(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4025200号
(P4025200)
(45)発行日　平成19年12月19日(2007.12.19)　(24)登録日　平成19年10月12日(2007.10.12)

(51)Int.Cl.		F I
C07D 211/32	(2006.01)	C07D 211/32
A61K 31/445	(2006.01)	A61K 31/445
A61K 31/4709	(2006.01)	A61K 31/4709
A61K 31/498	(2006.01)	A61K 31/498
A61K 31/517	(2006.01)	A61K 31/517

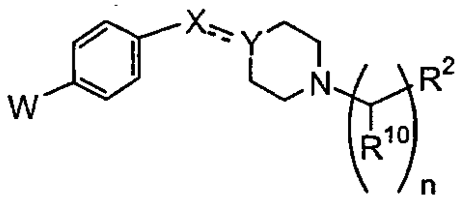
請求項の数 4　(全 38 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2002-552906(P2002-552906)
(86)(22)出願日　平成13年12月17日(2001.12.17)
(65)公表番号　特表2004-516314(P2004-516314A)
(43)公表日　平成16年6月3日(2004.6.3)
(86)国際出願番号　PCT/US2001/049301
(87)国際公開番号　WO2002/051809
(87)国際公開日　平成14年7月4日(2002.7.4)
審査請求日　平成15年6月4日(2003.6.4)
(31)優先権主張番号　60/257,873
(32)優先日　平成12年12月22日(2000.12.22)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　596129215
シェーリング　コーポレイション
Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ
アメリカ合衆国　ニュージャージー　０７０３３－０５３０，ケニルワース，ギャロッピング　ヒル　ロード　２０００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

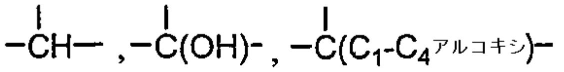
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ピペリジンＭＣＨアンタゴニストおよび肥満の処置におけるそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の構造式
【化１】

I

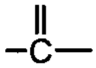
によって表される化合物、あるいは該化合物の薬学的に受容可能な塩、エステルまたは溶媒和物であって、
Ｗが、$R^1-CR^3R^{12}NR^4C(O)-$または$R^{11}C(O)NR^4-$であって；
破線が、任意の二重結合であって；
Ｘが、$-CHR^8-$、$-C(O)-$、$-C(=NOR^9)-$、または、該二重結合が存在する場合は$-CR^8=$であって；
Ｙが、

【化２】



であるか、または、該二重結合が存在する場合は

【化３】



であって；

　R^{1}が、R^{5}－（C_{3}～C_{8}）シクロアルキル、R^{5}－（C_{3}～C_{8}）シクロアルキル（C_{1}～C_{6}）アルキル、R^{5}－アリール、R^{5}－アリール（C_{1}～C_{6}）アルキル、R^{5}－ヘテロアリール、R^{5}－ヘテロアリール（C_{1}～C_{6}）アルキル、R^{5}－ヘテロシクロアルキルまたはR^{5}－ヘテロシクロアルキル（C_{1}～C_{6}）アルキルであって；

　R^{2}が、R^{6}－アリールまたはR^{6}－ヘテロアリールであって；

　ｎが、１、２または３であって；

　R^{3}が、C_{1}～C_{6}アルキル、アリールまたはヘテロアリールであって；

　R^{4}が、ＨまたはC_{1}～C_{6}アルキルであって；

　R^{5}が、Ｈ、C_{1}～C_{6}アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、C_{1}～C_{6}アルコキシ、－CF_{3}、（C_{1}～C_{6}）アルコキシカルボニル、－$SO_{2}NHR^{4}$、－Ｃ（Ｏ）NHR^{4}、－NR^{4}Ｃ（Ｏ）NHR^{4}、－NR^{4}Ｃ（Ｏ）R^{4}、－$NR^{4}SO_{2}R^{4}$、R^{13}－フェニルおよびナフチルからなる群より独立して選択された１～４個の置換基であって；

　R^{6}が、Ｈ、C_{1}～C_{6}アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｓ（C_{1}～C_{6}アルキル）、－ＣＮ、C_{1}～C_{6}アルコキシ、C_{1}～C_{6}アルキルカルボキシ、CF_{3}、－NO_{2}、－NH_{2}、（C_{1}～C_{6}）アルキルアミノ、フェニル、（C_{1}～C_{6}）－アルコキシカルボニルおよびR^{7}－フェノキシからなる群より独立して選択される１～４個の置換基であるか、または、隣接する環炭素原子が、基－Ｏ（CH_{2}）$_{1\sim2}$Ｏ－、－Ｏ（CH_{2}）$_{2\sim3}$－または－Ｏ（CF_{2}）Ｏ－とともに環を形成する；

　R^{7}が、Ｈ、C_{1}～C_{6}アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、C_{1}～C_{6}アルコキシおよびCF_{3}からなる群から独立して選択される１～３個の置換基であって；

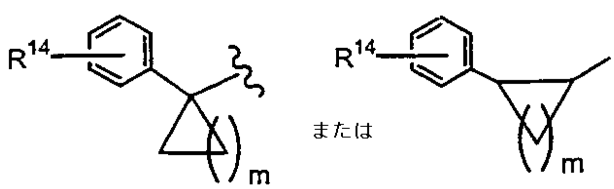
　R^{8}が、Ｈ、C_{1}～C_{6}アルキルまたは（C_{1}～C_{4}）アルコキシ－（C_{1}～C_{4}）アルキルであって；

　R^{9}が、Ｈ、C_{1}～C_{6}アルキルまたはアリール－（C_{1}～C_{4}）アルキルであって；

　R^{10}が、Ｈ、C_{1}～C_{6}アルキルおよびアリールからなる群より独立して選択され；

　R^{11}が、

【化４】



であるか、あるいは、R^{2}がR^{6}－ヘテロアリールであるかまたはR^{10}がＨでない場合、R^{11}がまた、R^{5}－フェニル（C_{0}～C_{2}）アルキルであり得；

　ｍが、１、２、３、４または５であって；

　R^{12}が、ＨまたはC_{1}～C_{6}アルキルであって；

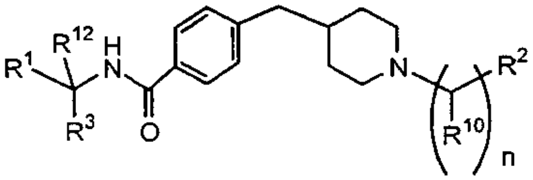
　R^{13}が、Ｈ、C_{1}～C_{6}アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、C_{1}～C_{6}アルコキシ、－CF_{3}、－OCF_{3}、－NO_{2}および－Ｃ（Ｏ）CH_{3}からなる群から独立して選択される１～３個の置換基であって；そして

R^{14}が、H、C_1～C_6アルキル、ハロゲン、－OH、C_1～C_6アルコキシおよびCF_3からなる群から独立して選択される１～３個の置換基である、化合物、あるいは該化合物の薬学的に受容可能な塩、エステルまたは溶媒和物。

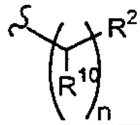
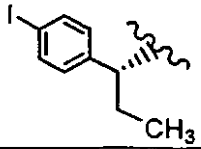
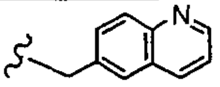
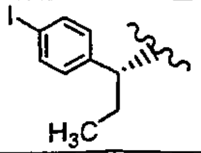
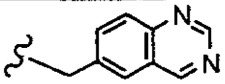
【請求項２】

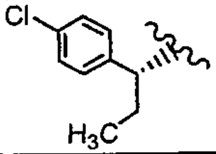
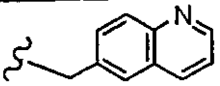
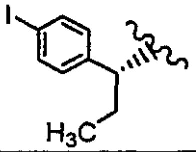
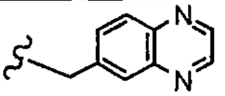
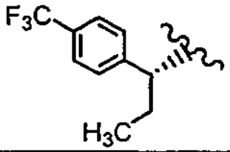
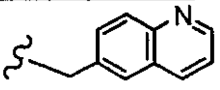
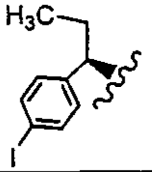
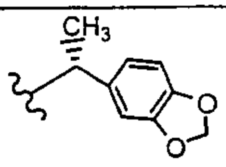
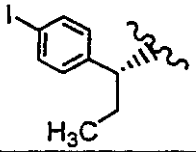
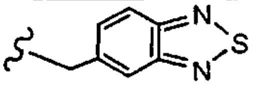
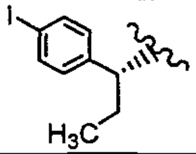
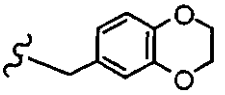
請求項１に記載の化合物であって、以下の式の化合物

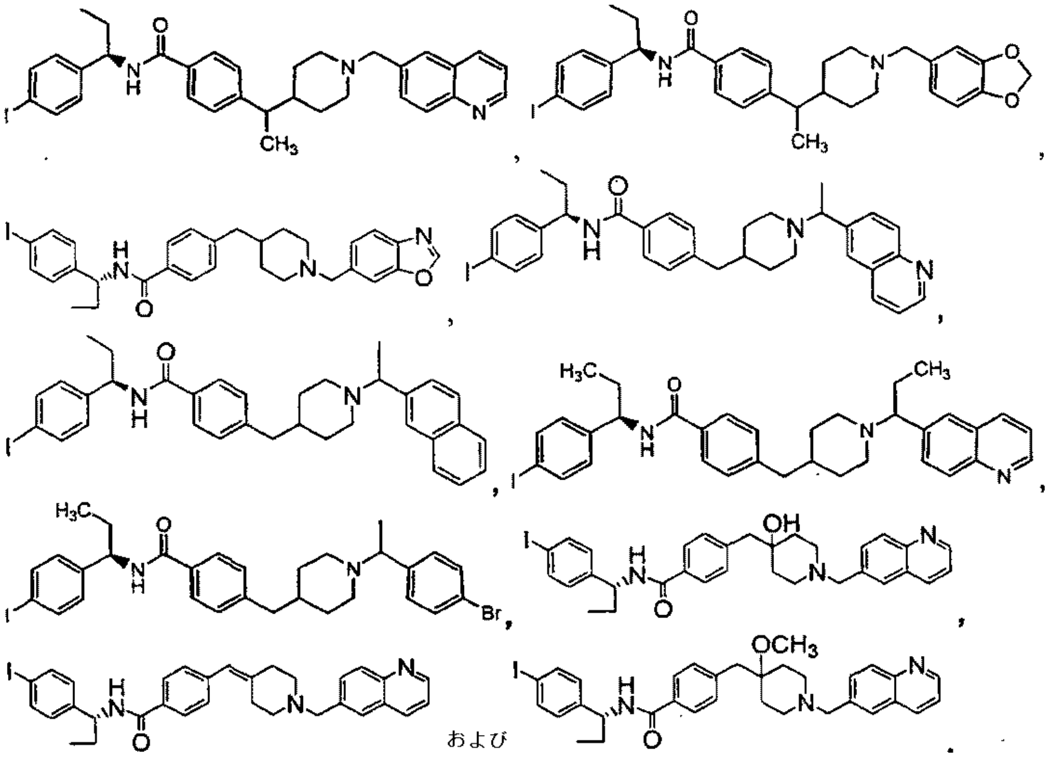
【化５】



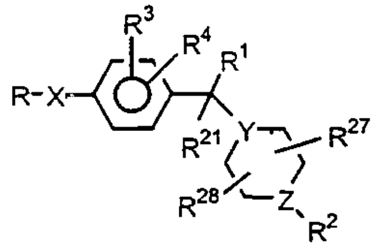
ここで

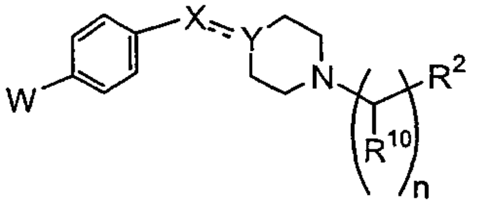
R^1-$CR^{12}R^3$-	
	
	

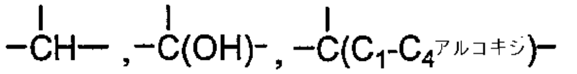
	
	
	
	
	
	

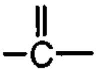
および、以下の式の化合物
【化６】


からなる群より選択される、化合物。
【請求項３】
摂食障害または糖尿病を処置するための薬学的組成物であって、治療有効量の請求項１の化合物を、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて含む、薬学的組成物。
【請求項４】
摂食障害または糖尿病を処置するための医薬の調製のための、請求項１に記載の化合物の使用。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
（発明の背景）
本発明は、メラニン濃縮ホルモン（ＭＣＨ）に対する１，４－ジ置換ピペリジンアンタゴニストのアミド誘導体、ならびに、肥満および糖尿病の処置におけるそれらの使用に関する。
【０００２】
環状ペプチドであるＭＣＨは、ＭＣＨが体色変化を調節するようである真骨魚類において、１０年以上前に最初に同定された。より最近では、ＭＣＨは、哺乳動物における摂食行動の調節因子としてその可能な役割についての研究の対象となっている。Ｓｈｉｍａｄａら、Ｎａｔｕｒｅ，第３９６巻（１９９８年１２月１７日）、６７０～６７３頁によって報告されたように、ＭＣＨ欠乏マウスは、欠食症（ｈｙｐｏｐｈａｇｉａ）（摂食の減少）に起因して、体重減少および痩身を有する。彼らの知見を考慮すると、著者らは、ＭＣＨのアンタゴニストが肥満の処置のために有効であり得ることを示唆している。米国特許第５，９０８，８３０号は、代謝速度増加薬剤および摂食行動改変薬剤（後者の例は、ＭＣＨアンタゴニストである）の投与を含む、糖尿病または肥満の処置のための併用療法を開示する。
【０００３】
アルツハイマー病のような認知障害の処置において有用なピペリジン誘導ムスカリン性アンタゴニストは、米国特許第６，０３７，３５２号において開示される。特に、米国特許第６，０３７，３５２号は、以下の一般式の化合物を開示する。

【０００４】
【化７】


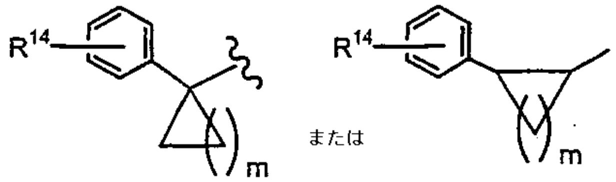
式中で、とりわけ、ＹはＣＨであり；ＺはＮであり；Ｘは－ＮＨＣＯ－であり；Ｒは置換ベンジルまたはシクロアルキルアルキルであり；R^{1}、R^{21}、R^{3}、R^{4}、R^{27}およびR^{28}は、各々水素であり；そしてR^{2}は必要に応じて置換されたシクロアルキルまたはアリールアルキルである。米国特許第６，０３７，３５２号は、肥満または糖尿病を処置するための、この化合物の使用を開示しない。
【０００５】
（発明の概要）
本発明は、構造式Ｉで表される化合物、あるいは、薬学的に受容可能なそれらの塩、エステル、または溶媒和物に関する：
【０００６】
【化８】

I

式中で、ＷはR^{1}－$CR^{3}R^{12}NR^{4}$Ｃ（Ｏ）－またはR^{11}Ｃ（Ｏ）NR^{4}－であり；
破線は任意な二重結合であり；
Ｘは－CHR^{8}－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝NOR^{9}）－であるか、または、二重結合が存在する場合は－CR^{8}＝であり；
Ｙは
【０００７】
【化９】


であるか、または、二重結合が存在する場合は
【０００８】
【化１０】


であり；
R^{1}はR^{5}－（C_{3}～C_{8}）シクロアルキル、R^{5}－（C_{3}～C_{8}）シクロアルキル（C_{1}～C_{6}）アルキル、R^{5}－アリール、R^{5}－アリール（C_{1}～C_{6}）アルキル、R^{5}－ヘテロアリール、R^{5}－ヘテロアリール（C_{1}～C_{6}）アルキル、R^{5}－ヘテロシクロアルキルまたはR^{5}－ヘテロシクロアルキル（C_{1}～C_{6}）アルキルであり；
R^{2}はR^{6}－アリールまたはR^{6}－ヘテロアリールであり；
ｎは１、２または３であり；
R^{3}はC_{1}～C_{6}アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^4はHまたはC_1～C_6アルキルであり；
R^5はH、C_1～C_6アルキル、ハロゲン、－OH、C_1～C_6アルコキシ、－CF_3、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、－SO_2NHR^4、－C（O）NHR^4、－NR^4C（O）NHR^4、－NR^4C（O）R^4、－$NR^4SO_2R^4$、R^{13}－フェニルおよびナフチルからなる群より独立して選択された１～４個の置換基；
R^6はH、C_1～C_6アルキル、ハロゲン、－OH、－SH、－S（C_1～C_6アルキル）、－CN、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルキルカルボキシ、CF_3、－NO_2、－NH_2、（C_1～C_6）アルキルアミノ、フェニル、（C_1～C_6）－アルコキシカルボニルおよびR_7－フェノキシからなる群より独立して選択される１～４個の置換基であるか、または、隣接する環炭素原子が、基－O（CH_2）$_{1～2}$O－、－O（CH_2）$_{2～3}$－または－O（CF_2）O－とともに環を形成する；
R^7はH、C_1～C_6アルキル、ハロゲン、－OH、C_1～C_6アルコキシおよびCF_3からなる群から独立して選択される１～３個の置換基であり；
R^8はH、C_1～C_6アルキルまたは（C_1～C_4）アルコキシ－（C_1～C_4）アルキルであり；
R^9はH、C_1～C_6アルキルまたはアリール－（C_1～C_4）アルキルであり；
R^{10}はH、C_1～C_6アルキルおよびアリールであり；
R^{11}は
【０００９】
【化１１】



であるか、あるいは、R^2がR^6－ヘテロアリールであるかまたはR^{10}がHでない場合、R^{11}がまたR^5－フェニル（C_0～C_2）アルキルであり得；
mは１、２、３、４または５であり；
R^{12}はHまたはC_1～C_6アルキルであり；
R^{13}はH、C_1～C_6アルキル、ハロゲン、－OH、C_1～C_6アルコキシ、－CF_3、－OCF_3、－NO_2および－C（O）CH_3からなる群から独立して選択される１～３個の置換基であり；そして
R^{14}はH、C_1～C_6アルキル、ハロゲン、－OH、C_1～C_6アルコキシおよびCF_3からなる群から独立して選択される１～３個の置換基である。
【００１０】
本発明はまた、摂食障害（例えば、肥満および過食症）ならびに糖尿病の処置を必要とする哺乳動物に、有効量の式Ｉの化合物を投与する工程を含む、摂食障害および糖尿病の処置方法に関する。
【００１１】
本発明の別の局面は、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて式Ｉの化合物を含む、摂食障害および肥満の処置のための薬学的組成物である。
【００１２】
（詳細な説明）
式Ｉ（上記）を参照すると、好ましい化合物の１つの群は、WがR^1－$CR^3R^{12}NR^4C$（O）－である群である。
【００１３】
好ましくは、R^1はR^5－フェニルである。好ましくは、R^5はH、ハロゲン、C_1～C_6アルキルまたはフェニルであり、より好ましくは、ハロゲンまたはフェニルである。
【００１４】
別の好ましい化合物の群は、R^2がR^6－アリールである群であり、特にnが１である場

合である。より好ましいR^2は、「アリール」がフェニルであり、そしてR^6が１～２個の置換基であるR^6－アリールである。
【００１５】
好ましくは、Ｘは、R^8がＨでありかつＹがＣＨである－CHR^8であるか、ＸとＹとが二重結合を形成する。
【００１６】
好ましくは、R^3はエチルまたはメチルであり、そして好ましくは、R^4およびR^{12}は各々Ｈである。
【００１７】
好ましくは、R^{10}はＨまたは－CH_3である；ｎが２～５の場合、好ましくは、１つのR^{10}のみがアルキルであり、そして残りが水素である。
【００１８】
他で述べられる場合を除いて、以下の定義は、本明細書および特許請求の範囲の全体にわたって通用する。これらの定義は、用語が単独で用いられるか他の用語と組み合わせて用いられるかに関わらず、通用する。従って、「アルキル」の定義は、「アルキル」ならびに「アルコキシ」の「アルキル」部分などに通用する。
【００１９】
「アルキル」とは、指定数の炭素原子を有する、直鎖状飽和炭化水素鎖または分枝状飽和炭化水素鎖を表す。炭素原子の数が特定されない場合、１～６個の炭素が意図される。
【００２０】
「シクロアルキル」とは、３～８個の炭素原子を有する、飽和炭素環式環を表す。
【００２１】
用語「ヘテロシクロアルキル」とは、－Ｏ－、－Ｓ－および－NR^7－からなる群より独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む、飽和４員環～飽和７員環をいい、ここでR^7はＨまたはC_1～C_6アルキルであり、そして残りの環員は炭素である。複素環式環が１個より多いヘテロ原子を含む場合、隣接酸素原子、隣接硫黄原子、または３つの連続的なヘテロ原子が存在する環は形成されない。複素環式環の例は、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびピペラジニルである。
【００２２】
ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを表す。
【００２３】
アリールは、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルなどが挙げられるがそれらに限定されない、１つまたは２つの芳香環を有する、６～１０個の炭素原子の単芳香環系または二環式縮合環系を表す。
【００２４】
ヘテロアリールは、環が隣接酸素原子および／または隣接硫黄原子を含まない、－Ｏ－、－Ｓ－および－Ｎ＝からなる群から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含む、５員～１０員の単一芳香環またはベンゾ縮合芳香環を意味する。単環ヘテロアリール基の例は、ピリジル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルおよびトリアゾリルである。ベンゾ縮合環の例は、インドリル、ベンゾフラニル、キノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、チアナフテニル、およびベンゾフラザニルである。Ｎ－酸化物もまた含まれる。全ての位置異性体（例えば、２－ピリジル、３－ピリジルおよび４－ピリジル）が考慮される。
【００２５】
構造式中に変数（例えば、R^5）が１回より多く現れる場合、１回より多く現れる各々の変数の主体は、独立してその変数の定義から選択され得る。
【００２６】

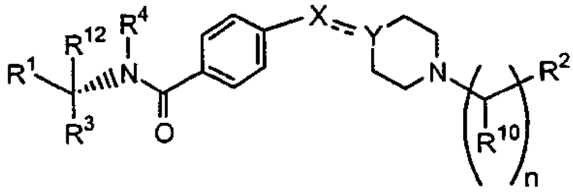
Ｎ－酸化物は、R^{1}置換基またはR^{2}置換基に存在する第３級窒素においてか、あるいはヘテロアリール環置換基の＝Ｎ－において形成し得、式Ｉの化合物に含まれる。

【００２７】

少なくとも１つの不斉炭素原子を有する本発明の化合物に対して、ジアステレオマー、エナンチオマーおよび回転異性体を含む全ての異性体が、本発明の一部であるとして考慮される。本発明は、ｄ異性体およびｌ異性体を、純粋な形態およびラセミ混合物を含む混合物の両方において、含む。異性体は、光学的に純粋であるかまたは光学的に濃縮された開始物質を反応させる工程、あるいは、式Ｉの化合物の異性体を分離する工程のいずれかによって、従来の技術を用いて調製され得る。ＷがR^{1}－$CR^{3}R^{12}NR^{4}$Ｃ（Ｏ）－である本発明の化合物に対して好ましい立体化学を、式ＩＡに示す：

【００２８】

【化１２】



IA

式Ｉの化合物は、非溶媒和形態および、水和形態を含む溶媒和形態で存在し得る。一般に、薬学的に受容可能な溶媒（例えば、水、エタノールなど）との溶媒和形態は、本発明の目的のための非溶媒和形態と等価である。

【００２９】

式Ｉの化合物は、有機酸および無機酸と、薬学的に受容可能な塩を形成し得る。塩形成のために適切な酸の例は、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸および当業者に周知な他の無機酸およびカルボン酸である。この塩は、その遊離塩基形態を、従来の様式で塩を生成するのに十分な量の所望の酸と接触させることによって、調製される。遊離塩基形態は、適切な塩基希薄水溶液（例えば、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニアまたは炭酸水素ナトリウムの希薄水溶液）でこの塩を処理することによって再生され得る。これらの遊離塩基形態は、特定の物理的性質（例えば、極性溶媒への溶解度）において、それらのそれぞれの塩形態と異なるが、その他では、これらの塩は、本発明の目的に関してそれらのそれぞれの遊離塩基形態と等価である。

【００３０】

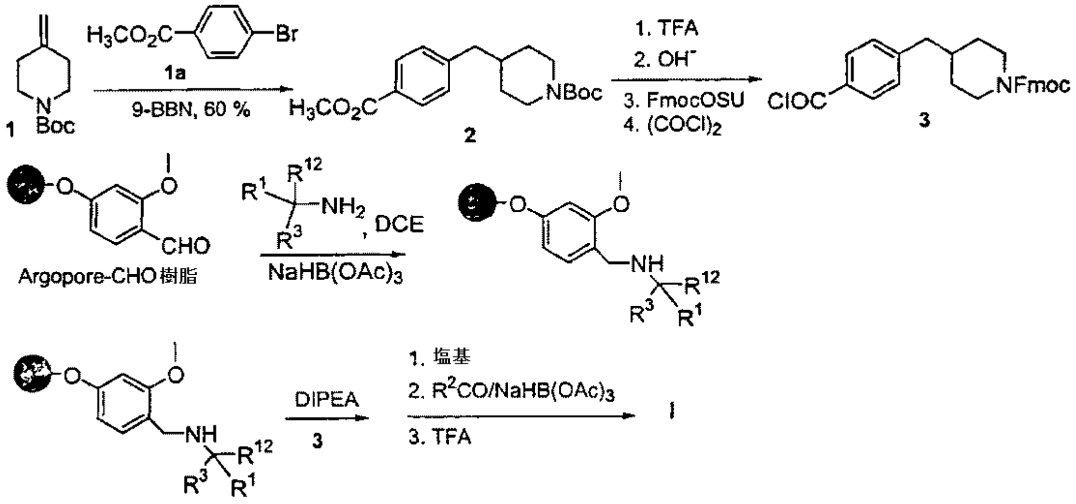
式Ｉの化合物は、以下の反応スキームおよび以下の調製および実施例に示されるように、液相合成または固相合成のどちらかを用いて、当業者に公知のプロセスによって生成され得る：

ＷがR^{1}－$CR^{3}R^{12}NR^{4}$Ｃ（Ｏ）－である式Ｉの化合物は、スキーム１に示されるように生成され得る。

【００３１】

【化１３】

スキーム１



３のような化合物の合成を、９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナン（９－ＢＢＮ）と１のようなオレフィンとの反応の後、１ａのようなアリールハロゲン化物とＳｕｚｕｋｉカップリングして化合物２を生成することによって達成し得る。エステル２の加水分解およびそれに続くＮ－Ｂｏｃの脱保護によって、９－フルオレニルメトキシカルボニルオキシスクシンイミド（ＦｍｏｃＯＳＵ）での処理によって保護されるアミノ酸中間体を得る。次いで、この生成物をＰＯＣｌ$_3$または塩化オキサリルのような試薬で処理して、酸塩化物３に変換する。

【００３２】

ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドでの還元アルキル化によって、このアミン（Ｒ^{1}ＣＲ^{12}Ｒ^{3}ＮＲ^{5}Ｈ）をＡｒｇｏｐｏｒｅ－ＭＢ－ＣＨＯ樹脂（Ａｒｇｏｎａｕｔ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｓａｎ Ｃａｒｌｏｓ，ＣＡ）と反応させる。続いて、酸塩化物３のような活性化酸でこの樹脂結合アミンをアシル化し、Ｎ－Ｆｍｏｃ基を脱保護した後、アルデヒドまたはケトンで還元アルキル化するかまたはアルデヒドと反応させ、その後、グリニヤール試薬で処理するかまたは適切なメシレートまたはアルキルハロゲン化物と反応させ、樹脂結合中間体を得、これをトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）で処理して式Ｉの化合物を生成する。

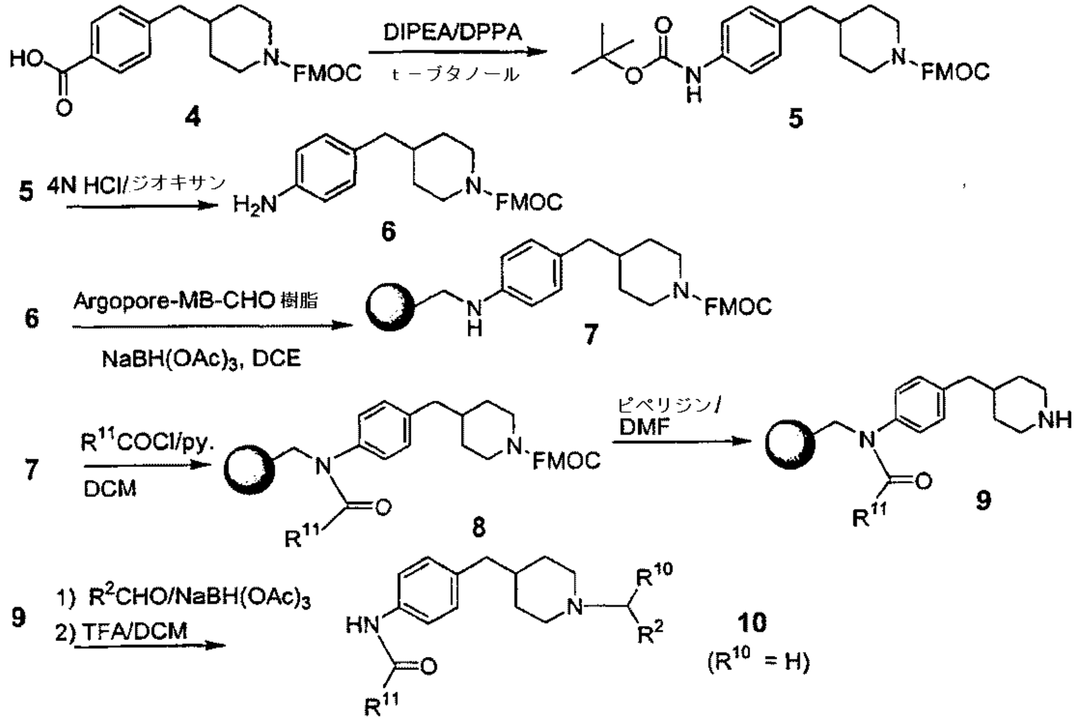
【００３３】

ＷがＲ^{11}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{4}である式Ｉの化合物は、スキーム２に従って調製され得る。

【００３４】

【化１４】

スキーム２：



最初に、クルチウス反応によって（例えば、ｔ－ブタノールのようなアルコール中でジフェニルホスホリルアジドで処理した後に、加水分解することによって）４のような酸を６のようなアミンに変換して、スキーム２の経路によって化合物１０を調製し得る。続いて、還元性条件下で、Ａｒｇｏｐｏｒｅ　ＭＢ－ＣＨＯ樹脂のような樹脂結合アルデヒドと反応させ、樹脂結合アミン７（これは、酸塩化物のような活性化カルボン酸誘導体との反応によってさらに官能化され得る）を得る。ＦＭＯＣを除去し、そしてカルボニル含有化合物で還元アルキル化した後、酸で処理してポリマー性樹脂由来の化合物を除去して、化合物１０を得る。

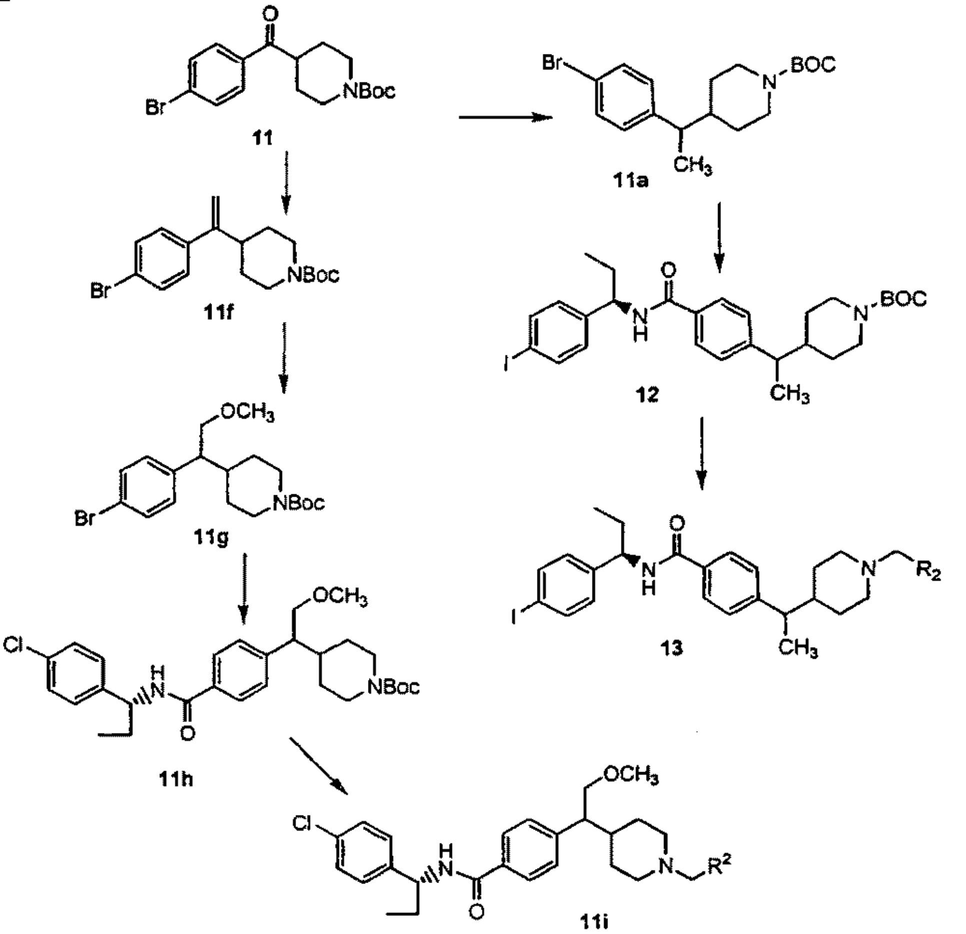
【００３５】

あるいは、式Ｉの化合物を、１１ａのような臭化アリールをアルキルリチウム試薬と反応させた後、アリールイソシアネートを添加して、スキーム３に示すように調製する。続いて、酸での処理によって化合物１２からＢＯＣ基を除去し、次いで、アルキル化または還元アルキル化によってR^2基を導入して、１３のような化合物を得る。さらに、１１はまた、スキーム３に示すように、１１ｉのような化合物として合成され得る。

【００３６】

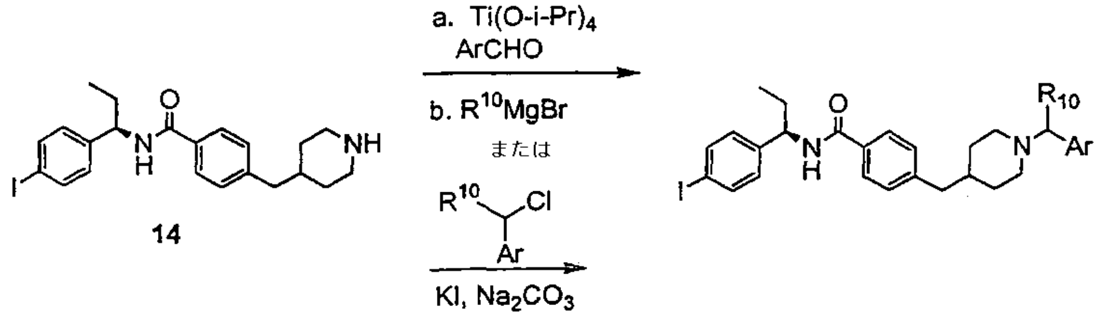
【化１５】

スキーム３：



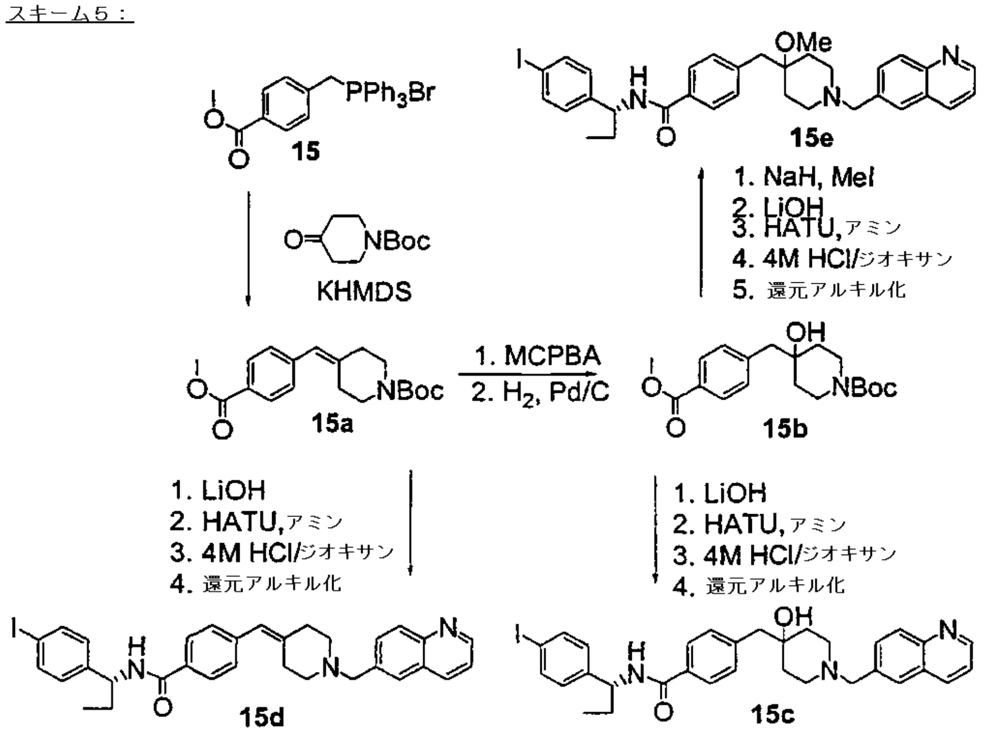
R^{10}がアルキルである化合物は、以下の手順によって調製され得る：
【００３７】
【化１６】

スキーム４：



さらなる式Ｉの化合物は、スキーム５（特定の化合物を示すが、この手順は、式Ｉの範囲内の他の化合物を生成するために改変され得る）に示す経路に従って調製される：
【００３８】
【化１７】

スキーム５：



ＷがＲ[1]－ＣＲ[3]Ｒ[12]ＮＲ[4]Ｃ（Ｏ）－であり、かつＲ[1]がビフェニルである式Ｉの化合物は、Ｓｕｚｕｋｉカップリング反応によって調製され得る：

【００３９】

【化１８】

Ａｒｇｏｐｏｒｅ－ＭＢ－ＣＨＯ樹脂上のヨードフェニルアナログを、フェニルボロン酸、K_2CO_3、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2および１－メチル－２－ピロリジノンで処理する。この樹脂を洗浄し、次いで１０％のＴＦＡ／CH_2Cl_2を用いて切断する。

【００４０】

開始物質を、公知の方法および／または調製に記載される方法によって調製する。

【００４１】

式Ｉの化合物は、摂食障害（例えば、肥満、過食症、および糖尿病）を処置するための薬学的な活性と関連しているＭＣＨレセプターアンタゴナイズ活性を示す。

【００４２】

式Ｉの化合物は、ＭＣＨレセプターアンタゴニスト活性を実証するように設計された試験手順において、薬理的な活性を示す。この化合物は、薬学的に治療的な用量では無毒である。以下は、この試験手順の説明である。

【００４３】

（ＭＣＨレセプター結合アッセイ）

ＭＣＨレセプターを発現するＣＨＯ細胞に由来する膜を、５ｍＭのＨＥＰＥＳと共に４℃で１５分間、細胞を溶解することによって調製した。細胞溶解物を遠心分離（１２．５０００×ｇ、１５分）し、そしてこのペレットを５ｍＭのＨＥＰＥＳ中に再懸濁させた。９６ウェルの各プレート（Ｍｉｃｒｏｌｉｔｅ，Ｄｙｎｅｘ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）に対して、１ｍｇの細胞膜を、容積１０ｍｌの結合緩衝液（２５ｍＭのＨＥＰＥＳ、１０ｍＭのＭｇCl_2、１０ｍＭのＮａＣｌ、５ｍＭのＭｎCl_2、０．１％のＢＳＡ）中で、１０ｍｇのコムギ胚芽凝集素ＳＰＡビーズ（Ａｍｅｒｓｈａｍ）とともに、４℃で５分間インキュベートした。この膜／ビード混合物を遠心分離（１５００×ｇ、３．５分）し、上清を吸引し、そして１０ｍｌの結合緩衝液中にこのペレットを再懸濁した。次いで、

この遠心分離、吸引および再懸濁を繰り返した。次いで、この膜／ビード混合物（１００ｌ）を、５０ｌの５００ｐＭ［^{125}Ｉ］－ＭＣＨ（ＮＥＮ）および５０ｍｌの適切な濃度（４×所望の最終濃度）の化合物を含む、９６ウェルのプレートに添加した。１ＭのＭＣＨを結合反応に含むことによって、非特異的な結合を決定した。この結合反応物を、室温で２時間インキュベートした。次いで、ＴＯＰＣＯＵＮＴマイクロプレートシンチレーションカウンター（Ｐａｃｋａｒｄ）において、プレートを分析した。データを分析し、そしてＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｍを用いてＫｉ値を決定した。

【００４４】

本発明の化合物に対して、約３ｎＭ～約１５００ｎＭのＭＣＨレセプター結合活性の範囲を観察した。本発明の化合物は、好ましくは、約３ｎＭ～約５００ｎＭの、より好ましくは、約３～約２００ｎＭの、そして最も好ましくは、約３～約８０ｎＭの範囲の結合活性を有する。

【００４５】

本発明に記載される化合物に由来する薬学的な組成物を調製するための、不活性な薬学的に受容可能なキャリアは、固体または液体のどちらかであり得る。固体形態調製物としては、粉末、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシェ剤および坐剤が挙げられる。この粉末および錠剤は、約５～約９５％活性な成分によって構成され得る。適切な固体キャリアは、当該分野において公知である（例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、糖またはラクトース）。錠剤、粉末、カシェ剤およびカプセルは、経口投与に適切な固体投薬形態として用いられ得る。薬学的に受容可能なキャリアおよび種々の組成物の製造方法の例は、Ａ．Ｇｅｎｎａｒｏ（編）、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１８版、（１９９０）、Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏ．、Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａにおいて見出され得る。

【００４６】

液体形態調製物としては、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。例として、非経口注射のための、あるいは、経口溶液、懸濁液、乳濁液のための甘味料および乳白剤の添加のための、水または水－プロピレングリコール溶液が言及され得る。液体形態調製物はまた、鼻腔内投与のための溶液を含みうる。

【００４７】

吸入に適するエアロゾル調製物としては、溶液および粉末形態の固体が挙げられ得、これらは、不活性圧縮気体（例えば、窒素）のような薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせられ得る。

【００４８】

使用の直前に、経口投与または非経口投与のどちらかのための液体形態調製物に変換されることを意図する固体形態調製物もまた、挙げられる。このような液体形態としては、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。

【００４９】

本発明の化合物はまた、経皮的に送達可能であり得る。この経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび／または乳濁液の形態をとり得、そして、この目的のために、当該分野において従来的なマトリックス型またはリザーバー型の経皮パッチに含まれ得る。

【００５０】

好ましくは、この化合物は経口的に投与される。

【００５１】

好ましくは、この薬学的な調製物は、単位用量形態にある。このような形態において、この調製物は、適切な量（例えば、所望の目的を達成するための有効量）の活性成分を含む、適切にサイズ決定された単位用量に細分される。

【００５２】

調製物の単位用量中の活性化合物の量は、特定の用途に従って、約１ｍｇ～約１００ｍｇ、好ましくは約１ｍｇ～約５０ｍｇ、より好ましくは約１ｍｇ～約２５ｍｇで変動するか

または調節される。

【００５３】

用いられる実際の投薬量は、患者の要件および処置される状態の重症度に依存して、変動し得る。特定の状態に対する適切な投薬レジメンの決定は、当該分野の技術内である。便宜上、１日の総投薬量は、要求されるように、その日の間、分割され得、そして分量ごとに投与され得る。

【００５４】

本発明の化合物および／または薬学的に受容可能なそれらの塩の投与の量ならびに頻度は、患者の年齢、状態およびサイズならびに処置される症状の重症度を考慮して、担当臨床医の判断に従って調節される。経口投与に対して代表的に推奨される、１日の投薬量レジメンの範囲は、２～４の分割された用量で、約１ｍｇ／日～約３００ｍｇ／日、好ましくは１ｍｇ／日～５０ｍｇ／日に及び得る。

【００５５】

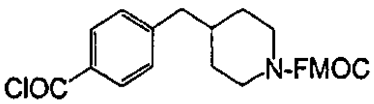
本明細書中に開示される本発明は、以下の調製および実施例（これらは、本開示の範囲を限定すると解釈されてはならない）によって例示される。代替的な機構経路および類似の構造物は、当業者に明白であり得る。以下の用語は短縮される：室温（ｒｔ）；酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）；テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）；ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）；ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）；およびジクロロエタン（ＥＤＣ）。

【００５６】

（調製１）

【００５７】

【化１９】



上記のスキーム１を参照のこと。

【００５８】

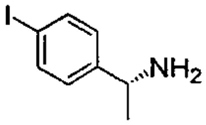
開始物質１（１ｇ）と９－ＢＢＮ（１０．２ｍｌの、０．５ＭのＴＨＦ溶液）と混合し、N_2雰囲気下に配置し、加熱して１時間還流させる。冷却した溶液に、メチル４－ブロモベンゾエート（１．０９ｇ）、K_2CO_3（０．８４ｇ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（０．２１ｇ）、Ph_3As（０．１５５ｇ）、ＤＭＦ（７ｍｌ）および水（１．１ｍｌ）を添加し、そして６５℃で３時間加熱する。この反応混合物を氷水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ中に抽出し、そして有機層をフラッシュクロマトグラフィー（Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ（９０：１０））によって精製し、化合物２（１．１ｇ）を得る。化合物２（１．１ｇ）を、CH_3OH（２０ｍｌ）中に溶解し、そしてＬｉＯＨ（０．２ｇ）および水（７．５ｍｌ）を添加する。加熱して１時間還流させた後、この反応混合物を冷却し、真空下でCH_3OHを除去して、そしてこの混合物をＨＣｌで酸性化する。固形物を濾過によって収集し、真空中で乾燥させ、そしてジオキサン（３５ｍｌ）中の４ＭのＨＣｌ中に溶解し、１．５時間攪拌する。エーテルを添加し、固形物（０．６７ｇ）を濾過によって収集する。この固形物（０．６６ｇ）を、水（１２０ｍｌ）およびジオキサン（４０ｍｌ）中のNa_2CO_3（０．６ｇ）の溶液に添加した後、ＦＭＯＣ－ＯＳｕｃ（０．８７ｇ）およびジオキサン（１０ｍｌ）から調製された溶液を０℃で滴下する。ｒｔで２時間後、真空下でジオキサンを除去し、そしてこの混合物を、ＨＣｌで酸性化する。固形物を濾過によって収集し、そして真空中で乾燥させる（０．９３ｇ、ＬＣＭＳ　４４２．１［Ｍ＋Ｈ］）。残渣を、CH_2Cl_2中の塩化オキサリルで処理し、表題の化合物を得る。

【００５９】

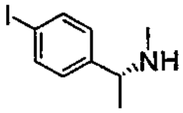
（調製２）

【００６０】

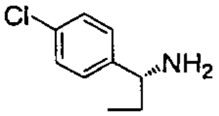
【化２０】

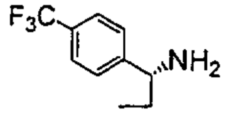


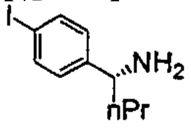
（工程１）
（Ｒ）－α－メチルベンジルアミン（７．０ｇ、５７．８ｍｍｏｌ、１当量）／１０ｍｌ　ＥＤＣの溶液に、ＥＤＣ（１０ｍｌ）中の無水トリフルオロ酢酸（１０ｍｌ、１．２２当量）を、３０℃以下で添加した。この混合物を１．５時間攪拌し、次いで、０℃まで冷却した。ヨウ素（７．０ｇ、０．４８当量）を添加した後、ビス（トリフルオロアセトキシ）ヨードベンゼン（１２．６ｇ、０．５当量）を添加した。この混合物を終夜攪拌し、そして１０％の$Na_2S_2O_3$（１３０ｍｌ）でクエンチした。１３０ｍｌのCH_2Cl_2を添加し、そして有機層を飽和$NaHCO_3$で洗浄した。Na_2CO_3で乾燥し、そしてCH_2Cl_2を除去した後、加熱して固形物をエーテル（５０ｍｌ）中に溶解し、その後、ヘキサン（１５０ｍｌ）を添加した。白色固形物を沈殿させ、そしてこの混合物を２時間さらに攪拌した。濾過によって白色結晶を得、この結晶をヘキサン（３０ｍｌ×２）で洗浄し、そして空気乾燥した。９．２ｇの所望の生成物を、収率４６％で得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ　１．６（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝７．３Ｈｚ）、５．０８（ｍ、１Ｈ）、６．４０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．０５（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．３Ｈｚ）、７．７０（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．３Ｈｚ）。
【００６１】
（工程２）
工程１の生成物（１ｇ、２．９１ｍｍｏｌ、１当量）を、CH_3OH（３５ｍｌ）、水（１０ｍｌ）および２ＮのＮａＯＨ（６ｍｌ）に溶解した。この溶液を終夜攪拌し、そしてＴＬＣは完全な転換を示した。溶媒を除去し、そしてCH_2Cl_2で数回抽出し、無色の油状物として所望の生成物を得た（０．６９ｇ、収率９６％）。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ　１．２２（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝６．５Ｈｚ）、１．４０（ｓ、２Ｈ）、３．９８（ｑ、１Ｈ、Ｊ＝６．６Ｈｚ）、７．００（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．３Ｈｚ）、７．５８（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．３Ｈｚ）。^{13}ＣＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ　２７．１２、５１．９８、９３．０９、１２８．９２、１３８．３６、１４８．３８。$C_8H_{11}IN$（Ｍ＋１）に対するＨＲＭＳ　計算値：２４７．９９３６；実測値：２４７．９９３６。
【００６２】
（調製３）
【００６３】
【化２１】



調製２、工程１の生成物（１ｇ、２．９２ｍｍｏｌ、１当量）／１０ｍｌ　ＴＨＦの溶液に、N_2下で０℃で、ＫＨＭＤＳ（トルエン中０．５Ｍ、７ｍｌ、１．２当量）を滴下した。２０分後、CH_3I（０．３６ｍｌ、２当量）を添加し、そしてこの混合物を終夜攪拌した。ワークアップおよびフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン、１：１０）の後、１ｇの所望の生成物を得た。２：１の回転異性体が観察され、主要なものは以下のように報告された：^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ　１．５８（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝６．６Ｈｚ）、２．８０（ｓ、３Ｈ）、５．９０（ｑ、１Ｈ、Ｊ＝６．６Ｈｚ）、７．００（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．３Ｈｚ）、７．７５（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．３Ｈｚ）。
【００６４】
上記の生成物を、ＮａＯＨ／CH_3OH中で加水分解して、収率８５％でアミンを得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ　１．３０（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝６．６Ｈｚ）、１．４０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、２．３０（ｓ、３Ｈ）、３．６０（ｑ、１Ｈ、Ｊ＝６．６Ｈｚ）、７．０５（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．３Ｈｚ）、７．６１（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．３Ｈｚ）。

【００６５】
（調製４）
【００６６】
【化２２】


Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．（１９９３），５８，２８８０～２８８８に従って、４’－クロロプロピロフェノンを（Ｓ）－４－クロロ－α－エチルベンジルアルコールへと還元した（＞９５％ｅｅ（対応するモッシャーエステル（Ｍｏｓｈｅｒ’ｓ　ｅｓｔｅｒ）のＮＭＲによる））。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ　０．９８（ｔ、３Ｈ、Ｊ＝７．４Ｈｚ）、１．６０～１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．８０～２．００（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、４．５８（ｔ、１Ｈ、Ｊ＝６．７Ｈｚ）、７．２２（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．４Ｈｚ）、７．３８（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．４Ｈｚ）
次いで、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．（１９９３），５８，２８８０～２８８８に従って、この（Ｓ）－４－クロロ－α－エチルベンジルアルコールを、対応する（Ｒ）－アジドに変換した。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ　０．９８（ｔ、３Ｈ、Ｊ＝７．４Ｈｚ）、１．７０～１．８５（ｍ、２Ｈ）、４．３５（ｔ、１Ｈ、Ｊ＝６．７Ｈｚ）、７．２２（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．４Ｈｚ）、７．３８（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．４Ｈｚ）。
【００６７】
このアジドを、文献（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（１９９７），２７５５～６１）の手順で、トリフェニルホスフィンによってアミンへと還元した。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ　０．９８（ｔ、３Ｈ、Ｊ＝７．３Ｈｚ）、１．６０（ｍ、２Ｈ）、３．７５（ｍ、１Ｈ）、７．２０（ｍ、４Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ　１２．０８、３３．６４、５８．３５、１２８．８３、１２９．４３、１３２．９７、１３３．３３。
【００６８】
（調製５）
【００６９】
【化２３】


（Ｒ）－α－エチル－４－トリフロロメチルベンジルアミンを、上記の手順に類似する方法によって調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ０．９０（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），１．６０－１．７８（ｍ，２Ｈ），２．００－２．１８（ｂｒ　ｓ），３．９０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．４１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）７．６０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）。
【００７０】
（調製６）
【００７１】
【化２４】


表題化合物を、上記した手順と類似する手順によって、調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ０．９９（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．２０－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．７０（ｍ，４Ｈ），３．９２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．１０（ｄ

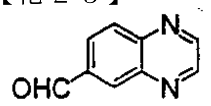
，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．６０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）。

【００７２】

（調製７）

【００７３】

【化２５】



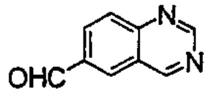
６－メチルキノキサリンを、Ｃｈｅｍ．Ａｂｓｔｒ．（１９４５）、３９、４０７７～４０７８に従って、SeO_2によって、＞８０％の収率において、６－ホルミルキノキサリンに酸化した。^{1}ＨＮＭＲ （$CDCl_3$）：δ８．２０（ｍ，２Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），１０．２２（ｓ，１Ｈ）。

【００７４】

（調製８）

【００７５】

【化２６】



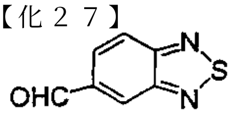
６－メチルキナゾリン（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（１９６２）５６１に従って４－ヒドロキシ－６－メチルキナゾリンから調製した）を、SeO_2によって、１０％の収率において、６－ホルミルキナゾリンに酸化した。^{1}ＨＮＭＲ （$CDCl_3$）：δ８．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．４０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．４５（ｓ，１Ｈ），９．４０（ｓ，１Ｈ），９．５０（ｓ，１Ｈ），１０．２０（ｓ，１Ｈ）。

【００７６】

（調製９）

【００７７】

【化２７】



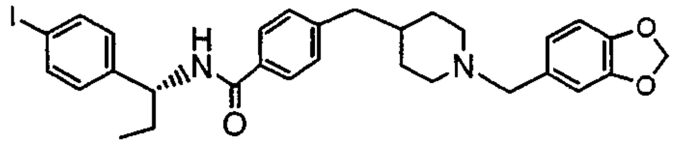
５－メチル－２，１，３－ベンゾサイアジアゾールを、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（１９９３）、２８、１４１の手順に従って、対応するアルデヒドに変換した。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCL_3$）：δ８．１０（ｓ，２Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），１０．２０（ｓ，１Ｈ）。

【００７８】

（実施例１）

【００７９】

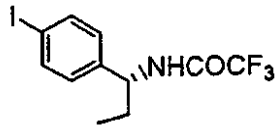
【化２８】



（工程１）

【００８０】

【化２９】



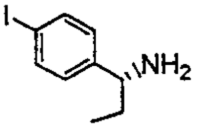
０℃、ＥＤＣ（３０ｍｌ）中の（Ｒ）－α－エチルベンジルアミン（１９．８ｇ、１４６．７ｍｍｏｌ、１等量）に、トリフロロ無水酢酸（２５．３ｍｌ、１．２２等量）を滴下した。氷浴から取り出し、混合物を１．５時間攪拌した。次いで、粗製物を０℃に冷却し、続いて、Ｉ$_2$（１７．９ｇ、０．４８等量）およびビス（トリフロロアセトキシ）ヨードベンゼン（３２．１ｇ、０．５１等量）を添加した。黒紫色の混合物がわずかに黄色になるまで、この混合物を１８時間攪拌した。１０％Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$（３３０ｍｌ）およびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３３０ｍｌ）を添加し、そして、０．５時間、０℃にて攪拌した。分離後、水層のｐＨが９となるまで、有機層を飽和ＮａＨＣＯ$_3$を用いて洗浄した。ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$を用いたさらなる抽出後、有機層を合わせて、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$で乾燥させた。溶媒の除去により、白色固体を提供し、これをＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３００ｍｌ）中に再溶解させた。この溶液を、１リットルのヘキサンを用いて処理し、白色固体を沈澱させた。ろ過ならびにヘキサンおよびエーテルを用いた洗浄後、白色固体として２６．５ｇの所望された生成物を、５０％の収率で得た。

【００８１】

（工程２）

【００８２】

【化３０】



工程１の生成物（２５ｇ）をＣＨ$_3$ＯＨ（２００ｍｌ）に溶解し、０℃にて３Ｎ　ＮａＯＨ（１００ｍｌ）で処理し、そして、一晩かけて、室温まで徐々に暖めた。溶媒を除去し、溶液をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$を用いて抽出し、続いてＮａ$_2$ＣＯ$_3$を用いて乾燥させた。溶媒の除去後、１４ｇの所望された生成物を、７７％の収率で得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ０．８２（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．４６（ｓ，２Ｈ），１．６０（ｍ，２Ｈ），３．７８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），７．０５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．６０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）。^{13}ＣＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ１２．１４，３３．６０，５８．４６，９３．１０，１２９．５６，１３８．３５，１４６．９９。Ｃ$_9$Ｈ$_{13}$ＩＮ（Ｍ＋１）についてのＨＲＭＳ計算値：２６２．００９３；実測値：２６２．００９２。元素分析：Ｃ、Ｈ、Ｎ。Ｎ：計算値５．３６；実測値４．６０。

【００８３】

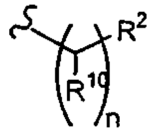
（工程３）

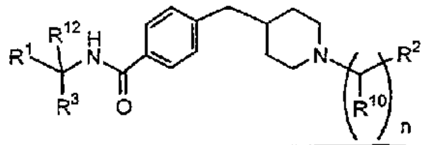
ＥＤＣ（４０ｍｌ）中のアルゴポア（Ａｒｇｏｐｏｒｅ）アルデヒド樹脂（Ａｒｇｏｎａｕｔ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｓａｎ　Ｃａｒｌｏｓ，ＣＡ）（１０ｇ、０．７６ｍｍｏｌ／ｇ）を、工程２の生成物（７．９３ｇ、４等量）とともに１５分間攪拌し、続いて、ＮａＢ（ＯＡｃ）$_3$Ｈ（６ｇ、４等量）を添加した。ＣＨ$_3$ＯＨでクランチする前に、この混合物を２０時間、室温にて、Ｎ$_2$下で攪拌した。このＣＨ$_3$ＯＨを除去し、そして粗製物を、０．５時間、２Ｎ　ＮＨ$_3$／ＣＨ$_3$ＯＨを用いて処理した。樹脂をさらに、ＣＨ$_3$ＯＨ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$を用いて洗浄し（各々３回ずつ）、そして、４０℃で一晩、真空下で乾燥させた。

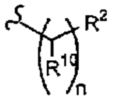
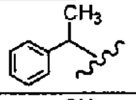
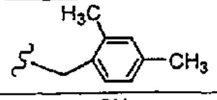
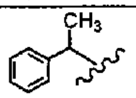
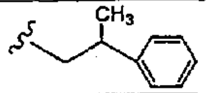
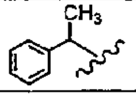
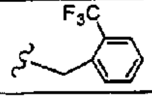
【００８４】

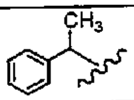
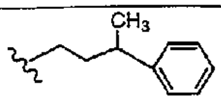
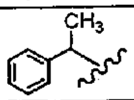
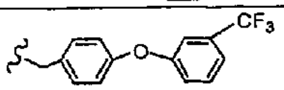
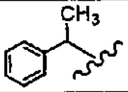
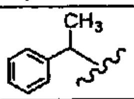
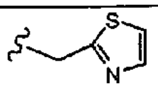
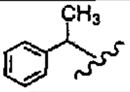
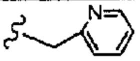
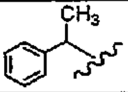
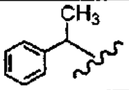
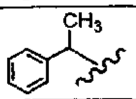
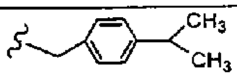
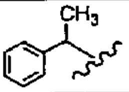
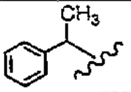
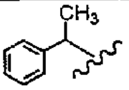
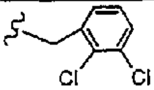
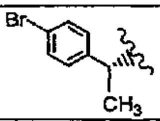
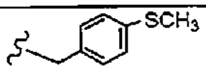
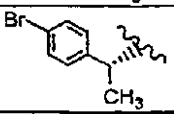
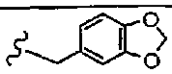
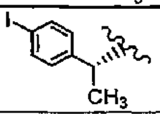
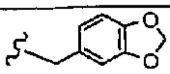
（工程４）

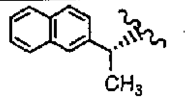
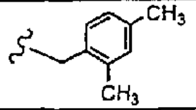
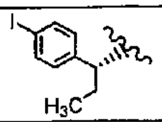
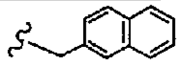
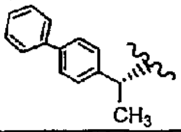
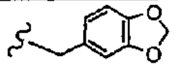
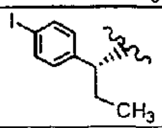
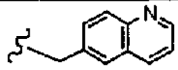
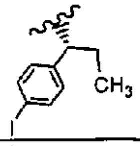
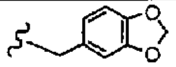
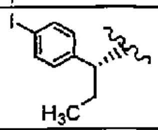
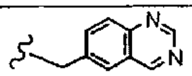
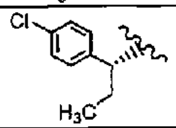
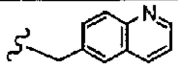
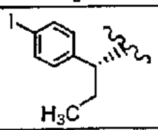
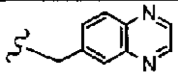
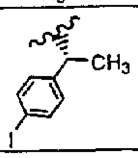
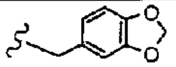
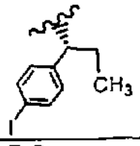
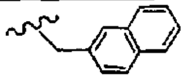
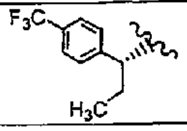
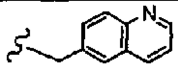
工程３からの樹脂を、１０等量のＤＩＰＥＡおよび調製１の２等量の生成物を用いて、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中で、一晩室温にて処理した。次いで、この樹脂をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$を用いて数回洗浄した。

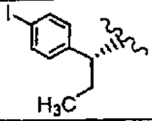
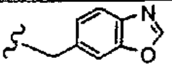
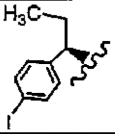
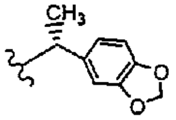
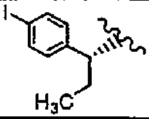
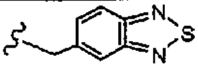
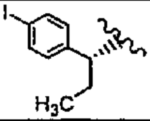
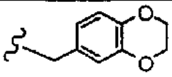
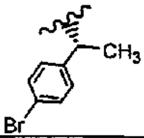
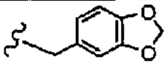
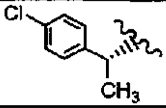
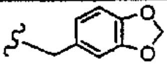
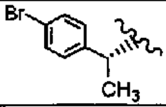
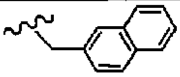
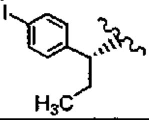
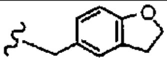
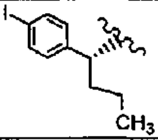
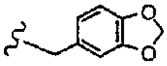
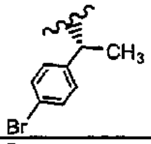
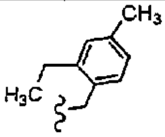
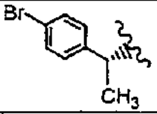
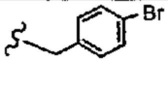
【００８５】
（工程５）
工程４の樹脂を、２０％ピペリジン／ＤＭＦを用いて１時間処理した（２回）。ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$を用いて、次いでＥＤＣを用いて洗浄した後、樹脂を、ＥＤＣ、ピペローナル（１０等量）およびＮａＢ（ＯＡｃ）$_{3}$Ｈ（１０等量）を用いて、Ｎ$_{2}$下で２４時間～４８時間処理した。次いで、この樹脂をＣＨ$_{3}$ＯＨ、２Ｎ　ＮＨ$_{3}$／ＣＨ$_{3}$ＯＨ、ＣＨ$_{3}$ＯＨ、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$を用いて洗浄し（各々３回）、そして、真空下で乾燥させた。最後の切断を、１０％ＴＦＡ／ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$を用いて行った（１時間）。粗製物（ＴＦＡ塩）をクロマトグラフィーで分離し、表題の化合物を与えた（Ｒｆ＝０．４５、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$／ＣＨ$_{3}$ＯＨ／ＮＨ$_{4}$ＯＨ＝９７／３／１）。
【００８６】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ０．９９（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．２２－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．９９（ｍ，４Ｈ），２．５８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），２．８２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），３．４０（ｓ，２Ｈ），５．００（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），５．９０（ｓ，２Ｈ），６．２５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．７０（ｓ，２Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．６５（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ）。Ｃ$_{30}$Ｈ$_{33}$ＩＮ$_{2}$Ｏ$_{3}$のＭＳ：５９７（Ｍ＋１）$^{+}$。Ｔｒ＝６．７分。（勾配Ａ（ＣＨ$_{3}$ＣＮ）／Ｂ（０．１％ＴＦＡを含む水）：５％　Ａ／Ｂから９５％　Ａ／Ｂまで、１０分間）。
【００８７】
適切なアミンおよびアルデヒドを用いた類似の手順を使用して、以下の式Ｉの化合物を調製した。ここで、Ｒ^{1}－ＣＲ^{12}Ｒ^{3}および
【００８８】
【化３１】


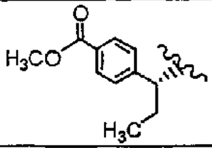
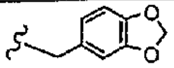
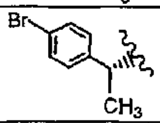
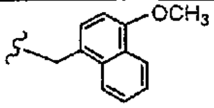
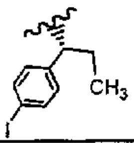
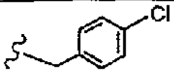
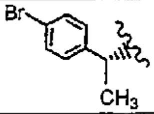
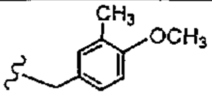
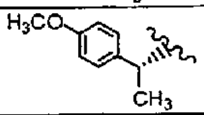
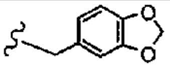
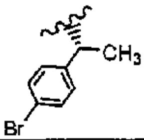
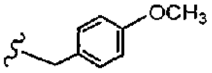
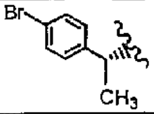
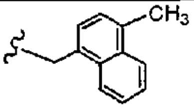
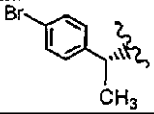
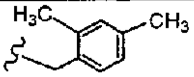
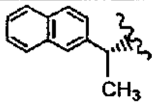
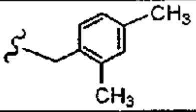
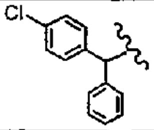
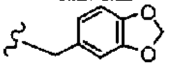
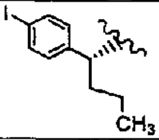
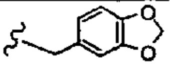
は、以下の表１中で定義されるとおりである。
【００８９】
【表１】


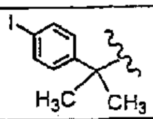
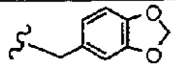
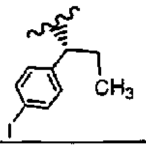
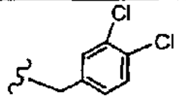
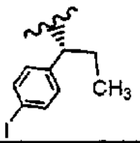
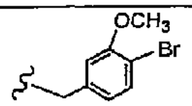
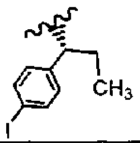
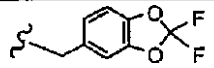
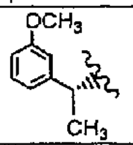
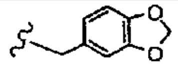
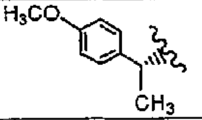
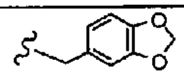
実施例	R^1-$CR^{12}R^3$-		R_t (分)	実測質量値
1-1			6.06	441.1
1-2			5.96	441.1
1-3			5.96	481.1

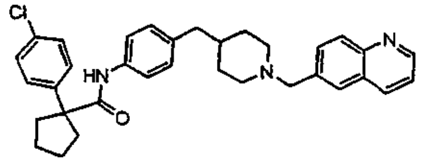
1-4			6.21	455.1
1-5			7.06	573.1
1-6			5.86	447.1
1-7			4.91	420.1
1-8			5.01	414.1
1-9			4.26	414.1
1-10			4.36	414.1
1-11			6.41	455.1
1-12			5.96	493.1
1-13			6.16	481.1
1-14			6.01	481.1
1-15			4.66	537
1-16			6.71	537
1-17			4.51	583

1-18			7.31	491
1-19			8.46	603
1-20			4.86	533
1-21			5.06	604.1
1-22			5.,36	597.1
1-23			4.91	605.1
1-24			7.16	512.1
1-25			5.21	605.1
1-26			4.51	583.1
1-27			8.46	603.1
1-28			7.46	546

1-29			5.16	594
1-30			5.01	611
1-31			5.31	611.1
1-32			8.61	611.1
1-33			6.66	535.1
1-34			4.91	491
1-35			4.71	541
1-36			4.31	595
1-37			5.36	611
1-38			7.21	519
1-39			4.51	571

1-40			7.26	529
1-41			4.71	571
1-42			8.26	587
1-43			4.66	535.1
1-44			4.61	487
1-45			6.81	521.1
1-46			4.86	555
1-47			4.65	519
1-48			7.31	491
1-49			5.31	553
1-50			5.36	611

1-51			5.21	597
1-52			8.51	621
1-53			8.11	663
1-54			8.41	633
1-55			4.85	487
1-56			4.82	487

（実施例２）
【００９０】
【化３２】


（工程１）
酸４（４．４２ｇ、０．０１ｍｏｌ）を、蒸留ブタノール（３０ｍｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．６６ｍｌ、０．００９５ｍｏｌ）中に懸濁し、そして、ジフェニルホスホリルアジド（２．１６ｍｌ、０．０１ｍｏｌ）を、$Ｎ_2$下で添加し、そして、この混合物を、一晩還流させた。ｔ－ブタノールを、回転エバポレーションによって除去し、そして、濃縮した残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し（１０％$ＣＨ_2Ｃｌ_2$を含むＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１：３））、化合物５（１．６５ｍｇ）を得た。
【００９１】
（工程２）
化合物５（２．８５ｇ）をジオキサン中の４Ｎ　ＨＣｌに溶解し、そして、一晩撹拌し、そして濃縮した。残渣を１Ｎ　ＨＣｌに溶解し、エーテルを用いて抽出し、そして、ＨＣｌ層を飽和$ＮａＨＣＯ_3$溶液を用いてｐＨ９に塩基性化し、そして、$ＣＨ_2Ｃｌ_2$を用いて、２回抽出した。合わせた$ＣＨ_2Ｃｌ_2$層を、ブラインを用いて洗浄し、そして、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、６を得た（１．６７ｍｇ）。
【００９２】
（工程３）
Ａｒｇｏｐｏｒｅ－ＭＢ－ＣＨＯ樹脂（５．０ｇ、０．７６ｍｍｏｌ／ｇ）をＥＤＣ（４０ｍｌ）中に懸濁し、アミン６（１．６７ｇ、４．０５ｍｍｏｌ）および$ＮａＢＨ（ＯＡｃ）_3$（４．２４ｇ、２０．２５ｍｍｏｌ）を添加し、そして、７０時間振盪した。ＣＨ

$_3$ＯＨを添加し、この反応物を３０分間撹拌し、次いで、樹脂を２Ｎ　ＮＨ$_3$／ＣＨ$_3$ＯＨ（２×）、ＣＨ$_3$ＯＨ（２×）、ＴＨＦ（２×）およびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２×）を用いて洗浄し、そして、真空下で乾燥させて、樹脂７を得た。

【００９３】

（工程４）

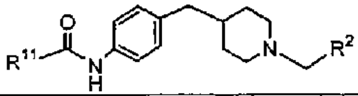
樹脂７（７０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ／ｇ）を、無水ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中に懸濁し、次いで、無水ピリジン（０．０４５ｍｌ、０．５３２ｍｍｏｌ）を添加し、そして混合し、続いて、１－（４－クロロフェニル）１－塩化シクロペンタンカルボニル（６５ｍｇ、０．２６６ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を一晩振盪し、次いで、ＣＨ$_3$ＯＨ（２×）、ＴＨＦ（２×）、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２×）を用いて洗浄し、そして、真空で乾燥させ、アミドに結合された樹脂を得た。この樹脂を、ＤＭＦ中の２０％ピペリジンを用いて処理し（各々２０分、３回）、次いでＴＨＦ（２×）、ＣＨ$_3$ＯＨ（２×）、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２×）を用いて洗浄し、そして乾燥させた。この結果生じた樹脂を、ＥＤＣ中に懸濁し、６－キノリンカルボキシアルデヒド（１６７ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１１２．８ｍｇ、０．５３２ｍｍｏｌ）を添加し、そして、混合物を７０時間振盪した。樹脂をＴＨＦ（２×）、ＣＨ$_3$ＯＨ（２×）、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２×）を用いて洗浄し、そして、４０％　ＴＦＡ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$を用いて３０分間処理した。混合物をろ過し、そして、揮発性成分をエバポレートし、表題の化合物を得た。ＬＣＭＳ　Ｒｔ　７．６９分、実測質量値５３８．１（Ｍ＋Ｈ）。

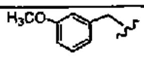
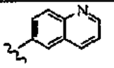
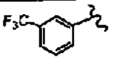
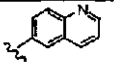
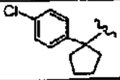
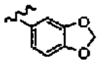
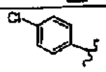
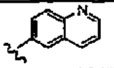
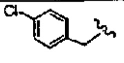
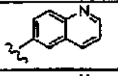
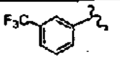
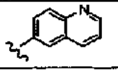
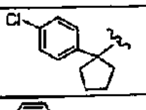
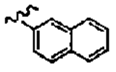
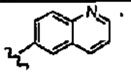
【００９４】

適切な酸塩化物およびアルデヒドを用いた同じ手順を使用して、表２中の以下の化合物を得た。

【００９５】

【表２】

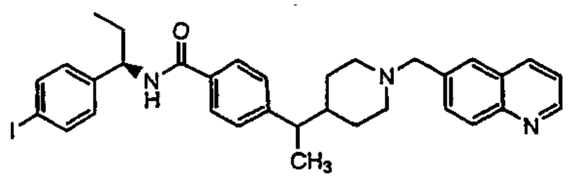


実測値	R11	R2	Rt (分)	実測質量値
2-1			6.54	480.1
2-2			7.21	504.1
2-3			8.76	531.1
2-4			6.89	470.1
2-5			7.21	484.1
2-6			7.51	504.1
2-7			9.09	537.1
2-8			7.29	476.1

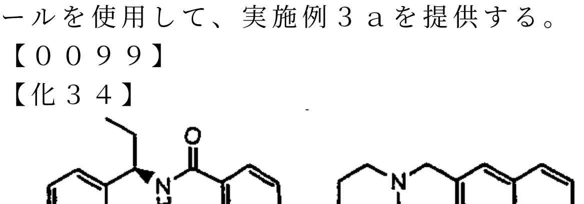
（実施例３）

【００９６】

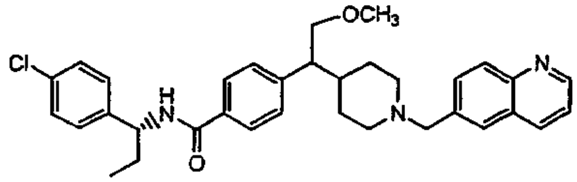
【化３３】



（工程１）
－７８℃にてＴＨＦ（２０ｍｌ）中の１１（４ｍｇ）の撹拌溶液に、CH_3ＭｇＢｒ（ＴＨＦ中で１１ｍｌの3M溶液）を添加する。３０分後、室温まで暖めて、次いで、反応混合物を１時間還流温度にて加熱し、そして飽和NH_4ＣｌとＥｔＯＡｃとの間で分配した。有機層を１Ｎ　ＨＣｌおよびH_2Ｏを用いて洗浄し、ＭｇSO_4で乾燥させ、そして、濃縮し乾燥させた。残渣（２．２ｇ）をCH_2Cl_2（３０ｍｌ）に溶解し、トリエチルシラン（１５ｍｌ）およびＴＦＡ（１５ｍｌ）を添加した。一晩の撹拌後、減圧真空下で反応混合物を濃縮し（１３５℃、２ｍｍＨｇ）、黄色の固体を提供した。この固体（０．９６ｍｇ）をCH_2Cl_2（３０ｍｌ）中に溶解し、（ＢＯＣ）$_2$Ｏ（１．６ｇ）および１Ｎ　ＮａＯＨ（２０ｍｌ）を添加した。２時間後、有機層を分離し、１Ｎ　ＨＣｌを用いて洗浄し、そしてＭｇSO_4で乾燥させた。減圧真空下で混合物を濃縮し（１ｍｍＨｇ、１００℃）、淡黄色オイルとして化合物１１Ａ（１．１４ｇ）提供した。
【００９７】
（工程２）
－７８℃に冷却されたＴＨＦ（１０ｍｌ）中の１１Ａ（０．３７ｍｇ）の溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中で０．６ｍｌの２．５M溶液）を撹拌しながら添加する。３０分後、－７８℃にて、１－（４－ヨードフェニル）－プロピルイソシアネート（実施例１、工程２からのＲ－α－エチル－４－ヨード－ベンジルアミンをトリホスゲンおよびプロトンスポンジと反応させることによって、調製する）の溶液を、添加する。１５分後、NH_4Ｃｌ溶液を添加し、そしてCH_2Cl_2を用いて分配する。CH_2Cl_2層を分離し、そして濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ：Ｈｅｘ（１：３）を使用する分取用ＴＬＣによって精製し、無色のオイル（０．９１ｇ）を得る。このオイルを、CH_2Cl_2（５ｍｌ）中の１０％ＴＦＡを用いて２時間処理し、次いで、濃縮し、乾燥させる。この物質（０．０２６ｇ）の一部をCH_2Cl_2中に懸濁し、６－キノリン－カルボキシアルデヒド（０．０１６ｇ）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（０．０１４ｇ）を添加する。この反応物を一晩撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃを使用する分取用ＴＬＣによって精製し、黄色オイルとして表題の化合物を与える。ＬＣＭＳ　Ｒｔ　５．２６分、実測質量値６１８．１（Ｍ＋Ｈ）。
【００９８】
上記と同じ手順を使用するが、６－キノリン－カルボキシアルデヒドの代わりにピペロナールを使用して、実施例３ａを提供する。
【００９９】
【化３４】



ＬＣＭＳ　Ｒｔ　５．５１分、実測質量値６１１．１（Ｍ＋Ｈ）。
【０１００】
（実施例４）
【０１０１】
【化３５】



（工程１）
－７８℃でＴＨＦ（６５ｍｌ）中のCH_3Ph_3Br（１３．５８ｇ、３８ｍｍｏｌ、２等量）に、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中に2．5M、１５．２ｍｌ、２等量）を滴下した。ケトン１１（７ｇ、１等量）／３０ｍｌ　ＴＨＦ）溶液をアニオン溶液に移す前に、この混合物を０℃まで暖めて、次いで、－７８℃に再冷却した。１５分後、この溶液を室温まで暖めた。１時間後、この反応物を、水によってクエンチした。エーテルを用いて抽出し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン、１：６）によって、透明なオイルとしてオレフィン１１ｆ（６．７ｇ、９７％）を得た。
【０１０２】
^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ１．３０（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．６０（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｍ，２Ｈ），４．２０（，２Ｈ），５．０１（ｓ，１Ｈ），５．２０（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．４１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）。
【０１０３】
（工程２）
１１ｆのヒドロホウ素化を９－ＢＢＮを用いて行い、そしてアルコールを９７％の収率で得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ１．００（ｍ，１Ｈ），１．１０－１．３８（ｍ，４Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．６０－１．８０（ｍ，３Ｈ），２．４０－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．７０（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｍ，２Ｈ），３．９０－４．２０（ｍ，２Ｈ），７．００（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．４０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ）。
【０１０４】
CH_3I（１ｍｌ）を添加する前に、アルコール（０．６３ｇ、１．６４ｍｍｏｌ、１等量）を、ＮａＨ（６０％、０．１３ｇ、２等量）、ｎ－Bu_4NBr（０．２ｇ）とともに、ＴＨＦ（５ｍｌ）中で４０分間、撹拌した。この混合物を、４０℃にて、２時間撹拌した。ＥｔＯＡｃを用いた抽出後、フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン、１：３）によって、メチルエーテル１１ｇ（０．４５ｇ、６９％）を得た。
【０１０５】
^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ０．９９（ｍ，１Ｈ），１．１０－１．３８（ｍ，４Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．６０－１．８０（ｍ，３Ｈ），２．４０－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．７０（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｍ，２Ｈ），３．９０－４．２０（ｍ，２Ｈ），７．００（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．４０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ）。
【０１０６】
（工程３）
１１ｇ（０．４５ｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１等量）をＴＨＦ（６ｍｌ）中に溶解し、そして、N_2下で－７８℃に冷却した。Ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中に2．5M、０．５４ｍｌ、１．２等量）を滴下し、そして５分間撹拌し、次いで、（Ｒ）－α－エチル－４－クロロベンジルイソシアネート（０．２６ｇ、１．２等量）［１０ｍｌのCH_2Cl_2中で、ジホスゲン（０．８５ｍｌ、１．２等量）およびプロトンスポンジ（２．５３ｇ、２等量）を用いて処理することによって、アミン（１ｇ、５．９０ｍｍｏｌ、１等量）から調製した］を添加した。３０分後、粗製物を、１Ｍ　ＨＣｌおよび１Ｍ　ＮａＯＨを用いて洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン、１：５）によって、０．９ｇの無色液体を提供し、これを直ちに使用した。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ１．

００（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．８０（ｍ，２Ｈ），４．５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．２０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．３０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）。この粗製物を、－７８℃にて１時間攪拌し、そして、さらに１時間で室温まで暖めた。水を用いたクエンチおよび抽出後、フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン、１：３）によって、１１ｈ（０．４０ｇ、６９％）を提供した。

【０１０７】

^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．００（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）、１．１０－１．２５（ｍ，２Ｈ）、１．４０（ｓ，９Ｈ）、１．６０－１．９０（ｍ，４Ｈ）、２．４０－２．６５（ｍ，３Ｈ）、３．２２（ｓ，３Ｈ）、３．４０（ｍ．２Ｈ）、３．８０－４．２０（ｍ，２Ｈ）、５．００（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）、６．６０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）、７．２０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）、７．２５（ｓ，４Ｈ）、７．７０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）。

^{13}ＣＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ　１２．１２、２９．６４、３０．２８、３１．３４、３１．５９、３９．５３、５２．４３、５５．９１、６０．１５、７５．１１、８０．４４、１２８．０１、１２９．０６、１２９．６２、１２９．６９、１３３．６６、１３３．８８、１４１．９０、１４７．５０、１５５．６３、１６７．６８。$C_{29}H_{40}ClN_2O_4$（Ｍ＋１）についてのＨＲＭＳ　計算値：２６２．００９３；実測値：２６２．００９２。

【０１０８】

（工程４）

１１ｈ（８７ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ、１等量）を、CH_2Cl_2（０．５ｍｌ）中に溶解し、４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（３ｍｌ）を用いて、２４時間、処理した。溶媒を除去し、そして、粗製物を、飽和$NaHCO_3$を用いて塩基化した。ＥｔＯＡｃを用いた抽出によって、８０ｍｇの粗製物を提供し、この粗製物を、５ｍｌのCH_2Cl_2中で、６－ホルミルキノリン（８０ｍｇ、３等量）および$NaBH(OAc)_3$（１０７ｍｇ、３等量）を用いて、２４時間処理した。粗製物を飽和Na_2CO_3を用いて洗浄し、続いて、CH_2Cl_2を用いて抽出した。フラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：CH_3OH：NH_4OH、９８：２：１）によって、６０ｍｇの所望される生成物１１ｉを、提供した。

【０１０９】

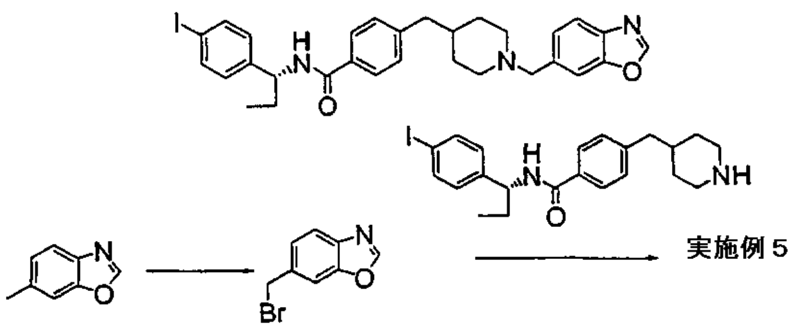
^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ０．９９（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１．２０（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｍ，１Ｈ），１．６０（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｍ，４Ｈ），２．０２（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｍ，１Ｈ），２．８０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ），２．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ），３．２０（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｓ，２Ｈ），５．００（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），６．５８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．２０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．２２（ｍ，３Ｈ），７．３８（ｍ，１Ｈ），７．７０（ｍ，４Ｈ），８．００（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），８．１０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．９０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ）。

【０１１０】

（実施例５）

【０１１１】

【化３６】



６－メチルベンゾオキサゾールを、ＣＣｌ$_4$中で、ＮＢＳ（１等量）および触媒的な量のベンゾイルペルオキシドを用いて、１２時間、９０℃にて反応させ、６－ブロモメチルベンゾオキサゾールを得て、これを、フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン＝１：５）によって、精製した。

【０１１２】

^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．６０（ｓ，２Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．１２（ｓ，１Ｈ）。この生成物（４２ｍｇ、１．５等量）を、直ちにＣＨ$_3$ＣＮ（３ｍｌ）中、Ｎ$_2$下で、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$を用いてピペリジン誘導体（６２ｍｇ、１等量）と、一晩、８０℃にて反応させた。ダイレクトクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：ＣＨ$_3$ＯＨ：ＮＨ$_4$ＯＨ、９８：２：１）によって、所望の生成物（８．４ｍｇ）を得た。

【０１１３】

^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ１．００（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．２０－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．７０（ｍ，３Ｈ），１．８０－２．００（ｍ，４Ｈ），２．６０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），２．９０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．６０（ｓ，２Ｈ），５．００（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），６．３８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．０５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．１９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．３０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．７０（ｄｍ，５Ｈ）。

【０１１４】

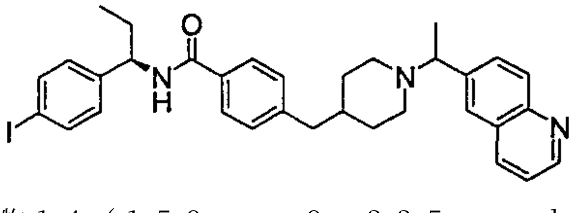
Ｃ$_{30}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_3$Ｏ$_2$（Ｍ＋１）についてのＨＲＭＳ　計算値：５９４．１６１８；実測値：５９４．１６１２。

【０１１５】

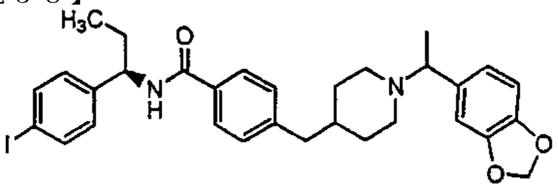
（実施例６）

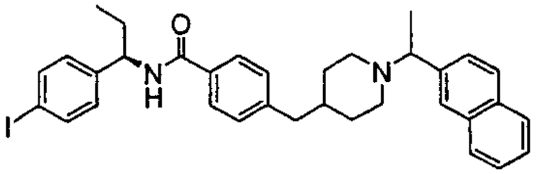
【０１１６】

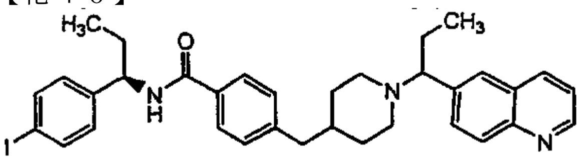
【化３７】



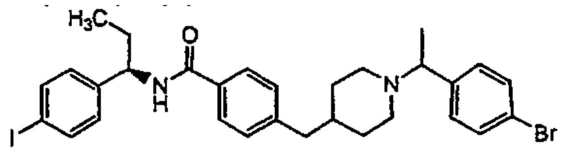
化合物１４（１５０ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ）を、Ｎ$_2$下で、乾燥ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中に溶解し、Ｔｉ（Ｏｉ－Ｐｒ）$_4$（０．１４４ｍｌ、０．４８７ｍｍｏｌ）およびキノリン－６－カルボキサルデヒド（７７ｍｇ、０．４８７ｍｍｏｌ）を添加し、そして、一晩撹拌した。この反応物を、Ｎ$_2$下で、０℃まで冷却し、ＣＨ$_3$ＭｇＢｒ（０．３２５ｍｌの３Ｍ溶液、０．９７５ｍｍｏｌ）を滴下し、ＴＨＦ（１ｍｌ）を添加し、そして、この反応物を、４時間撹拌した。この反応物を、水を用いてクエンチし、そして、ＥｔＯＡｃおよび１Ｎ　ＮａＯＨを添加した。この混合物を、セライトを介してろ過し、有機層を分離し、そして、飽和ＮａＣｌを用いて洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$をで乾燥させ、そして、フラッシュクロマトグラフィー（ＣＨ$_3$ＯＨ（９７／３）中のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／２Ｎ　ＮＨ$_3$を用いて）によって精製し、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　Ｒｔ　７．０６分。実測質量値６１

８．１（Ｍ＋Ｈ）。
【０１１７】
同様の手順であるが、キノリン－６－カルボキサルデヒドの代わりにピペロナールを用いて、実施例６ａを得た。
【０１１８】
【化３８】


ＬＣＭＳ　Ｒｔ　５．０１分、６１１．１実測質量値（Ｍ＋Ｈ）。
【０１１９】
（実施例７）
【０１２０】
【化３９】


１４（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）および１－（２－ナプチル）－クロロエタン（６３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を、４－メチル－２－ペンタノン（３ｍｌ）中に懸濁した。Na_2CO_3（４６６ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ）およびＫＩ（４．０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）を、上記の混合物に添加し、そして、封管を、一晩、８０℃に熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、そして、CH_2Cl_2を用いて洗浄し、このCH_2Cl_2溶液を濃縮し、そして、フラッシュクロマトグラフィー（CH_3OH中のCH_2Cl_2／２Ｎ　NH_3（９７：３）を用いて）によって精製し、表題化合物を得た。ＬＣＭＳ　Ｒｔ　５．５１分、実測質量値６１７．１（Ｍ＋Ｈ）。
【０１２１】
同様の手順であるが、１－（２－ナプチル）－クロロエタンの代わりに、６－（１－［メチルスルホニルオキシ］プロピル）－キノリン（CH_3SO_2ClおよびＤＩＰＥＡと反応させることよって、対応するアルコールから調製した）を使用して、実施例７ａを得た。
【０１２２】
【化４０】


ＬＣＭ　Ｒｔ　５．１６分。６３２．１実測質量値（Ｍ＋Ｈ）。
【０１２３】
同様の手順であるが、１－（２－ナフチル）－クロロエタンの代わりに１－（４－ブロモフェニル）－クロロエタンを使用して、実施例７ｂを得た。
【０１２４】
【化４１】



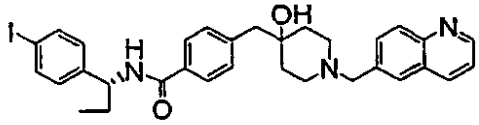
ＬＣＭＳ　Ｒｔ　５．２３分、実測質量値６４７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０１２５】

（実施例８）

【０１２６】

【化４２】



（工程１）

１５（１０．１ｇ、２０．１４ｍｍｏｌ、１等量）／９０ｍｌ無水ＴＨＦに、N_2下で室温にて、ＫＨＭＤＳ（０．５Ｍ、４４ｍｌ、１．１等量）を、添加した。１時間の撹拌後、ケトン（スキーム５参照）（４．８ｇ、１．２等量）を添加し、そして、この混合物を、２４時間、９０℃まで熱した。この反応物を、水を用いてクエンチし、そして、ＥｔＯＡｃを用いて抽出した。有機層を$MgSO_4$を用いて乾燥させ、そして、フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン、１：１０）によって、１５ａを白色固体として得た（４．１５ｇ、６２％収率）。

【０１２７】

^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ１．４０（ｓ，９Ｈ），２．３８（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．００（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）。

【０１２８】

（工程２）

中間体１５ａ（０．９ｇ、２．７２ｍｍｏｌ、１等量）を、室温にて、CH_2Cl_2（１０ｍｌ）中に溶解し、そして、ＭＣＰＢＡ（１．８７ｇ、５０％、２等量）中に、２４時間溶解した。１０％　Na_2SO_3（１０ｍｌ）を添加し、そして、有機層をさらに、$NaHCO_3$を用いて洗浄した。$MgSO_4$を用いて乾燥させた後、溶媒を除去し、そして、残渣をCH_3OH中に再溶解した。Ｐｄ／Ｃ（０．１ｇ）を添加し、この反応をH_2バルーン下で、室温にて３時間実施した。セライトを介したろ過後、フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン、１：１）によって、１５ｂを白色固体として得た（０．５９ｇ、５６％収率）。

【０１２９】

^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ１．３０－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），２．７８（ｓ，２Ｈ），３．００－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），７．２０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．９０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）。^{13}ＣＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ２９．６４，２９．６９，３０．２８，３７．８４，５０．４９，５３．２３，７０．７０，８０．５７，１２９．５２，１３０．４３，１３１．５５，１４２．８３，１５５．６９，１６７．８８。

【０１３０】

$C_{19}H_{28}NO_5$（Ｍ＋１）についてのＨＲＭＳ　計算値：３５０．１９６７；実測値：３５０．１９６８。

【０１３１】

（工程３）

１５ｂ（０．５６ｇ、０．９６８ｍｍｏｌ、１等量）を、ＴＨＦ（２ｍｌ）、CH_3OH

（２ｍｌ）およびH_2O（２ｍｌ）中で、$LiOH\cdot H_2O$（４０ｍｇ）を用いて、２０時間、４０℃にて撹拌した。溶媒を除去し、そして、溶液を濃ＨＣｌを用いて、ｐＨ　１まで処理した。CH_2Cl_2を用いた抽出によって、０．４５ｇの酸を、８４％の収率で得た。

【０１３２】

^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ１．４０－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），２．８０（ｓ，２Ｈ），３．００－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），７．３０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．００（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ）。

【０１３３】

この酸（２１５ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ、１等量）を、１ｍｌのＤＭＦ中で、Ｒ－α－エチル－４－ヨード－ベンジルアミン（９７ｍｇ、１等量）、ＨＡＴＵ（１４２ｍｇ、１等量）、ヒューニッヒの塩基（０．１４ｍｌ、２等量）を用いて混合し、そして、１．５時間撹拌した。粗製物をＥｔＯＡｃを用いて抽出し、そして、$MgSO_4$で乾燥させた。溶媒の除去後、粗製物を、４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（２ｍｌ）を用いて、５時間処理した。溶媒を除去し、そして、飽和Na_2CO_3を用いて塩基化した。CH_2Cl_2を用いて数回抽出した後、次いで、溶媒の除去によって、所望の生成物を提供した。次いで、直ちに、CH_2Cl_2（５ｍｌ）中で、６－ホルミルキノリン（６５ｍｇ、１．１等量）および$NaBH(OAc)_3$（８９ｍｇ、１．１等量）を用いて、３９時間処理した。粗製物を飽和Na_2CO_3を用いて洗浄し、続いて、CH_2Cl_2を用いて抽出した。フラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：CH_3OH：NH_4OH、９８：２：１）によって、３９ｍｇの表題化合物を、２３％の収率で提供した。

【０１３４】

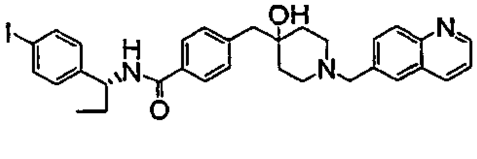
^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ０．９８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），１．３０（ｂｒｓ，１Ｈ），１．５０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ），１．７０－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．８０－２．００（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ），２．６２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ），２．８０（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｓ，２Ｈ），５．００（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），６．３０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．０５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．４０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．２，８．２Ｈｚ），７．６０－７．７７（ｍ，６Ｈ），８．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），８．１０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．９０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．１Ｈｚ）。$C_{32}H_{35}IN_3O_2$（Ｍ＋１）についてのＨＲＭＳ計算値：６２０．１７７４；実測値：６２０．１７６９。

【０１３５】

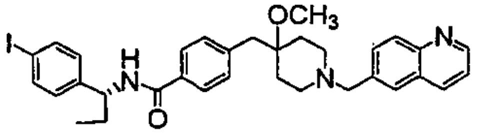
開始物質として１５ａを用いた工程３中の手順を使用して、実施例８Ａを得た：

【０１３６】

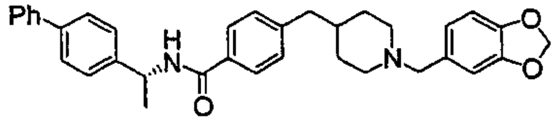
【化４３】

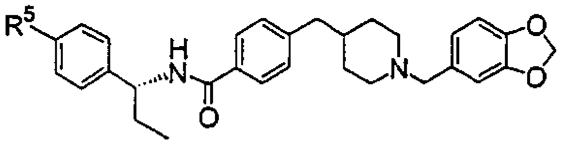


^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ０．９９（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．８０－１．９０（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．７０（ｍ，８Ｈ），３．７３（ｓ，２Ｈ），５．００（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），６．２９（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．０９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．２０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．４０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．４，８．３Ｈｚ），７．６５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．６９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）；７．７６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），８．０７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．１３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），８．８８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ）。$C_{32}H_{33}IN_3O$（Ｍ＋１）についてのＨＲＭＳ：計算値：６０２．１６８８；実測値：６０２．１６５７。

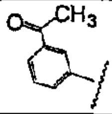
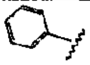
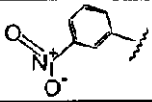
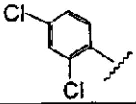
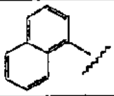
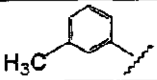
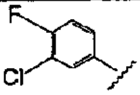
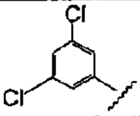
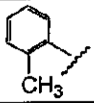
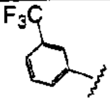
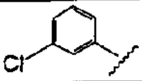
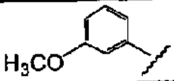
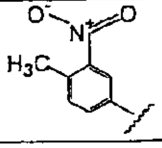
【０１３７】
実施例８Ｂの化合物
【０１３８】
【化４４】


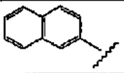
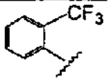
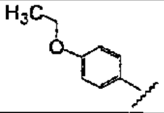
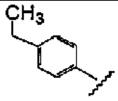
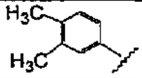
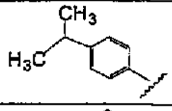
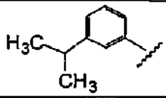
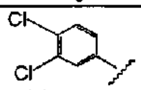
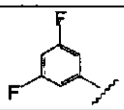
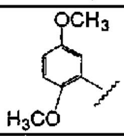
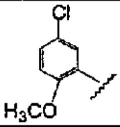
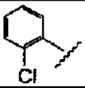
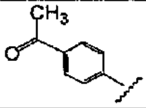
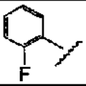
を、無水ＴＨＦ（５ｍｌ）中に溶解すること、ならびに、ＮａＨ（６０％、０．２ｇ、１０等量）およびCH_3Ｉ（１ｍｌ）を用いて処理することによって、第３級アルコールである１５ｂ（０．１９ｇ、０．５４ｍｍｏｌ、１等量）から調製した。この混合物を、室温にて、一晩撹拌した。CH_3ＯＨを用いて反応をクエンチした後、溶媒を除去し、そして、CH_2Cl_2を用いて抽出し、続いて、フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ヘキサン、１：３）によって、所望のメチルエーテル（４６ｍｇ、２３％）を提供した。
【０１３９】
^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ１．４２（ｓ，９Ｈ），１．３５－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．７０（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｓ，２Ｈ），２．９０－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），３．７０－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），７．２０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．９９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ）。
【０１４０】
メチルエーテルを、１ｍｌの水／０．５ｍｌのＴＨＦ／０．５ｍｌのCH_3ＯＨ中で、ＬｉＯＨ・H_2O（５８ｍｇ）を用いて、４０℃にて６０時間処理した。溶媒を除去し、そして、ｐＨを１に合わせた。ＥｔＯＡｃを用いて抽出し、そして、$MgSO_4$で乾燥させ、対応する酸（４５ｍｇ）を与えた。
【０１４１】
^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ１．４２（ｓ，９Ｈ），１．４０－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．７０（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｓ，２Ｈ），２．９０－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），３．７０－３．８５（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），８．０２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ）。
【０１４２】
この酸（４５ｍｇ）を、０．５ｍｌ　ＤＭＦ中で、Ｒ－α－エチル－４－ヨード－ベンジルアミン（３７ｍｇ、１．１等量）、ＨＡＴＵ（４９ｍｇ、１等量）および２等量のヒューニッヒの塩基を用いて、２４時間処理した。ワークアップ後、７４ｍｇの粗製物を得た。この物質を４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（２ｍｌ）中に溶解し、そして、一晩撹拌した。溶媒の除去後、粗製物をｐＨ１０に塩基化し、そして、ＥｔＯＡｃを用いて抽出した。取得した生成物（３０ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）の約半分を、４ｍｌのCH_2Cl_2中で、６－ホルミルキノリン（７６ｍｇ、８等量）およびＮａＢＨ$(OAc)_3$（１０３ｍｇ、８等量）を用いて、２２時間処理した。粗製物を飽和Na_2CO_3を用いて洗浄し、続いて、CH_2Cl_2で抽出した。フラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：CH_3ＯＨ：NH_4ＯＨ、９８：２：１）によって、３２ｍｇの表題化合物を提供した。
【０１４３】
^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ０．９８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．５０－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．８０－１．９０（ｍ，２Ｈ），２．２－２．００－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），４．９０（ｓ，１Ｈ），５．００（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），６．４０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．０５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．１８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．４０（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．８０（ｍ，５Ｈ），８．０２（ｍ，１Ｈ），８．１０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），８．

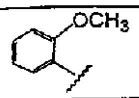
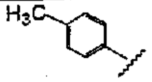
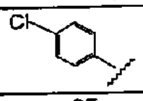
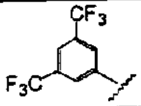
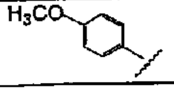
９５（ｍ，１Ｈ）。
【０１４４】
（実施例９）
【０１４５】
【化４５】


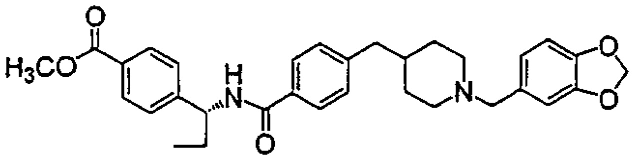
Ａｒｇｏｐｏｒｅ－ＭＢ－ＣＨＯ樹脂（通常の合成手順において記載されたように調製した、１００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ／ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）上のヨウ化物アナログを、０．５ｍｌのＤＭＦ中で、フェニルボロン酸（４２ｍｇ）、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（８ｍｇ）、K_2CO_3（１００ｍｇ）を用いて、混合した。この混合物を、Ａｒ下、４０℃にて、１２時間撹拌した。粗製物を、５％のＫＣＮ／ＤＭＦ、水、CH_3OH、CH_2Cl_2を用いて洗浄し、そして、最終生成物を、１０％　ＴＦＡ／CH_2Cl_2を用いて切断し、そして、ＴＦＡ塩として乾燥させた。ＬＣ－ＭＳ　Ｒｔ　４．８３分、実測質量値５３３（Ｍ＋Ｈ）。
【０１４６】
この手順、および適切な芳香族ハロゲン化物を使用して、表３中の実施例の化学式
【０１４７】
【化４６】


を、調製した。ここで、Ｒ５は表中で定義される。
【０１４８】
【表３】

実施例	R^5	Rt（分）	実測質量値 (m+H)
9-1		4.36	589
9-2		4.61	547
9-3		4.56	592
9-4		5.26	615
9-5		5.06	597
9-6		4.86	561
9-7		4.96	599
9-8		5.46	615
9-9		4.86	561
9-10		5.01	615
9-11		4.96	581
9-12		4.61	577
9-13		4.76	606

9-14		5.16	597
9-15		4.86	615
9-16		4.86	591
9-17		5.16	575
9-18		5.16	575
9-19		5.46	589
9-20		5.36	589
9-21		5.31	615
9-22		4.81	583
9-23		4.56	607
9-24		4.96	611
9-25		4.86	581
9-26		4.36	589
9-27		4.71	565

9-28		4.71	577
9-29		4.96	561
9-30		5.06	581
9-31		5.36	683
9-32		4.66	577

（実施例１０）
【０１４９】
【化４７】


Ａｒｇｏｐｏｒｅ－ＭＢ－ＣＨＯ樹脂（１００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ／ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）上のヨウ化物アナログを、CH_3OH（１０ｍｌ）中で、$Pd(OAc)_2$（５０ｍｇ）、Et_3N（０．２ｍｌ）およびPh_3P（０．１ｇ）を用いて、混合した。この混合物を、ＣＯ雰囲気下、５０℃にて、１２時間撹拌した。粗製物を、水、CH_3OH、CH_2Cl_2を用いて洗浄し、そして、最終生成物を、１０％　ＴＦＡ／CH_2Cl_2を用いて切断し、そして、ＴＦＡ塩として乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：CH_3OH：NH_4OH、９８：２：１）によって、所望の生成物（１９ｍｇ）を得た。
【０１５０】
^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ１．００（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），１．３０（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｍ，３Ｈ），１．７０－２．００（ｍ，４Ｈ），２．５８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），２．９０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ），３．４０（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），５．１０（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），５．９９（ｓ，２Ｈ），６．４０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），６．７０（ｓ，２Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．４０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．６６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．００（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）。
【０１５１】
ＬＣ－ＭＳ　Ｒｔ　４．３６分、実測質量値５２８（Ｍ＋Ｈ）。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.　　　　　　　　　　　　ＦＩ

Ａ６１Ｐ　3/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/04
Ａ６１Ｐ　3/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10
Ｃ０７Ｄ 401/06	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	401/06
Ｃ０７Ｄ 405/06	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	405/06
Ｃ０７Ｄ 413/06	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	413/06
Ｃ０７Ｄ 417/06	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	417/06
		Ｃ０７Ｍ	7:00

(72)発明者　マックキットリック，　ブライアン　エイ．
アメリカ合衆国　ニュージャージー　０７９７６，　ニュー　バーノン，　ミルブルック　ロード（番地なし）
(72)発明者　ス，　ジン
アメリカ合衆国　ニュージャージー　０７０７６，　スコッチ　プレインズ，　グレイミル　ドライブ　１３９８
(72)発明者　クレイダー，　ジョン　ダブリュー．
アメリカ合衆国　ニュージャージー　０７０１６，　クランフォード，　ノース　ユニオン　アベニュー　４２８
(72)発明者　リ，　シェンジアン
アメリカ合衆国　ニュージャージー　０８５０２，　ベル　ミード，　ハドナッツ　レーン　３
(72)発明者　グオ，　グイファア
アメリカ合衆国　ニュージャージー　０８５３６，　プレインズボロ，　ドッグウッド　ドライブ　４４

審査官　伊藤　幸司

(56)参考文献　特開平０７－１６５７１２（ＪＰ，Ａ）
特表平０３－５０３９００（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９９／０００３６７（WO，Ａ１）
国際公開第０１／００９１３７（WO，Ａ１）
国際公開第００／０６４４４１（WO，Ａ１）
国際公開第９９／０５２８７６（WO，Ａ１）
国際公開第９９／０３１０５８（WO，Ａ１）
国際公開第９９／０５１５８７（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K
C07D
CAPLUS(STN)
REGISTRY(STN)