジアゼパン-5-オン-カルボン酸ベンジルエステル 5 を提供する。5 のベンジカルバマート基の除去は、1 ~ 10 barの圧力下、好ましくは室温において、活性炭担持のパラジウムのような適切な触媒の存在下での水素化により行い、1 を得る。

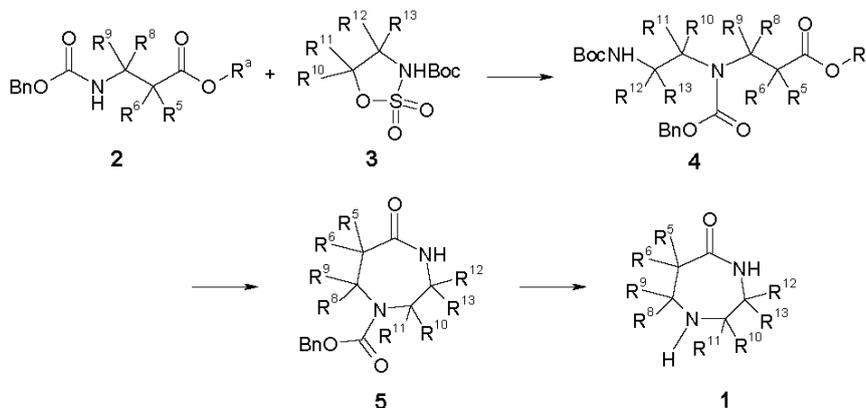
20

## 【0070】

30

## 【化13】

スキーム8



40

## 【0071】

スキーム8において、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{13}$ は前記に定義された通りである。

## 【0072】

一般式 1 で示される [1, 4]-ジアゼパン-5-オンは、スキーム9に記載される

50

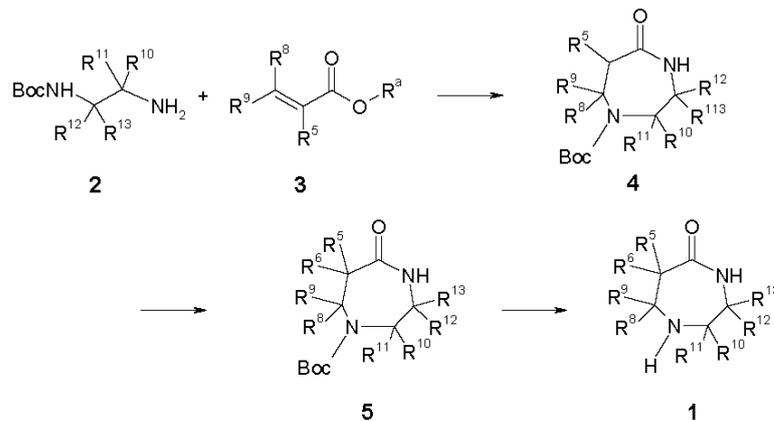
ように、Boc-保護された1,2-ジアミノエタン誘導体 2 から合成できる。2 を、例えば水酸化ナトリウムまたはカリウムtert-ブチラートのような塩基の存在下、N,N-ジメチルホルムアミドのような溶媒中で2-プロペン酸エステル誘導体 3 ( $R^a$  = メチルまたはエチル) と反応させると、[1,4]-ジアゼパン-5-オン-1-tert-ブチルエステル 4 を与える。置換基  $R^6$  は、スキーム1に記載されたようにして導入することができ、5 を与える。最後に、5 のtert-ブチルカルバマート部位を除去(例えば、1,4-ジオキサン中の塩化水素またはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸により)すると、1 を与える。

【0073】

【化14】

10

スキーム9



20

【0074】

スキーム8において、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  は前記に定義された通りである。

【0075】

式(I)で示される化合物は、1つ以上の不斉炭素原子を有してもよく、光学的に純粋なエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマーの混合物、光学的に純粋なジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーのラセミ体またはジアステレオマーのラセミ体混合物の形態で存在しうる。光学活性な形態は、例えば、ラセミ体の分割、不斉合成または不斉クロマトグラフィー(キラルな吸着剤または溶離剤によるクロマトグラフィー)により得られる。本発明は、これらの形態全てを包含する。

30

【0076】

上記に記載したように、式(I)で示される化合物は、CCR-2受容体拮抗薬であり、CCR-3およびCCR-5に対してもいくらかの拮抗活性を有する。したがって、これらの化合物は、CCR-2刺激の遮断により、種々の白血球ポピュレーションの遊走を阻害する。このため、これらは、抹消動脈閉塞性疾患、重症虚血肢、不安定動脈硬化プラーク患者、不安定狭心症、うっ血性心不全、左室肥大、虚血再灌流障害、脳卒中、心筋症、再狭窄、関節リウマチ、糖尿病性腎症、過敏性腸疾患、クローン病、多発性硬化症、神経因性疼痛、アテローム血栓症、および/または、糖尿病/CL Iにおけるやけど/潰瘍、および喘息のような炎症性および/またはアレルギー性疾患の治療および/または予防のために使用できる。

40

【0077】

好ましい適応症は、炎症性疾患、特に末梢動脈閉塞性疾患またはアテローム血栓症の予防および/または治療である。

【0078】

本発明は、したがって、上記に定義された化合物および薬学的に許容されうる賦形剤を含む医薬組成物にも関する。

50

## 【 0 0 7 9 】

本発明は、同様に、治療上活性な物質として、特に炎症性および/またはアレルギー性疾患の治療および/または予防のための治療上活性な物質として、具体的には抹消動脈閉塞性疾患、重症虚血肢、不安定動脈硬化プラーク患者、不安定狭心症、うっ血性心不全、左室肥大、虚血再灌流障害、脳卒中、心筋症、再狭窄、関節リウマチ、糖尿病性腎症、過敏性腸疾患、クローン病、多発性硬化症、神経因性疼痛、アテローム血栓症、糖尿病/CL Iにおけるやけど/潰瘍、および喘息の治療および/または予防のための治療上活性な物質として使用するための、上記に記載された化合物を包含する。

## 【 0 0 8 0 】

本発明は、また、炎症性および/またはアレルギー性疾患の治療的および/または予防的処置用の、具体的には抹消動脈閉塞性疾患、重症虚血肢、不安定動脈硬化プラーク患者、不安定狭心症、うっ血性心不全、左室肥大、虚血再灌流障害、脳卒中、心筋症、再狭窄、関節リウマチ、糖尿病性腎症、過敏性腸疾患、クローン病、多発性硬化症、神経因性疼痛、アテローム血栓症、糖尿病/CL Iにおけるやけど/潰瘍、および喘息の治療的および/または予防的処置用の医薬の調製のための、上記に記載された化合物の使用にも関する。そのような医薬は、上記に記載した化合物を含む。

10

## 【 0 0 8 1 】

本発明は、中間体を製造する方法と同様に、式 ( I ) で示される化合物を製造するための方法と中間体にも関する。

## 【 0 0 8 2 】

本発明の化合物によるCCR - 2受容体拮抗活性は、以下のアッセイにより立証できる。

20

## 【 0 0 8 3 】

受容体結合アッセイ

結合アッセイは、ヒトCCR2Bを安定に過剰発現しているCHOK1 - CCR2B - A5細胞 ( Euroscreen ) の膜で行った。

## 【 0 0 8 4 】

細胞を10mM Tris pH7.4、1mM EDTA、0.05mM ベンズアミジン、ロイペプチン6mg/L中でホモジナイズし、細片を1000gで分離することにより膜を調製した。次に膜を、50mM Tris pH7.4、MgCl<sub>2</sub> 10mM、EGTA 1mM、グリセロール10%、ベンズアミジン 0.05mM、ロイペプチン6mg/l中、10000gで単離した。

30

## 【 0 0 8 5 】

結合には、50mM HEPES pH7.2、1mM CaCl<sub>2</sub>、5mM MgCl<sub>2</sub>、0.5% BSA、0.01% NaN<sub>3</sub>中の様々な濃度のCCR2拮抗化合物を、100 pM <sup>125</sup>I - MCP - 1 ( PerkinElmer , 2200Ci/mmol ) と共に、約5 fMolの膜に加え、室温で一時間インキュベートした。非特異的な対照については、57.7 nM MCP - 1 ( R&D SystemsまたはRocheにおいて調製された ) を加えた。膜をGF/B ( ガラス繊維フィルター ; PerkinElmer ) プレートを通して収穫し、0.3%ポリエチレンジオキシドと0.2%BSAにより平衡化させ、空気乾燥させて、トップカウンタ ( N X T Packard ) によりカウントして結合を決定した。特異的結合は、全結合から非特異的結合を差し引いたものとして定義され、典型的には全結合の約90~95%を示す。拮抗活性は、特異的結合を50%阻害するために必要な阻害剤の濃度 ( IC<sub>50</sub> ) として表される。

40

## 【 0 0 8 6 】

カルシウム動員アッセイ

ヒトケモカイン受容体2アイソフォームを安定に過剰発現しているCHOK1 - CCR2B - A5細胞 ( Euroscreenより ) を、5% FBS、100U/mlペニシリン、100 μg/mlストレプトマイシン、400 μg/ml G418および5 μg/mlプロマイシンを添加したNutrient Hams F12培地中で培養した。

50

## 【 0 0 8 7 】

アッセイのため、細胞を384ウェルの黒色クリア平底ポリスチレンプレート(Costar)中で、5%CO<sub>2</sub>下、37℃で一晩培養した。DMEM、20mM HEPES、2.5mMプロベネシド、0.1%BSA(DMEMアッセイ緩衝液)で洗浄した後、細胞は、同じDMEMアッセイ緩衝液中の4μMFluo-4と共に30℃で2時間負荷した。過剰の染料を除去して、細胞をDMEMアッセイ緩衝液で洗浄した。384-ウェルコンパウンドプレートを、試験化合物を含まないか、もしくは様々な濃度で含む、DMEMアッセイ緩衝液/0.5%DMSOにより調製した。通常、化合物は作動および拮抗活性に関して試験された。

## 【 0 0 8 8 】

試験化合物をアッセイプレートに添加し、作動活性を、80秒間FLIPR(488nm励起;510~570nm発光;Molecular Devices)により蛍光として観測した。20~30分間30℃においてインキュベーションした後、20nM MCP-1(R&D;Roche)を添加し、再び蛍光を80秒間観測した。細胞内カルシウムの増大は、作動薬へ暴露した後の最大蛍光から、暴露前の基底蛍光を差し引いたものとして得られた。拮抗活性は、特異的カルシウム増加を50%阻害するために必要な阻害剤濃度として表される。

## 【 0 0 8 9 】

本発明の式(I)で示される化合物は、CCR2について1nM~10μM、好ましくは1nM~1.5μMのIC<sub>50</sub>値を、カルシウム動員アッセイにおいて示した。以下の表は、本発明のいくつかの選択された化合物について測定した値を示すものである。

## 【 0 0 9 0 】

10

20

【表 1】

実施例番号	IC50( $\mu$ M)
1	0.681
3	1.245
4	0.15
6	1.311
7	1.289
9	0.14
10	0.073
11	0.363
13	0.727
17	0.756
25	1.017
27	0.248
32	1.466
33	0.343
34	1.394
36	0.725
37	0.265
38	0.121

39	0.538
40	0.611
41	1.184
44	0.646
45	0.013
46	0.333
47	0.193
48	0.064
49	0.51
50	0.055
51	0.046
53	0.441
54	0.747
55	0.098
56	1.077
57	0.217
58	0.546
59	0.014
60	0.023

10

20

30

40

62	0.165
63	0.503
64	0.391
65	0.197
67	0.241
69	0.185
70	0.146
71	0.566
72	0.312
74	0.175
75	0.267
76	0.219
77	0.326
78	0.444
79	0.706
80	0.263
81	0.204
82	0.297
84	0.223
85	1.17
86	1.084

87	0.315
88	0.757
91	0.148
92	0.189
96	1.136
97	1.207
99	1.216
101	1.229
102	1.025
103	0.388
104	0.598
105	0.806
106	0.523
108	1.199
109	0.521
110	0.641
111	0.335
117	0.459
120	1.143
124	0.667
134	0.6

10

20

30

40

136	0.688
138	1.261
153	0.446
154	0.373
155	0.37
157	0.703
159	0.258
160	0.232
161	0.047
162	0.319
163	0.56
164	0.544
165	0.345
166	0.212
167	0.028
169	0.255
170	0.448
171	0.995
172	0.105
175	0.096
177	0.954

178	0.201
179	0.003
180	0.319
181	0.003
183	1.227
186	0.038
187	0.385
188	1.338
189	0.008
190	0.118
191	0.025
192	0.015
193	0.644
194	0.494
195	0.453
196	0.864
198	0.739
199	1.336
201	0.656
205	0.325
208	0.78

10

20

30

40

209	1.392
210	1.136
211	0.363
212	0.437
213	0.421
214	0.592
215	0.356
216	0.726
217	1.212
219	0.045
220	0.169
221	0.478
223	0.013
224	0.014
225	0.243
226	0.464
227	0.409
228	0.149
229	0.154
230	0.215
231	0.218

232	0.091
233	0.359
235	0.112
236	0.565
238	0.054
240	0.105
241	0.765
242	0.124
243	0.133
244	0.66
246	0.421
247	0.613
248	0.226
249	1.253
250	0.812
251	0.008
252	0.12
253	0.132
254	0.108
255	0.561
256	1.074

10

20

30

40

257	0.182
258	0.375
259	0.057
260	0.009
261	0.009
262	0.004
266	0.077
267	0.214
268	0.215
269	0.619
270	0.01
271	0.055
272	0.191
273	0.313
274	0.004
275	1.093
277	1.292
278	0.54
279	0.005
280	0.021
281	0.129

282	0.212
283	0.311
284	0.717
285	0.644
287	0.848
288	0.206
289	0.296
290	0.199
291	0.404
293	1.118
296	0.298
298	0.281
300	0.981
301	0.977
303	0.257
305	0.192
306	0.391
307	0.437
309	0.016
315	0.717
316	0.755

10

20

30

40

317	0.528
318	0.707
319	0.265
320	1.489
322	1.199
324	0.215
325	0.741
326	0.999
327	0.002
328	0.028
329	0.137
330	0.006
331	0.059
332	0.002
333	0.301
334	0.004
335	0.013
336	0.003
337	0.071
338	0.553
339	1.358

340	0.019
342	0.003
343	0.011
344	0.026
347	0.864
348	0.765
355	0.982
356	0.552
357	0.385
358	0.873
359	0.807
360	0.179
361	0.226
362	0.504
363	0.073
364	0.531
370	0.341
372	1.234
374	0.58
375	0.274
376	0.416

10

20

30

40

377	0.697
378	1.239
379	1.498
381	0.236
382	0.246
383	0.198
384	0.334
385	0.31
386	0.38
387	0.584
388	0.381
389	0.323
390	1.102
392	0.054
393	0.878
394	0.551
395	0.996
397	0.944
398	1.065
399	0.72
400	0.264

401	0.092
402	0.291
404	0.095
405	0.807
407	0.264
409	0.382
411	0.199
412	0.342
413	0.077
414	0.065
415	0.027
416	0.011
418	1.473
419	0.25
420	0.052
421	0.064
422	0.07
423	0.016
424	0.119
425	0.089
426	0.07

10

20

30

40

427	0.259
428	0.113
429	0.086
430	0.352
431	0.448
432	0.016
433	0.244
434	0.14
435	0.281
436	0.746
437	0.463
438	0.369
439	0.263
440	0.103
441	0.022
442	0.085
444	0.032
445	0.354
446	0.626
447	0.092
448	0.181

450	0.243
451	0.682
453	0.033
454	0.23
455	0.106
456	0.016
457	0.283
458	0.148
459	0.267
460	0.832
461	0.614
462	0.041
463	0.348
464	0.226
465	0.376
466	0.389
467	1.16
468	0.347
469	0.061
470	0.085
471	0.043

10

20

30

40

472	0.418
473	0.051
474	0.106
475	0.02
476	0.018
477	0.313
478	0.998
479	0.232
480	0.053
481	0.009
482	0.013
485	0.075
486	0.205
487	0.014
488	0.618
490	0.026
491	0.216
492	0.026
493	0.015
494	0.006
495	0.019

496	0.007
497	0.026
498	0.011
499	0.084
500	0.451
501	0.155
502	0.253
503	0.051
504	0.316

10

20

30

40

## 【 0 0 9 1 】

## 走化性アッセイ

走化性アッセイは、T H P 1 - 4 x 細胞 (Mirzadegan et al. 2000, The Journal of Biological Chemistry 275, 33, 25562-25571) を用いて、前記に記載 (Kruszynski et al. 2005, Journal of Peptide Science, in press) されたのと同様にして行った。

## 【 0 0 9 2 】

T H P 1 - 4 x を、R P M I 1 6 4 0、2 mM L - グルタミン、0 . 1 5 % 炭酸水素ナ

50

トリウム、0.25% D-グルコース、10mM H e p e s、100mMピルビン酸ナトリウム、50mM -メルカプトエタノール、10% F B S中で培養した。単離した細胞は、培地中で2.5 µg/ml カルセイン-AM ( M o l e c u l a r P r o b e s )により60分間37 でラベルした。過剰のカルセインを除去し、細胞をD - P B S <sup>++</sup>、2% F B S中で洗浄した。

【0093】

試験化合物を含まないか、もしくは様々な濃度で含む細胞 ( $1 \times 10^5$ ) を、96 - ウェル - 修飾化 B o y d e n チャンバー ( N e u r o P r o b e ) 中の8 - µmポリカーボネートフィルターの上面に添加した。フィルターの下に、試験化合物を含まないか、もしくは含む10nM M C P - 1 ( R & D S y s t e m s ; R o c h e )、またはD - P B S <sup>++</sup>、2% F B Sを、対応するウェルに置いた。閉じたチャンバーを、1時間37、5% C O<sub>2</sub> でインキュベートした。上面区画に残存する細胞をふき取り、遊走した細胞を、底面区画の蛍光としてF L U O s t a r ( G a l a x y B M G )により485nm励起および530nm発光で測定した。特異的遊走は、M C P - 1に向かう全遊走からD - P B S <sup>++</sup>、2% F B Sに向かうバックグラウンド遊走を差し引いたものとして定義される。試験化合物の、C C R - 2走化性を拮抗する能力は、M C P - 1に向かう特異的遊走を50%阻害するために必要な阻害剤の濃度 ( I C<sub>50</sub> )として表される。

10

【0094】

本発明の式 ( I ) で示される化合物は、C C R 2について1nM~10 µM、好ましくは1nM~250nMのI C<sub>50</sub> 値を、遊走アッセイにおいて提示した。以下の表は、本発明のいくつかの選択された化合物について測定した値を示すものである。

20

【0095】

【表2】

実施例	IC50(nM)
実施例 48	13
実施例 59	77
実施例 81	71
実施例 160	101

30

【0096】

式 ( I ) で示される化合物および/またはその薬学的に許容されうる塩は、医薬として、例えば、経腸、非経口または局所投与の医薬剤の形態で使用することができる。これらは、例えば、経口的に、例としては錠剤、コーティング剤、糖衣剤、硬および軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤または懸濁剤の剤形で、直腸的に、例としては坐剤の剤形で、非経口的に、例としては注射液もしくは懸濁剤または注入用液剤の剤形で、あるいは局所的に、例としては軟膏、クリーム剤または油剤の剤形で投与することができる。好ましくは、経口投与である。

40

【0097】

医薬剤の製造は、記載された式 ( I ) の化合物および/またはそれらの薬学的に許容されうる塩を、場合により他の治療上有用な物質と組み合わせて、適切であり、非毒性であり、不活性であり、治療上適合性のある固体または液体担体材料、および所望であれば通常の医薬アジュバントと一緒にガレヌス剤にする、当業者に周知であろう方法により実施することができる。

【0098】

50

適切な担体材料は、無機担体材料のみならず、有機担体材料でもある。したがって、例えば乳糖、トウモロコシデンプンまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩が、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、および硬質ゼラチンカプセル剤用の担体材料として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に適切な担体材料は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、ならびに半固形および液状ポリオールである（ただし、軟ゼラチンカプセル剤の場合、有効成分の性質によっては、担体を必要としないこともある）。液剤およびシロップ剤の製造に適切な担体材料は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖である。注射液に適切な担体材料は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロールおよび植物油である。坐剤に適切な担体材料は、例えば、天然または硬化油、ロウ、脂肪、および半液体または液体ポリオールである。局所用製剤に適切な担体材料は、グリセリド、半合成および合成グリセリド、硬化油、液体ロウ、流動パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコールおよびセルロース誘導体である。

10

## 【0099】

通常安定剤、防腐剤、湿潤剤および乳化剤、稠度向上剤、風味向上剤、浸透圧を変更する塩、緩衝物質、可溶化剤、着色剤およびマスキング剤、ならびに酸化防止剤が医薬アジュバントとして考慮される。

## 【0100】

式(I)の化合物の用量は、制御されるべき疾患、患者の年齢および個別の状態、ならびに投与形態に応じて広範囲に変更でき、当然それぞれの特定の事例における個別の要件に適合されるであろう。成人患者では、約1~1000mg、特に約1~300mgの1日量が考慮される。疾患の重篤度および正確な薬物動態学的プロフィールに応じて、化合物を、1つまたは幾つかの1日投与単位、例えば、1~3の投与単位で投与することができる。

20

## 【0101】

医薬製剤は、好都合には、式(I)の化合物を約1~500mg、好ましくは1~100mg含有する。

## 【0102】

下記の実施例は、本発明を更に詳細に説明するために役立つ。しかし、これらは本発明の範囲をどのようにも制限することを意図しない。

## 【0103】

実施例

略語：

A c O H = 酢酸、B O C = t - ブチルオキシカルボニル、B u L i = ブチルリチウム、C D I = 1, 1 - カルボニルジイミダゾール、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> = ジクロロメタン、D C E = 1, 2 - ジクロロエタン、D I B A L H = 水素化ジ - i - ブチルアルミニウム、D C C = N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、D M A = N, N - ジメチルアセトアミド、D M A P = 4 - ジメチルアミノピリジン、D M F = N, N - ジメチルホルムアミド、E D C I = N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩、E t O A c = 酢酸エチル、E t O H = エタノール、E t <sub>2</sub> O = ジエチルエーテル、E t <sub>3</sub> N = トリエチルアミン、e q = 当量、H A T U = O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、H O B T = 1 - ヒドロキシベンゾ - トリアゾール、ヒューニツヒ塩基 = i P r <sub>2</sub> N E t = N - エチルジイソプロピルアミン、L A H = 水素化リチウムアルミニウム、L D A = リチウムジイソプロピルアミド、L i B H <sub>4</sub> = 水素化ホウ素リチウム、M e O H = メタノール、N a I = ヨウ化ナトリウム、R e d - A l = 水素化ビス( 2 - メトキシエトキシ ) アルミニウムナトリウム、T B D M S C l = t - ブチルジメチルシリルクロリド、T F A = トリフルオロ酢酸、T H F = テトラヒドロフラン、q u a n t = 定量的

30

40

## 【0104】

概説：

全ての反応は、アルゴン下で行った。

50

## 【0105】

## 中間体1

{ 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - アセトアルデヒド  
A ) 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 250ml中の(E)-3,4-ジクロロケイ皮酸9.77g(43.65mmol)の溶液を、室温で3滴のDMFにより処理した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>30ml中のシュウ酸クロリド4.15ml(48.02mmol、1.1当量)を滴下し、3時間攪拌し続けた。溶液を蒸発させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>170mlに再溶解し、冷却(0℃)して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>80ml中の2,3,6,7-テトラヒドロ-(1H)-1,4-ジアゼピン-5(4H)-オン4.48g(39.29mmol、0.9当量)とトリエチルアミン12.17ml(87.30mmol、2当量)の溶液で処理した。反応を一晩かけて室温まで昇温し、次にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1(x3)/10%KHSO<sub>4</sub>水溶液の間で分配し、有機相を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液および10%NaCl水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して蒸発させた。残留物をトルエンで溶解し、そして蒸発させて、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>Oにより再結晶して標記化合物7.99g(58%)を白色の固体として得た。MS:312.8(MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

10

## 【0106】

B ) 2 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - N - メトキシ - N - メチル - アセトアミド

20

THF 110ml中の1-[ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン5.01g(16.00mmol)と2-プロモ-N-メトキシ-N-メチル-アセトアミド(中間体1D)3.20g(17.60mmol)の懸濁液を、0℃で2画分に分けたNaH(油状物中の55%)0.84g(19.20mmol)により処理した。反応を一晩かけて室温まで昇温し、75℃で2.5時間攪拌した。反応を冷却し、冷10%KHSO<sub>4</sub>水溶液で中和し、EtOAc(3x)で抽出した。有機相を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液および10%NaCl水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1~97.5:2.5)により精製して、標記化合物3.49g(53%)を明黄色の結晶質として得た。MS:414.1(MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

30

## 【0107】

C ) { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - アセトアルデヒド

LAH-溶液(THF中の1.0M)7.92ml(7.92mmol)を、冷却した(-30℃)THF 260ml中の2-{ 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - N - メトキシ - N - メチル - アセトアミド3.28g(7.92mmol)の懸濁液に滴下した。反応を5分間-30℃で攪拌し、次に-78℃に冷却した。先ず最初にアセトン12.8ml(174.24mmol)を加え、その後に酢酸0.9ml(15.84mmol)を加えることで反応を停止した。次に、反応を10%KHSO<sub>4</sub>水溶液に注ぎ、エーテルで抽出し(3x)、有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させ、トルエンに溶解し蒸発させて(3x)、標記化合物2.12g(75%)を明黄色の泡状物として得た。MS:355.0(MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

40

## 【0108】

中間体1Bにおいて使用した2-プロモ-N-メトキシ-N-メチル-アセトアミドは、以下のようにして合成した:

D ) 2 - プロモ - N - メトキシ - N - メチル - アセトアミド

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1.3L中のプロモ酢酸13.90g(100mmol)の溶液を、N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩15.61g(160mmol)、N-メチルモルホリ

50

ン 17.63 ml (160 mmol) により処理し、そして 0 で EDCI 24.92 g (130 mmol) および HOBt 3.07 g (20 mmol) により処理した。冷却浴を、そのまま置いて室温に至るまで昇温させ、3.5 時間後に反応を 10% KHSO<sub>4</sub> / Et<sub>2</sub>O 水溶液で抽出 (3x) した。有機相を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液および 10% NaCl で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を注意深く蒸発させた後に標記化合物 11.85 g (65%) を明黄色の液体として得た。MS: 181.1 (M<sup>+</sup>, 1 Br)。

【0109】

中間体 2

3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - プロピオンアルデヒド

10

A) 3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - N - メトキシ - N - メチル - プロピオンアミド

THF 225 ml 中の 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体 1 A ) ) 10.02 g (32.00 mmol) と 3 - プロモ - N - メトキシ - N - メチル - プロピオンアミド ( 中間体 2 C ) ) 6.27 g (32.00 mmol) の懸濁液を、0 で 2 画分に分けた NaH ( 油状物中の 55% ) 1.54 g (35.20 mmol) により処理した。懸濁液を 4 時間室温で攪拌し、冷却し、再び 0 で 2 画分に分けた NaH ( 油状物中の 55% ) 1.54 g (35.20 mmol) により処理した。反応を一晩かけて室温まで昇温し、0 で 3 回目となる、2 画分に分けた NaH ( 油状物中の 55% ) 1.54 g (35.20 mmol) による処理を行い、50 で 30 分間攪拌した。室温で 20 時間経過した後、反応を冷 10% KHSO<sub>4</sub> 水溶液で中和し、EtOAc (3x) で抽出した。有機相を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液および 10% NaCl 水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 99:1 ~ 97.5:2.5 ) で精製して、標記化合物 8.97 g (65%) をオフホワイト色の泡状物として得た。MS: 428.2 (MH<sup>+</sup>, 2 Cl)。

20

【0110】

B) 3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - プロピオンアルデヒド

30

中間体 1 C において記載した手順と同様にして、3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - N - メトキシ - N - メチル - プロピオンアミドより標記化合物を白色の固体として得た。MS: 368.9 (MH<sup>+</sup>, 2 Cl)。

【0111】

中間体 2 A ) で使用された 3 - プロモ - N - メトキシ - N - メチル - プロピオンアミドは、以下のようにして合成した:

【0112】

C) 3 - プロモ - N - メトキシ - N - メチル - プロピオンアミド

中間体 1 D において記載した手順と同様にして、3 - プロモプロピオン酸より標記化合物を明黄色の液体として得た。MS: 195.9 (MH<sup>+</sup>, 1 Br)。

40

【0113】

中間体 3

{ 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - アセトアルデヒド

A) 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

中間体 1 A において記載した手順と同様にして、( E ) - 3 - クロロケイ皮酸および 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ( 1 H ) - 1 , 4 - ジアゼピン - 5 ( 4 H ) - オンより標記化合物を白色の固体として得た。MS: 278.9 (MH<sup>+</sup>, 1 Cl)。

50

## 【0114】

B) 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 , 2 - ジエトキシ - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

DMA 140ml中の1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン 5.02 g ( 18.00 mmol ) の溶液を、室温で4画分に分けた NaH ( 油状物中の 55% ) 0.86 g ( 19.80 mmol ) により処理した。1時間後、2 - ブロモ - 1 , 1 - ジエトキシ - エタン 3.72 ml ( 21.60 mmol ) を30分かけて加えた。反応を一晚攪拌し、75 で1時間加熱した。反応を冷却し、冷飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で中和し、Et<sub>2</sub>O ( 3x ) で抽出した。有機相を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液および 10% NaCl 水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 99 : 1 ~ 98 : 2 ) で精製して、標記化合物 1.87 g ( 26% ) を黄色の粘性油状物として得た。MS : 395.4 ( MH<sup>+</sup>, Cl )。

10

## 【0115】

C) { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - アセトアルデヒド

トルエン 10ml中の1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 , 2 - ジエトキシ - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン 1.00 g ( 2.53 mmol ) の溶液を、室温でギ酸 5.22 ml および水 1.5 ml により処理した。反応を1.5時間攪拌し、蒸発させ、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で中和し、Et<sub>2</sub>O ( 3x ) で抽出した。有機相を 10% NaCl 水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム ( EtOAc ) で精製して標記化合物 0.37 g ( 45% ) をオフホワイトの泡状物として得た。MS : 321.3 ( MH<sup>+</sup>, Cl )。

20

## 【0116】

中間体 4

4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン - 二塩酸塩

A) 5 - オキソ - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

DMA 200ml中の5 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 8.52 g ( 39.75 mmol ) の溶液を、0 で少量の画分に分けた NaH ( 油状物中の 55% ) 2.60 g ( 59.62 mmol ) により処理した。反応を1時間この温度で攪拌し、次にトルエン 200ml中の遊離の 1 - ( 3 - クロロプロピル ) ピペリジン ( 1 - ( 3 - クロロプロピル ) ピペリジン塩酸塩 49.62 g ( 250.42 mmol、6.3 当量 ) を 1N NaOH 262ml に溶解し、トルエン ( 200ml ) で抽出した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した) を滴下した。反応を室温まで昇温し、一晚攪拌した。50 で2時間経過した後、室温に冷却し、反応を水 ( 50ml ) で中和し、蒸発させ、次に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 / Et<sub>2</sub>O に溶解した。Et<sub>2</sub>O で再び抽出した後、有機相を乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、蒸発させ、ペンタンから結晶化して標記化合物 12.08 g ( 90% ) を白色の結晶として得た。MS : 340.2 ( MH<sup>+</sup> )。

30

40

## 【0117】

B) 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン - 二塩酸塩

5 - オキソ - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 7.3 g ( 21.50 mmol ) を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 140ml に溶解し、0 に冷却して、ジオキサン中の 4M HCl 54ml ( 215.03 mmol ) で処理し、次に室温まで温めた。3時間後、MeOH 40ml を加えて沈殿物を溶解し、一晚攪拌し続けた。溶液を蒸発させ、トルエンに溶解し蒸発させて ( 2x )、標記化合物 7.71 g ( 定量的 ) を白色の固体として得た。MS : 240.1 ( MH<sup>+</sup> )。

## 【0118】

50

中間体 5

4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン - 二塩酸塩

A ) 5 - オキソ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

中間体 4 A において記載した手順と同様にして、5 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルおよび 1 - ( 2 - クロロ - エチル ) - ピロリジンより標記化合物を明黄色の固体として得た。MS : 312.0 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 1 1 9 】

B ) 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン - 二塩酸塩

10

中間体 4 B において記載した手順と同様にして、5 - オキソ - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルより標記化合物をオフホワイトの粉末として得た。MS : 212.1 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 1 2 0 】

中間体 6

6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール

Eur. J. Med. Chem. 1987, 22, 33-43に公表されている手順に従って調製した。

【 0 1 2 1 】

中間体 7

1 - ピペリジン - 4 - イル - イミダゾリジン - 2 - オン

WO2005/101989(A2)に公表されている手順に従って調製した。

【 0 1 2 2 】

20

中間体 8

4 - ( 5 - メチル - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ) - ピペリジン塩酸塩  
A ) 4 - ( 5 - メチル - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

DMF ( 5 ml ) 中で 4 - ヒドラジノカルボニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 1.19 g, 5 mmol ) をエチルアセトイミダート塩酸塩 ( 0.91 g, 7 mmol ) と混合し、Et<sub>3</sub>N ( 2 ml, 15 mmol ) を加えた。反応を 1 時間攪拌し、その後 DMF を蒸発させ、残留物を AcOH に再溶解し、酢酸アンモニウム 0.5 g を加え、反応をさらに 3 時間 100 に加熱した。次に反応を濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に再溶解し、NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、乾燥して ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH 1 : 0 ~ 9 : 1 ) により精製し、標記生成物 ( 0.14 g, 10% ) を無色のガムとして得た。MS : 267.4 (MH<sup>+</sup>)。

30

【 0 1 2 3 】

B ) 4 - ( 5 - メチル - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ) - ピペリジン塩酸塩

4 - ( 5 - メチル - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル ( 0.12 g, 0.5 mmol ) を、1, 4 - ジオキサン中の HCl の溶液 ( 5 ml, 4 M ) に溶解し、2 時間攪拌し、次に濃縮して標記生成物 ( 0.1 g, 定量的 ) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, MeOD ) 2.09 - 2.20 ( 2 H, m ), 2.36 - 2.40 ( 2 H, m ), 2.74 ( 3 H, s ), 3.22 - 3.33 ( 2 H, m ), 3.41 - 3.60 ( 3 H, m )。

40

【 0 1 2 4 】

中間体 9

1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [ 4.5 ] デカン - 4 - オン

J. Med. Chem. 1998, 41, 25, 5084-5093に公表されている手順に従って調製した。

【 0 1 2 5 】

中間体 10

50

## 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド

WO2005/110416 (A2)に公表されている手順に従って調製した。

【 0 1 2 6 】

中間体 1 1

## 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 , 4 - ジオン

J. Org. Chem. 1996, 61, 22, 7650-7651に公表されている手順に従って調製した。

【 0 1 2 7 】

中間体 1 2

## 4 - ( 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ピペリジン

WO2004/094371(A2)に公表されている手順に従って調製した。

10

【 0 1 2 8 】

中間体 1 3

## trans - 4 - アミノ - 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロヘキサノール

WO2005/060665(A2)に公表されている手順に従って調製した。

【 0 1 2 9 】

中間体 1 4

## 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 - オン

J. Med. Chem. 1995, 38, 3772-3779に公表されている手順に従って調製した。

【 0 1 3 0 】

中間体 1 5

## 4 - オキサゾール - 2 - イル - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

## A ) 4 - ヒドロキシ - 4 - オキサゾール - 2 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

無水THF ( 1 0 ml ) 中のオキサゾール ( 1 g , 1 4 mmol ) の溶液に、ボラン・THF 錯体 ( 1 4 ml , THF 中の 1 M , 1 4 mmol ) を加え、混合物を 1 時間攪拌し、その後に反応を - 7 8 に冷却し、n B u L i ( 9 ml , ヘキサン類中の 1 . 6 M , 1 4 mmol ) を滴下し、反応をさらに 1 時間攪拌した。次にTHF ( 1 0 ml ) 中のB o c - ピペリドン ( 3 . 2 g , 1 6 mmol ) の溶液を加え、その後反応をさらに 4 時間 - 7 8 で攪拌した後一晩かけてそのまま置いて室温に到達させた。次に、溶媒を蒸発させ、残留物をE t O A c に再溶解させ、飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、乾燥し ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、そして濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー ( E t O A c : ヘプタン 3 : 7 ) により精製して、標記生成物 ( 1 . 9 g , 4 4 % ) を無色のガムとして、未知の副生成物が混入した状態で得た。MS : 2 6 9 . 2 ( M H <sup>+</sup> )

20

30

【 0 1 3 1 】

B ) 4 - ヒドロキシ - 4 - オキサゾール - 2 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 0 . 1 g , 0 . 4 mmol ) を、ジオキサン中のH C l の溶液 ( 5 ml , ジオキサン中の 4 M ) に溶解し、1 時間攪拌した。次に、反応を濃縮乾固し、標記生成物 ( 0 . 0 8 g , 定量的 ) を白色の固体として得た。MS : 1 6 9 . 1 ( M H <sup>+</sup> )

【 0 1 3 2 】

中間体 1 6

## 4 - メチル - ピペリジン - 4 - オール

J. Med. Chem. 1965, 8, 766-776に公表されている手順に従って調製した。

【 0 1 3 3 】

中間体 1 7

## 2 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 1 , 3 - ジオン

J. Med. Chem. 1995, 38, 3772-3779に公表されている手順に従って調製した。

【 0 1 3 4 】

中間体 1 8

## 2 , 8 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン

J. Med. Chem. 1995, 38, 3772-3779に公表されている手順に従って調製した。

50

## 【 0 1 3 5 】

中間体 1 9

4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド

WO2004/043925(A2)に公表されている手順に従って調製した。

## 【 0 1 3 6 】

中間体 2 0

( + / - ) - cis - ( 3 - メトキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミン

水 : MeOH ( 1 : 5 , 6 ml ) 中の 3 - メトキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - オン ( 0 . 4 g , 3 mmol , WO03/093266(A1)に記載されている )、ギ酸アンモニウム ( 1 . 9 g 、 3 0 mmol )、1 0 % パラジウム担持炭 ( 1 g ) のスラリーを一晩攪拌し、その後 Hyflo を通して濾過し、混合物を濃縮して MeOH を除き、残留物を Et<sub>2</sub>O にとり、乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濃縮して標記生成物 ( 0 . 2 g 、 4 9 % ) を黄色の油状物として ( トランス異性体が 1 0 ~ 2 0 % 混入している ) 得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ( シス異性体 ) 1 . 6 0 - 1 . 8 0 ( 2 H , m ) , 2 . 9 5 - 3 . 0 0 ( 1 H , m ) , 3 . 2 2 - 3 . 4 3 ( 5 H , m ) , 3 . 8 2 - 3 . 9 5 ( 1 H , m ) , 4 . 0 1 - 4 . 1 3 ( 1 H , m ) 。

10

## 【 0 1 3 7 】

中間体 2 1

( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン

WO92/03464に公表されている手順に従って調製した。

20

## 【 0 1 3 8 】

中間体 2 2

( 2 S , 4 S ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン

中間体 2 1 と同じようにして、cis - 4 - ヒドロキシ - L - プロリンから調製した。

## 【 0 1 3 9 】

中間体 2 3

( 2 S , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

trans - 3 - ヒドロキシ - L - プロリン ( Tetrahedron Letters 2001 , 42 , 49 , 8571-8574 ) から調製した。

## 【 0 1 4 0 】

中間体 2 4

( 2 R , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン

中間体 2 1 と同じようにして、trans - 3 - ヒドロキシ - L - プロリンから調製した。

30

## 【 0 1 4 1 】

中間体 2 5

( cis ) - ( rac ) - 3 , 4 - ビス - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - ピペリジン

( cis ) - ( rac ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル ( Tetrahedron 2006 , 62 , 3284-3291 ) を経由し、続いてシリル化 ( DMF 中の tert - ブチル - クロロ - ジメチル - シラン / イミダゾール ) および水素化 ( エタノール中の 1 0 % Pd / C , H<sub>2</sub> ) して調製した。

40

## 【 0 1 4 2 】

中間体 2 6

( trans ) - ( rac ) - 3 , 4 - ビス - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - ピペリジン

( trans ) - ( rac ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル ( Tetrahedron 2006 , 62 , 3284-3291 ) を経由し、続いてシリル化 ( DMF 中の tert - ブチル - クロロ - ジメチル - シラン / イミダゾール ) および水素化 ( エタノール中の 1 0 % Pd / C , H<sub>2</sub> ) して調製した。

## 【 0 1 4 3 】

50

中間体 2 7

1 - オキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカントリオフルオロ酢酸塩

Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters (2002), 12(13), 1759-1762と同じようにして調製した。

【 0 1 4 4 】

中間体 2 8

4 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - ピペリジン塩酸塩

WO2004094371に公表されている手順に従って調製した。

【 0 1 4 5 】

中間体 2 9

N - ピペリジン - 4 - イル - メタンスルホンアミド塩酸塩

US2005043298に公表されている手順に従って調製した。

【 0 1 4 6 】

中間体 3 0

( rac ) - ( 3 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - メタノール塩酸塩

A ) ( rac ) - 3 - メチル - ピペリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - エチルエステル

THF 10 ml中のLDA 2 . 42 ml ( THF / n - ヘプタン / エチルベンゼン中の 2 . 0M、 5 . 55 mmol ) の溶液を、 - 78 でゆっくりとTHF 7 ml中のエチル 1 - BOC - 3 - ピペリジンカルボキシレート 2 . 00 g ( 7 . 77 mmol ) で処理した。30分後、  
- 78 で、ヨードメタンの溶液 2 . 42 ml ( 38 . 86 mmol ) を加えた。一晩かけて、  
溶液を室温まで自然に昇温させ、10% KHSO<sub>4</sub> 水溶液に注ぎ、エーテル ( 3 x ) で抽出した。有機相を乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、蒸発させて、所望の化合物 40% と出発物質 60% を含む混合物 2 . 81 g を得た。

【 0 1 4 7 】

上記の手順を繰り返し、出発物質を約 10% 含む粗標記化合物 2 . 81 g ( 定量的 ) を得た。MS : 272 . 3 ( MH<sup>+</sup> )。

【 0 1 4 8 】

B ) ( rac ) - 3 - ヒドロキシメチル - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

DIBALH 6 . 14 ml ( トルエン中の 1 . 2M、 7 . 37 mmol ) を、ドライアイスで冷却 ( - 30 ) したTHF 2 ml中の粗 3 - メチル - ピペリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - エチルエステル 1 . 00 g ( 3 . 69 mmol ) の溶液に滴下した。反応を昇温し ( 1時間かけて 0 )、3時間維持し、冷却 ( - 15 ) し、再び DIBALH 0 . 61 ml ( トルエン中の 1 . 2M、 0 . 74 mmol ) で処理した。1時間後、反応を 0 に昇温し、10% KHSO<sub>4</sub> 水溶液で中和した。混合物をエーテル ( 3 x ) で抽出し、有機相を 10% NaCl 水溶液で洗浄し、乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、蒸発させてフラッシュシリカゲルカラム ( n - ヘプタン / EtOAc 9 : 1 ) の後に標記化合物 0 . 61 g ( 73% ) を黄色の油状物として得た。MS : 230 . 0 ( MH<sup>+</sup> )。

【 0 1 4 9 】

C ) ( rac ) - ( 3 - メチル - ピペリジン - 3 - イル ) - メタノール塩酸塩

( rac ) - 3 - ヒドロキシメチル - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 0 . 20 g ( 0 . 87 mmol ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 ml に溶解し、0 でジオキサン中の HCl の溶液 ( 2 . 18 ml、ジオキサン中の 4M ) で処理し、室温で 2 時間 攪拌 した。次に反応を濃縮乾固し、トルエンで再蒸発させ、標記生成物 ( 0 . 17 g、定量的 ) を白色の固体として得た。MS : 130 . 1 ( MH<sup>+</sup> )。

【 0 1 5 0 】

中間体 3 1

( rac ) - 3 - メトキシメチル - 3 - メチル - ピペリジン塩酸塩

A ) ( rac ) - 3 - メトキシメチル - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブ

10

20

30

40

50

チルエステル

D M F 1 5 ml中の ( rac ) - 3 - ヒドロキシメチル - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 中間体 3 0 B ) 0 . 3 7 g ( 1 . 6 0 mmol ) およびヨードメタン 0 . 2 0 ml ( 3 . 2 0 mmol ) の溶液を、0 で N a H ( 油状物中の 5 5 % ) 0 . 0 8 g ( 1 . 9 2 mmol ) により処理した。反応を 0 で 2 時間攪拌し、冷 1 0 % K H S O <sub>4</sub> 水溶液で中和して、E t <sub>2</sub> O ( 3 x ) で抽出した。有機相を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液および 1 0 % N a C l 水溶液で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム ( n - ヘプタン / E t O A c 9 5 : 5 ) で精製して、標記化合物 0 . 2 5 g ( 6 4 % ) を無色の液体として得た。M S : 2 4 4 . 1 ( M H <sup>+</sup> ) 。

【 0 1 5 1 】

10

B ) ( rac ) - 3 - メトキシメチル - 3 - メチル - ピペリジン塩酸塩

中間体 3 0 C について記載された手順と同様にして、( rac ) - 3 - メトキシメチル - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより、標記化合物を白色の粉末として得た。M S : 1 4 4 . 0 ( M H <sup>+</sup> ) 。

【 0 1 5 2 】

中間体 3 2

( 4 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - メタノールトリフルオロ酢酸塩

中間体 3 0 A ~ 3 0 C について記載された手順と同様にして、エチル 1 - B O C - 4 - ピペリジンカルボキシラートより、T F A 脱保護 ( ジオキサン中の H C l の代わりに ) の後に、標記化合物を無色の油状物として得た。

20

【 0 1 5 3 】

中間体 3 3

4 - メトキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン塩酸塩

中間体 3 1 A ~ 3 1 B について記載された手順と同様にして、4 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより表記化合物を白色の固体として得た。

【 0 1 5 4 】

中間体 3 4

( rac ) - ( 2 - メチル - ピペリジン - 2 - イル ) - メタノール塩酸塩

中間体 3 0 A ~ 3 0 C について記載された手順と同様にして、エチル 1 - B O C - 2 - ピペリジンカルボキシラートより標記化合物を明黄色の粉末として得た。

30

【 0 1 5 5 】

中間体 3 5

( rac ) - 3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩 1 : 1 ジアステレオマー混合物

A ) ( rac ) - 3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩 1 : 1 ジアステレオマー混合物

M e O H 2 5 ml中の ( rac ) - 1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - オール ( 約 1 : 1 ジアステレオマー混合物 , Synthesis ( 1999 ) , 11 , 1937-1943 ) 1 g ( 4 . 5 2 mmol ) の溶液を、ジオキサン中の H C l の溶液 ( 1 . 2 4 ml、ジオキサン中の 4 M、4 . 9 7 mmol ) および P d ( O H ) <sub>2</sub> / C ( 2 0 % ) 9 5 mg で処理し、H <sub>2</sub> 雰囲気下で 1 6 時間攪拌した。濾過後、新しい触媒 ( P d ( O H ) <sub>2</sub> / C ( 2 0 % ) 9 5 mg ) を加え、H <sub>2</sub> 雰囲気下で 2 日間攪拌した。濾過後、溶液を減圧下で蒸発させ、標記化合物を約 1 : 1 の cis/trans 混合物として 0 . 6 6 g ( 8 6 % ) 得た。M S : 1 3 2 . 3 ( M H <sup>+</sup> ) 。

40

【 0 1 5 6 】

中間体 3 6

( rac ) - 3 - メトキシメチル - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

A ) ( rac ) - 4 - メトキシ - 3 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルおよび 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン

50

酸tert - ブチルエステル

D M F 2 5 ml中の (rac) - 4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2005), 15(5), 1375-1378) 0 . 6 1 g ( 2 . 6 2 mmol ) の溶液を、0 でNaH (油状物中の55%) 0 . 1 3 g ( 2 . 8 8 mmol ) により処理し、30分後にTHF 1 4 ml中のヨードメタン0 . 1 8 ml ( 2 . 8 8 mmol ) でゆっくり処理した。反応を0 で3時間攪拌し、冷10%KHSO<sub>4</sub>水溶液で中和し、Et<sub>2</sub>O (3x)で抽出した。有機相を10%NaCl水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム (n - ヘプタン / EtOAc 95 : 5 ~ 1 : 1) により精製して4 - メトキシ - 3 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル0 . 0 7 3 g ( 1 1 %) を明黄色の油状物として、MS : 2 6 0 . 0 (MH<sup>+</sup>)、そして(rac) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル0 . 4 6 g ( 7 1 %) を約25%の(rac) - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - メトキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルを含む明黄色の油状物として得た。MS : 2 4 6 . 1 (MH<sup>+</sup>)。

10

【0157】

B) (rac) - 3 - メトキシメチル - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

中間体30Cについて記載された手順と同様にして、(rac) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルより、(rac) - (4 - メトキシ - ピペリジン - 3 - イル) - メタノール塩酸塩を25%含む標記化合物を明黄色のガムとして得た。MS : 1 4 6 . 3 (MH<sup>+</sup>)。

20

【0158】

中間体37(rac) - 4 - メトキシ - 3 - メトキシメチル - ピペリジン塩酸塩

中間体30Cについて記載された手順と同様にして、(rac) - 4 - メトキシ - 3 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(中間体36A)より、標記化合物を明黄色のガムとして得た。MS : 1 6 0 . 2 (MH<sup>+</sup>)。

【0159】

中間体38ピペリジン - 4 - イル - カルバミン酸メチルエステル塩酸塩

30

A) 4 - メトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 0 ml中の4 - アミノ - 1 - BOC - ピペリジン4 . 0 0 g ( 2 . 0 0 mmol ) およびEt<sub>3</sub>N 4 . 1 8 ml ( 3 . 0 0 mmol ) の溶液を、0 でクロロギ酸メチル1 . 6 2 ml ( 2 . 1 0 mmol ) により処理した。反応を室温で16時間攪拌し、10%KHSO<sub>4</sub>水溶液で中和し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x)で抽出した。有機相を10%NaCl水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム (n - ヘプタン / EtOAc 1 : 1 ~ 1 : 2) で精製して標記化合物3 . 3 0 g ( 6 4 %) を白色の固体として得た。MS : 2 5 9 . 2 (MH<sup>+</sup>)。

【0160】

B) ピペリジン - 4 - イル - カルバミン酸メチルエステル塩酸塩

40

中間体30Cについて記載された手順と同様にして、4 - メトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルより、標記化合物を白色の固体として得た。MS : 1 5 8 . 3 (M<sup>+</sup>)。

【0161】

中間体39メチル - ピペリジン - 4 - イル - カルバミン酸メチルエステル塩酸塩A) 4 - (メトキシカルボニル - メチル - アミノ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

D M F 1 5 ml中の4 - メトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(中間体38A) 1 . 0 1 g ( 3 . 9 1 mmol ) の溶液を、0 でNaH (

50

油状物中の55%) 0.26 g (5.86 mmol) により処理し、30分後、ヨードメタン 1.95 ml (31.28 mmol) で処理した。反応を室温で16時間攪拌し、冷10% KHSO<sub>4</sub> 水溶液で中和し、Et<sub>2</sub>O (3x) で抽出した。有機相を10% NaCl 水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム (n-ヘプタン / EtOAc 1:1) で精製して、標記化合物 0.99 g (93%) を無色の油状物として得た。MS: 273.1 (MH<sup>+</sup>)。

【0162】

B) メチル - ピペリジン - 4 - イル - カルバミン酸メチルエステル塩酸塩

中間体30Cについて記載された手順と同様にして、3-メトキシメチル - 3-メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルより標記化合物を白色の固体として得た。MS: 173.0 (MH<sup>+</sup>)。

10

【0163】

中間体40

(rac) - ピペリジン - 3 - イル - カルバミン酸メチルエステル塩酸塩

A) (rac) - 3 - メトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

中間体38Aについて記載された手順と同様にして、(rac) - 3 - アミノ - 1 - BOC - ピペリジンより標記化合物をオフホワイトのガムとして得た。MS: 258.9 (MH<sup>+</sup>)。

【0164】

20

B) (rac) - ピペリジン - 3 - イル - カルバミン酸メチルエステル塩酸塩

中間体30Cについて記載された手順と同様にして、(rac) - 3 - メトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルより標記化合物をオフホワイトの固体として得た。MS: 159.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0165】

中間体41

エチル - カルバミン酸ピペリジン - 4 - イルエステル塩酸塩

A) 4 - エチルカルバモイルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

DMF 20 ml 中の N - BOC - 4 - ヒドロキシピペリジン 1.50 g (7.45 mmol) の溶液を、室温で塩化銅 (I) 0.74 (7.45 mmol) およびエチルイソシアナート 0.59 ml (7.45 mmol) により処理した。反応を 0 で 4 時間攪拌し、10% NaCl 水溶液と Et<sub>2</sub>O との間で分配した (3x)。有機相を 10% NaCl 水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム (n-ヘプタン / EtOAc 4:1 ~ 2:1) で精製して、標記化合物 1.66 g (82%) を明黄色の油状物として得た。MS: 273.1 (MH<sup>+</sup>)。

30

【0166】

B) エチル - カルバミン酸ピペリジン - 4 - イルエステル塩酸塩

中間体30Cについて記載された手順と同様にして、4 - エチルカルバモイルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルより標記化合物を白色の粉末として得た。MS: 173.0 (MH<sup>+</sup>)。

40

【0167】

中間体42

4 - (5 - メチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリジン

A) 4 - (N - アセチル - ヒドラジノカルボニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 28 ml 中の 1 - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - 4 - ピペリジンカルボン酸 0.80 g (3.04 mmol) および N - アセチルヒドラジン 0.25 g (3.34 mmol) の懸濁液を、0 で EDCI 0.73 g (3.80 mmol) により処理した。一晩かけて、懸濁液を室温まで自然に昇温させ、10% KHSO<sub>4</sub> 水溶液に注ぎ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) で抽出した。有機相を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液および 10% NaCl 水溶液で

50

洗浄し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、蒸発させて標記化合物 0.84 g (87%) を白色の固体として得た。MS: 320.2 ( $\text{MH}^+$ )。

【0168】

B) 4 - (5 - メチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

アセトニトリル 30 ml 中の 4 - (N - アセチル - ヒドラジノカルボニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 2.00 g (6.26 mmol) の懸濁液を、室温でホスホリルクロリド 0.69 ml (7.51 mmol) により処理した。懸濁液を室温で 1 時間攪拌し、次に 2 時間還流し、蒸発させ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液中で中和した。水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x) で抽出した。有機相を乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム (EtOAc) の後に標記化合物 1.69 g (89%) を明黄色の油状物として得た。MS: 302.1 ( $\text{MH}^+$ )。

10

【0169】

C) 4 - (5 - メチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリジン

EtOAc 5 ml 中の 4 - (5 - メチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 100 mg (0.33 mmol) および Pd/C 10% 10 mg の懸濁液を、1 時間水素化した (1 atm)。反応を濾過し (Celite)、蒸発させて標記化合物 55.4 mg (99%) を白色の固体として得た。MS: 167.9 ( $\text{MH}^+$ )。

20

【0170】

中間体 43

4 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン塩酸塩

A) 4 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

THF 55 ml 中のアセトアミドオキシム 1.30 g (17.49 mmol) の溶液を、NaH (油状物中の 55%) 0.76 g (17.49 mmol) で処理し、対応する懸濁液を 45 分間室温で攪拌した。THF 15 ml に溶解したエチル 1 - tert - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - カルボキシレート 3.00 g (11.66 mmol) を加え、65 °C で 2 時間加熱した。溶液を室温に冷却し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液に注ぎ、 $\text{Et}_2\text{O}$  (3x) で抽出した。有機相を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液および 10%  $\text{KHSO}_4$  水溶液で洗浄し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、蒸発させて標記化合物 2.19 g (70%) を橙色の液体として得た。MS: 268.2 ( $\text{MH}^+$ )。

30

【0171】

B) 4 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン塩酸塩

中間体 30C について記載された手順と同様にして、4 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより標記化合物をオフホワイトの固体として得た。MS: 168.1 ( $\text{MH}^+$ )。

【0172】

中間体 44

(rac, cis) - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

A) (rac, cis) - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル塩酸塩

MeOH 25 ml 中の (1RS, 5SR) - 2 - ベンジル - 6 - オキサ - 2 - アザ - ピシクロ [3.2.1] オクタン - 7 - オン (Journal of Organic Chemistry (1996), 61(6), 2226-31) 1.09 g (5.00 mmol) の溶液を、ジオキサン中の HCl の溶液 (1.38 ml、ジオキサン中の 4M、5.50 mmol) および Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%) 109 mg で処理し、 $\text{H}_2$  雰囲気下で 2.5 時間攪拌した。濾過の後、溶液を減圧下で蒸発させ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{Et}_2\text{O}$  により沈殿させて標記化合物 0.81 g (83%) をオフホワイトの粉末として得た。MS: 160.2 ( $\text{MH}^+$ )。

40

【0173】

50

B) (rac, cis) - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 - メチルエステル

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10ml中の (rac, cis) - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル塩酸塩 0.70g (4.40mmol) およびジ - tert - ブチル - ジカルボナート 1.01g (4.62mmol) の溶液を、Et<sub>3</sub>NO. 77ml (5.50mmol) でゆっくり処理した。反応を室温で30分攪拌し、氷冷10%KHSO<sub>4</sub>水溶液に注ぎ、Et<sub>2</sub>O (3x) で抽出した。有機相を10%KHSO<sub>4</sub>水溶液および10%NaCl水溶液で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させて、標記化合物 1.09g (96%) を明黄色の油状物として得た。MS: 259.9 (MH<sup>+</sup>)。

【0174】

10

C) (rac, cis) - 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 - メチルエステル

DMF 2.5ml中の (rac, cis) - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 - メチルエステル 1.00g (3.88mmol) およびイミダゾール 0.87g (12.79mmol) の溶液を、0 に冷却し、TBDMSCl 0.64g (7.7mmol、1.1当量) で処理した。30分後、溶液を室温で1時間攪拌した。追加のTBDMSCl 0.12g (0.78mmol、1.1当量) を加え、さらに3時間攪拌した。溶液を氷水に加え、Et<sub>2</sub>O (3x) で抽出した。有機相を水および10%NaCl水溶液で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム (n - ヘプタン / EtOAc 1 : 9 ~ 1 : 4) の後に標記化合物 1.04g (72%) を無色の油状物として得た。MS: 374.3 (MH<sup>+</sup>)。

【0175】

20

D) (rac, cis) - 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

DIHALH 4.46ml (トルエン中の 1.2M、5.35mmol) を、ドライアイスで冷却した (-30) THF 15ml中の (rac, cis) - 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 - メチルエステル 1.00g (2.68mmol) の溶液に滴下した。反応を昇温し (1時間かけて0)、1.5時間維持し、冷却 (-15) し、再びDIHALH 0.45ml (トルエン中の 1.2M、0.54mmol) で処理した。2時間後、0 で反応を10%KHSO<sub>4</sub>水溶液により中和した。混合物をエーテル (3x) で抽出し、有機相を10%NaCl水溶液で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させて標記化合物 0.98g (定量的) を明黄色の口状の固体として得た。MS: 346.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0176】

30

E) (rac, cis) - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

MeOH 1mlに (rac, cis) - 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 0.16g (0.45mmol) を溶解した溶液を、0 でジオキサン中のHClの溶液 (1.12ml、ジオキサン中の4M) で処理し、0 で30分間攪拌した。次に反応を濃縮乾固し、トルエンで再蒸発させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / Et<sub>2</sub>Oにより沈殿させて標記生成物 0.05g (68%) を白色の固体として得た。MS: 132.3 (MH<sup>+</sup>)。

【0177】

40

中間体 4 5

(rac, cis) - 2 - メトキシメチル - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

A) (rac, cis) - 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

中間体 3 1 Aについて記載された手順と同様にして、(rac, cis) - 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (中間体 4 4 D) より標記化合物を無色の油状物として得た。MS: 360.3 (MH<sup>+</sup>)。

50

## 【0178】

B) (rac, cis) - 2 - メトキシメチル - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

中間体 4 4 E について記載された手順と同様にして、(rac) - cis - 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより、MeOH / Et<sub>2</sub>O により沈殿させた後に標記化合物を白色の固体として得た。MS : 146.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0179】

中間体 4 6

(rac, trans) - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩。

A) (rac, cis) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

MeOH 100ml 中の (1RS, 5SR) - 2 - ベンジル - 6 - オキサ - 2 - アザ - ピシクロ [3.2.1] オクタン - 7 - オン (Journal of Organic Chemistry (1996), 61(6), 2226-31) 4.35g (20.00mmol) の溶液を、0 でジオキサン中の HCl の溶液 (5.50ml, ジオキサン中の 4M, 220mmol) で処理し、室温で 24 時間撹拌した。溶液を減圧下で蒸発させ、0.1N HCl で酸性化した水 / Et<sub>2</sub>O に分配し、Et<sub>2</sub>O (2x) で洗浄した。水相を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で塩基性化し、Et<sub>2</sub>O (3x) で抽出した。これらの有機相を 10% NaCl で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥して、蒸発させて標記化合物 4.25g (85%) を粘性の黄色の油状物として得た。MS : 250.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0180】

B) (rac, trans) - 1 - ベンジル - 4 - ホルミルオキシ - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

THF 3.1ml 中のジ - tert - ブチルアゾジカルボキシラート 1.84ml (8.00mmol) の溶液を、THF 11ml 中の (rac, cis) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル 1.00g (4.00mmol)、トリフェニルホスフィン 2.10g (8.00mmol) およびギ酸 0.30 (8.00mmol) の溶液にゆっくりと加えた (10 分かけた、発熱性!)。加えている間、反応を水浴により室温に冷却した。得られた懸濁液を室温で 16 時間撹拌し、次に希釈 10% KHSO<sub>4</sub> 水溶液に加え、Et<sub>2</sub>O (3x) で洗浄した。水相を NaHCO<sub>3</sub> で塩基性化し、Et<sub>2</sub>O (3x) で抽出した。有機相を 10% NaCl 水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させて粗成生物 0.93g を得た。フラッシュシリカゲルカラム (n - ヘプタン / EtOAc 95 / 5) により標記化合物 0.53g (47%) を明黄色の油状物として得た。MS : 278.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0181】

C) (rac, trans) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - オール

DIBALH 7.51ml (トルエン中の 1.2M, 9.01mmol) を、ドライアイスで冷却した (-30) THF 9ml 中の (rac, trans) - 1 - ベンジル - 4 - ホルミルオキシ - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル 0.50g (1.80mmol) の溶液に滴下した。反応を昇温し (1 時間かけて 0)、1 時間この温度で撹拌し、次に希釈 10% KHSO<sub>4</sub> 水溶液に加え、Et<sub>2</sub>O (3x) で洗浄した。水相を NaHCO<sub>3</sub> で塩基性化し、NaCl で飽和させ、EtOAc (3x) で抽出した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させて標記化合物 0.34g (85%) をオフホワイトの固体として得た。MS : 222.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0182】

D) (rac, trans) - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

中間体 3 5 A について記載された手順と同様にして、(rac, trans) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - オールより、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / Et<sub>2</sub>O により沈殿させた後に標記化合物を白色の粉末として得た。MS : 132.3 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0183】

10

20

30

40

50

中間体 4 7 ( rac , cis ) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

A ) ( rac , cis ) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

中間体 3 5 A について記載された手順と同様にして、( rac , cis ) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール(Helvetica Chimica Acta, Volume 87, Number 10, 2629-2661)より標記化合物を明褐色の固体として得た。MS : 1 3 2 . 3 ( M H <sup>+</sup> )。

【 0 1 8 4 】

中間体 4 8

( rac , trans ) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

A ) ( rac , trans ) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

中間体 3 5 A について記載された手順と同様にして、( rac , trans ) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール(Helvetica Chimica Acta, Volume 87, Number 10, 2629-2661)より標記化合物を橙色の固体として得た。MS : 1 3 2 . 1 6 ( M H <sup>+</sup> )。

【 0 1 8 5 】

中間体 4 9

( rac , cis ) - 4 - メトキシメチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

A ) ( rac , cis ) - 1 - ベンジル - 4 - メトキシメチル - ピペリジン - 3 - オール、( rac , cis ) - 1 - ベンジル - 3 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - メタノールおよび ( rac , cis ) - 1 - ベンジル - 3 - メトキシ - 4 - メトキシメチル - ピペリジン

THF 4 0 ml 中の ( rac , cis ) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール ( Helvetica Chimica Acta, Volume 87, Number 10, 2629-2661 ) 0 . 8 0 g ( 3 . 6 3 mmol ) の溶液を、0 でカリウム tert - ブチレート 0 . 4 5 g ( 3 . 9 9 mmol ) により処理し、1 0 分後に THF 2 0 ml 中のヨードメタン 0 . 2 5 ml ( 3 . 9 9 mmol ) によりゆっくりと処理した。一晩かけて、溶液を室温まで自然に昇温させ、Et<sub>2</sub>O / 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液の間で分配し、再び Et<sub>2</sub>O ( 2 x ) で抽出した。有機相を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させて、フラッシュ isolate NH<sub>2</sub> - カラム ( n - ヘプタン / EtOAc 9 5 : 5 ~ 4 : 1 ) での精製の後に ( rac , cis ) - 1 - ベンジル - 4 - メトキシメチル - ピペリジン - 3 - オール 0 . 3 3 g ( 3 9 % ) を明黄色の油状物 ( MS : 2 3 6 . 1 ( M H <sup>+</sup> ) 、 R f = 0 . 3 9 、シリカゲル上、n - ヘプタン / EtOAc 1 : 1 による ) として ;

( rac , cis ) - 1 - ベンジル - 3 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - メタノール 0 . 1 7 g ( 2 0 % ) を明黄色の油状物 ( MS : 2 3 6 . 1 ( M H <sup>+</sup> ) 、 R f = 0 . 1 9 、シリカゲル上、n - ヘプタン / EtOAc 1 : 1 による ) として ;

および ( rac , cis ) - 1 - ベンジル - 3 - メトキシ - 4 - メトキシメチル - ピペリジン 0 . 0 9 g ( 1 0 % ) を明黄色の油状物 ( MS : 2 5 0 . 2 ( M H <sup>+</sup> ) 、 R f = 0 . 0 2 、シリカゲル上、n - ヘプタン / EtOAc 1 : 1 による ) として得た。

【 0 1 8 6 】

B ) ( rac , cis ) - 4 - メトキシメチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

EtOH 6 ml 中の ( rac , cis ) - 1 - ベンジル - 4 - メトキシメチル - ピペリジン - 3 - オール 0 . 3 1 g ( 1 . 3 9 mmol ) の溶液を、1 N HCl 水溶液 1 . 4 3 ml および Pd / C ( 1 0 % ) 3 0 mg で処理し、2 日間 H<sub>2</sub> 雰囲気下で撹拌した。濾過の後、溶液を蒸発させ、アセトニトリルに懸濁させ、減圧下で再び蒸発させて標記化合物 0 . 2 5 g ( 定量的 ) を白色の固体として得た。MS : 1 4 6 . 3 ( M H <sup>+</sup> ) 。

【 0 1 8 7 】

中間体 5 0

( rac , cis ) - ( 3 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - メタノール塩酸塩

A ) ( rac , cis ) - ( 3 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - メタノール塩酸塩

中間体 4 9 B について記載された手順と同様にして、( rac , cis ) - 1 - ベンジル - 3 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - メタノール ( 中間体 4 9 A ) より標記化合物を明

10

20

30

40

50

黄色の油状物として得た。MS : 146.3 (MH<sup>+</sup>)。

【0188】

中間体 5 1

(rac, cis) - 3 - メトキシ - 4 - メトキシメチル - ピペリジン 塩酸塩

A) (rac, cis) - 3 - メトキシ - 4 - メトキシメチル - ピペリジン 塩酸塩

中間体 4 9 B について記載された手順と同様にして、(rac, cis) - 1 - ベンジル - 3 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル) - メタノール (中間体 4 9 A) より標記化合物を明褐色の油状物として得た。MS : 160.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0189】

中間体 5 2

(rac, cis) - 4 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール 塩酸塩

A) (rac) - 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - オキソ - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

THF 12.5 ml 中のカリウム tert - ブチレート 7.75 g (69.02 mmol) の乳白色溶液を冷却し (0 )、温度が 5 を超えないように画分に分けてエチル - N - ベンジル - 3 - オキソ - 4 - ピペリジン - カルボキシレート 塩酸塩 10.44 g (34.00 mmol) により処理した。室温で 1 時間経過した後、反応を冷却し (0 )、THF 4 ml 中のヨードメタン 5.07 ml (35.70 mmol) でゆっくりと処理した。室温で 4.5 時間経過した後、反応を冷却し (0 )、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 40 ml で中和した。水相を Et<sub>2</sub>O (3 x) で抽出した。有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させて、標記化合物 4.97 g (53%) を橙色の油状物として得た。MS : 276.1 (MH<sup>+</sup>)。

【0190】

B) (rac, cis) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オールおよび (rac, trans) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール

DIBALH 24.33 ml (トルエン中の 1.2M、29.20 mmol) を、ドライアイスで冷却した (-30 ) THF 3.7 ml 中の (rac) - 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - オキソ - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル 2.01 g (7.30 mmol) の溶液に滴下した。一晩かけて、溶液を室温まで自然に昇温させ、冷却し (0 )、で再び DIBALH 6.08 ml (トルエン中の 1.2M、7.30 mmol) で処理した。室温で 4 時間経過した後、反応を氷冷した 10% KHSO<sub>4</sub> 水溶液で中和した。混合物をエーテル (3 x) で抽出し、有機相を 10% KHSO<sub>4</sub> 水溶液および 10% NaCl 水溶液で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させて、フラッシュシリカゲルカラム (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 99 : 1 ~ 95 : 5) の後に (rac, cis) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール 0.28 g (16%) を橙色の粘性油状物、MS : 236.1 (MH<sup>+</sup>)、

(rac) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オールの cis / trans 混合物 0.20 g (12%)、

および (rac, trans) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール 0.19 g (11%) を橙色の粘性油状物、MS : 236.3 (MH<sup>+</sup>) として得た。

【0191】

C) (rac, cis) - 4 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール 塩酸塩

中間体 4 9 B について記載された手順と同様にして、MeOH 中での (rac, cis) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール (中間体 5 2 B) の水素化により、2.5 日後に標記化合物を明黄色の固体として得た。MS : 146.1 (MH<sup>+</sup>)。

【0192】

中間体 5 3

10

20

30

40

50

(rac, trans) - 4 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩  
A) (rac, trans) - 4 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

中間体 3 5 A について記載された手順と同様にして、MeOH 中での (rac, trans) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール (中間体 5 2 B) の水素化により、3 日後に標記化合物を明黄色のロウ状の固体として得た。MS : 146.1 (MH<sup>+</sup>)。

【0193】

中間体 5 4

1 - [(E) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

10

A) 1 - [(E) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

中間体 1 A について記載された手順と同様にして、(E) - 3 - クロロ - 4 - フルオロ ケイ皮酸および 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - (1H) - 1, 4 - ジアゼピン - 5 (4H) - オンより標記化合物を白色の固体として得た。MS : 297.2 (MH<sup>+</sup>, 1Cl)。

【0194】

中間体 5 5

1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

20

A) 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

中間体 1 A について記載された手順と同様にして、(E) - 4, 4 - ジフルオロ ケイ皮酸および 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - (1H) - 1, 4 - ジアゼピン - 5 (4H) - オンより標記化合物を白色の固体として得た。MS : 281.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0195】

中間体 5 6

1 - [(E) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - ((R) - 2 - オキシラニル - エチル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

30

A) 1 - [(E) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - ((R) - 2 - オキシラニル - エチル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 1 7 2 A ~ 1 7 2 C について記載された手順と同様にして、1 - [(E) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン (中間体 5 4) およびメタンスルホン酸 2 - ((R) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イル) - エチルエステルより標記化合物を桃色の油状物として得た。MS : 367.0 (MH<sup>+</sup>, 1Cl)。

【0196】

中間体 5 7

1 - [(E) - 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (4 - ヨード - ブチル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

40

A) 1 - [(E) - 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

中間体 1 A について記載された手順と同様にして、(E) - 4 - クロロ - 3 - フルオロ ケイ皮酸および 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - (1H) - 1, 4 - ジアゼピン - 5 (4H) - オンより標記化合物を白色の固体として得た。MS : 297.3 (MH<sup>+</sup>)。

【0197】

B) 1 - [(E) - 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (4 - ヨード - ブチル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 9 A および 9 B について記載された手順と同様にして、1 - [(E) - 3 - (4

50

- クロロ - 3 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オンより標記化合物を明黄色の固体として得た。MS : 478 . 8 ( MH<sup>+</sup> , 1 Cl )。

【 0 1 9 8 】

中間体 5 8

( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - オキシラニル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A ) ( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - オキシラニル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 170A について記載された手順と同様にして、1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体 5 5 ) および ( rac ) - 2 - ( 2 - プロモ - エチル ) - オキシラン ( Journal of Organic Chemistry (1969), 34(12), 4060-5 ) より標記化合物を明黄色の粘性油状物として得た。MS : 351 . 3 ( MH<sup>+</sup> )。

【 0 1 9 9 】

中間体 5 9

3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - プロピオンアルデヒド

A ) 3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - プロピオンアルデヒド

中間体 2 A および 2 B について記載された手順と同様にして、1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体 5 4 ) より標記化合物を無色のガムとして得た。MS : 353 . 2 ( MH<sup>+</sup> , 1 Cl )。

【 0 2 0 0 】

中間体 6 0

3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - プロピオンアルデヒド

A ) 3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - プロピオンアルデヒド

中間体 2 A および 2 B について記載された手順と同様にして、1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体 5 7 A ) より標記化合物を白色の固体として得た。MS : 353 . 1 ( MH<sup>+</sup> , 1 Cl )。

【 0 2 0 1 】

中間体 6 1

5 - オキソ - 4 - ( 3 - オキソ - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

A ) 5 - オキソ - 4 - ( 3 - オキソ - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

中間体 2 A および 2 B について記載された手順と同様にして、5 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより標記化合物を無色の油状物として得た。MS : 215 . 3 ( M<sup>+</sup> - tert - ブチル )。

【 0 2 0 2 】

中間体 6 2

( rac , cis ) - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール

A ) ( rac ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

AcOEt 100ml 中の 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩 5 g ( 31 . 00 mmol ) および 5 % Rh / Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 2 . 50 g の懸濁液を、水素雰囲気下、25、8 bar において 20 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、蒸発させて黄色の油状物を得た。

10

20

30

40

50

粗生成物を、DMF 30 ml中のBOC<sub>2</sub>O 8.78 g (40.00 mmol) および Hunig's 塩基 12 ml (93.00 mmol) により、氷冷下 25 時間処理した。抽出 (水/ブライン/AcOEt) および二回の結晶化 (AcOEt、MeCN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により、標記化合物を白色の固体として得た。MS: 232.0 (MH<sup>+</sup>)。

【0203】

B) (rac, cis) - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

ジオキサン 10 ml中の (rac) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 0.80 g (3.46 mmol) を、室温で 4 M HCl / ジオキサンにより 18 時間処理し、標記化合物 0.15 g (100%) を白色の固体として得た。MS: 132.2 (MH<sup>+</sup>)。

10

【0204】

中間体 63

(rac, cis) - 6 - メトキシメチル - ピペリジン - 3 - オール

A) 5 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 2 - メトキシメチル - ピリジン

メタノール 132 ml中のナトリウムメチラート 9.30 g (172 mmol) の溶液を、DMSO 130 ml中の 5 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 2 - クロロメチル - ピリジン (Australian Journal of chemistry, 1977, 30, 649) の溶液に滴下した。懸濁液を 100 で 6 時間加熱し、氷上に注ぎ、4 画分の CH<sub>3</sub>Cl で抽出した。有機相を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させ、蒸留 (Kp 0.2 mmHg、150 ~ 152 ) して標記化合物 12.80 g (91%) を得た。MS: 264.0 (MH<sup>+</sup>)。

20

【0205】

B) (rac, cis) - 6 - メトキシメチル - ピペリジン - 3 - オール

メタノール 25 ml中の 5 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 2 - メトキシメチル - ピリジン 1.00 g (3.79 mmol) および 5% Rh / Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0.20 g の懸濁液を、水素雰囲気下、50、8 barにおいて 20 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラム (AcOEt) で精製して標記化合物 0.55 g (99%、84% cis - および 16% trans - 異性体) を明黄色の油状物として得た。MS: 146.3 (MH<sup>+</sup>)。

【0206】

中間体 64

(rac, cis) - 2 - メトキシメチル - 6 - メチル - ピペリジン - 3 - オール

30

A) [ 3 - ( 4 - メトキシ - ベンジルオキシ ) - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル ] - メタノール

DMF 15 ml中の市販されている 3 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピリジンメタノール 1.39 g (10 mmol) を冷却し (0)、NaH (油状物中の 55%) 0.52 g (13.00 mmol) で処理し、30 分後に p - メトキシベンジルクロリド 1.35 ml (10.00 mmol) で処理した。懸濁液を 0 で 1 時間、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、1 M NaOH およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、シリカゲルカラム (AcOEt) で精製し、結晶化して (AcOEt / n - ヘプタン)、標記化合物 1.55 g (60%) を白色の固体として得た。MS: 260.0 (MH<sup>+</sup>)。

40

【0207】

B) 3 - ( 4 - メトキシ - ベンジルオキシ ) - 2 - メトキシメチル - 6 - メチル - ピリジン

冷 THF 10 ml (0) 中の [ 3 - ( 4 - メトキシ - ベンジルオキシ ) - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル ] - メタノール 1.55 g (6.00 mmol) を、NaH (油状物中の 55%) 0.41 g (10.30 mmol) により 30 分間処理し、次にヨードメタン 0.43 ml (6.90 mmol) を加え、黄色の懸濁液を 1 時間攪拌した。抽出 (水/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) およびクロマトグラフィー (シリカゲル、AcOEt / n - ヘプタン) により標記化合物 1.41 g (86%) を黄色の油状物として得た。MS: 274.3 (MH<sup>+</sup>)。

【0208】

50

C) (rac, cis) - 2 - メトキシメチル - 6 - メチル - ピペリジン - 3 - オール

3 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 2 - メトキシメチル - 6 - メチル - ピリジン  
を、中間体 6 3 B において記載した方法を使用して水素化し、標記化合物を白色の固体と  
して得た。MS : 160.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0209】

中間体 6 5

(rac, cis) - 6 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール

A) (rac) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル  
エステルおよび (rac, cis) - 5 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1  
- カルボン酸tert - ブチルエステル

6 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 3 - オール塩酸塩 1.50 g (9.28 mmol) を、  
中間体 6 3 B において記載した条件により水素化した。粗生成物を DMF 5 ml に溶解し、  
Hunig's 塩基 5.60 ml (32.00 mmol) および BOC<sub>2</sub>O 3.56 g (16  
.00 mmol) を加え、黄色の溶液を室温で 18 時間攪拌した。蒸発、抽出 (AcOEt /  
水 / ブライン)、およびクロマトグラフィー (シリカゲル、AcOEt / MeOH) によ  
り標記化合物である (rac) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン  
酸tert - ブチルエステル 0.35 g (15%) ; MS : 216.4 (MH<sup>+</sup>)

および (rac, cis) - 5 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボ  
ン酸tert - ブチルエステル 0.24 g (10%) MS : 232.1 (MH<sup>+</sup>) を明黄色の  
油状物として得た。

【0210】

B) (rac, cis) - 6 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

中間体 6 2 B と同様にして、(rac, cis) - 5 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル -  
ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルより標記化合物を明褐色の固体として  
得た。MS : 132.0 (MH<sup>+</sup>)。

【0211】

中間体 6 6

(rac) - 6 - メチル - ピペリジン - 3 - オール

中間体 6 2 B と同様にして、5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン  
酸tert - ブチルエステル (中間体 6 5 A) より標記化合物を明褐色の固体として得た。M  
S : 116.3 (MH<sup>+</sup>)。

【0212】

中間体 6 7

(rac) - 5 - メトキシ - ピペリジン - 2 - イル) - メタノール

中間体 6 3 B について記載された手順と同様にして、(5 - メトキシ - ピリジン - 2 -  
イル) - メタノールより標記化合物を明黄色の油状物として得た。MS : 146.3 (M  
H<sup>+</sup>)。

【0213】

中間体 6 8

4 - メトキシ - 6 - メトキシメチル - ピペリジン - 3 - オール ; 塩酸塩

4 - メトキシ - 6 - メトキシメチル - ピリジン - 3 - オール [5 - ベンジルオキシ - 4  
- クロロ - 2 - メトキシメチル - ピリジン (中間体 6 3 A) より、1) NaOMe、2)  
MCPEA、3) PdC/H<sub>2</sub> と反応させて調製した] を、中間体 6 3 B と同様にして水  
素化し、標記化合物を白色の固体として得た。MS : 176.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0214】

中間体 6 9

N - (2R, 4S, 5R) - (5 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - ピペリジン - 4 - イ  
ル) - アセトアミドおよび N - (2S, 4R, 5S) - (5 - メトキシ - 2 - メトキシメ  
チル - ピペリジン - 4 - イル) - アセトアミド

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 ml 中の 5 - メトキシ - 2 - メトキシメチル - ピリジン - 4 - イルアミ

10

20

30

40

50

ン(5-メトキシ-2-メトキシメチル-ピラン-4-オンを、100 で25%アンモニア水溶液により処理することで調製した)0.60g(2.93mmol)を、0 でアセチルクロリド0.26ml(3.65mmol)およびHunig's塩基1.25ml(7.30ml)により処理した。20分後、懸濁液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈し、10% $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて標記化合物0.71gを黄色のガムとして得た。粗生成物を中間体63Bと同様にして水素化した。クロマトグラフィー(シリカゲル、AcOEt/MeOH)および結晶化(AcOEt/n-ヘプタン)により標記化合物0.09g(11%)を白色の固体として得た。MS: 217.2(MH<sup>+</sup>)。

【0215】

10

中間体70

(rac, trans) - 6 - メチル - ピペリジン - 3 - オール

6-メチル-ピリジン-3-オール1.00g(9.16mmol)を、中間体63Bについて記載された条件下で水素化し、次にクロマトグラフィー(シリカゲル、AcOEt/MeOH)に付して、標記化合物161mg(15%)を白色の固体として得た。MS: 116.2(MH<sup>+</sup>)。

【0216】

中間体71

(rac) - 2 , 6 - ビス - メトキシメチル - ピペリジン - 3 - オール

(5-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-メタノール(2,6-ビス-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-オールから、MeCN中の臭化ベンジルおよび $\text{K}_2\text{CO}_3$ により処理して調製した、W02006100305)2.00g(8.15mmol)を、中間体64Bおよび中間体64Cと同様にして反応させて、標記化合物0.83g(74%)を黄色の油状物として得た。MS: 190.4(MH<sup>+</sup>)。

20

【0217】

中間体72

(rac) - 2 - ( 6 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - イルオキシ ) - アセトアミド  
A) 2 - ( 6 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 3 - イルオキシ ) - アセトアミド

(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イルオキシ)-酢酸メチルエステル(6-メチル-ピリジン-3-オールから: 1)クロロ-酢酸メチルエステル、2)m-クロロ-過安息香酸、および3)トリフルオロ酢酸無水物と反応させることにより調製した)1.25g(6.35mmol)を、室温で2.5時間、MeOH中の7M $\text{NH}_3$ 31mlにより処理した。懸濁液を蒸発させて、標記化合物1.19g(100%)を白色の固体として得た。MS: 183.3(MH<sup>+</sup>)。

30

【0218】

B) (rac) - 2 - ( 6 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - イルオキシ ) - アセトアミド

2-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イルオキシ)-アセトアミドを、中間体63Bについて記載されたようにして水素化し、標記化合物を黄色のガムとして得た。MS: 189.4(MH<sup>+</sup>)。

40

【0219】

中間体73

(rac) - 2 - メトキシメチル - ピペリジン - 3 - オール

中間体64について記載された手順と同様にして、2-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-オールより標記化合物を黄色の油状物として得た。MS: 146.4(MH<sup>+</sup>)。

【0220】

中間体74

(rac, trans) - 6 - メトキシメチル - ピペリジン - 3 - オール

A) (rac, cis) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸  
tert - ブチルエステルおよび

50

(rac, trans) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

中間体 6 5 A について記載された手順と同様にして、粗 (rac) - 6 - メトキシメチル - ピペリジン - 3 - オール (中間体 6 3 B) より、シリカゲルカラム (AcOEt) による分離の後に (rac, cis) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 3 4 % および (rac, trans) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 6 % を、明黄色の液体として得た。MS : 2 4 6 . 3 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 2 2 1 】

B) (rac, trans) - 6 - メトキシメチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

中間体 6 2 B について記載された手順と同様にして、(rac, trans) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより標記化合物を白色の固体として得た。MS : 1 4 6 . 4 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 2 2 2 】

中間体 7 5

(rac, cis) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

A) (rac, cis) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルおよび

(rac, cis) - 3 - ヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

2 5 % HCl 水溶液 1 . 3 ml および MeOH 1 0 ml 中の 5 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール (Jensen, Henrik Helligso; Lyngbye, Laila; Jensen, Astrid; Bols, Mikael. Chemistry--A European Journal (2002), 8(5), 1218-1226) 1 . 2 0 g ( 9 . 5 9 mmol ) の溶液を、1 2 0 、 5 0 bar で 2 0 時間 1 0 % Pd / C 0 . 6 0 g により水素化した。濾過し、そして新しい触媒により同条件下で反応させて、粗生成物を得、これを中間体 4 4 B と同様にしてジ - tert - ブチル - ジカルボナートと反応させた。シリカゲルカラム (n - ヘプタン / イソ - プロパノール 9 5 : 5 ~ 1 : 1) による精製をし、(rac, cis) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 0 . 5 0 g ( 2 7 % ) を明黄色の油状物として、MS : 2 1 6 . 2 (MH<sup>+</sup>)

そして rac - 3 - ヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 0 . 1 5 g ( 8 % ) を明黄色の油状物として得た。MS : 2 3 2 . 0 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 2 2 3 】

B) (rac, cis) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

中間体 6 2 B について記載された手順と同様にして、(rac, cis) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより標記化合物を白色の固体として得た。MS : 1 1 6 . 3 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 2 2 4 】

中間体 7 6

(rac) - 5 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

A) (rac) - 5 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

中間体 6 2 B について記載された手順と同様にして、rac - 3 - ヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより標記化合物を橙色のガムとして得た。MS : 1 3 2 . 2 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 2 2 5 】

中間体 7 7

(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 3 - メチル - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A) (rac) - 1 - ベンジル - 3 - メチル - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

アジ化ナトリウム ( 1 . 5 8 g、2 4 . 4 mmol ) を、1 - ベンジル - 3 - メチルピペリ

10

20

30

40

50

ジン - 4 - オン ( 5 . 0 0 g、2 4 . 4 mmol ) の溶液に、0 で 6 時間かけて画分に分けて加え、次に反応混合物をそのまま置いて、1 6 時間かけて室温に到達させた。次に反応混合物を、氷 / 4 0 % 水酸化ナトリウム水溶液 / 酢酸エチル上に注ぎ、有機層をブラインで洗浄し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> )、蒸発させた。n - ヘプタン / 酢酸エチル 2 : 1 ( 6 0 ml ) 中での再結晶により標記化合物 ( 2 . 5 9 g、4 9 % ) を生成した。白色の固体、MS : 2 1 9 . 3 ( M H <sup>+</sup> )。

【 0 2 2 6 】

B ) ( rac ) - 3 - メチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

エタノール ( 5 0 ml ) 中の 1 - ベンジル - 3 - メチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 1 . 8 8 g、8 . 6 2 mmol ) およびパラジウム ( 活性炭担持 1 0 % , 1 8 8 mg ) の混合物を、室温で水素雰囲気下 ( 3 bar ) において攪拌した。1 8 時間後、触媒を濾過により除去し、濾液を蒸発させて標記化合物 ( 1 . 1 2 g、9 9 % ) を得た。白色の固体、MS : m / e = 1 2 8 ( M <sup>+</sup> )。

10

【 0 2 2 7 】

C ) ( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 3 - メチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

中間体 1 A について記載された手順と同様にして、( E ) - 3 , 4 - ジクロロケイ皮酸と 3 - メチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オンより標記化合物を白色の固体として得た。MS : 3 2 7 . 2 ( M H <sup>+</sup> )。

【 0 2 2 8 】

20

中間体 7 8

( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - メチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A ) ( rac ) - 7 - メチル - 5 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

2 , 2 - ジオキソ - [ 1 , 2 , 3 ] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( W02002072584 ; 4 5 4 mg、2 . 0 3 mmol ) を、3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 酪酸エチルエステル ( 4 5 0 mg、1 . 6 9 mmol ) とカリウム tert - ブチラート ( 2 2 8 mg、2 . 0 3 mmol ) の溶液に加えた。反応混合物を室温で 7 2 時間攪拌し、5 0 でさらに 2 4 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を 1 0 % クエン酸水溶液と酢酸エチルの間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥して ( M g S O <sub>4</sub> )、蒸発させた。残留物をジクロロメタン ( 1 0 ml ) に取り、トリフルオロ酢酸 ( 2 . 5 ml ) で処理し、室温で 4 5 分間攪拌し、次に蒸発させた。残留物をメタノール ( 1 0 ml ) に溶解し、次に炭酸カリウム ( 3 . 0 8 g、2 2 . 3 mmol ) を加え、そして反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。蒸発させた後、残留物を酢酸エチルと 1 M 水酸化ナトリウム水溶液の間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥して ( M g S O <sub>4</sub> )、蒸発させた。クロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub> ; C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / M e O H / N H <sub>4</sub> O H 9 5 : 5 : 0 . 2 5 ) により標記化合物 ( 2 0 5 mg、4 6 % ) を生成した。無色のガム、MS : 2 6 3 . 2 ( M H <sup>+</sup> )。

30

【 0 2 2 9 】

B ) ( rac ) - 7 - メチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

40

エタノール ( 2 ml ) 中の 7 - メチル - 5 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル ( 2 0 1 mg、0 . 7 7 mmol ) およびパラジウム ( 活性炭担持 1 0 % , 8 0 mg ) の混合物を、室温で水素雰囲気下 ( 3 bar ) において攪拌した。2 0 時間後、濾過により触媒を除去し、濾液を蒸発させて標記化合物 ( 8 1 mg、8 2 % ) を得た。白色の固体、MS : 1 2 8 ( M <sup>+</sup> )。

【 0 2 3 0 】

C ) ( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - メチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

O - ( 7 - アゾベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート ( 3 4 3 mg、0 . 9 0 mmol ) を、N , N - ジメチル

50

ホルムアミド (1 ml) 中の 3, 4 - ジクロロケイ皮酸 (130 mg, 0.60 mmol)、7 - メチル - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン (77 mg, 0.60 mmol)、および 4 - メチルモルホリン (304 mg, 3.01 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に n - ヘプタン / 酢酸エチル 1 : 1 と水の間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥して (MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させた。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 95 : 5 : 0.25) により標記化合物 (193 mg 98%) を生成した。無色のガム、MS : 327.1 (MH<sup>+</sup>)。

【0231】

中間体 79

(R) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 2 - メチル - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

10

A) (R) - 2 - メチル - 5 - オキソ - [1, 4] ジアゼパン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

中間体 78 A について記載された手順と同様にして、3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - プロパン酸メチルエステルおよび (S) - 5 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 1207) より標記化合物を得た。無色のガム、MS : m / e = 263.1 (MH<sup>+</sup>)。

【0232】

B) (R) - 2 - メチル - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

20

中間体 78 B について記載された手順と同様にして、(R) - 2 - メチル - 5 - オキソ - [1, 4] ジアゼパン - 1 - カルボン酸ベンジルエステルより標記化合物を得た。無色のガム、MS : m / e = 128 (M<sup>+</sup>)。

【0233】

C) (R) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 2 - メチル - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

中間体 78 C について記載された手順と同様にして、(E) - 3, 4 - ジクロロケイ皮酸および (R) - 2 - メチル - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オンより標記化合物を無色のガムとして得た、MS : m / e = 327.3 (MH<sup>+</sup>)。

【0234】

中間体 80

(rac) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 6 - メチル - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

30

A) (rac) - 6 - メチル - 5 - オキソ - [1, 4] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 分散体、275 mg, 6.88 mmol) を、tert - ブチル N - (2 - アミノエチル) カルバマート (1.00 g, 6.24 mmol) の溶液に室温で加え、次に 30 分後にエチルメタクリレート (712 mg, 6.24 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間かけて攪拌し、次に酢酸エチル / n - ヘプタン 1 : 1 と水の間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥して (MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させた。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; 酢酸エチル、次に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 95 : 5 : 0.25) により標記化合物 (51 mg, 4%) を得た。白色の固体、MS : m / e = 229.4 (MH<sup>+</sup>)。

40

【0235】

B) (rac) - 6 - メチル - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン塩酸塩

6 - メチル - 5 - オキソ - [1, 4] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (42 mg, 0.18 mmol) を、塩化水素溶液 (1, 4 - ジオキサン中の 4M, 0.5 ml) に懸濁させ、室温で 4 時間攪拌し、次に揮発性物質を蒸留により除去し、標記化合物 (29 mg, 96%) を得た。無色のガム、MS : 129.1 ([M - Cl]<sup>+</sup>)。

【0236】

50

C) (rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 6 - メチル - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

中間体 78C について記載された手順と同様にして、(E) - 3, 4 - ジクロロケイ皮酸および 6 - メチル - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン塩酸塩より標記化合物を無色のガムとして得た。MS : 327.1 (MH<sup>+</sup>)。

【0237】

中間体 81

(rac) - 6 - アザ - スピロ [ 2.5 ] オクタン - 4 - オール塩酸塩

A) (rac) - 6 - アザ - スピロ [ 2.5 ] オクタン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

DCE (80 ml) 中の Et<sub>2</sub>Zn (37.5 ml、トルエン中の 1.1 M 溶液、0.04 mmol) の溶液に、0、アルゴン下でクロロヨードメタン (5.99 ml、0.08 mmol) を加えた。この混合物を 15 分間攪拌し、その後 DCE (10 ml) 中の 3 - ヒドロキシ - 4 - メチレン - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (J.Org. Chem. 2001, 66, 2487) (4.19 g、0.02 mmol) の溶液を加え、その後反応を 0 で 0.5 時間攪拌し、次にそのまま置いて室温に到達させ、さらに 1 時間攪拌した。次に、反応に飽和 NH<sub>4</sub>Cl を加えてクエンチし、分離し、有機物を乾燥して (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc : n - ヘプタン 2 : 8 ~ 1 : 1) により精製して標記生成物 (2.4 g、54%) を結晶質固体として得た。MS : 228.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0238】

B) (rac) - 6 - アザ - スピロ [ 2.5 ] オクタン - 4 - オール塩酸塩

中間体 81A (0.52 g、2 mmol) をジオキサン中の HCl (4 M) 10 ml に溶解し、10 分間攪拌した。次に反応を濃縮して、標記生成物 (0.38 g、定量的) を白色の粉末として得た。MS : 128.1 (MH<sup>+</sup>)。

【0239】

中間体 82

(+) - 6 - アザ - スピロ [ 2.5 ] オクタン - 4 - オール塩酸塩

中間体 81A を、Chiralpak AD カラム (イソプロパノール : n - ヘプタン 5 : 95) に付してキラル分離し、続いてジオキサン中の HCl により類似の脱保護を行って標記化合物を調製した。MS : 128.1 (MH<sup>+</sup>)。

【0240】

中間体 83

(-) - 6 - アザ - スピロ [ 2.5 ] オクタン - 4 - オール塩酸塩

中間体 81A を、Chiralpak AD カラム (イソプロパノール : n - ヘプタン 5 : 95) に付してキラル分離し、続いてジオキサン中の HCl により類似の脱保護を行って標記化合物を調製した。MS : 128.1 (MH<sup>+</sup>)。

【0241】

中間体 84

(rac) - 3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチル - ピペリジン塩酸塩

A) (rac) - 3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

中間体 81A (0.43 g、1.9 mmol) を、酸化白金 (0.4 g、1.9 mmol) と共に AcOH (7 ml) に溶解し、水素雰囲気下 (風船) で 2 日間攪拌した。次に反応を Hydroflow を通して濾過し、濃縮して、標記生成物 (0.41 g、94%) を油状物として得た。MS : 230.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0242】

B) (rac) - 3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチル - ピペリジン塩酸塩

中間体 84A をジオキサン中の HCl で脱保護し、標記生成物を白色の粉末として得た。MS : 130.1 (MH<sup>+</sup>)。

10

20

30

40

50

## 【0243】

## 中間体 8 5

( + , cis ) - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

A ) ( rac , trans ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

( rac , trans ) - 1 - ベンジル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール ( Tet. Lett. 2000, 5817 ) ( 13.0 g、63 mmol ) を、Pd ( OH )<sub>2</sub> / C ( 4 g ) と共に Me OH に溶解し、水素雰囲気下 ( 風船 ) で 16 時間攪拌し、その後 Boc<sub>2</sub>O ( 13.8 g、63 mmol ) を加え、反応を 1 時間攪拌し、Hyflo を通して濾過し、濃縮して、標記生成物 ( 13.3 g、98% ) を結晶質固体として得た。MS : 216.2 ( MH<sup>+</sup> )。

10

## 【0244】

B ) ( rac , cis ) - 4 - メチル - 3 - ( 4 - ニトロ - ベンゾイルオキシ ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

中間体 8 5 A ( 6.0 g、28 mmol ) を、PPh<sub>3</sub> ( 8.9 g、34 mmol )、4 - ニトロ安息香酸 ( 5.7 g、34 mmol ) と共に THF ( 40 ml ) に溶解し、0 に冷却し、その後ジイソプロピルジアザジカルボキシルート ( 6.9 g、34 mmol ) を滴下した。氷浴を除去し、反応を 16 時間攪拌しながらそのまま室温に到達させた。次に、反応をシリカゲルに直接吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( EtOAc : n - ヘプタン 2 : 8 ) により精製して、標記生成物 ( 4.0 g、40% ) を白色の固体として得た。MS : 365.2 ( MH<sup>+</sup> )。

20

## 【0245】

C ) ( rac , cis ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

中間体 8 5 B ( 5.0 g、14 mmol ) を Me OH ( 70 ml ) に溶解し、NaOH ( 4.5 ml、水中の 6N、27 mmol ) を加えた。反応を 1 時間攪拌し、その後溶媒を減圧下で除去し、残留物を水と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の間で分配し、有機物を回収し、乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濃縮して標記生成物 ( 2.6 g、87% ) を結晶質固体として得た。MS : 216.1 ( MH<sup>+</sup> )。

## 【0246】

D ) ( + , cis ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

30

中間体 8 5 C を Chiralpak AD カラム ( イソプロパノール : n - ヘプタン 5 : 95 ) で分離して、標記化合物を得た。MS : 216.1 ( MH<sup>+</sup> )。

## 【0247】

E ) ( + , cis ) - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

中間体 8 5 D をジオキサン中の HCl で脱保護して、標記化合物を白色の粉末として得た。MS : 116.2 ( MH<sup>+</sup> )。

## 【0248】

## 中間体 8 6

( - , cis ) - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

40

標記化合物を、中間体 8 5 D と同様にして調製し、続けてジオキサン中の HCl により脱保護して標記生成物を白色の粉末として得た。MS : 116.2 ( MH<sup>+</sup> )。

## 【0249】

## 中間体 8 7

( rac , trans ) - 2 - メチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

( rac , trans ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

3 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン ( 2.0 g、18 mmol ) を、アルミナ担持 Rh 5% ( 0.27 g ) と共に Me OH ( 40 ml ) に溶解し、90 bar の水素雰囲気下で 22 時間 30 に加熱した。次に反応を Hyflo を通して濾過し、Boc<sub>2</sub>O ( 4.0 g、1

50

8 mmol) を加え、そして反応を 1 時間攪拌してその後減圧下で溶媒を除いた。残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に再溶解し、10%クエン酸溶液で洗浄し、乾燥して ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc} : n\text{-ヘプタン } 3 : 7 \sim 1 : 1$ ) による精製を行い、標記生成物 (0.7 g、18%) を明黄色の液体として得た。MS : 216.1 ( $\text{MH}^+$ )。カラムより少量の (*rac, cis*) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (0.06 g、2%) も得た。MS : 216.1 ( $\text{MH}^+$ )。

【0250】

B) (*rac, trans*) - 2 - メチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

中間体 87A (0.7 g、3 mmol) を、ジオキサン中の  $\text{HCl}$  を使用して脱保護し、標記生成物 (0.45 g、91%) を白色の粉末として得た。MS : 116.1 ( $\text{MH}^+$ )。

10

【0251】

中間体 88

(*rac, cis*) - 2 - メチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

中間体 87A を作成するための反応からの副生成物 (*rac, cis*) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルを、ジオキサン中の  $\text{HCl}$  により脱保護し、標記化合物を得た。MS : 116.1 ( $\text{MH}^+$ )。

【0252】

中間体 89

(*rac, trans*) - 4 - フルオロ - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

A) (*rac, trans*) - 4 - フルオロ - ピペリジン - 3 - オール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

20

(*rac*) - 7 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [4.1.0]ヘプタン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (Heter. 1994, 39, 163) (2.0 g、10 mmol) を、DCE (1.5 ml) およびトリエチルアミン・三フッ酸塩 (1.6 g、10 mmol) の混合物に溶解し、80 に 12 時間過熱し、その後反応を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$ 、次に飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  で洗浄し、乾燥して ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc} : n\text{-ヘプタン } 3 : 7$ ) による精製を行って、標記化合物 (1.5 g、66%) を黄色の液体として得た。MS : 220.1 ( $\text{MH}^+$ )。位置異性体 (*rac, trans*) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (0.26 g、12%) も黄色の油状物として得た。MS : 220.1 ( $\text{MH}^+$ )。

30

【0253】

B) (*rac, trans*) - 4 - フルオロ - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

中間体 89A (0.5 g、2 mmol) を、ジオキサン中の  $\text{HCl}$  により脱保護して、標記生成物 (0.34 g、95%) を白色の粉末として得た。MS : 120.1 ( $\text{MH}^+$ )。

【0254】

中間体 90

(*rac, trans*) - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

中間体 89A を作成するための反応からの副生成物 (*rac, trans*) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルを、ジオキサン中の  $\text{HCl}$  により脱保護し、標記化合物を得た。MS : 120.1 ( $\text{MH}^+$ )。

40

【0255】

中間体 91

(*rac*) - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

A) 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピリジン (0.98 g、9 mmol) を  $\text{AcOH}$  (50 ml) に溶解し、 $\text{Pt}_2\text{O}$  (0.10 g) を加えた。水素圧 100 bar の下、混合物を 20 時間 100 に加熱した。次に反応を、Hyflo を通して濾過して濃縮した。残留物を  $\text{CH}_2$

50

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) に溶解し、そして Et<sub>3</sub>N (2.75 ml, 20 mmol) および Boc<sub>2</sub>O (2.2 g, 10 mmol) を加え、それから混合物を 1 時間攪拌した。次に反応を 10% クエン酸溶液で洗浄し、乾燥して (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc : n-ヘプタン 3 : 7) により精製して、標記生成物 (0.63 g, 33%) を、ジアステレオマーの 3 : 1 混合物 (cis : trans) である無色の油状物として得た。MS : 216.1 (MH<sup>+</sup>)。

【0256】

B) (rac) - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

中間体 91A を、ジオキサン中の HCl により脱保護し、標記生成物を白色の粉末として得た。MS : 116.1 (MH<sup>+</sup>)。

【0257】

中間体 92

4 - [ 3 - ( ( - ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 6 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン 二塩酸塩

A) 4 - [ 3 - ( ( - ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 6 - イル ) - プロピル ] - 5 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

5 - オキソ - 4 - ( 3 - オキソ - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (中間体 61) (0.19 g, 0.7 mmol) を、DCE : EtOH (1 : 1, 6 ml) 中の ( - ) - 6 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 4 - オール塩酸塩 (中間体 83) (0.12 g, 0.7 mmol)、AcOH (0.18 ml) およびピリジン - ボラン錯体 (0.18 ml, ピリジン中の 8M, 1.4 mmol) と 20 分間反応させた。次に反応を濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に再溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH 8 : 2) により精製し、標記生成物 (0.25 g, 91%) をガムとして得た。MS : 382.4 (MH<sup>+</sup>)。

【0258】

B) 4 - [ 3 - ( ( - ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ - 6 - イル ) - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン 二塩酸塩

中間体 92A をジオキサン中の HCl により脱保護して、標記生成物を白色の粉末として得た。MS : 282.3 (MH<sup>+</sup>)。

【0259】

中間体 93

(rac, cis) - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

A) 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル  
3 - フルオロ - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (Chem. Europ. J. 2005, 5, 1579) (1.0 g, 5 mmol) を MeOH (5 ml) に溶解し、0 に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (0.2 g, 5 mmol) を画分に分けてに加えた。反応をそのまま置いて室温に到達させ、一晩攪拌し、その後溶媒を減圧下で除去し、残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に再溶解し、水で洗浄し、乾燥して (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc : n-ヘプタン 3 : 7 ~ 1 : 1) により精製し、標記化合物 (0.67 g, 67%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 1.19 - 1.68 (1H, m), 2.80 - 3.0 (1H, m), 3.06 - 3.17 (1H, m), 3.59 - 3.70 (2H, m), 3.90 - 3.97 (1H, m), 4.55 (1H, dt, J 5.2, 4 Hz)。

【0260】

B) (rac, cis) - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

中間体 93A をジオキサン中の HCl により脱保護して、標記化合物を白色の粉末として得た。MS : 120.1 (MH<sup>+</sup>)。

【0261】

10

20

30

40

50

中間体 9 4

(rac) - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - オール

A) (rac) - 1 - ベンジル - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - オール

1 - ベンジル - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - オン (2.0 g、10 mmol) を MeOH (10 ml) に溶解し、0 に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (0.2 g、5 mmol) を画分に分けて加えた。反応をそのまま置いて室温に到達させ、一晚攪拌し、その後溶媒を減圧下で除去し、残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に再溶解し、水で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、標記化合物 (2.1 g、定量的) をジアステレオマーの 3 : 1 混合物 (trans : cis) であるガムとして得た。MS : 206.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0262】

10

B) (rac) - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - オール

中間体 9 4 A (0.93 g) を EtOH (10 ml) に溶解し、そして Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0.2 g) およびシクロヘキセン (2 ml) を加えた。反応を 16 時間加熱還流し、その後 Hyflo を通して濾過し、濃縮して、標記生成物 (0.52 g、定量的) を褐色の油状物として得た。MS : 116.1 (MH<sup>+</sup>)。

【0263】

中間体 9 5

(rac, trans) - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

A) (rac, trans) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

20

1 - ベンジル - 5 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン (Tet. Lett. 1998, 39, 5417) (7.7 g、41 mmol) を THF (100 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (2.6 g、69 mmol) を加えた。混合物を 0 に冷却し、ボロントリフルオライドエーテラート (6.2 ml、49 mmol) を加え、反応をそのまま置いて室温に到達させ、続いて 1 時間攪拌した。反応を再び 0 に冷却し、少量の水を加えて残存するボランをクエンチし、次に水 (100 ml) 中のオキソン (42.6 g、69 mmol) の懸濁液を加え、再度反応をそのまま置いて室温に到達させた (1 時間)。反応を濾過し、EtOAc で抽出し、水相に固体 NaOH を加えて塩基性化し、次に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で再抽出し、乾燥して (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗残留物 (5.2 g) を再び MeOH に溶解し、Pd(OH)<sub>2</sub>/C を加え、反応を水素雰囲気下 (風船) で 16 時間攪拌し、その後 Boc<sub>2</sub>O (5.5 g、25 mmol) を加え、反応を 1 時間攪拌し、次に Hyflo を通して濾過して、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc : n - ヘプタン 4 : 6) により精製して、標記生成物 (2.1 g、39%) を無色のガムとして得た。MS : 216.2 (MH<sup>+</sup>)。

30

【0264】

B) (rac, trans) - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

中間体 9 5 A をジオキサン中の HCl により脱保護して、標記生成物を白色の粉末として得た。MS : 116.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0265】

中間体 9 6

40

(rac, cis) - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

A) (rac, cis) - 3 - メチル - 4 - (4 - ニトロ - ベンゾイルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

中間体 9 5 A (0.6 g、3 mmol) を、中間体 8 5 B と同様にして 4 - ニトロ安息香酸エステルに変換して、標記生成物 (0.9 g、90%) を白色の固体として得た。MS : 365.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0266】

B) (rac, cis) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

中間体 9 6 A (0.86 g、2 mmol) を中間体 8 5 C と同様にしてけん化して、標記生

50

成物 ( 0 . 5 g、98% ) を無色の油状物として得た。MS : 216 . 4 ( MH<sup>+</sup> )。

【0267】

C) (rac, cis) - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

中間体 96B をジオキサン中の HCl により脱保護して、標記生成物を白色の粉末として得た。MS : 116 . 1 ( MH<sup>+</sup> )。

【0268】

中間体 97

(rac) - 3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - オール

A) (rac) - 1 - ベンジル - 3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - オール

1 - ベンジル - 3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - オン (WO 01/00577 A2) ( 5 . 0 g、23mmol ) を MeOH ( 25ml ) に溶解し、0 に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム ( 1 . 0 g、25mmol ) を画分に分けて加えた。反応をそのまま置いて室温に到達させ、一晚攪拌し、その後溶媒を減圧下で除去し、残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に再溶解し、水で洗浄し、乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濃縮して標記化合物 ( 4 . 9 g、97% ) を得た。MS : 220 . 4 ( MH<sup>+</sup> )。

【0269】

B) (rac) - 3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - オール

中間体 97A ( 4 . 9 g ) を EtOH ( 50ml ) に溶解し、そして Pd(OH)<sub>2</sub>/C ( 0 . 3 g ) およびシクロヘキセン ( 6ml ) を加えた。反応を 16 時間加熱還流し、その後 Hydro を通して濾過し、濃縮して、標記生成物 ( 0 . 5 g、定量的 ) を白色の結晶質固体として得た。MS : 130 . 1 ( MH<sup>+</sup> )。

【0270】

中間体 98

(rac) - 5 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 8 - オール

A) 8 - オキシ - 5 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 5 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

4 - オキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 1 . 0 g、5mmol ) を、tBuOK ( 1 . 1 g、10mmol ) と共に tBuOH ( 10ml ) に溶解し、15 分間攪拌し、次にヨウ化 ( 2 - クロロ - エチル ) - ジメチル - スルホニウム ( Tet. Lett. 1984, 25, 5501 ) ( 1 . 1 g、5mmol ) を 1 時間かけて画分に分けて加えた。反応を 16 時間攪拌し、その後水と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の間で分配し、有機物を回収し、乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濃縮した。フッシュカラムクロマトグラフィー ( EtOAc : n - ヘプタン 1 : 9 ~ 3 : 7 ) により標記生成物 ( 0 . 2 g、19% ) を無色の油状物として得た。MS : 130 . 1 ( MH<sup>+</sup> )。

【0271】

B) (rac) - 8 - ヒドロキシ - 5 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 5 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

中間体 98A ( 0 . 2 g、1mmol ) を MeOH ( 5ml ) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 04 g、1mmol ) を加えた。反応を 1 時間攪拌し、濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と水の間で分配し、有機物を回収し、乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー ( EtOAc : n - ヘプタン 3 : 7 ~ 1 : 1 ) により標記生成物 ( 0 . 15 g、68% ) を無色のガムとして得た。MS : 228 . 1 ( MH<sup>+</sup> )。

【0272】

C) (rac) - 5 - アザ - スピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 8 - オール

中間体 98B をジオキサン中の HCl により脱保護して、標記生成物を白色の粉末として得た。MS : 128 . 1 ( MH<sup>+</sup> )。

【0273】

中間体 99

1 - [ (E) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 4 - ヨード - ブチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

10

20

30

40

50

A) 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 4 - ヨード - プチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 9 A および 9 B について記載された手順と同様にして、1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体 5 4 ) より標記化合物を黄色の泡状物として得た。MS : 478 . 9 ( MH<sup>+</sup> )。

【 0 2 7 4 】

中間体 1 0 0

( rac , trans ) - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

中間体 8 5 B、( rac , trans ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステルより、ジオキサン中の HCl により脱保護して標記化合物を得た。MS : 116 . 2 ( MH<sup>+</sup> )。

【 0 2 7 5 】

中間体 1 0 1

( rac ) - 3 - メチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

標記化合物を中間体 1 6 と同様にして調製した。MS : 116 . 2 ( MH<sup>+</sup> )。

【 0 2 7 6 】

中間体 1 0 2

1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザ - スピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 3 - オン

標記化合物を J. Med. Chem. 1983, 26, 6, 855 に記載されているようにして調製した。

【 0 2 7 7 】

実施例 1

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A) 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

中間体 4 A について記載された手順と同様にして、1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体 3 A ) および 1 - ( 2 - クロロ - エチル ) - ピロリジンより標記化合物をオフホワイトの粉末として得た。MS : 376 . 5 ( MH<sup>+</sup> , Cl )。

【 0 2 7 8 】

実施例 2

4 - [ 2 - ( 4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル ) - エチル ] - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A) 4 - [ 2 - ( 4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル ) - エチル ] - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

中間体 4 A について記載された手順と同様にして、1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体 3 A ) および 1 - [ 4 - ( 2 - クロロ - エチル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - エタノンより標記化合物をオフホワイトの泡状物として得た。MS : 433 . 2 ( MH<sup>+</sup> , Cl )。

【 0 2 7 9 】

実施例 3

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A) 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

中間体 4 A について記載された手順と同様にして、1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体 1 A ) および 1 - ( 2 - クロロ - エチル ) - ピペリジンより標記化合物を白色の固体として得た。MS : 424 . 1 ( MH<sup>+</sup> , 2 Cl )。

10

20

30

40

50

## 【0280】

## 実施例4

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A ) 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

中間体4Aについて記載された手順と同様にして、1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体1A ) および1 - ( 3 - クロロ - プロピル ) - ピペリジンより標記化合物を明黄色の固体として得た。MS : 438 . 1 ( MH<sup>+</sup> , 2Cl )。

10

## 【0281】

## 実施例5

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A ) { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - 酢酸エチルエステル

DMF 80ml中の1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体3A ) 4 . 33 g ( 15 . 53mmol ) の溶液を、0 で2画分に分けたNaH ( 油状物中の55% ) 0 . 75 g ( 17 . 09mmol ) により処理し、30分後にDMF 1ml中のブromo - 酢酸エチルエステル1 . 89ml ( 17 . 09mmol ) により処理した。反応を室温で5時間攪拌し、冷却し( 0 )、再びNaH ( 油状物中の55% ) 0 . 20 g ( 4 . 66mmol ) により処理し、20分後にブromo酢酸エチルエステル0 . 34ml ( 3 . 11mmol ) により処理した。反応を一晩かけて室温に昇温し、冷却し、冷10% KHSO<sub>4</sub>水溶液で中和し、Et<sub>2</sub>O ( 3x ) で抽出した。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液と10% NaCl水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム ( EtOAc / n - ヘプタン 1 : 1 ~ 9 : 1 ) で精製して、標記化合物2 . 92 g ( 52% ) を明黄色の粘性油状物として得た。MS : 365 . 0 ( MH<sup>+</sup> , Cl )。

20

## 【0282】

B ) 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

30

エタノール30ml中の{ 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - 酢酸エチルエステル2 . 16 g ( 5 . 91mmol ) の溶液を、0 で20分間かけてエタノール30ml中の水素化ホウ素ナトリウム0 . 45 g ( 11 . 81mmol ) により処理した。反応を室温で21時間攪拌し、冷却( 0 ) し、再び水素化ホウ素ナトリウム0 . 45 g ( 11 . 81mmol ) により処理した。22時間後、室温で反応を冷10% KHSO<sub>4</sub>水溶液で中和し、EtOAc ( 3x ) で抽出した。有機層を10% NaCl水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム ( EtOAc、そして次にEtOAc / EtOH 1 ~ 7 . 5% ) で精製して、標記化合物1 . 50 g ( 79% ) を明白色の泡状物として得た。MS : 323 . 1 ( MH<sup>+</sup> , Cl )。

40

## 【0283】

C ) 4 - ( 2 - クロロ - エチル ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

氷冷したジクロロメタン35ml中の1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン2 . 13 g ( 3 . 50mmol ) およびEt<sub>3</sub>NO . 73ml ( 5 . 25mmol ) の溶液に、メタンスルホニルクロリド0 . 29ml ( 3 . 68mmol ) を、攪拌下、5分以内で、温度を0 に保ちながら加えた。反応を室温で1時間45分攪拌した。水を加え、5分後に反応をエーテルと飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液の間で分配した。水相を再びエーテル ( 2x ) で抽出し、有

50

機相を10% NaCl水溶液で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して標記化合物1.22g(87%)を黄色の粘性油状物として得た。MS: 341.0(MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0284】

D) 1 - [(E) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

DMA 1.3ml中の4 - (2 - クロロ - エチル) - 1 - [(E) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン0.085g(0.25mmol)の溶液を、モルホリン0.04ml(0.50mmol)で処理し、室温で8時間攪拌し、NaIの結晶を加えて、40時間攪拌を続けた。反応を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液/EtOAc(3x)で抽出した。有機層を10% NaCl水溶液で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して蒸発させた。カートリッジ(Si - アミン、70ml、20g(EtOAc))により精製して、標記化合物0.008g(8%)をオフホワイトの粘性油状物として得た。MS: 392.0(MH<sup>+</sup>, Cl)。

【0285】

実施例6

1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

A) 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - プロピル] - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

実施例5Aについて記載された手順と同様にして、1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン(中間体1A)および2 - (3 - プロモ - プロボキシ) - テトラヒドロ - ピランより標記化合物を白色の固体として得た。MS: 455.3(MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0286】

B) 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

メタノール6ml中の1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - プロピル] - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン1.30g(2.85mmol)の溶液を、4 - トルエンスルホン酸ピリジニウム0.22g(0.86mmol)で処理し、55℃で30分間攪拌した。反応を冷却し、10% KHSO<sub>4</sub>水溶液/Et<sub>2</sub>O(3x)で抽出した。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液と10% NaCl水溶液で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させ、結晶化(Et<sub>2</sub>O)の後に標記化合物0.98g(92%)を白色の固体として得た。MS: 371.0(MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0287】

C) メタンスルホン酸 3 - { 4 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 7 - オキソ - [1, 4]ジアゼパン - 1 - イル } - プロピルエステル

実施例5Cについて記載された手順と同様にして、1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オンおよびメタンスルホンクロリドより粗標記化合物を白色の泡状物として、メシル化物を主体とし、いくつかの塩化物を含む混合物として得た。MS: 448.2(M<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0288】

D) 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (3 - ヨード - プロピル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

2 - ブタノン20ml中の粗メタンスルホン酸 3 - { 4 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 7 - オキソ - [1, 4]ジアゼパン - 1 - イル } - プロピルエステル0.50g(1.11mmol)の溶液を、ヨウ化ナトリウム0.33g(

10

20

30

40

50

2.23 mmol) で処理し、95 で30分攪拌した。反応を冷却し、蒸発させ、ジクロロメタン/Et<sub>2</sub>O (1:3) 60 mlに懸濁させ、濾過して有機溶媒を廃棄した。次に、残留物を再びジクロロメタンで洗浄し、蒸発の後に標記化合物0.27 g (51%) を白色の固体として得た。MS: 481.0 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0289】

E) 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

実施例5Dについて記載された手順と同様にして、1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (3 - ヨード - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オンおよびモルホリン (追加のヨウ化ナトリウム無し) より、フラッシュシリカゲルカラム (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 99:1~96:4) 精製の後に標記化合物を明黄色の粘性油状物として得た。MS: 440.2 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0290】

実施例7

1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

A) 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

中間体1Aについて記載された手順と同様にして、(E) - 3, 4 - ジフルオロケイ皮酸および4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン - 二塩酸塩 (中間体4B, 4当量のEt<sub>3</sub>Nと共にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中で懸濁される) より、カートリッジ (Si - アミン, 70 ml, 20 g (EtOAc)) での精製の後に標記化合物を白色の粉末として得た。MS: 406.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0291】

実施例8

4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - 1 - [(E) - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

A) 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - 1 - [(E) - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

中間体1Aについて記載された手順と同様にして、(E) - 3 - (トリフルオロメチル) ケイ皮酸および4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン - 二塩酸塩 (中間体4B, 4当量のEt<sub>3</sub>Nと共にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中で懸濁される) より、カートリッジ (Si - アミン, 70 ml, 20 g (EtOAc)) での精製の後に標記化合物を明黄色の粘性油状物として得た。MS: 438.4 (MH<sup>+</sup>)。

【0292】

実施例9

1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブチル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

A) 4 - (4 - クロロ - ブチル) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

実施例5Aについて記載された手順と同様にして、1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン (中間体1A) および1 - クロロ - 4 - ヨードブタンより標記化合物を橙色の固体として得た。MS: 403.2 (MH<sup>+</sup>, 3Cl)。

【0293】

B) 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (4 - ヨード - ブチル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

実施例6Dについて記載された手順と同様にして、4 - (4 - クロロ - ブチル) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オンおよびヨウ化ナトリウムを90 で26時間攪拌し、標記化合物を橙色の泡

10

20

30

40

50

状物として得た。MS : 495.0 (MH<sup>+</sup>, 2Cl<sup>-</sup>)。

【0294】

C) 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブチル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

実施例5Dについて記載された手順と同様にして、1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (4 - ヨード - ブチル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オンおよびピペリジン(追加のヨウ化ナトリウム無し)より標記化合物を白色の粉末として得た。MS : 452.2 (MH<sup>+</sup>, 2Cl<sup>-</sup>)。

【0295】

実施例10

1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - {4 - [メチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミノ] - ブチル} - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

A) 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - {4 - [メチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミノ] - ブチル} - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

DMA3.1ml中の1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (4 - ヨード - ブチル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン(実施例9B)0.100g(0.20mmol)の溶液を、トルエン1ml中の遊離メチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミン[メチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミン塩酸塩0.035g(0.22mmol)]を0.5N NaOH 0.8mlに溶解し、トルエン(2ml)で抽出した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。]で処理し、室温で22時間攪拌し、Et<sub>3</sub>N 0.06ml(0.40mmol)を加え、50 で18時間攪拌し続けた。再びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1ml中のメチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミン[メチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミン塩酸塩0.035g(0.22mmol)]を10% NaCl水溶液0.5ml / 1N NaOH 0.4mlに溶解し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1ml)で抽出した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。]を加え、50 で9時間加熱した。反応を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 / Et<sub>2</sub>O(3x)で抽出した。有機相を10% NaCl水溶液で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して蒸発させた。カートリッジ(Si - アミン, 70ml, 20g(n - ヘプタン / EtOAc 1 : 4 ~ 1 : 9))により精製して、標記化合物0.004g(4%)を明黄色の半固体として得た。MS : 482.3 (MH<sup>+</sup>, 2Cl<sup>-</sup>)。

【0296】

実施例11

1 - [(E) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

A) 1 - [(E) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3ml中の4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン - 二塩酸塩(中間体4B)0.099g(0.32mmol)および(E) - 3 - クロロ - 4 - フルオロケイ皮酸0.077g(0.38mmol)の懸濁液を、室温でEt<sub>3</sub>N 0.09ml(0.64mmol)により処理し、冷却し(0)、N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミド0.085g(0.41mmol)で処理した。反応を一晩かけて室温に昇温し、次にEtOAc(x3) / 飽和NaHCO<sub>3</sub>の間で分配した。有機相を10% NaCl水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させて、カートリッジ(Si - アミン, 70ml, 20g(n - ヘプタン / EtOAc 9 : 1))での精製の後に標記化合物0.075g(64%)を白色の固体として得た。MS : 422.1 (MH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>)。

【0297】

実施例12

10

20

30

40

50

1 - [ ( E ) - 3 - ( 5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A ) ( E ) - 3 - ( 5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル ) - アクリル酸メチルエステル

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 20 ml ) 中の ( 5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル ) - メタノール ( 1 . 8 g , 10 mmol ) の溶液に、二酸化マンガン ( 4 . 4 g , 50 mmol ) を加えた。反応を 16 時間攪拌し、その後 Hyflo パッドを通して濾過し、新鮮な二酸化マンガン ( 1 . 8 g , 20 mmol ) の画分を加え、反応をさらに 4 時間攪拌した。二酸化マンガン、Hyflo を通す濾過により除去し、反応を濃縮して、粗 5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - カルバルデヒド ( 1 . 4 g , 81 % ) を得た。次にこれをトルエン ( 20 ml ) に溶解し、(メトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホラン ( 4 . 1 g , 12 mmol ) を加え、混合物を 1 時間加熱還流し、その混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、シリカゲルを加えて混合物を濃縮乾固した。次に吸着された生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( EtOAc : ヘプタン 1 : 1 ) により精製し、標記化合物 ( 1 . 5 g , 81 % ) を白色の固体として調製した。MS : 232 . 0 ( MH<sup>+</sup> , 2 Cl ) 。

【 0298 】

B ) ( E ) - 3 - ( 5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル ) - アクリル酸

( E ) - 3 - ( 5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル ) - アクリル酸メチルエステル ( 1 . 54 g , 7 mmol ) を MeOH ( 20 ml ) に懸濁させ、水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 . 1 ml , 6 M , 7 mmol ) を加えた。混合物を 20 分加熱還流し、その後反応を濃縮し、残留物を水に取り、1 M HCl を加えて pH を 1 に調整した。生成物を濾過により単離し、標記化合物 ( 1 . 11 g , 77 % ) を白色の固体として得た。MS : 216 . 0 ( M - H<sup>-</sup> , 2 Cl ) 。

【 0299 】

C ) ( E ) - 3 - ( 5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

DMF ( 1 ml ) 中の ( E ) - 3 - ( 5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル ) - アクリル酸 ( 26 mg , 0 . 12 mmol ) 、 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン - 二塩酸塩 ( 中間体 4 ) ( 24 mg , 0 . 1 mmol ) 、 O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート ( 46 mg , 0 . 12 mmol ) の懸濁液に、Et<sub>3</sub>N ( 21 μl , 0 . 15 mmol ) を加え、混合物を 1 時間振とうした。次に反応を分取 HPLC により直接精製して、標記生成物 ( 14 mg , 32 % ) を白色の粉末として得た。MS : 439 . 4 ( MH<sup>+</sup> , 2 Cl ) 。

【 0300 】

#### 実施例 13

1 - [ ( E ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A ) 1 - [ ( E ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

中間体 1 A について記載された手順と同様にして、4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン - 二塩酸塩 ( 中間体 4 B ) および ( E ) - 4 - クロロ - 3 - フルオロケイ皮酸より、EtOAc ( × 3 ) / 飽和 NaHCO<sub>3</sub> による処理および沈殿 ( n - ペンタン ) を行った後、標記化合物をオフホワイトの固体として得た。MS : 422 . 2 ( MH<sup>+</sup> , Cl ) 。

【 0301 】

#### 実施例 14 ~ 26

##### 実施例 14 ~ 26 の一般手順

DMF ( 0 . 5 ml ) 中の CDI ( 0 . 016 g , 0 . 1 mmol ) の溶液を、適切なケイ皮酸 ( 0 . 1 mmol ) に加え、溶液を 1 時間振とうし、その後 DMF ( 0 . 5 ml ) 中の 4 - (

10

20

30

40

50

2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン - 二塩酸塩 ( 中間体 5 ) ( 0 . 0 2 7 g , 0 . 1 mmol ) 、 E t <sub>3</sub> N ( 2 8 ul , 0 . 2 mmol ) の溶液を加え、16時間振とうを続けた。次に反応を分取 H P L C により直接精製した。

【 0 3 0 2 】

【 表 3 】

表 1 .

実施例 番号	化合物名	ケイ皮酸	MS: (MH <sup>+</sup> )
14	4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	4 - トリフルオロメチル ケイ皮酸	410.5
15	4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	4 - メトキシケイ皮酸	372.5
16	4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	2 , 4 - ジクロロケイ皮酸	410.5
17	1 - [ ( E ) - 3 - ( 4 - ベンジルオキシ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	4 - ベンジルオキシケイ皮酸	448.6
18	1 - ( E ) - ( 3 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - アクリロイル ) - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	3 , 4 - メチレンジオキシ ケイ皮酸	386.5
19	4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	2 , 4 - ジフルオロケイ皮酸	378.5
20	1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	3 , 5 - ジフルオロケイ皮酸	378.5
21	4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - 1 - [ ( E ) - 3 - フェニル - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	ケイ皮酸	342.5

10

20

30

40

22	4-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1-[ (E)-3-(2-メトキシ-フェニル)-アクリロイル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	2-メトキシケイ皮酸	372.5	
23	4-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1-[ (E)-3-(4-フルオロ-フェニル)-アクリロイル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-フルオロケイ皮酸	360.5	
24	4-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1-[ (E)-3-(3-フルオロ-フェニル)-アクリロイル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	3-フルオロケイ皮酸	360.5	10
25	1-(E)-(3-ナフタレン-2-イル-アクリロイル)-4-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	2-ナフチルアクリル酸	392.5	
26	4-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1-[ (E)-3-(4-クロロ-フェニル)-アクリロイル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-クロロケイ皮酸	376.2	20

## 【0303】

## 実施例 27 ~ 34

## 実施例 27 ~ 34 の一般手順

DCE (0.5 ml) 中の { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - アセトアルデヒド ( 中間体 3 ) ( 0.031 g、0.1 mmol ) の溶液を、適切なアミン ( 0.1 mmol ) に加え、続いて調製したばかりのピリジン - ボラン錯体 ( 25  $\mu$ l、ピリジン中の 8 M、0.2 mmol ) の溶液および EtOH ( 0.5 ml ) 中の酢酸 ( 25  $\mu$ l ) を加えた。次に反応を一晩振とうし、濃縮し、残留物を分取 HPLC により精製した。

## 【0304】

【表 4】

表 2.

実施例 番号	化合物名	アミン	MS: (MH <sup>+</sup> )
27	1-[(E)-3-(3-クロロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-[4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール (中間体6)	522.8
28	1-[(E)-3-(3-クロロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-[4-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	1-ピペリジン-4-イル-イミダゾリジン-2-オン (中間体7)	473.8
29	1-[(E)-3-(3-クロロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-[4-(5-メチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	4-(5-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン塩酸塩 (中間体8)	470.8
30	4-[2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-エチル]-1-[(E)-3-(3-クロロフェニル)-アクリロイル]-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	4-ベンジルピペリジン	479.8
31	1-[(E)-3-(3-クロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン	481.8
32	1-[(E)-3-クロロフェニル-アクリロイル]-4-{2-[4-フェニルピペリジン-1-イル]-エチル}-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	4-フェニルピペリジン	465.8

10

20

30

40

33	1-[(E)-3-(3-クロロフェニル)アクリロイル]-4-[3-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン	483.8
34	1-[(E)-3-(3-クロロフェニル)アクリロイル]-4-{2-[4-(3-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル]}-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-(3-クロロフェニル)ピペリジン	499.8

10

## 【0305】

## 実施例35~92

## 実施例35~92の一般手順

DCE (0.5 ml) 中の 3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - プロピオンアルデヒド ( 中間体 2 ) ( 0 . 0 3 7 g 、 0 . 1 mmol ) の溶液を、適切なアミン ( 0 . 1 mmol ) に加え、続いて調製したばかりのピリジン - ボラン錯体 ( 2 5 ul 、 ピリジン中の 8 M 、 0 . 2 mmol ) の溶液および EtOH ( 0 . 5 ml ) 中の酢酸 ( 2 5 ul ) を加えた。次に反応を一晩振とうし、濃縮し、残留物を分取 HPLC により精製した。

20

## 【0306】

【表 5】

表 3.

実施例 番号	化合物名	アミン	MS: (MH <sup>+</sup> )
35	4-[3-(4-シクロプロパン カルボニル-ピペラジン-1-イル)- プロピル]-1-[ (E)-3-(3, 4- ジクロロフェニル)-アクリロイル] -[1, 4] ジアゼパン-5-オン	シクロプロピル-ピペラジン- 1-イル-メタノン	507.2
36	4-[3-(シクロペンチル-アミノ)- プロピル]-1-[ (E)-3-(3, 4- ジクロロフェニル)-アクリロイル] -[1, 4] ジアゼパン-5-オン	シクロペンチルアミン	438.2
37	4-[3-(シクロペンチル-メチル- アミノ)-プロピル]-1-[ (E)- 3-(3, 4-ジクロロフェニル)- アクリロイル]-[1, 4] ジアゼパン- 5-オン	シクロペンチル-メチル- アミン	452.2
38	(+/-)-4-[3-(ビスクロ [2, 2, 1] ヘプター-2-イルアミノ) -プロピル]-1-[ (E)-3- (3, 4-ジクロロフェニル)- アクリロイル]-[1, 4] ジアゼパン- 5-オン	(+/-)-エンド-2- ノルボニルアミン 塩酸塩	464.2
39	4-[3-(シクロヘキシル-メチル- アミノ)-プロピル]-1-[ (E)- 3-(3, 4-ジクロロフェニル)- アクリロイル]-[1, 4] ジアゼパン -5-オン	シクロヘキシル-メチル- アミン	466.2
40	1-[ (E)-3-(3, 4-ジクロロ- フェニル)-アクリロイル]-4-[3- (1, 1-ジオキソ-チオモルホリン- 4-イル)-プロピル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	チオモルホリン-1, 1- ジオキソド	488.1
41	1-[ (E)-3-(3, 4-ジクロロ- フェニル)-アクリロイル]-4-{3- [(2-メトキシ-エチル)-メチル- アミノ]-プロピル}-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(2-メトキシ-エチル)- メチル-アミン	442.2

10

20

30

40

42	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]-プロピル}-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミン	428.2	
43	4-{3-[ビス-(2-ヒドロキシエチル)-アミノ]-プロピル}-1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-エタノール	458.2	10
44	(+/-)-N-[1-(E)-{4-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-1,4]ジアゼパン-1-イル}-プロピル]-ピロリジン-3-イル]-アセトアミド	(+/-)-N-ピロリジン-3-イル-アセトアミド	481.2	
45	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-プロピル}-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-フェニル-ピペリジン	514.2	20
46	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-[1,4]ジアゼパン-5-オン	ピロリジン	424.2	
47	(S)-1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-(2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-プロピル}-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(S)-プロリノール	454.2	30
48	8-(3-{4-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-1,4]ジアゼパン-1-イル}-プロピル)-1,3,8-トリアザースピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン	1,3,8-トリアザースピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン  (中間体11)	522.2	
49	4-[(E)-3-(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-ベンジル-ピペリジン-4-オール	544.2	40

50	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-メチルピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-メチルピペリジン	452.2	
51	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-(3-チオモルホリン-4-イルプロピル)-[1,4]ジアゼパン-5-オン	チオモルホリン	456.1	10
52	(+/-)-1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(1,4]ジオキサソ-2-イルメチル-メチル-アミノ)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(1,4)-ジオキサソ-2-イル-メチルアミン	484.2	
53	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-ヒドロキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[4,4']-ピピリジニル-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-ヒドロキシ-4-ピリド-4-イル(ピペリジン)	531.2	20
54	cis/trans-1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-[メチル(4-メチルシクロヘキシル)-アミノ]-プロピル}-[1,4]ジアゼパン-5-オン	cis/trans-メチル(4-メチルシクロヘキシル)-アミン	480.3	
55	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4,4-ジフルオロピペリジン	474.2	30
56	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-[4-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピル}-[1,4]ジアゼパン-5-オン	1-ピペリジン-4-イル-イミダゾリジン-2-オン (中間体7)	522.2	
57	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-[4-(1H-ピラゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピル}-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-(1H-ピラゾール-3-イル)-ピペリジン (中間体12)	504.2	40

58	1- [(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-[4-(5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピル}-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-(5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピペリジン塩酸塩  (中間体8)	519.2	
59	1- [(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-フェニル-ピペリジン-4-オール	530.5	10
60	1-(3-{4-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-プロピル)-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニトリル	4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニトリル	539.5	
61	1- [(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-ピペリジン-4-イル-モルホリン	523.5	20
62	(+/-)-1- [(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(2-メチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(+/-)-2-メチルピペリジン	452.4	
63	1- [(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	テトラヒドロピラン-4-イルアミン	454.5	30
64	<i>cis/trans</i> -1- [(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(2-メチル-シクロヘキシルアミノ)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	<i>cis/trans</i> -2-メチルシクロヘキシルアミン	466.4	
65	<i>trans</i> -1- [(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-ヒドロキシ-4-ピペリジン-2-イル-シクロヘキシルアミノ)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	<i>trans</i> -4-アミノ-1-ピペリジン-2-イル-シクロヘキサノール  (中間体13)	545.5	40

66	trans-1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) プロピル] -[1, 4] ジアゼパン-5-オン	trans-4-アミノシクロヘキサノール	468.5	
67	4-(3-{4-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ-[1, 4] ジアゼパン-1-イル} -プロピルアミノ) -シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル	ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル	510.2	10
68	1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-{3-[ (3-ヒドロキシプロピル) -アミノ] -プロピル} -[1, 4] ジアゼパン-5-オン	3-アミノプロパン-1-オール	428.2	
69	1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[3-(4'-ヒドロキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2' H-[2, 4'] ビピリジニル-1'-イル) -プロピル] -[1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-ヒドロキシ-4-ピリド-2-イル (ピペリジン)	531.2	20
70	1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[3-(4'-ヒドロキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2' H-[3, 4'] ビピリジニル-1'-イル) -プロピル] -[1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-ヒドロキシ-4-ピリド-3-イル (ピペリジン)	531.2	30
71	(+/-) -1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) -プロピル] -[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(+/-) 3-ヒドロキシピロリジン	440.2	
72	1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[3-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イル) -プロピル] -[1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-トリフルオロメチルピペリジン	506.2	40

73	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-[1,4] ジアゼパン-5-オン	1-メタンスルホニル-ピペラジン	517.2	
74	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4] ジアゼパン-5-オン	4-フルオロ-ピペリジン	456.2	10
75	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-[1,4] ジアゼパン-5-オン	1-メチル-ピペラジン	517.2	
76	4-[3-(4-メチル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-[1,4] ジアゼパン-5-オン	4-メチル-ピペリジン-4-オール	456.2	20
77	4-(3-{4-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-プロピルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸アミド	ピペリジン-4-カルボン酸アミド	481.2	
78	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-プロピル}-[1,4] ジアゼパン-5-オン	メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミン	468.2	30
79	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4] ジアゼパン-5-オン	4-メトキシ-ピペリジン	468.3	
80	(+/-)-1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(3-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4] ジアゼパン-5-オン	3-メトキシ-ピペリジン	468.1	40

81	(+/-) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(+/-) 3-ヒドロキシ-ピペリジン	454	
82	[1- (3- {4- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ- [1, 4] ジアゼパン-1-イル} -プロピル) -ピペリジン-4-イル] -カルバミン酸エチルエステル	ピペリジン-4-イル カルバミン酸エチル	525.1	10
83	N- [1- (3- {4- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ- [1, 4] ジアゼパン-1-イル} -プロピル) -ピペリジン-4-イル] -アセトアミド	N-ピペリジン-4-イル-アセトアミド	495.1	
84	8- (3- {4- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ- [1, 4] ジアゼパン-1-イル} -プロピル) -1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ [4. 5] デカン-2-オン	1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ [4. 5] デカン-2-オン  (中間体14)	509.3	20
85	1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (4-ヒドロキシ-4-オキサゾール-2-イル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-オキサゾール-2-イル-ピペリジン-4-オール塩酸塩  (中間体15)	521.0	
86	1- (3- {4- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ- [1, 4] ジアゼパン-1-イル} -プロピル) -ピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド	ピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド	495.0	30
87	8- (3- {4- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ- [1, 4] ジアゼパン-1-イル} -プロピル) -2, 8-ジアザ-スピロ [4. 5] デカン-1, 3-ジオン	2, 8-ジアザ-スピロ [4. 5] デカン-1, 3-ジオン  (中間体17)	521.1	
88	8- (3- {4- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ- [1, 4] ジアゼパン-1-イル} -プロピル) -2, 8-ジアザ-スピロ [4. 5] デカン-3-オン	2, 8-ジアザ-スピロ [4. 5] デカン-3-オン  (中間体18)	507.4	40

89	8-(3-{4-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-プロピル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン	1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン (中間体9)	508.2
90	1-(3-{4-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-プロピル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-カルボン酸アミド	4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-カルボン酸アミド (中間体19)	497.2
91	(R)-1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(R)-3-ヒドロキシ-ピペリジン	454.2
92	(S)-1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(S)-3-ヒドロキシ-ピペリジン	454.2

10

20

## 【0307】

## 実施例93~151

## 実施例93~151の一般手順

DCE (0.5 ml) 中の 3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - アセトアルデヒド ( 中間体 3 ) ( 0 . 0 3 6 g , 0 . 1 mmol ) の溶液を、適切なアミン ( 0 . 1 mmol ) に加え、続いて調製したばかりのピリジン - ボラン錯体 ( 2 5 ul , ピリジン中の 8 M , 0 . 2 mmol ) の溶液および EtOH ( 0 . 5 ml ) 中の酢酸 ( 2 5 ul ) を加えた。次に反応を一晩振とうし、濃縮し、残留物を分取 HPLC により精製した。

30

## 【0308】

【表 6】

表 4.

実施例 番号	化合物名	アミン	MS: (MH <sup>+</sup> )
93	(S)-1-[ (E)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(2-メトキシメチルピロリジン-1-イル)-エチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(S)-2-メトキシメチルピロリジン	454.1
94	(R)-1-[ (E)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(2-メトキシメチルピロリジン-1-イル)-エチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(R)-2-メトキシメチルピロリジン	454.1
95	(R)-1-[ (E)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-エチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(R)-プロリノール	440.1
96	1-[ (E)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-エチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-フェニルピペリジン-4-オール	516.5
97	1-[ (E)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[2-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-エチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-メチルピペリジン-4-オール	454.4
98	1-[ (E)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4'-ヒドロキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2' H- [2, 4'] ビピリジニル-1'-イル)-エチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-ヒドロキシ-4-ピリド-2-イル (ピペリジン)	517.5
99	1-[ (E)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4'-ヒドロキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2' H- [3, 4'] ビピリジニル-1'-イル)-エチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-ヒドロキシ-4-ピリド-3-イル (ピペリジン)	517.5

10

20

30

40

100	1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[3-(4-ヒドロキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[4, 4']ピピリジニル-1-イル) -エチル] -[1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-ヒドロキシ-4-ピリド-4-イル (ピペリジン)	517.5	
101	1-( -3-{4-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ- [1, 4] ジアゼパン-1-イル} -エチル) -4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニトリル	4-フェニル-ピペリジン -4-カルボニトリル	525.5	10
102	(+/-) -1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[3-(2-メチル-ピペリジン-1-イル) -エチル] -[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(+/-) -2-メチルピペリジン	438.4	
103	1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) -エチル] -[1, 4] ジアゼパン-5-オン	テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミン	440.4	20
104	cis/trans-1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[3-(2-メチル-シクロヘキシルアミノ) -エチル] -[1, 4] ジアゼパン-5-オン	cis/trans-2-メチルシクロヘキシルアミン	452.4	
105	trans-1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[3-(4-ヒドロキシ-4-ピリジン-2-イル-シクロヘキシルアミノ) -エチル] -[1, 4] ジアゼパン-5-オン	trans-4-アミノ-1-ピリジン-2-イル-シクロヘキサノール  (中間体13)	531.5	30
106	trans-1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[2-(4-ヒドロキシ-シクロヘキシルアミノ) -エチル] -[1, 4] ジアゼパン-5-オン	trans-4-アミノ-シクロヘキサノール	454.4	
107	4-[3-(4-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-1-イル) -エチル] -1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -[1, 4] ジアゼパン-5-オン	シクロプロピル-ピペラジン-1-イル-メタノン	493.2	40
108	4-[3-(シクロペンチル-アミノ) -エチル] -1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -[1, 4] ジアゼパン-5-オン	シクロペンチルアミン	424.2	

109	4-[-3-(シクロペンチル-メチル-アミノ)-エチル]-1-[ (E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-[1,4] ジアゼパン-5-オン	シクロペンチル-メチル-アミン	438.1
110	(+/-)-4-[3-(ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ)エチル]-1-[ (E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-[1,4] ジアゼパン-5-オン	(+/-)-エンド-2-ノルボニルアミン塩酸塩	450.2
111	4-[3-(シクロヘキシル-メチル-アミノ)-エチル]-1-[ (E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-[1,4] ジアゼパン-5-オン	シクロヘキシル-メチル-アミン	452.1
112	1-[ (E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-4-[3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル)-エチル]-[1,4] ジアゼパン-5-オン	チオモルホリン-1,1-ジオキソ	474.0
113	1-[ (E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-4-{3-[ (2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-エチル}-[1,4] ジアゼパン-5-オン	(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミン	428.1
114	1-[ (E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-4-{3-[ (2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-エチル}-[1,4] ジアゼパン-5-オン	(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミン	414.1
115	4-{3-[ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-エチル}-1-[ (E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-[1,4] ジアゼパン-5-オン	2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エタノール	444.2
116	(+/-)-N-[1-( (E)-3-{4-[3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-エチル)-ピロリジン-3-イル]-アセトアミド	(+/-) N-ピロリジン-3-イル-アセトアミド	467.2

10

20

30

40

117	(S) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル) -エチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(S) -プロリノール	440.1	
118	8- (3- {4- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ- [1, 4] ジアゼパン-1-イル} -エチル) -1, 3, 8-トリアザ-スピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン	1, 3, 8-トリアザ-スピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン (中間体11)	508.2	10
119	4- [(E) -3- (4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) -エチル] -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-ベンジル-ピペリジン-4-オール	530.1	
120	1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (4-メチル-ピペリジン-1-イル) -エチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-メチル-ピペリジン	438.2	20
121	1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- (3-チオモルホリン-4-イル-エチル) - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	チオモルホリン	442.1	
122	1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- (2-モルホリン-4-イル-エチル) - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	モルホリン	426.1	
123	(+/-) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- ([1, 4] ジオキサン-2-イルメチル-メチル-アミノ) -エチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(1, 4) -ジオキサン-2-イル-メチルアミン	470.1	30
124	<i>cis/trans</i> -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- {3- [メチル- (4-メチル-シクロヘキシル) -アミノ] -エチル} - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	<i>cis/trans</i> -メチル- (4-メチル-シクロヘキシル) -アミン	466.3	
125	1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) -エチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	4, 4-ジフルオロ-ピペリジン	460.1	40

126	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-[4-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-[1,4]ジアゼパン-5-オン	1-ピペリジン-4-イル-イミダゾリジン-2-オン  (中間体7)	508.1
127	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-[4-(1H-ピラゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-(1H-ピラゾール-3-イル)-ピペリジン  (中間体12)	490.2
128	4-(3-{4-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-エチルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル	ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル	496.2
129	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-トリフルオロメチル-ピペリジン	492.1
130	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-フルオロ-ピペリジン	442.1
131	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	1-メチル-ピペラジン	439.2
132	4-[3-(4-メチル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-メチル-ピペリジン-4-オール	454.1
133	4-(3-{4-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-エチルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸アミド	ピペリジン-4-カルボン酸アミド	467.1
134	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-エチル}-[1,4]ジアゼパン-5-オン	メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミン	454.2

10

20

30

40

135	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-[ (3-ヒドロキシプロピル)-アミノ]-エチル}-[1,4]ジアゼパン-5-オン	3-アミノプロパン-1-オール	414.1
136	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルアミノ)-エチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	1-イソプロピルピペリジン-4-イルアミン	481.2
137	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[2-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-エチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	1-メチルピペリジン-4-イルアミン	453
138	cis/trans-1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-[ (4-メチルシクロヘキシル)-アミノ]-エチル}-[1,4]ジアゼパン-5-オン	cis/trans-4-メチルシクロヘキシルアミン	452.1
139	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-エチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	ピペリジン-4-オール	440.1
140	(+/-)-cis-1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-{2-[ (3-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-エチル}-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(+/-)-cis-(3-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル)-アミン  (中間体20)	470.1
141	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[2-( (R) -3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-エチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(R)-3-ヒドロキシピペリジン	440.2
142	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[2-( (S) -3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-エチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(S)-3-ヒドロキシピペリジン	440.2
143	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[2-( (R) -3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-エチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(R)-3-ヒドロキシピロリジン	426.1

10

20

30

40

144	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[2-( (S) -3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-エチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(S) -3-ヒドロキシピロリジン	426.1	
145	(S) -1-(2-{4-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-エチル)-ピロリジン-2-カルボン酸メチルアミド	(S) -ピロリジン-2-カルボン酸メチルアミド	467.2	10
146	(S) -1-(2-{4-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-エチル)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド	(S) -ピロリジン-2-カルボン酸アミド	453.1	
147	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[2-( (S) -3-エトキシピロリジン-1-イル)-エチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(S) -3-エトキシピロリジン	454.2	20
148	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[2-( (2S,4R) -4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-エチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(2S,4R) -4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン (中間体2 1)	456.1	
149	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[2-( (2S,4S) -4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-エチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(2S,4S) -4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン (中間体2 2)	456.1	30
150	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[2-( (2R,3S) -3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-エチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(2R,3S) -3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン	456.1	
151	(2S,3S) -1-(2-{4-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-エチル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル	(2S,3S) -3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル	484.1	40

## 【 0 3 0 9 】

## 実施例 1 5 2

( + / - ) - cis - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - { 2 - [ ( 3 - メトキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - メチル - アミノ ] - エチル } - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

(+ / -) - cis - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - { 2 - [ ( 3 - メトキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミノ ] - エチル } - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 実施例 140 ) からの粗反応混合物に、36%ホルムアルデヒド水溶液を2滴加え、混合物を1時間振とうした。次に反応を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  $\text{MeOH}$  1 : 0 ~ 8 : 2 ) により精製して、標記生成物 ( 21mg、44% ) を無色の固体として得た。MS : 484 . 1 (  $\text{MH}^+$  , 2 Cl ) 。

## 【0310】

## 実施例 153

ヨウ化 8 - ( 3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - プロピル ) - 8 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - ジアザ - 8 - アゾニア - スピロ [ 4 . 5 ] デカン

$\text{MeOH}$  ( 0 . 5 ml ) 中の 8 - ( 3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - プロピル ) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 , 4 - ジオン ( 実施例 48 ) ( 10mg、19  $\mu\text{mol}$  ) の溶液に、ヨードメタン ( 10  $\mu\text{L}$ 、95  $\mu\text{mol}$  ) を加え、反応を室温で2日間放置した。混合物を濃縮して標記生成物 ( 13mg、98% ) を白色の固体として得た。MS : 536 . 1 (  $\text{M}^+$  , 2 Cl ) 。

## 【0311】

## 実施例 154

ヨウ化 1 - ( 3 - { 4 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - プロピル ) - 1 - メチル - ピペリジニウム

$\text{MeOH}$  ( 0 . 5 ml ) 中の 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 実施例 4 ) ( 27mg、62  $\mu\text{mol}$  ) の溶液に、ヨードメタン ( 40  $\mu\text{L}$ 、620  $\mu\text{mol}$  ) を加え、反応を室温で一晩放置した。混合物を濃縮して標記生成物 ( 35mg、98% ) を白色の固体として得た。MS : 452 . 2 (  $\text{M}^+$  , 2 Cl ) 。

## 【0312】

## 実施例 155

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - ブチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A) 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - ブチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 5D について記載された手順と同様にして、1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 4 - ヨード - ブチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 実施例 9C ) およびモルホリン ( 10 当量 , 追加のヨウ化ナトリウム無し ) より標記化合物を明黄色の油状物として得た。MS : 454 . 2 (  $\text{MH}^+$  , 2 Cl ) 。

## 【0313】

## 実施例 156

1 - [ ( E ) - ( 3 - フェニル - アクリロイル ) ] - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A) 1 - [ ( E ) - ( 3 - フェニル - アクリロイル ) ] - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 11A について記載された手順と同様にして、4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン - 二塩酸塩 ( 中間体 4B ) および ( E ) - ケイ皮酸より標記化合物をオフホワイトの固体として得た。MS : 370 . 2 (  $\text{MH}^+$  ) 。

## 【0314】

## 実施例 157

1 - ( ( E ) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリロイル ) - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1

10

20

30

40

50

-イル-プロピル)- [1, 4]ジアゼパン-5-オン

A) 1 - ((E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリロイル) - 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

実施例 11 A について記載された手順と同様にして、4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン - 二塩酸塩 (中間体 4 B) および 2 - ナフチルアクリル酸より標記化合物を白色の固体として得た。MS : 420.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0315】

実施例 158

4 - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

A) { 2 - [アクリロイル - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - エチル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50.0 ml) 中のベンジルピペリドン (5 g、26 mmol)、(2 - アミノ - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (4.23 g、26 mmol) および酢酸 (2.5 ml、53 mmol) の溶液に、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (6.69 g、32 mmol) をゆっくりと加えた。加え終わってから反応を 0.5 時間撹拌した。次に飽和 NaHCO<sub>3</sub> (30 ml) を、注意深く pH が塩基性になるまで加えた。次に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 ml) 中のアクリロイルクロリド (2.3 ml、29 mmol) の溶液を加え、反応をさらに 1 時間撹拌した。次に有機層を分離し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。生成物をフラッシュ

ユカラムクロマトグラフィー (EtOAc) により単離して標記化合物 (6 g、58%) を明黄色の泡状物として得た。MS : 388.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0316】

B) 4 - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) - 5 - オキソ - [1, 4]ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

DMF (40 ml) 中の { 2 - [アクリロイル - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - エチル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (4.6 g、12 mmol) の溶液に、カリウム tert - ブトキシド (0.1 g、1 mmol) を加え、反応を 2 時間撹拌し、その後これを濃縮し、残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。生成物をフラッシュユカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH 9 : 1) により単離して、標記化合物 (3.5 g、75%) を白色の

固体として得た。MS : 388.3 (MH<sup>+</sup>)。

【0317】

C) 4 - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

4 - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) - 5 - オキソ - [1, 4]ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.5 g、4 mmol) をトリフルオロ酢酸 (10 ml) に溶解し、反応を 1 時間撹拌した。反応を濃縮乾固し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) と飽和 NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) の間で分配し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 中の (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイルクロリド (酸に対する Vilsmeyer - Heck 反応により調製した) (0.9 g、4 mmol) の溶液を滴下した。反応を 0.5 時間撹拌し、その後有機物を回収し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、標記化合物 (1.8 g、92%) を白色の固体として得た。MS : 486.9 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0318】

実施例 159

1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - [3 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

実施例 35 ~ 91 と同様にして、3 - { 4 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 7 - オキソ - [1, 4]ジアゼパン - 1 - イル} - プロピオンアルデヒド (中間体 2) をピペリジン - 4 - オールと反応させて、標記生成物を白色の固

10

20

30

40

50

体として得た。MS : 454.4 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0319】

実施例 160

1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 14 ~ 26 と同様にして、4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン - 二塩酸塩 (中間体 5) を 3, 4 - ジクロロケイ皮酸と反応させて標記化合物を白色の固体として得た。MS : 410.3 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0320】

実施例 161

1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン  
A) (rac) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 5 D について記載された手順と同様にして、1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (3 - ヨード - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オンおよび (rac) - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン (10 当量、追加のヨウ化ナトリウム無し) より、フラッシュ i s o l u t e NH<sub>2</sub> - カラム (n - ヘプタン / EtOAc 1 : 4 ~ 1 : 9、そして EtOAc) での精製の後に標記化合物を明黄色の油状物として得た。MS : 468.1 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0321】

実施例 162

1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (5 - ピペリジン - 1 - イル - ペンチル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン  
A) 4 - (5 - クロロ - ペンチル) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 5 A について記載された手順と同様にして、1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン (中間体 1 A) および 1 - クロロ - 5 - ヨードペンタンより標記化合物を黄色の油状物として得た。MS : 416.9 (MH<sup>+</sup>, 3Cl)。

【0322】

B) 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (5 - ヨード - ペンチル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 6 D について記載された手順と同様にして、4 - (5 - クロロ - ペンチル) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オンおよびヨウ化ナトリウムを 90 で 20 時間攪拌して、標記化合物を橙色の油状物として得た。MS : 509.2 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0323】

C) 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (5 - ピペリジン - 1 - イル - ペンチル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 5 D について記載された手順と同様にして、1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (5 - ヨード - ペンチル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オンおよびピペリジン (10 当量、追加のヨウ化ナトリウム無し) より、標記化合物を黄色の油状物として得た。MS : 466.2 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0324】

実施例 163

1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - ((3RS, 4SR) - 3, 4 - ジヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン塩酸塩

10

20

30

40

50

A) 4 - { 4 - [ ( 3 R S , 4 S R ) - 3 , 4 - ビス - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - ピペリジン - 1 - イル ] - ブチル } - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

DMA 2ml中の1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 4 - ヨード - ブチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 実施例 9 B ) 0 . 279 g ( 0 . 56 mmol ) の溶液を、( cis ) - ( rac ) - 3 , 4 - ビス - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - ピペリジン ( 中間体 25 ) 0 . 195 ml ( 0 . 56 mmol ) および炭酸セシウム 0 . 184 g ( 0 . 56 mmol ) で処理した。室温で2 . 25時間経過した後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を加え、濾過して蒸発させた。カートリッジ ( Si - アミン , 50 g ( EtOAc / n - ヘプタン 4 : 1 ) ) による精製を行い、標記化合物 0 . 300 g ( 75 % ) を明褐色の泡状物として得た。MS : 712 . 6 ( MH<sup>+</sup> , 2 Cl ) 。

【 0325 】

B) 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - ( ( 3 R S , 4 S R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - ブチル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン塩酸塩

MeOH 2ml中の4 - { 4 - [ ( 3 R S , 4 S R ) - 3 , 4 - ビス - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - ピペリジン - 1 - イル ] - ブチル } - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン 0 . 100 g ( 0 . 14 mmol ) の溶液を冷却し ( 0 )、ジオキサン中の4M HCl 0 . 35 ml ( 1 . 40 mmol ) で処理し、室温で2時間攪拌した。溶液を蒸発させ、トルエンに溶解し蒸発させ ( 2 x )、標記化合物 0 . 053 g ( 73 % ) を明褐色の泡状物として得た。MS : 484 . 2 ( MH<sup>+</sup> , 2 Cl ) 。

【 0326 】

実施例 164

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - ( ( 3 R S , 4 R S ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - ブチル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン塩酸塩

A) 4 - { 4 - [ ( 3 R S , 4 R S ) - 3 , 4 - ビス - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - ピペリジン - 1 - イル ] - ブチル } - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 163 A について記載された手順と同様にして、1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 4 - ヨード - ブチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 実施例 9 B ) および ( trans ) - ( rac ) - 3 , 4 - ビス - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - ピペリジン ( 中間体 26 ) より標記化合物を無色の油状物として得た。MS : 712 . 5 ( MH<sup>+</sup> , 2 Cl ) 。

【 0327 】

B) 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - ( ( 3 R S , 4 R S ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - ブチル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン塩酸塩

実施例 163 B について記載された手順と同様にして、4 - { 4 - [ ( 3 R S , 4 R S ) - 3 , 4 - ビス - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - ピペリジン - 1 - イル ] - ブチル } - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オンより標記化合物をオフホワイトの固体として得た。MS : 484 . 4 ( MH<sup>+</sup> , 2 Cl ) 。

【 0328 】

実施例 165

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - ( ( 3 R S , 4 R S ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - ブチル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A) 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 -

( ( 3 R S , 4 R S ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - ブチル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - ( ( 3 R S , 4 R S ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - ブチル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン 0 . 0 2 5 g ( 0 . 0 5 m m o l ) を E t O A c に溶解し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。水相を E t O A c ( 2 x ) で抽出し、有機相を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させて標記化合物 0 . 0 1 7 g ( 7 3 % ) を無色の泡状物として得た。MS : 4 8 4 . 2 ( M H <sup>+</sup> , 2 C I ) 。

【 0 3 2 9 】

実施例 1 6 6

( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A ) ( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - オキシラニルメチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

N a H ( 油状物中の 5 5 % ) 0 . 2 9 g ( 6 . 7 1 m m o l ) を含む D M F 3 0 m l 中の 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体 1 A ) 1 . 5 0 g ( 4 . 7 9 m m o l ) の溶液を、0 で 3 0 分 攪拌し、次に D M F 1 5 m l 中の 2 - プロモメチル - オキシラン 0 . 4 7 m l ( 5 . 7 5 m m o l ) によりゆっくりと処理した。0 で 3 . 5 時間経過した後、反応を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 / E t O A c ( 3 x ) で抽出した。有機相を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させて、粗標記化合物 2 . 7 9 g ( 定量的 ) をオフホワイトの半固体として得て、これをそのまま次のステップで使用した。MS : 3 6 8 . 9 ( M H <sup>+</sup> , 2 C I ) 。

【 0 3 3 0 】

B ) ( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

D M A O . 3 m l 中の ( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - オキシラニルメチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン 0 . 3 0 g ( 0 . 8 1 m m o l ) の溶液をピペリジン 0 . 1 9 m l ( 1 . 2 2 m m o l ) および炭酸セシウム 0 . 2 6 5 g ( 0 . 8 1 m m o l ) で処理した。反応を室温で一晩攪拌し、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> を加え、濾過して蒸発させた。結晶化 ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / E t <sub>2</sub> O ) により標記化合物 0 . 1 6 g ( 4 3 % ) を桃色の結晶質固体として得た。MS : 4 5 4 . 2 ( M H <sup>+</sup> , 2 C I ) 。

【 0 3 3 1 】

実施例 1 6 7

1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A ) 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( ( R ) - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 4 - イルメチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

T H F 2 0 0 m l 中の 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体 1 A ) ) 6 . 2 6 g ( 2 0 . 0 0 m m o l ) の溶液を、0 でカリウム tert - ブチラート 2 . 4 7 g ( 2 2 . 0 0 m m o l ) により処理し、1 0 分後にトルエン - 4 - スルホン酸 ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 4 - イルメチルエステル 5 . 7 3 ( 2 0 . 0 0 m m o l ) で処理した。反応を室温で 1 4 時間攪拌し、還流温度で 2 8 時間経て、冷却して、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 / E t <sub>2</sub> O ( 3 x ) で抽出した。有機相を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液および 1 0 % N a C l 水溶液で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> /

10

20

30

40

50

MeOH 97.5 / 2.5) で精製して、標記化合物 4.27 g (50%) をオフホワイトの粉末として得た。MS: 427.1 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

## 【0332】

B) 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

メタノール 35 ml と水 3.8 ml 中の 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - ((R) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イルメチル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン 4.16 g (9.72 mmol) の溶液を、Dowex 50WX8 (25% HCl で活性化し、中性水で洗浄した) 1.95 g で処理した。反応を還流温度で 10 時間攪拌し、冷却し、蒸発させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させて標記化合物 3.37 g (89%) を明黄色の泡状物として得た。MS: 387.1 (MH<sup>+</sup>, Cl)。

10

## 【0333】

C) 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (R) - 1 - オキシラニルメチル - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

氷冷した DMF 5.2 ml 中の 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン 0.50 g (1.30 mmol) および 2, 4, 6 - トリメチル - ピリジン 1.72 ml (13.00 mmol) の溶液を、DMF 0.3 ml 中のメタンスルホニルクロリド 0.11 ml (1.36 mmol) で処理した。反応を 0 で 2.5 時間、そして室温で 1 時間攪拌した。冷却 (0 ) した後、NaH (油状物中の 55%) 0.13 g (2.86 mmol) を加え、この温度で 16 時間反応を続けた。溶液を冷 10% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 水溶液に注ぎ、Et<sub>2</sub>O で抽出した (3x)。有機相を 10% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 水溶液 (2x)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、および 10% NaCl 水溶液で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、沈殿 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / n - ペンタン) させた後に標記化合物 0.38 g (78%) を明黄色の粉末として得た。MS: 368.9 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

20

## 【0334】

D) 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

EtOH 0.27 ml 中の 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (R) - 1 - オキシラニルメチル - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン 0.10 g (0.27 mmol) の懸濁液を、0 でピペリジン 0.04 ml (0.40 mmol) により処理した。反応を室温で 20 時間攪拌し、次に蒸発させ、トルエンに懸濁させ、再び蒸発させた。沈殿させて (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / Et<sub>2</sub>O / n - ペンタン)、標記化合物 0.10 g (84%) をオフホワイトの粉末として 90% ee で得た。MS: 454.1 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。(エナンチオマー純度は、chiralpak - ADH カラム、25 cm \* 4.6 mm、No. DL182 により、30% n - ヘプタン + 70% (EtOH + 0.01 M NH<sub>4</sub>AcOH) を溶離剤とすることで決定した。純度は、トルエン - 4 - スルホン酸 (S) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イルメチルエステルの純度に相当する)。

30

## 【0335】

## 実施例 168

1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

A) 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4] ジアゼパン - 5 - オン

(rac) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4

50

- ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 実施例 1 6 6 ) 1 3 5 mg を、 *chiralpak-ADH* カラム、 5  $\mu$ M、 2 5 cm \* 2 0 mm、 ダイセル、 Cat . - No . 1 9 3 4 5 により、 2 5 % n - ヘプタン + 7 5 % ( E t O H / M e O H 2 5 : 7 5 v / v ) を溶離剤とすることで分離した。 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 9 9 . 4 % e e ) ( 実施例 1 6 7 D ) 4 8 . 9 mg ( 3 6 % ) および 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 9 9 . 6 % e e ) 5 0 mg ( 3 7 % ) を白色の泡状物として単離した。 MS : 4 5 4 . 1 ( M H <sup>+</sup> , 2 C l ) 。 ( エナンチオマー純度は、 *chiralpak-ADH* カラム、 ダイセル、 Cat . - No . 1 9 3 2 5 、 2 5 cm \* 4 . 6 mm により、 3 5 % n - ヘプタン + 6 5 % E t O H を溶離剤とすることで決定した ) 。

10

【 0 3 3 6 】

実施例 1 6 9

( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A ) ( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - プロピル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

20

M e O H 0 . 5 ml 中の ( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - オキシラニルメチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 実施例 1 6 6 A ) 0 . 0 8 0 g ( 0 . 2 2 mmol ) の溶液を、 M e O H 0 . 5 ml 中の 4 - フルオロピペリジン塩酸塩 0 . 0 3 8 ( 0 . 2 6 mmol ) および E t <sub>3</sub> N 0 . 1 5 ml ( 1 . 0 8 mmol ) の溶液で処理した。反応を室温で 2 4 時間攪拌し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液との間で分配し、 E t <sub>2</sub> O ( 3 x ) で抽出した。有機相を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / M e O H 9 8 : 2 ) の後に標記化合物 0 . 0 0 9 9 g ( 1 0 % ) を白色の泡状物として得た。 MS : 4 7 1 . 9 ( M H <sup>+</sup> , 2 C l ) 。

【 0 3 3 7 】

30

実施例 1 7 0

( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イル - プチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A ) ( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - オキシラニル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

例えば 1 6 6 A について記載された手順と同様にして、 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体 1 A ) および ( rac ) - 2 - ( 2 - プロモ - エチル ) - オキシラン ( Journal of Organic Chemistry ( 1969 ) , 34 ( 12 ) , 4060-5 ) より、 E t O A c の代わりに E t <sub>2</sub> O を用いて抽出を行った後に標記化合物を黄色の油状物として得た。 MS : 3 8 3 . 2 ( M H <sup>+</sup> , 2 C l ) 。

40

【 0 3 3 8 】

B ) ( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イル - プチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 1 6 7 D について記載された手順と同様にして、 ( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - オキシラニル - エチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン および ピペリジン より 標記化合物を黄色の油状物として得た。 MS : 4 6 8 . 1 ( M H <sup>+</sup> , 2 C l ) 。

【 0 3 3 9 】

50

## 実施例 171

(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ヒドロキシ - 4 - (3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A) (rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ヒドロキシ - 4 - (3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 167D について記載された手順と同様にして、(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 4 - (2 - オキシラニル - エチル) - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オンおよび 3 - ヒドロキシピペリジンより標記化合物を黄色の油状物として得た。MS : 484.2 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0340】

## 実施例 172

1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 4 - ( (R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イル - ブチル ) - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A) 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 2 - ( (R) - 2, 2 - ジメチル - [ 1, 3 ] ジオキソラン - 4 - イル ) - エチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 167A について記載された手順と同様にして、1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン (中間体 1A) およびメタンスルホン酸 2 - ( (R) - 2, 2 - ジメチル - [ 1, 3 ] ジオキソラン - 4 - イル ) - エチルエステル (2 - ( (R) - 2, 2 - ジメチル - [ 1, 3 ] ジオキソラン - 4 - イル ) - エタノールおよびメタンスルホニルクロリドから調製した) より、室温での反応の後に標記化合物をオフホワイト色の泡状物として得た。MS : 441.1 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0341】

B) 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 4 - ( (R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - ブチル ) - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 167B について記載された手順と同様にして、1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 2 - ( (R) - 2, 2 - ジメチル - [ 1, 3 ] ジオキソラン - 4 - イル ) - エチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オンより、3 時間の還流の後に標記化合物を白色の泡状物として得た。MS : 401.2 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0342】

C) 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 4 - ( (R) - 2 - オキシラニル - エチル ) - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 167C について記載された手順と同様にして、1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 4 - ( (R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - ブチル ) - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オンより標記化合物をオフホワイト色の泡状物として得た。MS : 383.0 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0343】

D) 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 4 - ( (R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イル - ブチル ) - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 167D について記載された手順と同様にして、1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 4 - ( (R) - 2 - オキシラニル - エチル ) - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オンより標記化合物を白色の泡状物として 94% ee で得た。MS : 368.3 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。(エナンチオマー純度は chiralpak - ADH カラム、25 cm \* 4.6 mm、No. DL182 により、n - ヘプタン + 50% (E

10

20

30

40

50

tOH + 0.01M NH<sub>4</sub>AcOH)を溶離剤として決定した。純度は、2 - ((R) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3]ジオキソラン - 4 - イル) - エタノールの純度に相当する。) )

【0344】

実施例173

1 - ((Z) - 3 - ナフタレン - 1 - イル - アクリロイル) - 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

A) 1 - ((Z) - 3 - ナフタレン - 1 - イル - アクリロイル) - 4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

実施例11Aについて記載された手順と同様にして、4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン - 二塩酸塩(中間体4B)および(Z) - 3 - ナフタレン - 1 - イル - アクリル酸より標記化合物を明黄色の泡状物として得た。MS: 420.1 (MH<sup>+</sup>)。 10

【0345】

実施例174

1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (2, 2 - ジメチル - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

A) 2, 2 - ジメチル - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロパン - 1 - オール

DMA 20ml中の3 - ブロモ - 2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オール 3.00g (17.96mmol)、ピペリジン 17.78ml (179.59mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2.48g (17.96mmol)およびヨウ化カリウム 2.69g (17.96mmol)の溶液を、70 で20時間撹拌した。濾過および溶媒を蒸発させた後、粗生成物を希釈HCl水溶液に溶解し、EtOAc (3x)で洗浄した。水相をKHCO<sub>3</sub>および数滴の1N NaOHで塩基性化し、EtOAc (3x)で抽出した。有機相を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させて、標記化合物 0.57g (18%)を黄色の液体として得た。MS: 172.0 (MH<sup>+</sup>)。 20

【0346】

B) メタンスルホン酸 2, 2 - ジメチル - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピルエステル

ジクロロメタン 7ml中の2, 2 - ジメチル - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロパン - 1 - オール 0.51g (2.99mmol)の溶液を、0 でメタンスルホニルクロリド 0.24ml (179.59mmol)により処理し、室温で2.5時間撹拌した。反応を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液/Et<sub>2</sub>O (3x)で抽出した。有機相を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させて、標記化合物 0.85g (定量的)を明褐色の油状物として得た。MS: 249.2 (M<sup>+</sup>)。 30

【0347】

C) 1 - (3 - ヨード - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピペリジン

実施例6Dについて記載された手順と同様にして、メタンスルホン酸 2, 2 - ジメチル - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピルエステルおよびヨウ化ナトリウムを95 で3時間撹拌して標記化合物を褐色の油状物として得た。MS: 282.1 (MH<sup>+</sup>)。 40

【0348】

D) 1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (2, 2 - ジメチル - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン

中間体4Aについて記載された手順と同様にして、1 - [(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル] - [1, 4]ジアゼパン - 5 - オン(中間体1A)および1 - (3 - ヨード - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピペリジンを室温で2時間撹拌して、標記化合物を白色の固体として得た。MS: 466.3 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0349】

実施例175

1 - [(E) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - アクリロイル] - 4 - (

50

(S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A) 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( R ) - 1 - オキシラニルメチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 1 6 7 A ~ 1 6 7 C について記載された手順と同様にして、1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体 5 4 ) およびトルエン - 4 - スルホン酸 ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 4 - イルメチルエステルより標記化合物を明黄色の粘性油状物として得た。MS : 3 5 3 . 1 ( MH<sup>+</sup> , 1 C 1 )。

【 0 3 5 0 】

B) 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 1 6 7 D について記載された手順と同様にして、1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( R ) - 1 - オキシラニルメチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オンおよびピペリジンより標記化合物をオフホワイトの泡状物として得た。MS : 4 3 8 . 3 ( MH<sup>+</sup> , 1 C 1 )。

【 0 3 5 1 】

実施例 1 7 6

( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A) ( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 1 6 6 について記載された手順と同様にして、1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体 1 A ) および 2 - クロロメチル - 2 - メチルオキシランと 0 . 3 当量のヨウ化カリウムより中間体 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - メチル - オキシラニルメチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オンを得、これをエタノール中でピペリジンと反応させ、後処理無しで標記化合物を明黄色のロウ状の固体として得た。MS : 4 6 8 . 2 ( MH<sup>+</sup> , 2 C 1 )。

【 0 3 5 2 】

実施例 1 7 7

( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A) ( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - オキシラニルメチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 1 6 6 A について記載された手順と同様にして、1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体 5 5 ) および 2 - プロモメチル - オキシランより標記化合物を黄色の油状物として得た。MS : 3 3 7 . 2 ( MH<sup>+</sup> )。

【 0 3 5 3 】

B) ( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 1 6 6 B について記載された手順と同様にして、( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - オキシラニルメチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オンおよびピペリジンより標記化合物を明黄色の粘性油状物として

10

20

30

40

50

得た。MS : 422.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0354】

実施例 178

1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 4 - ( (S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イル - ブチル ) - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

A) 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 4 - ( (S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - ブチル ) - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 167A および 167B について記載された手順と同様にして、1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン (中間体 1A) およびメタンスルホン酸 2 - ( (S) - 2, 2 - ジメチル - [ 1, 3 ] ジオキソラン - 4 - イル ) - エチルエステル (2 - ( (S) - 2, 2 - ジメチル - [ 1, 3 ] ジオキソラン - 4 - イル ) - エタノールおよびメタンスルホニルクロリドから調製した) より標記化合物を白色の泡状物として得た。MS : 401.3 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)

【0355】

B) メタンスルホン酸 (S) - 4 - { 4 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - 2 - ヒドロキシ - ブチルエステル

実施例 167C について記載された手順と同様にして、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 4 - ( (S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - ブチル ) - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オンと 2, 4, 6 - トリメチル - ピリジンおよびメタンスルホニルクロリドより中間体のメシラートを白色の泡状物として得た。MS : 479.0 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0356】

C) 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 4 - ( (S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イル - ブチル ) - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

実施例 166B について記載された手順と同様にして、メタンスルホン酸 (S) - 4 - { 4 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - 2 - ヒドロキシ - ブチルエステルと触媒量のヨウ化ナトリウム、1.2 当量の炭酸セシウムおよび 5 当量のピペリジンより、60 で 2 時間を経過した後にエポキシドを中間体として得た。さらに当量の炭酸セシウムを加え、反応を 80 で一晩加熱して、標記化合物を無色のガムとして 99% ee で得た。MS : 368.1 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。(エナンチオマー純度は、chiralpak - ADH カラム、25cm \* 4.6mm、No. DL182 により、50% n - ヘプタン + 50% (EtOH + 0.01M NH<sub>4</sub>AcOH) を溶離剤として決定した。純度は、2 - ( (S) - 2, 2 - ジメチル - [ 1, 3 ] ジオキソラン - 4 - イル ) - エタノールの純度に相当する。)

【0357】

実施例 179

(rac) - 2 - { 4 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - 5 - ピペリジン - 1 - イル - ペンタン酸メチルエステル

A) (rac) - 5 - ブロモ - 2 - { 4 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - ペンタン酸メチルエステル

DMF 7ml 中の 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン (中間体 1A) 0.501g (1.60mmol) およびメチル 2, 5 - ジブロモペンタン 0.447g (1.60mmol) の溶液を、0 で NaH (油状物中の 55%) 0.077g (1.76mmol) により処理した。反応を室温で 20

10

20

30

40

50

時間攪拌し、冷却し(0)、再びメチル2,5-ジブロモペンタン0.224g(0.80mmol)およびNaH(油状物中の55%)0.038g(0.88mmol)で処理した。0で1時間、室温で3時間経過した後、反応を冷10%KHSO<sub>4</sub>水溶液で中和し、Et<sub>2</sub>O(3x)で抽出した。有機相を10%KHSO<sub>4</sub>水溶液および10%NaCl水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 95:5~70:30)により精製して、標記化合物0.39g(48%)を白色の泡状物として得た。MS:505.1(MH<sup>+</sup>,1Br)。

【0358】

B)(rac)-2-{4-[(E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-5-ヨード-ペンタン酸メチルエステル

10

実施例6Dについて記載された手順と同様にして、4-(5-クロロ-ペンチル)-1-[(E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-[1,4]ジアゼパン-5-オンおよびヨウ化ナトリウムを室温で4時間攪拌して標記化合物を黄色の泡状物として得た。MS:552.2(MH<sup>+</sup>,2Cl)。

【0359】

C)(rac)-2-{4-[(E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-5-ピペリジン-1-イル-ペンタン酸メチルエステル

DMA1ml中の2-{4-[(E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-5-ヨード-ペンタン酸メチルエステル0.111g(0.20mmol)の溶液を、0でピペリジン0.021ml(0.21mmol)により処理し、0で30分、室温で1時間攪拌した。0で炭酸セシウム0.065g(0.20mmol)を加え、2時間攪拌を続けた。室温でさらに3時間経過した後、反応を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液/Et<sub>2</sub>O(3x)で抽出した。有機相を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液および10%NaCl水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/n-ペンタンにより沈殿させて標記化合物0.86g(84%)を白色の泡状物として得た。MS:510.3(MH<sup>+</sup>,2Cl)。

20

【0360】

実施例180

リチウム;(rac)-2-{4-[(E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-5-ピペリジン-1-イル-ペンタノアート

30

A)リチウム;(rac)-2-{4-[(E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-5-ピペリジン-1-イル-ペンタノアート

THF/MeOH(1:1)4ml中の上記で調製した(rac)-2-{4-[(E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-5-ピペリジン-1-イル-ペンタン酸メチルエステル0.041g(0.08mmol)の溶液を、0で1N LiOH 0.084ml(0.08mmol)により処理し、周囲温度で20時間保持した。水(0.32ml)を加え、40で1時間加熱した。反応を蒸発させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>Oにより沈殿させて標記化合物0.028g(70%)を白色の粉末として得た。MS:494.2(M-H<sup>-</sup>,2Cl)。

40

【0361】

実施例181

(rac)-1-[(E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-4-(1-ヒドロキシメチル-4-ピペリジン-1-イル-ブチル)-[1,4]ジアゼパン-5-オン

A)(rac)-1-[(E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイル]-4-(1-ヒドロキシメチル-4-ピペリジン-1-イル-ブチル)-[1,4]ジアゼ

50

パン - 5 - オン

エタノール 0.5 ml 中の (rac) - 2 - { 4 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - 5 - ピペリジン - 1 - イル - ペンタン酸メチルエステル 0.041 g (0.08 mmol) の溶液を、0 でエタノール 0.5 ml 中の水素化ホウ素ナトリウム 0.006 g (0.16 mmol) により 5 分間かけて処理した。反応を室温で 21 時間攪拌し、冷却し (0 )、そして再びエタノール 0.5 ml 中の水素化ホウ素ナトリウム 0.006 g (0.16 mmol) で処理した。室温で 5 時間経過した後、反応を冷 10% KHSO<sub>4</sub> 水溶液で中和し、冷飽和 NaHCO<sub>3</sub> / EtOAc (3x) で抽出した。有機相を 10% NaCl 水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラム (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9:1 ~ 4:1 として次に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / 25% NH<sub>4</sub>OH 9:1:0.1 により生成物を溶出) で精製し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / n - ペンタンにより沈殿させた後に標記化合物 0.022 g (57%) を白色の泡状物として得た。MS: 482.3 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0362】

実施例 182

(rac) - 3 - { 4 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - 2 - ピペリジン - 1 - イルメチル - プロピオン酸エチルエステル

A) 2 - { 4 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 1 - イルメチル } - アクリル酸エチルエステル

DMF 80 ml 中の 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン (中間体 1A) 2.50 g (7.98 mmol) およびエチル 2 - (プロモメチルアクリラート) 1.15 ml (7.98 mmol) の懸濁液を、-20 で、NaH (油状物中の 55%) 0.38 g (8.78 mmol) により処理し、自然に 18 まで昇温させた (2.5 時間)。冷却 (0 ) した後、追加のエチル 2 - (プロモメチルアクリラート) 0.12 ml (0.80 mmol) を加えると、30 分後 TLC によれば出発物質は残っていなかった。反応を 10% KHSO<sub>4</sub> 水溶液 / エーテル (3x) で抽出し、有機相を 10% NaCl 水溶液で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させて、粗標記化合物 3.51 g (定量的, 90% 純度) を明黄色の粘性油状物として得て、これを次の工程で直接使用した。MS: 425.1 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0363】

B) (rac) - 3 - { 4 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - 2 - ピペリジン - 1 - イルメチル - プロピオン酸エチルエステル

アセトニトリル 32 ml 中の 2 - { 4 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 1 - イルメチル } - アクリル酸エチルエステル 0.80 g (1.88 mmol)、ピペリジン 0.56 ml (5.64 mmol) および炭酸セシウム 1.83 g (5.61 mmol) の懸濁液を、室温で一晩攪拌した。追加のピペリジン 0.37 ml (3.76 mmol) を加え、1 時間後、炭酸セシウムを濾別して溶媒を蒸発させた。フラッシュシリカゲルカラム (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 98:2 ~ 96:4) による精製を行い、標記化合物 0.43 g (44%) を無色の泡状物として得た。MS: 510.4 (MH<sup>+</sup>, 2Cl)。

【0364】

実施例 183

リチウム; (rac) - 3 - { 4 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - 2 - ピペリジン - 1 - イルメチル - プロピオナート

A) リチウム; (rac) - 3 - { 4 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - 2 - ピペリジン - 1

- イルメチル - プロピオナート

実施例 180 について記載された手順と同様にして、(rac) - 3 - { 4 - [ (E) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - 2 - ピペリジン - 1 - イルメチル - プロピオン酸エチルエステルより標記物質を無色の固体として得た。MS : 480 . 1 ( M - H<sup>+</sup> , 2 Cl )。

【 0 3 6 5 】

実施例 184 ~ 187

以降の実施例は、中間体 4 A について記載された手順と同様にして、適切な [ 1 , 4 ] - ジアゼパン - 5 - オン誘導体および 1 - ( 3 - クロロプロピル ) ピペリジンから調製した：

【 0 3 6 6 】

【 表 7 】

実施例番号	化合物名	[ 1 , 4 ] - ジアゼパン - 5 - オン誘導体	MS: (MH <sup>+</sup> )
184	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 3 - メチル - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 3 - メチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン (中間体 77)	452.2
185	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - メチル - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - メチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン (中間体 78)	452.1
186	(R) - 1 - [ (E) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 2 - メチル - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(R) - 1 - [ (E) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 2 - メチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン (中間体 79)	452.1
187	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 6 - メチル - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 6 - メチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン (中間体 80)	452.2

【 0 3 6 7 】

実施例 188

1 - [ (E) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン

DMF ( 1 ml ) 中の (E) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アクリル酸 ( 26 mg、0 . 12 mmol )、4 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン - 二塩酸塩 ( 中間体 4 ) ( 24 mg、0 . 1 mmol )、O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート ( 46 mg、0 . 12 mmol ) の懸濁液に、Et<sub>3</sub>N ( 21  $\mu$ l、0 . 15 mmol ) を加え、混合物を 1 時間振とうした。次に、反応を分取 HPLC により直接精製して、標記生成物 ( 28 mg、69 % ) を白色の粉末として得た。MS : 404 . 2 ( MH<sup>+</sup> )。

【 0 3 6 8 】

実施例 189 ~ 224

実施例 189 ~ 224 の一般手順

DCE (0.5 ml) 中の 3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - プロピオンアルデヒド ( 中間体 59 ) ( 0.1 mmol ) の溶液を、市販されているか、あるいは中間体の項で記載された適切なアミン ( 0.1 mmol ) に加え、続いて調製したばかりのピリジン - ボラン錯体 ( 25  $\mu$ l、ピリジン中の 8 M、0.2 mmol ) の溶液および EtOH ( 0.5 ml ) 中の酢酸 ( 25  $\mu$ l ) を加えた。次に反応を一晩振とうし、濃縮し、残留物を分取 HPLC により精製した。

【 0 3 6 9 】

【表 8】

実施例 番号	化合物名	アミン	MS: (MH <sup>+</sup> )
189	1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-( (-) -4-ヒドロキシ-6-アザスピロ [2. 5] オクタ-6-イル)-プロピル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(-) -6-アザスピロ [2. 5] オクタ-4-オール (中間体8 3)	464.4
190	1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-( (+, cis) -3-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(3 S, 4 S) -4-メチルピペリジン-3-オール (中間体8 5)	452.4
191	1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-( (-, cis) -3-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(-, cis) -4-メチルピペリジン-3-オール (中間体8 6)	452.4
192	1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-( (+) -4-ヒドロキシ-6-アザスピロ [2. 5] オクタ-6-イル)-プロピル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(+) -6-アザスピロ [2. 5] オクタ-4-オール (中間体8 2)	464.4
193	1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-( (R) -3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(R) -ピペリジン-3-オール	438.2
194	8-(3-{4-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1, 4] ジアゼパン-1-イル}-プロピル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン	1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン (中間体1 1)	506.2
195	8-(3-{4-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1, 4] ジアゼパン-1-イル}-プロピル)-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン	2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン (中間体1 4)	493.2

10

20

30

40

196	1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	ピペリジン-4-オール	438.2	
197	1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-プロピル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	テトラヒドロピラン-4-イルアミン	438.2	10
198	8-(3-{4-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1, 4] ジアゼパン-1-イル}-プロピル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン	2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (中間体18)	491.2	
199	1-(3-{4-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1, 4] ジアゼパン-1-イル}-プロピル)-ピペリジン-4-カルボニトリル	ピペリジン-4-カルボニトリル	447.2	20
200	N-[1-(3-{4-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1, 4] ジアゼパン-1-イル}-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-メタンスルホンアミド	N-ピペリジン-4-イル-メタンスルホンアミド (中間体29)	515.2	
201	[1-(3-{4-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1, 4] ジアゼパン-1-イル}-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸メチルエステル	ピペリジン-4-イル-カルバミン酸メチルエステル (中間体38)	495.2	30
202	エチル-カルバミン酸1-(3-{4-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1, 4] ジアゼパン-1-イル}-プロピル)-ピペリジン-4-イルエステル	エチル-カルバミン酸ピペリジン-4-イルエステル (中間体41)	509.2	
203	1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-{3-[4-(3-メチル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピル}-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-(5-メチル-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル)-ピペリジン (中間体42)	504.2	40

204	1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-アクリロイル]-4-[3-[4-(5-メチル-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピル]-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	4-(5-メチル-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-ピペリジン (中間体43)	504.2	
205	(rac)-1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-アクリロイル]-4-[3-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	(rac)-3-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体101)	452.2	10
206	1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	4-ジメチルアミノ-ピペリジン	465.2	
207	1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	4-(2H-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル)-ピペリジン (中間体28)	489.2	20
208	(rac,trans)-1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-アクリロイル]-4-[3-(3-ヒドロキシ-2-メチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	(rac,trans)-2-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体87)	452.2	30
209	(rac,cis)-1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-アクリロイル]-4-[3-(3-ヒドロキシ-2-メチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	(rac,cis)-2-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体88)	452.2	
210	(rac)-1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-アクリロイル]-4-[3-(2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	(rac)-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン	452.2	40

211	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [ 3 - (3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 3-ヒドロキシメチル-ピペリジン	452.2	
212	1 - [ (E) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [ 3 - (4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-ヒドロキシメチル-ピペリジン	452.2	10
213	(rac,trans) - 1 - [ (E) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [ 3 - (4-フルオロ-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) - 4-フルオロ-ピペリジン-3-オール (中間体89)	456.2	
214	(rac,trans) - 1 - [ (E) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [ 3 - (3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) - 3-フルオロ-ピペリジン-4-オール (中間体90)	456.2	20
215	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [ 3 - (cis-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) - 4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体47)	468.3	
216	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [ 3 - (cis-3-ヒドロキシ-4-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) - 4-メトキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体49)	482.3	30
217	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3-クロロ-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [ 3 - (trans-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) - 4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体48)	468.3	40

218	(rac) -1- [(E) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -アクリロイル] -4- [3- (cis-3-メトキシ-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) -3-メトキシ-ピペリジン-4-イル-メタノール (中間体50)	482.3	
219	(rac) -1- [(E) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -アクリロイル] -4- [3- (cis-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) -4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体52)	482.4	10
220	(rac) -1- [(E) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -アクリロイル] -4- [3- (trans-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体53)	482.3	
221	(rac) -1- [(E) -3- (3-クロロ-フルオロ-フェニル) -アクリロイル] -4- [3- (5-ヒドロキシ-2-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -6-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体66)	452.3	20
222	(rac) -1- [(E) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -アクリロイル] -4- [3- (5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -6-ヒドロキシメチル-ピペリジン-2-オール (中間体65)	468.3	30
223	(rac) -1- [(E) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -4, 4-ジメチル-ピペリジン-3-オール (中間体84)	466.3	
224	(rac,cis) -1- [(E) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-ヒドロキシ-5-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) -5-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体75)	452.3	40

## 【0370】

## 実施例225～279

## 実施例225～279の一般手順

DCE (0.5 ml) 中の 3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - プロピオンアルデヒド (中間体2) (0.1 mmol) の溶液を、市販されているか、あるいは中間体の項で記載された適切なアミン (0.1 mmol) に加え、続いて調製したばかりのピリジン - ボラン錯

体 ( 25  $\mu$ l、ピリジン中の 8 M、0.2 mmol ) の溶液および EtOH ( 0.5 ml ) 中の酢酸 ( 25  $\mu$ l ) を加えた。次に反応を一晩振とうし、濃縮し、残留物を分取 HPLC により精製した。

【 0 3 7 1 】

【表 9】

実施例 番号	化合物名	アミン	MS: (MH <sup>+</sup> )
225	(rac,trans) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-ヒドロキシ-2-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -2-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体87)	468.2
226	(rac,cis) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-ヒドロキシ-2-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) -2-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体88)	468.2
227	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -2-ヒドロキシメチル-ピペリジン	468.2
228	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-ヒドロキシメチル-ピペリジン	468.2
229	1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-ヒドロキシメチル-ピペリジン	468.2
230	(rac,trans) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (4-フルオロ-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -4-フルオロ-ピペリジン-3-オール (中間体89)	472.2
231	(rac,trans) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -3-フルオロ-ピペリジン-4-オール (中間体90)	472.2
232	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体101)	468.2

10

20

30

40

233	(rac,cis) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - (3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - プロピル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) - 3-フルオロ-ピペリジン-4-オール (中間体93)	472.3	
234	1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - [ 4 - (2-メトキシエチル) - ピペラジン-1-イル ] - プロピル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	1 - (2-メトキシエチル) - ピペラジン	497.3	10
235	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - (3-メチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 3-メチル-ピペリジン	452.3	
236	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - (3-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 3-メトキシメチル-ピペリジン	482.3	20
237	1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - (3-オキソ-ピペラジン-1-イル) - プロピル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	ピペラジン-2-オン	453.3	
238	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - (3-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 4-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体91)	468.3	30
239	1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - (5-オキソ- [ 1, 4 ] ジアゼパン-1-イル) - プロピル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	[ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	467.2	
240	1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) - プロピル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	1-イソプロピル-ピペラジン	481.3	40

241	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	1-シクロプロピル-ピペラジン	479.3	
242	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	1-シクロペンチル-ピペラジン	507.3	10
243	(rac)-1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac)-3-メチル-ピペリジン-4-オール (中間体94)	468.3	
244	[1-(3-{4-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸メチルエステル	ピペリジン-4-イル-カルバミン酸メチルエステル (中間体38)	511.3	20
245	[1-(3-{4-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-メチル-カルバミン酸メチルエステル	メチル-ピペリジン-4-イル-カルバミン酸メチルエステル (中間体39)	525.3	
246	(rac)-1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-イソプロピル-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac)-1-イソプロピル-2-メチル-ピペラジン	495.7	30
247	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(4-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-メトキシメチル-ピペリジン	482.3	
248	(rac)-1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-(3-ヒドロキシメチル-3-メチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac)-3-メチル-ピペリジン-3-イル-メタノール (中間体30)	482.3	40

249	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-メトキシメチル-3-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-メトキシメチル-3-メチル-ピペリジン (中間体31)	496.3	
250	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (2-ヒドロキシメチル-2-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - (2-メチル-ピペリジン-2-イル) メタノール (中間体34)	482.3	10
251	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (4-ヒドロキシ-6-アザスピロ [2. 5] オクター-6-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -6-アザスピロ [2. 5] オクター-4-オール (中間体81)	480.3	
252	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (8-ヒドロキシ-5-アザスピロ [2. 5] オクター-5-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -5-アザスピロ [2. 5] オクター-8-オール (中間体98)	480.3	20
253	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (cis-4-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) -3-メチル-ピペリジン-4-オール (中間体96)	468.3	30
254	1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(4-メチル-ピペリジン-4-イル) メタノール (中間体32)	482.3	
255	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (2-ヒドロキシメチル-2-メチル-ピロリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -2-ヒドロキシメチル-2-メチル-ピロリジン	468.3	40

256	(rac) - [1 - (3 - (4 - [(E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 7-オキソ - [1, 4] ジアゼパン-1-イル) - プロピル) - ピペリジン-3-イル] - カルバミン酸メチルエステル	(rac) - ピペリジン-3-イル - カルバミン酸メチルエステル (中間体40)	511.3	
257	(rac) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [3 - (4-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 3, 3-ジメチル-ピペリジン-4-オール (中間体97)	482.4	10
258	1 - [(E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [3 - (4-イソブチル-ピペラジン-1-イル) - プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	1-イソブチル-ピペラジン	495.4	
259	1 - [(E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [3 - (+, cis) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(+, cis) - 4-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体85)	468.3	20
260	1 - [(E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [3 - (-, cis) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(-, cis) - 4-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体86)	468.3	
261	1 - [(E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [3 - (+) - 4-ヒドロキシ-6-アザスピロ [2. 5] オクター-6-イル) - プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(+) - 6-アザスピロ [2. 5] オクター-4-オール (中間体82)	480.3	30
262	1 - [(E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [3 - (-) - 4-ヒドロキシ-6-アザスピロ [2. 5] オクター-6-イル) - プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(-) - 6-アザスピロ [2. 5] オクター-4-オール (中間体83)	480.3	40

263	(rac) -4- (3- {4- [ (E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ- [1, 4] ジアゼパン-1-イル} -プロピル) -ピペラジン-2-カルボン酸メチルエステル	(rac) -ピペラジン-2-カルボン酸メチルエステル	497.3
264	1- [ (E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (4-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	1-メチル-ピペラジン-2-オン	467.3
265	(rac) - (3- {4- [ (E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ- [1, 4] ジアゼパン-1-イル} -プロピル) -1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3-オン	(rac) -1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3-オン (中間体102)	523.4
266	(rac,cis) -1- [ (E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) -4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体47)	484.3
267	(rac,cis) -1- [ (E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-ヒドロキシ-4-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) -4-メトキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体49)	498.3
268	(rac,trans) -1- [ (E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体48)	484.3
269	(rac,cis) -1- [ (E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-メトキシ-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) -3-メトキシメチル-ピペリジン-4-オール (中間体50)	498.3

10

20

30

40

270	(rac,cis) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) -4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体52)	498.3
271	(rac,trans) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体53)	498.3
272	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (5-ヒドロキシ-2-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -6-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体66)	468.3
273	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -6-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体65)	484.3
274	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -4, 4-ジメチル-ピペリジン-3-オール (中間体97)	482.3
275	(rac,cis) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-メトキシ-テトラヒドロピラン-4-イルアミノ) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) -3-メトキシ-テトラヒドロピラン-4-イルアミン (中間体20)	484.2
276	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-ジメチルアミノ-ピペリジン	481.2

10

20

30

40

277	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - (3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル) - プロピル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 3-ジメチルアミノピロリジン	467.2
278	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - (3-ジエチルアミノピロリジン-1-イル) - プロピル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 3-ジエチルアミノピロリジン	495.2
279	(rac,cis) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - (3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル) - プロピル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) - 5-メチルピペリジン-3-オール (中間体75)	468.3

10

## 【 0 3 7 2 】

実施例 2 8 0 ~ 3 2 6実施例 2 8 0 ~ 3 2 6 の一般手順

20

DMA ( 0 . 5 ml ) 中の ( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - オキシラニルメチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 実施例 1 6 6 A ) ( 0 . 1 mmol ) の溶液を、市販されているか、あるいは中間体の項で記載された適切なアミン ( 0 . 1 5 mmol ) に加え、スパーテル一杯 ( 多め ) の炭酸セシウムを加えた。次に反応を 8 0 で一晩振とうし、濾過し、分取 H P L C により直接精製した。

## 【 0 3 7 3 】

【表 10】

実施例 番号	化合物名	アミン	MS: (MH <sup>+</sup> )
280	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (3-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -4-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体91)	484.3
281	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-ヒドロキシ ピペリジン	470.2
282	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (trans) -3-ヒドロキシ-2-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -2-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体87)	484.3
283	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (3-メトキシ-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-メトキシ ピペリジン	484.3
284	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (trans-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシ-プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -4-フルオロ-ピペリジン-3-オール (中間体89)	488.2
285	1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	ピペリジン-4-オール	470.2
286	(rac) 1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3- (trans-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシ-プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -3-フルオロ-ピペリジン-4-オール (中間体90)	488.3

10

20

30

40

287	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - (cis-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシ-プロピル ] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) - 3-フルオロ-ピペリジン-4-オール (中間体93)	488.2	
288	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 2-ヒドロキシ-3-(3-メチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル ] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 3-メチル-ピペリジン	468.3	10
289	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 2-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル ] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 3-ヒドロキシ-メチル-ピペリジン	484.3	
290	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 2-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル ] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 2-ヒドロキシ-メチル-ピペリジン	484.3	20
291	(rac) - (1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル ] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	ピペリジン-4-オール	484.3	30
292	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 2-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル) - プロピル ] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 3-ヒドロキシ-ピロリジン	456.2	
293	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 2-ヒドロキシ-3-(3-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル ] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 3-メトキシ-メチル-ピペリジン	498.3	40

294	(rac) - [1 - (3 - {4 - [(E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 7-オキソ - [1, 4]ジアゼパン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-プロピル) - ピペリジン-4-イル] - カルバミン酸メチルエステル	ピペリジン-4-イル-カルバミン酸メチルエステル (中間体38)	527.3	
295	(rac) - [1 - (3 - {4 - [(E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 7-オキソ - [1, 4]ジアゼパン-1-イル} - 2-ヒドロキシ-プロピル) - ピペリジン-4-イル] - メチル-カルバミン酸メチルエステル	メチル-ピペリジン-4-イル-カルバミン酸メチルエステル (中間体39)	541.3	10
296	(rac) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [2-ヒドロキシ-3 - (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) - プロピル] - [1, 4]ジアゼパン-5-オン	1-イソプロピル-ピペラジン	497.4	
297	(rac) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [3 - (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) - 2-ヒドロキシ-プロピル] - [1, 4]ジアゼパン-5-オン	1-シクロプロピル-ピペラジン	495.3	20
298	(rac) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [3 - (4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル) - 2-ヒドロキシ-プロピル] - [1, 4]ジアゼパン-5-オン	1-シクロペンチル-ピペラジン	523.4	30
299	(rac) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - {2-ヒドロキシ-3 - [4 - (2-メトキシ-エチル) - ピペラジン-1-イル] - プロピル} - [1, 4]ジアゼパン-5-オン	1 - (2-メトキシ-エチル) - ピペラジン	513.4	
300	(rac) - 1 - [(E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [2-ヒドロキシ-3 - (4-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル] - [1, 4]ジアゼパン-5-オン	(rac) - 3-メチル-ピペリジン-4-オール (中間体94)	484.3	40

301	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (4-イソプロピル-3-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -1-イソプロピル-2-メチル-ピペラジン	511.3	
302	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	1-メチル-ピペラジン	469.3	10
303	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (3-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体101)	484.3	
304	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (4-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-メトキシメチル-ピペリジン	498.3	20
305	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (3-ヒドロキシメチル-3-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - (3-メチル-ピペリジン-3-イル) メタノール (中間体30)	498.3	30
306	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (3-メトキシメチル-3-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-メトキシメチル-3-メチル-ピペリジン (中間体31)	512.3	
307	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (2-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - (2-メチル-ピペリジン-2-イル) メタノール (中間体34)	498.3	40

308	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (cis-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac, cis) -2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-4-オール (中間体45)	500.3	
309	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシ-6-アザースピロ [2, 5] オクタ-6-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -6-アザースピロ [2, 5] オクタ-4-オール (中間体81)	496.5	10
310	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-4-オール (中間体35)	500.5	
311	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシ-3-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-メトキシメチル-ピペリジン-4-オール (中間体35)	514.5	20
312	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (4-メトキシ-3-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -4-メトキシ-3-メトキシメチル-ピペリジン (中間体37)	528.5	30
313	(rac) 1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (trans-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-4-オール (中間体46)	500.5	
314	(rac) -N- [1- (3- {4- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ- [1, 4] ジアゼパン-1-イル} -2-ヒドロキシ-プロピル) -ピペリジン-4-イル] -アセトアミド	N-ピペリジン-4-イル-アセトアミド	511.5	40

315	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (trans-3-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -4-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体100)	484.5	
316	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (trans-4-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -3-メチル-ピペリジン-4-オール (中間体95)	484.5	10
317	(rac) 1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (8-ヒドロキシ-5-アザ-スピロ [2. 5] オクタ-5-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -5-アザ-スピロ [2. 5] オクタ-8-オール (中間体81)	496.3	
318	(rac) -1- [3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (cis-4-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) -3-メチル-ピペリジン-4-オール (中間体96)	484.3	20
319	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロピル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(4-メチル-ピペリジン-4-イル) メタノール (中間体32)	498.3	30
320	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- {2-ヒドロキシ-3- [(2-ヒドロキシ-エチル) -メチル-アミノ] -プロピル} - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	2-メチルアミノ-エタノール	444.3	
321	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- {3- [エチル- (2-ヒドロキシ-エチル) -アミノ] -2-ヒドロキシ-プロピル} - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	2-エチルアミノ-エタノール	458.3	40

322	(rac) - 1 - [ 3 - ( 3, 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac) - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - ピロリジン	484.3	
323	(rac) - [ 1 - ( 3 - { 4 - [ (E) - 3 - ( 3, 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - 2 - ヒドロキシ - プロピル ) - ピペリジン - 3 - イル ] - カルバミン酸メチルエステル	(rac) - ピペリジン - 3 - イル - カルバミン酸メチルエステル (中間体40)	527.3	10
324	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - ( 3, 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac) - 3, 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - オール (中間体97)	498.3	
325	(rac) - 1 - [ 3 - ( 3, 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - イソブチル - ピペラジン - 1 - イル ) - プロピル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	1 - イソブチル - ピペラジン	511.4	20
326	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - ( 3, 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 1 - オキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4, 5 ] デカ - 8 - イル ) - プロピル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	1 - オキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4, 5 ] デカン (中間体27)	510.3	30

## 【 0 3 7 4 】

## 実施例 3 2 7 ~ 3 3 5

## 実施例 3 2 7 ~ 3 3 5 の一般手順

DMA ( 0 . 5 ml ) 中の 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( R ) - 1 - オキシラニルメチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 実施例 1 6 7 C ) ( 0 . 1 mmol ) の溶液を、市販されているか、あるいは中間体の項で記載された適切なアミン ( 0 . 1 5 mmol ) に加え、スパーテル一杯 ( 多め ) の炭酸セシウムを加えた。次に反応を 8 0 で一晩振とうし、濾過し、分取 H P L C により直接精製した。

## 【 0 3 7 5 】

【表 1 1】

実施例 番号	化合物名	アミン	MS: (MH <sup>+</sup> )
327	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[(S)-2-ヒドロキシ-3-( (-)-4-ヒドロキシ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(-) -6-アザスピロ[2.5]オクタ-4-オール (中間体83)	496.3
328	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[(S)-2-ヒドロキシ-3-(cis-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac,cis)-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体47)	500.3
329	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[(S)-2-ヒドロキシ-3-(cis-3-ヒドロキシ-4-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac,cis)-4-メトキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体49)	514.3
330	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[(S)-2-ヒドロキシ-3-( (cis)-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac,cis)-4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体52)	514.3
331	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[(S)-2-ヒドロキシ-3-( (trans)-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac,trans)-4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体53)	514.3
332	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[(S)-2-ヒドロキシ-3-( (+)-4-ヒドロキシ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(+) -6-アザスピロ[2.5]オクタ-4-オール (中間体82)	496.3

10

20

30

40

333	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[ (S) -2-ヒドロキシ-3-(trans-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac,trans)-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体48)	500.3
334	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[ (S) -2-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac)-4,4-ジメチル-ピペリジン-3-オール (中間体84)	498.3
335	1-[ (E) -3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[ (S) -2-ヒドロキシ-3-(cis-3-ヒドロキシ-5-メチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac,cis)-5-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体75)	484.3

10

## 【0376】

20

## 実施例336~344

## 実施例336~344の一般手順

DMA(0.5ml)中の1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-アクリロイル]-4-( (R) -2-オキシラニル-エチル)-[1,4]ジアゼパン-5-オン(中間体56)(0.1mmol)の溶液を、市販されているか、あるいは中間体の項で記載された適切なアミン(0.15mmol)に加え、スーパーテール杯(多め)の炭酸セシウムを加えた。次に反応を80℃で一晩振とうし、濾過し、分取HPLCにより直接精製した。

## 【0377】

【表 1 2】

実施例 番号	化合物名	アミン	MS: (MH <sup>+</sup> )
336	1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[(S)-2-ヒドロキシ-3-( (-)-4-ヒドロキシ-6-アザースピロ[2.5]オクタ-6-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(-)-6-アザースピロ[2.5]オクタ-4-オール(中間体83)	480.3
337	1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[(S)-2-ヒドロキシ-3-(cis)-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac,cis)-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-オール(中間体47)	484.3
338	1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[(S)-2-ヒドロキシ-3-(cis)-3-ヒドロキシ-4-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac,cis)-4-メトキシメチル-ピペリジン-3-オール(中間体49)	498.3
339	1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[(S)-2-ヒドロキシ-3-(trans)-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac,trans)-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-オール(中間体48)	484.3
340	1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[(S)-2-ヒドロキシ-3-(cis)-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac,cis)-4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-3-オール(中間体52)	498.3
341	1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[(S)-2-ヒドロキシ-3-(trans)-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac,trans)-4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-3-オール(中間体53)	498.3

10

20

30

40

342	1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[(S)-2-ヒドロキシ-3-( (+)-4-ヒドロキシ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(+)-6-アザスピロ[2.5]オクタ-4-オール(中間体82)	480.3
343	1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[(S)-2-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac)-4,4-ジメチルピペリジン-3-オール(中間体84)	482.3
344	1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[(S)-2-ヒドロキシ-3-(cis-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac,cis)-5-メチルピペリジン-3-オール(中間体75)	468.3

10

20

## 【0378】

## 実施例345~357

## 実施例345~357の一般手順

DCE(0.5ml)中の3-{4-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-イル}-アセトアルデヒド(中間体3)(0.1mmol)の溶液を、市販されているか、あるいは中間体の項で記載された適切なアミン(0.1mmol)に加え、続いて調製したばかりのピリジン-ボラン錯体(25ul、ピリジン中の8M、0.2mmol)の溶液およびEtOH(0.5ml)中の酢酸(25ul)を加えた。次に反応を一晩振とうし、濃縮し、残留物を分取HPLCにより精製した。

30

## 【0379】

【表 13】

実施例 番号	化合物名	アミン	MS: (MH <sup>+</sup> )
345	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2- (3-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) -エチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-ジメチルアミノピペリジン	469.2
346	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2- (3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル) -エチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-ジメチルアミノピロリジン	453.2
347	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2- (3-ジエチルアミノピロリジン-1-イル) -エチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-ジエチルアミノピロリジン	481.2
348	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2- (2-メチルピロリジン-1-イル) -エチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -2-メチルピロリジン	424.3
349	(rac) 1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2- (trans-2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル) -エチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -2, 5-ジメチルピロリジン	438.3
350	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [2- (2-ヒドロキシメチル-2-メチルピロリジン-1-イル) -エチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -2-ヒドロキシメチル-2-メチルピロリジン	454.3
351	(rac) - [1- (2- {4- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ- [1, 4] ジアゼパン-1-イル} -エチル) -ピペリジン-3-イル] -カルバミン酸メチルエステル	(rac) -ピペリジン-3-イル-カルバミン酸メチルエステル (中間体40)	497.3

10

20

30

40

352	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 2 - (4-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-ピペリジン-1-イル) - エチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 3, 3-ジメチル-ピペリジン-4-オール (中間体97)	468.3
353	1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 2 - (4-イソブチル-ピペラジン-1-イル) - エチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	1-イソブチル-ピペラジン	481.3
354	(rac) - N - [ 1 - (2 - { 4 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 7-オキソ- [ 1, 4 ] ジアゼパン-1-イル } - エチル) - ピペリジン-3-イル ] - アセトアミド	(rac) - N - ピペリジン-3-イル-アセトアミド	481.3
355	(rac,trans) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 2 - (2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) - エチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) - 2-ヒドロキシシクロヘキシルアミン	454.2
356	4 - (2-シクロヘキシルアミノ-エチル) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	シクロヘキシルアミン	454.2
357	(rac,cis) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 2 - (2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) - エチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) - 2-ヒドロキシシクロヘキシルアミン	454.2

10

20

30

## 【 0 3 8 0 】

## 実施例 3 5 8 ~ 3 8 1

## 実施例 3 5 8 ~ 3 8 1 の一般手順

DMA ( 0 . 5 ml ) 中の ( rac ) - 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - オキシラニルメチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 実施例 1 6 6 A ) ( 0 . 1 mmol ) の溶液を、市販されているか、あるいは中間体の項で記載された適切なアミン ( 0 . 1 5 mmol ) に加え、スパーテル一杯 ( 多め ) の炭酸セシウムを加えた。次に反応を 8 0 で一晩振とうし、濾過し、分取 H P L C により直接精製した。

40

## 【 0 3 8 1 】

【表 1 4】

実施例 番号	化合物名	アミン	MS: (MH <sup>+</sup> )
358	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac) - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - オール (中間体 9 4)	498.3
359	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ヒドロキシ - 4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac) - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール (中間体 9 1)	498.3
360	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	4 - メトキシメチル - ピペリジン	512.3
361	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ヒドロキシ - 4 - (3 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac) - 3 - メトキシメチル - ピペリジン	512.3
362	1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ヒドロキシ - 4 - (trans - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac,trans) - 2 - メチル - ピペリジン - 3 - オール (中間体 8 7)	498.3
363	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ヒドロキシ - 4 - (2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac) - (2 - メチル - ピペリジン - 2 - イル) - メタノール (中間体 3 4)	512.3
364	(rac) - [ 1 - (4 - { 4 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - 2 - ヒドロキシ - ブチル) - ピペリジン - 4 - イル ] - カルバミン酸メチルエステル	ピペリジン - 4 - イル - カルバミン酸メチルエステル (中間体 3 8)	541.3

10

20

30

40

365	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [4- (trans-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) -3-ヒドロキシ-ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -4-フルオロ-ピペリジン-3-オール (中間体89)	502.3	
366	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3-ヒドロキシ-4- (4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-4-オール (中間体35)	514.5	10
367	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3-ヒドロキシ-4- (4-ヒドロキシ-3-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-メトキシメチル-ピペリジン-4-オール (中間体36)	528.5	
368	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3-ヒドロキシ-4- (4-メトキシ-3-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -4-メトキシ-3-メトキシメチル-ピペリジン (中間体37)	542.5	20
369	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3-ヒドロキシ-4- (trans-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-4-オール (中間体46)	514.5	30
370	(rac) -N- [1- (4- {4- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ- [1, 4] ジアゼパン-1-イル} -2-ヒドロキシ-ブチル) -ピペリジン-4-イル] -アセトアミド	N-ピペリジン-4-イル-アセトアミド	525.5	
371	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3-ヒドロキシ-4- (trans-3-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -4-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体100)	498.5	40

372	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3-ヒドロキシ-4- (trans-4-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -3-メチル-ピペリジン-4-オール (中間体95)	498.5
373	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3-ヒドロキシ-4- (2-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -2-メトキシメチル-ピペリジン	512.3
374	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3-ヒドロキシ-4- (2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -2-ヒドロキシメチル-ピペリジン	498.3
375	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3-ヒドロキシ-4- (2-メチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -2-メチルピペリジン	482.3
376	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3-ヒドロキシ-4- (3-メチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-メチルピペリジン	482.3
377	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3-ヒドロキシ-4- (4-メチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-メチルピペリジン	482.3
378	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [3-ヒドロキシ-4- (3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-ヒドロキシメチル-ピペリジン	498.3

10

20

30

40

379	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン	498.3
380	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ヒドロキシ - 4 - (3 - メトキシメチル - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac) - 3 - メトキシメチル - 3 - メチル - ピペリジン (中間体 31)	526.4
381	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 3 - ヒドロキシ - 4 - (2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac) - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - ピロリジン	498.3

10

## 【 0 3 8 2 】

20

## 実施例 3 8 2 ~ 4 0 9

## 実施例 3 8 2 ~ 4 0 9 の一般手順

DMA ( 0 . 5 ml ) 中の 1 - [ ( E ) - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 4 - ( 4 - ヨード - ブチル ) - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 5 - オン ( 中間体 9 9 ) ( 0 . 1 mmol ) の溶液を、市販されているか、あるいは中間体の項で記載された適切なアミン ( 0 . 1 5 mmol ) に加え、スパーテル一杯 ( 多め ) の炭酸セシウムおよびヨウ化ナトリウムを加えた。次に反応を室温で 1 時間振とうし、さらに 8 0 °C に昇温して 1 時間振とうし、濾過し、分取 H P L C により直接精製した。

## 【 0 3 8 3 】

【表 15】

実施例 番号	化合物名	アミン	MS: (MH <sup>+</sup> )
382	1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-(4-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	ピペリジン	436.3
383	(rac)-1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac)-ピペリジン-3-オール	452.3
384	1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	ピペリジン-4-オール	452.3
385	(rac)-1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac)-3-ヒドロキシメチル-ピペリジン	466.3
386	1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-ヒドロキシメチル-ピペリジン	466.3
387	(rac)-1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac)-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン	466.3
388	(rac,trans)-1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac,trans)-2-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体87)	466.3

10

20

30

40

389	(rac,trans) -1- [(E) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -アクリロイル] -4- [4- (4-フルオロ-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -4-フルオロ-ピペリジン-3-オール (中間体89)	470.3	
390	(rac,cis) -1- [(E) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -アクリロイル] -4- [4- (3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) -3-フルオロ-ピペリジン-4-オール (中間体93)	470.3	10
391	(rac) -1- [(E) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -アクリロイル] -4- [4- (3-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体101)	466.3	
392	(rac) -1- [(E) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -アクリロイル] -4- [4- (3-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-メトキシメチル-ピペリジン	480.3	20
393	(rac) -1- [(E) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -アクリロイル] -4- [4- (3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-ヒドロキシ-ピロリジン	438.3	
394	(rac,trans) -1- [(E) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -アクリロイル] -4- [4- (3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -3-フルオロ-ピペリジン-4-オール (中間体90)	470.3	30
395	(rac) -1- [(E) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -アクリロイル] -4- [4- (3-メトキシ-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-メトキシ-ピペリジン	466.3	40

396	1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	1-イソプロピル-ピペラジン	479.4	
397	1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	1-シクロプロピル-ピペラジン	477.3	10
398	1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	1-シクロペンチル-ピペラジン	505.4	
399	1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-{4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル}-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	1-(2-メトキシエチル)-ピペラジン	495.4	20
400	(rac)-1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(4-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac)-3-メチル-ピペリジン-4-オール (中間体94)	466.3	
401	[1-(4-{4-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1, 4] ジアゼパン-1-イル}-ブチル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸メチルエステル	ピペリジン-4-イル-カルバミン酸メチルエステル (中間体38)	509.3	30
402	[1-(4-{4-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-7-オキソ-[1, 4] ジアゼパン-1-イル}-ブチル)-ピペリジン-4-イル]-メチルカルバミン酸メチルエステル	メチル-ピペリジン-4-イル-カルバミン酸メチルエステル (中間体39)	523.3	
403	(rac)-1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(4-イソプロピル-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac)-1-イソプロピル-2-メチル-ピペラジン	493.4	40

404	1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(4-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-メトキシメチル-ピペリジン	480.4	
405	(rac)-1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac)-(3-メチル-ピペリジン-3-イル)-メタノール (中間体30)	480.4	10
406	(rac)-1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(3-メトキシメチル-3-メチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac)-3-メトキシメチル-3-メチル-ピペリジン (中間体31)	494.4	
407	(rac)-1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(2-ヒドロキシメチル-2-メチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac)-(2-メチル-ピペリジン-2-イル)-メタノール (中間体34)	480.4	20
408	(rac)-1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(cis-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis)-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-4-オール (中間体45)	482.3	
409	(rac)-1-[ (E) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(4-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac)-4-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体91)	466.3	30

## 【0384】

## 実施例410~421

## 実施例410~421の一般手順

DMA (0.5 ml) 中の 1-[ (E) -3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-(4-ヨードブチル)-[1, 4] ジアゼパン-5-オン (中間体57) (0.1 mmol) の溶液を、市販されているか、あるいは中間体の項で記載された適切なアミン (0.15 mmol) に加え、スパーテル一杯 (多め) の炭酸セシウムおよびヨウ化ナトリウムを加えた。次に反応を室温で1時間振とうし、さらに80 に昇温して1時間振とうし、濾過し、分取HPLCにより直接精製した。

## 【0385】

【表 16】

実施例 番号	化合物名	アミン	MS: (MH <sup>+</sup> )
410	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (4-クロロ-3-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (cis-3-メトキシ-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) - (3-メトキシ-ピペリジン-4-イル) - メタノール (中間体50)	496.4
411	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (4-クロロ-3-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (cis-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) - 4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体52)	496.4
412	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (4-クロロ-3-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (trans-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) - 4-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体53)	496.4
413	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (4-クロロ-3-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (5-ヒドロキシ-2-メチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 6-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体66)	466.4
414	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (4-クロロ-3-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 6-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体65)	482.4
415	1 - [ (E) - 3 - (4-クロロ-3-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - ( (+) - 4-ヒドロキシ-6-アザ-スピロ [2.5] オクタ-6-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(+) - 6-アザ-スピロ [2.5] オクタ-4-オール (中間体82)	478.4
416	1 - [ (E) - 3 - (4-クロロ-3-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - ( (-) - 4-ヒドロキシ-6-アザ-スピロ [2.5] オクタ-6-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(-) - 6-アザ-スピロ [2.5] オクタ-4-オール (中間体83)	478.4

10

20

30

40

417	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (4-クロロ-3-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (2-ヒドロキシメチル-5-メトキシ-ピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - (5-メトキシ-ピペリジン-2-イル) - メタノール (中間体67)	496.3
418	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (4-クロロ-3-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (5-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 6-メトキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体74)	496.4
419	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (4-クロロ-3-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (cis-3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) - 2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体62)	482.3
420	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (4-クロロ-3-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] -ジアゼパン-5-オン	(rac) - 4, 4-ジメチル-ピペリジン-3-オール (中間体84)	480.3
421	(rac,cis) - 1 - [ (E) - 3 - (4-クロロ-3-フルオロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (3-ヒドロキシ-5-メチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) - 5-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体75)	466.3

10

20

30

## 【0386】

## 実施例422 ~ 490

## 実施例422 ~ 490の一般手順

DMA (0.5 ml) 中の 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロ-フェニル) - アクリロイル] - 4 - (4-ヨード-ブチル) - [1, 4] ジアゼパン-5-オン (実施例9B) (0.1 mmol) の溶液を、市販されているか、あるいは中間体の項で記載された適切なアミン (0.15 mmol) に加え、スパーテル一杯 (多め) の炭酸セシウムおよびヨウ化ナトリウムを加えた。次に反応を室温で1時間振とうし、次いで80 に昇温してさらに1時間振とうし、濾過し、分取HPLCにより直接精製した。

## 【0387】

40

【表 17】

実施例 番号	化合物名	アミン	MS: (MH <sup>+</sup> )
422	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-ヒドロキシメチル-ピペリジン	482.3
423	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(3-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac)-3-メトキシメチル-ピペリジン	496.3
424	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	ピペリジン-4-オール	468.3
425	(rac)-1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac)-3-ヒドロキシメチル-ピペリジン	482.3
426	1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	4-ヒドロキシメチル-ピペリジン	482.3
427	(rac)-1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac)-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン	482.3
428	(rac,trans)-1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチル-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac,trans)-2-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体87)	482.3
429	(rac,trans)-1-[(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[4-(4-フルオロ-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(rac,trans)-4-フルオロ-ピペリジン-3-オール (中間体89)	486.2

10

20

30

40

430	(rac,cis) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [4- (3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) -3-フルオロ-ピペリジン-4-オール (中間体93)	486.2	
431	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [4- (3-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体101)	482.3	10
432	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [4- (3-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-メトキシメチル-ピペリジン	496.3	
433	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [4- (3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -ピロリジン-3-オール	454.2	20
434	(rac,trans) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [4- (3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) -3-フルオロ-ピペリジン-4-オール (中間体90)	486.2	
435	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [4- (3-メトキシ-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-メトキシピペリジン	482.3	30
436	1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [4- (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	1-イソプロピル-ピペラジン	495.3	
437	1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [4- (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	1-シクロプロピル-ピペラジン	493.3	40

438	1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[4-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	1-シクロペンチル-ピペラジン	521.3	
439	1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[4-(4-(2-メトキシ-エチル) -ピペラジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	1-(2-メトキシ-エチル) -ピペラジン	511.3	10
440	(rac) -1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[4-(4-ヒドロキシ-3-メチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -3-メチル-ピペリジン-4-オール (中間体94)	482.3	
441	[1-(4-{4-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ-[1, 4] ジアゼパン-1-イル} -ブチル) -ピペリジン-4-イル] -カルバミン酸メチルエステル	ピペリジン-4-イル-カルバミン酸メチルエステル (中間体38)	525.3	20
442	[1-(4-{4-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ-[1, 4] ジアゼパン-1-イル} -ブチル) -ピペリジン-4-イル] -メチル-カルバミン酸メチルエステル	メチル-ピペリジン-4-イル-カルバミン酸メチルエステル (中間体39)	539.3	
443	(rac) -1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[4-(4-イソプロピル-3-メチル-ピペラジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -1-イソプロピル-2-メチル-ピペラジン	509.3	30
444	1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[4-(4-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	4-メトキシメチル-ピペリジン	496.3	
445	(rac) -1-[ (E) -3-(3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4-[4-(3-ヒドロキシメチル-3-メチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - (3-メチル-ピペリジン-3-イル) -メタノール (中間体30)	496.4	40

446	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (3-メトキシメチル-3-メチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 3-メトキシメチル-3-メチル-ピペリジン (中間体31)	510.4	
447	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (2-ヒドロキシメチル-2-メチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac) - (2-メチル-ピペリジン-2-イル) - メタノール (中間体34)	496.3	10
448	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (3-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 4-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体91)	482.3	
449	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (2-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 2-メトキシメチル-ピペリジン	496.4	20
450	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-4-オール (中間体35)	498.5	
451	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (4-ヒドロキシ-3-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 3-メトキシメチル-ピペリジン-4-オール (中間体36)	512.5	30
452	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (4-メトキシ-3-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 4-メトキシ-3-メトキシメチル-ピペリジン (中間体37)	526.6	
453	N - [ 1 - (4 - { 4 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 7-オキソ - [ 1, 4 ] ジアゼパン-1-イル } - ブチル) - ピペリジン-4-イル ] - アセトアミド	N-ピペリジン-4-イル-アセトアミド	509.5	40

454	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (trans-3-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) - 4-メチルピペリジン-3-オール (中間体100)	482.5	
455	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (trans-4-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) - 3-メチルピペリジン-4-オール (中間体95)	482.5	10
456	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (4-ヒドロキシ-6-アザスピロ [2.5] オクタ-6-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 6-アザスピロ [2.5] オクタ-4-オール (中間体81)	494.3	
457	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (8-ヒドロキシ-5-アザスピロ [2.5] オクタ-5-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 5-アザスピロ [2.5] オクタ-8-オール (中間体98)	494.3	20
458	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (cis-4-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) - 3-メチルピペリジン-4-オール (中間体96)	482.3	
459	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (4-ヒドロキシメチル-4-メチルピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(4-メチルピペリジン-4-イル) - メタノール (中間体32)	496.3	30
460	1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - {4 - [(2-ヒドロキシエチル) - メチルアミノ] - ブチル} - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	2-メチルアミノエタノール	442.3	
461	1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - {4 - [(2-ヒドロキシエチル) - エチルアミノ] - ブチル} - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	2-エチルアミノエタノール	456.3	40

462	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (2-ヒドロキシメチル-2-メチルピロリジン-1-イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac) - (2-メチルピロリジン-2-イル) - メタノール (中間体34)	482.3
463	(rac) - N - [ 1 - (4 - { 4 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 7-オキソ - [ 1, 4 ] ジアゼパン-1-イル } - ブチル) - ピペリジン-3-イル ] - アセトアミド	(rac) - ピペリジン-3-イル - カルバミン酸メチルエステル (中間体40)	525.4
464	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (4-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルピペリジン-1-イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 3, 3-ジメチル - ピペリジン-4-オール (中間体97)	496.4
465	1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (4-イソブチルピペラジン-1-イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	1-イソブチル - ピペラジン	509.4
466	(rac) - N - [ 1 - (4 - { 4 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 7-オキソ - [ 1, 4 ] ジアゼパン-1-イル } - ブチル) - ピペリジン-3-イル ] - アセトアミド	(rac) - N - ピペリジン-3-イル - アセトアミド	509.4
467	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (1-オキサ-8-アザスピロ [ 4. 5 ] デカ-8-イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	1-オキサ-8-アザスピロ [ 4. 5 ] デカン (中間体27)	508.4
468	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (cis-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) - 4-ヒドロキシメチルピペリジン-3-オール (中間体47)	498.4
469	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (cis-3-ヒドロキシ-4-メトキシメチルピペリジン-1-イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) - 4-メトキシメチルピペリジン-3-オール (中間体49)	512.4

10

20

30

40

470	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (cis - 3 - メトキシ - 4 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac,cis) - 3 - メトキシ - 4 - メトキシメチル - ピペリジン (中間体 5 1)	526.4	
471	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (trans - 3 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac,trans) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール (中間体 4 8)	498.4	10
472	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (cis - 3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac,cis) - (3 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル) - メタノール (中間体 5 0)	512.4	
473	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (cis - 3 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac,cis) - 4 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール (中間体 5 2)	512.4	20
474	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (trans - 3 - ヒドロキシ - 4 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac,trans) - 4 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - オール (中間体 5 3)	512.4	30
475	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac) - 6 - メチル - ピペリジン - 3 - オール (中間体 6 6)	482.4	
476	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 4 - (5 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル ] - [ 1, 4 ] ジアゼパン - 5 - オン	(rac) - 6 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール (中間体 6 5)	498.4	40

477	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [4- (2-ヒドロキシメチル-5-メトキシ-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - (5-メトキシ-ピペリジン-2-イル) -メタノール (中間体67)	512.3	
478	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [4- (5-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -4-メトキシ-6-メトキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体68)	542.3	10
479	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [4- (5-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -6-メトキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体63)	512.3	
480	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [4- (cis-3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) -2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体62)	498.3	20
481	(rac) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [4- (4-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) -4, 4-ジメチル-ピペリジン-3-オール (中間体84)	496.3	
482	(rac,cis) -1- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -4- [4- (3-ヒドロキシ-5-メチル-ピペリジン-1-イル) -ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) -5-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体75)	482.3	30
483	(rac) -N- [(2RS, 4SR, 5RS) -1- (4- {4- [(E) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -7-オキソ- [1, 4] ジアゼパン-1-イル} -ブチル) -5-メトキシ-2-メトキシメチル-ピペリジン-4-イル] -アセトアミド	N- ((2RS, 4SR, 5RS) -5-メトキシ-2-メトキシメチル-ピペリジン-4-イル) -アセトアミド (中間体69)	583.3	40

484	(rac,trans) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (5-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) - 6-メトキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体74)	512.3	
485	(rac) - 2 - [1 - (4 - {4 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 7-オキソ - [1, 4] ジアゼパン-1-イル} - ブチル) - 6-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-イルオキシ] - アセトアミド	(rac) - 2 - (6-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-イルオキシ) - アセトアミド (中間体72)	555.3	10
486	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (3-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 2-メトキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体73)	512.3	
487	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (5-ヒドロキシ-2-メチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,trans) - 6-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体70)	482.3	20
488	(rac, cis) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (3-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-6-メチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac,cis) - 2-メトキシメチル-6-メチル-ピペリジン-3-オール (中間体64)	526.3	
489	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (3-ヒドロキシ-2, 6-ビス-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 2, 6-ビス-メトキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体71)	556.3	30
490	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル] - 4 - [4 - (3-ヒドロキシ-5-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) - ブチル] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 5-メトキシメチル-ピペリジン-3-オール (中間体76)	498.3	40

## 【 0 3 8 8 】

## 実施例 4 9 1 ~ 4 9 4

## 実施例 4 9 1 ~ 4 9 4 の一般手順

DCE (0.5 ml) 中の 3 - { 4 - [ ( E ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 7 - オキソ - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル } - プロピオンアルデヒド (中間体 6 0 ) ( 0 . 1 mmol ) の溶液を、市販されているか、あるいは中間体の項で記載された適切なアミン ( 0 . 1 mmol ) に加え、続いて調製したばかりのピリジン - ボラン錯体 ( 2 5 ul、ピリジン中の 8 M、 0 . 2 mmol ) の溶液および EtOH ( 0 . 5 ml ) 中の酢酸 ( 2 5 ul ) を加えた。次に反応を一晩振とうし、濃縮し、残留物を分取 HPLC により精製した。

【 0 3 8 9 】

【 表 1 8 】

実施例 番号	化合物名	アミン	MS: (MH <sup>+</sup> )
491	1-[(E)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-( (+, cis)-3-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	(+, cis)-4-メチルピペリジン-3-オール (中間体85)	452.3
492	1-[(E)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-( (-, cis)-3-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	(-, cis)-4-メチルピペリジン-3-オール (中間体86)	452.3
493	1-[(E)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-( (+)-4-ヒドロキシ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)-プロピル]-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	(+)-6-アザスピロ[2.5]オクタ-4-オール (中間体82)	464.3
494	1-[(E)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-( (-)-4-ヒドロキシ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)-プロピル]-[1, 4]ジアゼパン-5-オン	(-)-6-アザスピロ[2.5]オクタ-4-オール (中間体83)	464.3

10

20

30

【 0 3 9 0 】

実施例 495 ~ 498

実施例 495 ~ 498 の一般手順

DMF (1 ml) 中の 4-[3-( (-)-4-ヒドロキシ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)-プロピル]-[1, 4]ジアゼパン-5-オン 二塩酸塩 (中間体 92、0.1 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (46 mg、0.12 mmol) および適切なカルボン酸の懸濁液に、Et<sub>3</sub>N (21 μl、0.15 mmol) を加え、混合物を 1 時間振とうした。次に反応を分取 HPLC により直接精製した。

【 0 3 9 1 】

40

【表 19】

実施例 番号	化合物名	酸	MS: (MH <sup>+</sup> )
495	1-[(E)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-( (-)-4-ヒドロキシ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(E)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-アクリル酸	448.4
496	1-[(E)-3-(3-クロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-( (-)-4-ヒドロキシ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(E)-3-(3-クロロフェニル)-アクリル酸	446.4
497	1-[(E)-3-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)-アクリロイル]-4-[3-( (-)-4-ヒドロキシ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(E)-3-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)-アクリル酸 (実施例12B)	481.3
498	1-[(E)-3-(4-クロロフェニル)-アクリロイル]-4-[3-( (-)-4-ヒドロキシ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)-プロピル]-[1,4]ジアゼパン-5-オン	(E)-3-(4-クロロフェニル)-アクリル酸	446.4

10

20

30

## 【0392】

## 実施例499~501

## 実施例499~501の一般手順

DMA (0.5 ml) 中の (rac) - 4,4 - ジメチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩 (中間体84) (0.15 mmol) の溶液を、適切なエポキシド (0.10 mmol) に加え、スパーテル一杯 (多め) の炭酸セシウムを加えた。次に反応を 80 で一晩振とうし、濾過し、分取 HPLC により直接精製した。

## 【0393】

【表 20】

実施例 番号	化合物名	エポキシド	MS: (MH <sup>+</sup> )
499	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ 2-ヒドロキシ-3 - (3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-ピペリジン-1-イル) - プロピル ] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac) - 1 - [ (E) - 3 - (3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - アクリロイル) - 4 - オキシラニルメチル - [1, 4] ジアゼパン-5-オン (実施例177A)	466.3
500	1 - [ (E) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ (R) - 3-ヒドロキシ-4 - (3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-ピペリジン-1-イル) - プチル ] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	1 - [ (E) - 3 - (3 - クロロ-4-フルオロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - ( (R) - 2-オキシラニル-エチル) - [1, 4] ジアゼパン-5-オン (中間体56)	496.3
501	1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - [ (R) - 3-ヒドロキシ-4 - (3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-ピペリジン-1-イル) - プチル ] - [1, 4] ジアゼパン-5-オン	1 - [ (E) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - アクリロイル ] - 4 - ( (R) - 2-オキシラニル-エチル) - [1, 4] ジアゼパン-5-オン (実施例172C)	512.3

10

20

## 【0394】

## 実施例502～505

## 実施例502～505の一般手順

DMA (0.5 ml) 中の (rac, cis) - 5 - メチル - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩 (中間体75) (0.15 mmol) の溶液を、適切なエポキシド (0.10 mmol) に加え、スパーテル一杯 (多め) の炭酸セシウムを加えた。次に反応を 80 で一晩振とうし、濾過し、分取 HPLC により直接精製した。

## 【0395】

30

【表 2 1】

実施例番号	化合物名	エポキシド	MS: (MH <sup>+</sup> )
502	1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[(R)-3-ヒドロキシ-4-(cis-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	1-[(E)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[(R)-2-オキシラニル-エチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン (中間体56)	482.3
503	1-[(E)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[(R)-3-ヒドロキシ-4-(cis-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	1-[(E)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-アクリロイル]-4-[(R)-2-オキシラニル-エチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン (実施例172C)	498.3
504	(rac)-1-[(E)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[[2-ヒドロキシ-3-(cis-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)-プロピル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac)-1-[(E)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-アクリロイル]-4-オキシラニルメチル-[1, 4] ジアゼパン-5-オン (実施例177A)	452.3
505	(rac)-1-[(E)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-アクリロイル]-4-[[3-ヒドロキシ-4-(cis-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)-ブチル]-[1, 4] ジアゼパン-5-オン	(rac)-1-[(E)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-アクリロイル]-4-(2-オキシラニル-エチル)-[1, 4] ジアゼパン-5-オン (中間体58)	466.3

10

20

30

## 【0396】

## 実施例 A

下記の成分を含有するフィルムコーティング錠は常法により製造することができる：

## 【0397】

【表 2 2】

成分	1錠当たり	
<b>核：</b>		
式（I）の化合物	10.0 mg	200.0 mg
微晶質セルロース	23.5 mg	43.5 mg
含水乳糖	60.0 mg	70.0 mg
ポビドン K30	12.5 mg	15.0 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	12.5 mg	17.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg	4.5 mg
（核重量）	120.0 mg	350.0 mg
<b>フィルムコート：</b>		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg	7.0 mg
ポリエチレングリコール 6000	0.8 mg	1.6 mg
タルク	1.3 mg	2.6 mg
酸化鉄（黄色）	0.8 mg	1.6 mg
二酸化チタン	0.8 mg	1.6 mg

10

20

## 【0398】

活性成分を篩にかけ、微晶質セルロースと混合し、混合物をポリビニルピロリドンの水溶液で造粒する。顆粒をデンプングリコール酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮して、それぞれ120または350mgの核を得る。上記のフィルムコートの水溶液／懸濁液を核に塗布する。

## 【0399】

実施例 B

下記の成分を含有するカプセル剤は、常法により製造することができる：

## 【0400】

## 【表 2 3】

成分	1カプセル当たり
式（I）の化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
トウモロコシデンプン	20.0 mg
タルク	5.0 mg

30

40

## 【0401】

成分を篩にかけ、混合し、サイズ2のカプセルに充填する。

## 【0402】

実施例 C

注射液は下記の組成を有することができる：

50

## 【 0 4 0 3 】

## 【表 2 4】

式 (I) の化合物	3.0 mg
ポリエチレングリコール 400	150.0 mg
酢酸	pH 5.0 にするのに十分な量
注射用水	全量を 1.0 ml にする量

10

## 【 0 4 0 4 】

活性成分を、ポリエチレングリコール 400 と注射用水（一部）の混合物に溶解する。酢酸により pH を 5.0 に調整する。水の残量を加えて、容量を 1.0 ml に調整する。溶液を濾過し、適切な過剰量を使用してバイアルに充填し、滅菌する。

## 【 0 4 0 5 】

## 実施例 D

下記の成分を含有する軟ゼラチンカプセル剤は常法により製造できる：

## 【 0 4 0 6 】

20

## 【表 2 5】

カプセル内容	
式 (I) の化合物	5.0 mg
黄色のロウ	8.0 mg
大豆硬化油	8.0 mg
部分硬化植物油	34.0 mg
大豆油	110.0 mg
カプセル内容量	165.0 mg
ゼラチンカプセル	
ゼラチン	75.0 mg
グリセロール 85 %	32.0 mg
Karion 83	8.0 mg (乾燥物)
二酸化チタン	0.4 mg
黄色酸化鉄	1.1 mg

30

40

50

## 【0407】

活性成分を、温かく溶融している他の成分に溶解し、混合物を適切な大きさの軟ゼラチンカプセルに充填する。充填された軟ゼラチンカプセル剤を、通常の手順に従って処理する。

## 【0408】

## 実施例 E

下記の成分を含有するサッシェは常法により製造できる：

## 【0409】

## 【表26】

式 (I) の化合物	50.0 mg
乳糖、微粉末	1015.0 mg
微晶質セルロース (AVICEL PH 102)	1400.0 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	14.0 mg
ポリビニルピロリジン K 30	10.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	10.0 mg
風味添加剤	1.0 mg

10

20

## 【0410】

活性成分を、乳糖、微晶質セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムと混合し、水中のポリビニルピロリドンの混合物と共に造粒する。顆粒をステアリン酸マグネシウムおよび風味添加剤と混合し、サッシェに充填する。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 471/10	(2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 3
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 498/10	(2006.01)	C 0 7 D 498/10	A
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
A 6 1 P 9/08	(2006.01)	C 0 7 D 403/06	
A 6 1 P 9/14	(2006.01)	C 0 7 D 498/10	S
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1
		A 6 1 P 37/06	

- (72)発明者 エービ, ヨハネス  
スイス国、ツェーハー - 4 1 0 2 ビニンゲン、イム・クーゲルファング 2 7
- (72)発明者 グリーン, ルーク  
スイス国、ツェーハー - 4 0 5 7 バーゼル、エトリンガーシュトラッセ 5 2
- (72)発明者 マタイ, パトリツィオ  
スイス国、ツェーハー - 4 1 2 5 リーエン、デルンリヴェーク 3 3
- (72)発明者 リックリン, ファピアンヌ  
フランス国、エフ - 6 8 4 9 0 オンブール、アンパス・デ・スリジエ 6
- (72)発明者 ロッシュ, オリヴィエ  
フランス国、エフ - 6 8 2 2 0 フォルガンスプール、リュ・デ・ティユル 6
- (72)発明者 ツァーム, ペーター  
イタリア国、イ - 4 0 0 6 9 ソラ・プレドサ、ヴィア・ダンテ 8

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 国際公開第2004/092124(WO, A1)  
国際公開第2004/094371(WO, A1)  
国際公開第2004/084898(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 243/08  
A61K 31/551

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE(STN)