

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-534556

(P2008-534556A)

(43) 公表日 平成20年8月28日(2008.8.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 413/12 (2006.01)	C07D 413/12	CSP
A61P 9/12 (2006.01)	A61P 9/12	4C063
A61P 9/04 (2006.01)	A61P 9/04	4C086
A61P 27/06 (2006.01)	A61P 27/06	
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 9/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-503522 (P2008-503522)
 (86) (22) 出願日 平成18年3月30日 (2006.3.30)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年11月21日 (2007.11.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/061190
 (87) 国際公開番号 W02006/103273
 (87) 国際公開日 平成18年10月5日 (2006.10.5)
 (31) 優先権主張番号 00592/05
 (32) 優先日 平成17年3月31日 (2005.3.31)
 (33) 優先権主張国 スイス(CH)

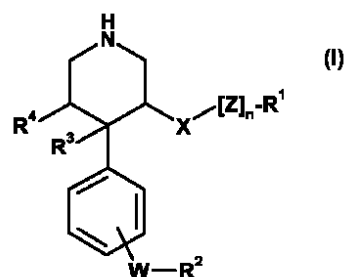
(71) 出願人 506250206
 シュペーデル・エクスペリメンタ・アーゲー
 S P E E D E L E X P E R I M E N T A
 A G
 スイス国、ツェーハー 4 1 2 3 アルシ
 ユヴィル、ゲヴェルベシュトラーセ 1 4
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100113653
 弁理士 東田 幸四郎
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換ピペリジン

(57) 【要約】

一般式 (I) (式中、置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 W 、 X 、 Z 、および n の意味は請求項 1 に記載したとおりである) で示される化合物はレニン阻害性を有し、医薬として使用できる。



- 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アミノ - 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、カルバモイル、カルバモイル - C₁₋₆ アルコキシ、カルバモイル - 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、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、C₃₋₆ シクロ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、シクロプロピル - C₁₋₆ アルキル、O, N - ジメチルヒドロキシルアミノ - C₁₋₆ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ - C₂₋₆ アルコキシ - C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ - C₂₋₆ アルコキシ - C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ - 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) - 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)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、2 - オキソオキサゾリジニル - C₁₋₆ アルコキシ、2 - オキソオキサゾリジニル - C₁₋₆ アルキル、O - メチルオキシミル - C₁₋₆ アルキル、またはトリフルオロメチルで置換されている)であるか；または、

(E) R¹ は、アール (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、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、ジオキサラニル、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、チオモルホリニルで置換されている)であるか；または、

(F) R¹ は、(D) または (E) に記載されているように場合により置換されているへ

10

20

30

40

50

テロシクリル、特に、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] ナフチリジル、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] 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、または 1 , 1 , 3 - トリオキソジヒドロ - 2 H - 1 * 6 * - ベンゾ [1 , 4] チアジニルであり；

R² は、フェニル、または C 原子を介して結合するヘテロシクリルであり、各々の基は、1 ~ 4 個の、C₁₋₆ アルカノイル、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 - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシカルボニルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₀₋₆ アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₆ アルキレンジオキシ、C₁₋₆ アルキルスルファニル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、場合により N - モノ - もしくは N , N - ジ - C₁₋₆ アルキル化されたアミノ、場合により N - モノ - もしくは N , N - ジ - C₁₋₆ アルキル化されたカルバモイル、場合によりエステル化されたカルボキシ、シアノ、シアノ - C₁₋₆ アルキル、C₃₋₈ シクロアルコキシ、C₃₋₈ シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ - C₁₋₆ アルキル、ニトロ、オキシド、オキソ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または場合により N - C₁₋₆ アルキル化されたピペラジニル - C₁₋₆ アルキルで置換されていてもよく；

R³ は、水素、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルコキシ、または C₂₋₆ アルケニルオキシであり；

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 アルキル化されたアミノ - C₁₋₆ アルコキシ、場合により N - C₁₋₆ アルキル化された 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 アルキル化された C₁₋₆ アルキルカルボニルアミノ - C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₈ シクロアルキルオキシ、C₃₋₈ シクロアルキルオキシ - C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - C₂₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ - C₂₋₆ 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、またはオキソであり；

R⁵ は、アシル、C₂₋₈ アルケニル、C₁₋₆ アルキル、アリール - C₁₋₆ アルキル、または水素であり；

R⁶ は、アシル、C₁₋₆ アルコキシ - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキル、アリール - C₁₋₆ アルキル、または水素であり；

R⁷ は、C₁₋₆ アルコキシカルボニル - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキル、カルボキシ - C₁₋₆ アルキル、または水素であり；

W は、酸素、メチレン、またはジフルオロメチレンであり；

X は、結合、酸素もしくは硫黄（酸素または硫黄原子から発する結合は、基 Z の飽和 C 原子または R¹ に至る）であるか、または基 > CH - R⁵、> CHOR⁶、- O - CO -、> CO、> C = NOR⁷、- O - CHR⁵ -、もしくは - O - CHR⁵ - CO - NR⁶ - であり；

10

20

30

40

50

Zは、C₁ - 6 アルキレン、C₂ - 8 アルケニレン、ヒドロキシ - C₁ - 6 アルキリデン、- O -、- S -、- O - alk -、- S - alk -、- alk - O -、- alk - S -、または - alk - NR⁶ - (式中、alkは、C₁ - 6 アルキレンである)であり;

(a) Zが - O - alk - または - S - alk - の場合、Xは - CHR⁵ - であり;

(b) Xが結合の場合、ZはC₂ - 8 アルケニレン、- alk - O -、または - alk - S - であり;

nは、1であるか、あるいはXが - O - CO - または - O - CHR⁵ - CO - NR⁶ - の場合、0または1である)

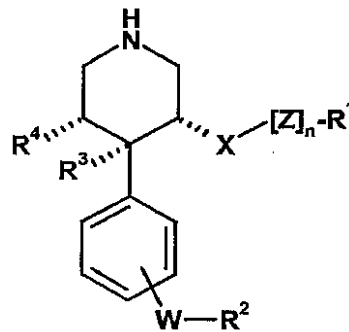
の化合物およびその塩、プロドラッグ、または1個以上の原子がその安定な非放射性同位体に置き換えられている化合物、特に薬学的に許容される塩。

10

【請求項2】

一般式 (IA)

【化2】



(IA)

20

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、W、X、Z、およびnが、請求項1の式(I)の化合物に記載の意味を有する)に対応する、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R¹が、請求項1の(D)または(E)に記載のように置換されているヘテロシクリル(ヘテロシクリルは、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-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、ジヒドロ-3H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、ジヒドロ-2H-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-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジニル、1,1-ジオキソ-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジニル、インダゾリル、インドリル、[1,5]ナフチリジル、オキサゾリル、2-オキソアゼパニル、3-オキソ-4H-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-4H-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-1H-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-3H-イソベンゾフラニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソ-1H-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-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジニル、5-オキソ-4H-[1,2,4]トリアジニル、フタラジニル、ピラゾリル、1H-ピロリジニル、1H-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、および1,1,3-トリオキソジヒドロ-2H-1*6*-ベンゾ[1,4]チアジニルより選択される)である、請求項1または2記載の化合物。

30

40

【請求項4】

Xが、酸素、硫黄、- O - CHR⁵ -、- O - CHR⁵ - CO - NR⁶ -、または - CO - であり、Zが、メチレンまたは - alk - O - である、請求項1~3のいずれか一項

50

記載の化合物。

【請求項 5】

C 原子を介して結合するヘテロシクリルを意味する R² が、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾ [b] チエニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、インドリル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、およびベンゾフラニルより選択される基である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6】

薬剤製造のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の一般式 (I) または (I A) の化合物の使用。

10

【請求項 7】

高血圧、心不全、緑内障、心筋梗塞、腎不全、再狭窄、または脳卒中を予防し、進行を遅らせ、または治療するためのヒト用薬剤製造のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の一般式 (I) または (I A) の化合物の使用。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の一般式 (I) または (I A) の化合物の治療上有効量を使用する、高血圧、心不全、緑内障、心筋梗塞、腎不全、再狭窄、または脳卒中を予防し、進行を遅らせ、または治療するための方法。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の一般式 (I) または (I A) の化合物、および通常の賦形剤を含む医薬品。

20

【請求項 10】

a) 請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の一般式 (I) または (I A) の化合物と、b) 活性成分が心血管系作用を有する少なくとも 1 つの医薬形態とからなる個々の成分からなる、製品またはキットの形態での医薬の組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、新規な置換ピペリジン、それらの製造方法、および薬剤、特にレニン阻害剤としてのその化合物の使用に関する。

30

【0002】

発明の背景

薬剤として使用するピペリジン誘導体は、例えば WO 97/09311 に開示されている。しかし、特にレニン阻害に関しては、極めて強力な活性成分の必要性が引き続き存在する。このことに関連する優先事項は、薬物動態特性の改善である。これらの特性は、より良い生物学的利用能を目的としており、例えば、吸収、代謝安定性、溶解性、または脂溶性である。

【0003】

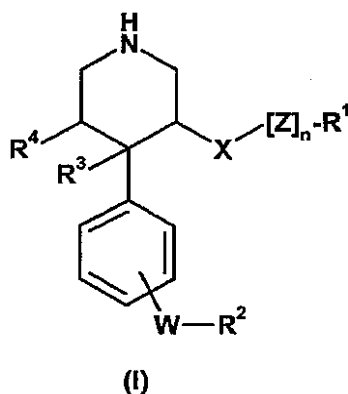
本発明の詳細な説明

40

従って、本発明は、一般式

【0004】

【化3】



10

【0005】

(式中、

(A) R^2 がテトラゾリルまたはイミダゾリル (各々は、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、アリーロキシ- C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ- C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい) のとき、 R^1 はアリールであるか；または、

(B) X が $-O-CHR^5-CO-NR^6-$ のとき、 R^1 はアリールであるか；または、

(C) Z が $-alk-NR^6-$ (式中、 alk は C_{1-6} アルキレンである) であり、 n が 1 であるとき、 R^1 はアリールであるか；または、

(D) R^1 は、アリール (1~4 個の、アセトアミジニル- C_{1-6} アルキル、アシル- C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、(N-アシル)- C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、(N- C_{1-6} アルコキシ)- C_{1-6} アルキルアミノカルボニル- C_{1-6} アルコキシ、(N- C_{1-6} アルコキシ)- C_{1-6} アルキルアミノカルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、 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アミノ、1- C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルイミダゾール-2-イル、2- C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-4-オキソイミダゾール-1-イル、1- C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルテトラゾール-5-イル、5- C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルテトラゾール-1-イル、6-アルコシアミノカルボニル- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコシアミノカルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコシカルボニル、 C_{1-6} アルコシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコシカルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコシカルボニルアミノ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコシカルボニルアミノ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、(N- C_{1-6} アルキル)- C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(N- C_{1-6} アルキル)- C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、(N- C_{1-6} アルキル)- C_{1-6} アルコシカルボニルアミノ、(N- C_{1-6} アルキル)- C_0-6 アルキルカルボニルアミノ- C_{1-6} アルコキシ、(N- C_{1-6} アルキル)- C_0-6 アルキルカルボニルアミノ- C_{1-6} アルキル、(N- C_{1-6} アルキル)- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ- C_{1-6} アルコキシ、(N- C_{1-6} アルキル)- C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミジニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル- C_{1-6} アルコキシ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノカルボニル- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル- C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ- C_{1-6} アルキル、ジ- C_{1-6} アルキルアミノカルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ- C_2-6 アルコキシ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ

20

30

40

50

- 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アミノ - 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、カルバモイル、カルバモイル - C₁₋₆ アルコキシ、カルバモイル - 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、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、C₃₋₆ シクロ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、シクロプロピル - C₁₋₆ アルキル、O, N - ジメチルヒドロキシルアミノ - C₁₋₆ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ - C₂₋₆ アルコキシ - C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ - C₂₋₆ アルコキシ - C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ - 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) - 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)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、2 - オキソオキサゾリジニル - C₁₋₆ アルコキシ、2 - オキソオキサゾリジニル - C₁₋₆ アルキル、O - メチルオキシミル - C₁₋₆ アルキル、またはトリフルオロメチルで置換されている) であるか；または、

(E) R¹ は、アリール (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、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、ジオキサラニル、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、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、チオモルホリニルで置換されている) であるか；または、

(F) R¹ は、(D) または (E) に記載されているように場合により置換されているヘテロシクリル、特に、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

10

20

30

40

50

]チアジニル、2, 3 - ジヒドロインドリル、ジヒドロ - 1H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジニル、1, 1 - ジオキソジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] チアジニル、インダゾリル、インドリル、[1, 5] ナフチリジル、オキサゾリル、2 - オキソアゼパニル、3 - オキソ - 4H - 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 - 4H - 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 - 1H - 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 - 3H - イソベンゾフラニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソ - 1H - 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 - 3H - チエノ [2, 3 - d] ピリミジニル、5 - オキソ - 4H - [1, 2, 4] トリアジニル、フトラジニル、ピラゾリル、1H - ピロリジニル、1H - 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、または 1, 1, 3 - トリオキソジヒドロ - 2H - 1 * 6 * - ベンゾ [1, 4] チアジニルであり；

10

R² は、フェニル、またはC原子を介して結合するヘテロシクリルであり、各々の基は、1 ~ 4 個の、C₁ - 6 アルカノイル、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 - C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシカルボニルアミノ、C₁ - 6 アルキル、C₀ - 6 アルキルカルボニルアミノ、C₁ - 6 アルキレンジオキシ、C₁ - 6 アルキルスルファニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、場合によりN - モノ - もしくはN, N - ジ - C₁ - 6 アルキル化されたアミノ、場合によりN - モノ - もしくはN, N - ジ - C₁ - 6 アルキル化されたカルバモイル、場合によりエステル化されたカルボキシ、シアノ、シアノ - C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 シクロアルコキシ、C₃ - 8 シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ - C₁ - 6 アルキル、ニトロ、オキシド、オキソ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または場合によりN - C₁ - 6 アルキル化されたピペラジニル - C₁ - 6 アルキルで置換されていてもよく；

20

R³ は、水素、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルコキシ、またはC₂ - 6 アルケニルオキシであり；

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 アルキル化されたアミノ - C₁ - 6 アルコキシ、場合によりN - C₁ - 6 アルキル化された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 アルキル化されたC₁ - 6 アルキルカルボニルアミノ - C₁ - 6 アルコキシ、C₃ - 8 シクロアルキルオキシ、C₃ - 8 シクロアルキルオキシ - C₁ - 6 アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - C₂ - 6 アルコキシ、ヒドロキシ - C₂ - 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、またはオキソであり；

30

R⁵ は、アシル、C₂ - 8 アルケニル、C₁ - 6 アルキル、アリール - C₁ - 6 アルキル、または水素であり；

R⁶ は、アシル、C₁ - 6 アルコキシ - C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキル、またはアリール - C₁ - 6 アルキル、あるいは水素であり；

40

R⁷ は、C₁ - 6 アルコキシカルボニル - C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキル、カルボキシ - C₁ - 6 アルキル、または水素であり；

Wは、酸素、メチレン、またはジフルオロメチレンであり；

Xは、結合、酸素もしくは硫黄（酸素または硫黄原子から発する結合は、基Zの飽和C原子またはR¹に至る）であるか、または基 > CH - R⁵、> CHOR⁶、- O - CO -、> CO、> C = NOR⁷、- O - CHR⁵ -、もしくは - O - CHR⁵ - CO - NR⁶ - であり；

Zは、C₁ - 6 アルキレン、C₂ - 8 アルケニレン、ヒドロキシ - C₁ - 6 アルキリデン、- O -、- S -、- O - alk -、- S - alk -、- alk - O -、- alk - S -、または - alk - NR⁶ - （式中、alkはC₁ - 6 アルキレンである）であり、かつ

50

(a) Z が - O - a l k - または - S - a l k - の場合、 X は - C H R ⁵ - であり ;

(b) X が結合の場合、 Z は C ₂ - ₈ アルケニレン、 - a l k - O - または - a l k - S - であり ;

n は、 1 であるか、あるいは X が - O - C O - または - O - C H R ⁵ - C O - N R ⁶ - の場合、 0 または 1 である)

の置換ピペリジンおよびその塩、好ましくはその薬学的に許容されうる塩に関する。

【 0 0 0 6 】

C ₁ - ₆ アルキルおよびアルコキシ基の例は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、ヘキシル、
 およびメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、se
 c - ブトキシ、ならびにtert - ブトキシである。C ₁ - ₆ アルケレンジオキシ基は、好ま
 しくはメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、およびプロピレンジオキシである。C ₁ -
₆ アルカノイル基の例は、アセチル、プロピオニルおよびブチリルである。シクロアルキ
 ルは、3 ~ 12 個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素基であり、例えば、シクロプロピ
 ル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペプチル、ピシクロ [2 .
 2 . 1] ヘプチル、シクロオクチル、ピシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、およびアダマン
 チルである。C ₁ - ₈ アルキレン基は、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、2 -
 メチルプロピレン、テトラ - 、ペンタ - およびヘキサメチレンであり ; C ₂ - ₈ アルケニ
 レン基は、例えば、ビニレンおよびプロペニレンであり ; C ₂ - ₈ アルキニレン基は、例
 えば、エチニレンであり ; アシル基は、アルカノイル基、好ましくはC ₁ - ₆ アルカノイ
 ル基、またはベンゾイルのようなアロイル基である。アリールは、例えば、フェニル、置
 換フェニル、ナフチル、置換ナフチル、テトラヒドロナフチルまたは置換テトラヒドロナ
 フチルのような、1 回以上置換されていてもよい単核または多核芳香族基を意味する。こ
 のようなアリール基上の置換基の例は、C ₁ - ₆ アルキル、トリフルオロメチル、ニトロ
 、アミノ、C ₂ - ₈ アルケニル、C ₁ - ₆ アルコキシ、C ₁ - ₆ アルキルカルボニルオキ
 シ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルバモイル、カルボキシおよびC ₁ - ₆ アルケレ
 ンジオキシ、ならびに、場合によりハロゲン - 、C ₁ - ₆ アルキル - 、C ₁ - ₆ アルコキ
 シ - 、またはジヒドロキシ - C ₁ - ₆ アルキルアミノカルボニル - で置換されているフェ
 ニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル - C ₁ - ₆ アルキル、またはフェニル - C ₁
 - ₆ アルコキシである。更に、アリールまたはヘテロシクリル基上の置換基の例は、C ₁
 - ₆ アルコキシカルボニルフェニル、ヒドロキシ - C ₁ - ₆ アルキルフェニル、ベンジル
 オキシ、ピリジルカルボニルアミノ - C ₁ - ₆ アルキル、C ₂ - ₆ アルケニルオキシ、C
₁ - ₆ アルコキシ - C ₁ - ₆ アルコキシ、C ₁ - ₆ アルコキシ - C ₁ - ₆ アルコキシ - C
₁ - ₆ アルキル、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、ジオキソラニル - C ₁ - ₆ アルコキシ、シクロブ
 ロピル - C ₁ - ₆ アルキル、シクロプロピル - C ₁ - ₆ アルコキシ、ヒドロキシ - C ₂ -
₆ アルコキシ、カルバモイルオキシ - C ₁ - ₆ アルコキシ、ピリジルカルバモイルオキシ
 - C ₁ - ₆ アルコキシ、ベンゾイルオキシ - C ₁ - ₆ アルコキシ、C ₁ - ₆ アルコキシカ
 ルボニル、C ₀ - ₆ アルキルカルボニルアミノ、C ₀ - ₆ アルキルカルボニルアミノ - C
₁ - ₆ アルキル、C ₀ - ₆ アルキルカルボニルアミノ - C ₁ - ₆ アルコキシ、(N - C ₁
 - ₆ アルキル) - C ₀ - ₆ アルキルカルボニルアミノ - C ₁ - ₆ アルキル、(N - C ₁ -
₆ アルキル) - C ₀ - ₆ 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、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 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、ヒドロキシ - C ₂ - ₆ アルコキシ - C ₁ - ₆ アルキル、ヒドロキシ - C ₂
 - ₆ アルコキシ - C ₁ - ₆ アルコキシ、C ₁ - ₆ アルコキシカルボニルアミノ - C ₁ - ₆
 アルキル、C ₁ - ₆ アルコキシカルボニルアミノ - C ₁ - ₆ アルコキシ、C ₁ - ₆ アルキ
 ルアミノカルボニルアミノ - C ₁ - ₆ アルキル、C ₁ - ₆ アルキルアミノカルボニルアミ
 ノ - C ₁ - ₆ アルコキシ、C ₁ - ₆ アルキルアミノカルボニル - C ₁ - ₆ アルキル、C ₁

- 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 - 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 アルコシミアミノカルボニル - C₁₋₆ アルキル、6 - アルコシミアミノカルボニル - 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ルアミノ - 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；および、場合によりハロゲン -、C₁₋₆ アルキル -、C₁₋₆ アルコキシ -、またはジヒドロキシ - C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル - で置換されているピリジル、ピリジルオキシ、ピリジルチオ、ピリジルアミノ、ピリジル - C₁₋₆ アルキル、ピリジル - C₁₋₆ アルコキシ、ピリミジニル、ピリミジニルオキシ、ピリミジニルチオ、ピリミジニルアミノ、ピリミジニル - C₁₋₆ アルキル、ピリミジニル - 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 アルキル、フリル - C₁₋₆ アルコキシである。

【0007】

用語ヘテロシクリルは、特に、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、またはハロゲン（不飽和ヘテロシクリル基の場合）により、またはアリール基についての上記定義のような置換基で1回以上置換されていてもよいが、あるいはアルキルまたはアルコキシ（飽和ヘテロシクリル基の場合）で置換されていてもよい、1～4個の窒素および/または1または2個の硫黄または酸素原子を有する一環、二環、または三環式の、飽和および

不飽和ヘテロ環式基を意味する。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、イミダゾリル、ベンゾチアゾリル、フリル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピリミジニル、モルホリニル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、イソキノリル、ベンゾ[b]チエニル、イソベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、2 - オキソベンズイミダゾリル、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 - 4 H - [1 , 2 , 4] トリアジニル、3 - オキソ - 4 H - 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 - 1 H - キナゾリニル、1 , 1 , 3 - トリオキソジヒドロ - 2 H - 1 * 6 * - ベンゾ [1 , 4] チアジニル、1 - オキソピリジル、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、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、1 H - ピロリジニル、フタラジニル、1 - オキソ - 3 H - イソベンゾフラニル、4 - オキソ - 3 H - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジニル、3 - オキソ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジニル、[1 , 5] ナフチリジル、[1 , 7] ナフチリジル、[1 , 8] ナフチリジル、ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジニル、1 , 1 - ジオキソジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジニル、2 - オキソ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジニル、ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジニル、1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジル、3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジル、1 H - ピロロ [3 , 2 - c] 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、スピロ [シクロプロピル - 1 , 3 ' - (2 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロインドリル) 、インダゾリル、またはベンゾフラニルである。置換ヘテロシクリル基の例は、ニトロベンゾチアゾリル、フェニルテトラゾリル、フェニルオキサジアゾリル、フェニルピペリジニル、フェニルピペラジニル、フェニルピロリジニル、チエニルオキサジアゾリル、フラニルオキサジアゾリル、ベンジルオキサジアゾリル、またはフェニルオキサゾリルである。飽和ヘテロシクリル基の例は、ジオキサラニル、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 - ジヒドロオキシピロリジニル、4 - ヒドロキシピペリジニル、4 - オキソピペリジニル、3 , 5 - ジメチルモルホリニル、4 , 4 - ジオキソチオモルホリニル、4 - オキソチオモルホリニル、2 , 6 - ジメチルモルホリニル、テトラヒドロピラニル、2 - オキソイミダゾリジニル、2 - オキソオキサゾリジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、2 - オキソ - [1 , 3] オキサジニル、2 - オキソアゼパニル、2 - オキソテトラヒドロピリミジニルなどである。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 8 】

R¹ の場合、アリール、アロイル、およ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キシアルキルまたはヘテロシクリル、例えば、ピペリジノアルキル、ピペリジノアルコキシ、ピペリジノアルコキシアルキル、モルホリノアルキル、モルホリノアルコキシ、モルホリノアルコキシアルキル、ピペラジノアルキル、ピペラジノアルコキシ、ピペラジノアルコキシアルキル、[1 , 2 , 4] - トリアゾール - 1 - イルアルキル、[1 , 2 , 4] - トリアゾール - 1 - イルアルコキシ、[1 , 2 , 4] - トリアゾール - 4 - イルアルキル、[1 , 2 , 4] - トリアゾール - 4 - イルアルコキシ、[1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 5 - イルアルキル、[1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 5 - イルアルコキシ、3 - メチル - [1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 5 - イルアルキル、3 - メチル - [1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 5 - イルアルコキシ、5 - メチル - [1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イルアルキル、5 - メチル - [1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イルアルコキシ、テトラゾール - 1 - イルアルキル、テトラゾール - 1 - イルアルコキシ、テトラゾール - 2 - イルアルキル、テトラゾール - 2 - イルアルコキシ、テトラゾール - 5 - イルアルキル、テトラ

ゾール - 5 - イルアルコキシ、5 - メチル - テトラゾール - 1 - イルアルキル、5 - メチルテトラゾール - 1 - イルアルコキシ、チアゾール - 4 - イルアルキル、チアゾール - 4 - イルアルコキシ、オキサゾール - 4 - イルアルキル、オキサゾール - 4 - イルアルコキシ、2 - オキソピロリジニルアルキル、2 - オキソピロリジニルアルコキシ、イミダゾリルアルキル、イミダゾリルアルコキシ、2 - メチルイミダゾリルアルキル、2 - メチルイミダゾリルアルコキシ、または 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、およびアルキルアミノアルキル、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルキル、モノ - およびポリヒドロキシアルキル、- アルコキシ、- アルコキシアルキル、および - アルコキシアルコキシ、カルバモイルアルキルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ - C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ - C_{2-6} アルコキシ、ジオキサニル、ジオキサニル、ジチオラニル、ジチオアニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピロリル、4 - メチルペペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、2 - ヒドロキシメチルピロリジニル、3 - ヒドロキシピロリジニル、3, 4 - ジヒドロオキシピロリジニル、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 - ヒドロキシペペリジニル、4 - オキソペペリジニル、3, 5 - ジメチルモルホリニル、4, 4 - ジオキソチオモルホリニル、4 - オキソチオモルホリニル、2, 6 - ジメチルモルホリニル、2 - オキ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などで、あるいは基 - $O - CH_2CH(OH)CH_2NR_x$ (式中、 NR_x はモノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ、ペペリジノ、モルホリノ、ペペラジノ、または N - メチルペペラジノ基である) でさらに置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【0009】

用語ポリヒドロキシアルキルは、2 ~ 6 個のヒドロキシ基で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、ソルビチルなどを意味する。

【0010】

式 (I) の化合物は、少なくとも 2 個の非対称の炭素原子を有し、これにより、光学的に純粋なジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ化合物、ジアステレオマーラセミ化合物の混合物の形態で、またはメソ化合物として存在しうる。本発明は、これらの形態全てを包含する。

【0011】

ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ化合物、またはジアステレオマーラセミ化合物の混合物は、従来の方法により、例えば、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、HPLC などにより分画できる。

【0012】

塩形成基を有する化合物の塩は、特に、酸付加塩、塩基を有する塩であり、または、複数の塩形成基が存在するとき、場合により混合塩または分子内塩であってもよい。

【0013】

塩は、主に式 (I) の化合物の、薬学的に許容されうる塩または非毒性塩である。

【0014】

このような塩は、例えば、カルボキシまたはスルホ基などの酸性基を有する式 (I) の化合物で形成され、その例は、元素の周期表 I a、I b、II a および II b の金属由来の非毒性金属塩のような適切な塩基を有する塩であり、例えばアルカリ金属 (特に、リチウム、ナトリウム、またはカリウムの塩)、アルカリ土類金属塩 (例えば、マグネシウムまたはカルシウムの塩、さらに亜鉛塩またはアンモニウムの塩)、また、有機アミン類、例えば、場合によりヒドロキシルで置換されているモノ -、ジ - またはトリアルキルアミン類、特にモノ -、ジ - またはトリ - 低級 - アルキルアミン類など、または第四級アンモニウム塩基類、例えば、メチル -、エチル -、ジエチル - またはトリエチルアミン、モノ -、ビス - またはトリス (2 - ヒドロキシ - 低級 - アルキル) アミン類、例えば、エタノール -、ジエタノール -、またはトリエタノールアミンなど、トリス (ヒドロキシメチル

メチルアミン、または 2 - ヒドロキシ - tert - ブチルアミン、N , N - ジ - 低級 - アルキル - N - (ヒドロキシル - 低級 - アルキル) アミン、例えば、N , N - ジメチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、または N - メチル - D - グルカミン、または第四級水酸化アンモニウム類、例えば、テトラブチル水酸化アンモニウムなどと形成した塩である。塩基性基、例えばアミノ基を有する式 I の化合物は、例えば適切な無機酸 [例えば、塩酸、臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、一方または両方のプロトンが置き換えられている硫酸、1 個以上のプロトンが置き換えられているリン酸 (例えばオルトリン酸またはメタリン酸) 、または 1 個以上のプロトンが置き換えられているピロリン酸] との、または、有機カルボン、スルホンまたはホスホン酸、あるいは N 置換されているスルファミン酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、グルコン酸、グルカル酸、グルクロン酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、サリチル酸、4 - アミノサリチル酸、2 - フェノキシ安息香酸、2 - アセトキシ安息香酸、エンボン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、更に、アミノ酸 (例えば、下記記載の - アミノ酸など) 、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン - 1 , 2 - ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - トルエンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、2 - または 3 - ホスホグリセリン酸、グルコース 6 - リン酸塩、N - シクロヘキシルスルファミン酸 (チクロ形成のため) との、またはアスコルビン酸のようなその他の酸性有機化合物との酸付加塩を形成しうる。酸性および塩基性基を有する式 (I) の化合物はまた、分子内塩を形成してもよい。

10

20

【 0 0 1 5 】

薬学的に適切ではない塩もまた、単離および精製に使用してもよい。

【 0 0 1 6 】

これが可能である場合、下記の化合物の基は、閉ざされているものとはみなされず ; むしろ、例えば更に特定の定義により全体的に置き換えるような有意な方法で、これら化合物の基の部分を変換するか、上記定義により置き換えるか、または除外しうる。

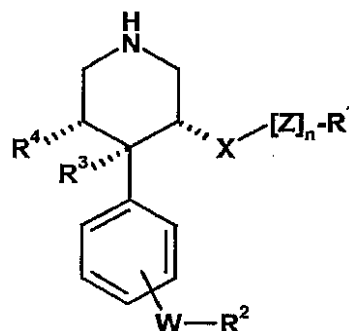
【 0 0 1 7 】

本発明の好ましい化合物は、一般式 (I A)

【 0 0 1 8 】

【 化 4 】

30



(IA)

40

【 0 0 1 9 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 W 、 X 、 Z 、および n が、式 (I) の化合物における上記の意味を有する) の化合物である。

【 0 0 2 0 】

更に好ましい式 (I) の化合物の群、または特に好ましくは式 (I A) の化合物の群は、

R^1 が、(A)、(B) または (C) で示される条件下のアリールであるか、あるいは (D) または (E) に記載のように置換されているヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは、特に好ましくは、ベンゾ [1 , 3] ジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオ

50

キサゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、ジヒドロ-3H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、ジヒドロ-2H-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-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジニル、1,1-ジオキソジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジニル、インダゾリル、インドリル、[1,5]ナフチリジル、オキサゾリル、2-オキソアゼパニル、3-オキソ-4H-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-4H-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-1H-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-3H-イソベンゾフラニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソ-1H-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-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジニル、5-オキソ-4H-[1,2,4]トリアジニル、フトラジニル、ピラゾリル、1H-ピロリジニル、1H-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、および1,1,3-トリオキソジヒドロ-2H-1*6*-ベンゾ[1,4]チアジニルより選択される

化合物である。

【0021】

更に好ましい式(I)の化合物の群、または特に好ましくは式(IA)の化合物の群は

R¹が、(A)、(B)、(C)、(D)、(E)または(F)に示す意味、特に好ましくは(B)、(D)、(E)または(F)に示す意味を有し；

R²が、フェニル、またはC原子を介して結合するヘテロシクリルであり、各々の基が、1~4個の、C₁₋₆アルカノイル、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-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₀₋₆アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₆アルキレンジオキシ、C₁₋₆アルキルスルファニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、場合によりN-モノ-もしくはN,N-ジ-C₁₋₆アルキル化されたアミノ、場合によりN-モノ-もしくはN,N-ジ-C₁₋₆アルキル化されたカルバモイル、場合によりエステル化されたカルボキシ、シアノ、シアノ-C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキルオキシ、C₃₋₈シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、ニトロ、オキシド、オキソ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または場合によりN-C₁₋₆アルキル化されたピペラジニル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよく；

R³が、水素、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、またはC₂₋₆アルケニルオキシであり；

R⁴が、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アルキル化されたアミノ-C₁₋₆アルコキシ、場合によりN-C₁₋₆アルキル化された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アルキル化されたC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ-C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₈シクロアルキルオキシ、C₃₋₈シクロアルキルオキシ-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₂₋₆アルコキシ、ヒドロキシ-C₂₋₆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、またはオキソであり；

R⁵が、アシル、C₂₋₈アルケニル、C₁₋₆アルキル、アリール-C₁₋₆アルキル、または水素であり；

R⁶が、アシル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、またはアリール-C₁₋₆アルキル、あるいは水素であり；

R⁷が、C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、カルボキシ-C₁₋₆アルキル、または水素であり；

10

20

30

40

50

Xが、結合、酸素もしくは硫黄（酸素または硫黄原子から発する結合は、基Zの飽和C原子またはR¹に至る）であるか、または基 >CH-R⁵、>CHOR⁶、-O-CO-、>CO、>C=NOR⁷、-O-CHR⁵-、もしくは -O-CHR⁵-CO-NR⁶- であり；

Zが、C₁-₆アルキレン、C₂-₈アルケニレン、ヒドロキシ-C₁-₆アルキリデン、-O-、-S-、-O-alk-、-S-alk-、-alk-O-、-alk-S-、または -alk-NR⁶-（式中、alkはC₁-₆アルキレンである）であり、かつ

(a) Zが -O-alk- または -S-alk- の場合、Xは -CHR⁵- であり、

(b) Xが結合の場合、ZはC₂-₈アルケニレン、-alk-O-、または -alk-S- であり；

nが、1であるか、あるいはXが -O-CO- または -O-CHR⁵-CO-NR⁶- の場合、0または1である、

化合物、および薬学的に許容されるその塩である。

【0022】

さらに好ましい式(I)および(IA)の化合物は、Xが、好ましくは酸素、硫黄、-O-CHR⁵-、-O-CHR⁵-CO-NR⁶-、または -CO- であり；Zが、好ましくはメチレンまたは -alk-O- である化合物である。

【0023】

さらに好ましい式(I)および(IA)の化合物は、Wが酸素である化合物である。

【0024】

さらに好ましい式(I)および(IA)の化合物は、R³が水素である化合物である。

【0025】

さらに好ましい式(I)および(IA)の化合物は、R⁴が場合によりN-モノ-またはN,N-ジ-C₁-₆アルキル化されたアミノ-C₁-₆アルコキシあるいはヒドロキシルである化合物である。

【0026】

好ましい基R¹の群は、上記記載の置換フェニルおよびナフチル基、ならびにテトラヒドロナフチルおよびメチル置換テトラヒドロナフチルを含む。

【0027】

同様に、好ましい基R¹は、ピリジル、ベンゾイミダゾリル、ピリミジニル、2-および5-ベンゾ[b]チエニル、6-および7-キノリル、6-および7-イソキノリル、6-および7-テトラヒドロキノリル、6-および7-テトラヒドロイソキノリル、6-キノキサリニル、6-および7-キナゾリニル、インドリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、ジヒドロ-3H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、3-オキソ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、ベンゾオキサゾリル、2,3-ジヒドロインドリル、インダゾリル、またはベンゾフラニル、およびハロゲン-、オキシド-、オキソ-、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-、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-C₁-₆アルキル-、C₁-₆アルコキシ-C₁-₆アルコキシ-C₁-₆アルキル-、シアノ-C₁-₆アルコキシ-、シアノ-C₁-₆アルキル-、またはトリフルオロメチル-で置換されている、6-および7-キノリル、6-および7-イソキノリル、6-および7-テトラヒドロキノリル、6-および7-テトラヒドロイソキノリル、6-キノキサリニル、6-および7-キナゾリニル、インドリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、ジヒドロ-3H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、3-オキソ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、ベンゾオキサゾリル、2,3-ジヒドロインドリル、インダゾリル、またはベンゾフラニルである。

【0028】

10

20

30

40

50

R¹ は、非常に特に好ましくは、置換 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジニルである。

【 0 0 2 9 】

C 原子を介して結合するヘテロシクリルを意味する好ましい基 R² は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾ [b] チエニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、インドリル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、またはベンゾフラニルである。

【 0 0 3 0 】

好ましい基 R² は、フェニル、または C 原子を介して結合するヘテロシクリルであり、これらの基は、1 ~ 4 個の、C₁₋₆ アルカノイル、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 - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキル、C₀₋₆ アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₆ アルキレンジオキシ、C₁₋₆ アルキルスルファニル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、場合により N - モノ - もしくは N, N - ジ - C₁₋₆ アルキル化されたアミノ、場合により N - モノ - もしくは N, N - ジ - C₁₋₆ アルキル化されたカルバモイル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ - C₁₋₆ アルキル、オキシド、またはトリフルオロメチルで置換されていてもよい。

【 0 0 3 1 】

式 (I) の化合物は、文献に開示された製造手順と同様の方法で製造できる。同様の製造方法は、例えば、WO 97/09311 に開示されている。特定の製造変形の詳細は、実施例中に見い出すことができる。

【 0 0 3 2 】

式 (I) の化合物は、光学的に純粋な形態で調製できる。対掌体への分離は、それ自体公知の方法で、好ましくは合成の初期段階において、例えば (+) - または (-) - マンデル酸のような光学的に活性な酸との塩形成、および分別結晶によるジアステレオマー塩の分離によるか、または、好ましくは幾分後期の段階において、例えば (+) - または (-) - カンファノイルクロリドのようなキラル補助成分で誘導し、ジアステレオマー生成物をクロマトグラフィーおよび / または結晶化により分離し、続いてキラル補助基への結合を切断することで起こりうる。純粋なジアステレオマー塩および誘導体を、従来の分光法により、特に適切な方法を表わす単一結晶に対する X 線スペクトル分析を用いて分析することで、含有ピペリジンの絶対配置を測定できる。

【 0 0 3 3 】

式 (I) および (I A) の化合物はまた、1 個またはそれ以上の原子が安定な非放射性の同位体；例えば、水素原子を重水素に置き換えた化合物を含む。

【 0 0 3 4 】

本明細書に記載の化合物のプロドラッグ誘導体は、インビボでの使用において、元の化合物を化学的または生理学的方法により遊離させる誘導体である。プロドラッグは、例えば、生理 pH に達したときまたは酵素による変換で、元の化合物に変換してもよい。考えられるプロドラッグ誘導体の例は、自由に利用可能なカルボン酸のエステル類；チオール類、アルコール類、またはフェノール類の S - および O - アシル誘導体、上記と同義のアシル基である。好ましい誘導体は、加溶媒分解により生理的媒体中で元のカルボン酸に変換される薬学的に許容されうるエステル類、例えば、低級アルキルエステル類、シクロアルキルエステル類、低級アルケニルエステル類、ベンジルエステル類、モノ - もしくはジ置換低級アルキルエステル類、例えば、低級 - (アミノ、モノ - またはジアルキルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル) - アルキルエステル類または低級 - (アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニルまたはジアルキルアミノカルボニル) - アルキルエステル類などであり；従来、ピパロイルオキシメチルエステル類および類似のエステル類がそのようなものとして使用されている。

【 0 0 3 5 】

遊離化合物、プロドラッグ誘導体、および塩化合物が密接に関連するため、本発明の特定の化合物はまた、適切で考えられうるそのプロドラッグ誘導体および塩形態を含む。上

10

20

30

40

50

記定義を、例えば通常の原子価のような一般の化学原理の範囲内で適用する。

【0036】

式(I)の化合物、式(IA)の化合物、およびそれらの薬学的に許容されうる塩は、天然の酵素レニンに対して阻害作用を有する。後者は腎臓から血液へと流れ、アンジオテンシノゲンの切断をもたらし、デカペプチドアンジオテンシンIを形成し、これは次に肺、腎臓および他の器官でオクタペプチドアンジオテンシンIIに切断される。アンジオテンシンIIは、動脈収縮により直接的に、またナトリウムイオンを保持するアルドステロンホルモン(これは細胞外液量の増加に関連する)を副腎から放出することにより間接的に血圧を上げる。この上昇は、アンジオテンシンIIそれ自体またはそこから切断生成物として形成されたヘptaペプチドアンジオテンシンIIIの効果に起因する。レニンの酵素活性の阻害剤は、アンジオテンシンI形成の減少をもたらし、その結果として、さらに少量のアンジオテンシンII形成をもたらす。この活性ペプチドホルモンの濃度低減が、レニン阻害剤の血圧降下作用の直接の原因である。

10

【0037】

レニン阻害剤の効果は、とりわけ実験に基づき、アンジオテンシンI形成の減少が種々の系(ヒト血漿、合成または天然レニン基質とで精製したヒトレニン)で測定されるインビトロ試験によって認められる。以下のNussbergerら(1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol. 9, p. 39-44のインビトロ試験がとりわけ使用される。この試験では、ヒト血漿におけるアンジオテンシンI形成を測定する。形成したアンジオテンシンIの量を、続くラジオイムノアッセイで測定する。アンジオテンシンI形成における阻害剤の効果は、系内にこの物質を種々の濃度で加えて試験する。IC₅₀を、アンジオテンシンI形成を50%減少させる特定の阻害剤の濃度として定義する。本発明の化合物は、インビトロ系において最低濃度約10⁻⁶ ~ 10⁻¹⁰ mol/lの阻害効果を示す。

20

【0038】

レニン阻害剤は、塩枯渴動物において血圧低下をもたらす。ヒトレニンは、他の種のレニンとは異なる。ヒトレニンおよび霊長類レニンは酵素活性領域が実質的に同一であるため、ヒトレニンの阻害剤は、霊長類(マーモセット、コモンマーモセット)を用いて試験する。以下のインビボ試験をとりわけ採用する: 試験化合物を、意識があり、通常のケージ内を自由に運動できる、体重約350gの正常血圧の雌雄のマーモセットで試験した。血圧および心拍数を下行大動脈内でカテーテルを用いて測定し、放射分析で記録した。1週間の低塩分食を、フロセミド(5-(アミノスルホニル)-4-クロロ-2-[(2-フラニルメチル)アミノ]安息香酸)(5mg/kg)の単回筋肉注射と組み合わせることにより、レニンの内因性放出を刺激した。フロセミド注射の16時間後、試験物質を皮下注射針により大腿動脈に直接投与するか、あるいは懸濁液または溶液として胃に強制投与し、血圧および心拍数に対する効果を評価した。本発明の化合物は、記載したインビボ試験において、静脈注射用量約0.003~約0.3mg/kgおよび経口用量約0.3~約30mg/kgで血圧降下作用を有する。

30

【0039】

式(I)の化合物、および好ましくは式(IA)の化合物、ならびにその薬学的に許容されうる塩は、薬剤として、例えば医薬製品の形態で使用できる。医薬製品は、経腸的に、例えば錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬および軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤または懸濁剤の形態で経口で、例えば鼻腔スプレーの形態で経鼻で、例えば坐剤の形態で直腸的に、または例えば軟膏剤もしくはパッチ剤の形態で経皮的に投与できる。しかし、投与は、例えば注射剤の形態で筋肉内または静脈内に非経口的であってもよい。

40

【0040】

錠剤、コーティング錠、糖衣錠、および硬ゼラチンカプセル剤は、式(I)の化合物、または好ましくは式(IA)の化合物、およびその薬学的に許容されうる塩を薬学的に不活性な無機または有機賦形剤と処理して製造できる。例えば、錠剤、糖衣錠、および硬ゼラチンカプセル剤に使用できるこのタイプの賦形剤は、乳糖、トウモロコシデンプンまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩などである。

50

【 0 0 4 1 】

軟ゼラチンカプセル剤に適した賦形剤は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体および液体ポリオールなどである。

【 0 0 4 2 】

液剤およびシロップ剤を製造するのに適した賦形剤は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコースなどである。

【 0 0 4 3 】

注射剤に適した賦形剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油、胆汁酸、レシチンなどである。

【 0 0 4 4 】

坐剤に適した賦形剤は、例えば、天然油または硬化油、ロウ、脂肪、半液体または液体ポリオールなどである。

【 0 0 4 5 】

医薬製品は、加えて、防腐剤、可溶化剤、粘度増加物質、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、着香剤、浸透圧を変化させる塩、緩衝剤、コーティング剤または酸化防止剤を含んでもよい。これらはまた、治療上有用な他の物質を含んでもよい。

【 0 0 4 6 】

本発明は更に、高血圧、心不全、緑内障、心筋梗塞、腎不全、再狭窄および脳卒中の治療または予防における、式 (I) の化合物、または好ましくは式 (I A) の化合物、およびその薬学的に許容されうる塩の使用を提供する。

【 0 0 4 7 】

式 (I) の化合物、および好ましくは式 (I A) の化合物、ならびにその薬学的に許容されうる塩は、心血管活性を有する薬剤、例えば、フェントラミン、フェノキシベンズアミン、プラゾシン、テラゾシン、トラジン、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、チモロール、カルテオロールなどのような β -および α -ブロッカー；ヒドララジン、ミノキシジル、ジアゾキシド、ニトロプルシド、フロセキナンなどのような血管拡張剤；アムリノン、ベンシ克蘭、ジルチアゼム、フェンジリン、フルナリジン、ニカルジピン、ニモジピン、パーヘキシレン、ベラパミル、ガロパミル、ニフェジピンなどのようなカルシウムアンタゴニスト；シラザプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリルなどのような ACE 阻害剤；ピナシジルのようなカリウム活性化剤；ケタンセリンのような抗セロトニン作動薬；トロンボキサン合成酵素阻害剤；中性エンドペプチダーゼ阻害剤 (NEP 阻害剤) ；アンジオテンシン II アンタゴニスト；および、ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、アセタゾラミド、アミロリド、ブメタニド、ベンズチアジド、エタクリン酸、フロセミド、インダクリノン、メトラゾン、スピロノラクトン、トリアムテレン、クロロタリドンなどのような利尿薬；メチルドパ、クロニジン、ゲアナベンズ、レセルピンのような交感神経遮断剤；ならびにヒトおよび動物における急性または慢性腎不全のような糖尿病または腎臓疾患に関連する高血圧、心不全または血管疾患を処置するのに適切な他の薬剤を 1 種以上組み合わせる。このような組み合わせを、別々に、または複数の成分を含む製剤として使用できる。

【 0 0 4 8 】

更に、式 (I) または (I A) の化合物との組み合わせで使用できる物質は、WO 02/40 007 の 1 ページ目の化合物種類 (i) ~ (i x) (ならびに明細書に更に記載の好ましい例および実施例) および WO 03/027091 の 2 0 、 2 1 ページ目に記載の物質である。

【 0 0 4 9 】

用量は広い範囲内で変えてもよく、当然、各症例の各状況に適応させなければならない。一般に、経口投与では、成人 (7 0 kg) あたり、1 日用量約 3 mg ~ 約 3 g 、好ましくは約 1 0 mg ~ 約 1 g 、例えば約 3 0 0 mg を、好ましくは 1 ~ 3 回の単回用量に分ける (例えば等量であってもよい) ことが適切であろうが、必要と分かれば、上記の上限を超えてもよく、小児には通常、年齢および体重に応じてより低い用量が投与される。

【 0 0 5 0 】

10

20

30

40

50

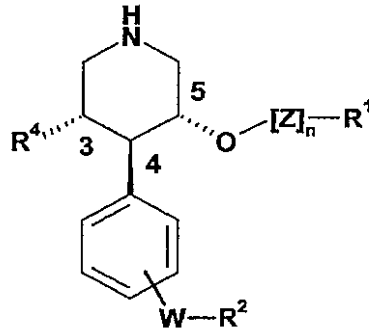
実施例

以下の実施例において本発明を説明する。全ての温度を摂氏で、圧力をmbarで表わす。特記のない限り、反応は室温で行う。略語「R f = x x (A)」は、例えば、R f が溶媒系 A 中 x x で測定されることを意味する。互いの溶媒量の比率は、常に体積比で表わす。最終生成物および中間体の化学名は、AutoNom 2000(Automatic Nomenclature)プログラムを用いて生成する。特記のない限り、3, 4, 5 - トリ置換ピペリジン単位の絶対立体化学は、(3 S , 4 S , 5 R) であり、4 - 置換基の絶対立体化学は3 - および5 - 置換基の相対的優先順位によって定まる。

【 0 0 5 1 】

【 化 5 】

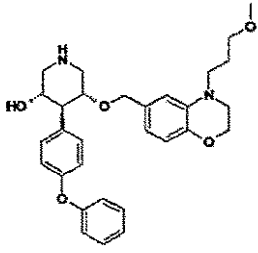
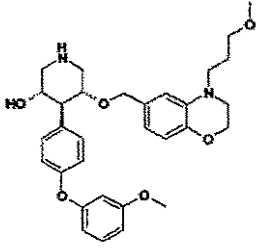
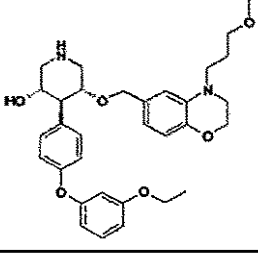
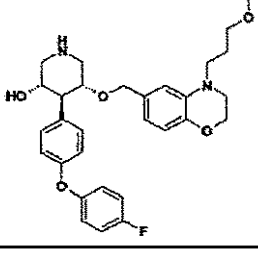
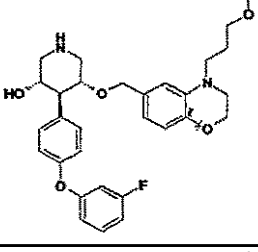
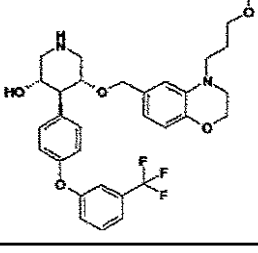
10



【 0 0 5 2 】

20

【表 1】

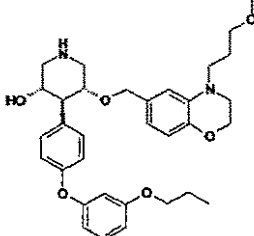
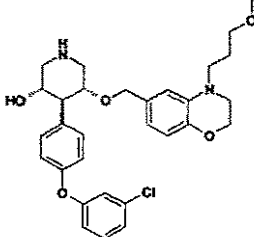
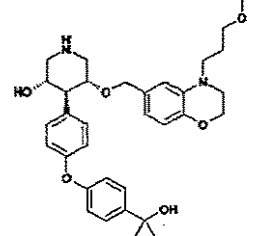
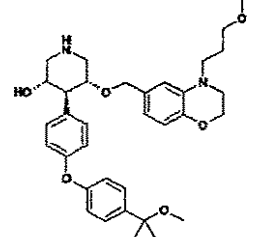
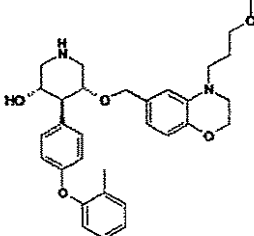
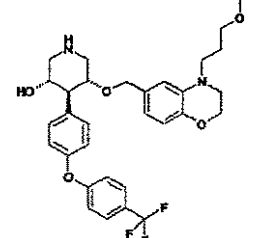
No.	構造	外 観	R _f (系)	R _t (方法)
1		無色の油状物	0.07 (A)	4.04 (I)
2		ベージュ色の樹脂	0.32 (B)	3.92 (I)
3		黄色の樹脂	0.39 (B)	4.28 (I)
4		褐色の油状物	0.37 (B)	4.09 (I)
5		黄色の樹脂	0.36 (B)	4.11 (I)
6		無色の樹脂	0.35 (B)	4.44 (I)

10

20

30

40

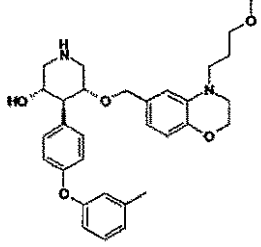
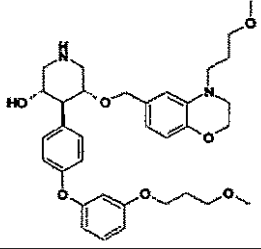
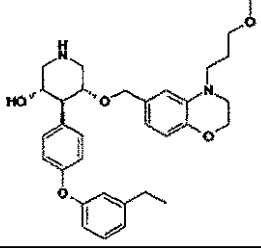
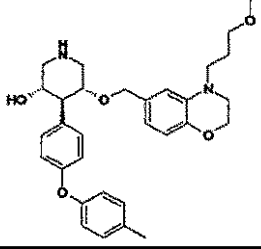
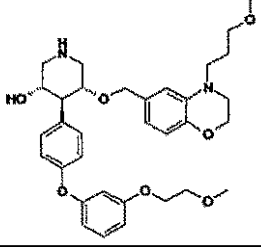
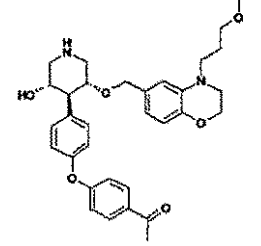
7		無色の樹脂	0.34 (B)	4.58 (I)
8		無色のフィルム	0.19 (B)	4.34 (I)
9		無色のフィルム	0.15 (B)	3.58 (I)
10		無色のフィルム	0.36 (B)	3.68 (I)
11		ベージュ色の樹脂	0.30 (B)	4.26 (I)
12		ベージュ色の油状物	0.24 (B)	4.37 (I)

10

20

30

40

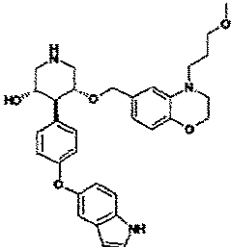
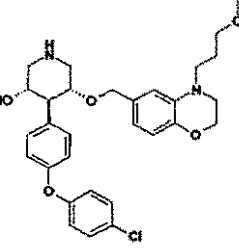
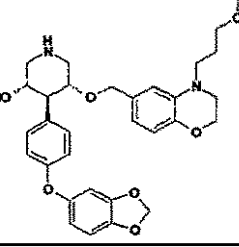
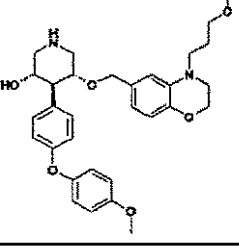
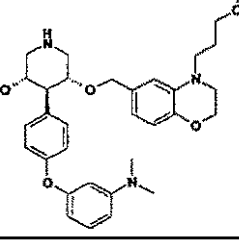
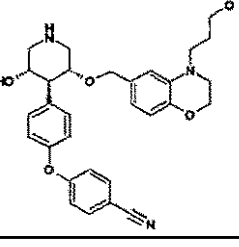
13		ベージュ色の油状物	0.28 (B)	4.23 (I)
14		無色の油状物	0.24 (B)	4.13 (I)
15		無色の油状物	0.32 (B)	4.46 (I)
16		無色の油状物	0.26 (B)	4.25 (I)
17		黄色の油状物	0.27 (B)	3.92 (I)
18		無色のフィルム	0.17 (B)	3.70 (I)

10

20

30

40

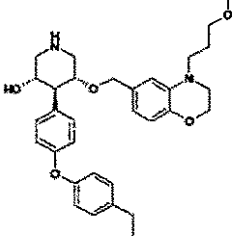
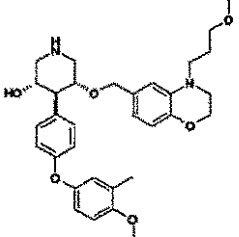
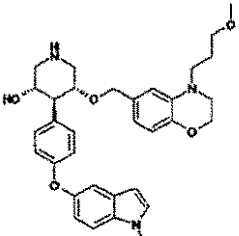
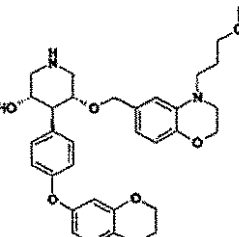
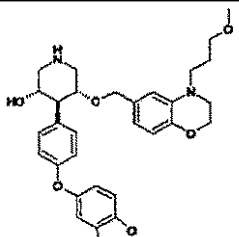
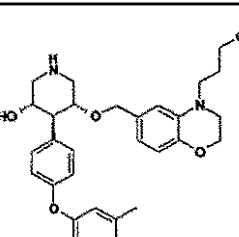
19		黄色を帯びた固体	0.11 (B)	3.73 (I)
20		黄色の樹脂	0.21 (B)	4.32 (I)
21		黄色を帯びた固体	0.26 (B)	3.88 (I)
22		黄色を帯びた固体	0.21 (B)	3.92 (I)
23		白色の泡状物	0.30 (B)	3.12 (I)
24		白色の泡状物	0.28 (B)	3.78 (I)

10

20

30

40

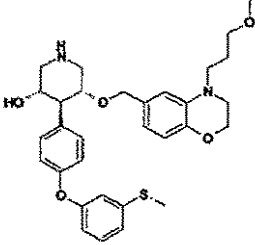
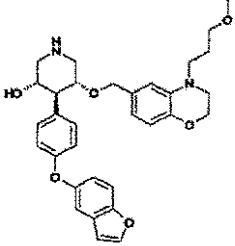
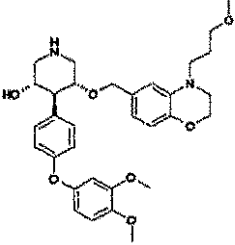
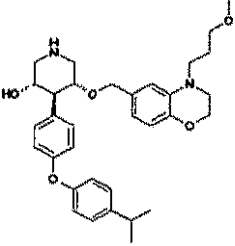
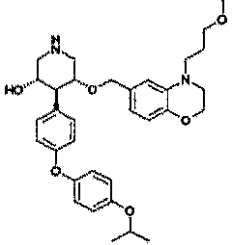
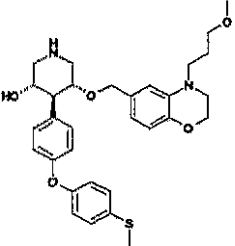
25		黄色を帯びた泡状物	0.36 (B)	4.47 (I)
26		黄色を帯びた泡状物	0.30 (B)	4.19 (I)
27		黄色を帯びた泡状物	0.25 (B)	4.06 (I)
28		黄色を帯びた泡状物	0.23 (B)	3.88 (I)
29		黄色を帯びた泡状物	0.33 (B)	3.96 (I)
30		黄色を帯びた泡状物	0.33 (B)	4.48 (I)

10

20

30

40

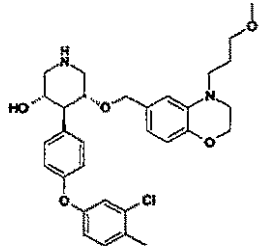
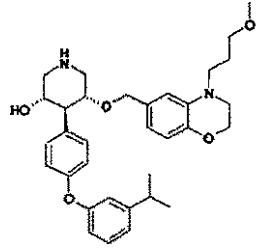
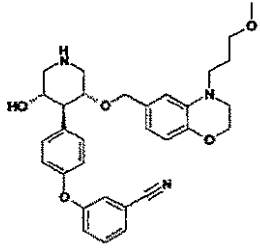
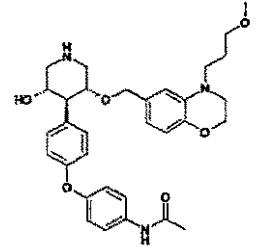
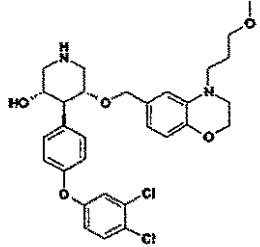
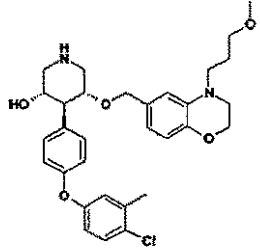
31		黄色を帯びた泡状物	0.27 (B)	4.29 (I)
32		黄色を帯びた泡状物	0.25 (B)	4.12 (I)
33		黄色の泡状物	0.26 (B)	3.73 (I)
34		黄色の泡状物	0.24 (B)	4.77 (I)
35		黄色を帯びた泡状物	0.24 (B)	4.41 (I)
36		黄色の油状物	0.14 (B)	4.29 (I)

10

20

30

40

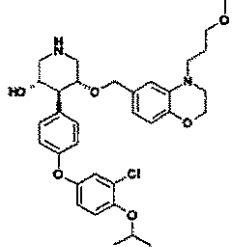
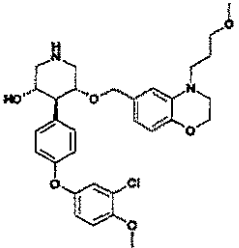
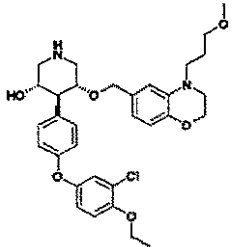
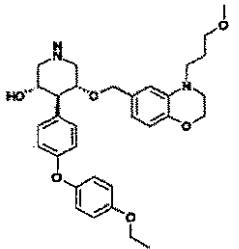
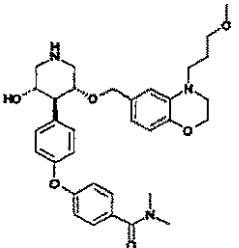
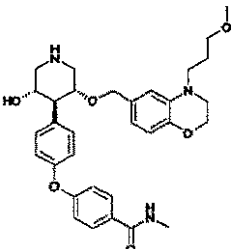
37		黄色の油状物	0.19 (B)	4.65 (I)
38		黄色の油状物	0.21 (B)	4.73 (I)
39		黄色を帯びた泡状物	0.31 (C)	3.87 (I)
40		無色のフィルム	0.18 (C)	3.25 (I)
41		黄色を帯びた油状物	0.38 (B)	4.52 (I)
42		黄色を帯びた油状物	0.26 (B)	4.49 (I)

10

20

30

40

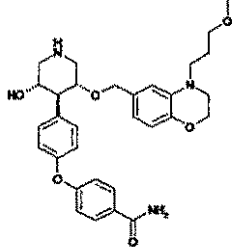
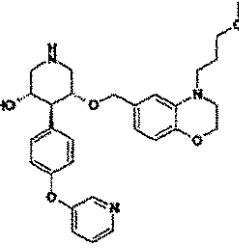
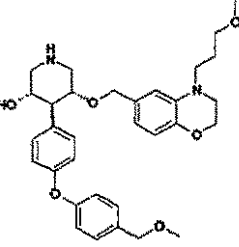
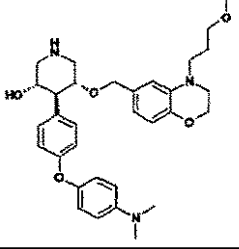
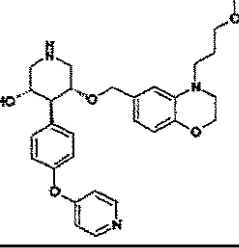
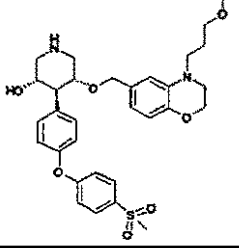
43		黄色を帯びた油状物	0.26 (B)	4.55 (I)
44		無色の樹脂	0.12 (D)	4.21 (I)
45		無色の樹脂	0.11 (D)	4.51 (I)
46		無色の樹脂	0.12 (D)	4.25 (I)
47		無色の樹脂	0.17 (C)	3.29 (I)
48		無色の樹脂	0.10 (C)	3.11 (I)

10

20

30

40

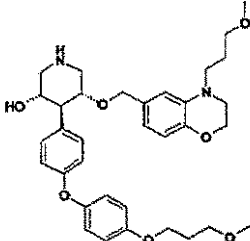
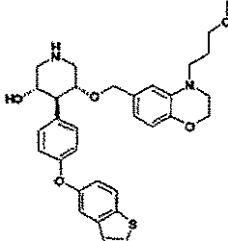
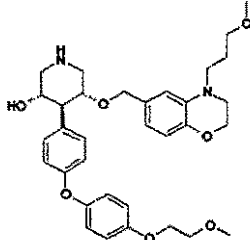
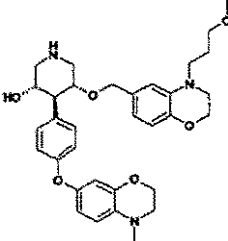
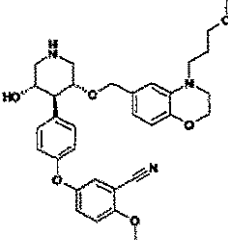
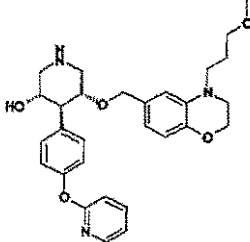
49		黄色の固体	0.14 (E)	3.05 (I)
50		黄色を帯びたフィルム	0.19 (E)	2.81 (I)
51		無色の樹脂	0.15 (D)	3.91 (I)
52		無色の樹脂	0.14 (D)	2.91 (I)
53		黄色の泡状物	0.17 (E)	2.71 (I)
54		黄色の泡状物	0.11 (B)	3.46 (I)

10

20

30

40

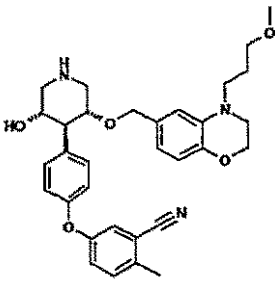
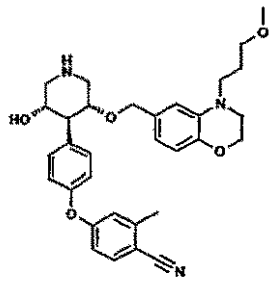
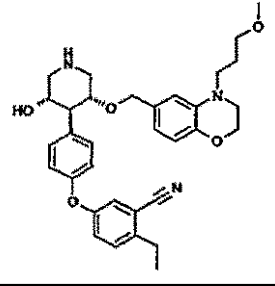
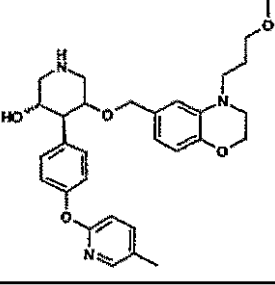
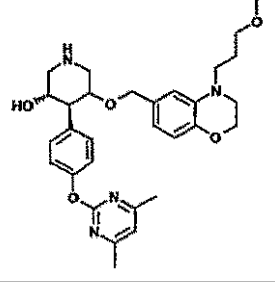
55		無色の樹脂	0.06 (D)	4.12 (I)
56		無色の泡状物	0.20 (B)	4.36 (I)
57		黄色を帯びた泡状物	0.19 (B)	3.86 (I)
58		黄色を帯びた泡状物	0.16 (B)	3.74 (I)
59		黄色を帯びた泡状物	0.16 (B)	3.86 (I)
60		無色の泡状物	0.11 (B)	3.49 (I)

10

20

30

40

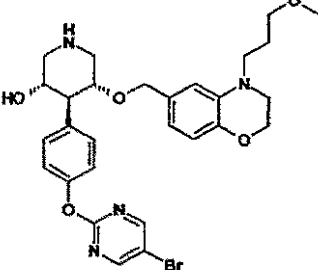
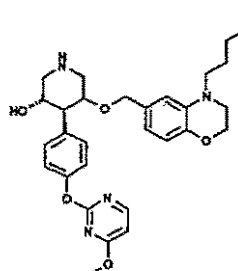
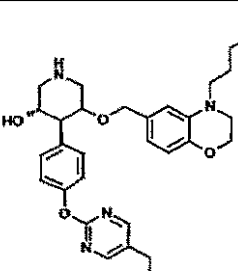
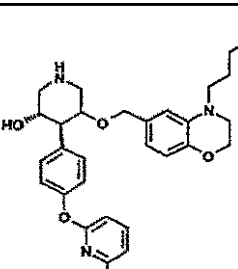
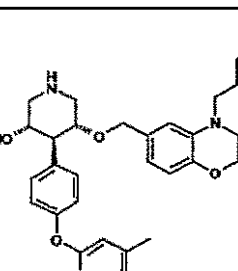
61		無色の泡状物	0.21 (B)	4.04 (I)
62		無色の油状物	0.25 (B)	4 (I)
63		白色の泡状物	0.27 (B)	4.23 (I)
64		白色の泡状物	0.16 (B)	3.57 (I)
65		白色の泡状物	0.13 (B)	3.33 (I)

10

20

30

40

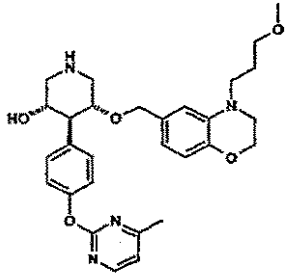
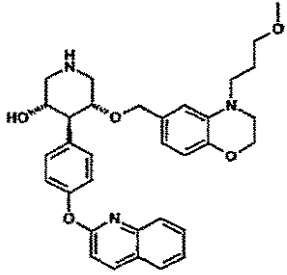
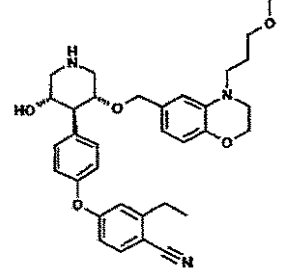
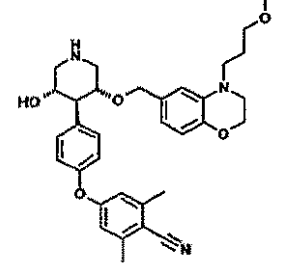
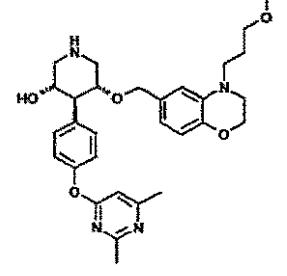
66		ベージュ色のワックス	0.18 (B)	3.64 (I)
67		白色の泡状物	0.10 (B)	3.39 (I)
68		白色の泡状物	0.09 (B)	3.47 (I)
69		白色の泡状物	0.15 (B)	3.323 (I)
70		白色の泡状物	0.17 (B)	3.42 (I)

10

20

30

40

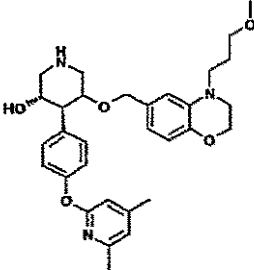
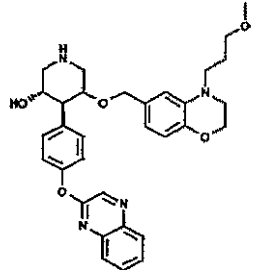
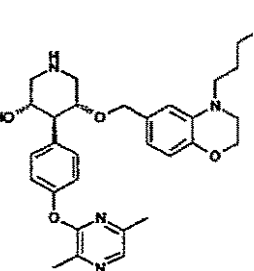
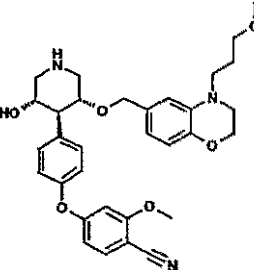
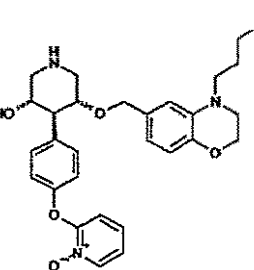
71		黄色を帯びた油状物	0.31 (B)	3.19 (I)
72		黄色を帯びた油状物	0.30 (B)	3.96 (I)
73		白色の泡状物	0.27 (B)	4.1 (I)
74		白色の泡状物	0.30 (B)	4.06 (I)
75		無色の泡状物	0.14 (B)	2.799 (I)

10

20

30

40

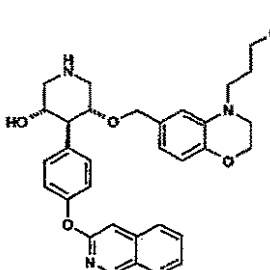
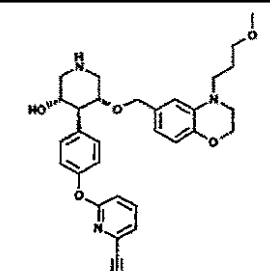
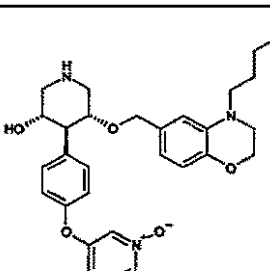
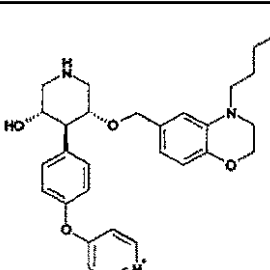
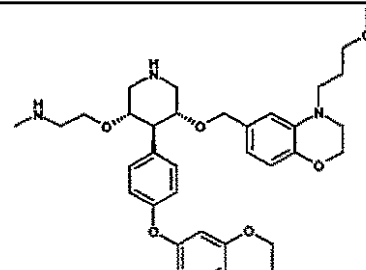
76		黄色を帯びた泡状物	0.27 (B)	3.115 (I)
77		黄色を帯びた泡状物	0.18 (C)	3.768 (I)
78		黄色を帯びた泡状物	0.21 (B)	3.456 (I)
79		白色のワックス	0.18 (B)	3.79 (I)
80		無色のフィルム	0.15 (F)	2.72 (I)

10

20

30

40

81		白色のワックス	0.18 (B)	3.94 (I)
82		無色の泡状物	0.20 (C)	3.59 (I)
83		無色のフィルム	0.17 (F)	2.86 (I)
84		白色の泡状物	0.05 (B)	2.78 (I)
85		白色の樹脂	0.10 (G)	3.52 (I)

薄層クロマトグラフィー溶離系：

A ジクロロメタン/メタノール = 9 5 : 5

B ジクロロメタン/メタノール = 9 : 1

C ジクロロメタン/メタノール/25%濃アンモニア = 200 : 20 : 1

D ジクロロメタン/メタノール/25%濃アンモニア = 200 : 10 : 1

E ジクロロメタン/メタノール/25%濃アンモニア = 90 : 10 : 1

F ジクロロメタン/メタノール/25%濃アンモニア = 200 : 40 : 1 G ジクロロメタン/メタノール/25%濃アンモニア = 97 : 3 : 1

【0053】

10

20

30

40

50

Hypersil BDS C-18 (5 μm); カラム: 4 × 125 mmでのHPLC勾配

I 90%水* / 10%アセトニトリル* ~ 0%水* / 100%アセトニトリル*、5分間 + 2.5分間 (1.5 ml/min)

II 95%水* / 5%アセトニトリル* ~ 0%水* / 100%アセトニトリル*、40分間 (0.8 ml/min)

* 0.1%トリフルオロ酢酸含有

【0054】

以下の略語を使用する:

M.p. 融点 (温度)

Rf 薄層クロマトグラフィーにおいて、開始点から溶媒の最前線までに対する物質が移動した距離の比

Rt HPLC中での物質の保持時間 (分)

【0055】

一般方法A: (N-Cbz脱保護I)

テトラヒドロフラン5 mlおよびメタノール50 ml中の「N-Cbz誘導体」1 mmolの溶液を、10% Pd/C 100 ~ 200 mgの存在下で、0 ~ 20 で0.5 ~ 5時間水素化した。反応混合物を濾過により清澄にし、濾液を蒸発させた。標記化合物を、残渣からフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により得た。

【0056】

一般方法B: (アルコール脱シリル化)

テトラヒドロフラン5 ml中の「シリルエーテル」1 mmolの溶液を、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1 M溶液) 2.0 ~ 4.0 mmolに混合し、溶液を室温で1 ~ 5時間撹拌した。次に反応溶液を水で希釈し、tert-ブチルメチルエーテルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。標記化合物を、残渣からフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により得た。

【0057】

一般方法C: (フェノールアリール化I)

無水ジクロロメタン10 ml中の「フェノール」1 mmol、「ボロン酸」2 ~ 5 mmol、酢酸銅 (II) 2.2 mmol、トリエチルアミンまたはピリジン5 mmol、およびモレキュラーシーブ (4 A、粉末) 700 ~ 800 mgの溶液を、室温で12 ~ 72時間撹拌した。反応混合物を濾過により清澄にし、濾液を蒸発させた。標記化合物を、残渣からフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により得た。

【0058】

一般方法D: (フェノールアリール化II)

無水N,N-ジメチルホルムアミド4 ml中の「フェノール」1 mmol、「2-ヘテロアリールハロゲン化物」3 ~ 6 mmol、および炭酸カリウム4 ~ 6 mmolの溶液を、120 ~ 180 で1 ~ 12時間撹拌した。反応混合物を濾過により清澄にし、濾液を蒸発させた。標記化合物を、残渣からフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により得た。

【0059】

一般方法E: (N-Cbz脱保護II)

メタノール30 ml、ジオキサン10 ml、および40%の強度の水酸化カリウム水溶液30 ml中の「N-Cbz誘導体」1 mmolの溶液を、還流下で2 ~ 5時間撹拌した。水200 mlおよび酢酸エチル200 mlを反応混合物に加え、次に有機相を分離した。水相を酢酸エチル200 mlで1回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。標記化合物を、残渣からフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により得た。

【0060】

実施例1:

10

20

30

40

50

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 - フェノキシフェニル) - ピペリジン - 3 - オール

【 0 0 6 1 】

標記化合物を、無色の油状物として方法 A と同様に、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] - 4 - (4 - フェノキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル 67 . 7 mg から得た。

【 0 0 6 2 】

出発物質を以下のように調製した：

a) 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] - 4 - (4 - フェノキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル

【 0 0 6 3 】

標記化合物を、無色のフィルムとして方法 B と同様に、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] - 4 - (4 - フェノキシフェニル) - 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 103 . 4 mg から得た。R f (E t O A c / ヘプタン 1 : 1) = 0 . 20 ; R t = 5 . 30 .

【 0 0 6 4 】

b) 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] - 4 - (4 - フェノキシフェニル) - 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

【 0 0 6 5 】

標記化合物を、無色の油状物として方法 C と同様に、4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル 0 . 2 g、フェニル硼酸 0 . 161 g、酢酸銅 (I I) 0 . 104 g、およびトリエチルアミン 0 . 18 ml から得た。R f (E t O A c / ヘプタン 1 : 2) = 0 . 31 .

【 0 0 6 6 】

c) 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル

テトラヒドロフラン 250 ml 中の 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル 18 . 5 g 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 1 M) 125 . 4 ml と混合し、70 で 1 時間攪拌した (H P L C または D C により変換を確認)。反応混合物を室温に冷却し、メタノール 130 ml を加えた後、蒸発させた。標記化合物を、無色の油状物として残渣からフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 60 F) により得た。R f (E t O A c / ヘプタン 1 : 2) = 0 . 10 .

【 0 0 6 7 】

d) 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル

【 0 0 6 8 】

テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 2 . 42 g を、メタノール 440 ml 中の 4 - (4 - アリルオキシフェニル) - 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

10

20

30

40

50

] - 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 22.6 g の溶液にアルゴン下で加えた。5 分後、炭酸カリウム 11.71 g を加え、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した (HPLC または DC により変換を確認)。次に溶媒を減圧下で除去し、残渣を水 500 ml と共に攪拌し、tert - ブチルメチルエーテル各回 500 ml で 2 回抽出した。合わせた有機相を水 500 ml およびブライン 500 ml で 1 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。標記化合物 (19.59 g) を、黄色の樹脂として残渣からフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により得た。R_f (EtOAc / ヘプタン 1 : 1) = 0.22.

【0069】

e) 4 - (4 - アリルオキシフェニル) - 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 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 - カルボン酸ベンジル

水素化ナトリウム分散体 (60%) 1.61 g を、N, N - ジメチルホルムアミド 28.5 ml 中の 4 - (4 - アリルオキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル 19.76 g および 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 9.95 g の溶液に加え、反応混合物を -10 で 1 時間、室温で 18 時間攪拌した。混合物を 1M 重炭酸ナトリウム水溶液 (700 ml) に注ぎ、tert - ブチルメチルエーテル (2 x 800 ml) で抽出した。有機相を水 (2 x 500 ml) およびブライン (1 x 500 ml) で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。標記化合物を、残渣からフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により得た。R_f (EtOAc / ヘプタン 2 : 3) = 0.30 ; R_t = 7.15.

【0070】

f) 4 - (4 - アリルオキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル

N, N - ジメチルホルムアミド 350 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 - カルボン酸ベンジル 25.0 g の混合物を、炭酸カリウム 13.9 g および臭化アリル 7.0 ml と共に 70 で 24 時間攪拌した。反応混合物を濾過により清澄にし、濾液を蒸発させた。残渣を水 (750 ml) と混合し、酢酸エチル (2 x 750 ml) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 x 750 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。標記化合物を、残渣からフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により得た。R_f (EtOAc / ヘプタン 1 : 2) = 0.28 ; R_t = 6.54

【0071】

g) 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 - カルボン酸ベンジル

飽和重炭酸ナトリウム水溶液 90 ml およびクロロギ酸ベンジル 1.57 ml を、酢酸エチル 90 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 3.140 g の溶液に加えた。混合物を 30 分間激しく攪拌し、次に相を分離した。水相を酢酸エチル 100 ml で逆抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。標記化合物を、無色の固体として残渣からフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ F60) により得た。R_f (ジクロロメタン / メタノール / 25% 濃アンモニア 200 : 20 : 1) = 0.49 ; R_t = 5.89.

【0072】

h) 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

メタノール 1.5 L 中の 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 113.0 g の溶液を、10% Pd / C 8.5 g の存在下で室温で 8 時間水素化した。反応混合物を濾過により清澄にし、濾液を蒸発させた。標記化合物を、無色の固体として残渣からフラッ

10

20

30

40

50

シクロマトグラフィー (SiO₂ 60F) により得た。Rf (ジクロロメタン/メタノール/25%濃アンモニア 200:20:1) = 0.19; Rt = 3.80.

【0073】

i) 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(テトラヒドロフラン中1M)150mlを、1,2-ジメトキシエタン280ml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20.00gの溶液に0で滴下した。次に反応溶液を、30で3時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、水70mlで加水分解した。加水分解した溶液を5分間攪拌し、次に過炭酸ナトリウム56.00gを加え、懸濁液を50で1時間攪拌した。反応混合物を水600mlに注ぎ、酢酸エチル2×500mlで抽出した。合わせた有機相を水およびブライン各400mlで洗浄し、蒸発させた。標記化合物を、黄色を帯びた油状物として残渣からフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ F60)により得た。Rf (EtOAc/ヘプタン 1:2) = 0.23; Rt = 5.75.

10

【0074】

j) 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

【0075】

ジクロロメタン250ml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]14.70gの懸濁液を、2,6-ルチジン6.80mlと共に攪拌し、0に冷却した。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12.60mlを滴下し、反応混合物を0で1時間攪拌した。反応溶液を水400mlに注ぎ、相を分離した。水相をジクロロメタン200mlで逆抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。標記化合物を、黄褐色の油状物として残渣からフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ F60)により得た。Rf (EtOAc/ヘプタン 1:2) = 0.66; Rt = 5.83.

20

【0076】

k) 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

30

ピリジン6.40mlおよびジクロロメタン100ml中の6-ヒドロキシメチル-4-(3-メトキシプロピル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン10.05gの溶液を、あらかじめ冷却したジクロロメタン20ml中の塩化チオニル7.65mlの溶液に0~5でゆっくりと滴下した。反応混合物を0で、次に室温で各1時間攪拌し、続いて氷水200mlに注いだ。混合物をジクロロメタン(2×200ml)で抽出した。有機相を1M重炭酸ナトリウム水溶液(2×200ml)およびブラインで順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。標記化合物を、無色の油状物として残渣からフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ 60F)により得た。Rf (EtOAc/ヘプタン 2:1) = 0.60; Rt = 4.05.

40

【0077】

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

アセトニトリル150ml中の6-ヒドロキシメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン1.79g、1-クロロ-3-メトキシプロパン2.20ml、酸化アルミニウム上のKF 10g、およびヨウ化カリウム0.033gの懸濁液を、還流下で72時間攪拌した。反応混合物を冷却し、濾過により清澄にし、濾液を蒸発乾固した。標記化合物を、残渣からフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ 60F)により得た。Rf (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) = 0.60; Rt = 2.74.

【0078】

50

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

テトラヒドロフラン 230ml 中の 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボン酸メチル 6 . 9 g の混合物を、 - 40 に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン中 1 . 5 M) 88 . 9 ml を、 - 40 で 30 分間かけて滴下した。反応混合物を - 40 ~ - 20 で 1 . 5 時間攪拌し、次に 2 N HCl (冷) 150 ml に注意深く注いだ。有機相を分離し、水相をテトラヒドロフラン (5 x 100 ml) で抽出した。有機相をブライン (1 x 100 ml) で洗浄し、脱脂綿を通して濾過し、蒸発させた。標記化合物を、ベージュ色の結晶として残渣から (エタノールからの) 結晶化により得た。Rf = 0 . 16 (EtOAc / ヘプタン 2 : 1) ; Rt = 2 . 23 ; m . p . : 186 ~ 187 .

【0079】

以下の化合物を、実施例 1 に記載の方法と同様に調製した：

【0080】

2 4 - [4 - (3 - メトキシフェノキシ) 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

3 4 - [4 - (3 - エトキシフェノキシ) 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

4 4 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) 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

5 4 - [4 - (3 - フルオロフェノキシ) 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

6 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 - トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - オール

7 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 - プロポキシフェノキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - オール

11 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 - o - トリルオキシフェニル) ピペリジン - 3 - オール

12 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 - (4 - トリフルオロメチルフェノキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - オール

13 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 - m - トリルオキシフェニル) ピペリジン - 3 - オール

15 4 - [4 - (3 - エチルフェノキシ) 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 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 - p - トリルオキシフェニル) ピペリジン - 3 - オール

17 4 - { 4 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) フェノキシ] 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

18 1 - [4 - (4 - { 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 ,

10

20

30

40

50

- 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 - 4 - イル } フェノキシ) フェニル] エタノン
- 19 4 - [4 - (1 H - インドール - 5 - 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
- 21 4 - [4 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - 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
- 22 4 - [4 - (4 - メトキシフェノキシ) 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 10
- 23 4 - [4 - (3 - ジメチルアミノフェノキシ) 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
- 24 4 - (4 - { 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 - 4 - イル } フェノキシ) ベンゾニトリル
- 25 4 - [4 - (4 - エチルフェノキシ) 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
- 26 4 - [4 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェノキシ) 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
- 27 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 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - オール
- 28 4 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - 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
- 29 4 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - 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
- 30 4 - [4 - (3 , 4 - ジメチルフェノキシ) 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
- 32 4 - [4 - (ベンゾフラン - 5 - 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
- 33 4 - [4 - (3 , 4 - ジメトキシフェノキシ) 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
- 34 4 - [4 - (4 - イソプロピルフェノキシ) 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
- 35 4 - [4 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) 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
- 38 4 - [4 - (3 - イソプロピルフェノキシ) 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 50

- 39 3 - (4 - { 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 - 4 - イル
} フェノキシ) ベンゾニトリル
- 40 N - [4 - (4 - { 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 - 4
- イル } フェノキシ) フェニル] アセトアミド
- 46 4 - [4 - (4 - エトキシフェノキシ) フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシブ
ロピル) - 3 , 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
- 47 4 - (4 - { 3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジ 10
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 - 4 - イル
} フェノキシ) - N , N - ジメチルベンズアミド
- 48 4 - (4 - { 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 - 4 - イル
} フェノキシ) - N - メチルベンズアミド
- 49 4 - (4 - { 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 - 4 - イル
} フェノキシ) ベンズアミド
- 50 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4 20
] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 4 - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル
] ピペリジン - 3 - オール
- 51 4 - [4 - (4 - メトキシメチルフェノキシ) 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
- 52 4 - [4 - (4 - ジメチルアミノフェノキシ) 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
- 53 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 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル
] ピペリジン - 3 - オール 30
- 54 4 - [4 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) 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
- 55 4 - { 4 - [4 - (3 - メトキシプロボキシ) フェノキシ] 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
- 57 4 - { 4 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェノキシ] 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
- 58 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4 40
] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 4 - [4 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H
- ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 7 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - オール
- 79 4 - (4 - { 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 - 4 - イル
} フェノキシ) - 2 - メトキシベンゾニトリル
- 【 0 0 8 1 】
- 実施例 9 :
- 4 - { 4 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) フェノキシ] 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 50

【0082】

標記化合物を、無色のフィルムとして方法Aと同様に、3-ヒドロキシ-4-{4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェノキシ]フェニル}-5-[4-(3-メトキシプロピル)-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22.6mgから得た。

【0083】

出発物質を以下のように調製した：

a) 3-ヒドロキシ-4-{4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェノキシ]フェニル}-5-[4-(3-メトキシプロピル)-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

10

臭化メチルマグネシウム溶液(ジエチルエーテル中3M溶液)0.06mlを、テトラヒドロフラン0.3ml中の4-[4-(4-アセチルフェノキシ)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-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49mgの溶液にアルゴン下で室温で滴下し、2時間攪拌した。0.5M HCl水溶液3mlを反応混合物に加え、それを酢酸エチル15mlで抽出した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。標記化合物を、残渣からフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ 60F)により得た。Rf(EtOAc/ヘプタン 3:1)=0.22; Rt=4.84

【0084】

20

b) 4-[4-(4-アセチルフェノキシ)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-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

標記化合物を、無色のフィルムとして方法Bと同様に、4-[4-(4-アセチルフェノキシ)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-カルボン酸ベンジル187.3mgから得た。Rf(EtOAc/ヘプタン 3:1)=0.24; Rt=4.97

【0085】

c) 4-[4-(4-アセチルフェノキシ)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-カルボン酸ベンジル

30

標記化合物を、無色の油状物として方法Cと同様に、4-(4-ヒドロキシフェニル)-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-カルボン酸ベンジル(実施例1c)0.2g、4-アセチルフェニルボロン酸0.235g、酢酸銅(II)0.113g、およびトリエチルアミン0.19mlから得た。Rf(EtOAc/ヘプタン 1:2)=0.16

【0086】

以下の化合物を、実施例9に記載の方法と同様に調製した：

40

【0087】

10 4-{4-[4-(1-メトキシ-1-メチルエチル)フェノキシ]フェニル}-5-[4-(3-メトキシプロピル)-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-オール

【0088】

実施例14：

4-{4-[3-(3-メトキシプロポキシ)フェノキシ]フェニル}-5-[4-(3-メトキシプロピル)-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-オール

【0089】

50

標記化合物を、無色の油状物として実施例 1 の 3 工程 (方法 A、B、および C) と同様に、4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル 0.2 g (実施例 1 c)、3 - (3 - メトキシプロポキシ)フェニルボロン酸 0.3254 g、酢酸銅 (II) 0.1134 g、およびトリエチルアミン 0.19 ml から得た。

【0090】

出発物質を以下のように調製した：

a) 3 - (3 - メトキシプロポキシ)フェニルボロン酸

n - ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 1.6M) 6.71 ml を、無水テトラヒドロフラン 14 ml 中の 1 - プロモ - 3 - (3 - メトキシプロポキシ)ベンゼン 2.5 g の溶液に - 78 で滴下した。この温度で 15 分間攪拌した後、ホウ酸トリイソプロピル 2.78 ml を加え、次に混合物をゆっくりと室温に温めた。1N HCl 20 ml および濃 HCl 5 ml を反応混合物に加え、有機溶媒を減圧下で蒸発させた。分離した沈殿物を吸引して濾別し、氷水で 2 回洗浄した。高真空下で乾燥させて、標記化合物 0.987 g を、黄色を帯びた褐色の固体として得た。Rt = 3.04.

10

【0091】

b) 1 - プロモ - 3 - (3 - メトキシプロポキシ)ベンゼン

ジメチルホルムアミド 90 ml 中の 3 - プロモフェノール 5.0 g、炭酸カリウム 7.99 g、および 1 - クロロ - 3 - メトキシプロパン 3.77 g の混合物を、100 で 4.5 時間攪拌した。反応混合物を濾過により清澄にし、濾液を減圧下で蒸発させた。残渣を tert - ブチルメチルエーテル 100 ml に取り、有機相を、1N NaOH 50 ml、水 50 ml、およびブライン 50 ml で各 1 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。標記化合物 7.08 g を、橙色の油状物として得た。Rt = 4.91.

20

【0092】

実施例 59：

5 - (4 - {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 - 4 - イル}フェノキシ) - 2 - メトキシベンゾニトリル

30

標記化合物を、黄色を帯びた泡状物として実施例 1 の 3 工程 (方法 A、B、および C) と同様に、4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル 0.2 g (実施例 1 c)、3 - シアノ - 4 - メトキシフェニルボロン酸 0.2604 g、酢酸銅 (II) 0.1134 g、およびトリエチルアミン 0.19 ml から得た。

【0093】

出発物質を以下のように調製した：

a) 3 - シアノ - 4 - メトキシフェニルボロン酸

n - ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 1.6M) 16.23 ml を、無水テトラヒドロフラン 90 ml 中の 5 - プロモ - 2 - メトキシベンゾニトリル 5.00 g の溶液に - 78 で滴下した。この温度で 45 分間攪拌した後、ホウ酸トリイソプロピル 6.71 ml を加え、次に混合物をゆっくりと - 20 に温めた。1N HCl 50 ml を反応混合物に加えた。相を分離し、水相をジエチルエーテル各 100 ml でさらに 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残った油状物をペンタンと混合し、分離した沈殿物を吸引して濾別し、少量のジクロロメタンで 1 回洗浄した。高真空下で乾燥させて、標記化合物を白色の固体として得た。Rt = 2.74.

40

【0094】

実施例 61：

5 - (4 - {3 - ヒドロキシ - 5 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3, 4 - ジヒドロ

50

- 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 4 - イル } フェノキシ) - 2 - メチルベンゾニトリル

【 0 0 9 5 】

標記化合物を、黄色の泡状物として実施例 1 の 3 工程 (方法 A、B、および C) と同様に、4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル (実施例 1 c) 0 . 2 g、3 - シアノ - 4 - メチルフェニルボロン酸 0 . 2 2 9 3 g、酢酸銅 (I I) 0 . 1 1 3 4 g、およびトリエチルアミン 0 . 1 9 ml から得た。

【 0 0 9 6 】

出発物質を以下のように調製した :

a) 3 - シアノ - 4 - メチルフェニルボロン酸

n - ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 1 . 6 M) 1 7 . 5 ml を、無水テトラヒドロフラン 8 0 ml 中の 5 - プロモ - 2 - メチルベンゾニトリル 5 g の溶液に - 7 8 で滴下した。この温度で 3 5 分間攪拌した後、ホウ酸トリイソプロピル 7 . 3 ml を加えた。1 時間後、1 N H C l 5 0 ml を反応混合物に - 7 8 で加え、混合物を室温に温めた。相を分離し、水相をジエチルエーテル各回 1 0 0 ml でさらに 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を 5 ml に濃縮した。残渣をペンタン 1 5 0 ml と混合した。分離した沈殿物を吸引して濾別し、ペンタンで 2 回洗浄した。高真空下で乾燥させて、標記化合物 2 . 8 5 g を淡黄色の固体として得た。R t = 2 . 9 8 .

【 0 0 9 7 】

実施例 6 2 :

4 - (4 - { 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 - 4 - イル } フェノキシ) - 2 - メチルベンゾニトリル

【 0 0 9 8 】

標記化合物を、無色の油状物として実施例 1 の 3 工程 (方法 A、B、および C) と同様に、4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル (実施例 1 c) 0 . 2 g、4 - シアノ - 3 - メチルフェニルボロン酸 0 . 0 9 2 3 g、酢酸銅 (I I) 0 . 1 1 3 4 g、およびピリジン 0 . 1 2 ml から得た。

【 0 0 9 9 】

出発物質を以下のように調製した :

a) 4 - シアノ - 3 - メチルフェニルボロン酸

n - ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 1 . 6 M) 1 0 . 2 1 ml を、無水テトラヒドロフラン 5 0 ml 中の 4 - プロモ - 2 - メチルベンゾニトリル 3 . 0 0 g の溶液に - 7 8 で滴下した。この温度で 3 0 分間攪拌した後、ホウ酸トリイソプロピル 4 . 2 2 ml を加え、次に混合物を - 7 8 でさらに 4 5 分間攪拌した。1 N H C l 3 0 ml を反応混合物に加えた。相を分離し、水相をジエチルエーテル / テトラヒドロフラン (1 : 1) 各回 1 0 0 ml でさらに 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で 4 ml に濃縮した。残った油状物をペンタン 1 0 0 ml と混合し、分離した沈殿物を吸引して濾別し、ペンタンで 2 回洗浄した。高真空下で乾燥させて、標記化合物 1 . 8 2 g を白色の固体として得た。R t = 2 . 9 3 .

【 0 1 0 0 】

実施例 6 3 :

2 - エチル - 5 - (4 - { 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 - 4 - イル } フェノキシ) ベンゾニトリル

【 0 1 0 1 】

10

20

30

40

50

標記化合物を、白色の泡状物として実施例 1 の 3 工程（方法 A、B、および C）と同様に、4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル（実施例 1 c）0.2 g、3 - シアノ - 4 - エチルフェニルボロン酸 0.1003 g、酢酸銅（II）0.1134 g、およびピリジン 0.12 ml から得た。

【0102】

出発物質を以下のように調製した：

a) 3 - シアノ - 4 - エチルフェニルボロン酸

n - ブチルリチウム溶液（ヘキサン中 1.6M）9.13 ml を、無水テトラヒドロフラン 50 ml 中の 5 - プロモ - 2 - エチルベンゾニトリル 3.00 g の溶液に -78 で滴下した。この温度で 20 分間攪拌した後、ホウ酸トリイソプロピル 3.78 ml を滴下した。反応混合物を -78 で 45 分間攪拌し、次に 1N HCl 30 ml を加えた。室温に温めた後、相を分離し、水相をジエチルエーテル/テトラヒドロフラン（1:1）各回 100 ml でさらに 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で 4 ml に濃縮した。残った油状物をペンタン 100 ml と混合し、分離した沈殿物を吸引して濾別し、少量のペンタンで 2 回洗浄した。高真空下で乾燥させて、標記化合物 1.27 g をベージュ色の固体として得た。Rt = 3.34.

10

【0103】

b) 5 - プロモ - 2 - エチルベンゾニトリル

2 - エチルベンゾニトリル 9.74 ml を、Na - X ゼオライト（Linde13X, STREM）100 g に激しく攪拌しながら滴下した。発熱反応後、臭素 5.6 ml を 55 で滴下し、混合物を激しく攪拌し続けた。温度を氷浴により 45 ~ 50 に維持した。添加が完了した後、氷浴を取り外し、混合物を 50 で 20 時間攪拌した。メタノール 300 ml を反応混合物に攪拌しながら加え、懸濁液を Hyflow に通して濾過により清澄にした。濾液を蒸発させ、残渣を酢酸エチル 100 ml と飽和重炭酸ナトリウム溶液 50 ml に分配した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。標記化合物を、ベージュ色の結晶質固体として残渣からフラッシュクロマトグラフィーにより得た。Rt = 4.87.

20

【0104】

実施例 73：

2 - エチル - 4 - (4 - {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 - 4 - イル} フェノキシ) ベンゾニトリル

30

【0105】

標記化合物を、白色の泡状物として実施例 1 の 3 工程（方法 A、B、および C）と同様に、4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル（実施例 1 c）0.2 g、4 - シアノ - 3 - エチルフェニルボロン酸 0.1071 g、酢酸銅（II）0.1134 g、およびピリジン 0.12 ml から得た。

40

【0106】

出発物質を以下のように調製した：

a) 4 - シアノ - 3 - エチルフェニルボロン酸

n - ブチルリチウム溶液（ヘキサン中 1.6M）3.66 ml を、無水テトラヒドロフラン 20 ml 中の 4 - プロモ - 2 - エチルベンゾニトリル 1.14 g の溶液に -78 で滴下した。この温度で 20 分間攪拌した後、ホウ酸トリイソプロピル 1.51 ml を加えた。45 分後、1N HCl 12 ml を反応混合物に加え、それを室温に温めた。相を分離し、水相をジエチルエーテル/テトラヒドロフラン（1:1）各回 100 ml でさらに 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で 4 ml に濃縮した。残った油状物をペンタン 40 ml と混合し、分離した沈殿物を吸引して濾別し、ペンタンで

50

2回洗浄した。高真空下で乾燥させて、標記化合物を黄色の固体として得た。R_t = 3.27.

【0107】

実施例74:

4 - (4 - {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 - 4 - イル} フェノキシ) - 2, 6 - ジメチルベンゾニトリル

【0108】

標記化合物を、白色の泡状物として実施例1の3工程(方法A、B、およびC)と同様に、4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル(実施例1c) 0.2 g、4 - シアノ - 3, 5 - ジメチルフェニルボロン酸 0.1172 g、酢酸銅(II) 0.1134 g、およびピリジン 0.12 mlから得た。

10

【0109】

出発物質を以下のように調製した:

a) 4 - シアノ - 3, 5 - ジメチルフェニルボロン酸

【0110】

n - ブチルリチウム溶液(ヘキサン中 1.6 M) 4.55 mlを、無水テトラヒドロフラン 25 ml中の4 - ブロモ - 2, 6 - ジメチルベンゾニトリル 1.39 gの溶液に - 78 で滴下した。この温度で20分間攪拌した後、ホウ酸トリイソプロピル 1.88 mlを加えた。45分後、1 N HCl水溶液 15 mlを反応混合物に加え、それを室温に温めた。相を分離し、水相をジエチルエーテル/テトラヒドロフラン(1:1)各回 100 mlでさらに3回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で4 mlに濃縮した。残った油状物をペンタン 50 mlと混合し、分離した沈殿物を吸引して濾別し、ペンタンで2回洗浄した。高真空下で乾燥させて、標記化合物をベージュ色の固体として得た。R_t = 3.20.

20

【0111】

実施例8:

4 - [4 - (3 - クロロフェノキシ)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、無色のフィルムとして方法Eと同様に、4 - [4 - (3 - クロロフェノキシ)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 93.9 mgから得た。

【0112】

出発物質を以下のように調製した:

a) 4 - [4 - (3 - クロロフェノキシ)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

40

標記化合物を、無色の油状物として方法Bと同様に、4 - [4 - (3 - クロロフェノキシ)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 - カルボン酸ベンジル 131.7 mgから得た。R_f (EtOAc/ヘプタン 1:1) = 0.17; R_t = 5.55.

【0113】

b) 4 - [4 - (3 - クロロフェノキシ)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 - カルボン酸ベンジル

50

【0114】

標記化合物を、黄色の油状物として方法Cと同様に、4-(4-ヒドロキシフェニル)-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-カルボン酸ベンジル(実施例1c)0.2g、3-クロロフェニル-ボロン酸0.2241g、酢酸銅(II)0.113g、およびトリエチルアミン0.19mlから得た。Rf(EtOAc/ヘプタン 1:2)=0.26.

【0115】

以下の化合物を、実施例8に記載の方法と同様に調製した：

20 4-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-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-オール 10

31 5-[4-(3-メトキシプロピル)-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-メチルスルファニルフェノキシ)フェニル]ピペリジン-3-オール

36 5-[4-(3-メトキシプロピル)-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-(4-メチルスルファニルフェノキシ)フェニル]ピペリジン-3-オール

37 4-[4-(3-クロロ-4-メチルフェノキシ)フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-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-オール 20

41 4-[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-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-オール

42 4-[4-(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-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-オール

43 4-[4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェノキシ)フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-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-オール 30

44 4-[4-(3-クロロ-4-メトキシフェノキシ)フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-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-オール

45 4-[4-(3-クロロ-4-エトキシフェノキシ)フェニル]-5-[4-(3-メトキシプロピル)-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-オール

【0116】

実施例56：

4-[4-(ベンゾ[b]チオフェン-5-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-オール 40

【0117】

標記化合物を、無色の泡状物として実施例8の3工程(方法C、B、およびE)と同様に、4-(4-ヒドロキシフェニル)-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-カルボン酸ベンジル(実施例1c)0.2g、ベンゾ[b]チオフェン-5-ボロン酸0.2502g、酢酸銅(II)0.1134g、およびトリエチルアミン0.19mlから得た。

【0118】

出発物質を以下のように調製した：

10

20

30

40

50

a) ベンゾ [b] チオフェン - 5 - ボロン酸

ジクロロメタン 2.5 ml 中の 2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン 0.6 g の溶液を、ジクロロメタン (1M、14.3 ml) 中の三塩化ホウ素の溶液に - 78 で滴下した。15 分後、反応混合物を室温に温め、メタノール 8 ml を滴下した。次にそれを蒸発乾固し、高真空下で一晩乾燥させた。標記化合物 0.350 g を、灰色の粉末として得た。R t = 3.33 .

【 0 1 1 9 】

実施例 60 :

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 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - フェニル] ピペリジン - 3 - オール

10

【 0 1 2 0 】

標記化合物を、無色の油状物として方法 A と同様に、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] - 4 - [4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル 68.8 mg から得た。

【 0 1 2 1 】

出発物質を以下のように調製した :

a) 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] - 4 - [4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル

20

【 0 1 2 2 】

標記化合物を、無色のフィルムとして方法 B と同様に、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] - 4 - [4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) 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 180 mg から得た。R f (E t O A c / ヘプタン 3 : 1) = 0.12 ; R t = 4.76 .

【 0 1 2 3 】

b) 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] - 4 - [4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) 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

30

標記化合物を、黄色を帯びた油状物として方法 D と同様に、4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル (実施例 1 c) 0.2 g、2 - プロモピリジン 0.133 g、および炭酸カリウム 0.157 g から得た。R f (E t O A c / ヘプタン 2 : 3) = 0.20 .

【 0 1 2 4 】

以下の化合物を、実施例 60 に記載の方法と同様に調製した :

【 0 1 2 5 】

64 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 - (5 - メチルピリジン - 2 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - オール

40

65 4 - [4 - (4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - 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

67 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 - (4 - メトキシピリミジン - 2 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - オール

68 4 - [4 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イルオキシ) フェニル] - 5 - [4 - (

50

- 3 - メトキシプロピル) - 3, 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
- 69 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 - (6 - メチルピリジン - 2 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - オール
- 70 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 - (4 - メチルピリジン - 2 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - オール
- 71 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 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - オール 10
- 72 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 - (キノリン - 2 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - オール
- 75 4 - [4 - (2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 - 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
- 76 4 - [4 - (4, 6 - ジメチルピリジン - 2 - 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
- 77 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 - (キノキサリン - 2 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - オール
- 78 4 - [4 - (3, 6 - ジメチルピラジン - 2 - 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
- 81 4 - [4 - (イソキノリン - 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
- 82 6 - (4 - { 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 - 4 - イル } フェノキシ) ピリジン - 2 - カルボニトリル 30
- 【 0 1 2 6 】
- 実施例 6 6 :
- 4 - [4 - (5 - プロモピリミジン - 2 - 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
- ジクロロメタン 0.5 ml 中の 4 - [4 - (5 - プロモピリミジン - 2 - 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 139.8 mg の溶液を、三フッ化ホウ素エーテラート 0.232 ml およびエタントール 0.4 ml の混合物に加えた。反応混合物をアルゴン下、室温で 20 時間攪拌した。次に溶媒を蒸発させ、水 2 ml を残渣に加えた。水相を酢酸エチル各回 5 ml で 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。標記化合物を、ベージュ色のろう状物として残渣からフラッシュクロマトグラフィー (Si O₂ 60 F) により得た。 40
- 【 0 1 2 7 】
- 出発物質を以下のように調製した :
- a) 4 - [4 - (5 - プロモピリミジン - 2 - 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 50

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

標記化合物を、黄色の油状物として方法 B と同様に、4 - [4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - 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 - カルボン酸ベンジル 399.7 mg から得た。R f (E t O A c / ヘプタン 2 : 1) = 0.24 ; R t = 4.92 .

【 0 1 2 8 】

b) 4 - [4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - 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 - カルボン酸ベンジル

10

標記化合物を、黄色の油状物として方法 D と同様に、4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル (実施例 1 c) 0.2 g、5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン 0.3292 g、および炭酸カリウム 0.2427 g から得た。R f (E t O A c / ヘプタン 1 : 2) = 0.27 .

【 0 1 2 9 】

実施例 80 :

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 - (1 - オキシピリジン - 2 - イルオキシ)フェニル]ピペリジン - 3 - オール

20

標記化合物を、無色のフィルムとして方法 A と同様に、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] - 4 - [4 - (1 - オキシピリジン - 2 - イルオキシ)フェニル]ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル 27.1 mg から得た。

【 0 1 3 0 】

出発物質を以下のように調製した :

a) 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] - 4 - [4 - (1 - オキシピリジン - 2 - イルオキシ)フェニル]ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル

30

標記化合物を、白色の泡状物として方法 B と同様に、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] - 4 - [4 - (1 - オキシピリジン - 2 - イルオキシ)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 38.6 mg から得た。R f (ジクロロメタン / メタノール / 25% 濃アンモニア 200 : 20 : 1) = 0.27 ; R t = 3.93 .

【 0 1 3 1 】

b) 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] - 4 - [4 - (1 - オキシピリジン - 2 - イルオキシ)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

40

ポロン - テトラヒドロフラン錯体溶液 (テトラヒドロフラン中 1 M) 0.6 ml を、テトラヒドロフラン 2 ml 中の 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] - 4 - [4 - (1 - オキシピリジン - 2 - イルオキシ)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 134.8 mg の溶液に 0 で滴下した。5 時間後、メタノール 2 ml を 0 でゆっくりと加え、得られた混合物を蒸発させた。標記化合物を、白色のフィルムとして残渣からフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 60 F) により得た。R f (ジクロロメタン / メタノール / 25% 濃アンモニア 200 : 10 : 1) = 0.17 .

50

【0132】

c) 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] - 4 - [4 - (1 - オキシピリジン - 2 - イルオキシ) 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

m - クロロ過安息香酸 1 4 4 mg を、ジクロロメタン 5 ml 中の 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] - 4 - [4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - 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 1 6 2 . 9 mg の溶液に加え、混合物を室温で 9 0 分間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、標記化合物を、白色の固体として残渣からフラッシュクロマトグラフィー (Si O₂ 6 0 F) により得た。R f (ジクロロメタン / メタノール / 2 5 % 濃アンモニア 2 0 0 : 1 0 : 1) = 0 . 2 2 .

10

【0133】

d) 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] - 4 - [4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) 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

標記化合物を、黄色の油状物として方法 D と同様に、4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル (実施例 1 d) 0 . 2 g 、 2 - クロロピリジン 0 . 1 9 g 、 および炭酸カリウム 0 . 2 3 1 g から得た。R f (Et O A c / ヘプタン 2 : 3) = 0 . 1 6 .

20

【0134】

実施例 8 3 :

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 - (1 - オキシピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - オール

標記化合物を、無色のフィルムとして方法 A と同様に、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] - 4 - [4 - (1 - オキシピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル 2 5 . 4 mg から得た。

30

【0135】

出発物質を以下のように調製した :

a) 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] - 4 - [4 - (1 - オキシピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル

【0136】

標記化合物を、白色の泡状物として方法 B と同様に、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] - 4 - [4 - (1 - オキシピリジン - 3 - イルオキシ) 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 4 8 . 3 mg から得た。R f (ジクロロメタン / メタノール / 2 5 % 濃アンモニア 2 0 0 : 2 0 : 1) = 0 . 2 9 ; R t = 4 . 0 5 .

40

【0137】

b) 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] - 4 - [4 - (1 - オキシピリジン - 3 - イルオキシ) 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
ボラン - テトラヒドロフラン錯体溶液 (テトラヒドロフラン中 1 M) 0 . 9 5 ml を、テトラヒドロフラン 2 ml 中の 3 - [4 - (3 - メトキシプロピル) - 3 - オキソ - 3 , 4 -

50

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 - (1 - オキシピリジン - 3 - イルオキシ) 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 194 . 5 mg の溶液に 0 で滴下した。30 分後、メタノール 0 . 9 ml を 0 でゆっくりと加え、得られた混合物を濃縮した。標記化合物を、白色の泡状物として残渣からフラッシュクロマトグラフィー (Si O₂ 60 F) により得た。R f (ジクロロメタン / メタノール / 25 % 濃アンモニア 200 : 10 : 1) = 0 . 14 .

【 0138 】

c) 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] - 4 - [4 - (1 - オキシピリジン - 3 - イルオキシ) 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

m - クロロ過安息香酸 241 . 1 mg を、ジクロロメタン 3 . 3 ml 中の 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] - 4 - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 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 263 . 8 mg の溶液に加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、標記化合物を、白色の泡状物として残渣からフラッシュクロマトグラフィー (Si O₂ 60 F) により得た。R f (ジクロロメタン / メタノール / 25 % 濃アンモニア 200 : 10 : 1) = 0 . 17 .

【 0139 】

d) 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] - 4 - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) 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

標記化合物を、黄色の油状物として方法 C と同様に、4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル (実施例 1 d) 0 . 81 g、3 - ピリジンボロン酸 0 . 5601 g、酢酸銅 (II) 0 . 4506 g、およびトリエチルアミン 0 . 77 ml から得た。R f (Et O A c / ヘプタン 1 : 1) = 0 . 10 .

【 0140 】

実施例 84 :

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 - (1 - オキシピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - オール

【 0141 】

標記化合物を、無色のフィルムとして方法 A と同様に、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] - 4 - [4 - (1 - オキシピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル 150 mg から得た。

【 0142 】

出発物質を以下のように調製した :

a) 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] - 4 - [4 - (1 - オキシピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル

標記化合物を、褐色を帯びた樹脂として方法 B と同様に、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] - 4 - [4 - (1 - オキシピリジン - 4 - イルオキシ) 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 171 mg から得た。R f (C H₂ C l₂ / Me O H 95 : 5) = 0 . 28 ; R t = 4 . 06 .

10

20

30

40

50

【0143】

b) 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] - 4 - [4 - (1 - オキシピリジン - 4 - イルオキシ) 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 標記化合物を、褐色の樹脂として方法 D と同様に、4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 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 - カルボン酸ベンジル (実施例 1 c) 400 mg、4 - クロロピリジン N - オキシド 91.9 mg、および炭酸カリウム 156.8 mg から得た。Rf (CH₂Cl₂ / MeOH 95 : 5) = 0.38.

10

【0144】

実施例 85 :

(2 - { 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 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 7 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - イルオキシ } エチル) メチルアミン

【0145】

ナトリウム / マーキュリーアマルガム 246 mg を、メタノール 4 ml 中の N - { 2 - [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 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 7 - イルオキシ) フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) ピペリジン - 3 - イルオキシ } エチル } - 4 , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド 110 mg および無水リン酸二水素ナトリウム 80 mg の溶液にアルゴン下で加えた。反応が完全した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3 x) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。標記化合物を、白色の樹脂として残渣からフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60F) により得た。

20

【0146】

出発物質を以下のように調製した :

a) N - { 2 - [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 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 7 - イルオキシ) フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシ } エチル } - 4 , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

30

【0147】

水素化ナトリウム分散体 (60%) 95 mg を、テトラヒドロフラン 5 ml 中の 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 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 7 - イルオキシ) フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) ピペリジン - 3 - オール 145 mg および 2 - [メチル (トルエン - 4 - スルホニル) アミノ] エチルトルエン - 4 - スルホナート 740 mg の溶液に室温で攪拌しながら加えた。反応混合物を 45 で 72 時間攪拌した。混合物を 1M 重炭酸ナトリウム水溶液 (5 ml) に注ぎ、tert - ブチルメチルエーテル (2 x 50 ml) で抽出した。有機相を水 (2 x 10 ml) およびブライン (1 x 10 ml) で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。標記化合物を、残渣からフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60F) により得た。Rf = 0.08 (EtOAc / ヘプタン 1 : 1) ; Rt = 5.83.

40

【0148】

b) 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 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 7 - イルオキシ) フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) ピペリジン - 3 - オール

50

酢酸エチル 3.3 ml 中の 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 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 7 - イルオキシ) フェニル] ピペリジン - 3 - オール (実施例 58) 105.7 mg および 2N 炭酸ナトリウム水溶液 3.3 ml の混合物を、p - トルエンスルホニルクロリド 37.7 mg と混合し、15 時間撹拌した。相を分離し、有機相を酢酸エチル各回 10 ml でさらに 2 回抽出した。合わせた有機相をブライン (10 ml) で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。標記化合物が白色の泡状物として残った。R t = 5.05.

【 0 1 4 9 】

c) 2 - [メチル (トルエン - 4 - スルホニル) アミノ] エチルトルエン - 4 - スルホナート

10

p - トルエンスルホニルクロリド 10.55 g を、ジクロロメタン 25 ml 中の 2 - (メチルアミノ) - エタノール 2.13 ml および トリエチルアミン 8 ml の溶液に氷中で冷却しながら加え、混合物を室温で 20 時間撹拌した。反応混合物を tert - ブチルメチルエーテル 100 ml で希釈し、0.1M HCl (50 ml)、水 (50 ml)、およびブライン (50 ml) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、標記化合物を白色の固体として結晶化した。R t = 4.67.

【 手続補正書 】

【 提出日 】平成 19 年 2 月 7 日 (2007.2.7)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

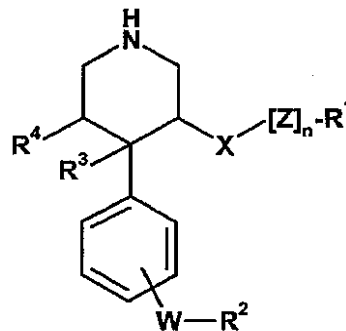
【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

一般式

【 化 1 】



(I)

(式中、

(F) R¹ は、3,4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジニル (1 ~ 4 個の、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、 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アミノ - 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、カルバモイル、カルバモイル -
 C₁₋₆ アルコキシ、カルバモイル - 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、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、 C₃₋₆ シクロ
 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、シクロプロピル - C₁₋₆ アルキル、 O , N - ジメチルヒドロ
 キシルアミノ - C₁₋₆ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ - C₂₋₆ アルコキシ - C₁₋₆
 アルコキシ、ヒドロキシ - C₂₋₆ アルコキシ - C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ - 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) - 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) 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、 2 - オキソオキサゾリジニル - C₁₋₆ アルコキシ、 2
 - オキソオキサゾリジニル - C₁₋₆ アルキル、 O - メチルオキシミル - C₁₋₆ アルキ
 ル、またはトリフルオロメチルで置換されているか；あるいは、
 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、 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、ジオキサラニル、 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 - オキソペペリジニル、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、ペペリジニル、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、またはチオモルホリニルで置換されている)であり、

R² は、フェニル、またはC原子を介して結合するヘテロシクリルであり、各々の基は、1 ~ 4 個の、C₁₋₆ アルカノイル、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 - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシカルボニルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₀₋₆ アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₆ アルキレンジオキシ、C₁₋₆ アルキルスルファニル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、場合によりN - モノ - もしくはN, N - ジ - C₁₋₆ アルキル化されたアミノ、場合によりN - モノ - もしくはN, N - ジ - C₁₋₆ アルキル化されたカルバモイル、場合によりエステル化されたカルボキシ、シアノ、シアノ - C₁₋₆ アルキル、C₃₋₈ シクロアルコキシ、C₃₋₈ シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ - C₁₋₆ アルキル、ニトロ、オキシド、オキソ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または場合によりN - C₁₋₆ アルキル化されたピペラジニル - C₁₋₆ アルキルで置換されていてもよく；

R³ は、水素であり；

R⁴ は、場合によりN - モノ - もしくはN, N - ジ - C₁₋₆ アルキル化されたアミノ - C₁₋₆ アルコキシ、またはヒドロキシであり；

R⁵ は、アシル、C₂₋₈ アルケニル、C₁₋₆ アルキル、アリール - C₁₋₆ アルキル、または水素であり；

R⁶ は、アシル、C₁₋₆ アルコキシ - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキル、アリール - C₁₋₆ アルキル、または水素であり；

R⁷ は、C₁₋₆ アルコキシカルボニル - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキル、カルボキシ - C₁₋₆ アルキル、または水素であり；

W は、酸素であり；

X は、結合、酸素もしくは硫黄（酸素または硫黄原子から発する結合は、基Zの飽和C原子またはR¹に至る）であるか、または基 >CH - R⁵、>CHOR⁶、-O-CO-、>CO、>C=NOR⁷、-O-CHR⁵、もしくは-O-CHR⁵-CO-NR⁶であり；

Z は、C₁₋₆ アルキレン、C₂₋₈ アルケニレン、ヒドロキシ - C₁₋₆ アルキリデン、-O-、-S-、-O-alk-、-S-alk-、-alk-O-、-alk-S-、または-alk-NR⁶-（式中、alkは、C₁₋₆ アルキレンである）であり；

(a) Zが-O-alk-または-S-alk-の場合、Xは-CHR⁵-であり；

(b) Xが結合の場合、ZはC₂₋₈ アルケニレン、-alk-O-、または-alk-S-であり；

n は、1であるか、あるいはXが-O-CO-または-O-CHR⁵-CO-NR⁶-の場合、0または1である）

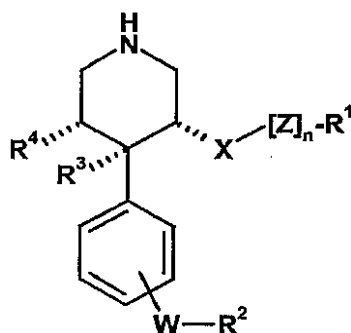
の化合物およびその塩、または1個以上の原子がその安定な非放射性同位体に置き換えら

れている化合物、特に薬学的に許容されうる塩。

【請求項 2】

一般式 (I A)

【化 2】



(IA)

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、W、X、Z、およびnが、請求項1の式(I)の化合物に記載の意味を有する)に対応する、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

R¹が、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル(ハロゲン-、オキシド-、オキソ-、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-、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-C₁₋₆アルキル-、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル-、シアノ-C₁₋₆アルコキシ-、シアノ-C₁₋₆アルキル-、またはトリフルオロメチルで置換されている)である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項 4】

Xが、酸素、硫黄、-O-CHR⁵-、-O-CHR⁵-CO-NR⁶-、または-CO-であり、Zが、メチレンまたは-alk-O-である、請求項1~3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5】

C原子を介して結合するヘテロシクリルを意味するR²が、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾ[b]チエニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、インドリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、およびベンゾフラニルより選択される基である、請求項1~4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6】

薬剤製造のための、請求項1~5のいずれか一項記載の一般式(I)または(IA)の化合物の使用。

【請求項 7】

高血圧、心不全、緑内障、心筋梗塞、腎不全、再狭窄、または脳卒中を予防し、進行を遅らせ、または治療するためのヒト用薬剤製造のための、請求項1~5のいずれか一項記載の一般式(I)または(IA)の化合物の使用。

【請求項 8】

請求項1~5のいずれか一項記載の一般式(I)または(IA)の化合物の治療上有効量を使用する、高血圧、心不全、緑内障、心筋梗塞、腎不全、再狭窄、または脳卒中を予防し、進行を遅らせ、または治療するための方法。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の一般式 (I) または (I A) の化合物、および通常の賦形剤を含む医薬品。

【請求項 10】

a) 請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の一般式 (I) または (I A) の化合物と、b) 活性成分が心血管系作用を有する少なくとも 1 つの医薬形態とからなる個々の成分からなる、製品またはキットの形態での医薬の組み合わせ。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/061190

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D413/12 C07D413/14 A61K31/538 A61P9/00 A61P27/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2006/005741 A (SPEEDEL EXPERIMENTA AG; HEROLD, PETER; MAH, ROBERT; STUTZ, STEFAN; STO) 19 January 2006 (2006-01-19) claims 1-9; examples 1,7,16,17,29	1-10
P, X	WO 2005/061457 A (SPEEDEL EXPERIMENTA AG; HEROLD, PETER; MAH, ROBERT; STUTZ, STEFAN; STO) 7 July 2005 (2005-07-07) table, compounds n ^o 189-215, 248, 254-258, 262, 275, 307, 311, 354; claims 1-2, 5-10	1-10
X	WO 97/09311 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 13 March 1997 (1997-03-13) cited in the application claims 1-10,12,13,19,22,24,25; examples 38,39	1-10
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 July 2006	Date of mailing of the international search report 11/07/2006	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Rufet, J	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/061190

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/076440 A (ELAN PHARMACEUTICALS, INC; PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; NIEMAN, JAMES,) 3 October 2002 (2002-10-03) claims 1,5; example 38 -----	1-5
A	WO 2004/089903 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; CODY, WAYNE, LIVINGSTON; EDMUNDS, JEREMY,) 21 October 2004 (2004-10-21) page 19; claims 1-10,14,15 -----	1-10
A	WO 00/64873 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2 November 2000 (2000-11-02) claims 1,19-22 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/061190**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 8 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/061190

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006005741	A	19-01-2006	NONE	
WO 2005061457	A	07-07-2005	EP 1670760 A1	21-06-2006
WO 9709311	A	13-03-1997	AT 242213 T	15-06-2003
			AU 708616 B2	05-08-1999
			AU 6743296 A	27-03-1997
			BR 9610385 A	06-07-1999
			CA 2230931 A1	13-03-1997
			CN 1202152 A	16-12-1998
			CY 2488 A	03-06-2005
			CZ 9800684 A3	14-10-1998
			DE 59610509 D1	10-07-2003
			DK 863875 T3	01-12-2003
			EP 0863875 A1	16-09-1998
			ES 2201192 T3	16-03-2004
			HU 9900926 A2	28-09-1999
			IL 123293 A	24-06-2003
			JP 11500447 T	12-01-1999
			JP 3648251 B2	18-05-2005
			MA 23967 A1	01-04-1997
			NO 980954 A	28-04-1998
			NZ 315677 A	28-02-2000
			PL 325425 A1	20-07-1998
			PT 863875 T	31-10-2003
			RU 2167865 C2	27-05-2001
			TR 9800409 T1	21-05-1998
			TW 474932 B	01-02-2002
WO 02076440	A	03-10-2002	AU 2002306848 A1	08-10-2002
WO 2004089903	A	21-10-2004	BR P10409367 A	25-04-2006
			CA 2521433 A1	21-10-2004
			EP 1615890 A1	18-01-2006
			MX PA05010944 A	25-11-2005
WO 0064873	A	02-11-2000	AU 763718 B2	31-07-2003
			AU 4296800 A	10-11-2000
			BR 0010080 A	15-01-2002
			CA 2370888 A1	02-11-2000
			CN 1349503 A	15-05-2002
			CZ 20013854 A3	17-04-2002
			HK 1045999 A1	21-10-2004
			HR 20010762 A2	28-02-2005
			HU 0203669 A2	28-02-2003
			JP 2002543063 T	17-12-2002
			MA 26787 A1	20-12-2004
			MX PA01010934 A	06-05-2002
			NO 20015206 A	25-10-2001
			NZ 514981 A	27-02-2004
			PL 353442 A1	17-11-2003
			RU 2213731 C2	10-10-2003
			TR 200103095 T2	22-04-2002
			TW 224593 B	01-12-2004
			US 6376672 B1	23-04-2002
			ZA 200108735 A	23-01-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/538	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 ヘーロルト, ペーター
スイス国、ツェーハー - 4 0 5 5 バーゼル、ロッゲンブルクシュトラーセ 6
- (72) 発明者 マー, ロベルト
スイス国、ツェーハー - 4 1 3 2 ムッテンツ、バーゼルシュトラーセ 4 0 エル
- (72) 発明者 チンケ, ヴィンチェンツォ
スイス国、ツェーハー - 4 1 0 2 ピニンゲン、ケルンマットシュトラーセ 2 4
- (72) 発明者 ベーンケ, デイルク
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
- (72) 発明者 マルツィ, クリスティアーネ
スイス国、ツェーハー - 4 3 1 0 ラインフェルデン、ハービツヒ - ディーチ - シュトラーセ 2 0
- (72) 発明者 ヨッタラント, 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 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 クィルムバッハ, ミヒャエル
スイス国、ツェーハー - 4 0 5 4 バーゼル、ヴァンダーシュトラーセ 2
- F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB08 CC54 CC94 DD10 EE01
4C086 AA01 AA03 BC74 GA07 GA08 GA09 GA16 NA14 ZA33 ZA36
ZA40 ZA42 ZA81