

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4842262号
(P4842262)

(45) 発行日 平成23年12月21日(2011.12.21)

(24) 登録日 平成23年10月14日(2011.10.14)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 413/12	(2006.01)	C O 7 D 413/12	C S P
C O 7 D 413/14	(2006.01)	C O 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	

請求項の数 1 (全 67 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-519812 (P2007-519812)
(86) (22) 出願日	平成17年7月11日 (2005.7.11)
(65) 公表番号	特表2008-505871 (P2008-505871A)
(43) 公表日	平成20年2月28日 (2008.2.28)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/053306
(87) 国際公開番号	W02006/005741
(87) 国際公開日	平成18年1月19日 (2006.1.19)
審査請求日	平成20年7月10日 (2008.7.10)
(31) 優先権主張番号	1158/04
(32) 優先日	平成16年7月9日 (2004.7.9)
(33) 優先権主張国	スイス(CH)

(73) 特許権者	506250206 シュペーデル・エクスペリメンタ・アーゲ ー S P E E D E L E X P E R I M E N T A A G スイス国、ツェーハー 4 1 2 3 アルシ ュヴィル、ゲヴェルベシュトラーセ 1 4
(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

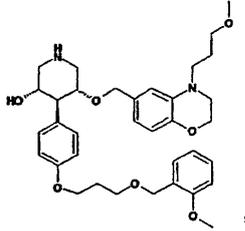
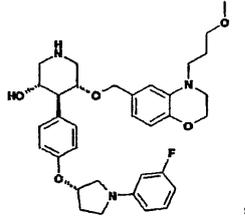
(54) 【発明の名称】 レニン阻害剤としてのピペリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

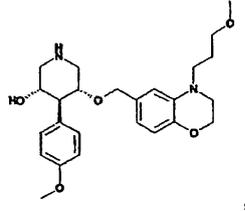
【請求項 1】

下記式の化合物から選択される化合物、又は薬剤学的に許容されるその塩：

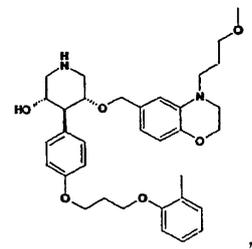
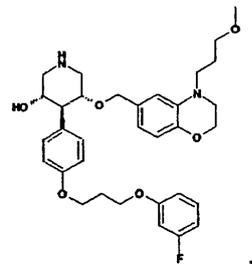
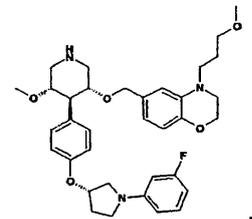
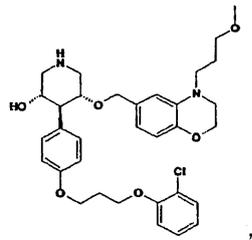
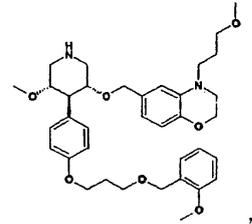
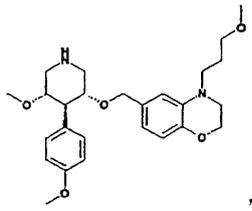
【化 5】



10



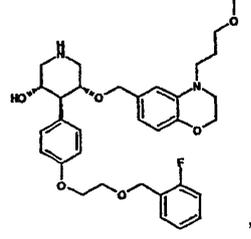
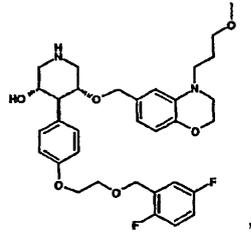
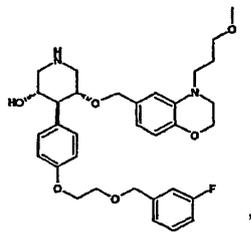
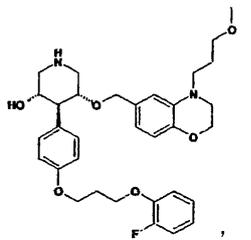
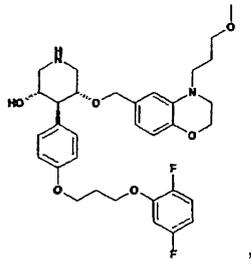
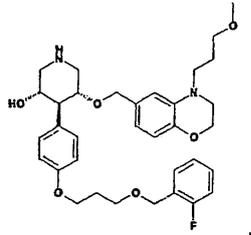
20



10

20

30

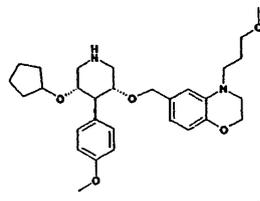
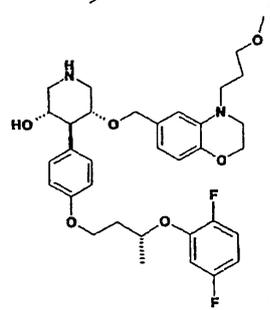
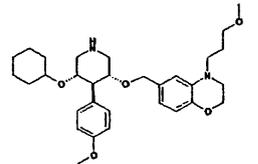
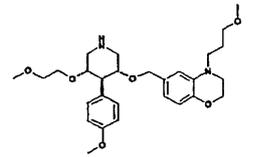
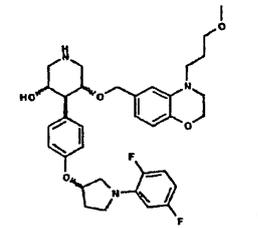
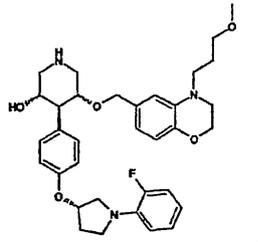


10

20

30

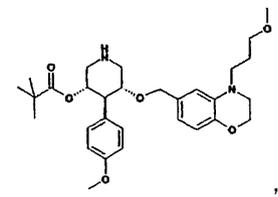
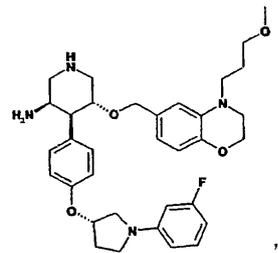
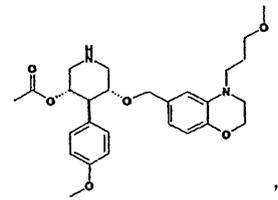
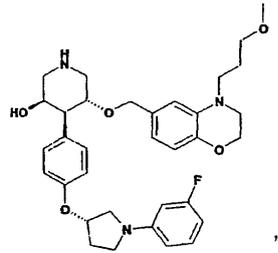
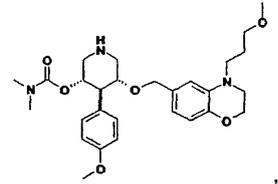
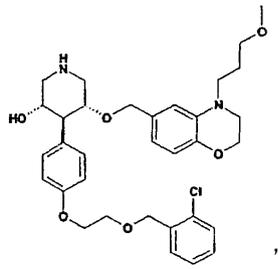
40



10

20

30

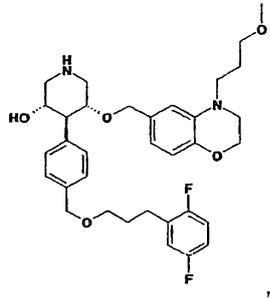
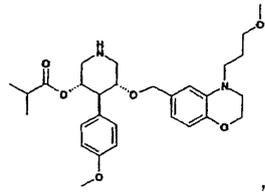


10

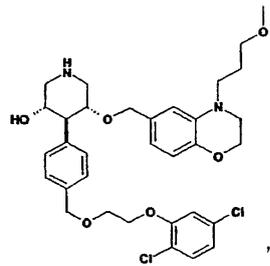
20

30

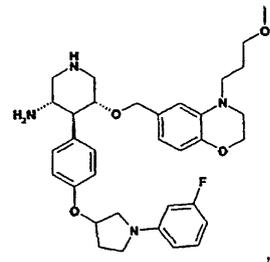
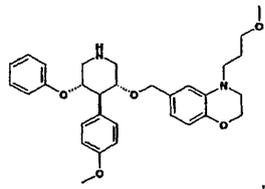
40



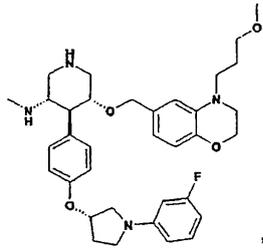
10



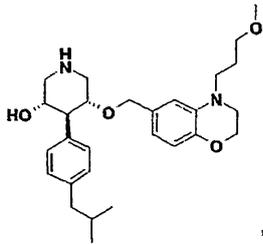
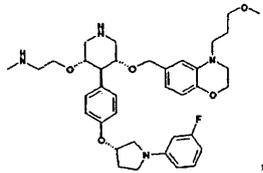
20



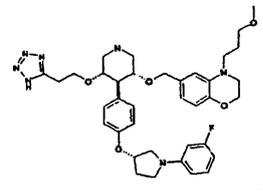
30



10



20



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規の置換型ピペリジン、それらの製造方法、及び医薬品としての、特にレニン阻害剤としての化合物の使用に関する。

30

【0002】

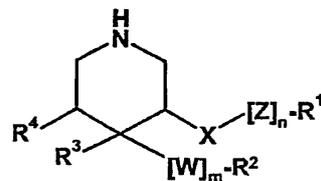
医薬品として使用するためのピペリジン誘導体は、例えば、WO97/09311より既知である。しかしながら、特にレニン阻害に関しては、高度に有効な活性成分が依然として必要とされている。この点に関して、薬物動態学的特性の改良は、最も重要である。より良好な生物学的利用能に向けたこれらの特性は、例えば吸収、代謝的安定性、可溶性又は親油性である。

【0003】

従って、本発明は、一般式：

【化3】

40



(I)

[ここで、

(A) R¹ は、R² がハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、トリフルオロメチル、C₁ .

50

6 アルキル、ハロ - C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ - C₁₋₆ アルキル、シアノ - C₁₋₆ アルキル、カルボキシ - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルカノイルオキシ - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシカルボニルオキシ - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、もしくは C₁₋₆ アルコキシ基 1 ~ 3 個、又は C₁₋₆ アルキレンジオキシ基、及び/もしくは L₁ - T₁ - L₂ - T₂ - L₃ - T₃ - L₄ - T₄ - L₅ - U 基により置換されていてもよい、テトラゾリルもしくはイミダゾリルである場合、アリールであるか；あるいは

(B) R¹ は、X が - OCH - R¹¹ - CO - NR⁹ - である場合、アリールであるか；あるいは

(C) R¹ は、Z が - alk - NR⁹ - (ここで、alk は、C₁₋₆ アルキレンを意味する) であり、かつ n が 1 である場合、アリールであるか；あるいは、

(D) R¹ は、アセトアミジニル - C₁₋₆ - アルコキシ、アセトアミジニル - C₁₋₆ - アルキル、アシル - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、(N - アシル) - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルアミノ、C₁₋₆ - アルコキシ、C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、(N - C₁₋₆ - アルコキシ) - C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、(N - C₁₋₆ - アルコキシ) - C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルカルバモイル、C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルカルボニル、C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルカルボニルアミノ、1 - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルイミダゾール - 2 - イル、2 - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル - 4 - オキソイミダゾール - 1 - イル、1 - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルテトラゾール - 5 - イル、5 - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルテトラゾール - 1 - イル、6 - アルコキシアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、C₁₋₆ - アルコキシアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルコキシカルボニル、C₁₋₆ - アルコキシカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、C₁₋₆ - アルコキシカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルコキシカルボニルアミノ - C₁₋₆ - アルコキシ、C₁₋₆ - アルコキシカルボニルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルキル、(N - C₁₋₆ - アルキル) - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルカルバモイル、(N - C₁₋₆ - アルキル) - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルカルボニルアミノ、(N - C₁₋₆ - アルキル) - C₁₋₆ - アルコキシカルボニルアミノ、(N - C₁₋₆ - アルキル) - C₀₋₆ - アルキルカルボニルアミノ - C₁₋₆ - アルコキシ、(N - C₁₋₆ - アルキル) - C₀₋₆ - アルキルカルボニルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、(N - C₁₋₆ - アルキル) - C₁₋₆ - アルキルスルホニルアミノ - C₁₋₆ - アルコキシ、(N - C₁₋₆ - アルキル) - C₁₋₆ - アルキルスルホニルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルキルアミジニル、C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニルアミノ - C₁₋₆ - アルコキシ、C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、ジ - C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルキルアミノ - C₂₋₆ - アルコキシ、ジ - C₁₋₆ - アルキルアミノ - C₂₋₆ - アルコキシ、C₁₋₆ - アルキルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、ジ - C₁₋₆ - アルキルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルキルカルバモイル、ジ - C₁₋₆ - アルキルカルバモイル、C₀₋₆ - アルキルカルボニル、C₀₋₆ - アルキルカルボニルアミノ - C₁₋₆ - アルコキシ、C₀₋₆ - アルキルカルボニルアミノ、C₀₋₆ - アルキルカルボニルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルキルカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、C₁₋₆ - アルキル - カルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルキルスルホニル、C₁₋₆ - アルキルスルホニル - C₁₋₆ - アル

10

20

30

40

50

キル、 C_{1-6} - アルキルスルホニルアミノ - C_{1-6} - アルコキシ、 C_{1-6} - アルキルスルホニルアミノ - C_{1-6} - アルキル、カルバモイル、カルバモイル - C_{1-6} - アルコキシ、カルバモイル - C_{1-6} - アルキル、カルボキシ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキシ - C_{1-6} - アルコキシ - C_{1-6} - アルキル、カルボキシ - C_{1-6} - アルキル、シアノ、シアノ - C_{1-6} - アルコキシ、シアノ - C_{1-6} - アルキル、 C_{3-6} - シクロアルキルカルボニルアミノ - C_{1-6} - アルコキシ、 C_{3-6} - シクロアルキルカルボニルアミノ - C_{1-6} - アルキル、シクロプロピル - C_{1-6} - アルキル、O, N - ジメチルヒドロキシルアミノ - C_{1-6} - アルキル、ハロ - C_{1-6} - アルコキシ、ハロ - C_{1-6} - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ - C_{1-6} - アルコキシ - C_{1-6} - アルコキシ、ヒドロキシ - C_{1-6} - アルコキシ - C_{1-6} - アルキル、ヒドロキシ - C_{1-6} - アルキル、(N - ヒドロキシ) - C_{1-6} - アルキルアミノカルボニル - C_{1-6} - アルコキシ、(N - ヒドロキシ) - C_{1-6} - アルキルアミノカルボニル - C_{1-6} - アルキル、(N - ヒドロキシ)アミノカルボニル - C_{1-6} - アルコキシ、(N - ヒドロキシ)アミノカルボニル - C_{1-6} - アルキル、2 - オキソオキサゾリジニル - C_{1-6} - アルコキシ、2 - オキソオキサゾリジニル - C_{1-6} - アルキル、O - メチルオキシミル - C_{1-6} - アルキル又はトリフルオロメチル 1 ~ 4 個により置換されているフェニルであるか；あるいは

(E) R^1 は、3 - アセトアミドメチルピロリジニル 3 - C_{1-6} - アルコキシ - C_{1-6} - アルキル - ピロリジニル、3, 4 - ジヒドロキシピロリジニル、2, 6 - ジメチルモルホリニル、3, 5 - ジメチル - モルホリニル、ジオキサニル、ジオキサニル、4, 4 - ジオキソチオモルホリニル、ジチアニル、ジチオラニル、2 - ヒドロキシメチルピロリジニル、4 - ヒドロキシピペリジニル、3 - ヒドロキシピロリジニル、イミダゾリルアルコキシ、イミダゾリルアルキル、2 - メチルイミダゾリルアルコキシ、2 - メチルイミダゾリルアルキル、3 - メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イルアルコキシ、5 - メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イルアルコキシ、3 - メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イルアルキル、5 - メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イルアルキル、4 - メチルピペラジニル、5 - メチルテトラゾール - 1 - イルアルコキシ、5 - メチルテトラゾール - 1 - イルアルキル、モルホリニル、[1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イルアルコキシ、[1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イルアルキル、オキサゾール - 4 - イルアルコキシ、オキサゾール - 4 - イルアルキル、2 - オキソ [1, 3] オキサジニル、2 - オキソオキサゾリジニル、2 - オキソイミダゾリジニル、2 - オキソピロリジニル、4 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニルアルコキシ、2 - オキソピロリジニルアルキル、2 - オキソテトラヒドロピリミジニル、4 - オキソチオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピロリル、[1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イルアルコキシ、[1, 2, 4] トリアゾール - 4 - イルアルコキシ、[1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イルアルキル、[1, 2, 4] トリアゾール - 4 - イルアルキル、テトラゾール - 1 - イルアルコキシ、テトラゾール - 2 - イルアルコキシ、テトラゾール - 5 - イルアルコキシ、テトラゾール - 1 - イルアルキル、テトラゾール - 2 - イルアルキル、テトラゾール - 5 - イルアルキル、チアゾール - 4 - イルアルコキシ、チアゾール - 4 - イルアルキル、チオモルホリニルにより置換されているアリアルであるか；あるいは

(F) R^1 は、場合により置換されている、特に (D) もしくは (E) において特定されたように置換されているヘテロシクリルであり、特にベンゾ [1, 3] ジオキソイル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジニル、ジヒドロ - 3 H - ベンゾ [1, 4] オキサジニル、ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] チアジニル、2, 3 - ジヒドロインドリル、ジヒドロ - 1 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジニル、1, 1 - ジオキソジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] チアジニル、インダゾリル、インドリル、[1, 5] ナフトピリジニル、オキサゾリル、2 - オキソアゼパニル、3 - オキソ - 4 H - ベンゾ [1, 4] オキサジニル、2 - オキソベンゾオキサゾリル、3 - オキソ - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジニ

10

20

30

40

50

ル、2 - オキソジヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピニル、2 - オキソジヒドロベンゾ [d] [1 , 3] オキサジニル、2 - オキソジヒドロ - 1 H - キナゾリニル、4 - オキソジヒドロイミダゾリル、2 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロインドリル、1 - オキソ - 3 H - イソベンゾフラニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジニル、1 - オキソピリジニル、2 - オキソテトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピニル、4 - オキソ - 3 H - チエノ [2 , 3 - d] プリミジニル、5 - オキソ - 4 H - [1 , 2 , 4] トリアジニル、フタラジニル、ピラゾリル、1 H - ピロリジニル、1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジニル、ピロリル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロピラニル、トリアジニル、イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジニル、テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジニル又は 1 , 1 , 3 - トリオキソジヒドロ - 2 H - 1⁶ - ベンゾ [1 , 4] チアジニルであり；

10

R² は、フェニル、ナフチル、アセナフチル、シクロヘキシル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキソピリジニル、ジアジニル、トリアゾリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピロリル、フリル、テトラゾリル又はイミダゾリルであり、これらの基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、トリフルオロメチル、C₁₋₆ - アルキル、ハロ - C₁₋₆ - アルキル、ヒドロキシ - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、シアノ - C₁₋₆ - アルキル、カルボキシ - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルカノイルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルコキシカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルコキシカルボニル、もしくは C₁₋₆ - アルコキシ基 1 ~ 3 個又は C₁₋₆ - アルキレンジオキシ基により、及びノあるいは L₁ - T₁ - L₂ - T₂ - L₃ - T₃ - L₄ - T₄ - L₅ - U により置換されていてもよく；

20

L₁、L₂、L₃、L₄ 及び L₅ は、各々独立に、結合、C₁₋₈ - アルキレン、C₂₋₈ - アルケニレンもしくは C₂₋₈ - アルキニレンであるか、又は存在せず；

T₁、T₂、T₃ 及び T₄ は、各々独立に、

(a) 結合であるか、もしくは存在しないか、又は以下の基

(b) - CH (OH) -

(c) - CH (OR⁶) -

(d) - CH (NR⁵ R⁶) -

(e) - CO -

(f) - CR⁷ R⁸ -

(g) - O - 又は - NR⁶ -

(h) - S (O)₀₋₂ -

(i) - SO₂ NR⁶ -

(j) - NR⁶ SO₂ -

(k) - CONR⁶ -

(l) - NR⁶ CO -

(m) - O - CO -

(n) - CO - O -

(o) - O - CO - O -

(p) - O - CO - NR⁶ -

(q) - N (R⁶) - CO - N (R⁶) -

(r) - N (R⁶) - CO - O -

(s) ピロリジニレン、ピペリジニレン又はピペラジニレン

(t) - C (R^{1 1}) (R^{1 2}) -、

のうちの 1 つであり (ここで、(b) ~ (t) から出発する結合は、結合がヘテロ原子から出発する場合、隣接する基の飽和又は芳香族の炭素原子につながり、かつ 2 個以下の基 (b) ~ (f)、3 個の基 (g) ~ (h)、及び 1 個の基 (i) ~ (t) が存在する) ；

R³ は、水素、ヒドロキシル、C₁₋₆ - アルコキシ又は C₁₋₆ - アルケニルオキシであり；

30

40

50

R⁴ は、C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルコキシ-C₁₋₆-アルコキシ、場合によりN-モノ-もしくはN,N-ジ-C₁₋₆-アルキル化されているアミノ、場合によりN-モノ-もしくはN,N-ジ-C₁₋₆-アルキル化されているアミノ-C₁₋₆-アルコキシ、場合によりN-C₁₋₆-アルキル化されているC₁₋₆-アルコキシカルボニルアミノ-C₁₋₆-アルコキシ、場合によりN-C₁₋₆-アルキル化されているC₁₋₆-アルキルカルボニルアミノ-C₁₋₆-アルコキシ、場合によりN-C₁₋₆-アルキル化されているC₃₋₈-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキルカルボニルアミノ-C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルキルカルボニル-C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルキルカルボニルオキシ、アリール-C₁₋₆-アルコキシ、アリールオキシ、場合によりN-モノ-もしくはN,N-ジ-C₁₋₆-アルキル化されているカルバモイル-C₁₋₆-アルコキシ、場合によりN-モノ-もしくはN,N-ジ-C₃₋₈-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキル化されているカルバモイル-C₁₋₆-アルコキシ、場合によりN-モノ-もしくはN,N-ジ-C₁₋₆-アルキル化されているカルバモイルオキシ、シアノアルキルオキシ、C₃₋₈-シクロアルキルオキシ、C₃₋₈-シクロアルキル-C₁₋₆-アルコキシ、C₃₋₈-シクロアルキルオキシ-C₁₋₆-アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルコキシ-C₁₋₆-アルコキシ、ヘテロシクリル-C₁₋₆-アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシ-C₁₋₆-アルコキシ又はオキソであり；

10

R⁵ 及び R⁶ は、各々独立に、水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、アリール-C₁₋₆-アルキル、もしくはアシルであるか、又はそれらに結合しているN原子と共に、付加的なN、O、もしくはS原子、又は-SO-もしくは-SO₂-基を含有していてもよい5~6員複素環式環であり(ここで、付加的なN原子は、場合によりC₁₋₆-アルキルラジカルにより置換されていてもよい)；

20

R⁷ 及び R⁸ は、それらに結合している炭素原子と共に、-O-もしくは-S-原子又は-SO-もしくは-SO₂-基1個又は2個を含有していてもよい3~7員環であり；

R⁹ は、水素、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ-C₁₋₆-アルキル、アシル、アリール-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₈-シクロアルキル又はC₃₋₈-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキルであり；

R¹⁰ は、カルボキシ-C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシカルボニル-C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルキル、又は水素であり；

30

R¹¹ は、水素、ハロゲン、又はC₁₋₆-アルキルであり；

R¹² は、水素、ハロゲン又はC₁₋₆-アルキルであり；

R¹¹ 及び R¹² は、それらに結合しているC原子と共に、C₃₋₈-シクロアルキルであつてもよく；

Uは、水素、C₁₋₆-アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、場合により置換されているC₃₋₁₂-シクロアルキル、アリール 又はヘテロシクリルであり；

Xは、結合、酸素、もしくは硫黄であるか、又は>CR¹¹R¹²、>CHOR⁹、-O-CO-、>CO、>C=NOR¹⁰、-O-CR¹¹R¹²、-O-CR¹¹R¹²-CO-NR⁹、-CO-NR⁹ - もしくは -NR⁹ - (ここで、窒素、酸素、もしくは硫黄原子から出発する結合は、Z基の飽和C原子もしくはR¹につながる)であり；

40

Wは、酸素又は硫黄であり；

Zは、C₁₋₆-アルキレン、C₂₋₆-アルケニレン、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルキリデン、-O-、-N-、-S-、-O-alk-、-NR⁹-alk-、-S-alk-、-alk-O-、-alk-S-又は-alk-NR⁹- (ここで、alkは、C₁₋₆-アルキレンを意味する)であり；ここで

(a) Zが-O-又は-S-である場合には、Xは、-CR¹¹R¹²-であり、かつR²がL1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U置換基を含有しているか、又はR⁴が前義のような水素以外の置換基のいずれかであり；

(b) Zが-O-alk-又は-S-alk-である場合には、Xは-CR¹¹R¹²-であり；かつ

50

6 - アルコキシカルボニルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、 C₁₋₆ - アルコキシカルボ
 ニルアミノ - C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニルアミノ - C₁₋₆ -
 アルキル、 C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニルアミノ - C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ -
 アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、 C₁₋₆ - アルキルアミノカル
 ボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - ア
 ルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、 ジ - C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ -
 アルキル、 ジ - C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ -
 アルキルカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、 C₁₋₆ - アルキルカルボニルオキシ
 シ - C₁₋₆ - アルコキシ、 シアノ - C₁₋₆ - アルキル、 シアノ - C₁₋₆ - アルコキシ
 シ、 2 - オキソオキサゾリジニル - C₁₋₆ - アルキル、 2 - オキソオキサゾリジニル -
 C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ - アルコキシカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、 C₁₋₆ -
 アルコキシカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ - アルキルスルホニルアミ
 ノ - C₁₋₆ - アルキル、 C₁₋₆ - アルキルスルホニルアミノ - C₁₋₆ - アルコキシ
 、 (N - C₁₋₆ - アルキル) - C₁₋₆ - アルキルスルホニルアミノ - C₁₋₆ - アル
 キル、 (N - C₁₋₆ - アルキル) - C₁₋₆ - アルキルスルホニルアミノ - C₁₋₆ -
 アルコキシ、 C₁₋₆ - アルキルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、 C₁₋₆ - アルキルアミ
 ノ - C₂₋₆ - アルコキシ、 ジ - C₁₋₆ - アルキルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、 ジ -
 C₁₋₆ - アルキルアミノ - C₂₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ - アルキルスルホニル - C₁₋₆ -
 アルキル、 C₁₋₆ - アルキルスルホニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 カルボキシ
 - C₁₋₆ - アルキル、 カルボキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、 カルボキシ - C₁₋₆ - ア
 ルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、 C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルカルボニル
 、 アシル - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、 (N - C₁₋₆ - アルキル) -
 C₁₋₆ - アルコキシカルボニルアミノ、 (N - ヒドロキシ) - C₁₋₆ - アルキルアミ
 ノカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、 (N - ヒドロキシ) - C₁₋₆ - アルキルアミノカル
 ボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 (N - ヒドロキシ) アミノカルボニル - C₁₋₆ - アル
 キル、 (N - ヒドロキシ) アミノカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ - アル
 コキシアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、 6 - アルコキシアミノカルボニル - C₁₋₆ -
 アルコキシ、 (N - C₁₋₆ - アルコキシ) - C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ -
 アルキル、 (N - C₁₋₆ - アルコキシ) - C₁₋₆ - アルキルアミノカル
 ボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 (N - アシル) - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ -
 アルキルアミノ、 C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルカルバモイル、 (N - C₁₋₆ -
 アルキル) - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルカルバモイル、 C₁₋₆ -
 アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルカルボニル、 C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アル
 キルカルボニルアミノ、 (N - C₁₋₆ - アルキル) - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ -
 アルキルカルボニルアミノ、 1 - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルイミダゾ
 ール - 2 - イル、 1 - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルテトラゾール - 5 - イ
 ル、 5 - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルテトラゾール - 1 - イル、 2 - C₁₋₆ -
 アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル - 4 - オキソイミダゾール - 1 - イル、 カルバモ
 イル - C₁₋₆ - アルキル、 カルバモイル - C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ - アルキル
 カルバモイル、 ジ - C₁₋₆ - アルキルカルバモイル、 C₁₋₆ - アルキルスルホニル、
 C₁₋₆ - アルキルアミジニル、 アセトアミジニル - C₁₋₆ - アルキル、 O - メチルオ
 キシミル - C₁₋₆ - アルキル、 O , N - ジメチルヒドロキシアミノ - C₁₋₆ - アルキ
 ル、 C₃₋₆ - シクロアルキル - C₁₋₆ - アルカノイル、 アリール - C₁₋₆ - アルカ
 ノイル、 ヘテロシクリル - C₁₋₆ - アルカノイルであり ; ならびに各々ハロゲン、 C₁₋₆ -
 アルキル、 C₁₋₆ - アルコキシ又はジヒドロキシ - C₁₋₆ - アルキルアミノカル
 ボニルで場合により置換されている、 プリジル、 プリジルオキシ、 プリジルチオ、 プリ
 ジルアミノ、 プリジル - C₁₋₆ - アルキル、 プリジル - C₁₋₆ - アルコキシ、 プリミ
 ジニル、 プリミジニルオキシ、 プリミジニルチオ、 プリミジニルアミノ、 プリミジニル -
 C₁₋₆ - アルキル、 プリミジニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 チエニル、 チエニル - C₁₋₆ -
 アルキル、 チエニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 フリル、 フリル - C₁₋₆ - アルキ

10

20

30

40

50

ル、フリル - C₁₋₆ - アルコキシである。

【0005】

ヘテロシクリルという用語は、特に、(不飽和ヘテロシクリルラジカルの場合)アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、オキシド、ニトロもしくは水素、あるいはアリール基について上記に定義されたような置換基により、又は(飽和ヘテロシクリル基の場合)アルキルもしくはアルコキシにより、一置換又は多置換されていてもよい、窒素1~4個及び/又は硫黄もしくは酸素原子1もしくは2個を有する、単環式又は二環式の、飽和及び不飽和の複素環式基を意味する。ヘテロシクリル基の例は、ピリジル、チエニル、ピラジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリル、フリル、ピラニル、ピリミジニル、モルホリニル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、イソキノリル、ベンゾ[*b*]チエニル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、2-オキソベンズイミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、2-オキソジヒドロベンゾ[*d*][1,3]オキサジニル、4-オキソジヒドロイミダゾリル、5-オキソ-4H-[1,2,4]トリアジニル、3-オキソ-4H-ベンゾ[1,4]チアジニル、テトラヒドロキノキサリニル、2-オキソジヒドロ-1H-キナゾリニル、1,1,3-トリオキソジヒドロ-2H-1⁶-ベンゾ[1,4]チアジニル、1-オキソピリジル、ジヒドロ-3H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、2-オキソテトラヒドロベンゾ[*e*][1,4]ジアゼピニル、2-オキソジヒドロベンゾ[*e*][1,4]ジアゼピニル、1H-ピロリジニル、フタラジニル、1-オキソ-3H-イソベンゾフラニル、4-オキソ-3H-チエノ[2,3-*d*]ピリミジニル、3-オキソ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、[1,5]ナフトピリジル、ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジニル、1,1-ジオキソジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジニル、2-オキソ-1H-ピリド[2,3-*b*][1,4]オキサジニル、ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-*b*][1,4]オキサジニル、1H-ピロロ[2,3-*b*]ピリジル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ベンゾオキサゾリル、2-オキソベンゾオキサゾリル、2-オキソ-1,3-ジヒドロインドリル、2,3-ジヒドロインドリル、イミダゾリル又はベンゾフラニルである。置換されているヘテロシクリル基の例は、ニトロベンゾチアゾリル、フェニルテトラゾリル、フェニルオキサジアゾリル、フェニルピペリジニル、フェニルピペラジニル、フェニルピロリジニル、チエニルオキサジアゾリル、フラニルオキサジアゾリル、ベンジルオキサジアゾリル又はフェニルオキサゾリルである。飽和ヘテロシクリル基の例は、アゼチジニル、ジオキソラニル、ジオキサニル、ジチオラニル、ジチアニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、2-ヒドロキシメチルピロリジニル、3-ヒドロキシピロリジニル、3,4-ジヒドロキシピロリジニル、4-ヒドロキシ-ピペリジニル、4-オキソピペリジニル、3,5-ジメチルモルホリニル、4,4-ジオキソチオモルホリニル、4-オキソチオモルホリニル、2,6-ジメチルモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、2-オキソイミダゾリジニル、2-オキソオキサゾリジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソ[1,3]オキサジニル、2-オキソアゼパニル、2-オキソテトラヒドロピリミジニル等である。

【0006】

R¹、R⁴、及びR⁹の場合、アリール、アロイル、及びヘテロシクリル基は、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルコシアルキル又はヘテロシクリルによりさらに置換されていてもよく、例えばピペリジノアルキル、ピペリジノアルコキシ、ピペリジノアルコシアルキル、モルホリノアルキル、モルホリノアルコキシ、モルホリノアルコシアルキル、ピペラジノアルキル、ピペラジノアルコキシ、ピペラジノアルコシアルキル、[1,2,4]トリアゾール-1-イルアルキル、[1,2,4]トリアゾール-1-イルアルコキシ、[1,2,4]トリアゾール-4-イルアルキル、[1,2,4]トリアゾール-4-イルアルコキシ、[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルアルキル、[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルアルコキシ、3-メチル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルアルキル、3-メチル[1,2,

10

20

30

40

50

4] オキサジアゾール - 5 - イルアルコキシ、5 - メチル [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルアルキル、5 - メチル [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルアルコキシ、テトラゾール - 1 - イルアルキル、テトラゾール - 1 - イルアルコキシ、テトラゾール - 2 - イルアルキル、テトラゾール - 2 - イルアルコキシ、テトラゾール - 5 - イルアルキル、テトラゾール - 5 - イルアルコキシ、5 - メチル - テトラゾール - 1 - イルアルキル、5 - メチルテトラゾール - 1 - イルアルコキシ、チアゾール - 4 - イルアルキル、チアゾール - 4 - イルアルコキシ、オキサゾール - 4 - アルキル、オキサゾール - 4 - イルアルコキシ、2 - オキソピロリジニルアルキル、2 - オキソピロリジニルアルコキシ、イミダゾリルアルキル、イミダゾリルアルコキシ、2 - メチルイミダゾリルアルキル、2 - メチルイミダゾリルアルコキシ又は N - メチルピペラジノアルキル、N - メチルピペラジノアルコキシ、N - メチルピペラジノアルコキシアルキル、及びまたアルキルアミノアルキル、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルキル、モノ - 及びポリヒドロキシアアルキル、- アルコキシ、- アルコキシアルキル及び - アルコキシアルコキシ、カルバモイルアルキルオキシ、 C_{1-6} - アルコキシ、アミノ - C_{1-6} - アルコキシ、ヒドロキシ - C_{1-6} - アルコキシ、ジオキサニル、ジオキサニル、ジチオラニル、ジチアニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、4 - メチルピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、2 - ヒドロキシメチルピロリジニル、3 - ヒドロキシピロリジニル、3 , 4 - ジヒドロキシピロリジニル、3 - アセトアミドメチルピロリジニル、3 - C_{1-6} - アルコキシ - C_{1-6} - アルキルピロリジニル、4 - ヒドロキシピペリジニル、4 - オキソピペリジニル、3 , 5 - ジメチルモルホリニル、4 , 4 - ジオキソチオモルホリニル、4 - オキソチオモルホリニル、2 , 6 - ジメチルモルホリニル、2 - オキソイミダゾリジニル、2 - オキソオキサゾリジニル、2 - オキソピロリジニル、2 - オキソ [1 , 3] オキサジニル、2 - オキソテトラヒドロピリミジニル等、あるいは - O - CH₂CH(OH)CH₂NR^x 基により置換されていてもよい(ここで、NR^x は、モノもしくはジ - C_{1-6} - アルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジノもしくは N - メチルピペラジノ基である)。

【 0 0 0 7 】

NR⁵R⁶ により表わされる 5 及び 6 員複素環式環の例は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、2 - ヒドロキシメチルピロリジニル、3 - ヒドロキシピロリジニル、3 , 4 - ジヒドロキシピロリジニル、4 - ヒドロキシピペリジニル、4 - オキソピペリジニル、3 , 5 - ジメチルモルホリニル、4 , 4 - ジオキソチオモルホリニル、4 - オキソチオモルホリニル、2 , 6 - ジメチルモルホリニル、2 - オキソイミダゾリジニル、2 - オキソオキサゾリジニル、2 - オキソピロリジニル、2 - オキソ [1 , 3] オキサジニル、2 - オキソテトラヒドロピリミジニル等である。CR⁷R⁸ により表わされる 3 ~ 7 員環の例は、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、1 , 3 - ジオキサニル、1 , 3 - ジオキサニル、1 , 3 - ジチオラニル及び 1 , 3 - ジチアニルである。

【 0 0 0 8 】

ハロゲンは、例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素である。

【 0 0 0 9 】

ポリヒドロキシアアルキルという用語は、ヒドロキシル基 2 ~ 6 個により置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、例えば、グリセリル、アラビチル、ソルビチル等を意味する。

【 0 0 1 0 】

式 (I) の化合物は、少なくとも 3 個の不斉炭素原子を有し、従って、光学的に純粋なジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ化合物、ジアステレオマーラセミ化合物の混合物の形態で、又はメソ化合物として存在してもよい。本発明はこれらの形態を全て包含する。ジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ化合物又はジアステレオマーラセミ化合物の混合物は、慣習的な方法により、例えば、カラムクロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、HPLC 等により分離してもよい。

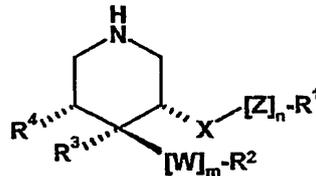
【 0 0 1 1 】

「薬剂的に許容される塩」という表現には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸等のような無機又は有機の酸との塩が包含される。

【 0 0 1 2 】

好ましい本発明の化合物は、一般式 (I A) :

【 化 4 】



10

[ここで、R¹、R²、R³、R⁴、W、X、及びZ、n及びmは、各々、式 (I) の化合物に関して既に定義された通りである]で示されるものである。

【 0 0 1 3 】

式 (I) の化合物、又はより好ましくは式 (I A) の化合物のさらなる好ましい群は、R¹が、(A)、(B) もしくは (C) に特定されたような条件の下でアリールであるか、又は (D) もしくは (E) に特定されたように置換されたヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルが、より好ましくは、ベンゾ [1 , 3] ジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジニル、ジヒドロ - 3 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジニル、ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジニル、2 , 3 - ジヒドロインドリル、ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジニル、1 , 1 - ジオキソジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジニル、インダゾリル、インドリル、[1 , 5] ナフトピリジル、オキサゾリル、2 - オキソアゼパニル、3 - オキソ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジニル、2 - オキソベンゾオキサゾリル、3 - オキソ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジニル、2 - オキソジヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピニル、2 - オキソジヒドロベンゾ [d] [1 , 3] オキサジニル、2 - オキソジヒドロ - 1 H - キナゾリニル、4 - オキソジヒドロイミダゾリル、2 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロインドリル、1 - オキソ - 3 H - イソベンゾフラニル、2 - オキソピペリジニル 2 - オキソ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジニル、1 - オキソピリジル、2 - オキソテトラヒドロベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピニル、4 - オキソ - 3 H - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジニル、5 - オキソ - 4 H - [1 , 2 , 4] トリアジニル、フタラジニル、ピラゾリル、1 H - ピロリジニル、1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジル、ピロリル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロピラニル、トリアジニル、イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジニル、テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジニル又は 1 , 1 , 3 - トリオキソジヒドロ - 2 H - 1⁶ - ベンゾ [1 , 4] チアジニルより選択される化合物のものである。

20

30

【 0 0 1 4 】

式 (I) の化合物、又はより好ましくは式 (I A) の化合物のさらなる好ましい群は、R¹が、(A)、(B)、(C)、(D)、(E) 又は (F) について特定されたような、より好ましくは (B)、(D)、(E) 又は (F) について特定されたような、請求項 1 において定義されたようなものであり；

R²が、フェニル、ピリジル、シクロヘキシル、テトラゾリルであるか、あるいは、各々、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、トリフルオロメチル、C₁₋₆-アルキル、ハロ - C₁₋₆-アルキル、ヒドロキシ - C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ - C₁₋₆-アルキル、シアノ - C₁₋₆-アルキル、カルボキシ - C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルカノイルオキシ - C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシカルボニルオキシ - C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシカルボニル、C₁₋₆-アルコキシ、C₁

40

50

\cdot_6 - アルキレンジオキシにより、又は L 1 - T 1 - L 2 - T 2 - L 3 - T 3 - L 4 - T 4 - L 5 - U 基により置換されている、フェニル、ピリジル、シクロヘキシル、もしくはテトラゾリルであるか；あるいはナフチルもしくはアセナフチルであり；

L 1、L 2、L 3、L 4 及び L 5 が、各々独立に、結合、 C_{1-8} - アルキレン、 C_{2-8} - アルケニレンもしくは C_{2-8} - アルキニレンであるか、又は存在せず；

T 1、T 2、T 3 及び T 4 が、各々独立に、

(a) 結合であるか、もしくは存在しないか、又は以下の基

(b) - CH (OH) -

(c) - CH (OR⁶) -

(d) - CH (NR⁵ R⁶) -

(e) - CO -

(f) - CR⁷ R⁸ -

(g) - O - 又は - NR⁶ -

(h) - S (O)₀₋₂ -

(i) - SO₂ NR⁶ -

(j) - NR⁶ SO₂ -

(k) - CONR⁶ -

(l) - NR⁶ CO -

(m) - O - CO -

(n) - CO - O -

(o) - O - CO - O -

(p) - O - CO - NR⁶ -

(q) - N (R⁶) - CO - N (R⁶) -

(r) - N (R⁶) - CO - O -

(s) ピロリジニレン、ピペリジニレン又はピペラジニレン

(t) - C (R^{1 1}) (R^{1 2}) -、

のうちの 1 つであり (ここで、(b) ~ (t) から出発する結合は、結合がヘテロ原子から出発する場合、隣接する基の飽和又は芳香族の炭素原子につながり、かつ 2 個以下の基 (b) ~ (f)、3 個以下の基 (g) ~ (h)、及び 1 個以下の基 (i) ~ (t) が存在する) ；

R³ が、水素、ヒドロキシル、 C_{1-6} - アルコキシ又は C_{1-6} - アルケニルオキシであり；

R⁴ が、 C_{1-6} - アルコキシ、 C_{1-6} - アルコキシ - C_{1-6} - アルコキシであり、場合により N - モノ - もしくは N, N - ジ - C_{1-6} - アルキル化されているアミノ、場合により N - モノ - もしくは N, N - ジ - C_{1-6} - アルキル化されているアミノ - C_{1-6} - アルコキシ、場合により N - C_{1-6} - アルキル化されている C_{1-6} - アルコキシカルボニルアミノ - C_{1-6} - アルコキシ、場合により N - C_{1-6} アルキル化されている C_{1-6} - アルキルカルボニルアミノ - C_{1-6} - アルコキシ、場合により N - C_{1-6} - アルキル化されている C_{3-8} - シクロアルキル - C_{1-6} - アルキルカルボニルアミノ - C_{1-6} - アルコキシ、 C_{1-6} - アルキルカルボニル - C_{1-6} - アルコキシ、 C_{1-6} - アルキルカルボニルオキシ、アリール - C_{1-6} - アルコキシ、アリーロキシ、場合により N - モノ - もしくは N, N - ジ - C_{1-6} - アルキル化されているカルバモイル - C_{1-6} - アルコキシ、場合により N - モノ - もしくは N, N - ジ - C_{3-8} - シクロアルキル - C_{1-6} - アルキル化されているカルバモイル - C_{1-6} - アルコキシ、場合により N - モノ - もしくは N, N - ジ - C_{1-6} - アルキル化されているカルバモイルオキシ、シアノアルキルオキシ、 C_{3-8} - シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} - シクロアルキル - C_{1-6} - アルコキシ、 C_{3-8} - シクロアルキルオキシ - C_{1-6} - アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシル - C_{1-6} - アルコキシ、ヒドロキシル - C_{1-6} - アルコキシ - C_{1-6} - アルコキシ、ヘテロシクリル - C_{1-6} - アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシ - C_{1-6} - アルコキシ、又はオキシで

10

20

30

40

50

あり；

R⁵ 及び R⁶ が、各々独立に、水素、C₁₋₆-アルキルもしくはアシルであるか、又はそれらに結合している N 原子と共に、付加的な N、O、もしくは S 原子を含有していてもよい5もしくは6員複素環式環であり；

R⁷ 及び R⁸ が、それらに結合している炭素原子と共に、-O-もしくは-S-原子1個又は2個を含有していてもよい3~7員環であり；

R⁹ が、水素、C₁₋₆-アルキル、アシル、アリーラルキル、C₃₋₈-シクロアルキル、又はC₃₋₈-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキルであり；

R¹¹ が、水素又はC₁₋₆-アルキルであり；

R¹² が、水素又はC₁₋₆-アルキルであり；

R¹¹ 及び R¹² が、それらに結合している C 原子と共に、C₃₋₈-シクロアルキルであつてもよく；

U が、水素、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₁₂-シクロアルキル、シアノ、アリール又はヘテロシクリルであり；

X が、酸素、硫黄、又は -CR¹¹R¹²-、-CHOR⁹-、-O-CO-、-CO-、-O-CR¹¹R¹²-、-O-CR¹¹R¹²-CO-NR⁹- もしくは -CO-NR⁹- 基であり；

W が、酸素又は硫黄であり；

Z が、C₁₋₆-アルキレン、O、-alk-O-（ここで、alk は、C₁₋₆-アルキレンを意味する）であり；

n が、1であるか、又は X が -O-CO- である場合には、0もしくは1であり；

m が、0であるか、又は R³ が水素である場合には、1である、
化合物ならびにその薬剤学的に許容される塩のものである。

【0015】

W が存在しない（m は、0である）式（I）及び（IA）の化合物は、さらに好ましい。X は、好ましくは、酸素、硫黄、-O-CR¹¹R¹²-、-OCR¹¹R¹²-CO-NR⁹-、-CR¹¹R¹²- 又は -CO- であり；Z は、好ましくは、メチレン、O 又は -alk-O- である。

【0016】

好ましい R¹ 基の群には、上記の置換されたフェニル及びナフチル基が含まれ、またテトラヒドロナフチル及びメチル置換テトラヒドロナフチルも含まれる。同様に好ましい R¹ 基は、各々、1-4 シアノ、ヒドロキシ、オキシド、オキソ、ハロゲン、ハロ-C₁₋₆-アルコキシ、ハロ-C₁₋₆-アルキル、カルバモイル、カルボキシル、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルコキシ-C₁₋₆-アルコキシ、ジ-C₁₋₆-アルキルアミノ、2,3-ジヒドロキシプロポキシ、2,3-ジヒドロキシプロポキシ-C₁₋₆-アルコキシ、2,3-ジメトキシプロポキシ、メトキシベンジルオキシ、ヒドロキシベンジルオキシ、フェネチルオキシ、メチレンジオキシベンジルオキシ、ジオキサニル-C₁₋₆-アルコキシ、シクロプロピル-C₁₋₆-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルコキシ、ピリジルカルバモイルオキシ-C₁₋₆-アルコキシ、3-モルホリノ-2-ヒドロキシプロポキシ、ベンジルオキシ-C₁₋₆-アルコキシ、ピコリルオキシ、C₁₋₆-アルコキシカルボニル、C₁₋₆-アルコキシ-C₁₋₆-アルコキシ-C₁₋₆-アルキル、C₀₋₆-アルキルカルボニルアミノ、C₀₋₆-アルキルカルボニルアミノ-C₁₋₆-アルキル、C₀₋₆-アルキルカルボニルアミノ-C₁₋₆-アルコキシ、（N-C₁₋₆-アルキル）-C₀₋₆-アルキルカルボニルアミノ-C₁₋₆-アルキル、（N-C₁₋₆-アルキル）-C₀₋₆-アルキルカルボニルアミノ-C₁₋₆-アルコキシ、C₃₋₆-シクロアルキルカルボニルアミノ-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキルカルボニルアミノ-C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルコキシ-C₁₋₆-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルコキシ-C₁₋₆-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルコキシ-C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルコキシ

10

20

30

40

50

カルボニルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、 C₁₋₆ - アルコキシカルボニルアミノ - C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、 C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニルアミノ - C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、 ジ - C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、 ジ - C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ - アルキルカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、 C₁₋₆ - アルキルカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、 シアノ - C₁₋₆ - アルキル、 シアノ - C₁₋₆ - アルコキシ、 2 - オキソキサゾリジニル - C₁₋₆ - アルキル、 2 - オキソオキサゾリジニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ - アルコキシカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、 C₁₋₆ - アルコキシカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ - アルキルスルホニルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、 C₁₋₆ - アルキルスルホニルアミノ - C₁₋₆ - アルコキシ、 (N - C₁₋₆ - アルキル) - C₁₋₆ - アルキルスルホニルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、 (N - C₁₋₆ - アルキル) - C₁₋₆ - アルキルスルホニルアミノ - C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ - アルキルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、 C₁₋₆ - アルキルアミノ - C₁₋₆ - アルコキシ、 ジ - C₁₋₆ - アルキルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、 ジ - C₁₋₆ - アルキルアミノ - C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ - アルキルスルホニル - C₁₋₆ - アルキル、 C₁₋₆ - アルキルスルホニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 カルボキシ - C₁₋₆ - アルキル、 カルボキシ - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、 C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、 (N - C₁₋₆ - アルキル) - C₁₋₆ - アルコキシカルボニルアミノ、 (N - ヒドロキシ) - C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、 (N - ヒドロキシ) - C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 (N - ヒドロキシ) アミノカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、 (N - ヒドロキシ) アミノカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ - アルコキシアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、 6 - アルコキシアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 (N - C₁₋₆ - アルコキシ) - C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、 (N - C₁₋₆ - アルコキシ) - C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、 (N - アシル) - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルアミノ、 C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルカルバモイル、 (N - C₁₋₆ - アルキル) - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルカルバモイル、 C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルカルボニル、 C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルカルボニルアミノ、 (N - C₁₋₆ - アルキル) - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルカルボニルアミノ、 1 - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルイミダゾール - 2 - イル、 1 - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルテトラゾール - 5 - イル、 5 - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルテトラゾール - 1 - イル、 2 - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル - 4 - オキソイミダゾール - 1 - イル、 カルバモイル - C₁₋₆ - アルキル、 カルバモイル - C₁₋₆ - アルコキシ、 C₁₋₆ - アルキルカルバモイル、 ジ - C₁₋₆ - アルキルカルバモイル、 C₁₋₆ - アルキルスルホニル、 ピペリジノアルキル、 ピペリジノアルコキシ、 ピペリジノアルコシアルキル、 モルホリノアルキル、 モルホリノアルコキシ、 モルホリノアルコシアルキル、 ピペラジノアルキル、 ピペラジノアルコキシ、 ピペラジノアルコシアルキル、 [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イルアルキル、 [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イルアルコキシ、 [1, 2, 4] トリアゾール - 4 - イルアルキル、 [1, 2, 4] トリアゾール - 4 - イルアルコキシ、 [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イルアルキル、 [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イルアルコキシ、 3 - メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イルアルキル、 3 - メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イルアルコキシ、 5 - メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イルアルキル、 5 - メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イルアルコキシ、 テトラゾール - 1 - イルアルキル、 テトラゾール - 1 - イルアルコキシ、

10

20

30

40

50

テトラゾール - 2 - イルアルキル、テトラゾール - 2 - イルアルコキシ、テトラゾール - 5 - イルアルキル、テトラゾール - 5 - イルアルコキシ、5 - メチル - テトラゾール - 1 - イルアルキル、5 - メチルテトラゾール - 1 - イルアルコキシ、チアゾール - 4 - イルアルキル、チアゾール - 4 - イルアルコキシ、オキサゾール - 4 - イルアルキル、オキサゾール - 4 - イルアルコキシ、2 - オキソピロリジニルアルキル、2 - オキソピロリジニルアルコキシ、イミダゾリルアルキル、イミダゾリルアルコキシ、2 - メチルイミダゾリルアルキル、2 - メチルイミダゾリルアルコキシ、N - メチルピペラジノアルキル、N - メチルピペラジノアルコキシ、N - メチルピペラジノアルコシアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、4 - メチルピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、2 - ヒドロキシメチルピロリジニル、3 - ヒドロキシピロリジニル、3 , 4 - ジヒドロキシピロリジニル、3 - アセトアミドメチルピロリジニル、3 - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキルピロリジニル、4 - ヒドロキシピペリジニル、4 - オキソピペリジニル、3 , 5 - ジメチルモルホリニル、4 , 4 - ジオキソチオモルホリニル、4 - オキソチオモルホリニル、2 , 6 - ジメチルモルホリニル、2 - オキソイミダゾリジニル、2 - オキソオキサゾリジニル、2 - オキソピロリジニル、2 - オキソ [1 , 3] オキサジニル又は 2 - オキソテトラヒドロピリミジニルにより置換されている、ピリジル、ベンゾイミダゾリル、ジ - C₁₋₆ - アルコキシピリミジニル、2 - 及び 5 - ベンゾ [b] チエニル、6 - 及び 7 - キノリル、6 - 及び 7 - イソキノリル、6 - 及び 7 - テトラヒドロキノリル、6 - 及び 7 - テトラヒドロイソキノリル、6 - キノキサリニル、6 - 及び 7 - キナゾリニル、インドリル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジニル、ジヒドロ - 3 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジニル、3 - オキソ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジニル、2 - オキソベンゾオキサゾリル、2 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロインドリル、2 , 3 - ジヒドロインドリル、インダゾリル、イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジニル、テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジニル又はベンゾフラニル、である。

【 0 0 1 7 】

R¹ は、最も好ましくは、置換された 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジニルである。

【 0 0 1 8 】

好ましい R² 基は、フェニルもしくはピリジルであるか、又は、各々、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、C₁₋₆ - アルキル、ハロ - C₁₋₆ - アルキル、ヒドロキシ - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、シアノ - C₁₋₆ - アルキル、カルボキシ - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルカノイルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルコキシカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルコキシカルボニル、C₁₋₆ - アルコキシ又は C₁₋₆ - アルキレンジオキシにより置換されている、フェニルもしくはピリジルである。

【 0 0 1 9 】

同様に好ましい R² 基は、各々、L₁ - T₁ - L₂ - T₂ - L₃ - T₃ - L₄ - T₄ - L₅ - U 基 (ここで、L₁ 及び L₂ は、好ましくは存在しないか、又は C₁₋₈ アルキレンであり、かつ L₃ は、存在せず、かつ U は、水素、C₁₋₆ - アルキル、シクロ - C₃₋₆ - アルキル、フェニルピペリジニル、フェニルピペラジニル、フェニルピロリジニル、フェニル、C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルコキシ、C₁₋₆ - アルキルチオ、C₁₋₆ - アルキルスルフィニル、C₁₋₆ - アルキレンジオキシ、ハロゲン、ベンゾイル - C₁₋₆ - アルキル、ハロゲン - C₁₋₆ - アルキル、C₁₋₆ - アルカノイルオキシもしくはヒドロキシルにより置換されているフェニルであるか；又はナフチルであるか；又はピリジル、チエニル、ピラジニル、トリアゾリル、イミダゾリル、フェニルオキサジアゾリル、チエニルオキサジアゾリル、フリルオキサジアゾリル、フェニルオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、フリル、ピリミジニル、ニトロベンゾチアゾリル、フェニルテトラゾリル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、もしくはモルホリニルである) により置換されている、フェニル又はピリジルである。

【 0 0 2 0 】

10

20

30

40

50

T 1 ~ T 4 基の場合には、定義 (a) ~ (c)、(e) ~ (h)、(k) ~ (n) 及び (r) ~ (t) が好ましい。

【 0 0 2 1 】

- 特に好ましい R² 基の例は、フェニルであるか、あるいは
- 2 - ベンゾチアゾリルチオ - C₁₋₆ - アルキル、
 - 2 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシプロポキシ、
 - 2 - ベンゾイルオキシ - 3 - メトキシプロポキシ、
 - 2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ、
 - 2 - ヒドロキシ - 3 - ベンジルアミノプロポキシ、
 - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロポキシ、
 - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルチオプロポキシ、
 - 2 - メトキシ - 3 - フェノキシプロポキシ、
 - 2 - メトキシ - 3 - ベンジルオキシプロポキシ、
 - 2 - メチル - 3 - フルオロフェニルブチルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - 2 - メチル - 3 - フェノキシプロポキシ、
 - 2 - C₁₋₆ - アルケニルオキシ - 4 - フェニルブチル、
 - 3, 4, 5 - トリメトキシフェニルオキサジアゾリル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - 6 - ニトロ - 2 - ベンゾチアゾリルチオ - C₁₋₆ - アルキル、
 - アダマンチルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - アダマンチル - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - ベンズアミド - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - ベンズアミド - C₁₋₆ - アルキル、
 - ベンゾ [1, 3] ジオキソリルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - ベンゾイル - C₁₋₆ - アルコキシ及びそのケタール、
 - ベンゾイル - C₁₋₆ - アルキル及びそのケタール、
 - ベンゾイル - C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、
 - ベンゾイル - C₁₋₆ - アルコキシカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、
 - ベンゾイル - C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル、
 - ベンゾイルオキシ、
 - ベンゾイルオキシ - C₁₋₆ - アルキルベンゾイルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - ベンゾイルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - ベンゾイルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 - ベンゾチアゾリルチオ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - ベンゾチアゾリルチオ - C₁₋₆ - アルキル、
 - ベンジルカルバモイル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - ベンジルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 - ベンジルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - ベンジルチオ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - ビシクロオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - ビシクロ - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - カルバモイルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - カルバモイルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 - カルボキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - カルボキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 - シアノ、
 - シアノ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - シアノ - C₁₋₆ - アルキル、
 - シアノフェニル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 - シクロヘキシルカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 - シクロヘキシルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、

シクロプロピルカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 ジオキソラニル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 フリルオキサジアゾリル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 フロイルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ハロフェノキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 ハロベンゾイル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ハロベンゾイルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 ハロベンゾイルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ハロベンジルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ハロゲン、 10
 ハロ - C₁₋₆ - アルキル、
 ハロフェノキシ、
 ハロフェノキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ハロフェノキシ - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 ハロフェニル - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 ハロフェニルオキサジアゾリル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 N - ハロフェニルピロリジン - 3 - イルオキシ、
 ヒドロキシル、
 ヒドロキシベンゾイルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 ヒドロキシベンゾイルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、 20
 ヒドロキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ヒドロキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 イミダゾリルカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 メトキシベンゾイル - C₁₋₆ - アルキル、
 メトキシベンジルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 メチレンジオキシベンゾイル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 モルホリノ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 モルホリノカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 モルホリノカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 N - メチルアミノフェニルカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、 30
 N - メチルベンジルアミノ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 1 - メチルシクロヘキシルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 1 - メチルシクロヘキシル - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 N - メチルピロリルカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 4 - メチルテトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 4 - メチルテトラヒドロピラン - 4 - イル - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 N - C₁₋₆ - アルキルベンズアミド - C₁₋₆ - アルキル、
 ナフチル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ニコチノイルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、 40
 ニコチノイルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 C₁₋₆ - アルカノイルベンゾイルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 C₁₋₆ - アルカノイルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルカノイルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 C₂₋₆ - アルケニルベンジルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₂₋₆ - アルケニルオキシ、
 C₂₋₆ - アルケニルオキシベンジルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルコキシベンゾイルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 C₁₋₆ - アルコキシカルボニル、 50

C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 C₁₋₆ - アルコキシベンゾイルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、
 C₁₋₆ - アルコキシベンジルカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 C₁₋₆ - アルコキシベンジルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルコキシベンジルチオ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルコキシカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルコキシカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、
 C₁₋₆ - アルコキシフェニルオキサジアゾリル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルコキシフェニルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルキル、 10
 C₁₋₆ - アルキルベンジルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルキルフェノキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルキレンジオキシ、
 C₁₋₆ - アルキレンジオキシベンジルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルキルスルホニルベンゾイル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルキルチオベンゾイルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルキルチオベンジルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ベンゾイルオキシベンジル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ヒドロキシベンジル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルコキシベンジル - C₁₋₆ - アルコキシ、 20
 C₁₋₆ - アルコキシベンジルカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 フェノキシベンジルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 フェノキシカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、
 フェノキシ - C₂₋₆ - アルケニルオキシ、
 フェノキシ - C₂₋₆ - アルキニルオキシ、
 フェニル - C₁₋₆ - アルカノイルアミノ - C₁₋₆ - アルキル、
 フェニル - C₂₋₆ - アルケニルオキシ、
 フェニル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 フェニル - C₁₋₆ - アルキル、
 フェニル - C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル、 30
 フェニル - C₁₋₆ - アルキルカルボニル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 フェニル - C₁₋₆ - アルキルアミノカルボニル - C₁₋₆ - アルキル、
 フェニルアミノカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 フェニルアミノカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 フェニルヒドロキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 フェニルオキサジアゾリル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 フェニルオキサジアゾリル - C₁₋₆ - アルキル、
 フェニルオキサゾリル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 フェニルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 フェニルスルファモイル - C₁₋₆ - アルキル、 40
 フェニルスルフィニル - C₁₋₆ - アルキル、
 フェニルスルホニル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 フェニルスルホニル - C₁₋₆ - アルキル、
 フェニルテトラゾリルチオ - C₁₋₆ - アルキル、
 フェニルチオ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 フェニルチオ - C₁₋₆ - アルキル、
 ピラジニルカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 ピリジルアミノカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ピリジルアミノカルボニルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 ピリジルカルバモイルオキシ、 50

ピリジル - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ピリジル - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 ピリジロキサジアゾリル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ピリジルチオ - C₁₋₆ - アルキル、
 ピリミジニルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ピリミジニルチオ - C₁₋₆ - アルキル、
 チエノイルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 チエノイルオキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 チエニルオキサジアゾリル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 トリアゾリル - C₁₋₆ - アルコキシ、
 トリフルオロメチルベンジルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、又は
 トリフルオロメチル
 により置換されたフェニルである。

10

【0022】

極めて特に好ましい R² 基の例は、

アダマンチルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 アダマンチル - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ビシクロオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ビシクロ - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ハロベンジルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ハロフェノキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 ハロフェノキシ - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 ハロフェニル - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルキル、
 N - ハロフェニルピロリジン - 3 - イルオキシ、
 1 - メチルシクロヘキシルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 1 - メチルシクロヘキシル - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 4 - メチルテトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 4 - メチルテトラヒドロピラン - 4 - イル - C₁₋₆ - アルコキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルコキシベンジルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ、
 C₁₋₆ - アルキルベンジルオキシ - C₁₋₆ - アルコキシ又は
 C₁₋₆ - アルキルフェノキシ - C₁₋₆ - アルコキシ
 により置換されたフェニルである。

20

30

【0023】

上記に明示された化合物群は、限定的なものと思なされるべきではなく、むしろ、例えば、一般的な定義をより具体的な定義に置き換えるため、これらの化合物群の一部を相互に、もしくは与えられた定義に交換すること又はそれらを省略することが、実際的に可能である。

【0024】

式(I)の化合物は、文献から既知の調製法に類似した様式で調製してよい。類似の調製方法は、例えば、WO 97/09311に記載されている。特定の調製方法の変形の詳細は、実施例から得ることができる。

40

【0025】

式(I)の化合物は、光学的に純粋な形態で調製されてもよい。鏡像体への分離は、自体既知の方法により、好ましくは、合成の初期段階で光学的に活性な酸、例えば(+) - もしくは(-) - マンデル酸との塩形成、かつ分別結晶によるジアステレオマー塩の分離によるか、あるいは好ましくは、後期段階でキラル補助基ビルディングブロック、例えば(+) - もしくは(-) - カンファノイルクロリドによる誘導体化、かつクロマトグラフィ及び/又は結晶化によるジアステレオマー生成物の分離、かつその後のキラル補助基と

50

の結合の切断のいずれかにより、達成され得る。存在するピペリジンの絶対的な配置を決定するため、純粋なジアステレオマー塩及び誘導体は、一般的な分光学的方法により分析され得、その中でも、単結晶に対するX線分光法は、特に適当な方法を構成する。

【0026】

式(I)及び(IA)の化合物には、1個以上の原子が安定な非放射性同位体に交換された化合物；例えば、水素原子が重水素に交換された化合物も含まれる。

【0027】

本明細書に記載された化合物のプロドラッグ誘導体とは、インビボ適用時に、化学的又は生理学的な方法により元の化合物を放出する誘導体である。プロドラッグは、例えば、生理学的pHが達成された時に、又は酵素的変換により、元の化合物に変換され得る。プロドラッグ誘導体は、例えば、容易に入手可能なカルボン酸のエステル、チオール、アルコール又はフェノールのS-アシル及びO-アシル誘導体であり得る(ここで、アシル基は本明細書において定義された通りである)。生理学的な媒体におけるソルボリシスにより元のカルボン酸に変換される薬剤学的に許容されるエステル誘導体、例えば、低級アルキルエステル、シクロアルキルエステル、低級アルケニルエステル、ベンジルエステル、低級 - (アミノ、モノ-又はジアルキルアミノ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル)アルキルエステルもしくは低級 - (アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル又はジアルキルアミノカルボニル)アルキルエステルなどの、一置換又は二置換された低級アルキルエステルが好ましく；従って、ピバロイルオキシメチルエステル及び類似のエステルが、従来の様式で利用される。

【0028】

遊離化合物とプロドラッグ誘導体と塩化合物との密接な関係のため、本発明におけるある種の化合物には、可能でありかつ適切である場合には、そのプロドラッグ誘導体及び塩形態も包含される。

【0029】

式(I)又は(IA)の化合物及びそれらの薬剤学的に許容される塩は、天然酵素レニンに対する阻害作用を有する。後者は、腎臓から血液へ移り、そこで、アンジオテンシノーゲンを切断してデカペプチドアンジオテンシンIを形成させ、次いで、それが、肺、腎臓及びその他の器官においてオクタペプチドアンジオテンシンIIへと切断される。アンジオテンシンIIは、動脈収縮により直接的にも血圧を増加させるし、細胞外液の容量の増大に関連している、副腎からのナトリウムイオンの放出を阻害するホルモナルドステロンの放出によって間接的にも血圧を増加させる。この増大は、アンジオテンシンII自体の作用、又は切断産物としてそれから形成されるヘプタペプチドアンジオテンシンIIの作用に起因し得る。レニンの酵素活性の阻害剤は、アンジオテンシンIの形成を低下させ、その結果として、より少ない量のアンジオテンシンIIを形成させる。この活性ペプチドホルモンの低下した濃度が、レニン阻害剤の降血作用の直近の原因である。

【0030】

レニン阻害剤の作用を検出する1つの実験的方法は、異なる系(ヒト血漿、合成又は天然のレニン基質と共に使用される精製されたヒトレニン)においてアンジオテンシンIの形成の低下が測定されるインビトロ試験による。使用される1つのインビトロ試験は、以下のようなNussberger et al. (1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol.9, p.39-44によるものである。この試験は、ヒト血漿におけるアンジオテンシンIの形成を測定する。形成されたアンジオテンシンIの量が、その後のラジオイムノアッセイにおいて決定される。阻害剤がアンジオテンシンIの形成に対して如何なる作用を及ぼすかが、異なる濃度のこれらの物質の添加により、この系において試験される。IC₅₀とは、アンジオテンシンIの形成を50%低下させる特定の阻害剤の濃度をさす。本発明の化合物は、約10⁻⁶ ~ 10⁻¹⁰ mol/lの最小濃度でインビトロ系における阻害作用を示す。

【0031】

塩枯渴動物において、レニン阻害剤は、血圧減少をもたらす。ヒトレニンは、他の種のレニンと異なる。ヒトレニンと霊長類レニンとは酵素活性領域において実質的に相同的で

10

20

30

40

50

あるため、ヒトレニンの阻害剤を試験するためには、霊長類（マーモセット、カリスリックスジャッカス（*Callithrix jacchus*））が使用される。使用される1つのインビボ試験は、以下の通りである：試験化合物は、通常のケージ内を自由に動くことができる意識のある約350gの体重を有する両方の性別の正常血圧マーモセットで試験される。血圧及び心拍数が、下行大動脈のカテーテルを使用して測定され、放射測定により記録される。内因性のレニンの放出が、1週間の減塩食と、フロセミド（5-（アミノスルホニル）-4-クロロ-2-[(2-フラニルメチル)アミノ]安息香酸）（5mg/kg）の単回筋肉内注射との組み合わせにより、刺激される。フロセミドの注射から16時間後に、試験物質が、注射カニューレによって大腿動脈へと直接投与されるか、又は懸濁物もしくは溶液として胃管栄養法により胃へと投与されるかのいずれかにより、血圧及び心拍数に対するそれらの効果が評価される。本発明の化合物は、i.v.では約0.003～約0.3mg/kgの用量で、そしてp.o.では約0.3～約30mg/kgの用量で、記載されたインビボ試験において効果的に血圧を低下させる。

【0032】

式（I）、又は好ましくは式（IA）の化合物及びそれらの薬剤学的に許容される塩は、医薬として、例えば、医薬組成物の形態で使用され得る。医薬組成物は、経腸的に、例えば、経口的に、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤、もしくは懸濁剤の剤形で、経鼻的に、例えば、点鼻薬の形態で、経直腸的に、例えば、坐剤の形態で、又は経皮的に、例えば、軟膏もしくはパッチの形態で、投与され得る。投与は、非経口的に、例えば、注射剤の形態で、筋肉内又は静脈内になされてもよい。

【0033】

錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤を製造するため、式（I）又は式（Ia）の化合物及びそれらの薬剤学的に許容される塩は、薬剤学的に不活性の無機又は有機の賦形剤により製剤化され得る。例えば、錠剤、コーティング錠、及び硬ゼラチンカプセル剤のために使用されるそのような賦形剤は、乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等であり得る。軟ゼラチンカプセル剤のための適当な賦形剤は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体のポリオール等である。液剤及びシロップ剤の製造のための適当な賦形剤は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコース等である。注射剤のための適当な賦形剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセリン、植物油、胆汁酸、レシチン等である。坐剤のための適当な賦形剤は、例えば、天然油又は硬化油、ロウ、脂肪、半固体又は液体のポリオール等である。医薬組成物は、さらに、保存剤、可溶化剤、粘性増加物質、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、風味剤、浸透圧を改変させるための塩、緩衝液、コーティング又は抗酸化剤を含んでもよい。それらは、その他の治療的に有益な物質も含み得る。

【0034】

本発明は、さらに、高血圧及び心不全、ならびに緑内障、心筋梗塞、腎不全及び再狭窄の治療又は予防における、式（I）、又は好ましくは式（IA）の化合物及びその薬剤学的に許容される塩の使用を提供する。

【0035】

式（I）、又は好ましくは式（IA）の化合物及びそれらの薬剤学的に許容される塩は、心血管作用を有する1つ以上の薬剤、例えば、フェントラミン、フェノキシベンザミン、プラゾシン、テラゾシン、トラジン（tolazine）、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、チモロール、カルテオロール等などの β -及び α -遮断薬；ヒドララジン、ミノキシジル、ジアゾキシド、ニトロプルシド、フロセキナン（flosequinan）等などの血管拡張薬；アムリノン、ベンシクラン、ジルチアゼム、フェンジリン（fendiline）、フルナリジン、ニカルジピン、ニモジピン、パーヘキシレン（perhexilene）、ベラパミル、ガロパミル（gallopamil）、ニフェジピン等などのカルシウム拮抗薬；シラザプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル等などのACE阻害剤；ピナシジルのようなカリウム活性化剤；ケタンセリンなどの抗セロトニン作動薬；トロンボ

10

20

30

40

50

キサン合成酵素阻害剤；中性エンドペプチターゼ阻害剤（NEP阻害剤）；アンジオテンシンII拮抗薬；及びヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、アセタゾラミド、アミロライド、ブメタニド、ベンズチアジド、エタクリン酸、フロセミド、インダクリノン（indacrinone）、メトラゾン、スピロラク톤、トリウムテレン、クロルサリドン等などの利尿薬；メチルドパ、クロニジン、グアナベンズ、レセルピンなどの交感神経遮断薬；ならびに糖尿病又は急性もしくは慢性の腎不全などの腎障害に関連しているヒト及び動物における高血圧、心不全又は血管疾患の処置のために適しているその他の薬剤と組み合わせて投与されてもよい。そのような組み合わせは、別々に、又は複数の成分を含む調製物において、利用してもよい。

【0036】

式(I)又は(IA)の化合物と組み合わせて使用され得るさらなる物質は、WO02/40007の1頁のクラス(i)~(ix)の化合物（ならびにその中にさらに掲載された優先及び例）、ならびにWO03/027091の20頁及び21頁に明示された物質である。

【0037】

用量は、広い範囲内で変動し得、当然、個々の各症例における個々の状況に適應させられなければならない。一般に、経口投与の場合、成人（70kg）1人当たり約3mg~約3g、好ましくは約10mg~約1g、例えば約300mgという1日用量が適切であり得、これが、例えば等しいサイズである1~3回分に好ましくは分割されるが、適切であることが見出された場合には、明示された上限を超えてもよく；典型的には、子供は、年齢及び体重に応じてより低い用量を受容する。

【0038】

以下の実施例は、本発明を例示するものである。全ての温度が摂氏温度で、圧力はmbarで報告される。特に断りない限り、反応は室温で行われる。略語「Rf = xx(A)」とは、例えば、Rf値xxが溶媒系Aにおいて決定されることを意味する。溶媒の相互比率は、常に、容量部により報告される。最終生成物及び中間体の化学名は、プログラムオートナム（AutoNom）2000（自動命名法）の補助によって作成された。特に断りない限り、3-ヒドロキシ（又はアルコキシ）-4-フェニル-5-アルコキシピペリジン単位の絶対的な立体化学は、(3S, 4S, 5R)（又は、3-アルコキシ基に依っては3S, 4R, 5R）である。

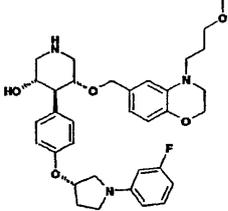
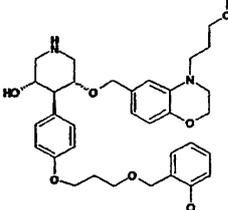
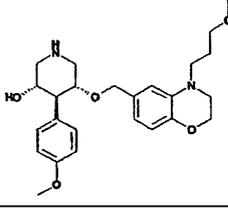
【0039】

10

20

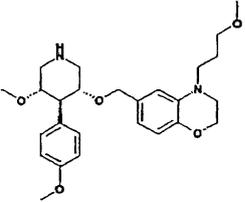
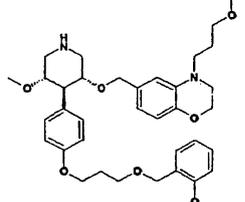
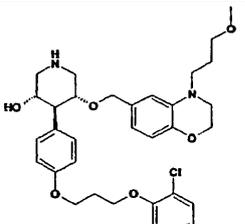
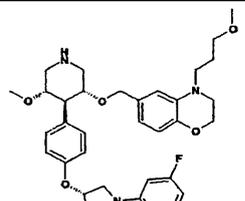
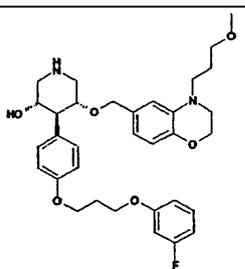
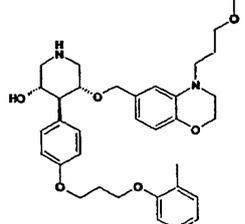
30

【表 1】

No.	構造	外観	R _f (系)	R _t (方法)
1		無色固体	0.29 (A)	4.28 (I)
2		無色油状物	0.15 (A)	4.14 (I)
3		黄色がかった油状物	0.05 (C)	3.29 (I)

10

20

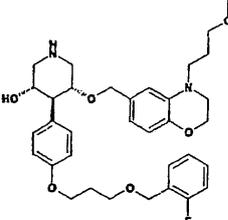
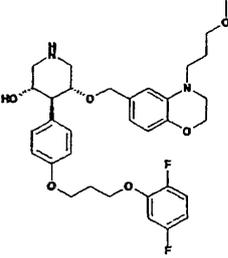
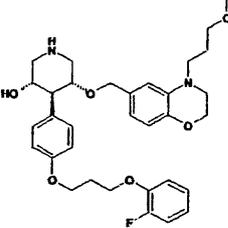
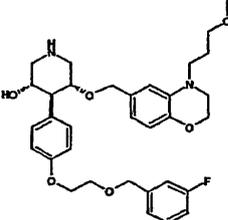
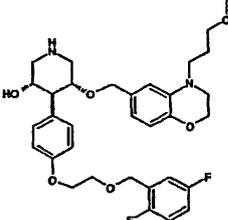
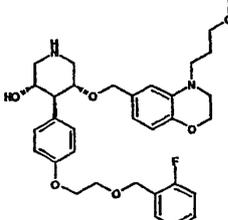
No.	構造	外観	R _f (系)	R _t (方法)
4		黄色がかった油状物	0.15 (C)	3.63 (I)
5		無色油状物	0.55 (A)	4.43 (I)
6		橙色油状物	0.06 (C)	4.49 (I)
7		無色油状物	0.39 (A)	4.56 (I)
8		橙色油状物	0.20 (C)	4.40 (I)
9		黄色がかった油状物	0.18 (C)	4.63 (I)

10

20

30

40

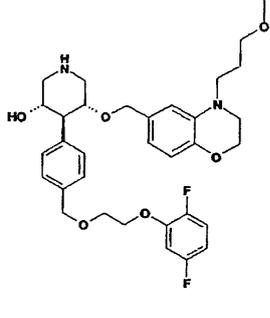
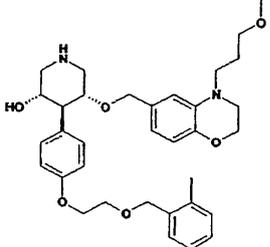
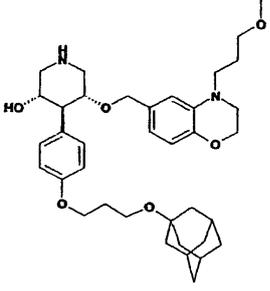
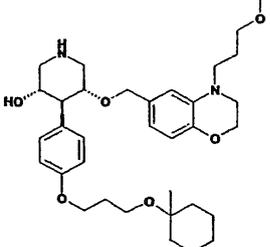
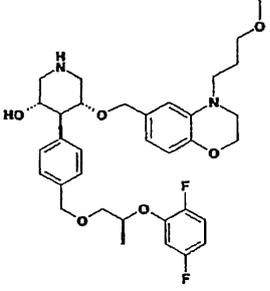
No.	構造	外観	R _f (系)	R _t (方法)
10		黄色がかった油状物質	0.15 (C)	4.30 (I)
11		黄色がかった油状物質	0.15 (C)	4.33 (I)
12		黄色がかった油状物質	0.15 (C)	4.28 (I)
13		黄色がかった油状物質	0.11 (A)	3.99 (I)
14		黄色がかった油状物質	0.14 (A)	4.04 (I)
15		黄色がかった油状物質	0.15 (A)	3.99 (I)

10

20

30

40

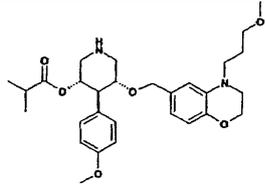
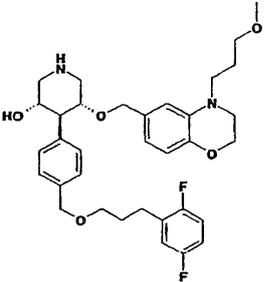
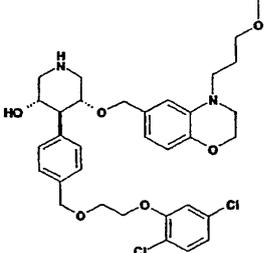
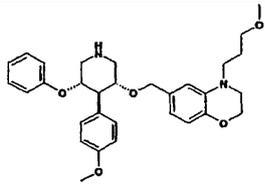
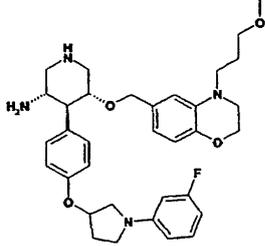
No.	構造	外観	R _f (系)	R _t (方法)
22		無色固体	0.10 (C)	4.18 (I)
23		淡黄色固体	0.30 (A)	4.13 (I)
24		明黄色油状物	0.09 (A)	5.14 (I)
25		明黄色油状物	0.08 (A)	4.05 (I)
26		明黄色油状物	0.19 (C)	4.34 (I)

10

20

30

40

No.	構造	外観	R _f (系)	R _t (方法)
33		明黄色油状物	0.28 (C)	4.05 (I)
34		無色油状物	0.13 (C)	4.49 (I)
35		無色固体	0.33 (C)	4.64 (I)
36		無色固体	0.43 (A)	4.14 (I)
37		ベージュ色固体	0.13 (A)	3.89 (I)

10

20

30

【0041】

ハイパーシル (Hypersil) B D S C - 1 8 (5 μ m) ; カラム : 4 \times 1 2 5 mm における H P L C 勾配

I 5分 + 2 . 5分 (1 . 5 ml / 分) で 9 0 % 水 * / 1 0 % アセトニトリル * ~ 0 % 水 * / 1 0 0 % アセトニトリル *

I I 4 0分 (0 . 8 ml / 分) で 9 5 % 水 * / 5 % アセトニトリル * ~ 0 % 水 * / 1 0 0 % アセトニトリル *

* 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含有

【0042】

以下の略語が使用される :

R f 薄層クロマトグラフィにおける、物質が移動した距離と、出発点から溶離剤の前端線までの間隔との比率

R t H P L C における物質の保持時間 (分単位)

m . p . 融点 (温度)

【0043】

一般的方法 A : (N - B O C 脱保護)

1 mmol の「 N - B O C 誘導体」を含むクロロホルム溶液 5 ml を、メタノール 1 5 ml 及び 2 N H C l 2 . 5 ml と連続的に混和し、6 0 $^{\circ}$ C で 1 8 時間かけて攪拌する。反応混合物を室温にまで冷却し、1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液 (4 0 ml) へと注ぎ入れ、tert - ブチルメチルエーテル (2 \times 6 0 ml) で抽出する。有機相をブライン (1 \times 6 0 ml) で洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 6 0 F) によって残渣から標記化合物を得る。

【0044】

一般的方法 B : (N - C b z 脱保護)

1 mmol の「 N - C b z 誘導体」を含むテトラヒドロフラン溶液 1 5 ml を、1 5 ~ 2 0 $^{\circ}$ C で 1 0 % P d / C 1 0 0 ~ 2 0 0 mg の存在下で 2 ~ 2 0 時間かけて水素化する。反応混合物を濾過により清浄化し、濾液を蒸発により濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 6 0 F) により残渣から標記化合物が得られる。

【0045】

一般的方法 C : (9 - B B N 還元)

1 mmol の「ラクタム」を含むテトラヒドロフラン溶液 3 ml を、9 - B B N (テトラヒドロフラン中 0 . 5 M) (3 . 2 ~ 6 . 4 当量) と混和し、(H P L C により変換を確認しながら) 1 ~ 2 時間かけて還流下攪拌する。反応混合物を室温にまで冷却し、エタノールアミン (3 . 2 ~ 6 . 4 当量) と混和し、蒸発により濃縮する。残渣を、0 $^{\circ}$ C で 1 : 1 酢酸エチル - ヘプタン (3 0 ml) 中で一夜攪拌し、濾過により清浄化し、濾液を蒸発により濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 6 0 F) により残渣から標記化合物が得られる。

【0046】

一般的方法 D : (O - アルキル化)

1 mmol の「アルコール」、1 . 0 ~ 2 . 0 mmol の「ハロゲン化ベンジル」を含む N , N - ジメチルホルムアミド溶液 2 . 0 ml を、1 . 1 mmol の水素化ナトリウム分散物 (6 0 %) と、- 1 0 $^{\circ}$ C で攪拌しながら混和する。反応混合物を、- 1 0 $^{\circ}$ C で 1 時間、室温で 1 8 時間かけて攪拌する。混合物を、1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 0 ml) へと注ぎ入れ、tert - ブチルメチルエーテル (2 \times 5 0 ml) で抽出する。有機相を、水 (1 \times 5 0 ml) 及びブライン (1 \times 6 0 ml) で連続的に洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 6 0 F) により残渣から標記化合物が得られる。

【0047】

一般的方法 E : (塩素化)

4 0 mmol の「ベンジルアルコール」を含むピリジン 6 . 4 0 ml 及びジクロロメタン 1 0

10

20

30

40

50

0 mlの溶液を、塩化チオニル7.65 mlを含むジクロロメタン20 mlの予冷された溶液に、0~5 で、滴下にてゆっくりと加える。反応混合物を、0 で1時間、次いで室温で1時間攪拌し、その後、氷水200 mlに注入する。混合物をジクロロメタン(2×200 ml)で抽出する。有機相を、1M 炭酸水素ナトリウム水溶液(2×200 ml)及びブラインで連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ 60F)により残渣から標記化合物が得られる。

【0048】

一般的方法F：(フェノールアルキル化I)

20 mmolの「フェノール」を含むN,N-ジメチルホルムアミド60 mlの混合物を、炭酸カリウム4.15 g及び30 mmolの「ハロゲン化物」又は「トシラート」と共に100 10
で24時間かけて攪拌する。次いで、反応混合物を蒸発により濃縮する。残渣を、1M 炭酸水素ナトリウム水溶液(40 ml)と混和し、酢酸エチル(2×60 ml)で抽出する。有機相をブライン(1×60 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ 60F)により残渣から標記化合物が得られる。

【0049】

一般的方法G：(フェノールアルキル化II)

1 mmolの「トシラート」、2 mmolの「フェノール」、2 mmolの炭酸カリウム及びアセトニトリル20 mlの懸濁液を、90 20
で24時間かけて攪拌する。次いで、反応混合物を蒸発により濃縮する。次いで、残渣を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と混和し、酢酸エチル(2×)で抽出する。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ 60F)により残渣から標記化合物が得られる。

【0050】

一般的方法H：(トシル化)

12 mmolのp-トルエンスルホニルクロリドを含むジクロロメタン15 mlの溶液を、10 mmolの「アルコール」、15 mmolのトリエチルアミン、1 mmolの4-ジメチルアミノピリジンを含むジクロロメタン90 mlの溶液に、0 30
で、滴下にて添加する。反応混合物を室温で2~18時間かけて攪拌する。反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、その後、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ 60F)により残渣から標記化合物が得られる。

【0051】

一般的方法I：(フェノールアルキル化III)

1 mmolの「フェノール」、1.0~1.5 mmolの「トシラート」又は「臭化物」、1.5 mmolの炭酸セシウム及びアセトニトリル2 mlの懸濁液を、80 2
で2時間かけて攪拌する。反応混合物を冷却し、水に注ぎ入れ、酢酸エチル(2×)で抽出する。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ 60F)により残渣から標記化合物が得られる。

【0052】

一般的方法J：(アルコール脱シリル化) 40

1 mmolの「シリルエーテル」を含むテトラヒドロフラン5 mlの溶液を、1.5~2.0 mmolのテトラブチルアンモニウムフルオリド(テトラヒドロフラン中1M溶液)と混和し、その溶液を室温で1~2時間かけて攪拌する。その後、反応溶液を、水で希釈し、tert-ブチルメチルエーテルで2回抽出する。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ 60F)により残渣から標記化合物が得られる。

【0053】

一般的方法K：(ボラン還元)

1 mmolの「ラクタム」を含むテトラヒドロフラン3 mlの溶液を、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(テトラヒドロフラン中1M)(3.0~6.0当量)と混和し、(HPLC 50

又はTLCによって変換をモニタリングしながら)室温で1~3時間かけて攪拌する。反応混合物を室温にまで冷却し、メタノール(3.0~6.0当量)と混和し、蒸発により濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ 60F)により残渣から標記化合物が得られる。

【0054】

実施例1

4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 3 - オール

方法Bと同様にして、ベンジル 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 h - ベンゾ [1 , 4] - オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート 0.373 g を使用して、標記化合物を調製した。

10

【0055】

出発物質を下記の通り調製した：

a) ベンジル 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 h - ベンゾ [1 , 4] - オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

方法Jと同様にして、4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 h - ベンゾ [1 , 4] - オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 0.590 g を反応させた。標記化合物を、無色の固体として得た。Rf = 0.14 (1 : 1 EtOAc - ヘプタン) ; Rt = 5.57。

20

【0056】

b) ベンジル 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

方法Kと同様にして、ベンジル 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 0.740 g を反応させた。標記化合物を、無色の油状物として得た。Rf = 0.45 (1 : 1 EtOAc - ヘプタン)。

30

【0057】

c) ベンジル 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

方法Dと同様にして、ベンジル 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 0.852 g と 6 - クロロメチル - 4 - (3 - メトキシプロピル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン 0.507 g を反応させた。標記化合物を、黄色を帯びた油状物として得た。Rf = 0.45 (1 : 2 EtOAc - ヘプタン)。

40

【0058】

d) ベンジル 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

50

方法 I と同様にして、ベンジル 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 5 0 0 g と 1 - (3 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イル - p - トルエン - 4 - スルホナート 0 . 4 5 5 g を反応させた。標記化合物を、無色の油状物として得た。R f = 0 . 4 3 (1 : 1 E t O A c - ヘプタン) ; R t = 7 . 4 2 。

【 0 0 5 9 】

e) ベンジル 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

酢酸エチル 9 0 ml 中の 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 3 - オール 3 . 1 4 0 g の溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 9 0 ml 及びクロロギ酸ベンジル 1 . 5 7 ml と混和した。混合物を 3 0 分間激しく攪拌し、次に相を分離した。水相を酢酸エチル 1 0 0 ml で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮した。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ F 6 0) により、残渣から、無色の固体として得た。R f = 0 . 4 9 (ジクロロメタン - メタノール - 濃アンモニア = 2 0 0 : 2 0 : 1) ; R t = 5 . 8 9 。

10

【 0 0 6 0 】

f) 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 3 - オール

方法 B と同様にして、4 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 3 - オール 5 . 2 1 0 g を反応させた。標記化合物を、無色の固体として得た。R f = 0 . 1 9 (ジクロロメタン - メタノール - 濃アンモニア = 2 0 0 : 2 0 : 1) ; R t = 3 . 8 0 。

20

【 0 0 6 1 】

g) 4 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 3 - オール

ボラン - テトラヒドロフラン錯体 1 5 0 ml (テトラヒドロフラン中 1 M) を、0 で、1 , 2 - ジメトキシエタン 2 8 0 ml 中の 4 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 3 - トリイソプロピルシラニルオキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジン 2 0 . 0 0 g の溶液に滴下により加えた。その後、反応溶液を 3 0 で 3 時間かけて攪拌した。溶液を室温に冷却し、水 7 0 ml で加水分解した。加水分解した溶液を更に 5 分間攪拌し、その後過炭酸ナトリウム 5 6 . 0 0 g と混和し、懸濁液を 5 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 6 0 0 ml に注ぎ、酢酸エチル 2 x 5 0 0 ml で抽出した。合わせた有機相を水及びブライン、各々 4 0 0 ml で洗浄し、蒸発により濃縮した。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ F 6 0) により、残渣から、黄色を帯びた油状物として得た。R f = 0 . 2 3 (1 : 2 E t O A c - ヘプタン) ; R t = 5 . 7 5 。

30

【 0 0 6 2 】

h) 4 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 3 - トリイソプロピルシラニルオキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジン

ジクロロメタン 2 5 0 ml 中の 4 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール [257928-45-3] 1 4 . 7 0 g の懸濁液を 2 , 6 - ルチジン 6 . 8 0 ml と混和し、0 まで冷却した。トリイソプロピルシリルトリフルオロメタンスルホナート 1 2 . 6 0 ml を滴下により加え、混合物を 0 で更に 1 時間攪拌した。反応溶液を水 4 0 0 ml に注ぎ、相を分離した。水相をジクロロメタン 2 0 0 ml で抽出した ; 合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮した。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ F 6 0) により、残渣から、黄 - 褐色の油状物として得た。R f = 0 . 6 6 (1 : 2 E t O A c - ヘプタン) ; R t = 5 . 8 3 。

40

【 0 0 6 3 】

i) 1 - (3 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イル p - トルエン - 4 - スルホナー

50

ト

p - トルエンスルホニルクロリドを少量ずつ、ジクロロメタン 15 ml 中の 1 - (3 - フルオロフェニル) - ピロリジン - 3 - オール 0.320 g、トリエチルアミン 0.40 ml 及び N, N - ジメチルアミノ - ピリジン 0.022 g の溶液に加えた。溶液を室温で 24 時間かけて放置し、その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml に注いだ。混合物を tert - ブチルメチルエーテル 2 × 50 ml で抽出し、合わせた有機相をブライン 30 ml で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮した。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ F60) により、残渣から、明褐色の固体として得た。Rf = 0.45 (1 : 1 EtOAc - ヘプタン) ; Rt = 5.15。

【0064】

10

j) 1 - (3 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - オール

シュレンク (Schlenk) フラスコ 50 ml に、最初に、(R) - (-) - 3 - ピロリジノール塩酸塩 0.800 g 及びナトリウム tert - ブトキシド 1.350 g を仕込み、アルゴン下、脱気したトルエン 5 ml と混和した。懸濁液を室温で 30 分間かけて攪拌した。3 - フルオロプロモベンゼン 1.000 g を加え、混合物を 90 °C まで加熱した。脱気したトルエン 5 ml 中のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム - クロロホルム錯体 0.272 g と (±) - 2, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1 - ビナフチルとの混合物を 90 °C で加え、混合物をこの温度で 3 時間かけて攪拌した。反応混合物を Hyflo で濾過し、濾液をシリカゲル 5 g と混和し、蒸発により濃縮した。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ F60) により、残渣から、暗褐色の油状物として得た。Rf = 0.21 (2 : 3 EtOAc - ヘプタン) ; Rt = 3.55。

20

【0065】

k) 6 - クロロメチル - 4 - (3 - メトキシプロピル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 3 - オン

方法 E と同様にして、6 - ヒドロキシメチル - 4 - (3 - メトキシプロピル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 3 - オン 0.37 g を反応させた。標記化合物を、無色の油状物として得た。Rf = 0.60 (2 : 1 EtOAc - ヘプタン)。Rt = 4.05。

【0066】

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

30

アセトニトリル 150 ml 中の 6 - ヒドロキシメチル - 4 H - ベンゾール [1, 4] オキサジン - 3 - オン 1.79 g、1 - クロロ - 3 - メトキシプロパン 2.20 ml、アルミナに担持された KF 10 g 及びヨウ化カリウム 0.033 g の懸濁液を 72 時間かけて攪拌還流した。混合物を冷却し、濾過により清浄化し、濾液を蒸発乾固により濃縮した。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60F) により、残渣から得た。Rf = 0.60 (9 : 1 ジクロロメタン - メタノール) ; Rt = 2.74。

【0067】

m) 6 - ヒドロキシメチル - 4 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 3 - オン

40

テトラヒドロフラン 230 ml 中のメチル 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - カルボキシレート 6.9 g の混合物を -40 °C まで冷却した。30 分間かけて、水素化ジイソブチルアルミニウム 88.9 ml (トルエン中 1.5 M) を、-40 °C で滴下により加えた。反応混合物を、-40 °C ~ -20 °C で、1.5 時間かけて攪拌し、その後注意深く 2N HCl (冷) 150 ml に注いだ。有機相を除去し、水相をテトラヒドロフラン (5 × 100 ml) で抽出した。有機相をブライン (1 × 100 ml) で洗浄し、脱脂綿で濾過し、蒸発により濃縮した。標記化合物を、結晶化 (エタノールから) により、残渣から、ベージュ色の結晶として得た。Rf = 0.16 (2 : 1 EtOAc - ヘプタン) ; Rt = 2.23 ; 融点 : 186 ~ 187 °C。

【0068】

実施例 1 に記載の方法に従って、下記の化合物を同様の方法で調製した：

50

実施例

8 : 4 - { 4 - [3 - (3 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 3 - オール

9 : 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 4 - [4 - (3 - o - トリルオキシプロポキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - オール

12 : 4 - { 4 - [3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 3 - オール

16 : 4 - { 4 - [1 - (2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 3 - オール

17 : 4 - { 4 - [1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 3 - オール

20 : 4 - { 4 - [3 (R) - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ブトキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 3 - オール

【 0 0 6 9 】

出発物質を下記の通り調製した :

a) (R) - トルエン - 4 - スルホン酸 3 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ブチルエステル

一般手順 H に従って、(R) - 3 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ブタン - 1 - オール 0 . 8 g から出発して、標記化合物を、黄色を帯びた油状物として得た。R f = 0 . 4 5 (E t O A c - ヘプタン 1 : 2) ; R t = 5 . 1 0 。

【 0 0 7 0 】

b) (R) - 3 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ブタン - 1 - オール

一般手順 J に従って、(R) - [3 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ブトキシ] - トリイソプロピル - シラン 2 g から出発して、標記化合物を、黄色を帯びた油状物として得た。R f = 0 . 2 5 (E t O A c - ヘプタン 1 : 2) ; R t = 3 . 7 3 。

【 0 0 7 1 】

c) (R) - [3 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ブトキシ] - トリイソプロピル - シラン

一般手順 I に従って、(S) - メタンスルホン酸 1 - メチル - 3 - トリイソプロピルシラニルオキシ - プロピルエステル 1 . 8 5 g を 2 , 5 - ジフルオロフェノール 0 . 8 5 9 g と反応させた。標記化合物を、黄色を帯びた油状物として得た。R f = 0 . 2 6 (E t O A c - ヘプタン 1 : 5) ; R t = 7 . 0 9 。

【 0 0 7 2 】

d) (S) - メタンスルホン酸 1 - メチル - 3 - トリイソプロピルシラニルオキシ - プロピルエステル

メタンスルホニルクロリド (0 . 8 3 7 g) を、- 1 5 に冷却した乾燥テトラヒドロフラン 4 0 ml 中の 4 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ブタン - 2 - オール 1 . 4 7 g 及びトリエチルアミン 0 . 9 0 5 g の溶液に、滴下により加えた。混合物をその温度で 1 5 分間、次に室温で 2 時間攪拌した。次に、それを氷 / 水 5 0 ml に注ぎ、tert - ブチルメチルエーテル (2 x 1 0 0 ml) で抽出した。合わせた有機相を 1 N H C l 3 0 ml 及びブライン 3 0 ml で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム) 、蒸発させて、標記化合物を無色の油状物として得た。R f = 0 . 2 3 (E t O A c - ヘプタン 1 : 5) 。

【 0 0 7 3 】

e) (S) - 4 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ブタン - 2 - オール

トリエチルアミン(1.173 g)を、乾燥テトラヒドロフラン15 ml中のトリイソプロピルクロロシラン2.246 g及び(S)-(+) - 1,3-ブタンジオール1 gの溶液に、滴下により加えた。混合物を室温で48時間攪拌し、次にtert-ブチルメチルエーテル400 mlで希釈し、各々1N HCl 30 ml、水50 ml及びブライン50 mlで洗浄した。有機相を乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濾過し、蒸発乾固した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 60 F)により精製して、標記化合物を、無色の油状物として得た。Rf = 0.31 (EtOAc - ヘプタン 1:5)。

【0074】

23:5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3,4-ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1,4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 4 - {4 - [2 - (2-メチル - ベンジルオキシ) -

10

エトキシ] - フェニル} - ピペリジン - 3 - オール

【0075】

出発物質を下記の通り調製した:

a) トルエン - 4 - スルホン酸 2 - (2-メチル - ベンジルオキシ) - エチルエステル
標記化合物を、方法Hに従って、2 - (2-メチル - ベンジルオキシ) - エタノール 2.900 gから出発して、明黄色の油状物として得た。Rf = 0.32 (EtOAc - ヘプタン 1:2); Rt = 4.99。

【0076】

b) 2 - (2-メチル - ベンジルオキシ) - エタノール

ジブチルスズオキシド(6.100 g)を、トルエン(250 ml)中のエチレングリコール(1.500 g)の溶液に加えた。反応混合物を、Dean-Stark装置中で24時間加熱還流した。反応混合物を90℃まで冷却し、テトラブチルアンモニウムブロミド(1.550 g)及び2-メチルベンジルプロミド(6.62 ml)を加えた。トルエン約50 mlを留去し、次に残留反応混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 60 F)により精製して、標記化合物を、明黄色の油状物として得た。Rf = 0.25 (EtOAc - ヘプタン 1:1); Rt = 3.20。

20

【0077】

実施例 2

4 - {4 - [3 - (2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル} - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3,4-ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1,4]オキサジン - 6 -

30

イルメトキシイルピペリジン - 3 - オール
方法Bと同様にして、ベンジル3-ヒドロキシ - 4 - {4 - [3 - (2-メトキシベンジルオキシ) - プロポキシ]フェニル} - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3,4-ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1,4]オキサジン - 6 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボキシラート1.000 gを使用して、標記化合物を調製した。

【0078】

出発物質を下記の通り調製した:

a) ベンジル3-ヒドロキシ - 4 - {4 - [3 - (2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル} - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3,4-ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1,4]オキサジン - 6 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボキシラート

40

方法Jに従って、ベンジル4 - {4 - [3 - (2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル} - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3,4-ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1,4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリエソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート3.100 gを反応させた。標記化合物を、黄色の樹脂として得た。Rf = 0.25 (3:1 EtOAc - ヘプタン); Rt = 5.50。

【0079】

b) ベンジル4 - {4 - [3 - (2-メトキシベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル} - 5 - [4 - (3-メトキシプロピル) - 3,4-ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1,4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリエソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 -

50

カルボキシラート

方法Cに従って、ベンジル4 - { 4 - [3 - (2 - メトキシベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 3 . 8 0 0 g を反応させた。標記化合物を、黄色を帯びた油状物として得た。R f = 0 . 3 3 (1 : 1 E t O A c - ヘプタン)。

【 0 0 8 0 】

c) ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 - メトキシベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

10

方法Dに従って、ベンジル3 - ヒドロキシ - 4 - { 4 - [3 - (2 - メトキシベンジルオキシ) - プロポキシ] フェニル } - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 3 . 1 5 0 g 及び 6 - クロロメチル - 4 - (3 - メトキシプロピル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン (実施例 1 k) 1 . 5 8 3 g を反応させた。標記化合物を、黄色を帯びた油状物として得た。R f = 0 . 3 3 (1 : 1 E t O A c - ヘプタン) ; R t = 7 . 6 4 。

【 0 0 8 1 】

d) ベンジル 3 - ヒドロキシ - 4 - { 4 - [3 - (2 - メトキシベンジルオキシ) - プロポキシ] フェニル } - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

20

方法Iに従って、ベンジル3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート (実施例 1 e) 2 . 5 0 0 g と 3 - (2 - メトキシベンジルオキシ) プロピル p - トルエン - 4 - スルホナート 2 . 0 1 7 g を反応させた。標記化合物を、黄色の油状物として得た。R f = 0 . 4 3 (1 : 1 E t O A c - ヘプタン) ; R t = 7 . 4 2 。

【 0 0 8 2 】

e) 3 - (2 - メトキシベンジルオキシ) プロピル p - トルエン - 4 - スルホナート

方法Jに従って、 3 - (2 - メトキシベンジルオキシ) プロパン - 1 - オール [18887 9-03-0] 5 9 . 0 0 g を反応させた。標記化合物を、無色の固体として得た。R f = 0 . 2 1 (1 : 4 E t O A c - ヘプタン) ; R t = 5 . 0 5 。

30

【 0 0 8 3 】

実施例 3

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

方法Bと同様にして、ベンジル3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 0 3 5 2 g を使用して、標記化合物を調製した。

【 0 0 8 4 】

40

出発物質を下記の通り調製した :

a) ベンジル 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

方法Jに従って、ベンジル4 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 1 7 0 g を反応させた。標記化合物を、白色を帯びた油状物として得た。R f = 0 . 0 5 (1 : 1 E t O A c - ヘプタン) ; R t = 4 . 7 2 。

【 0 0 8 5 】

50

b) ベンジル 4 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

方法 K に従って、ベンジル 4 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 2 0 0 g を 6 0 で反応させた。標記化合物を、無色の油状物として得た。R f = 0 . 5 0 (1 : 1 E t O A c - ヘプタン) ; R t = 5 . 1 0 。

【 0 0 8 6 】

c) ベンジル 4 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

実施例 1 c に従って、ベンジル 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 3 7 5 g と 6 - クロロメチル - 4 - (3 - メトキシプロピル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン 0 . 2 1 0 g を反応させた。標記化合物を、無色の油状物として得た。R f = 0 . 4 6 (1 : 1 E t O A c - ヘプタン) ; R t = 7 . 0 2 。

【 0 0 8 7 】

d) ベンジル 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

アセトン 6 ml 中のベンジル 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート (実施例 1 e) 0 . 4 4 0 g の溶液を、硫酸ジメチル 0 . 0 8 8 ml 及び炭酸カリウム 0 . 1 6 3 g と混和した。懸濁液を 6 5 で 1 8 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を濾過し、蒸発により濃縮した。残渣を水 3 0 ml と混和し、tert - ブチルメチルエーテル 1 0 0 ml で抽出した。有機相をブライン 3 0 ml で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮した。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ F 6 0) により、残渣から、無色の油状物として得た。R t = 6 . 4 7 。

【 0 0 8 8 】

実施例 4

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

方法 B と同様にして、ベンジル 3 - メトキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 0 6 7 2 g を使用して、標記化合物を調製した。

【 0 0 8 9 】

出発物質を下記の通り調製した :

a) ベンジル 3 - メトキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

方法 D に従って、ベンジル 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート (実施例 3 a) 0 . 0 7 5 8 g を反応させた。標記化合物を、無色の油状物として得た。R t = 5 . 2 9 。

【 0 0 9 0 】

実施例 5

6 - (5 - メトキシ - 4 - { 4 - [3 - [2 - メトキシベンジルオキシ] プロポキシ] フェニル } ピペリジン - 3 - イルオキシメチル) - 4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4

10

20

30

40

50

- ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン

方法 B と同様にして、ベンジル 3 - メトキシ - 4 - { 4 - [3 - (2 - メトキシベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] - オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 1 4 5 g を使用して、標記化合物を調製した。

【 0 0 9 1 】

出発物質を下記の通り調製した：

a) ベンジル 3 - メトキシ - 4 - { 4 - [3 - (2 - メトキシベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] - オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

N , N - ジメチルホルムアミド 5 . 0 ml 中のベンジル 3 - ヒドロキシ - 4 - { 4 - [3 - (2 - メトキシベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート (実施例 2 a) 0 . 2 7 6 g 及びヨウ化メチル 0 . 0 7 0 ml の溶液を、 - 1 0 で攪拌しながら、水素化ナトリウム分散液 (6 0 %) 0 . 0 1 9 g と混和した。反応混合物を - 1 0 で 1 時間かけて、かつ室温で 1 8 時間攪拌した。混合物を 1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 0 ml) に注ぎ、tert - ブチルメチルエーテル (2 × 5 0 ml) で抽出した。有機相を水 (1 × 5 0 ml) 及びブライン (1 × 6 0 ml) で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮した。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (Si O₂ 6 0 F) により、残渣から、無色の油状物として得た。R f = 0 . 3 7 (2 : 1 Et O A c - ヘプタン) ; R t = 5 . 9 2 。

【 0 0 9 2 】

実施例 6

4 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 3 - オール

ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 1 2 5 g をジオキサ 3 . 8 ml に溶解した。メタノール及び 4 0 % 水酸化カリウム水溶液各々 3 . 8 ml を加え、反応混合物を密閉したフラスコ中で 1 4 時間かけて攪拌した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、水 3 0 ml で希釈し、酢酸エチル (3 × 6 0 ml) で抽出した。合わせた有機相を水 5 0 ml で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム) 、濾過し、蒸発により濃縮した。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (Si O₂ 6 0 F) により、残渣から得た。

【 0 0 9 3 】

出発物質を下記の通り調製した：

a) ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

方法 J と同様にして、ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 3 8 6 g を反応させた。標記化合物を、黄色を帯びた油状物として得た。R f = 0 . 1 6 (1 : 1 Et O A c / ヘプタン) ; R t = 5 . 6 4 。

【 0 0 9 4 】

b) ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボ

キシラート

方法Kと同様にして、ベンジル4 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 5 2 5 g を 6 0 で反応させた。標記化合物を、橙色の油状物として得た。R f = 0 . 0 8 (1 : 3 E t O A c / ヘプタン) 。

【 0 0 9 5 】

c) ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

10

実施例 1 c と同様にして、ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 4 6 0 g 及び 6 - クロロメチル - 4 - (3 - メトキシプロピル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン 0 . 2 1 3 g を反応させた。標記化合物を、橙色の油状物として得た。R f = 0 . 1 0 (1 : 3 E t O A c / ヘプタン) ; R t = 7 . 6 8 。

【 0 0 9 6 】

d) ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } 3 - ヒドロキシ - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

20

方法Iと同様にして、ベンジル 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート (実施例 1 e) 0 . 4 0 0 g と 1 - (3 - プロモプロポキシ) - 2 - クロロベンゼン [50912-59-9] 0 . 2 4 1 g を反応させた。標記化合物を、橙色の油状物として得た。R f = 0 . 1 0 (1 : 3 E t O A c / ヘプタン) ; R t = 7 . 0 0 。

【 0 0 9 7 】

実施例 7

6 - (4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 5 - メトキシピペリジン - 3 - イルオキシメチル - 4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン

30

実施例 5 と同様にして、ベンジル 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラートを使用して、標記化合物を調製した。

【 0 0 9 8 】

実施例 1 0

4 - { 4 - [3 - (2 - フルオロベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 3 - オール

方法Bと同様にして、ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 - フルオロベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 1 4 4 g を使用して、標記化合物を調製した。

40

【 0 0 9 9 】

出発物質を下記の通り調製した :

a) ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 - フルオロベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

方法Jと同様にして、ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 - フルオロベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H -

50

ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-5-トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン-1-カルボキシラート0.522gを反応させた。標記化合物を、白色を帯びた油状物として得た。Rf = 0.15 (1:1 EtOAc/ヘプタン); Rt = 5.51。

【0100】

b) ベンジル4-{4-[3-(2-フルオロベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3-[4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-5-トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン-1-カルボキシラート

方法Kと同様にして、ベンジル4-{4-[3-(2-フルオロベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3-[4-(3-メトキシプロピル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-5-トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン-1-カルボキシラート0.688gを60℃で反応させた。標記化合物を、無色の油状物として得た。Rf = 0.49 (1:1 EtOAc/ヘプタン)。

10

【0101】

c) ベンジル4-{4-[3-(2-フルオロベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3-[4-(3-メトキシプロピル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-5-トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン-1-カルボキシラート

実施例1cと同様にして、ベンジル4-{4-[3-(2-フルオロベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3-ヒドロキシ-5-トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン-1-カルボキシラート0.548gと6-クロロメチル-4-(3-メトキシプロピル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン0.236gを反応させた。標記化合物を、黄色を帯びた油状物として得た。Rt = 7.57。

20

【0102】

d) ベンジル4-{4-[3-(2-フルオロベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル}-3-ヒドロキシ-5-トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン-1-カルボキシラート

方法Iと同様にして、ベンジル3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン-1-カルボキシラート(実施例1e)0.400gと3-(2-フルオロベンジルオキシ)プロピルp-トルエン-4-スルホナート0.298gを反応させた。標記化合物を、黄色を帯びた油状物として得た。Rf = 0.54 (1:1 EtOAc-ヘプタン); Rt = 6.89。

30

【0103】

e) 3-(2-フルオロベンジルオキシ)プロピルp-トルエン-4-スルホナート

方法Hと同様にして、3-(2-フルオロベンジルオキシ)プロパン-1-オール5.94gを反応させた。標記化合物を、白色の固体として得た。Rf = 0.27 (1:4 EtOAc-ヘプタン); Rt = 4.99。

【0104】

f) 3-(2-フルオロベンジルオキシ)プロパン-1-オール

ヘキサン120ml中の2-フルオロベンズアルデヒド10g、プロパンジオール7.21g及びピリジニウムp-トルエンスルホナート0.20gの溶液を、水分離漏斗中で90℃にて17時間攪拌し、次に濃縮した。残渣をトルエン90mlに溶解し、0℃で冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム(トルエン中2.5%)150mlをゆっくりと滴下により加え、反応混合物を0℃で2時間攪拌した。水120ml中のクエン酸一水和物33gの溶液を、続いて2N HCl 120mlを滴下により加えた。混合物を0℃で更に1時間攪拌し、水150mlに注ぎ、トルエンで2回抽出した。合わせた有機相を1M炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発により濃縮した。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ F60)により、

40

50

残渣から、無色の油状物として得た。R f = 0 . 3 9 (2 : 1 E t O A c - ヘプタン) ; R t = 3 . 2 2 。

【 0 1 0 5 】

実施例 1 1

4 - { 4 - [3 - (2 , 5 - ジフルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 3 - オール

方法 B と同様にして、ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 , 5 - ジフルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 1 4 0 g を使用して、標記化合物を調製した。

10

【 0 1 0 6 】

出発物質を下記の通り調製した :

a) ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 , 5 - ジフルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

方法 J と同様にして、ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 , 5 - ジフルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 4 2 1 g を反応させた。標記化合物を、白色を帯びた油状物として得た。R f = 0 . 1 5 (1 : 1 E t O A c - ヘプタン) ; R t = 5 . 4 7 。

20

【 0 1 0 7 】

b) ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 , 5 - ジフルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

方法 K と同様にして、ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 , 5 - ジフルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 6 2 0 g を 6 0 で反応させた。標記化合物を、無色の油状物として得た。R f = 0 . 4 7 (1 : 1 E t O A c - ヘプタン) 。

30

【 0 1 0 8 】

c) ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 , 5 - ジフルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

実施例 1 c と同様にして、ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 , 5 - ジフルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 4 5 3 g と 6 - クロロメチル - 4 - (3 - メトキシプロピル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン 0 . 2 0 9 g を反応させた。標記化合物を、黄色の油状物として得た。R f = 0 . 4 7 (1 : 1 E t O A c - ヘプタン) 。 R t = 7 . 2 6 。

40

【 0 1 0 9 】

d) ベンジル 4 - { 4 - [3 - (2 , 5 - ジフルオロフェノキシ) プロポキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

方法 I と同様にして、ベンジル 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート (実施例 1 e) 0

50

． 400 g と 2 - (3 - ブロモプロポキシ) - 1 , 4 - ジフルオロベンゼン 0 . 236 g を反応させた。標記化合物を、無色の油状物として得た。R f = 0 . 09 (1 : 3 EtOAc - ヘプタン) 。 R t = 6 . 74 。

【 0 1 1 0 】

e) 2 - (3 - ブロモプロポキシ) - 1 , 4 - ジフルオロベンゼン

アセトニトリル 160 ml 中の 2 , 5 - ジフルオロフェノール 9 . 78 g 、 1 , 3 - ジブロモプロパン 150 . 24 g 及び炭酸カリウム 15 . 585 g との混合物を、還流下、16 時間かけて攪拌した。反応混合物を冷却し、水 400 ml で希釈し、tert - ブチルメチルエーテル 400 ml で 2 回抽出した。合わせた有機相を 1N NaOH 400 ml 及びブライン 300 ml で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発により濃縮した。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60F) により、残渣から、無色の油状物として得た。R f = 0 . 66 (1 : 1 EtOAc - ヘプタン) ; R t = 4 . 89 。

10

【 0 1 1 1 】

実施例 13

4 - { 4 - [2 - (3 - フルオロベンジルオキシ) エトキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 3 - オール

方法 B と同様にして、ベンジル 4 - { 4 - [2 - (3 - フルオロベンジルオキシ) エトキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 200 g を使用して、標記化合物を調製した。

20

【 0 1 1 2 】

出発物質を下記の通り調製した：

a) ベンジル 4 - { 4 - [2 - (3 - フルオロベンジルオキシ) エトキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

方法 J と同様にして、ベンジル 4 - { 4 - [2 - (3 - フルオロベンジルオキシ) エトキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 410 g を反応させた。標記化合物を、黄色を帯びた樹脂として得た。R f = 0 . 13 (2 : 1 EtOAc - ヘプタン) ; R t = 5 . 31 。

30

【 0 1 1 3 】

b) ベンジル 4 - { 4 - [2 - (3 - フルオロベンジルオキシ) エトキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

方法 K と同様にして、ブチル 4 - { 4 - [2 - (3 - フルオロベンジルオキシ) エトキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 590 g を反応させた。標記化合物を、黄色を帯びた油状物として得た。R f = 0 . 40 (1 : 1 EtOAc - ヘプタン) 。

40

【 0 1 1 4 】

c) ベンジル 4 - { 4 - [2 - (3 - フルオロベンジルオキシ) エトキシ] フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

方法 D と同様にして、ベンジル 4 - { 4 - [2 - (3 - フルオロベンジルオキシ) エトキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート 0 . 575 g と 6 - クロロメチル - 4 - (3 - メトキシプロピル)

50

- 4 H - ベンズ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン (実施例 1 k) 0 . 3 0 0 g を反応させた。標記化合物を、鮮黄色の油状物として得た。R f = 0 . 2 9 (1 : 1 E t O A c - ヘプタン) ; R t = 7 . 1 8 。

【 0 1 1 5 】

d) ベンジル 4 - { 4 - [2 - (3 - フルオロベンジルオキシ) エトキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

方法 I と同様にして、ベンジル 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシピペリジン - 1 - カルボキシラート (実施例 1 e) 0 . 5 0 0 g と 2 - (3 - フルオロベンジルオキシ) エチル p - トルエン - 4 - スルホナート 2 . 0 1 7 g を反応させた。標記化合物を、黄色の油状物として得た。R f = 0 . 4 3 (1 : 1 E t O A c - ヘプタン) ; R t = 7 . 4 2 。

【 0 1 1 6 】

e) 2 - (3 - フルオロベンジルオキシ) エチル p - トルエン - 4 - スルホナート

方法 J と同様にして、2 - (3 - フルオロベンジルオキシ) エタノール 3 . 0 1 0 g を反応させた。標記化合物を、黄色を帯びた油状物として得た。R f = 0 . 3 2 (1 : 2 E t O A c - ヘプタン) ; R t = 4 . 8 2 。

【 0 1 1 7 】

f) 2 - (3 - フルオロベンジルオキシ) エタノール

トルエン 3 6 0 ml 中のエチレングリコール 1 . 4 7 ml の溶液を、ジブチルスズオキシド 6 . 6 5 0 g と混和し、その後反応溶液を水分離漏斗上で 2 0 時間かけて加熱還流した。反応溶液を穏やかに冷却し、テトラブチルアンモニウムブロミド 3 . 3 8 0 g 及び 3 - フルオロベンジルブロミド 1 0 . 0 0 g と混和した。トルエン 5 0 ml を留去し、その後反応混合物を 2 時間かけて加熱還流した。反応混合物を蒸発により濃縮し、標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 6 0 F) により、残渣から、黄色を帯びた液体として得た。R f = 0 . 2 3 (1 : 1 E t O A c - ヘプタン) ; R t = 3 . 0 4 。

【 0 1 1 8 】

実施例 1 3 に記載の方法に従って、下記の化合物を同様の方法で調製した：

実施例

1 4 : 4 - { 4 - [2 - (2 , 5 - ジフルオロベンジルオキシ) エトキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 3 - オール

1 5 : 4 - { 4 - [2 - (2 - フルオロベンジルオキシ) エトキシ] フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 3 - オール

2 4 : 4 - { 4 - [3 - (アダマンタン - 1 - イルオキシ) - プロボキシ] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 3 - オール

【 0 1 1 9 】

出発物質を下記の通り調製した：

a) トルエン - 4 - スルホン酸 3 - (アダマンタン - 1 - イルオキシ) - プロピルエステル

ジクロロメタン 1 2 ml 中の 3 - (アダマンタン - 1 - イルオキシ) - プロパン - 1 - オール 0 . 9 4 1 g の溶液を、トリエチルアミン 0 . 9 9 ml 、 4 - ジメチルアミノピリジン 0 . 0 6 1 g 、 p - トルエンスルホニルクロリド 1 . 0 7 g と混和し、次に室温で 3 時間攪拌した。その後、反応混合物を水 5 0 ml に注ぎ、ジクロロメタン 5 0 ml で 2 回抽出した。合わせた有機相をブライン 5 0 ml で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発により濃縮した。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 6 0 F) により、残渣から、無色の油状物として得た。R f = 0 . 3 3 (1 : 3 E t O A c - ヘプタン) ; R t = 5 . 9 1 。

10

20

30

40

50

【0120】

b) 3 - (アダマンタン - 1 - イルオキシ) - プロパン - 1 - オール

テトラヒドロフラン 85 ml 中の 1 - アリルオキシ - アダマンタン 1.25 g の攪拌溶液を、0 にて、ボラン - メチルスルフィド錯体 1.62 ml で処理した。反応溶液を、1.5 時間かけて加熱還流し、その後 5 に冷却し、2M NaOH 1.61 ml 及び過酸化水素 (30%) 0.33 ml と混和した。混合物を加熱還流し、更に 1.5 時間攪拌し、その後室温まで冷却し、1M 炭酸カリウム溶液 85 ml と混和した。混合物を tert - ブチルメチルエーテル (2 × 80 ml) で抽出し、合わせた有機相をブライン 40 ml で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮した。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により、残渣から、無色の油状物として得た。Rf = 0.38 (1:1 EtOAc - ヘプタン)。

10

【0121】

c) 1 - アリルオキシアダマンタン

水素化ナトリウム 0.434 g と無水テトラヒドロフラン 75 ml との混合物と 1 - アダマンツール 1.0 g 及び臭化アリル 0.936 ml と混和した。反応混合物を加熱還流し、更に 18 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 150 ml に注ぎ、tert - ブチルメチルエーテル (2 × 150 ml) で抽出した。合わせた有機相をブライン 100 ml で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮した。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により、残渣から、黄色の油状物として得た。Rf = 0.79 (1:2 EtOAc - ヘプタン)。

20

【0122】

25:5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 4 - {4 - [3 - (1 - メチル - シクロヘキシルオキシ) - プロポキシ] - フェニル} - ピペリジン - 3 - オール

【0123】

実施例 18

6 - [5 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシプロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

方法 B と同様にして、ベンジル 3 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート 0.027 g を使用して、標記化合物を調製した。

30

【0124】

出発物質を下記の通り調製した:

a) ベンジル 3 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3, 4, ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

無水テトラヒドロフラン 4 ml 中のベンジル 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3, 4, ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート (実施例 3 a) 0.156 g の溶液を、水素化ナトリウム (パラフィン中 60% 分散) 0.028 g と混和した。反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、その後加熱還流した。テトラヒドロフラン 2 ml 中の 2 - メトキシエチル p - トルエンスルホナート 0.083 g の溶液を、5 分間かけて滴下により加え、その後反応混合物を 16 時間かけて加熱還流した。反応混合物を冷却し、水 10 ml と混和し、tert - ブチルメチルエーテル (2 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機相をブライン 20 ml で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮した。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により、残渣から、無色の油状物として得た。Rf = 0.30 (2:1 EtOAc - ヘプタン); Rt = 5.21。

40

50

【 0 1 2 5 】

実施例 1 9

6 - [5 - シクロヘキシルオキシ - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン

標記化合物を、方法 C に従って、3 - (シクロヘキ - 2 - エニルオキシ) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 0 . 0 3 9 g から出発して、調製した。

【 0 1 2 6 】

出発物質を下記の通り調製した：

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

方法 D に従って、3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (実施例 3 a) 0 . 1 0 5 g を、3 - プロモシクロヘキセン 0 . 0 6 5 g と反応させた。標記化合物を無色の油状物として得た。R f = 0 . 4 5 (E t O A c - ヘプタン 2 : 1) ; R t = 5 . 8 5 。

【 0 1 2 7 】

実施例 2 1

6 - [5 - シクロペンチルオキシ - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン

標記化合物を、方法 C に従って、3 - (シクロペンタ - 2 - エニルオキシ) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 0 . 0 3 5 g から出発して、調製した。

【 0 1 2 8 】

出発物質を下記の通り調製した：

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

ジクロロメタン 6 ml 中の 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (実施例 3 a) 0 . 1 0 5 g 及び 2 , 2 , 2 - トリクロロ - アセトイミド酸シクロペンタ - 2 - エニルエステル (CAS 748780-85-0) 0 . 0 6 1 g の溶液を、アルゴン下、- 6 0 まで冷却した。

ボロントリフルオロエチルエーテラート (0 . 0 2 3 ml) を滴下により加え、反応混合物を - 6 0 ~ - 4 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタン (2 x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム) 、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (S i O ₂ 6 0 F) により精製して、標記化合物を、無色の油状物として得た。

R f = 0 . 5 0 (E t O A c - ヘプタン 2 : 1) ; R t = 5 . 6 9 。

【 0 1 2 9 】

実施例 2 2

4 - { 4 - [2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - エトキシメチル] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 3 - オール

標記化合物を、方法 B に従って、4 - { 4 - [2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ

10

20

30

40

50

) - エトキシメチル] - フェニル} - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 0 . 0 8 g から出発して、調製した。

【 0 1 3 0 】

出発物質を下記の通り調製した：

a) 4 - { 4 - [2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - エトキシメチル] - フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

方法 J に従って、4 - { 4 - [2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - エトキシメチル] - フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 0 . 2 4 1 g を反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た。R f = 0 . 3 8 (E t O A c - ヘプタン 2 : 1) ; R t = 5 . 2 6。

【 0 1 3 1 】

b) 4 - { 4 - [2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - エトキシメチル] - フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

方法 D に従って、4 - (4 - クロロメチル - フェニル) - 3 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 0 . 4 5 8 g を、2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - エタノール 0 . 1 5 9 g と反応させた。標記化合物を無色の油状物として得た。R f = 0 . 4 5 (E t O A c - ヘプタン 1 : 2)。

【 0 1 3 2 】

c) 4 - (4 - クロロメチル - フェニル) - 3 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

クロレンアミン 2 . 8 2 g を、0 に冷却した乾燥塩化メチレン 2 0 ml 中の 4 - (4 - ヒドロキシメチル - フェニル) - 3 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 1 g の溶液に滴下により加えた。反応混合物を 0 で 5 分間、かつ室温で 1 8 時間攪拌した。次に、それを水 1 0 0 ml 及び tert - ブチルメチルエーテル 1 0 0 ml に注いだ。混合物を室温で 1 時間激しく攪拌した。有機相を分離し、ブライン 7 5 ml で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 6 0 F) により精製して、標記化合物を、黄色の油状物として得た。R f = 0 . 4 0 (E t O A c - ヘプタン 1 : 1 . 5)。

【 0 1 3 3 】

d) 4 - (4 - ヒドロキシメチル - フェニル) - 3 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

方法 C に従って、4 - (4 - メトキシカルボニル - フェニル) - 3 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 6 . 2 5 g を、還流下で 4 8 時間 B B N - H (テトラヒドロフラン中 4 N) 3 0 0 ml と、次にエタノールアミン 5 . 0 4 ml と反応させた。標記化合物を橙色の油状物として得た。R f = 0 . 1 6 (E t O A c - ヘプタン 1 : 2)。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 4 】

e) 4 - (4 - メトキシカルボニル - フェニル) - 3 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

方法Dに従って、3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシカルボニル - フェニル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 7 . 97 g を、6 - クロロメチル - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン 4 . 4 8 6 g と反応させた。標記化合物を橙色の油状物として得た。R f = 0 . 2 5 (E t O A c - ヘプタン 1 : 2) ; R t = 6 . 8 1。

10

【 0 1 3 5 】

f) 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシカルボニル - フェニル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

アルゴン下でN, N - ジメチルホルムアミド 8 0 ml 及びメタノール 6 0 ml を含有するオートクレーブに、1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン 0 . 4 0 2 g 及び酢酸パラジウム (I I) 0 . 2 1 7 g を充填した。混合物を室温で 2 0 分間攪拌し、次に 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - フェニル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 1 1 . 9 5 g 及びトリエチルアミン 5 . 4 6 9 g を加えた。混合物を、5 bar の一酸化炭素雰囲気下、7 0 °C で 3 時間攪拌し、次に室温まで冷却した。N, N - ジメチルホルムアミド 4 0 ml 及びメタノール 3 0 ml 中の酢酸パラジウム (I I) 0 . 1 0 9 g 及び 1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン 0 . 2 0 1 g の溶液を加え、混合物を 5 bar の一酸化炭素雰囲気下、3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、メタノールの蒸留により減圧下で濃縮し、水 2 0 0 ml に注ぎ、tert - ブチルメチルエーテル 2 x 2 5 0 ml で抽出した。合わせた有機相をブライン 5 0 ml で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 6 0 F) により精製して、標記化合物を、無色の油状物として得た。R f = 0 . 3 1 (E t O A c - ヘプタン 2 : 3) ; R t = 6 . 3 6。

20

【 0 1 3 6 】

g) 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - フェニル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

トリエチルアミン (3 . 0 5 ml) 及び N - フェニル - ビス (トリフルオロメタンスルホニルイミド) 7 . 6 6 g を、乾燥ジクロロメタン 8 0 ml 中の 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - 炭酸ベンジルエステル (実施例 1 e) 1 0 g の溶液に加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 6 0 F) により精製して、標記化合物を、黄色の油状物として得た。R f = 0 . 1 7 (E t O A c - ヘプタン 1 : 3) ; R t = 6 . 6 0。

30

【 0 1 3 7 】

h) 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - エタノール

方法Jに従って、[2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - エトキシ] - トリイソプロピル - シラン 1 . 3 1 g を反応させて、標記化合物を黄色の油状物として得た。R f = 0 . 2 3 (E t O A c - ヘプタン 1 : 1) ; R t = 3 . 1 8。

40

【 0 1 3 8 】

i) [2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - エトキシ] - トリイソプロピル - シラン

アセトン 1 0 ml 中の 2 , 5 - ジフルオロフェノール 0 . 8 0 0 g、炭酸カリウム 1 . 6 5 g と 1 - ヨード - 2 - (トリイソプロピルシリルオキシ) エタン (CAS 93550-77-7) 1 . 9 8 g との混合物を 8 0 °C で 3 0 時間攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 7 5 ml に注ぎ、tert - ブチルメチルエーテル 2 x 7 5 ml で抽出した。合わせた有機相を

50

ブライン 75 ml で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により精製して、標記化合物を、黄色の油状物として得た。R_f = 0.75 (EtOAc - ヘプタン 1 : 10) ; R_t = 6.67。

【0139】

実施例 22 に記載の方法に従って、下記の化合物を同様の方法で調製した：

実施例 26

4 - { 4 - [2 (S) - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - プロポキシメチル] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 3 - オール

10

4 - { 4 - [2 (S) - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - プロポキシメチル] - フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 0.069 g、40%水酸化カリウム水溶液 (2 ml)、メタノール (2 ml) とジオキサン (3 ml) との混合物を密閉管中で 100 °C まで 14 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20 ml) に注ぎ、tert - ブチルメチルエーテル (2 x 50 ml) で洗浄した。合わせた有機相を水 (15 ml)、ブライン (10 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により精製して、標記化合物を得た。

20

【0140】

出発物質を下記の通り調製した：

a) (S) - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - プロパン - 1 - オール

方法 K に従って、(S) - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - プロピオン酸エチルエステル 1.33 g を 60 °C で 5 時間反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た。R_f = 0.21 (EtOAc - ヘプタン 1 : 3) ; R_t = 3.51。

【0141】

b) (S) - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - プロピオン酸エチルエステル

方法 I に従って、L - (-) - 乳酸メタンスルホニル 2.00 g 及び 2,5 - ジフルオロフェノール 1.256 g を室温で 48 時間反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た。R_f = 0.39 (EtOAc - ヘプタン 1 : 5) ; R_t = 4.53。

30

【0142】

35 4 - { 4 - [2 - (2 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エトキシメチル] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 3 - オール

【0143】

実施例 27

4 - { 4 - [2 - (2 - クロロ - ベンジルオキシ) - エトキシ] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 3 - オール

40

4 - { 4 - [2 - (2 - クロロ - ベンジルオキシ) - エトキシ] フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 0.125 g、40%水酸化カリウム水溶液 (8 ml) 及びメタノール (8 ml) との混合物を密閉管中で 105 °C まで 6 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (40 ml) 及び酢酸エチル (40 ml) で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチルで 1 回抽出した。合わせた有機物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により精製して、標記化合物を得た。

【0144】

出発物質を、実施例 1 と同様にして、2 - (2 - クロロ - ベンジルオキシ) - エタノー

50

ル (CAS 1199-30-0) から出発して調製した。

【 0 1 4 5 】

実施例 2 8

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

標記化合物を、方法 C に従って、3 - ジメチルカルバモイルオキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 0 . 0 2 9 g から出発して、調製した。

10

【 0 1 4 6 】

出発物質を下記の通り調製した：

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

水素化ナトリウム (0 . 0 0 7 g) を、テトラヒドロフラン 2 ml 中の 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (実施例 3 a) 0 . 1 0 5 g の溶液に加えた。混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。N , N - ジメチルカルバモイルクロリド (0 . 0 2 9 ml) を加え、混合物を 2 時間加熱還流した。更なる水素化ナトリウム (0 . 0 0 7 g) 及び N , N - ジメチルカルバモイルクロリド (0 . 0 1 0 ml) を加え、混合物を更に 1 時間加熱還流した。反応混合物を水でクエンチし、tert - ブチルメチルエーテル (2 x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム) 、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Si O₂ 6 0 F) により精製して、標記化合物を、無色の油状物として得た。R f = 0 . 3 8 (Et O A c - ヘプタン 3 : 1) ; R t = 5 . 2 6 。

20

【 0 1 4 7 】

実施例 2 9

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

30

標記化合物を、方法 C に従って、4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - (R) - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] - オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 0 . 0 2 2 g から出発して、調製した。

【 0 1 4 8 】

出発物質を下記の通り調製した：

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

40

テトラヒドロフラン 1 ml 中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート 0 . 0 2 5 ml の溶液を、テトラヒドロフラン 1 ml 中の 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] - オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (実施例 1 a) 0 . 0 4 5 g 、安息香酸 0 . 0 1 5 g 及びトリフェニルホスフィン 0 . 0 3 2 g の溶液に滴下により加えた。反応溶液を室温で 3 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を Si O₂ の短パッドで精

50

製した。次に、粗物質をメタノール/テトラヒドロフラン 4 : 1 2.5 mlに溶解した。炭酸カリウム(0.034 g)を溶液に加え、混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、tert-ブチルメチルエーテル(2x)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。標記化合物を、無色のガラスとして得て、更に精製しないで使用することができた。Rf = 0.51 (EtOAc - ヘプタン 2 : 1) ; Rt = 5.59。

【0149】

実施例30

酢酸4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-3-イルエステル

10

標記化合物を、方法Cに従って、3-アセトキシ-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル0.038 gから出発して、調製した。

【0150】

出発物質を下記の通り調製した：

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

20

無水酢酸(0.018 ml)を、ジクロロメタン2 ml中の3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(実施例3a)0.051 g、N,N-ジメチルアミノピリジン0.002 g及びトリエチルアミン0.036 mlの溶液に加えた。混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、tert-ブチルメチルエーテル(2x)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂ 60F)により精製して、標記化合物を、無色の油状物として得た。Rf = 0.22 (EtOAc - ヘプタン 1 : 1) ; Rt = 5.31。

30

【0151】

実施例31

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

標記化合物を、方法Cに従って、3(R)-アジド-4-{4-[1-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イルオキシ]-フェニル}-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]-オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル0.106 gから出発して、調製した。

40

【0152】

出発物質を下記の通り調製した：

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

ジメチルホルムアミド4 ml中の4-{4-[1-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イルオキシ]-フェニル}-3-メタンホルニルオキシ-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]-オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル0.174 gとアジ化ナ

50

トリウム 0.141 g との混合物を、100 で 24 時間加熱した。反応混合物を水に注ぎ、tert-ブチルメチルエーテル (2x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 60F) により精製して、標記化合物を、無色のロウとして得た。Rf = 0.39 (EtOAc - ヘプタン 1:1); Rt = 5.98。

【0153】

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

メタンスルホニルクロリド (0.040 ml) を、ジクロロメタン 1 ml 中の 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] - オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (実施例 1 a) 0.261 g、トリエチルアミン 0.090 ml 及び N, N - ジメチルアミノピリジン 0.005 g の溶液に加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、tert-ブチルメチルエーテル (2x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。標記化合物を、ベージュ色の泡状物として得て、更に精製しないで次の工程に使用することができた。Rt = 5.76。

【0154】

実施例 3 2

2, 2 - ジメチルプロピオン酸 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 3 - イルエステル

標記化合物を、方法 C に従って、3 - (2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシ) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 0.042 g から出発して、調製した。

【0155】

出発物質を下記の通り調製した：

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

塩化ピバロイル (0.020 ml) を、ピリジン 2 ml 中の 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (実施例 3 a) 0.052 g 及び N, N - ジメチルアミノピリジン 0.003 g の溶液に加えた。混合物を還流下で 4 時間攪拌し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、tert-ブチルメチルエーテル (2x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 60F) により精製して、標記化合物を、無色の油状物として得た。Rf = 0.31 (EtOAc - ヘプタン 1:1); Rt = 5.89。

【0156】

実施例 3 2 に記載の方法に従って、下記の化合物を同様の方法で調製した：

実施例 3 3

イソ酪酸 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 3 - イルエステル

【0157】

10

20

30

40

50

実施例 3 4

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

標記化合物を、実施例 2 6 に従って、4 - { 4 - [3 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - プロポキシメチル] - フェニル } - 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 0 . 1 6 0 g から出発して、調製した。

【 0 1 5 8 】

出発物質を、実施例 2 2 と同様にして、3 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - プロパン - 1 - オールから出発して、調製した。

【 0 1 5 9 】

出発物質を下記の通り調製した：

a) 3 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - プロパン - 1 - オール

方法 K に従って、3 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) プロピオン酸 (CAS: 130408-15-0) 2 . 1 0 g を反応させて、標記化合物を無色の油状物として得た。R f = 0 . 2 1 (E t O A c - ヘプタン 1 : 3) ; R t = 3 . 5 4 。

【 0 1 6 0 】

実施例 3 6

6 - [4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - フェノキシ - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン

標記化合物を、方法 C に従って、3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 0 . 0 2 3 g から出発して、調製した。

【 0 1 6 1 】

出発物質を下記の通り調製した：

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

水素化ナトリウム (0 . 0 1 2 g) を、N , N - ジメチルホルムアミド 2 ml 中の 3 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (実施例 3 a) 0 . 0 5 0 g の冷却 (0) 溶液に加えた。混合物を 0 で 1 5 分間攪拌し、1 - クロロ - 4 - フルオロベンゼン (0 . 0 1 3 ml) を加えた。混合物を 7 0 まで 2 時間加熱した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、tert - ブチルメチルエーテル (2 x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム) 、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (1 0 ml) で溶解した。飽和炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 ml) を加え、混合物を 0 まで冷却した。クロロギ酸ベンジル (0 . 0 1 5 ml) を加え、次に反応混合物を 3 0 分間激しく攪拌した。層を分離し、水層を酢酸エチル (1 x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 6 0 F) により精製して、標記化合物を、無色のロウとして得た。R f = 0 . 1 2 (E t O A c - ヘプタン 1 : 2) ; R t = 5 . 9 4 。

【 0 1 6 2 】

実施例 3 7

4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) ピロリジン - イルオキシ] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オ

10

20

30

40

50

キサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 3 (S) - イルアミン

標記化合物を、実施例 3 1 と同様にして、4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - (R) - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] - オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (実施例 2 9 a) から出発して、調製した。

【 0 1 6 3 】

実施例 3 8

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

10

標記化合物を、方法 C に従って、3 - (ベンジルオキシカルボニル - メチル - アミノ) - 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] - オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 - ベンジルエステル 0 . 0 4 6 g から出発して、調製した。

【 0 1 6 4 】

出発物質を下記の通り調製した :

a) 3 - (ベンジルオキシカルボニル - メチル - アミノ) - 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] - オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

20

水素化ナトリウム (0 . 0 1 1 g) を、N , N - ジメチルホルムアミド 2 ml 中の 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] - オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 0 . 0 8 7 g の冷却 (0) 溶液に加えた。混合物を 0 で 1 5 分間攪拌し、次にヨウ化メチル (0 . 0 2 3 ml) を加えた。混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、tert - ブチルメチルエーテル (2 x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム) 、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Si O₂ 6 0 F) により精製して、標記化合物を、無色の口ウとして得た。R f = 0 . 1 5 (Et O A c - ヘプタン 1 : 1) ; R t = 6 . 0 9 。

30

【 0 1 6 5 】

b) 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] - オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

飽和炭酸ナトリウム水溶液 (3 ml) を、酢酸エチル (3 ml) 中の 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - イルオキシ] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 3 (S) - イルアミン (実施例 3 7) 0 . 0 9 0 g の溶液に加え、混合物を 0 まで冷却した。クロロギ酸ベンジル (0 . 0 5 6 ml) を加え、次に反応混合物を 3 0 分間激しく攪拌した。層を分離し、水層を酢酸エチル (1 x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Si O₂ 6 0 F) により精製して、標記化合物を、無色の口ウとして得た。R f = 0 . 2 3 (Et O A c - ヘプタン 1 : 1) ; R t = 5 . 8 8 。

40

【 0 1 6 6 】

実施例 3 9

50

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

メタノール/テトラヒドロフラン 6 : 1 14ml中のN - { 2 - [4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] - オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシ] - エチル } - 4 , N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド 0 . 5 0 0 g 及びリン酸二水素ナトリウム一水和物 0 . 3 4 1 g の懸濁液を、Na / H g 3 . 2 0 0 g で 2 時間かけて少量ずつ処理した。最後の部分を加えた後、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。混合物をHyfloで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/飽和重炭酸ナトリウム水溶液の 2 : 1 の混合物に取った。層を分離し、有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 6 0 F) により精製した。

10

【 0 1 6 7 】

出発物質を下記の通り調製した :

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

20

水素化ナトリウム (0 . 3 0 6 g) を、乾燥テトラヒドロフラン 1 0 ml 中の 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - オール 1 , 4 3 0 g の溶液に加えた。混合物を 5 0 まで温め、テトラヒドロフラン 1 0 ml 中のトルエン - 4 - スルホン酸 2 - [メチル - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - エチルエステル (CAS 3559-06-6) 4 . 7 7 0 g の溶液を加えた。反応溶液を 5 0 で 2 0 時間攪拌した。溶液を室温まで冷却し、tert - ブチルメチルエーテルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 6 0 F) により精製して、標記化合物を、無色の泡状物として得た。R f = 0 . 4 7 (E t O A c - ヘプタン 2 : 1) ; R t = 5 . 9 5 。

30

【 0 1 6 8 】

b) 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - (2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - オール

飽和炭酸ナトリウム水溶液 (2 5 ml) を、酢酸エチル (2 5 ml) 中の 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] - オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 3 - オール (実施例 1) 1 . 2 8 0 g の溶液に加え、混合物を 0 まで冷却した。4 - トルエンスルホニルクロリド (0 . 4 6 0 g) を加え、次に反応混合物を 1 時間激しく攪拌した。層を分離し、水層を酢酸エチル (1 x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 6 0 F) により精製して、標記化合物を、無色の泡状物として得た。R f = 0 . 1 6 (E t O A c - ヘプタン 1 : 1) ; R t = 5 . 4 0 。

40

【 0 1 6 9 】

50

実施例 40

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

エタノール 4 ml 中の 3 - ヒドロキシ - 4 - { 4 - [1 - (2 - メトキシ - アセトキシ) - 2 - メチル - プロピル] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (ジアステレオ異性体混合物) 102.5 mg の攪拌溶液に、エタノールアミン 10 μ l 及び Pd / C (10 % , Engelhard) を加えた。混合物を 0 で 14 時間水素化した。次に、反応混合物をセライトパッドで濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 60F) により精製して、標記化合物を、無色の油状物として得た。Rf = 0.22 (ジクロロメタン - メタノール - アンモニア 200 : 20 : 1) ; Rt = 4.28。

10

【 0170 】

出発物質を下記の通り調製した：

a) 3 - ヒドロキシ - 4 - { 4 - [1 - (2 - メトキシ - アセトキシ) - 2 - メチル - プロピル] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (ジアステレオ異性体混合物)

テトラヒドロフラン 1.5 ml 中の 4 - { 4 - [1 - (2 - メトキシ - アセトキシ) - 2 - メチル - プロピル] - フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (ジアステレオ異性体混合物) 182.3 mg の攪拌溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (テトラヒドロフラン中 1M) 0.58 ml を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (2 x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム) 、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 60F) により精製して、標記化合物を、白色の泡状物として得た。Rf = 0.18 (EtOAc - ヘプタン 2 : 1) ; Rt = 5.11。

20

【 0171 】

b) 4 - { 4 - [1 - (2 - メトキシ - アセトキシ) - 2 - メチル - プロピル] - フェニル } - 3 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (ジアステレオ異性体混合物)

トルエン 3.5 ml 中の 4 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - 3 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (ジアステレオ異性体混合) 194 mg の攪拌溶液に、0 で、ピリジン 53 μ l、4 - ジメチルアミノピリジン 3.1 mg 及びメトキシアセチルクロリド 56 μ l を加えた。溶液を室温まで温め、2 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (2 x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム) 、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 60F) により精製して、標記化合物を、明黄色の油状物として得た。Rf = 0.26 (EtOAc - ヘプタン 2 : 3) 。

30

40

【 0172 】

c) 4 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - フェニル] - 3 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (ジアステレオ異性体混合物)

テトラヒドロフラン 5 ml 中の 4 - (4 - ホルミル - フェニル) - 3 - [4 - (3 - メト

50

キシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル 320 mg の攪拌溶液に、0 で、臭化イソプロピルマグネシウム (テトラヒドロフラン中 1 M) 0.49 ml を加えた。1 時間攪拌した後、反応混合物を室温まで温めた。反応混合物を 1 M HCl でクエンチし、酢酸エチル (2 x) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により精製して、標記化合物を、黄色の油状物として得た。Rf = 0.27 (EtOAc - ヘプタン 1 : 2)。

【 0 1 7 3 】

d) 4 - (4 - ホルミル - フェニル) - 3 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

ジメチルスルホキシド 3 ml 中の o - ヨードオキシ安息香酸 (IBX) 230 mg の攪拌溶液に、室温で、ジメチルスルホキシド 3 ml 中の 4 - (4 - ヒドロキシメチル - フェニル) - 3 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 5 - トリイソプロピルシラニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (実施例 22) 500 mg の溶液を加えた。反応混合物を 30 分間攪拌し、次に 0.5 N NaOH を加えた。得られた混合物を tert - ブチルメチルエーテル (2 x) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により精製して、標記化合物を、黄色の油状物として得た。Rf = 0.54 (EtOAc - ヘプタン 1 : 1) ; Rt = 6.09。

【 0 1 7 4 】

実施例 41

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

標記化合物を、実施例 39 に従って、6 - [4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - 5 - [2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - エトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン 0.600 g から出発して、調製した。

【 0 1 7 5 】

出発物質を下記の通り調製した :

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

ジブチルスズオキシド (0.0686 g) を、乾燥トルエン 15 ml 中の 3 - [4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシ] - プロピオニトリル 1.20 g 及びトリメチルシリルアジド 2.36 g の溶液に加えた。混合物を 100 で 19 時間攪拌し、次に室温に冷却し、酢酸エチル 100 ml で希釈し、1 N HCl 30 ml で洗浄した。水相を酢酸エチル 100 ml (2 x) で抽出した。合わせた有機相を水 50 ml 及びブライン 50 ml で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により精製して、標記化合物を、無色の油状物として得た。Rf = 0.10 (EtOAc) ; Rt = 5.19。

10

20

30

40

50

【 0 1 7 6 】

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

2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - オクタヒドロ - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン (D B U) 0 . 3 7 8 g を、光から保護された密閉管中の乾燥アセトニトリル 1 2 ml 中の 4 - { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - オール (実施例 3 9 b) 1 . 8 5 g 及びアクリロニトリル 0 . 6 5 8 g の溶液に加えた。混合物を 5 0 °C で 4 8 時間攪拌し、次に室温まで冷却した。アクリロニトリル 0 . 6 5 8 g 及び D B U 0 . 3 7 8 g を加え、反応混合物を 5 0 °C で 2 4 時間攪拌した。この方法を 1 回繰り返し、次に混合物を減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 6 0 F) により精製して、標記化合物を、無色の油状物として得た。R f = 0 . 3 3 (E t O A c - ヘプタン 1 : 1) ; R t = 5 . 7 4。

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 9/10 (2006.01) A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 13/12 (2006.01) A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 27/06 (2006.01) A 6 1 P 27/06
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
- (72)発明者 ヘーロルト, ペーター
 スイス国、ツェーハー - 4 0 5 5 バーゼル、ロッゲンブルクシュトラーセ 6
- (72)発明者 マー, ロバート
 スイス国、ツェーハー - 4 1 3 2 ムッテンツ、バーゼルシュトラーセ 4 0 エル
- (72)発明者 シュトゥッツ, シュテファン
 スイス国、ツェーハー - 4 0 5 3 バーゼル、ライヒェンシュタイナーシュトラーセ 1 9
- (72)発明者 ストヤノビッチ, アレクサンダー
 スイス国、ツェーハー - 4 0 5 5 バーゼル、コルマーラーシュトラーセ 6 1
- (72)発明者 チンケ, ヴィンチェンツォ
 スイス国、ツェーハー - 4 1 0 2 ビニンゲン、ケルンマットシュトラーセ 2 4
- (72)発明者 ヨットラント, ナタリー
 スイス国、ツェーハー - 4 0 5 3 バーゼル、ミュンヘンシュタイナーシュトラーセ 1 3 6
- (72)発明者 ベーンケ, ディルク
 ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハ - ヴィーレン、イム・レンツェン 5

審査官 岡山 太郎

- (56)参考文献 特表平 1 1 - 5 0 0 4 4 7 (J P , A)
 特表 2 0 0 2 - 5 4 3 0 6 3 (J P , A)
 特表 2 0 0 6 - 5 2 2 7 9 3 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 C07D 413/00
 A61K 31/00
 CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)