

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5155864号  
(P5155864)

(45) 発行日 平成25年3月6日(2013.3.6)

(24) 登録日 平成24年12月14日(2012.12.14)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C O 7 D 223/16 (2006.01)</b>	C O 7 D 223/16 C S P Z
<b>A 6 1 K 31/55 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/55
<b>C O 7 D 417/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 417/12
<b>C O 7 D 413/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 413/12
<b>C O 7 D 401/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/12

請求項の数 5 (全 201 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-529336 (P2008-529336)  
 (86) (22) 出願日 平成18年9月1日(2006.9.1)  
 (65) 公表番号 特表2009-507034 (P2009-507034A)  
 (43) 公表日 平成21年2月19日(2009.2.19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/034335  
 (87) 国際公開番号 W02007/028083  
 (87) 国際公開日 平成19年3月8日(2007.3.8)  
 審査請求日 平成21年8月24日(2009.8.24)  
 (31) 優先権主張番号 05380191.6  
 (32) 優先日 平成17年9月1日(2005.9.1)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)  
 (31) 優先権主張番号 60/731,081  
 (32) 優先日 平成17年10月28日(2005.10.28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 594197872  
 イーライ リリー アンド カンパニー  
 アメリカ合衆国 インディアナ州 462  
 85 インディアナポリス リリー コー  
 ポレイト センター (番地なし)  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100138900  
 弁理士 新田 昌宏  
 (72) 発明者 カリン・ブリナー  
 アメリカ合衆国 46256 インディアナ州  
 インディアナポリス、パインスプリングズ  
 ・イースト・ドライブ7649番  
 最終頁に続く

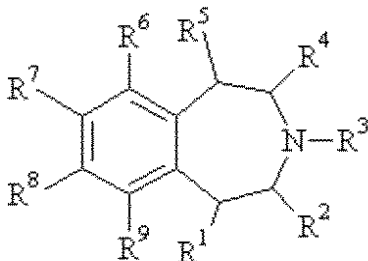
(54) 【発明の名称】 5-HT<sub>2C</sub>受容体アゴニストとしての6-アリアルアルキルアミノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



( I )

[ 式中、

R<sup>1</sup>は水素であり；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は各々独立に水素であり；

R<sup>5</sup>は水素であり；

R<sup>6</sup>は - N R<sup>10</sup> R<sup>11</sup>であり；

R<sup>7</sup>はハロ；

R<sup>8</sup>は水素であり；

$R^9$ は水素であり；

$R^{10}$ は $Ph^2$  - メチル又は $Ar^1$  - メチルであり；

$R^{11}$ は水素；

ここで、 $Ph^1$ は1～5個の独立に選択されたハロ置換基によって、又はハロ、シアノ、 $-SCF_3$ 、1～6のフルオロ置換基で更に任意に置換されてもよい( $C_1 - C_6$ )アルキル基、及び1～6のフルオロ置換基で更に任意に置換されてもよい( $C_1 - C_6$ )アルコキシ基からなる群から独立に選択される1～3個の置換基によって任意に置換されてもよいフェニル基であり；

$Ph^2$ は $R^{12}$ で置換され、ハロ、シアノ、 $-SCF_3$ 、メチル、 $-CF_3$ 、メトキシ、 $-OCF_3$ 、ニトロ基及びヒドロキシ基からなる群から独立に選択される1又は2個の置換基で更に任意に置換されてもよい、フェニル基であり；

$Ar^1$ はハロ、シアノ、メチル、 $-CF_3$ 、ヒドロキシ及びメトキシ基からなる群から独立に選択される1又は2個の置換基で更に任意に置換されてもよい、5 -  $R^{13}$  - ピリジン - 2 - イル基又は6 -  $R^{13}$  - ピリジン - 3 - イル基であり；

$R^{12}$ は以下よりなる群から選択される置換基であり：

a) 1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい $Het^1$  - ( $C_0 - C_3$ )アルキル基、

b) 1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい $Het^2$  - ( $C_0 - C_3$ )アルキル基、

c) 1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい $Het^3$  - ( $C_0 - C_3$ )アルキル基、

d) 1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい $Ar^2$  - ( $C_0 - C_3$ )アルキル基、

e) 1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい( $C_1 - C_6$ )アルキル -  $C(R^{14}) = C(R^{14})$  - 基、

f) 1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい( $R^{14}$ )<sub>2</sub>  $C = C[(C_1 - C_6)$ アルキル] - 基、

g) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、( $C_3 - C_7$ )シクロアルキル - ( $C_0 - C_3$ )アルキル -  $C(R^{14}) = C(R^{15})$  - 基、

h) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、( $R^{15}$ ) $CH = C[(C_3 - C_7)$ シクロアルキル - ( $C_0 - C_3$ )アルキル] - 基、

i) 1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい( $C_1 - C_6$ )アルキル -  $C - C$  - 基、

j) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、( $C_3 - C_7$ )シクロアルキル - ( $C_0 - C_3$ )アルキル -  $C - C$  - 基、

k) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、( $C_3 - C_7$ )シクロアルキル - ( $C_0 - C_3$ )アルキル -  $C(O) - (C_1 - C_5)$ アルキル基、

l) 1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、 $Ph^1 - (C_0 - C_3)$ アルキル -  $C(O) - (C_1 - C_5)$ アルキル基、

m) ハロ、( $C_1 - C_3$ )アルキル、( $C_1 - C_3$ )アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-O - C F_3$ 、ニトロ、シアノ及びトリフルオロメチルチオ基からなる群から独立に選択される1～3個の置換基でピリジル部分にて任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアル

10

20

30

40

50

キル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、ピリジル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

n) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基、

o) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基、

p) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基、

10

q) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基、

r) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基、

s) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基、

20

t) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分にて任意に置換されてもよく、独立に 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分にて任意に置換されてもよい、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - NR<sup>16</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基、

u) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - NR<sup>16</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基、

v) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - NR<sup>16</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基、

30

w) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - 基、

x) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - 基、

y) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - 基、

40

z) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - 基、

aa) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - 基、

ab) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に

50

置換されてもよい、 $\text{Ph}^1 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{S} - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{SO}_2$  - 基、

a c) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル -  $\text{NR}^{16} - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{SO}_2$  - 基、

a d) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、 $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$  シクロアルキル -  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{NR}^{16} - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{SO}_2$  - 基、

a e) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、 $\text{Ph}^1 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{NR}^{16} - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{SO}_2$  - 基、

10

a f) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $\text{R}^{17} \text{R}^{18} - \text{NC}(\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_5)$  アルキル基、

a g) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $\text{R}^{17} \text{R}^{18} - \text{NC}(\text{S}) - (\text{C}_1 - \text{C}_5)$  アルキル基、

a i) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、 $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$  シクロアルキル -  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{S} - (\text{C}_1 - \text{C}_5)$  アルキル基、

20

a j) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_1 - \text{C}_5)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $\text{Ph}^1 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{S} - (\text{C}_1 - \text{C}_5)$  アルキル基、

a k) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_1 - \text{C}_5)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $\text{Ar}^3 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{S} - (\text{C}_1 - \text{C}_5)$  アルキル基、

a l) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_1 - \text{C}_5)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよく、独立に 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $\text{Ar}^3 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_5)$  アルキル基、

a m)  $\text{Het}^1$  が  $\text{Het}^1$  の任意の炭素原子を介して結合し、 $(\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル部分が任意に 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $\text{Het}^1 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{S} - (\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル基、

30

a n)  $\text{Het}^1$  が  $\text{Het}^1$  の任意の炭素原子を介して結合し、 $(\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル部分が任意に 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $\text{Het}^1 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{O} - (\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル基、

a o) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $\text{Het}^2 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{S} - (\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル基、

40

a p) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $\text{R}^{16} \text{R}^{19} - \text{N} - \text{C}(\text{O}) - \text{S} - (\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル基、

a q) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $\text{R}^{16} \text{R}^{19} - \text{N} - \text{C}(\text{O}) - \text{O} - (\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル基、

a r) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $\text{R}^{16} \text{R}^{19} - \text{N} - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}^{16} - (\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル基、

a s) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよく、独立に 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル -  $\text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{S}$  - 基、

a t) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル部分にて任意に置換されても

50

よく、1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-基、

a u) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基、

a v) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基、

10

a w) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-基、

a x) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-基、

a y) 1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、Ph<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基、

20

a z) 1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、Ph<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-基、

b a) 1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、Ph<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-基、

b b) 1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-基、

b c) 1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N-C(S)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-基、

30

b d) 1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N-C(S)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基、

b e) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよく、更に1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分にて任意に置換されてもよい、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

b f) 1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、Ph<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

40

b g) 1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、Ar<sup>3</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

b h) 1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、Het<sup>2</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

b i) 1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基、

b j) 1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に

50

置換されてもよい、 $(C_1 - C_6)$  アルキル -  $C(O) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

b k) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル -  $C(O) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

b l) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_3)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_5)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $Ph^1 - (C_0 - C_3)$  アルキル -  $C(O) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

b m) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_3)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_5)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $Ar^3 - (C_0 - C_3)$  アルキル -  $C(O) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

b n) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、 $(C_1 - C_6)$  アルキル -  $C(S) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

b o) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル -  $C(S) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

b p) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_3)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_5)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $Ph^1 - (C_0 - C_3)$  アルキル -  $C(S) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

b q) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_3)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_5)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $Ar^3 - (C_0 - C_3)$  アルキル -  $C(S) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

b r) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(C_1 - C_6)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $(C_1 - C_6)$  アルキル -  $O - N = C(CH_3) -$  基、

b s) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_3)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(C_1 - C_6)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $(C_0 - C_3)$  アルキル -  $O - N = C[(C_1 - C_6)$  アルキル] - 基、

b t) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、独立に 1 ~ 2 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、 $HO - N = C[(C_0 - C_1)$  アルキル -  $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル] - 基、

b u) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、独立に 1 ~ 2 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、 $CH_3 - O - N = C[(C_0 - C_1)$  アルキル -  $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル] - 基；

$R^{13}$  は以下からなる群から選択され：

a) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $He t^2 - (C_0 - C_3)$  アルキル基、

b) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $He t^3 - (C_0 - C_3)$  アルキル基、

c) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $Ar^2 - (C_0 - C_3)$  アルキル基、

d) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $(C_1 -$

10

20

30

40

50

$C_6$ ) アルキル -  $C(R^{14}) = C(R^{14})$  - 基、

e) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $(R^{14})_2C = C[(C_1 - C_6)$  アルキル] - 基、

f) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル -  $(C_0 - C_3)$  アルキル -  $C(R^{14}) = C(R^{15})$  - 基、

g) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $(R^{15})CH = C[(C_3 - C_7)$  シクロアルキル -  $(C_0 - C_3)$  アルキル] - 基、

h) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $(C_1 - C_6)$  アルキル -  $C - C$  - 基、

i) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 2 個のフルオロ置換基でアルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル -  $(C_0 - C_1)$  アルキル -  $C - C$  - 基、

j) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、 $(C_1 - C_6)$  アルキル -  $O - (C_1 - C_5)$  アルキル基、

k) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_3)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよく、更に 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_5)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル -  $(C_0 - C_3)$  アルキル -  $O - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

l) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_3)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよく、独立に 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_5)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $Ph^1 - (C_0 - C_3)$  アルキル -  $O - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

m) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_3)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_5)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $Ar^3 - (C_0 - C_3)$  アルキル -  $O - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

n) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_3)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_5)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $Het^2 - (C_0 - C_3)$  アルキル -  $O - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

o) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_3)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよく、更に 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(C_1 - C_5)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル -  $(C_0 - C_3)$  アルキル -  $C(O) - (C_1 - C_5)$  アルキル基、

p) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_3)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(C_1 - C_5)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $Ph^1 - (C_0 - C_3)$  アルキル -  $C(O) - (C_1 - C_5)$  アルキル基、

q) ハロ、 $(C_1 - C_3)$  アルキル基、 $(C_1 - C_3)$  アルコキシ基、 $-CF_3$ 、 $-O - CF_3$ 、ニトロ、シアノ及びトリフルオロメチルチオ基からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 の置換基でピリジル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(C_0 - C_3)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(C_1 - C_5)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、ピリジル -  $(C_0 - C_3)$  アルキル -  $C(O) - (C_1 - C_5)$  アルキル基、

r) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(C_1 - C_6)$  アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(C_1 - C_3)$  アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $(C_1 - C_6)$  アルキル -  $C(O) - (C_1 - C_3)$  アルキル -  $O$  - 基、

10

20

30

40

50

s) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1~4個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、独立に1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基、

t) 1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、Ph<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基、

u) 八口、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ基、-CF<sub>3</sub>、-O-CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ及びトリフルオロメチルチオ基からなる群から独立に選択される1~3個の置換基でピリジル部分にて任意に置換されてもよく、独立に1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、ピリジル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基、

v) 1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基、

w) 1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N-C(S)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基、

y) 1~6個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

z) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1~4個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1~4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよく、1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分にて任意に置換されてもよい、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

aa) 1~4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、Ph<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

ab) 1~4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、Ar<sup>3</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

ac) 1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1~4個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-基、

ad) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1~4個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、独立に1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-基、

ae) 1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、Ph<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-基、

af) 八口、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ基、-CF<sub>3</sub>、-O-CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ及びトリフルオロメチルチオ基からなる群から独立に選択される1~3の置換基でピリジル部分にて任意に置換されてもよく、独立に1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、ピリジル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-基、

ag) 1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-基、

ah) 1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよい、R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N-C(S)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-基、

ai) 1~6個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

10

20

30

40

50



a j) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_3$ ) アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル - ( $C_0 - C_3$ ) アルキル -  $SO_2$  - ( $C_0 - C_5$ ) アルキル基、

a k) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_3$ ) アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $Ph^1$  - ( $C_0 - C_3$ ) アルキル -  $SO_2$  - ( $C_0 - C_5$ ) アルキル基、

a l) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_3$ ) アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $Ar^3$  - ( $C_0 - C_3$ ) アルキル -  $SO_2$  - ( $C_0 - C_5$ ) アルキル基、

10

a m) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_3$ ) アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $Het^2$  - ( $C_0 - C_3$ ) アルキル -  $SO_2$  - ( $C_0 - C_5$ ) アルキル基、

a n) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_1 - C_5$ ) アルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $R^{17}R^{18} - N - C(O) - (C_1 - C_5)$  アルキル基、

a o) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_1 - C_5$ ) アルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $R^{17}R^{18} - N - C(S) - (C_1 - C_5)$  アルキル基、

a p) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で ( $C_1 - C_3$ ) アルキル部分にて任意に置換されてもよい、 $R^{17}R^{18}N - (C_1 - C_3)$  アルキル基、

20

a q) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、( $C_1 - C_6$ ) アルキル -  $C(O) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

a r) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、独立に 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分にて任意に置換されてもよい、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル -  $C(O) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

a s) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_3$ ) アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $Ph^1$  - ( $C_0 - C_3$ ) アルキル -  $C(O) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

30

a t) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_3$ ) アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $Ar^3$  - ( $C_0 - C_3$ ) アルキル -  $C(O) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

a u) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい、( $C_1 - C_6$ ) アルキル -  $C(S) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

a v) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル -  $C(S) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

40

a w) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_3$ ) アルキル部分にて任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $Ph^1$  - ( $C_0 - C_3$ ) アルキル -  $C(S) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基、

a x) 任意に 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_3$ ) アルキル部分にて置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい、 $Ar^3$  - ( $C_0 - C_3$ ) アルキル -  $C(S) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基；

50

R<sup>14</sup>は水素、又は1～5個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル基であり；

R<sup>15</sup>は水素、又は1～3個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよいメチル基であり；

R<sup>16</sup>は水素、又は1～5個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基であり；

R<sup>17</sup>は1～6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分にて任意に置換されてもよいPh<sup>1</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基、又は独立にメチル基及びフルオロ基から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分にて任意に置換されてもよく1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分にて独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基であり；

R<sup>18</sup>は水素又は(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルであるか、又はR<sup>17</sup>及びR<sup>18</sup>はそれらが結合する窒素原子と一緒に1又は2のメチル置換基で任意に置換されてもよいHet<sup>1</sup>、イミダゾリジン-2-オニル基、イミダゾリジン-2,4-ジオニル基又はテトラヒドロピリミジン-2-オニル基を形成し；

R<sup>19</sup>は1～5個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基であり；

Ar<sup>2</sup>はピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル基からなる群から選択される芳香族ヘテロ環置換基であり、当該ヘテロ環はR<sup>15</sup>R<sup>17</sup>N-で置換され、R<sup>15</sup>は水素であり、R<sup>17</sup>は(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルまたは(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基であり；

Ar<sup>3</sup>はピロリル、フラニル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル及びピリジル基からなる群から選択される芳香族ヘテロ環置換基であり、いずれも独立にハロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-O-CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ及びトリフルオロメチルチオ基からなる群から選択される1～3個の置換基で任意に置換されてもよく；

Het<sup>1</sup>はピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル及びホモチオモルホリニル基からなる群から選択される、飽和窒素含有ヘテロ環置換基であり、いずれも(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基又は2つのメチル置換基で任意に置換されてもよく；

Het<sup>2</sup>はテトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニル基からなる群から選択される、飽和酸素含有ヘテロ環置換基であり、いずれも(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基又は2つのメチル置換基で任意に置換されてもよく；

Het<sup>3</sup>はピロリジン-2-オニル、ピペリジン-2-オニル、オキサゾリジン-2-オニル、ピロリン-2-オニル及びジヒドロピリジン-2-オニル基からなる群から選択される、窒素含有ヘテロ環である]。

で示される化合物又はその薬理的に許容できる塩、または  
7-クロロ-6-{4-[ (3,3-ジメチル-シクロヘキシルチオ)ベンジルアミノ ]  
-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン、および  
7-クロロ-6-{6-[ (3,3-ジメチル-シクロヘキシルチオ)ピリジン-3-イル  
メチル]アミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンから  
選択される式Iの化合物又はその薬理的に許容できる塩；

ただし、R<sup>1,2</sup>はHON=C(CH<sub>3</sub>)-またはHet<sup>1</sup>(C<sub>0</sub>)アルキルではない。

【請求項2】

7-クロロ-6-[4-(2-シクロプロピルメチルアミノ-チアゾール-4-イル)]

10

20

30

40

50

ベンジルアミノ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピンである、請求項 1 記載の化合物又はその薬理的に許容できる塩。

【請求項 3】

7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( 3, 3 - ジメチル - シクロヘキシルオキシ ) ピリジン - 3 - イルメチル ] アミノ } - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピンである、請求項 1 記載の化合物又はその薬理的に許容できる塩。

【請求項 4】

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( ピペリジン - 1 - イルメチル ) ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピンである、請求項 1 記載の化合物又はその薬理的に許容できる塩。

【請求項 5】

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 1 - メトキシイミノ - エチル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 1 - エトキシイミノ - エチル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 1 - イソ - ブトキシイミノ - エチル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 1 - ヒドロキシイミノ - 3 - メチル - ブチル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 1 - メトキシイミノ - 3 - メチル - ブチル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 - メチルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 - エチルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 - イソ - プロピルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 - n - プロピルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - チアゾール - 4 - イル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 - イソ - ブチルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 - メチルアミノ - オキサゾール - 4 - イル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( シクロペンチルチオメチル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( シクロヘキシルチオメチル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロペンチルチオメチル - ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロヘキシルチオ - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ ( 5 - イソ - プロピルチオ - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ ( 5 - イソ - ブチルチオ - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( 2, 2 - ジメチル - プロピルチオメチル ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン

；

10

20

30

40

50

- 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 3 , 3 - ジメチル - シクロヘキシルチオメチル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 3 , 3 - ジメチル - シクロヘキシルチオ ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( 3 , 3 - ジメチル - シクロヘキシルチオ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 6 - [ ( 6 - tert - ブチルチオメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - 7 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ ( 6 - シクロペンチルチオメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ ( 6 - シクロヘキシルチオメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ ( 6 - シクロヘキシルオキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキシルオキシ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ 6 - ( 2 - メチル - 2 - プロパン - スルホニルメチル ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ) ;
- 7 - クロロ - 6 - [ ( 6 - イソ - プロポキシメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ ( 2 , 2 - ジメチルプロポキシメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ ( シクロペンチロキシメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ ( シクロヘキシルオキシメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロヘキシルオキシ - ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ ( 5 - シクロヘプチロキシ - ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 5 - [ ( 3 , 3 - ジメチルシクロヘキシルオキシ ) - ピリジン - 2 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ) ;
- ( E ) - 7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( 2 - シクロヘキシル - ビニール ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ) ;
- ( E ) - 7 - クロロ - 6 - { 5 - [ ( 2 - シクロヘキシル - ビニール ) - ピリジン - 2 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ) ;
- ( Z ) - 7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( 2 - シクロヘキシル - ビニール ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ) ;
- ( Z ) - 7 - クロロ - 6 - { 5 - [ ( 2 - シクロヘキシル - ビニール ) - ピリジン - 2 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ) ;
- ( Z ) - 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 - シクロヘキシル - ビニール ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;

- 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イルメチル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- ( R ) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルアミノ ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ) ;
- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 7 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( アゼパン - 1 - イルメチル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルアミノ ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 7 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ N - ( シクロヘキシル ) - アミノメチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 6 - 4 - [ N - ( イソブチル ) - アミノメチル ] - ベンジルアミノ } - 7 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ) ;
- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ N - ( イソプロピル ) - アミノメチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( N - メチル - イソ - プロピルアミノ ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 5 - [ ( N - シクロヘキシル - アミノメチル ) - ピリジン - 2 - イル - メチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( ピペリジン - 1 - イルメチル ) - ピリジン - 3 - イル - メチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( シクロプロパンカルボニル - アミノ ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 1 - メチル - シクロプロパンカルボニル ) - アミノ ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチル - シクロプロパンカルボニル ) - アミノ ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ) ;
- ( + ) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 - メチル - シクロプロパンカルボニル ) - アミノ ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- ( - ) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 - メチル - シクロプロパンカルボニル ) - アミノ ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( N - メチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( シクロヘキサンカルボニル - アミノ ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( シクロペンタンカルボニル - アミノ ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( シクロヘプタンカルボニル - アミノ ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;

- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( シクロプロパンカルボニル - アミノ ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - エチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( イソ - プロピルカルバモイル - メチル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 , 2 - ジメチルプロピル - カルバモイル ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ; 10
- 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- ( ± ) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル - カルバモイル ) - エチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( シクロヘキシルメチル - カルバモイル ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 3 , 3 - ジメチルブチル - カルバモイル ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- ( R ) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルカルバモイル ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ; 20
- 6 - { 4 - [ 2 - ( tert - ブチルカルバモイル ) - エチル ] - ベンジルアミノ } - 7 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル - カルバモイル ) - エチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロパンスルホニルメチル ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ) ;
- 7 - クロロ - 6 - [ ( 6 - シクロヘキサンスルホニルメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ; 30
- 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロパンスルホニルメチル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - ( 4 - ジメチルカルバモイルチオ - ベンジルアミノ ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソブチルチオ ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピルカルバモイル ) - メチルチオ ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { [ 6 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ブトキシ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ; 40
- 7 - クロロ - 6 - ( { 6 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピルカルバモイル ) - メトキシ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - アミノ ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 5 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - イソチアゾール - 3 - イル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ;
- 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] 50

アゼピン；

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - ブチルアミノ ) - チアゾール - 4 - イル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピルアミノ ) - チアゾール - 4 - イル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 - シクロペンチルメチルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 - シクロヘキシルメチルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 - シクロプロピルメチルアミノ - 5 - メチル - チアゾール - 4 - イル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

( R ) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル - アミノ ) - チアゾール - 4 - イル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

( S ) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル - アミノ ) - チアゾール - 4 - イル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

6 - [ 4 - ( 2 - ベンジルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) - ベンジルアミノ ] - 7 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルアミノ ) - チアゾール - 4 - イル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - { [ 5 - ( 2 - シクロプロピルメチルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) - ピリジン - 2 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - { [ 6 - ( 2 - シクロプロピルメチルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - ( シクロプロパンカルボニル - アミノ ) - チアゾール - 4 - イル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 1 - シクロプロピルメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - { ( 4 - ( 3 - シクロプロピルメチルアミノ ) - ピラゾール - 1 - イル ( - ベンジルアミノ ) } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 6 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - ピリミジン - 4 - イル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 4 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - ピリミジン - 4 - イル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - { 4 - ( 5 - ( 3 , 3 - ジメチルブチリル ) - チオフェン - 2 - イル ( - ベンジルアミノ ) } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

7 - クロロ - 6 - { [ 6 - ( 2 , 2 - ジメチルプロパン - スルホニル ) - ピリジン - 3 - イル - メチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピ

10

20

30

40

50

ン；

および

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルチオ - メチルカルボニル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン；

から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

神経伝達物質セロトニン（セロトニン、5 - HT）は、少なくとも異なる7つのクラス  
の受容体から産生される、高い薬理学的効果を生じさせる物質である。セロトニン5 - HT<sub>2</sub>  
T<sub>2</sub>クラスは更に少なくとも3つのサブタイプに分けられ、それぞれ5 - HT<sub>2A</sub>、5 - HT<sub>2B</sub>  
T<sub>2B</sub>及び5 - HT<sub>2C</sub>として示される。

10

【背景技術】

【0002】

5 - HT<sub>2C</sub>受容体はすでに単離、同定され（Juliusその他、特許文献1）、また  
5 - HT<sub>2C</sub>受容体を欠損するトランスジェニックマウスでは食品の過剰消費をもたらす発  
作及び摂食障害を示すことが報告されている（Juliusその他、特許文献2）。5 -  
HT<sub>2C</sub>受容体はまた、肥満（非特許文献1）、過食症（非特許文献2）、強迫性障害（非  
特許文献3、4）、うつ病（非特許文献5）、不安（非特許文献6）、物質濫用、睡眠障  
害（非特許文献7）、ほてり（特許文献3）、癲癇（非特許文献8、9）及び性腺機能低  
下症（非特許文献10）など、他の様々な神経障害と関連することも報告されている。

20

【0003】

特定の置換型2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン化合物は有  
用な治療薬として公知であり、例えば：

特許文献4では特定の置換型の2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] ア  
ゼピン化合物を、特に抗精神病薬及び制吐剤としてのドーパミン作用性受容体アンタゴ  
ニストとして使用することに関して記載している。

特許文献5では、特定の置換型の2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ]  
アゼピン化合物を、特に胃腸運動障害の治療薬として使用することに関して記載してい  
る。

30

特許文献6及び7では、特定の置換型の2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ  
[ d ] アゼピン化合物を、高血圧及び特に血管抵抗の変化を必要とする心血管疾患の治療  
薬としての アドレナリン作動性受容体アンタゴニストとして使用することに関して記載  
している。

特許文献8は、特定の置換型の2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] ア  
ゼピン化合物を、特に性腺機能低下症、肥満、過食症、懸念、うつ病、睡眠障害の治療用  
の5 - HT<sub>2C</sub>アゴニストとして使用することに関して記載している。

特許文献9は、5 - HTリガンドとしての、特定の置換型の三環ヘキサヒドロアゼピノ  
インドール及びインドリン化合物、並びに5 - HT活性の調節が必要な疾患の治療におけ  
るそれらの有用性に関して記載している。

40

特許文献10は、6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ ) - 7 - クロロ - 2 ,  
3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピンを、特に肥満、心配、うつ病及  
び強迫性障害の治療における強力かつ選択的な5 - HT<sub>2C</sub>アゴニストとして使用すること  
に関して記載している。

【0004】

高親和性5 - HT<sub>2C</sub>受容体アゴニストは、肥満、過食症、強迫性の障害、うつ病、心配  
、物質濫用、睡眠障害、ほてり及び性腺機能低下症などの、上記の5 - HT<sub>2C</sub>受容体に関  
連する障害の治療に有用な治療効果を提供する。5 - HT<sub>2C</sub>受容体に特異的な高親和性5  
- HT<sub>2C</sub>受容体アゴニストはまた、現在行われている治療により生じる望ましくない逆作  
用を生じさせることなく、治療効果を提供する。5 - HT<sub>2C</sub>アゴニストの設計の際、5 -

50



HT<sub>2C</sub>受容体の特異性を高めることは、5-HT<sub>2A</sub>及び5-HT<sub>2B</sub>受容体の場合よりも困難であることがわかっている。5-HT<sub>2A</sub>受容体アゴニストは、望ましくない幻覚を生じさせる逆作用と関係することが報告されている（非特許文献11）。また5-HT<sub>2B</sub>受容体アゴニストは、心血管関連の逆作用（例えば弁膜症）と関係することが報告されている。（非特許文献12及びその中の引用文献）

【0005】

治療効果を有する置換型の2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン化合物に関する過去の参考文献では、それらの アドレナリン作用性及び/又はドーパミン作用性調節物質としての使用に関して主に記載している。すなわちアドレナリン作用の調節物質は、心血管疾患の治療にしばしば使用される（非特許文献13）。またドーパミン作用性受容体は、統合失調症及びパーキンソン病の治療における主要な標的とされる（非特許文献14）。

【特許文献1】米国特許第4985352号

【特許文献2】米国特許第5698766号

【特許文献3】欧州特許出願公開第1213017A2号

【特許文献4】米国特許第4265890号

【特許文献5】欧州特許第0285287号

【特許文献6】国際公開第93/03015号

【特許文献7】国際公開第93/04686号

【特許文献8】国際公開第02/074746号

【特許文献9】国際公開第03/006466号

【特許文献10】国際公開第05/019180号

【非特許文献1】Vickersら、Psychopharmacology, 167: 274-280 (2003)

【非特許文献2】Tecottら、Nature, 374: 542-546 (1995)

【非特許文献3】Martinら、Pharmacol. Biochem. Behav., 71: 615 (2002)

【非特許文献4】Chou-Greenら、Physiology & Behavior, 78: 641-649 (2003)

【非特許文献5】Leysen, Kelder, Trends in Drug Research II, 29: 49-61 (1998)

【非特許文献6】Curr. Opin. Invest. Drugs 2(4), p. 317 (1993)

【非特許文献7】Frankら、Neuropsychopharmacology 27: 869-873 (2002)

【非特許文献8】Uptonら、Eur. J. Pharmacol., 359: 33 (1998)

【非特許文献9】Fitzgerald, Ennis, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 37: 21-30 (2002)

【非特許文献10】Curr. Opin. Invest. Drugs 2(4), p. 317 (1993)

【非特許文献11】Nelsonら、Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm., 359: 1-6 (1999)

【非特許文献12】V. Setolaら、Mol. Pharmacology, 63: 1223-1229 (2003)

【非特許文献13】Frishman, Kotob, Journal of Clinical Pharmacology, 39: 7-16 (1999)

【非特許文献14】Seeman, Van Tol, Trends in Pharmacological Sciences, 15: 264-270 (1994)

【発明の開示】

10

20

30

40

50

## 【発明が解決しようとする課題】

【0006】

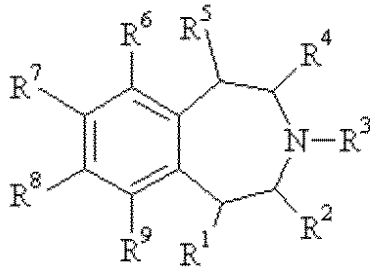
これら及び他の生理的に重要な受容体に対する選択性が、上記の5-HT<sub>2C</sub>に関連する障害の特異的な治療にとり一般的に好適な特徴となりうると考えられる。

## 【課題を解決するための手段】

【0007】

当該化合物は、式Iで表される化合物I

【化1】



10

(I)

(式中、

R<sup>1</sup>は水素、フルオロ又は(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基であり、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は各々独立に水素、メチル又はエチル基であり、

R<sup>5</sup>は水素、フルオロ、メチル又はエチル基であり、

R<sup>6</sup>は-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>であり、

R<sup>7</sup>は水素、ハロ、シアノ、1~6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基、1~6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル基、1~4個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル基、1~6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ基、1~6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルチオ基、1~6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよいPh<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基、1~6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよいPh<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基、又は1~6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよいPh<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-基であり、

30

R<sup>8</sup>は水素、ハロ、シアノ、-SCF<sub>3</sub>又はヒドロキシ基であり、

R<sup>9</sup>は水素、ハロ、シアノ、-CF<sub>3</sub>、-SCF<sub>3</sub>、ヒドロキシ又は1~6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ基であり、

R<sup>10</sup>はPh<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-n-アルキル又はAr<sup>1</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-n-アルキルであり、n-アルキル部分は(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基、ジメチル基、gem-エタノ基又は1~2個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよく、

R<sup>11</sup>が1~6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基であり、

40

Ph<sup>1</sup>は1~5個の独立に選択されたハロ置換基によって置換されてもよいが、又は、ハロ、シアノ、-SCF<sub>3</sub>、1~6のフルオロ置換基で更に任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基、及び1~6のフルオロ置換基で更に任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ基からなる群から独立に選択される1~3個の置換基によって任意に置換されてもよいフェニル基であり、

Ph<sup>2</sup>はR<sup>12</sup>で置換され、ハロ、シアノ、-SCF<sub>3</sub>、メチル、-CF<sub>3</sub>、メトキシ、-OCF<sub>3</sub>、ニトロ基及びヒドロキシ基からなる群から独立に選択される1又は2個の置換基で更に任意に置換されてもよいフェニル基であり、

Ar<sup>1</sup>はハロ、シアノ、メチル、-CF<sub>3</sub>、ヒドロキシ及びメトキシ基からなる群から独

50

立に選択される1又は2個の置換基で更に任意に置換されてもよい5 - R<sup>13</sup> - ピリジン - 2 - イル基又は6 - R<sup>13</sup> - ピリジン - 3 - イル基であり、

R<sup>12</sup>は以下からなる群から選択される置換基であり：

a) 1～6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよいH e t<sup>1</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル基、

b) 1～6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよいH e t<sup>2</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル基、

c) 1～6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよいH e t<sup>3</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル基、

d) 1～6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよいA r<sup>2</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル基、

e) 1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - C(R<sup>14</sup>) = C(R<sup>14</sup>) - 基、

f) 1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>C = C[(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル] - 基、

g) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分が独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - C(R<sup>14</sup>) = C(R<sup>15</sup>) - 基、

h) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分が独立に任意に置換されてもよい(R<sup>15</sup>)CH = C[(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル] - 基、

i) 1～6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - C - C - 基、

j) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分が独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - C - C - 基、

k) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基、

l) 1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよいP h<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基、

m) ハロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルコキシ - CF<sub>3</sub>、-O - CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ及びトリフルオロメチルチオ基からなる群から独立に選択される1～3個の置換基でピリジル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよいピリジル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基、

n) 1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - C(O) - 基、

o) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - C(O) - 基、

p) 1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよいP h<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - C(O) - 基、

10

20

30

40

50

q) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基、

r) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基、

s) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基、

10

t) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、独立に 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - NR<sup>16</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基、

u) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - NR<sup>16</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基、

v) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - NR<sup>16</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基、

20

w) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - 基、

x) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - 基、

y) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - 基、

z) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - 基、

30

aa) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - 基、

ab) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - 基、

ac) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - NR<sup>16</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - 基、

40

ad) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - NR<sup>16</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - 基、

ae) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - NR<sup>16</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - 基、

af) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい R<sup>17</sup> R<sup>18</sup> -

50

NC(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

a g) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい R<sup>17</sup> R<sup>18</sup> -

NC(S) - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

a h) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分が独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - 基、

a i) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

10

a j) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

a k) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい Ar<sup>3</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

a l) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、独立に 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよい Ar<sup>3</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

20

a m) He t<sup>1</sup> が He t<sup>1</sup> 上のいかなる炭素原子を介して結合し、(C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が任意に 1 ~ 6 個のフルオロ置換基により置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい He t<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

a n) He t<sup>1</sup> が He t<sup>1</sup> 上のいかなる炭素原子を介して結合し、(C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が任意に 1 ~ 6 個のフルオロ置換基により置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい He t<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

a o) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい He t<sup>2</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

30

a p) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい R<sup>16</sup> R<sup>19</sup> - NC(O) - S - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

a q) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい R<sup>16</sup> R<sup>19</sup> - NC(O) - O - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

a r) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい R<sup>16</sup> R<sup>19</sup> - NC(O) - NR<sup>16</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

a s) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、独立に 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - 基、

40

a t) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - 基、

a u) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - 基、

a v) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> -

50

C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - 基、

a w) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - 基、

a x) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - 基、

a y) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - 基、

10

a z) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - 基、

b a) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - 基、

b b) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい R<sup>17</sup> R<sup>18</sup> N - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - 基、

20

b c) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい R<sup>17</sup> R<sup>18</sup> N - C(S) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - 基、

b d) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい R<sup>17</sup> R<sup>18</sup> N - C(S) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - 基、

b e) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよく、更に 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

b f) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

30

b g) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい Ar<sup>3</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

b h) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい Het<sup>2</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

b i) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい R<sup>17</sup> R<sup>18</sup> N - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル基、

40

b j) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - C(O) - N(R<sup>16</sup>) - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

b k) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分が独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - C(O) - N(R<sup>16</sup>) - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

b l) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - N(R<sup>16</sup>) - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

50

b m) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい Ar<sup>3</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - N(R<sup>16</sup>) - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

b n) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - C(S) - N(R<sup>16</sup>) - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

b o) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分が独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - C(S) - N(R<sup>16</sup>) - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

10

b p) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(S) - N(R<sup>16</sup>) - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

b q) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい Ar<sup>3</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(S) - N(R<sup>16</sup>) - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

b r) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - O - N = C(CH<sub>3</sub>) - 基、

b s) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - N = C[(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル] - 基、

20

b t) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、独立に 1 ~ 2 個のフルオロ置換基でいずれか 1 つ又は 2 つのアルキル部分が独立に任意に置換されてもよい HO - N = C[(C<sub>0</sub> - C<sub>1</sub>) アルキル - (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル] - 基、

b u) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、独立に 1 ~ 2 個のフルオロ置換基でいずれか 1 つ又は 2 つのアルキル部分が独立に任意に置換されてもよい CH<sub>3</sub> - O - N = C[(C<sub>0</sub> - C<sub>1</sub>) アルキル - (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル] - 基、

R<sup>13</sup> は以下からなる群から選択される置換基であり：

30

a) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい Het<sup>2</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル基、

b) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい Het<sup>3</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル基、

c) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい Ar<sup>2</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル基、

d) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - C(R<sup>14</sup>) = C(R<sup>14</sup>) - 基、

e) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい (R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>C = C[(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル] - 基、

40

f) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分が独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(R<sup>14</sup>) = C(R<sup>15</sup>) - 基、

g) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分が独立に任意に置換されてもよい (R<sup>15</sup>) CH = C[(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル] - 基、

h) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - C - C - 基、

50

i) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1~4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1~2個のフルオロ置換基でアルキル部分が独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C-C-基、

j) 1~6個のフルオロ置換基でいずれか1つ又は2つのアルキル部分が独立に任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

k) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1~4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1~4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分に独立に任意に置換されてもよく、1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

10

l) 1~4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、独立に1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよいPh<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

m) 1~4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が独立に任意に置換されてもよいAr<sup>3</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

n) 1~4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が独立に任意に置換されてもよいHet<sup>2</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

20

o) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1~4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1~4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分に独立に任意に置換されてもよく、1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

p) 1~4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が独立に任意に置換されてもよいPh<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

q) ハロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ基、-CF<sub>3</sub>、-O-CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ及びトリフルオロメチルチオ基からなる群から独立に選択される1~3の置換基でピリジル部分が任意に置換されてもよく、1~4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が独立に任意に置換されてもよく、1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が独立に任意に置換されてもよいピリジル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

30

r) 1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、1~4個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基、

s) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1~4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、独立に1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基、

40

t) 1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよいPh<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基、

u) ハロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ基、-CF<sub>3</sub>、-O-CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ及びトリフルオロメチルチオ基からなる群から独立に選択される1~3個の置換基でピリジル部分が任意に置換されてもよく、独立に1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよいピリジル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基、

v) 1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよいR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N-

50



C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - 基、

w) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい R<sup>17</sup> R<sup>18</sup> N -

C(S) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - 基、

x) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が置換されてもよく、独立に 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - 基、

y) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

z) メチル基及びフルオロ基からなる群から独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分に、任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

aa) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

ab) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい Ar<sup>3</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

ac) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - 基、

ad) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、独立に 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - 基、

ae) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - 基、

af) ハロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ基、-CF<sub>3</sub>、-O-CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ及びトリフルオロメチルチオ基からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 の置換基でピリジル部分が任意に置換されてもよく、独立に 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよいピリジル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - 基、

ag) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい R<sup>17</sup> R<sup>18</sup> N - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - 基、

ah) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい R<sup>17</sup> R<sup>18</sup> N - C(S) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - 基、

ai) 1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

aj) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でシクロアルキル部分任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個の置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

ak) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基、

al) 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよ

10

20

30

40

50

く、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が独立に任意に置換されてもよいAr<sup>3</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

am) 1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分に独立に任意に置換されてもよいHet<sup>2</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-SO<sub>2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

an) 1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよいR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>-NC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

ao) 1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよいR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>-NC(S)-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

ap) 1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよいR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基、

aq) 1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-C(O)-N(R<sup>16</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

ar) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、独立に1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-C(O)-N(R<sup>16</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

as) 1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が独立に任意に置換されてもよいPh<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-N(R<sup>16</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

at) 1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が独立に任意に置換されてもよいAr<sup>3</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-N(R<sup>16</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

au) 1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-C(S)-N(R<sup>16</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

av) メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換させてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-C(S)-N(R<sup>16</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

aw) 任意に1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が独立に任意に置換されてもよいPh<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(S)-N(R<sup>16</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

ax) 任意に1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が独立に任意に置換されてもよいAr<sup>3</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(S)-N(R<sup>16</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、

R<sup>14</sup>は1～5個のフルオロ基で任意に置換されてもよい水素又は(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル基であり、

R<sup>15</sup>は、1～3個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい水素又はメチル基であり

R<sup>16</sup>は1～5個のフルオロ基で任意に置換されてもよい水素又は(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基であり、

R<sup>17</sup>は、1～6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよいPh<sup>1</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基、又は、独立にメチル基及びフルオロ基から独立に選択される1～4個のフルオロ置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1～4個の置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよく(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基であり、

R<sup>18</sup>は水素又は(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルであるか、又はR<sup>17</sup>及びR<sup>18</sup>が、それらが結合す

10

20

30

40

50

る窒素原子と共に、1つ又は2つのメチル置換基で任意に置換されてもよいH e t<sup>1</sup>、イミダゾリジン - 2 - オニル基、イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオニル基又はテトラヒドロピリミジン - 2 - オニル基を形成し、

R<sup>19</sup>が1 ~ 5個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルコキシ基であり、

A r<sup>2</sup>はピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル(1, 2, 4 - チアジアゾリル)1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル基からなる群から選択される芳香族ヘテロ環置換基であり、当該ヘテロ環はH<sub>2</sub>N -、R<sup>15</sup>R<sup>17</sup>N -、R<sup>17</sup>NH - C(O) -、R<sup>17</sup>C(O)NH -、R<sup>17</sup>O - C(O)NH -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - C(O) - (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - C(O) - (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、N - 結合H e t<sup>1</sup>及びN - 結合H e t<sup>1</sup> - C(O) - からなる群から選択される置換基により置換され、それらはメチル、シアノ、ハロ及びトリフルオロメチル基からなる群から選択される置換基で任意に更に置換されてもよく、

A r<sup>3</sup>はピロリル、フラニル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル及びピリジル基からなる群から選択される芳香族ヘテロ環置換基であり、いずれも独立にハロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-O - CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ及びトリフルオロメチルチオ基からなる群から選択される1 ~ 3個の置換基で任意に置換されてもよく、

H e t<sup>1</sup>はピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル及びホモチオモルホリニル基からなる群から選択される飽和窒素含有ヘテロ環置換基であり、いずれも(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル基又は2つのメチル置換基で任意に置換されてもよく、

H e t<sup>2</sup>はテトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニル基からなる群から選択される飽和酸素含有ヘテロ環置換基であり、いずれも(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル基又は2つのメチル置換基で任意に置換されてもよく、

H e t<sup>3</sup>はピロリジン - 2 - オニル、ピペリジン - 2 - オニル、オキサゾリジン - 2 - オニル、ピロリン - 2 - オニル及びジヒドロピリジン - 2 - オニル基からなる群から選択される窒素含有ヘテロ環である)

又はその薬理的に許容できる塩若しくは溶媒和物の提供に関する。

#### 【0008】

本発明はまた、薬理的に許容できる担体、希釈剤又は賦形剤と組み合わせた、式Iの化合物又はその薬理的に許容できる塩若しくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物の提供に関する。

#### 【0009】

本発明の別の態様は、哺乳類の5 - HT<sub>2C</sub>受容体の活性を増強する方法であって、かかる活性の増強を必要とする哺乳類に有効量の式Iの化合物又はその薬理的に許容できる塩若しくは溶媒和物を投与することを含んでなる方法の提供に関する。

#### 【0010】

本発明はまた、哺乳類の肥満を治療する方法であって、かかる治療を必要とする哺乳類に有効量の式Iの化合物又はその薬理的に許容できる塩若しくは溶媒和物を投与することを含んでなる方法の提供に関する。

#### 【0011】

本発明はまた、哺乳類の強迫性障害の治療方法であって、かかる治療を必要とする哺乳類に有効量の式Iの化合物又はその薬理的に許容できる塩若しくは溶媒和物を投与することを含んでなる方法の提供に関する。

#### 【0012】

10

20

30

40

50

更に、本発明は、哺乳類のうつ病を治療する方法であって、かかる治療を必要とする哺乳類に有効量の式 I の化合物又はその薬理的に許容できる塩若しくは溶媒和物を投与することを含んでなる方法の提供に関する。

【 0 0 1 3 】

更に、本発明は、哺乳類の不安を治療する方法であって、かかる治療を必要とする哺乳類に有効量の式 I の化合物又はその薬理的に許容できる塩若しくは溶媒和物を投与することを含んでなる方法の提供に関する。

【 0 0 1 4 】

式 I の化合物又はその薬理的に許容できる塩若しくは溶媒和物を利用する上記の治療方法の好ましい実施態様では、哺乳類はヒトである。

10

【 0 0 1 5 】

本発明の別の態様は、5 - H T<sub>2C</sub>受容体の選択な発現増加及び / 又は 5 - H T<sub>2C</sub>受容体の発現減少に関連する様々な障害を治療するための、式 I の化合物又はその薬理的に許容できる塩若しくは溶媒和物の提供に関する。本発明の本態様の好ましい実施態様は、肥満、過食症、強迫性障害、うつ病、不安、物質濫用、睡眠障害、ほてり及び / 又は性腺機能低下症の治療用の式 I の化合物の提供に関する。特に本発明の本態様の好ましい実施態様は、肥満、強迫性障害、うつ病及び / 又は不安の治療に関する。

【 0 0 1 6 】

本発明の別の態様は、哺乳類の 5 - H T<sub>2C</sub>受容体の活性化のための薬剤の製造における、1つ以上の式 I の化合物又はその薬理的に許容できる塩若しくは溶媒和物の使用に関する。本発明の本態様の好ましい実施態様は、肥満、過食症、強迫性障害、うつ病、不安、物質濫用、睡眠障害、ほてり及び / 又は性腺機能低下症の治療用薬剤の製造における、1つ以上の式 I の化合物又はその薬理的に許容できる塩若しくは溶媒和物の使用に関する。本発明の本態様の特に好ましい実施態様は、肥満、強迫性障害、うつ病及び / 又は不安の治療用薬剤の製造における、1つ以上の式 I の化合物又はその薬理的に許容できる塩若しくは溶媒和物の使用に関する。

20

【 0 0 1 7 】

更に本発明は、肥満治療用の、又は強迫性障害の治療用の、又はうつ病の治療用の、又は不安の治療用の医薬製剤であって、薬理的に許容できる担体、希釈剤又は賦形剤との組み合わせで式 I の化合物を又はその薬理的に許容できる塩若しくは溶媒和物含有する医薬製剤の提供に関する。

30

【 0 0 1 8 】

5 - H T<sub>2C</sub>アゴニストによって治療できる障害が、確立され一般に認められた分類において公知である場合においては、それらの分類は様々な情報源から調べることができる。例えば、精神疾患診断統計マニュアル、D S M - I V、商標 ( 1 9 9 4、アメリカ精神医学会、ワシントン D . C . ) の第 4 版には、本願明細書に記載の多数の障害を確認する診断ツールが記載されている。また、国際疾病分類、第 1 0 版、I C D - 1 0 には、本願明細書に記載の多数の障害に関する分類がなされている。当業者であれば、D S M - I V 及び I C D - 1 0 にて説明されるものを含む、本願明細書に記載の障害に関する他の命名法、疾病分類及び分類システムが存在することを認識し、また、その用語及び分類システムは医学、科学の発展によって変化しうることを認識する。

40

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 9 】

本願明細書で使用する化学用語は、それらの通常の意味を有する。例えば、用語「アルキル」とは、分岐を有する又は有しない飽和炭化水素を指す。用語「n - アルキル」とは、分岐を有しないアルキル基を指す。例としては、限定されないが用語「( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> ) アルキル」とはメチル及びエチル基を指す。用語「( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) n - アルキル」とは、メチル、エチル及びプロピル基を指す。用語「( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル」とは、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピル基を指す。用語「( C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> ) アルキル」とは、1 ~ 5 個の炭素原子を有する分岐を有する又は有さないあらゆるアルキル基を指す。用語「( C<sub>1</sub> -

50

C<sub>6</sub>)アルキル」とは、1～6個の炭素原子を有する分岐を有する又は有さないあらゆるアルキル基を指す。用語「(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル」とは、1～6個の炭素原子を有する分岐を有する又は有さないあらゆるアルキル基を指す。用語「(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル」とは、1～6個の炭素原子を有する分岐を有する又は有さないあらゆるアルキル基を指す。

【0020】

他の置換基との関係において、「(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)アルキル」の表記を用いて、その置換基に結合する分岐を有する若しくは有さない飽和炭化水素リンカーを示すこともある。ここで、x及びyは当該リンカー部分において、許容される範囲内の炭素原子数を示す。例えば、限定されないが-(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>)アルキルは単結合又はメチレンリンカー部分を指し、-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)アルキルは単結合、メチレン、メチル-メチレン又はエチレンリンカー部分を指し、-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルはトリメチレン、-又は-メチルエチレン又はエチルメチレンを更に含んでなり、-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルは結合又は1～5個の炭素原子を有する飽和した、分岐を有するか若しくは有さない炭化水素リンカー、-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基を指し、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基とは1～2、3、5又は6個の炭素原子を有する分岐を有するか若しくは有さないアルキレンリンカーを指す。

10

【0021】

「アルケニル」という用語は、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する分岐を有するか若しくは有さない炭化水素基を指す。例としては、用語「(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル」とは、限定されないが2～6個の炭素原子及び1つ以上の炭素原子-炭素原子間の二重結合を有する、分岐を有するか若しくは有さない炭化水素を指す。アリル基は、プロピル-2-エン-1-イル部分(CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-)を意味する。

20

【0022】

「(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチル基を指す。シクロアルキルアルキルとは、分岐を有するか若しくは有さないアルキレンリンカーと結合するシクロアルキル部分のことを指し、例えば、限定されないが-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-などが挙げられる。(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>、<sub>2</sub>又は<sub>3</sub>)アルキルとは、それぞれ単結合(すなわちC<sub>0</sub>-アルキル)又は1個、2個又は3個の炭素原子を有するアルキレンリンカーと結合するシクロアルキル部分を指す。本願明細書では、アルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキル基は各々任意に置換されてもよい。

30

【0023】

用語「アルコキシ」「フェニルオキシ」「スルホニルオキシ」及び「カルボニルオキシ」とは、それぞれアルキル基、フェニル基、スルホニル基又は酸素原子と結合するカルボニル基を指す。

【0024】

用語「アルキルチオ」「トリフルオロメチルチオ」「シクロ」「アルキルチオ」(「シクロヘキシルチオ」「フェニルチオ」及び「フラニルチオ」は、それぞれ、硫黄原子と結合するアルキル基、トリフルオロメチル基、シクロアルキル(シクロヘキシル)基、フェニル基又はフラニル基を指す。

40

【0025】

用語「アルキルカルボニル」「アルコキシカルボニル」「フェニル」「カルボニル」及び「フェニル」「オキシカルボニル」とは、カルボニル部分と結合するアルキル、アルコキシ、フェニル又はフェニルオキシ基を指す。

【0026】

用語「アルキルスルホニル」(t-ブチルスルホニル)、「(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルスルホニル」「フェニルスルホニル」「Ph<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルスルホニル」及び「Ar<sup>2</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルスルホニル」とは、スルホニル部分(-SO<sub>2</sub>-

50

)と結合するアルキル(t-ブチル)、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル、フェニル、Ph<sup>1</sup>- (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル又はAr<sup>2</sup>- (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基を指す。

【0027】

用語「N結合型」とは、参照された部分はその窒素原子を介して結合することを意味し、例えば、限定されないがN結合型のHet<sup>1</sup>とは、Het<sup>1</sup>部分がHet<sup>1</sup>部分の環中の窒素原子を介して結合していることを意味する。

【0028】

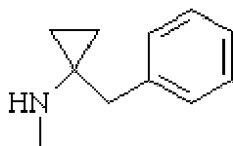
用語「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード基を指す。好ましいハロ基はフルオロ、クロロ及びブロモ基である。より好ましいハロ基はフルオロ及びクロロ基である。

10

【0029】

用語「gem-」「ジェミナル」又は、「一对の」例えば、一般の炭素原子に結合される2つの同一の置換基を参照する、しかし、限定(gem-メチル)なしで、3,3-ジメチルテトラヒドロベンゾフラングループの例に関しては、2つのメチル基を意味することは一般の炭素原子と結合した。この用途のために、gem-エタノは、両方のカーボンが、例えば、シクロプロピル部分を形成する置換されたグループの、しかし、限定(下記の2-フェニル-(1,1-エタノ)エチルアミノグループ上のエタノ置換基)のない同じ炭素原子に密接に結びつくエチレン置換基を意味する：

【化2】



20

【0030】

本願明細書における用語「アミノ保護基」とは、化合物上の他の官能基における反応中に、アミノ官能基をブロック又は保護するために通常使用される置換基を指す。かかるアミノ保護基の例としては、ホルミル基、トリチル基、アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、プロモアセチル基及びヨードアセチル基、カルバモイル-タイプ(例えばベンジルオキシカルボニル基、9-フルオロエニルメトキシカルボニル基(「FMOC」)、t-ブトキシカルボニル基(t-BOC)などのアミノ保護基が挙げられる。誘導体化されたアミノ基が分子の他の位置における次の反応条件下で安定で、かつ分子の部分に影響を与えずに適当な時点で除去できる限りにおいて、使用されるアミノ保護基の種類は特に限定されない。アミノ保護基の選択及び使用(添加及びその後の除去)は、当業者に公知である。上記の用語で示される基の更なる実施態様に関しては、T. W. Greene及びP. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, John Wiley and Sons, New York, NY, 1999, chapter 7(以下「Green」と記載する)に記載されている。

30

【0031】

用語「医薬」又は「薬理的に許容できる」とは、形容詞として本願明細書に使用される場合は、実質的に非毒性及び実質的に受容者に悪影響を与えないことを意味する。

40

【0032】

用語「医薬組成物」は更に、担体、溶媒、賦形剤及び/又は塩が組成物中の有効成分(例えば式Iの化合物)と適合性を持たなければならないことを意味する。用語「医薬製剤」及び「医薬組成物」は通常、当業者にとり交換可能な意味として理解され、本発明の用途に同様に使用される。

【0033】

用語「有効量」とは5-HT<sub>2C</sub>受容体を活性化させ、及び/又は所定の薬理学的効果を引き出すのに十分な、式Iの化合物の量を意味する。

50

## 【0034】

用語「適切な溶媒」とは、反応物質を十分に溶解させ、所望の反応を進行させることを可能にするための、進行中の反応にとり不活性な、あらゆる溶媒又は溶媒の混合物を指す。

## 【0035】

本発明の化合物は、立体異性体として存在してもよいことが理解される。すなわち、全ての鏡像異性体、ジアステレオマー混合物及びそれらの混合物が本発明の範囲内に包含される。本発明で特異的な立体化学として同定されるときは、立体異性体に関する、カーン-プレロ-グ-アングルド命名法の(R)-及び(S)-の表記、並びに*cis*及び*trans*の表記を用いて、特異的な異性体を表示することと、する。周知の旋光度は(+)  
10 及び(-)によって、示し、それぞれ右旋性及び左旋性を表す。キラル化合物としてその異性体に分裂する場合、絶対的な立体配座又は旋光度を決定を決定することができないため、便宜上異性体を異性体1、異性体2などと表記する。全ての鏡像異性体、ジアステレオマー混合物及びそれらの混合物が本発明に包含されるが、好ましい実施態様は1つの鏡像異性体及び1つのジアステレオマーである。

## 【0036】

医薬組成物に使用される化合物を、ルーチン的にその塩の形態に変換することにより、取扱い特性、安定性、薬物動態及び/又は生物学的利用能などの特徴が最適化される場合があることは当業者にとり自明である。化合物を所定の塩の形態に変換する方法は公知技術である(Berge, S. M., Ighley, L. D., and Monkhouse  
20 , D. C., J. Pharm. Sci., 66:1 (1977)を参照)。本発明の化合物がアミンであり、ゆえに塩基性であるという点で、それらは容易に多種多様な薬理的に許容できる有機酸及び無機酸と反応し、薬理的に許容できる酸付加塩が形成される。かかる塩類も本発明の実施態様に包含される。

## 【0037】

かかる塩類の調製に用いる典型的な無機酸としては、塩化水素、臭化水素、ヒドロヨウ素酸、硝酸、硫酸、リン酸、亜リン酸、メタリン、ピロリン酸などが挙げられる。有機酸に由来する塩類としては、例えば脂肪族モノ及びジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸及びヒドロキシアルカンジオン酸、芳香族酸、脂肪族スルホン酸及び芳香族スルホン酸などを使用できる。かかる薬理的に許容できる塩としては、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、酢酸塩、フェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アクリル酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、*o*-アセトキシ安息香酸塩、イソ酪酸塩、フェニル酪酸塩、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸塩、ブチン-1,4-ジカルボン酸塩、ヘキシン-1,4-ジカルボン酸塩、カプロン酸塩、カプリル酸塩、ケイ皮酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、フマル酸エステル、グリコール酸塩、ヘプタノン酸塩、馬尿酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、プロピオール酸塩、プロピオン酸塩、フェニルプロピオン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸、コハク酸塩、スペリン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-プロモベンゼンスルホン酸塩、クロロベンゼンスルホン酸塩、エチルスルホン酸塩、2ヒドロキシエチルスルホン酸塩、メチルスルホン酸塩(メシル酸塩)、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、ナフタレン-1,5-スルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩及び酒石酸塩などが挙げられる。  
30

## 【0038】

かかる化合物は、様々なモル比で酸と反応させ、例えばヘミ酸、一酸塩、二酸塩などの塩を調製できることが公知である。塩の形成工程では、他の分析方法で確認できないときは酸を特異的な化学量論的比率で添加してもよく、確かではないが、そのモル比において、塩が形成されたと推定される。用語「(酸)<sub>x</sub>」とは、形成される塩のモル比が公知でなく、推定できないことを意味し、例えば限定されないが(HCl)<sub>x</sub>及び(メタンスル  
40

10

20

30

40

50

ホン酸)<sub>x</sub>などと表記する。

【0039】

本願明細書において、用いられる略語は、以下の通り定義される。

- 「ADPP」とは1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジンを意味する。
- 「AIBN」とは2, 2'- アゾビスイソブチロニトリルを意味する。
- 「BINAP」とは(±) - 2, 2'- ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1'- ビナフタレンを意味する。
- 「Boc」又は「t - Boc」とはtert - ブトキシカルボニル基を意味する。「塩水」とは飽和塩化ナトリウム水溶液を意味する。
- 「t - Bu」とはtert - ブチルを意味する。 10
- 「CV」とは酸素の発熱量を意味する。
- 「DCE」とは1, 2 - ジクロロエタンを意味する。
- 「DCM」とはジクロロメタン(すなわちメチレンクロライド、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)を意味する。
- 「DIBAL - H」とはヒドリドアルミン酸ジイソブチルを意味する。
- 「DMAP」とは4 - ジメチルアミノピリジンを意味する。
- 「DMF」とはN, N - ジメチルホルムアミドを意味する。
- 「DMSO」とはジメチルスルホキシドを意味する。
- 「DOI」とは(+ ) - 1 - (2, 5 - ジメトキシ - 4 - [ <sup>125</sup>I ] - ヨードフェニル) - 2 - アミノプロパンを意味する。 20
- 「DPPF」とは1, 1'- ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンを意味する。
- 「EDC」とは1 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロピル ] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩を意味する。
- 「EDTA」とはエチレンジアミン四酢酸を意味する。
- 「ee」とは鏡像体過剰率を意味する。
- 「EE」とはエネルギー支出を意味する。
- 「EtOAc」とは酢酸エチルを意味する。
- 「EtOH」とはエタノールを意味する。
- 「GC - MS」とはガスクロマトグラフィ - 質量分析を意味する。
- 「GDP」とはグアノシン二リン酸を意味する。 30
- 「GTP」とはグアノシン三リン酸を意味する。
- 「GTP [ <sup>35</sup>S ]」とは酸素の代わりに<sup>35</sup>Sにより置換される末端リン酸塩を有するグアノシン三リン酸を意味する。
- 「HOBt」とは1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物を意味する。
- 「HPLC」とは高圧液体クロマトグラフィを意味する。
- 「ISPA」とは免疫吸着シンチレーション近傍アッセイを意味する。
- 「MeOH」とはメタノールを意味する。
- 「MS (APCI+)」とは気圧化学イオン化法を使用している質量分析を意味する。
- 「MS (ES+)」とはエレクトロスプレーイオン化反応を使用した質量分析を意味する。 40
- 「NBS」とはN - ブロモスクシンイミドを意味する。
- 「NMP」とは1 - メチル - 2 - ピロリジノン
- 「Pd/C」とは活性炭上のパラジウムを意味する。
- 「psi」は、平方インチあたりのポンドを意味する。
- 「RQ」とは呼吸商を意味する。
- 「SCXクロマトグラフィ」とはSCXカラム又はカートリッジ上のクロマトグラフィを意味する。本明細書で用いられる
- 「SCXカラム」又は「SCXカートリッジ」とはVarian Bond Elute (登録商標) シリカベースの強力な陽イオン交換樹脂カラム若しくは使い捨てカートリッジなどを意味する。 50



「SFC」とは超臨界流体クロマトグラフィを意味する。

化学構造における「Tf」とはトリフルオロメタンスルホニル部分(-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)を意味する。

化学構造における「Ts」とは4-メチルベンゼンスルホニル部分を意味する。

「TFA」とはトリフルオロ酢酸を意味する。

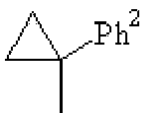
「THF」とはテトラヒドロフランを意味する。

【0040】

本発明の化合物の全てが5-HT<sub>2C</sub>アゴニストとして有用であるが、特定の化合物群が特に好ましく、例えば以下に列挙する置換基を有するいずれかの化合物が挙げられる。

- 1) R<sup>7</sup>がハロ基である。 10
- 2) R<sup>7</sup>がクロロ基である。
- 3) R<sup>7</sup>がフルオロ基である。
- 4) R<sup>7</sup>が1~6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基である。
- 5) R<sup>7</sup>が1~6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル基である。
- 6) R<sup>7</sup>が-CF<sub>3</sub>基である。
- 7) R<sup>7</sup>が1~6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル基である。
- 8) R<sup>7</sup>が(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル基である。 20
- 9) R<sup>7</sup>がシアノ基である。
- 10) R<sup>1-5</sup>が各々水素基である。
- 11) R<sup>5</sup>がメチル又はエチル基である。
- 12) R<sup>5</sup>がメチル基である。
- 13) R<sup>3</sup>がメチル基である。
- 14) R<sup>8</sup>が水素である。
- 15) R<sup>9</sup>が水素である。
- 16) R<sup>9</sup>が1~5個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ基である。
- 17) R<sup>9</sup>がメトキシ基である。 30
- 18) R<sup>9</sup>がハロ基である。
- 19) R<sup>9</sup>がクロロ基である。
- 20) R<sup>9</sup>がシアノ基である。
- 21) R<sup>9</sup>が-CF<sub>3</sub>基である。
- 22) R<sup>11</sup>が水素である、
- 23) R<sup>11</sup>がメチル基である。
- 24) R<sup>10</sup>がPh<sup>2</sup>-メチル-基である。
- 25) R<sup>10</sup>がPh<sup>2</sup>-CH(CH<sub>3</sub>)-基(すなわちメチル基で置換されたC<sub>1</sub>-n-アルキル基)である。
- 26) R<sup>10</sup>がPh<sup>2</sup>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)- (すなわちエチル基で置換されたC<sub>1</sub>-n-アルキル基)である。 40
- 27) R<sup>10</sup>が

【化3】



(すなわちgem-エタノ基で置換されたC<sub>1</sub>-n-アルキル基)である。

28)  $R^{10}$ が  $Ar^1$ -メチル-基である。

29)  $R^{10}$ が  $Ar^1$ - $CH(CH_3)$ - (すなわちメチル基で置換された  $C_1$ - $n$ -アルキル基) である。

30)  $R^{10}$ が  $Ar^2$ - $CH(CH_2CH_3)$ - (すなわちエチル基で置換された  $C_1$ - $n$ -アルキル基) である。

31)  $R^{10}$ が

【化4】



10

(すなわち gem-エタノ基で置換された  $C_1$ - $n$ -アルキル基) である。

32)  $Ph^2$ がパラ位において置換されている。

33)  $Ph^2$ がパラ位において置換され、更にハロ、ヒドロキシ又はシアノ基でメタ位において置換されている。

34)  $Ph^2$ がパラ位において置換され、更にフルオロ又はクロロ基でメタ位において置換されている。

35)  $Ph^2$ が一置換されている。

20

36)  $Ph^2$ がパラ位において一置換されている。

37)  $Ph^2$ が、1~6個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい  $Het^1$ - ( $C_0$ - $C_3$ ) アルキル基で置換されている。

38)  $Ph^2$ が、1~6個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい  $Het^2$ - ( $C_0$ - $C_3$ ) アルキル基で置換されている。

39)  $Ph^2$ が、1~6個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい  $Het^3$ - ( $C_0$ - $C_3$ ) アルキル基で置換されている。

40)  $Ph^2$ が、1~6個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい  $Ar^2$ - ( $C_0$ - $C_3$ ) アルキル基で置換されている。

41)  $Ph^2$ が、1~6個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキル- $C(R^{14})=C(R^{14})$ -基で置換されている。

30

42)  $Ph^2$ が、1~6個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい ( $R^{14}$ )<sub>2</sub> $C=C$  [( $C_1$ - $C_6$ ) アルキル]-基で置換されている。

43)  $Ph^2$ が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1~4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分が更に任意に置換されてもよい ( $C_3$ - $C_7$ ) シクロアルキル- ( $C_0$ - $C_3$ ) アルキル- $C$ 、( $R^{14}$ )= $C(R^{15})$ -基で置換されている。

44)  $Ph^2$ が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1~4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分が更に任意に置換されてもよい ( $R^{15}$ ) $CH=C$  [( $C_3$ - $C_7$ ) シクロアルキル- ( $C_0$ - $C_3$ ) アルキル]-基で置換されている。

40

45)  $Ph^2$ が1~6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキル- $C$ - $C$ -基である。

46)  $Ph^2$ が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1~4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分が更に任意に置換されてもよい ( $C_3$ - $C_7$ ) シクロアルキル- ( $C_0$ - $C_3$ ) アルキル- $C$ - $C$ -基で置換されている。

47)  $Ph^2$ が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1~4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい ( $C_3$ - $C_7$ ) シクロアル

50

キル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基で置換されている。

48) Ph<sup>2</sup>が、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル

49) Ph<sup>2</sup>が、ハロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-O-CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ及びトリフルオロメチルチオ基からなる群から独立に選択される1 ~ 3 個の置換基でピリジル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよいピリジル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル基で置換されている。

50) Ph<sup>2</sup>が、任意に1 ~ 6 個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が更に任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基で置換されている。

10

51) Ph<sup>2</sup>が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基で置換されている。

52) Ph<sup>2</sup>が、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基で置換されている。

20

53) Ph<sup>2</sup>が、任意に1 ~ 6 個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が更に任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基で置換されている。

54) Ph<sup>2</sup>が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分に任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基で置換されている。

30

55) Ph<sup>2</sup>が、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基で置換されている。

56) Ph<sup>2</sup>が、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が更に任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - NR<sup>16</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基で置換されている。

57) Ph<sup>2</sup>が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - NR<sup>16</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基で置換されている。

40

58) Ph<sup>2</sup>が、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - NR<sup>16</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - C(O) - 基で置換されている。

59) Ph<sup>2</sup>が、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル部分が任意に置換され、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル部分が更に任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル - SO<sub>2</sub> - 基で置換されている。

60) Ph<sup>2</sup>が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル

50

部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - SO<sub>2</sub> - 基で置換されている。

61) Ph<sup>2</sup>が、1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよいPh<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - SO<sub>2</sub> - 基で置換されている。

62) Ph<sup>2</sup>が、任意に1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル部分に置換されてもよく、1~4個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - SO<sub>2</sub> - 基で置換されている。

10

63) Ph<sup>2</sup>が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1~4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - SO<sub>2</sub> - 基で置換されている。

64) Ph<sup>2</sup>が、1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよいPh<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - SO<sub>2</sub> - 基で置換されている。

65) Ph<sup>2</sup>が、1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、1~4個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - NR<sup>16</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - SO<sub>2</sub> - 基で置換されている。

20

66) Ph<sup>2</sup>が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1~4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - NR<sup>16</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - SO<sub>2</sub> - 基で置換されている。

67) Ph<sup>2</sup>が、1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよいPh<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - NR<sup>16</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - SO<sub>2</sub> - 基で置換されている。

30

68) Ph<sup>2</sup>が、1~6個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよいR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> - NC(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

69) Ph<sup>2</sup>が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1~4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - S - 基で置換されている。

70) Ph<sup>2</sup>が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1~4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1~4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

40

71) Ph<sup>2</sup>が、1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよいPh<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

72) Ph<sup>2</sup>が、1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよいAr<sup>3</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - S - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

73) Ph<sup>2</sup>が、1~6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよいAr<sup>3</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

74) Ph<sup>2</sup>がHet<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - S - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基で置換さ

50

れており、 $\text{Het}^1$ が $\text{Het}^1$ 上のいずれかの炭素原子を介して結合し、 $(\text{C}_0 - \text{C}_5)$ アルキル部分が1～6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい。

75)  $\text{Ph}^2$ が $\text{Het}^1 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキル - O -  $(\text{C}_0 - \text{C}_5)$ アルキル基で置換されており、 $\text{Het}^1$ が $\text{Het}^1$ 上のいずれかの炭素原子を介して結合し、 $(\text{C}_0 - \text{C}_5)$ アルキル部分が1～6個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい。

76)  $\text{Ph}^2$ が、1～6個のフルオロ置換基で $(\text{C}_0 - \text{C}_5)$ アルキル部分が任意に置換されてもよい $\text{Het}^2 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキル - S -  $(\text{C}_0 - \text{C}_5)$ アルキル基で置換されている。

77)  $\text{Ph}^2$ が、1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい $\text{R}^{16}\text{R}^{19} - \text{NC}(\text{O}) - \text{S} - (\text{C}_0 - \text{C}_5)$ アルキル基で置換されている。

10

78)  $\text{Ph}^2$ が、1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい $\text{R}^{16}\text{R}^{19} - \text{NC}(\text{O}) - \text{O} - (\text{C}_0 - \text{C}_5)$ アルキル基で置換されている。

79)  $\text{Ph}^2$ が、1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい $\text{R}^{16}\text{R}^{19} - \text{NC}(\text{O}) - \text{NR}^{16} - (\text{C}_0 - \text{C}_5)$ アルキル基で置換されている。

80)  $\text{Ph}^2$ が、1～6個のフルオロ置換基で $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基で $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル部分が更に任意に置換されてもよい $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル - C(O) -  $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル - S - 基で置換されている。

81)  $\text{Ph}^2$ が、1～6個のフルオロ置換基で $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基で $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル部分が更に任意に置換されてもよい $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル -  $\text{SO}_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル - S - 基で置換されている。

20

82)  $\text{Ph}^2$ が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ シクロアルキル -  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキル - C(O) -  $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル - O - 基で置換されている。

83)  $\text{Ph}^2$ が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ シクロアルキル -  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキル -  $\text{SO}_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル - O - 基で置換されている。

30

84)  $\text{Ph}^2$ が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ シクロアルキル -  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキル - C(O) -  $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル - S - 基で置換されている。

85)  $\text{Ph}^2$ が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ シクロアルキル -  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキル -  $\text{SO}_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル - S - 基で置換されている。

40

86)  $\text{Ph}^2$ が、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい $\text{Ph}^1 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキル -  $\text{SO}_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル - O - 基で置換されている。

87)  $\text{Ph}^2$ が、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい $\text{Ph}^1 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキル - C(O) -  $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル - S - 基で置換されている。

88)  $\text{Ph}^2$ が、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい $\text{Ph}^1 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキル -  $\text{SO}_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ ア

50

ルキル - S - 基で置換されている。

89) Ph<sup>2</sup>が、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - S - 基で置換されている。

90) Ph<sup>2</sup>が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

91) Ph<sup>2</sup>が、1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル部分が任意に置換されもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

10

92) Ph<sup>2</sup>が、1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよい Ar<sup>3</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

93) Ph<sup>2</sup>が、1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよい Het<sup>2</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - SO<sub>2</sub> - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

20

94) Ph<sup>2</sup>が、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル基で置換されている。

95) Ph<sup>2</sup>が、1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて更に独立に任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - C(O) - N(R<sup>16</sup>) - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

96) Ph<sup>2</sup>が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分が更に独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル - C(O) - N(R<sup>16</sup>) - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

97) Ph<sup>2</sup>が、1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよい Ph<sup>1</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - C(O) - N(R<sup>16</sup>) - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

30

98) Ph<sup>2</sup>が、1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよい Ar<sup>3</sup> - (C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - C(O) - N(R<sup>16</sup>) - (C<sub>0</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

99) Ph<sup>2</sup>が、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - O - N = C(CH<sub>3</sub>) - 基で置換されている。

100) Ph<sup>2</sup>が、1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよい(C<sub>0</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - O - N = C[(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル] - 基で置換されている。

40

101) Ph<sup>2</sup>が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、更に1～2個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい HO - N = C[(C<sub>0</sub> - C<sub>1</sub>)アルキル - (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル] - 基で置換されている。

102) Ph<sup>2</sup>が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、更に1～2個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい CH<sub>3</sub> - O - N = C[

50

( $C_0 - C_1$ ) アルキル - ( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル] - 基で置換されている。

103)  $Ar^1$  が 5 -  $R^{13}$  - ピリジン - 2 - イル基である。

104)  $Ar^1$  が、5 -  $R^{13}$  - ピリジン - 2 - イルであり、 $R^{13}$  が 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_3$ ) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分が更に任意に置換されてもよい  $Ar^3 - (C_0 - C_3)$  アルキル -  $SO_2 - (C_0 - C_5)$  アルキル基である。

105)  $Ar^1$  が 5 -  $R^{13}$  - ピリジン - 2 - イル基であり、 $R^{13}$  が  $Ar^3 - (C_0 - C_3)$  アルキル -  $SO_2 - (C_0 - C_5)$  アルキル基である。

106)  $Ar^1$  が 6 -  $R^{13}$  - ピリジン - 3 - イル基である。

107)  $Ar^1$  が、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい  $Het^2 - (C_0 - C_3)$  アルキル基で置換されている。 10

108)  $Ar^1$  が、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい  $Het^3 - (C_0 - C_3)$  アルキル基で置換されている。

109)  $Ar^1$  が、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい  $Ar^2 - (C_0 - C_3)$  アルキル基で置換されている。

110)  $Ar^1$  が、1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい ( $C_1 - C_6$ ) アルキル -  $C(R^{14}) = C(R^{14})$  - 基で置換されている。

111)  $Ar^1$  が、1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい ( $R^{14}$ )<sub>2</sub>C = C [ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル ] - 基で置換されている。

112)  $Ar^1$  が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分が更に任意に置換されてもよい ( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル - ( $C_0 - C_3$ ) アルキル - C、( $R^{14}$ ) = C ( $R^{15}$ ) - 基で置換されている。 20

113)  $Ar^1$  が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分が更に任意に置換されてもよい ( $R^{15}$ ) CH = C [ ( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル - ( $C_0 - C_3$ ) アルキル ] - 基で置換されている。

114)  $Ar^1$  が 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で任意に置換されてもよい ( $C_1 - C_6$ ) アルキル - C - C - 基である。

115)  $Ar^1$  が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 2 個のフルオロ置換基でアルキル部分が更に任意に置換されてもよい ( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル - ( $C_0 - C_1$ ) アルキル - C - C - 基で置換されている。 30

116)  $Ar^1$  が、1 ~ 6 個のフルオロ置換基でいずれか 1 つ又は 2 つのアルキル部分が独立に任意に置換されてもよい ( $C_1 - C_6$ ) アルキル - O - ( $C_1 - C_5$ ) アルキル基で置換されている。

117)  $Ar^1$  が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_3$ ) アルキル部分が更に任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分が更に任意に置換されてもよい ( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル - ( $C_0 - C_3$ ) アルキル - O - ( $C_0 - C_5$ ) アルキル基で置換されている。 40

118)  $Ar^1$  が、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_3$ ) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分が更に任意に置換されてもよい  $Ph^1 - (C_0 - C_3)$  アルキル - O - ( $C_0 - C_5$ ) アルキル基で置換されている。

119)  $Ar^1$  が、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_3$ ) アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分が更に任意に置換されてもよい  $Ar^3 - (C_0 - C_3)$  アルキル - O - ( $C_0 - C_5$ ) アルキル基で置換されている。

120)  $Ar^1$  が、任意に 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_3$ ) アルキル部分に置 50

換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよいHet<sup>2</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

121) Ar<sup>1</sup>が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

122) Ar<sup>1</sup>が、1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよいPh<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

10

123) Ar<sup>1</sup>が、ハロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-O-CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ及びトリフルオロメチルチオ基からなる群から独立に選択される1～3個の置換基でピリジル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよいピリジル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

124) Ar<sup>1</sup>が、任意に1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル部分に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基で置換されている。

20

125) Ar<sup>1</sup>が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、更に1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基で置換されている。

126) Ar<sup>1</sup>が、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよいPh<sup>1</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基で置換されている。

30

127) Ar<sup>1</sup>が、ハロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-O-CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ及びトリフルオロメチルチオ基からなる群から独立に選択される1～3個の置換基でピリジル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよいピリジル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基で置換されている。

128) Ar<sup>1</sup>が、1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよいR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>N-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-O-基で置換されている。

129) Ar<sup>1</sup>が、2～4のメチル置換基でシクロアルキル部分が置換され、更に1～4個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-基で置換されている。

40

130) Ar<sup>1</sup>が、1～6個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

131) Ar<sup>1</sup>が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される1～4個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が更に任意に置換されてもよい(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基で置換されている。

132) Ar<sup>1</sup>が、任意に1～4個のフルオロ置換基で(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル部分が置換されてもよく、1～6個のフルオロ置換基で(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル部分が更に任意に置

50



換されてもよい  $\text{Ph}^1 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{S} - (\text{C}_1 - \text{C}_5)$  アルキル基で置換されている。

133)  $\text{Ar}^1$  が、任意に 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル部分に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_1 - \text{C}_5)$  アルキル部分が更に任意に置換されてもよい  $\text{Ar}^3 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{S} - (\text{C}_1 - \text{C}_5)$  アルキル基で置換されている。

134)  $\text{Ar}^1$  が、任意に 1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル部分に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキル部分が更に任意に置換されてもよい  $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル -  $\text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{S} -$  基で置換されている。

10

135)  $\text{Ar}^1$  が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、更に 1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい  $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$  シクロアルキル -  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{S} -$  基で置換されている。

136)  $\text{Ar}^1$  が、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよい  $\text{Ph}^1 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{S} -$  基で置換されている。

137)  $\text{Ar}^1$  が、ハロ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、ニトロ、シアノ及びトリフルオロメチルチオ基からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基でピリジル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて独立に任意に置換されてもよいピリジル -  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{S} -$  基で置換されている。

20

138)  $\text{Ar}^1$  が、1 ~ 4 個のフルオロ置換基でアルキル部分が任意に置換されてもよい  $\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{N} - \text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{S} -$  基で置換されている。

139)  $\text{Ar}^1$  が、1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて任意に置換されてもよい  $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル -  $\text{SO}_2 - (\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル基で置換されている。

140)  $\text{Ar}^1$  が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル部分が更に任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル部分が更に任意に置換されてもよい  $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$  シクロアルキル -  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{SO}_2 - (\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル基で置換されている。

30

141)  $\text{Ar}^1$  が、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル部分が更に任意に置換されてもよい  $\text{Ph}^1 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{SO}_2 - (\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル基で置換されている。

142)  $\text{Ar}^1$  が、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル部分が更に任意に置換されてもよい  $\text{Ar}^3 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{SO}_2 - (\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル基で置換されている。

40

143)  $\text{Ar}^1$  が、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル部分が更に任意に置換されてもよい  $\text{Het}^2 - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$  アルキル -  $\text{SO}_2 - (\text{C}_0 - \text{C}_5)$  アルキル基で置換されている。

144)  $\text{Ar}^1$  が、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_1 - \text{C}_5)$  アルキル部分が任意に置換されてもよい  $\text{R}^{17}\text{R}^{18} - \text{NC}(\text{O}) - (\text{C}_1 - \text{C}_5)$  アルキル基で置換されている。

145)  $\text{Ar}^1$  が、1 ~ 4 個のフルオロ置換基で  $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキル部分が任意に置換されてもよい  $\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{N} - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキル基で置換されている。

146)  $\text{Ar}^1$  が、1 ~ 6 個のフルオロ置換基でアルキル部分のいずれか又は両方にて

50

独立に任意に置換されてもよい ( $C_1 - C_6$ ) アルキル -  $C(O) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基で置換されている。

147)  $Ar^1$  が、メチル基及びフルオロ基からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基でシクロアルキル部分が任意に置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分が更に任意に置換されてもよい ( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル -  $C(O) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基で置換されている。

148)  $Ar^1$  が、任意に 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_3$ ) アルキル部分が置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分が更に任意に置換されてもよい  $Ph^1 - (C_0 - C_3)$  アルキル -  $C(O) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基で置換されている。

10

149)  $Ar^1$  が、任意に 1 ~ 4 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_3$ ) アルキル部分が置換されてもよく、1 ~ 6 個のフルオロ置換基で ( $C_0 - C_5$ ) アルキル部分が更に任意に置換されてもよい  $Ar^3 - (C_0 - C_3)$  アルキル -  $C(O) - N(R^{16}) - (C_0 - C_5)$  アルキル基で置換されている。

150)  $Ar^2$  が  $R^{15}R^{17}N -$  で置換され、 $R^{15}$  が水素であり、 $R^{17}$  が ( $C_1 - C_6$ ) アルキル基又は ( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル - ( $C_0 - C_3$ ) アルキル基であり、

151)  $Ar^2$  がチアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル又はピラゾリル基である。

152)  $Het^1$  がピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、又は ( $C_1 - C_6$ ) アルキル基若しくは 2 つのメチル置換基で任意に置換されてもよいモルホリニル基である。

20

153)  $Het^1$  がピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル又はモルホリニル基である。

154)  $Het^1$  がピロリジニル、ピペリジニル、又は ( $C_1 - C_6$ ) アルキル基若しくは 2 つのメチル置換基で任意に置換されてもよいホモピペリジニル基である。

155)  $Het^1$  がピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル基である。

上記の分類は各置換基に関する好適な選択を示し、更なる好適な分類を形成するために他の置換基に関する好適な選択と組み合わせてもよいことは自明である。その典型的な組み合わせを以下に列記するが、これらに限定されるものではない。

156) 好ましい実施態様 1) から 9) ( $R^7$  の好ましい選択) のいずれか 1 つと、好ましい実施態様 24) から 155) ( $R^{10}$  及びその有する置換基の好ましい選択) のいずれか 1 つによる組み合わせ。

30

157) 好ましい実施態様 24) から 155) ( $R^{10}$  及びその有する置換基の好ましい選択) のいずれか 1 つであって、 $R^7$  がハロゲンである。

158) 好ましい実施態様 24) から 155) ( $R^{10}$  及びその有する置換基の好ましい選択) のいずれか 1 つであって、 $R^7$  がクロロ基である。

159) 好ましい実施態様 32) から 36) ( $Ph^2$  の好ましい選択) のいずれか 1 つと、好ましい実施態様 37) から 102) ( $Ph^2$  の好ましい選択) のいずれか 1 つによる組み合わせ。

160) 好ましい実施態様 103) から 149) ( $Ar^1$  上の一置換の好適な選択) のいずれか 1 つであって、 $Ar^1$  は、ハロ、シアノ、メチル、 $-CF_3$  及びメトキシ基からなる群から選択される置換基で更に置換されてもよい。

40

161) 実施態様 156) から 160) のいずれか 1 つの好ましい組合せであって、 $R^{1-5}$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  が各々水素である。

162) 実施態様 156) から 161) のいずれか 1 つの好ましい組み合わせであって、 $R^{11}$  が水素である。

通常、 $R^{10}$  が  $Ph^2 -$  メチル基であるか又は  $R^{10}$  が  $Ar^1 -$  メチル基である化合物の場合、6 - 位の窒素原子からフェニル部分又はピリジル部分へとつながるメチレンリンカーは、より長い又はより大きいリンカーが好適である。

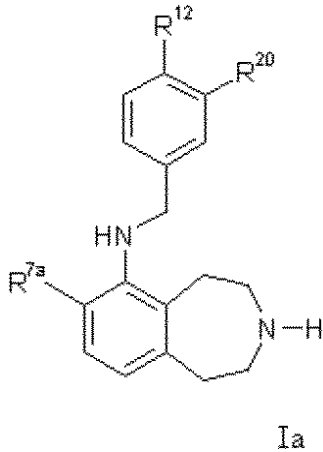
【0041】

50

また通常、6 - ベンジルアミノ化合物の場合、フェニル部分はパラ位置換（すなわち R<sup>10</sup>が P h<sup>2</sup>である化合物）であるのが特に好適である。

【 0 0 4 2 】

本発明の好適な化合物群の 1 つは、式 ( I a ) として表される化合物、  
【化 5】



10

( I a ) ( 式中、

R<sup>7a</sup>はハロゲン、特にクロロ基であり、

R<sup>12</sup>は式 ( I ) において定義したのと同様であり、

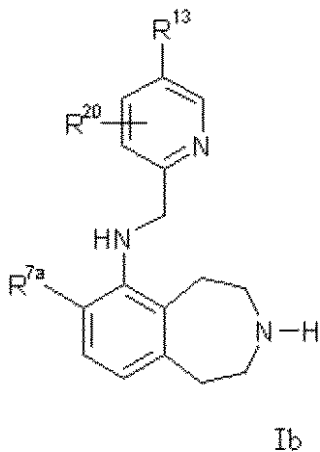
R<sup>20</sup>はハロ、ヒドロキシ又はシアノ基である )

又はその薬理的に許容できる塩若しくは溶媒和物である。

式 ( I a ) の好適な化合物は、R<sup>20</sup>がフルオロ又はクロロ基である化合物である。

【 0 0 4 3 】

本発明の別の好適な化合物群の 1 つは、式 ( I b ) として表される化合物、  
【化 6】



30

( I b ) ( 式中、

R<sup>7a</sup>はハロゲン、特にクロロ基であり、

R<sup>13</sup>は式 ( I ) において定義したのと同様であり、

R<sup>20</sup>はハロ、ヒドロキシ又はシアノ基である )

又はその薬理的に許容できる塩若しくは溶媒和物である。

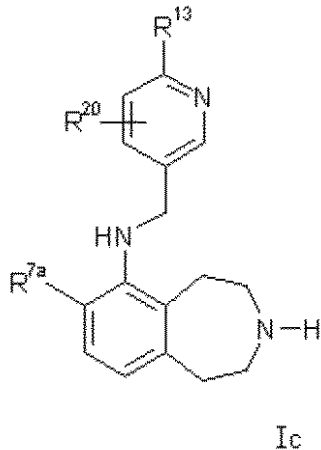
式 ( I b ) の好適な化合物は、R<sup>20</sup>がフルオロ又はクロロ基である化合物である。

【 0 0 4 4 】

本発明の更に別の好適な化合物群の 1 つは、式 ( I c ) として表される化合物、

50

## 【化7】



10

(Ic) (式中、

$R^{7a}$ はハロゲン、特にクロロ基であり、

$R^{13}$ は式(I)において定義したのと同様であり、

$R^{20}$ はハロ、ヒドロキシ又はシアノ基である)

又はその薬理的に許容できる塩若しくは溶媒和物である。

20

式(Ic)の好適な化合物は、 $R^{20}$ がフルオロ又はクロロ基である化合物である。

## 【0045】

通常、式(Ib)による化合物は式(Ic)の化合物よりも好適である。

## 【0046】

本発明の具体的な好適な化合物は、本願明細書の実施例に記載のものであり、そのフリー塩基及びその薬学的に許容できる塩も包含される。

## 【0047】

本願明細書に詳述される様々な置換基の好適な定義は、単独又は組み合わせで適用でき、特に明記しない限り一般式(I)により表される本発明の化合物の好適な分類に関して適用でき、また式(Ia)、(Ib)及び/又は(Ic)の化合物にも適用できることはいうまでもない。

30

## 【0048】

本発明の化合物は、公知の、従来技術において一般的な方法で、以下の合成経路図に従って、本願明細書に記載されている方法及びその類似方法によって調製できる。これらの反応式で採用される適切な反応条件は公知であり、溶媒及び添加試薬の適切な置換は当業者の技量の範囲内である。同様に、必要に応じて様々な公知技術によって、合成中間体を単離及び/又は精製することができ、例えば抽出、蒸発、沈殿、クロマトグラフィ、濾過、析出、結晶化などが挙げられる。更に、当業者であれば若干の状況において、材料を導入する順番は決定的でないことを認識するであろう。当業者にとっては自明であるが、式Iの化合物を生産するのに必要となる処理工程の具体的な順序は、合成される特定の化合物、出発化合物及び置換された部分の有する性質に依存する。すべての置換基は、特に明記しない限り以上に定義したものであり、全ての試薬は周知で、従来技術において一般的に用いられている。

40

## 【0049】

式Iの化合物は様々な方法で調製でき、その幾つかを後述する。全ての置換基は、特に明記しない限り以上に定義したものであり、全ての試薬は周知で、従来技術において一般的に用いられている。各工程における生成物は、抽出、蒸発、沈殿、クロマトグラフィ、濾過、摩砕、結晶化などの従来法により回収できる。

## 【0050】

反応式Iにおいて、不活性雰囲気下、有効なパラジウム触媒/リガンドシステム、並び

50

に適切な溶媒（通常トルエン又は1,4-ジオキサン）中の塩基の存在下、適切に置換された6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン誘導体(a)を、Buchwald'カップリング条件下で適当なアミン(b)と処理することにより化合物(c)に変換させることができる。様々な触媒及びリガンドが使用可能であるが、典型的な触媒としてはトリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)又はその両方の混合物が挙げられ、一方典型的リガンドとしては(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP)が挙げられる。必要な場合、第2の置換基R<sup>11</sup>を導入して化合物(d)を形成してもよい。Pgは、限定されないが2,2,2-トリフルオロアセチル基又はtert-ブトキシカルボニル基などの第2級アミノ基の適切な保護基である。R<sup>3</sup>が水素である式(Ia)の化合物は、当業者に公知の反応条件下で化合物(d)から保護基Pgを取り除くことによって調製できる。R<sup>3</sup>がメチル又はエチル基である式(Ia)の化合物は、それぞれ、Pgがメチル又はエチル基である中間体(c)から調製でき、あるいは、R<sup>3</sup>が水素である式(Ia)の化合物は、従来技術において公知のアルキル化を経て、R<sup>3</sup>がそれぞれメチル又はエチル基であるNメチル又はNエチル誘導体(Ia)に変換することができる。式(Ia)の適当な化合物は、上記式Iで定義されたR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>の置換基を有する。

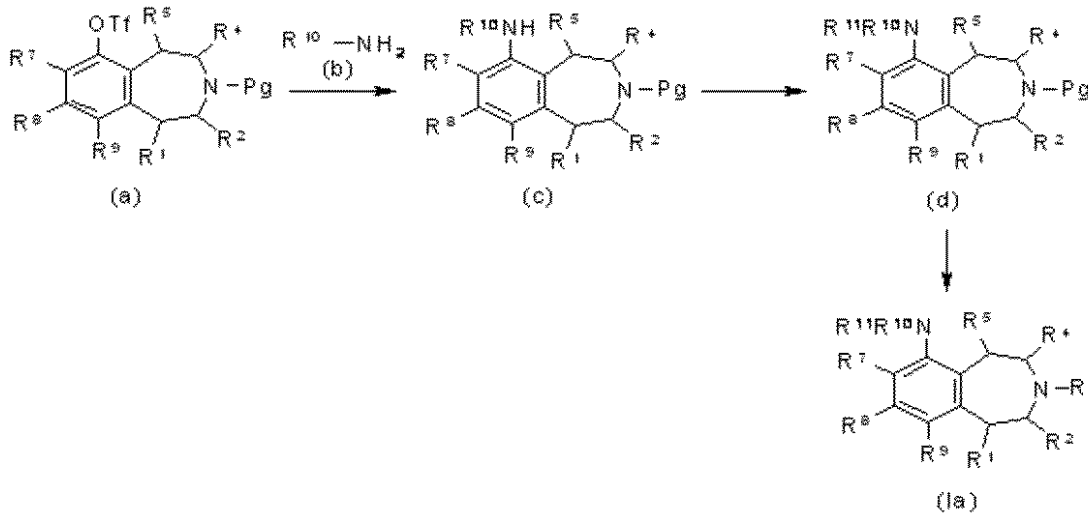
10

【0051】

反応式1

【化8】

20



30

アミン(b)は市販品を用いてもよく、又は様々な方法により調製することもできる。例えば、反応式2で図示するように、式(f)及び(h)のアミンは、適切な溶媒(例えばメタノール/塩酸、エタノール/塩酸、メタノール/水/酢酸、エタノール/水/酢酸、THF/イソプロパノールなど)中、触媒としてデグッサ-タイプのパd/Cを使用し、大気圧又は60psiにて、水素存在下でニトリル(e)及び(g)から調製することができる。あるいは、水素化反応は、アンモニアの存在下、適切な溶媒(通常メタノール又はエタノール)中、触媒としてラネーニッケル(登録商標)を使用して、大気圧又は60psiで実施できる。あるいは、ニトリル(e)及び(g)を、適切な溶媒(通常THF)中、水素化アルミニウムリチウム又はボラン(THF又はジメチルスルフィド錯体)を用いて還元することもできる。ニトリル(e)及び(g)はまた、適切な溶媒(通常メタノール又はエタノール)中、塩化コバルト(II)六水和物又は塩化ニッケル(II)六水和物及びナトリウムホウ化水素を用いて還元することもできる。ニトリル(e)及び(g)はいずれも市販品を購入してもよく、又は当業者に公知の方法で調製してもよい。

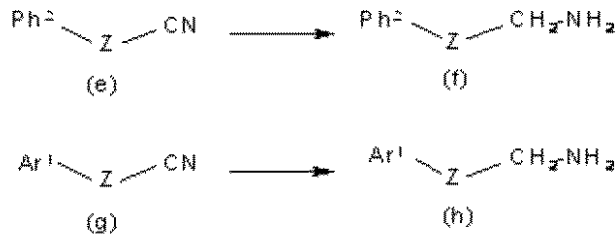
40

【0052】

反応式2

50

## 【化 9】



Z: 結合又はアルキルリンカー

10

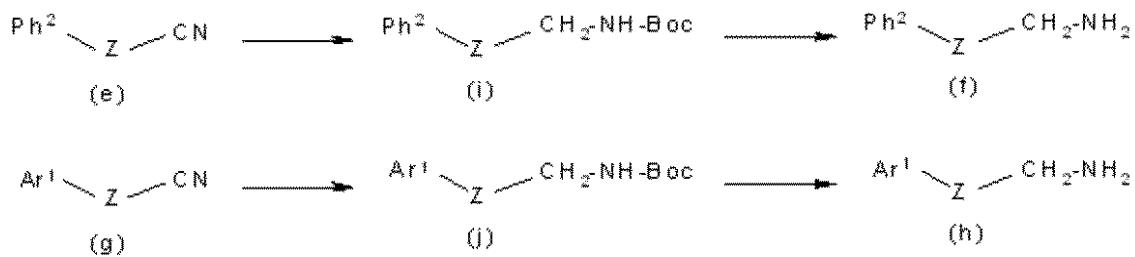
反応式 3 にて図示するように、ニトリル (e) 及び (g) を、限定的ではないがジ - tert - ブチル - ジカーボネートなどのアミンの適切な保護基の存在下で還元してもよい。ニトリル (e) 及び (g) の還元反応は、適切な溶媒 (例えばメタノール、エタノール、THF / イソプロパノール、酢酸エチルなど) 中、触媒としてデグッサ - タイプ Pd / C を用い、大気圧又は 60 psi で、ジ - tert - ブチル - ジカーボネートの存在下で水素により実施できる。あるいは、他の適切な還元剤としては、適切な溶媒 (通常メタノール又はエタノール) 中、塩化コバルト (II) 六水和物又は塩化ニッケル (II) 六水和物及びナトリウムホウ化水素、並びにジ - tert - ブチル - ジカーボネートが挙げられる。窒素の脱保護により、所望のアミン (f) 及び (h) が得られる。ニトリル (e) 及び (g) はいずれも市販品を購入してもよく、又は当業者に公知の方法で調製してもよい。

20

## 【0053】

## 反応式 3

## 【化 10】



30

Z: 結合又はアルキルリンカー

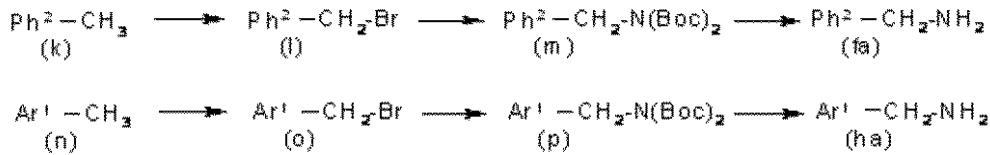
アミン (fa) 及び (ha) もまた、反応式 4 で図示するように調製できる。適切な溶媒中 (通常四塩化炭素、クロロホルム又はジクロロメタン)、NBS 及び AIBN を使用した化合物 (k) 及び (n) の臭素化により、それぞれプロマイド (l) 及び (o) が得られる。適切な溶媒 (通常 DMF 又は THF) 中、化合物 (l) 及び (o) の、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、カルボン酸セシウム又はカリウム tert - ブトキシドなどの塩基の存在下におけるジ - tert - ブチル - イミノカーボネートとの反応により、化合物 (m) 及び (p) が得られる。脱保護により所望のアミン (f) 及び (h) が得られる。化合物 (k) 及び (n) はいずれも市販品を購入してもよく、又は当業者に公知の方法で調製してもよい。

40

## 【0054】

## 反応式 4

## 【化 1 1】



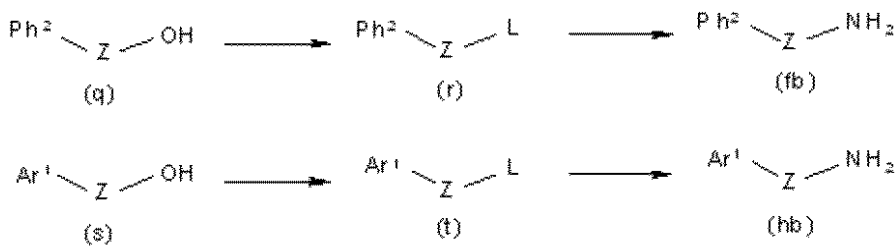
アミン (fb) 及び (hb) は、それぞれ対応するアルコール (q) 及び (s) から、反応式 5 で図示するように、当業者に公知の反応工程を経て調製できる。上記アルコールは、限定されないが塩素、臭素又はメシル酸基などの適切な脱離基を有する中間体 (r) 及び (t) に変換され、それらは適切な塩基又はアンモニアなどの試薬の存在下で、例えばアジ化ナトリウム、ジ-tert-ブチル-イミノカーボネートを使用してアジド (N<sub>3</sub><sup>-</sup>) などの求核試薬で置換してもよい。アジド (N<sub>3</sub><sup>-</sup>) 又はジ-tert-ブチル-イミノカルボン酸塩による置換により得られる中間体を、周知の標準的手法によりアミン (fb) 及び (hb) に変換してもよい。

10

## 【0055】

## 反応式 5

## 【化 1 2】



20

Z: 結合又はアルキルリンカー

L: Cl, Br, I, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

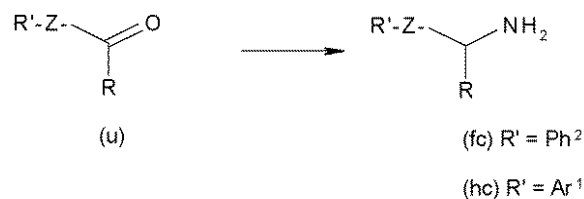
30

アミン (fc) 及び (hc) は、反応式 6 で図示するように還元的アミノ化法を経て調製してもよい。還元剤 (例えばトリアセトキシホウ化水素ナトリウム又はシアノホウ化水素ナトリウム) の存在下、限定的ではないがアンモニウム塩のようなアミン試薬との反応によって、対応するアルデヒド (u) (R = 水素) 又はケトン (u) (R = アルキル基) はアミンに変換される。

## 【0056】

## 反応式 6

## 【化 1 3】



40

R<sup>1</sup>: Ar<sup>1</sup>, Ph<sup>2</sup>

R: H, アルキル

Z: 結合又はアルキルリンカー

アミン (fd) (fe) (hd) (he) を、反応式 7 で図示するように調製してもよい。対応するニトリル (va) 又はエステル (wa) を、公知技術の方法に従って位をジアルキル化してもよい。例えば、適当な塩基の存在下、適切な溶媒 (例えば THF 中の

50

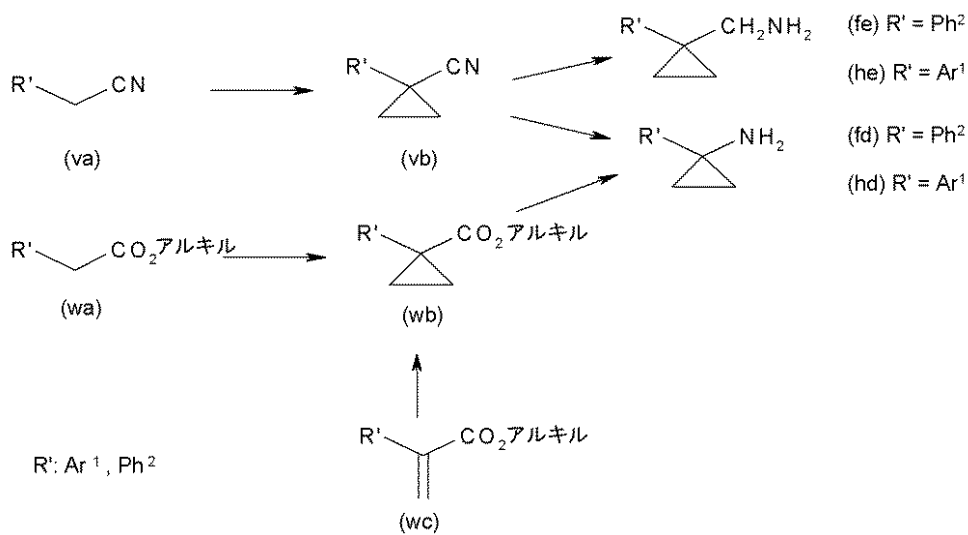
K [ N S i ( C H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] ) 中 で、 化 合 物 ( V A ) を 二 臭 化 エ チ レ ン 又 は 二 塩 化 エ チ レ ン と 反 応 さ せ る こ と に よ り g e m - エ タ ノ 化 合 物 ( v b ) が 得 ら れ る。 上 記 し た よ う な 条 件 下 で ニ ト リ ル を 還 元 し、 ア ミ ン ( f e ) 及 び ( h e ) を 得 て も よ い。 あ る い は、 公 知 の ニ ト リ ル の 第 一 ア ミ ド へ の 加 水 分 解、 及 び N a O C l 又 は N a O B r の 存 在 下 で の 第 一 級 ア ミ ド の 転 移 反 応 ( 第 一 級 ア ミ ド の ホ フ マ ン 反 応 ) に よ り、 ア ミ ン ( f d ) 及 び ( h d ) が 得 ら れ る。 あ る い は、 エ ス テ ル ( w b ) を 加 水 分 解 し て 対 応 す る カ ル ボ ン 酸 に 変 化 さ せ、 更 に ア ジ 化 ナ ト リ ウ ム 及 び 硫 酸 の 存 在 下 で C u r t i u s 型 転 移 反 応 に よ り ア ミ ン ( f d ) 及 び ( h d ) に 変 換 す る こ と が 可 能 だ。 g e m - エ タ ノ エ ス テ ル ( W b ) は、 塩 基 ( N a O H ) の 存 在 下、 例 え ば 相 間 移 動 触 媒 反 応 条 件 下 で、 対 応 す る 不 飽 和 エ ス テ ル ( w c ) と 例 え ば C H B r <sub>3</sub> と を 反 応 さ せ、 更 に メ タ ノ ール 中、 例 え ば マ グ ネ シ ウ ム に よ る 脱 臭 素 化、 又 は 適 切 な 条 件 下 で の ジ ア ゾ メ タ ン と の 反 応 に よ っ て 調 製 可 能 だ。

10

【 0 0 5 7 】

反 応 式 7

【 化 1 4 】



ア ミ ン ( f f ) 及 び ( h f ) は、 反 応 式 8 で 図 示 す る よ う に、 適 切 に 置 換 さ れ た 中 間 体 ( x a )、 ( x c )、 ( x d ) 及 び ( x e ) を、 公 知 技 術 の 手 順 に よ っ て、 適 切 に 置 換 さ れ た ヘ テ ロ 芳 香 族 化 合 物 ( x b ) に 変 換 す る こ と に よ っ て 調 製 す る こ と が 可 能 だ。 上 記 の 手 順 に 従 う ニ ト リ ル の 変 換 に よ り、 所 望 の ア ミ ン ( f f ) 及 び ( h f ) が 得 ら れ る。 化 合 物 ( x a )、 ( x c )、 ( x d ) 及 び ( x e ) は、 い ず れ も 市 販 品 を 購 入 し て も よ く、 又 は 当 業 者 に 公 知 の 方 法 で 調 製 し て も よ い。

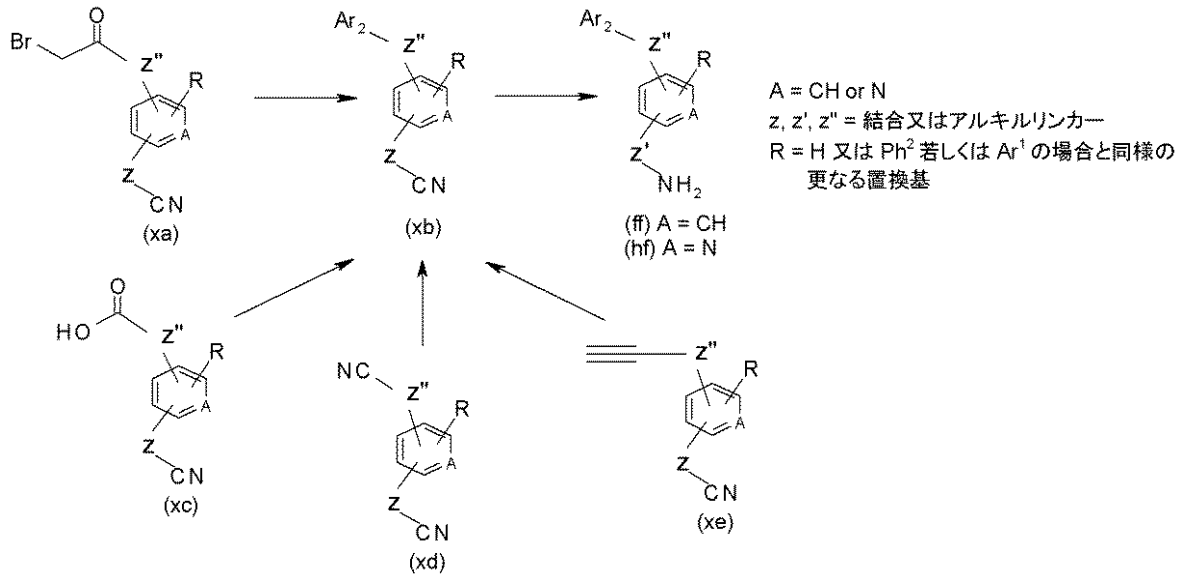
30

【 0 0 5 8 】

反 応 式 8



## 【化15】



10

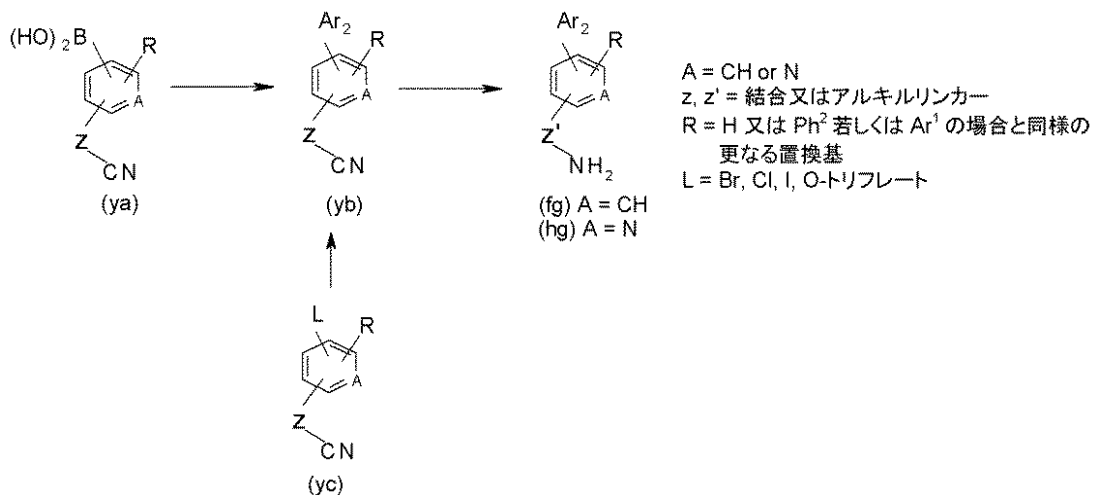
アミン (fg) 及び (hg) は、反応式 9 で図示するように、ポロン酸 (ya) を、不活性雰囲気下、適切な溶媒 (通常トルエン、DMF 又は 1, 4 - ジオキサン) 中、適切なパラジウム触媒 / リガンドシステム、及び塩基の存在下、適切に置換されたヘテロ環芳香族の臭化物、塩化物、ヨウ化物又はトリフラートとカップリングすることにより調製することができる。上記の手順に従い、ニトリル (yb) を変換し、所望のアミン (fg) 及び (hg) が得られる。ポロン酸 (ya) は市販品を購入してもよく、又は当業者に公知の方法で調製してもよい。あるいは、中間体 (yb) は、適当な遷移金属触媒 (特に適切なパラジウム試薬) の存在下で、当業者に公知の技術 (例えば Li and Gribble, Palladium in Heterocyclic Chemistry, Pergamon, Amsterdam (2000)) を参照) に記載のように、適切に活性化させたヘテロアリアル誘導体を化合物 (yc) と反応させることにより調製できる。

20

## 【0059】

## 反応式 9

## 【化16】



30

40

あるいは、反応式 10 で図示するように、式 (Ia) の化合物は、6 - アミノ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン誘導体 (za) と、適当なプロマイド (zb) とを、及び適切な溶媒 (通常 DMF、トルエン、アセトニトリルなど) 中、適当な塩基 (例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム又はカルボン酸セシウム) の存在下で反応させることにより調製できる。必要に応じて、第 2 の置換基 R<sup>11</sup> を導入して化合物

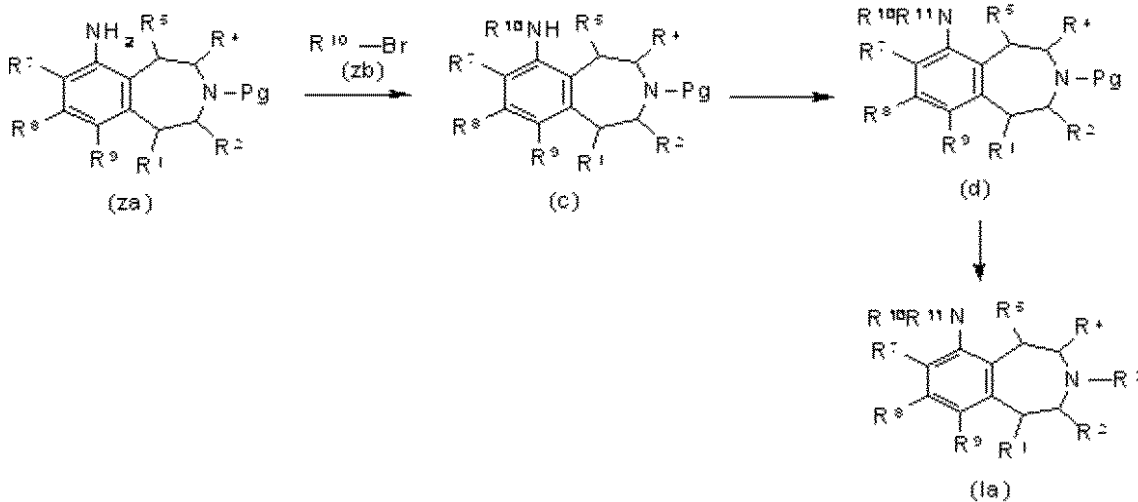
50

(d)を形成させてもよい。Pgは、限定されないが2,2,2-トリフルオロアセチル基又はtert-ブトキシカルボニル基などの第2級アミノ基の適切な保護基である。式(d)の化合物を脱保護し、式(Ia)の化合物が得られる。適当な式(Ia)の化合物は、上記の式Iにおける定義のように、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>の置換基を有する。プロマイド(zb)は市販品を購入してもよく、又は当業者に公知の方法で調製してもよい。

【0060】

反応式10

【化17】



10

20

1-ナフトールを開始材料とし、適切に置換された6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(a)を、反応式11に図示するように調製してもよい。1-ナフトール1を、低温でアンモニア及び金属リチウムを使用し、Birch還元によって対応する5-ヒドロキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(aa)に変換させることができる。6-ヒドロキシ基のメチル化により化合物(ab)が得られる。化合物(ab)のオゾン分解及びそれに続く水素化ホウ素ナトリウムによる還元によりジオール(ac)が得られる。化合物(ad)を、2つの水酸基を2つの良好な脱離基(例えばメタンスルホン酸塩)に変換した後環化させ、圧力下、アンモニア水中で6-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(ae)が得られる。環窒素の保護をハロゲン化アルキル、酸塩化物又は無水物(例えばトリフルオロ酢酸無水物)などにより行い、化合物(af)が得られる。その後、メチルエーテル(af)をジクロロメタン中のBBr<sub>3</sub>により、又は文献記載の方法(例えばGreene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and sons, Chapter III, New York (1999)を参照)によりフェノール(ag)に変換させる。芳香環への所望の置換基R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及び/又はR<sup>9</sup>を導入するための官能化方法は公知で、要求される置換に応じて適宜選択できる。適切に置換された6-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(ah)の次のトリフルオロメタンスルホニル化反応により、所望の6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン誘導体(a)が得られる。

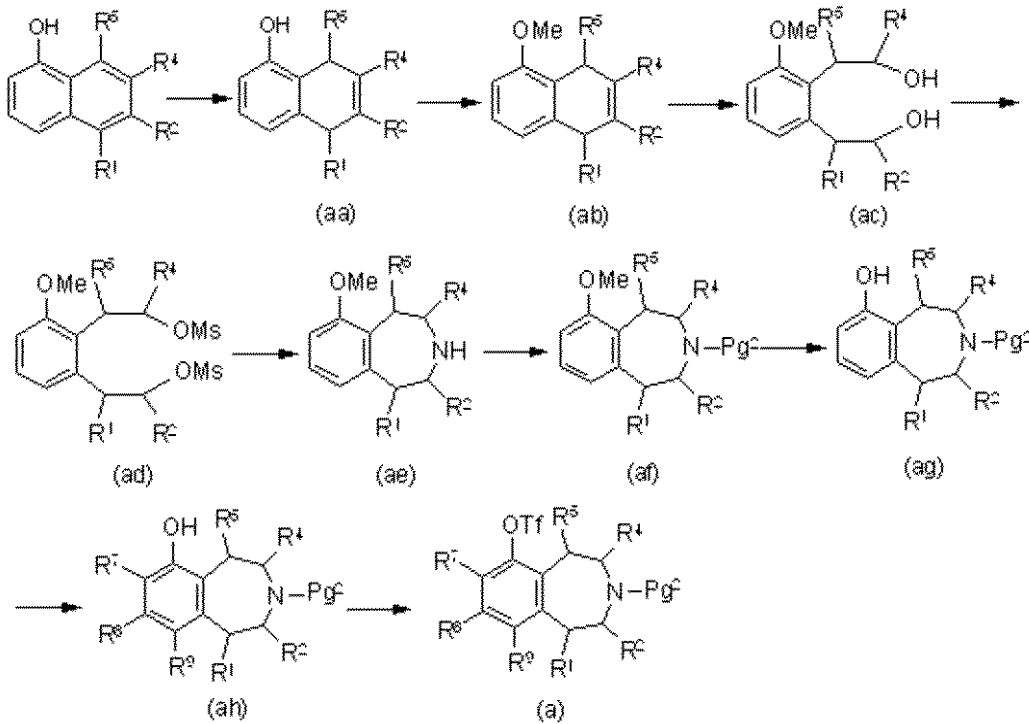
30

40

【0061】

反応式11

## 【化18】



10

20

当業者であれば、式Iの化合物の置換基の全てが、化合物の合成に採用される特定の反応条件を許容できるわけではないことを認識する。これらの置換基は、公知技術に従い、合成反応にとり都合のよい部位に導入でき、又は必要に応じて保護・脱保護することができる。当業者は、本発明の化合物の合成のいかなる時点においても、保護基を除去できることを認識する。本発明で使用する保護基の導入・除去方法は公知技術である（例えば Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and sons, New York (1999)を参照）。

## 【実施例】

30

## 【0062】

以下の調製例及び実施例は、本発明の化合物の有用な合成方法を図示する。特に例示された化合物は本発明の好ましい化合物でもある。

## 【0063】

## 一般手順 1 - 1

7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テ트라ヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 当量 )、酢酸パラジウム ( II ) ( 0 . 1 - 0 . 2 当量 )、BINAP ( 0 . 2 - 0 . 4 当量、BINAP / 触媒比率 = 2 : 1 ) 及び炭酸セシウム ( 1 . 4 - 3 . 0 当量 ) をトルエン又はジオキサン ( 0 . 0 5 - 0 . 5 M の溶液 ) に溶解させる。アミン ( 1 . 2 - 3 . 0 当量 ) を添加し、真空 / 窒素パージにより脱ガスし、90 - 100 で16時間加熱する。混合液を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、EtOAcで洗浄し、セライト ( 登録商標 ) で濾過し、溶媒を蒸発させ、粗製混合物を得る。あるいは、ブライン若しくは飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液と、EtOAc、エーテル若しくはDCMとの間に反応混合物を分割させ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で有機相を乾燥させ、濃縮し、粗製混合物を得る。シリカゲル上のクロマトグラフィにおけるヘキサン / EtOAc 混合液による溶出、及び必要な場合には更なるSCXクロマトグラフィにより粗製混合液を精製する。

40

## 【0064】

## 一般手順 1 - 2

7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンス

50

ルホニルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 当量 )、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 0 . 1 - 0 . 3 当量 )、BINAP ( 0 . 2 - 0 . 6 当量、BINAP / 触媒比率 = 2 : 1 ) 及び炭酸セシウム ( 1 . 4 - 3 . 0 当量 ) をトルエン又はジオキサン ( 0 . 05 - 0 . 5 M の溶液 ) に溶解させる。真空下で脱ガスし、窒素で 3 回充填する。適切に置換されたアミン ( 1 . 2 - 3 . 0 当量 ) を添加し、窒素雰囲気下で混合液を 90 - 100 で 16 時間加熱する。反応フラスコを室温に冷却し、混合液を EtOAc で希釈し、セライト ( 登録商標 ) で濾過し、真空濃縮する。シリカゲル上のクロマトグラフィにおけるヘキサン / EtOAc 混合液による溶出、及び必要な場合には更なる SCX クロマトグラフィにより精製する。

#### 【 0065 】

##### 一般手順 1 - 3

7 - クロロ - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 当量 )、適当なアミン ( 1 . 2 - 3 . 0 当量 )、酢酸パラジウム ( II ) ( 0 . 1 当量 )、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 0 . 2 当量 )、BINAP ( 0 . 6 当量、BINAP / 触媒比率 = 2 : 1 )、カルボン酸セシウム ( 1 . 4 - 3 . 0 当量 ) 及びトルエン又はジオキサン ( 0 . 05 - 0 . 5 M の溶液 ) をフラスコに添加し、脱ガスし、窒素で 3 回充填する。100 で 9 時間混合液を加熱する。混合液を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を通じて乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、粗製混合物を得る。あるいは、反応混合物から揮発性物質を除去、あるいは反応混合物をセライト ( 登録商標 ) で濾過し、真空濃縮して直接粗製混合物を得てもよい。シリカゲル上のクロマトグラフィにおけるヘキサン / EtOAc 混合液による溶出、及び必要な場合には更なる SCX クロマトグラフィにより精製する。

#### 【 0066 】

##### 一般手順 2 - 1

適切に置換された 7 - クロロ - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロアセチル ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピンをメタノール中に溶解させる。0 . 5 M の炭酸カリウム水溶液 ( 4 . 0 当量 ) を添加し、室温で 6 時間攪拌する。真空濃縮し、水及び DCM との間に残余物を分割する。DCM で 2 回水相を抽出する。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で混合有機抽出液を乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。必要な場合、シリカゲルクロマトグラフィで、DCM 中の 1 - 20 % の 2 M アンモニア / メタノール溶液を用いて溶出させて精製するか、又は SCX クロマトグラフィで、メタノール、更にメタノール中の 1 . 0 - 7 . 0 M アンモニア溶液で溶出させて精製してもよい。

#### 【 0067 】

##### 一般手順 2 - 2

適切に置換した 7 - クロロ - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロアセチル ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピンを、アンモニア / メタノール ( 1 . 0 ~ 7 . 0 M ) 中に溶解させる。特に明記しない限り室温で 1 - 16 時間攪拌する。揮発性物質を真空除去する。必要な場合、シリカゲルクロマトグラフィで、DCM 中の 1 - 20 % の 2 M アンモニア / メタノール溶液を用いて溶出させて精製するか、又は SCX クロマトグラフィで、メタノール、更にメタノール中の 1 . 0 - 7 . 0 M アンモニア溶液で溶出させて精製してもよい。

#### 【 0068 】

##### 一般手順 2 - 3

適切に置換された 7 - クロロ - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロアセチル ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 . 0 当量 ) を、メタノール又はエタノール ( 0 . 1 - 2 M 溶液 ) に溶解させ、10 - 50 容量 % の 1 . 0 - 5 . 0 N 水酸化ナトリウム又は水酸化リチウム水溶液を添加する。室温で 0 . 25 ~ 16 時間反応混合物を攪拌し、真空濃縮する。EtOAc 又は DCM と水との間に残余物を分割させる。層を分離させ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で有機相を乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。必要な場合、シ

10

20

30

40

50

リカゲルクロマトグラフィで、DCM中の1 - 20%の2Mのアンモニア/メタノール溶液で溶出させて精製するか、又はSCXクロマトグラフィで、メタノール、更にメタノール中の1.0 - 7.0Mアンモニア溶液で溶出して精製するか、又は逆相HPLCで精製する。

【0069】

一般手順3 - 1

精製されたフリーの塩基(1当量)をアセトン又はメタノール中に溶解させ、コハク酸(1当量)のアセトン又はメタノール中の溶液を添加する。室温で1時間攪拌する。油状物となるまで濃縮し、DCM、及びジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ヘキサン又はペンタンの最小量を添加し、塩を沈殿させる。あるいは、反応混合液を1 ~ 16時間室温で静置し、更に4 又は - 10 としてエーテル又はヘキサンを添加して塩を沈殿させてもよい。濾過し、エーテル又はヘキサンで固体を洗浄し、コハク酸塩を得る。あるいは、溶媒を真空内で蒸発させ、エーテルで固体を洗浄し、濾過又はデカントで溶媒を除去し、固体状のコハク酸を得てもよい。真空内又は窒素流中で固体を乾燥させる。

10

【0070】

一般手順3 - 2

精製されたフリーの塩基(1当量)をメタノールに溶解させ、(L)-酒石酸のメタノール中の溶液を添加する。固体が沈殿する場合、濾過し、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ヘキサン又はペンタンで固体を洗浄する。固体の形成が観察されない場合、真空内ですべての揮発性物質を除去してフォーム状物を形成させる。真空内又は窒素流中で乾燥させ、(L)-酒石酸塩を得る。

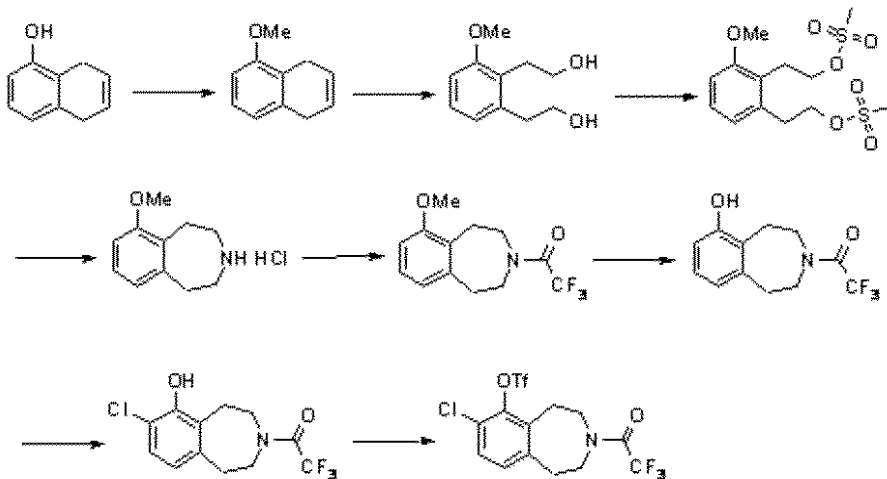
20

【0071】

調製1

7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン

【化19】



30

40

【0072】

5-メトキシ-1,4-ジヒドロナフタレン: 粉末化した炭酸カリウム(193.1g、1.397mol)を、5-ヒドロキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(68.8g、<sup>1</sup>H-NMRに基づき効力90%、0.4657mol、Societa Italiana Medicinala Scandicci, s.r.l., Reggello(フィレンツェ、イタリア)から購入)のエタノール溶液(700mL)に添加した。その溶液を氷/水で0 に冷却してジメチル硫酸(88.1g、66.1mL、0.699mol)を滴下し、温度を5 と10 の間に維持した。次いで、TLC(薄層クロマトグラフィ)(10:1=ヘキサン/EtOAc(酢酸エチル))により出発原料の消失が示さ

50

れるまで、反応混合物を40℃に加熱した(約2時間)。固形物を減圧濾過により濾過し、溶媒を減圧で除去した。残留する褐色の油状物をジエチルエーテル(500 mL)で希釈し、10%のNH<sub>4</sub>OH(アンモニア)水(500 mL)、水(500 mL)、食塩水(500 mL)で洗浄し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(硫酸ナトリウム(無水))上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を褐色の油状物(73 g)として得た。粗製の混合物を短管減圧蒸留(沸点120~130℃/5 Torr)により精製して所望の中間体を透明な油状物として得た(69.0 g、補正効力92.5%) (幾分の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-メトキシナフタレンを不純物として含有する)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 7.15(t, 1H, J=7.9), 6.72(dd, 2H, J=15.7, 7.9), 5.93-5.88(m, 2H), 3.83(s, 3H), 3.42-3.39(m, 2H), 3.30-3.28(m, 2H); R<sub>f</sub>=0.58、10:1=ヘキサン/EtOAc(酢酸エチル)で溶出。

【0073】

2, 3-ビス-(2-ヒドロキシエチル)-1-メトキシベンゼン: 上部に攪拌機、還流冷却管、熱電対及びガス分散装置を備えた4頸の5 Lフラスコに、DCM(1.3 L)及び2 B-3エタノール(1 L)に溶解した5-メトキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(264.54 g、<sup>1</sup>H-NMRに基づく効力89.5%、1.478 mol)を添加した。スタンIII(10 mg)を加えて微赤色にした。その溶液を-65℃以下に冷却し、次いでO<sub>3</sub>(オゾン)を溶液に通し、溶液が淡黄色となりTLC(薄層クロマトグラフィ) (10:1=ヘキサン/EtOAc(酢酸エチル)で溶出、KMnO<sub>4</sub>で染色)が出現原料の消失を示すまで継続させた(約30時間)。上記溶液を、カニユレ(排管)を通じて、氷/水で冷却されたNaBH<sub>4</sub>(97.8 g、2.59 mol)の2 B-3エタノール(500 mL)のスラリー中に移した。移し替えの間を通じて温度を0℃又はそれ以上、例えば、0℃と10℃の間に維持してオゾン化合物が完全にジオールに還元することが重要である。移し替えが完了した後、溶液を室温にまで加温し約30分間攪拌した。スラリー状を氷/水で0℃に冷却し、次いでアセトン(540 mL、7.4 mol)を徐々に加えて過剰のNaBH<sub>4</sub>(水素化ホウ酸ナトリウム)を除去した。すべての固体が溶解した後、溶媒を減圧で除去した。黄色の固体をDCM(1 L)と水(1 L)に溶解して層を分離し、水層をDCM(750 mL)で抽出した。有機層を合わせて食塩水(1.5 L)で洗浄し、トルエン(750 mL)を加えて溶媒を減圧で除去した。固形物をDCM(500 mL)に加熱して溶解させ、次いでトルエン(750 mL)を加え、溶液を減圧濃縮して所望の中間体を淡黄色の固体を得た(283.7 g、補正効力89%、融点82~83℃) (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-メトキシナフタレンを不純物(8.6%)として含む)。更に生成物を75℃、5トルで一晚減圧乾燥して痕跡量の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-メトキシナフタレン不純物以外のすべてを除去した。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 7.16(dd, 1H, J=8.2, 7.6), 6.83(s, 1H, J=7.0), 6.76(s, 1H, J=8.2), 3.85-3.77(m, 7H), 3.01-2.91(m, 4H), 2.35(s, 2H); <sup>13</sup>C NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 157.5, 138.9, 126.5, 125.2, 122.0, 108.4, 62.1, 60.5, 55.3, 36.1, 29.6; IR(KBr): 3006, 2960, 2886, 2829, 1583, 1461, 1440, 1264, 1091, 1041 cm<sup>-1</sup>; MS(ES+) m/z 178(M+H)<sup>+</sup>; 元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>に対する計算値: C, 67.32; H, 8.22; N, 0. 実験値: C, 67.26, H, 8.10, N, 0.21; R<sub>f</sub>=0.23、95:5=DCM/メタノールで溶出。

【0074】

2, 3-ビス-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-1-メトキシベンゼン: 2, 3-ビス-(2-ヒドロキシエチル)-1-メトキシベンゼン(50.6 g、0.258 mol、1当量)及びトリエチルアミン(78.3 g、0.774 mol、3当量)のDCM(500 mL)中のスラリー状に、0℃において、塩化メタンスルホニル(65.0 g、0.

567モル、2.2当量)のDCM溶液(100mL)を45分間かけて滴下した。この添加は発熱するので上記の塩化メタンスホニルは温度を10以下に保つような速度で添加した。添加完了後、反応液を室温にまで加温した。その溶液を水(500mLで2回)、次いで食塩水(750mL)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して所望の中間体を暗黄色の油状物(87.4g、96.2%)として得て、このものは更に精製することなく次の反応に使用した。分析用サンプルはフラッシュカラムクロマトグラフィーにより100%のジエチルエーテルで溶出して得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>), 7.20(t, 1H, J=7.9), 6.82(s, 1H, J=7.2), 6.80(s, 1H, J=8.2), 4.41-4.34(m, 4H), 3.83(s, 3H), 3.16-3.09(m, 4H), 2.91(s, 3H), 2.87(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>), 158.07, 136.55, 128.26, 123.34, 122.39, 109.24, 69.88, 69.08, 55.55, 37.35, 37.14, 32.57, 26.47; <sup>13</sup>C NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 157.58, 136.79, 127.81, 122.91, 122.00, 109.33, 70.19, 68.88, 55.55, 36.49, 36.47, 31.56, 25.72; IR(KBr): 1586.8, 1469.4, 1358.51, 1267.3, 1173.9, 1105.4, 972.4, 954.6, 914.3 cm<sup>-1</sup>; MS(ES+) m/z 257(M+H)<sup>+</sup>; 元素分析: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>に対する計算値: C, 44.31; H, 5.72; N, 0. 実験値: C, 44.22, H, 5.68, N, 0.13; R<sub>f</sub> = 0.72、95:5 = DCM/メタノールで溶出。

10

20

## 【0075】

6-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン: 2,3-ビス-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-1-メトキシベンゼン(474.4g、1.346mol)をアセトン(7L)に溶解してこの混合物を二等分した。2回に分けた作業において、濃アンモニア(NH<sub>4</sub>OH)水(3.5L)を添加し、その溶液を压力容器(Parrrの装置)に添加した。溶液を密封した反応器中で20分間かけて100加熱し(内圧は約100psi(ポンド/平方インチに達する)、反応が完結するまで100に維持した(約1時間、HPLC(高性能液体クロマトグラフィー)で反応を追跡)。反応混合物を室温に冷却した。2回の生成物を合わせて溶媒を減圧除去した。残渣をMTBE(3.5L)と水(3.5L)に溶解した。2MのNaOH(水酸化ナトリウム)水溶液或いは必要に応じて1MのHCl(塩酸)水溶液を用いてpHを6.5に調製した(典型的には、pHは約5.1であり、調製には約50mLの2MのNaOH水溶液が必要である)。有機層を捨てて、水層を50%のNaOH(水酸化ナトリウム)(約150mL)を用いてpH=13に調製した。MTBE(3.5Lで2回)で抽出し、有機層を合わせて食塩水(3.5L)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して標題の化合物を粗製の黄色の油状物(179.3g)として得、この油は放置すると固化した。この物質を更に精製することなく次の段階に使用した。分析用サンプルを2回のクーゲルローア-蒸留により調製して透明な油状物を得た。これは放置すると固化した(融点44.3~45.0)。<sup>13</sup>C NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 156.1, 144.4, 130.3, 126.2, 121.5, 108.9, 55.5, 48.2, 47.9, 39.9, 29.1; MS(ES+) m/z 163(M+H)<sup>+</sup>; 元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NOに対する計算値: C, 74.54; H, 8.53; N, 7.90. 実験値: C, 74.28, H, 8.62, N, 7.86。

30

40

## 【0076】

6-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン塩酸塩: 粗製の6-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(35.1g、0.198mol)を2B-3エタノール(250mL)に溶解させ、溶液を加熱して還流し、エタノール中2Mの塩酸(HCl)の溶液(108.9mL、0.218モル、1.1当量)を添加した。ヘプタン(700mL)を10分かけて徐々に添加し、

50

過熱マントルを外して溶液を室温に冷却し、最後に氷/水の混合物で冷却を継続させた。得られた個体を減圧濾過により回収し、冷たいエタノール：ヘプタン（1：2）（100 mLで3回）で洗浄し、減圧で15分間空気乾燥させ、次いで更に生成物を減圧オープンで60で1時間乾燥して所望の中間体を白色顆粒の固体として得た（35.53 g、63%）：融点246.6~246.9。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）, 9.82 (brs, 1H), 7.12 (dd, 1H, J = 7.6, 7.9), 6.88 (d, 1H, J = 8.2), 6.78 (d, 1H, J = 7.3), 3.75 (s, 3H), 3.20 - 3.00 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR（300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）, 156.2, 141.3, 127.4, 127.2, 121.6, 109.7, 55.7, 44.9, 44.7, 31.6, 21.7; MS (ES+) m/z 178 (M+H)<sup>+</sup>; 元素分析 C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClNOに対する計算値：C, 62.12; H, 7.11; N, 6.59。実験値：C, 61.95, H, 7.64, N, 6.58。

【0077】

6-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン：氷/水で0に冷却された6-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン塩酸塩（35.3 g、0.165モル、1当量）とトリエチルアミン（69.1 mL、0.496モル、3当量）のDCM（300 mL）中のスラリー状に、トリフルオロ無水酢酸（25.7 mL、0.182モル、1.1当量）のDCM溶液（40 mL）を30分かけて滴下し、但し、温度を10以下に維持する速度で実施した。添加完了後、反応混合物を室温に加温し反応が完了するまで攪拌する（9：1 = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（ジクロロメタン）：メタノールを用いるTLC（薄層クロマトグラフィー）で反応完了を確認、約2時間）。溶液を水（350 mLで2回）、次いで食塩水（350 mL）で洗浄し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥、濾過し、減圧濃縮して所望の中間体を黄色の油状物（44.9 g、96%）として得、これは放置すると固化した。この物質を更に精製することなく次の段階に使用した。分析用サンプルをシリカゲルクロマトグラフィーにより、ヘキサン中40%のジエチルエーテルで溶出して調製した（融点74~76）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>）, 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 - 3.64 (m, 4H), 3.11 - 3.07 (m, 2H), 2.99 - 2.95 (m, 2H); <sup>1</sup>H NMR（300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）, 7.13 (dd, 1H, J = 1.5, 7.0), 7.08 (d, 1H, J = 1.5), 6.88 - 6.74 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 - 3.61 (m, 4H), 3.04 - 2.92 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR（300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）, 156.43, 156.38, 155.06, 155.00, 154.60, 154.54, 154.14, 154.08, 141.31, 141.04, 127.44, 127.18, 127.05, 127.01, 122.27, 121.94, 121.90, 118.46, 114.64, 110.80, 109.52, 109.41, 55.63, 55.61, 47.11, 47.07, 46.67, 46.63, 45.61, 45.16, 35.90, 34.65, 26.18, 24.91; 元素分析 C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>に対する計算値：C, 57.14; H, 5.16; N, 5.13。実験値：C, 57.17, H, 5.27, N, 5.08

【0078】

6-ヒドロキシ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン：氷-水浴で0に冷却されたBBr<sub>3</sub>（三臭化ほう素）の1M溶液（1.1 L、1.6当量）に、6-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン（187 g、0.684 mol）のDCM溶液（200 mL）を1時間かけて添加し、この間、温度を0と10の間に維持した。反応混合物を室温に加温し、HPLC（高性能液体クロマトグラフィー）により反応の完了が示されるまで攪拌した（約2時間）。この溶液を0に冷却し、それを、カニューレ（排管）を介して氷/水（1.2 L）中に移し、

10

20

30

40

50



それによって生成物を白色の固体として沈殿した。EtOAc(酢酸エチル)(2L)を加えて沈殿の大部分を溶解させ、層を分けて有機層を減圧濃縮した。水層をEtOAc(酢酸エチル)で3回(2Lで2回、1Lで1回)抽出した。有機層を合わせて水(2L)次いで食塩水(2L)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥、濾過し、減圧濃縮して所望の中間体を淡黄色の固体として得た(166.3g、94%)。この生成物を更に精製することなく次の段階に使用した。分析用のサンプルをシリカゲルクロマトグラフィーによりヘキサン中40%のジエチルエーテルで溶出して調製する、融点183.0~185.2。  
<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 9.39(s, 1H), 6.94-6.88(m, 1H), 6.72-6.68(m, 1H), 6.61-6.57(m, 1H), 3.67-3.32(m, 4H), 2.99-2.86(m, 4H); <sup>13</sup>C NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 154.50, 141.47, 141.18, 126.77, 126.64, 125.77, 125.33, 120.38, 120.32, 118.49, 114.67, 113.64, 113.47, 47.31, 47.27, 47.00, 46.96, 45.83, 45.49, 36.17, 34.93, 26.46, 25.18, 20.66, 14.00; MS(ES+) m/z 260(M+H)<sup>+</sup>; 元素分析: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>に対する計算値: C, 55.60; H, 4.67; N, 5.40。実験値: C, 55.51, H, 4.71, N, 5.29。

【0079】

7-クロロ-6-ヒドロキシ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン: 6-ヒドロキシ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(120g、0.4629mol)とトルエン(14.4L)の混合物を、出発原料の大部分が溶解するまで70℃で45分間加熱した。ジイソブチルアミン(1.197g、1.62mL、9.26mmol)を添加し、次いで塩化スルフリル(62.48g、37.19mL、0.463mol)のトルエン溶液(360mL)を20分間かけて添加した。反応混合物を50分間攪拌し、次いで無水塩化スルフリル(4.536g、2.70mL、0.0336mol)を添加し、反応混合物を15分間70℃で攪拌した。反応混合物を24℃まで30分かけて冷却し、次いで1N塩酸(2L)を添加した。有機層を分離し、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(2L)、食塩水(2L)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過してロータリーエバポレーターにより、70℃で最低有効減圧を用いて約672.5gが残存するまで溶媒を除去し、溶媒線の上方の乾燥及び自己結晶化を防ぐに十分な蒸気相を維持し、そのようにしてこれらの条件下における結晶化を阻止した。70℃に加熱したトルエンを用い、上記の淡黄色の溶液を予め加熱(70℃)した機械攪拌機を備えた3頸フラスコに移した。温度を1時間かけて58℃に低下させた。必要な場合、事前に調製した7-クロロ-6-ヒドロキシ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンの結晶で溶液に種付けをして結晶化を高めた。30分後、温度を更に55℃に低下させ結晶化工程の開始を観察した。温度を55℃に2時間、続いて45℃に4時間保持し、次いで加熱を停止し混合物が徐々に24℃(室温)に達するまで静置した。加熱を停止し8時間攪拌後、混合物を0℃で2時間冷却し、次いで-10℃で2時間冷却した。得られた濃厚な白色顆粒状の結晶を-10℃で減圧濾過により回収した。結晶を冷却した(-10℃)トルエンで2回洗浄し、50℃、5 Torrで12時間真空乾燥して所望の中間体を白色の固体(120.7g、99.5%、純度88.8%)として得た(融点133~134℃)。MS(ES+) m/z 294(M+H)<sup>+</sup>、元素分析C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>に対する計算値: C, 49.08; H, 3.78; N, 4.77; Cl, 12.07。実験値: C, 49.01; H, 3.63; N, 4.72; Cl, 12.32。

【0080】

7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン: 7-クロロ-6-ヒドロキシ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テ

10

20

30

40

50

トラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 6 0 g 、 0 . 2 0 4 m o l ) 、 トリエチルアミン ( 6 2 . 6 m L 、 0 . 4 4 8 m o l 、 2 . 2 当量 ) 及び D C M ( 5 9 0 m L ) の溶液を氷浴で冷却し、無水トリフルオロメタンスルホン酸 ( 4 3 . 5 m L 、 0 . 2 5 8 m o l 、 1 . 2 6 当量 ) を 7 0 分かけて滴下した。氷浴を取り除き、反応混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を、逐次、水 ( 5 0 0 m L ) 、 1 N H C l ( 塩酸 ) 水溶液 ( 5 0 0 m L ) 、 水 ( 5 0 0 m L ) 及び食塩水 ( 5 0 0 m L ) で洗浄した。有機層を  $N a_2 S O_4$  上で乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物を褐色の固体 ( 9 0 g ) として得た。上記固体を加温したトルエン ( 2 0 0 m L ) に溶解させた。更にシリカゲル ( 5 0 0 g ) 上のプラグ濾過クロマトグラフィーにより精製し、逐次、ヘキサン ( 1 L ) 、ヘキサン / E t O A c ( 酢酸エチル ) ( 9 : 1 、 1 L ) 、ヘキサン / E t O A c ( 酢酸エチル ) ( 4 : 1 、 1 L ) 及びヘキサン / E t O A c ( 酢酸エチル ) ( 7 : 3 、 9 L ) で溶出した。溶出液を溜め、溶媒を蒸発して生成物を帯黄褐色の固体 ( 8 6 . 3 g ) として得た。固体を温 E t O A c ( 酢酸エチル ) ( 8 6 m L ) に溶解させ、次いでヘキサン ( 7 0 0 m L ) を添加した。もし必要な場合、事前に調製した 7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピンの結晶で溶液に種付けをして結晶化を促進する。混合物を室温に 3 0 分間放置した。混合物を約  $-10^{\circ}C$  で 2 時間冷却し、濾過し、結晶を冷 ( $-10^{\circ}C$ ) ヘキサン / E t O A c ( 酢酸エチル ) で洗浄し、フィルター上で減圧風乾して標題の化合物を初結晶として得た ( 7 3 , 5 4 g ) 。母液を濃縮して固体 ( 1 2 , 7 g ) を得た。この固体を E t O A c ( 酢酸エチル ) / ヘキサン ( 1 5 m L : 1 2 1 m L ) の混液中で再結晶して追加の標

10

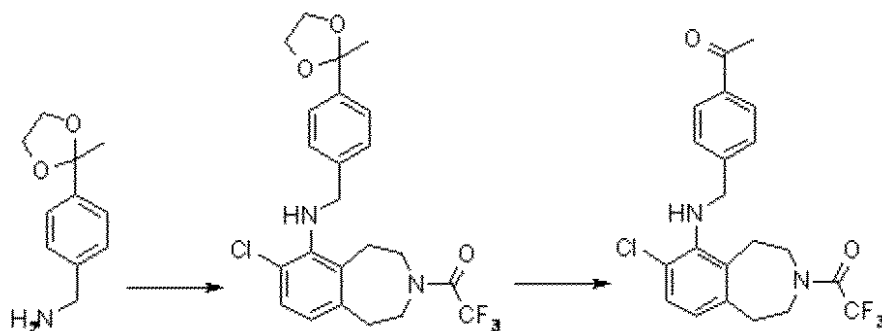
20

【 0 0 8 1 】

## 調製 2

6 - ( 4 - アセチル - ベンジルアミノ ) - 7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン

【 化 2 0 】



30

【 0 0 8 2 】

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 - メチル - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル ) - ベンジルアミノ ] - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン : 一般手順 1 から 3 と同様の方法を用いて、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 2 0 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l ) を、4 - ( 2 - メチル - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル ) - ベンジルアミン ( J . M e d . C h e m . 1 9 7 8 , 2 1 , 5 0 7 に記載の手順に従って調製 ) ( 1 8 2 m g 、 0 . 9 4 m m o l ) とカップリングさせた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン / E t O A c ( 酢酸エチル ) ( 1 : 0 、 1 9 : 1 、 及び 9 : 1 ) で溶出して所望の中間体を油状物 ( 1 5 0 m g 、 6 8 % ) として得た。G C - M S m / z : 4 6 8 ( M<sup>+</sup> ) 。

40

【 0 0 8 3 】

6 - ( 4 - アセチル - ベンジルアミノ ) - 7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ

50

アセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン : 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 - メチル - [ 1, 3 ] ジオキソラン - 2 - イル ) - ベンジルアミノ ] - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロアセチル ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 150 mg、0.32 mmol ) をメタノール ( 5 mL ) に溶解させ、1 N の HCl ( 塩酸 ) 水溶液 ( 1 mL ) を添加した。この溶液を室温で 2 時間撹拌した。溶媒を除き、残渣を DCM に溶解して NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン / EtOAc ( 酢酸エチル ) ( 1 : 0、9 : 1、17 : 3 及び 4 : 1 ) で溶出して標題化合物を油状物として得た ( 107 mg、79% )。GC - MS m/z : 424 ( M<sup>+</sup> )。

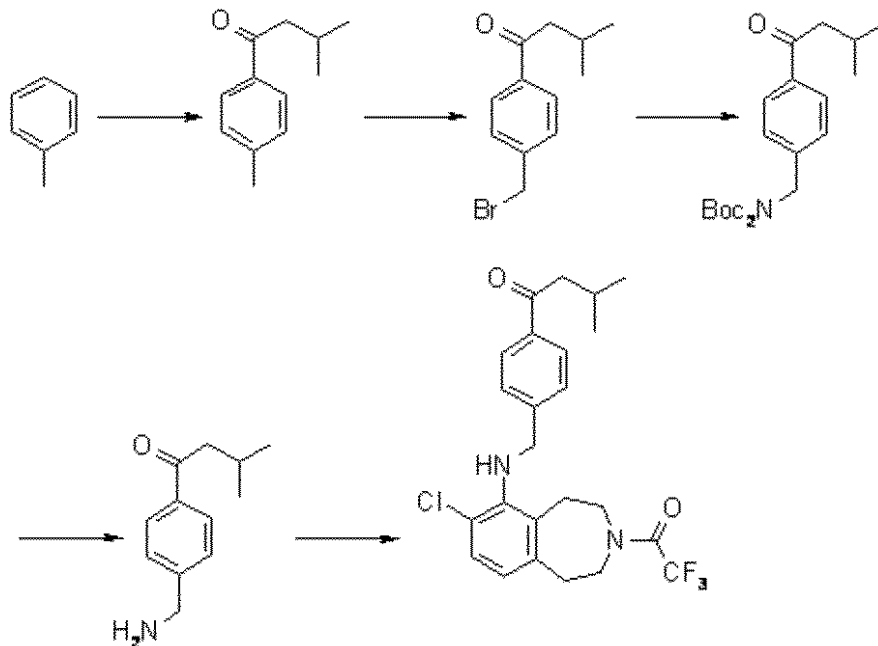
10

【 0084 】

## 調製 3

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 3 - メチル - ブチリル ) - ベンジルアミノ ] - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロアセチル ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] アゼピン

【 化 2 1 】



20

30

【 0085 】

3 - メチル - 1 - p - トリル - ブタン - 1 - オン : 塩化アルミニウム ( III ) ( 3.35 g、25 mmol ) を、塩化イソバレリル ( 2 mL、16.4 mmol ) の無水トルエン溶液 ( 50 mL ) に 0 で少量ずつ添加した。室温に加温し 12 時間撹拌した。0 に冷却して冷水 ( 500 mL ) を徐々に添加した。EtOAc ( 酢酸エチル ) で抽出し、有機層を食塩水で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧濃縮して所望の中間体 ( 2.8 g、97% ) をオレンジ色の油状物として得て、これはそれ以上精製しなくとも使用に適していた。MS ( APCI + ) m/z : 176 ( M<sup>+</sup> )。

40

【 0086 】

1 - ( 4 - プロモメチル - フェニル ) - 3 - メチル - ブタン - 1 - オン : NBS ( 1.6 g、9.2 mmol ) を 3 - メチル - 1 - p - トリル - ブタン - 1 - オン ( 1.5 g、8.4 mmol ) と AIBN ( 1.4 g、8.4 mmol ) の四塩化炭素溶液 ( 30 mL ) に添加し、加熱して 18 時間還流した。反応混合物を室温に冷却して水 ( 500 mL ) 中に注いだ。EtOAc ( 酢酸エチル ) で抽出し ( 100 mL で 3 回 )、有機抽出液を合わせて食塩水 ( 300 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧濃縮して 2.9 g の褐色の油状物を得、これは所望の中間体と少量の未反応の 3 - メチル - 1 - p - トリル - ブタン - 1 - オン及び 1 - ( 4, 4 - ジプロモメチル - フェニル ) - 3 - メチル - ブタン

50

- 1 - オンからなっていた。この混合物をそれ以上精製することなく次の段階に使用した。MS (APCI+) m/z : 255 (M<sup>+</sup>)。

【0087】

N - ジ - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - ( 3 - メチル - ブチリル ) - ベンジルアミン : ジ - tert - ブチル - イミノジカルボキシレート ( 5 . 2 g、24 mmol ) を、水素化ナトリウム ( 鉱物油中 60 % の分散物、0 . 7 g、17 . 6 mmol ) の無水 DMF ( 75 mL ) 中のスラリー状に添加し、窒素気流中室温で 5 分間攪拌した。1 - ( 4 - プロモメチル - フェニル ) - 3 - メチル - ブタン - 1 - オンの DMF 溶液 ( 20 mL ) を添加し、窒素気流中で 2 時間攪拌した。水 ( 50 mL ) を徐々に添加して反応をクエンチし、EtOAc ( 酢酸エチル ) / 水 ( 1 : 1、500 mL ) の間に分配した。有機層を分離して Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧濃縮して所望の中間体 ( 5 . 4 g、85 % ) を褐色油状の固体として得、これはそれ以上精製しなくとも使用に適していた。

10

【0088】

4 - ( 3 - メチル - ブチリル ) - ベンジルアミン : N - ジ - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - ( 3 - メチル - ブチリル ) - ベンジルアミン ( 0 . 5 g、1 . 28 mmol ) を EtOAc ( 酢酸エチル ) ( 10 mL ) に溶解した。4 N の塩化水素のジオキサン溶液 ( 15 mL ) を添加し室温で 20 時間攪拌した。減圧濃縮し、得られた黄褐色の固体をジエチルエーテル ( 30 mL ) に懸濁し、ヘキサン ( 150 mL ) を添加し、得られた黄褐色の沈殿を濾過した。ヘキサン ( 20 mL ) で洗浄し、DCM ( 50 mL ) に懸濁し、NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液 ( 100 mL ) を添加し、両層が清澄になるまで攪拌した ( 15 分 )。層を分離させ、水相を DCM ( 30 mL で 2 回 ) 抽出した。有機抽出液を合わせて食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧濃縮して所望の中間体を淡黄色のシロップ状物 ( 160 mg、65 % ) として得た。MS ( ES + ) m/z : 192 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

【0089】

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 3 - メチル - ブチリル ) - ベンジルアミノ ] - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン : 一般手順 1 ~ 3 と同様の方法を用い、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 175 mg、0 . 42 mmol ) 及び 4 - ( 3 - メチル - ブチリル ) - ベンジルアミン ( 160 mg、0 . 8 mmol ) を使用して標題の化合物を黄色シロップ状物 ( 85 mg、45 % ) として得た。MS ( ES + ) m/z : 467 ( M + H )<sup>+</sup>。

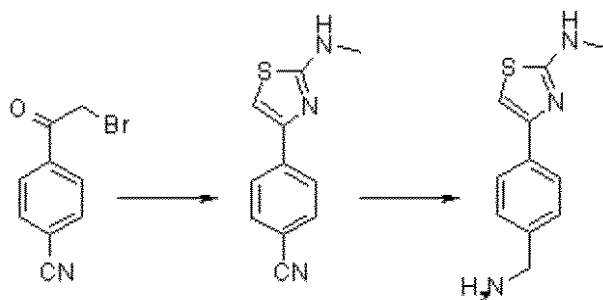
30

【0090】

調製 4

4 - ( 2 - メチルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) - ベンジルアミン

【化 2 2】



40

【0091】

4 - ( 2 - メチルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) - ベンゾニトリル : 臭化 4 - シアノフェナシル ( 1 . 12 g、5 mmol ) を無水アルコール ( 25 mL ) 中でスラリー状にした。40 に加熱して溶解させ、次いで N - メチルチオ尿素 ( 0 . 45 g、5 mmol )

50

と炭酸水素ナトリウム（重曹）（0.42 g、5 mmol）を添加し、加熱して5時間還流した。室温に冷却し、得られた灰白色の固体を濾過してヘキサン（10 mL）で洗浄した。水/エタノール性の濾液を水/EtOAc（酢酸エチル）（4：1）の間に分配し、水相をEtOAc（酢酸エチル）（25 mLで2回）で抽出した。有機抽出液を合わせてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧濃縮し、粗反応混合物からの濾過された固体と合わせて所望の中間体（1.1 g、99%）を灰白色の固体として得、これはそれ以上精製しなくとも使用に適していた。MS（ES+）m/z：216（M+H）<sup>+</sup>。

【0092】

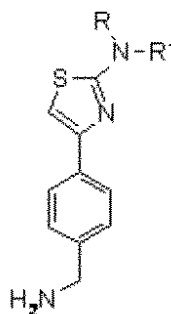
4 - (2 - メチルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - ベンジルアミン：1 Mの水素化リチウムアルミニウムのTHF中溶液（5.6 mL、5.6 mmol）を、窒素気流下で4 - (2 - メチルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - ベンゾニトリル（0.4 g、1.86 mmol）の無水THF中溶液（5 mL）に添加した。ガス発生停止後、反応混合物を加熱して30分間還流した。室温に冷却し、水（0.5 mL）、5 NのNaOH水溶液（5 mL）及び更に水（1.5 mL）を徐々に添加し、反応をクエンチした。EtOAc（50 mL）を添加し、激しく20分間攪拌し、セライト（登録商標）を通して濾過した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。減圧濃縮して標題の化合物を白色固体（0.4 g、98%）として得、更なる精製を行わずに次の工程に使用した。MS（ES+）m/z：220（M+H）<sup>+</sup>。

【0093】

調製5から10

調製5～10の化合物は、実質的に調製4に記載のようにして臭化4 - シアノフェナシルと適当な置換型チオウレアを用いて調製できる。イソブチルチオウレアは、Tetrahedron Letters, 1988, 29, 1755 - 1758に記載の手順に従って調製した。全体収量及びMS（ES+）データを以下の表に示す。

【化23】



【0094】

10

20

30

【表 1】

調整	R	R <sub>1</sub>	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
5	エチル	H	4-(2-エチルアミノ-チアゾール-4-イル)-ベンジルアミン	85	234 (M+H) <sup>+</sup>
6	イソプロピル	H	4-(2-イソプロピルアミノ-チアゾール-4-イル)-ベンジルアミン	65	248 (M+H) <sup>+</sup>
7	n-プロピル	H	4-(2-n-プロピルアミノ-チアゾール-4-イル)-ベンジルアミン	61	248 (M+H) <sup>+</sup>
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		4-(2-ピペリジン-1-イル-チアゾール-4-イル)-ベンジルアミン	43	274 (M+H) <sup>+</sup>
9	シクロプロピルメチル	H	4-(2-シクロプロピルメチルアミノ-チアゾール-4-イル)-ベンジルアミン	53	260 (M+H) <sup>+</sup>
10	イソブチル	H	4-(2-イソブチルアミノ-チアゾール-4-イル)-ベンジルアミン	64	262 (M+H) <sup>+</sup>

10

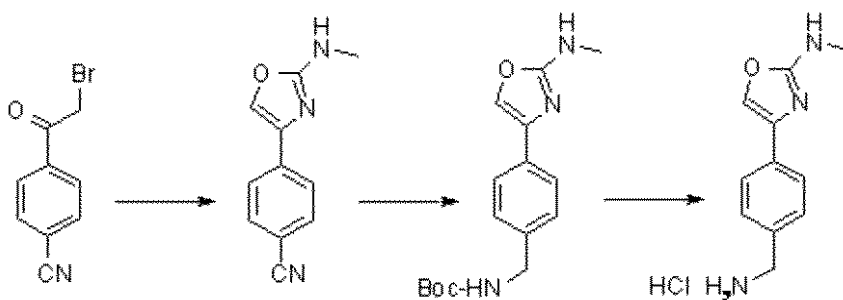
20

## 【0095】

## 調製 11

4-(2-メチルアミノ-オキサゾール-4-イル)-ベンジルアミン塩酸塩

## 【化 24】



30

## 【0096】

4-(2-メチルアミノ-オキサゾール-4-イル)-ベンゾニトリル：臭化4-シアノフェニル(10g、44.6mmol)及びメチル尿素(6.5g、89.3mmol)をDMF(125mL)に溶解させた。反応液を窒素雰囲気下、90℃で16時間撹拌した。室温に冷却し、ヘキサン/EtOAc(1:1、250mL)で希釈して10%のNaCl水溶液(75mLで4回)で洗浄した。有機相を回収し、減圧濃縮して粗混合物をシリカゲル(330g)上のクロマトグラフィーで精製し、DCM/メタノール(1:0~24:1の濃度勾配)で溶出して所望の中間体(2.3g、26%)を得た。MS(ES+)m/z: 200.2(M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0097】

N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-メチルアミノ-オキサゾール-4-イル)-ベンジルアミン：4-(2-メチルアミノ-オキサゾール-4-イル)-ベンゾニトリル(1.6g、7.9mmol)をメタノール(200mL)に溶解させた。ジ-

50

tert - ブチル - ジカルボネート ( 2 . 2 g、10 . 3 mmol ) 及び塩化ニッケル ( II ) 6水和物 ( 188 mg、0 . 8 mmol ) を添加した。溶液を窒素雰囲気下で 0 に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム ( 1 . 5 g、39 . 7 mmol ) を窒素雰囲気下で、0 で 5 分間かけて徐々に添加した。得られた黒色の混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣を EtOAc ( 150 mL ) で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液 ( 30 mL ) で洗浄した。有機相を回収し、減圧濃縮し、シリカゲル ( 40 g ) 上のクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / EtOAc ( 20 : 1 ~ 3 : 2 の濃度勾配 ) で溶出して所望の中間体 ( 1 . 6 g、67% ) を得た。MS ( ES+ ) m/z : 204 . 1 ( M - Boc + H )<sup>+</sup>。

## 【 0098 】

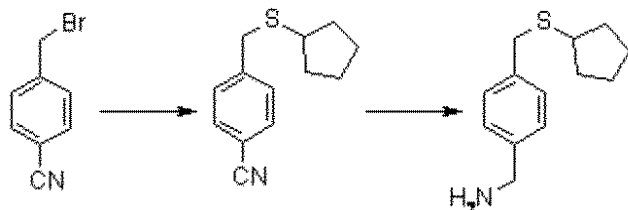
4 - ( 2 - メチルアミノ - オキサゾール - 4 - イル ) - ベンジルアミン塩酸塩 : N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - ( 2 - メチルアミノ - オキサゾール - 4 - イル ) - ベンジルアミン ( 624 mg、1 . 6 mmol ) の DCM 中溶液 ( 250 mL ) に、4 N の塩化水素のジオキサン中溶液 ( 10 . 5 mL ) を添加した。その溶液を密閉フラスコ中、室温で 16 時間攪拌した。混合物を減圧濃縮して固体にした。その固体を過剰のジエチルエーテルでスラリー状にして濾過した。白色の固体を回収し標題の化合物 ( 1 . 48 g、95% ) を得た。MS ( ES+ ) m/z : 204 . 1 ( M + H )<sup>+</sup>。

## 【 0099 】

## 調製 12

4 - ( シクロペンチルチオメチル ) - ベンジルアミン

## 【 化 25 】



## 【 0100 】

4 - ( シクロペンチルチオメチル ) - ベンゾニトリル : ビス ( トリメチルシリル ) アミドナトリウム ( 20 mL、40 mmol、THF 中 2 M 溶液 ) をシクロペンタンチオール ( 4 . 3 mL、40 mmol ) の無水 THF 中溶液 ( 100 mL ) に添加し、窒素気流中、室温で 1 時間攪拌した。4 - プロモメチル - ベンゾニトリル ( 7 . 85 g、40 mmol ) を添加し、混合物を室温で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧で減少させ、NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液で洗浄した。DCM ( 50 mL ) で抽出し、有機相を食塩水 ( 50 mL ) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥して淡黄色の油状物を得、更に精製せずに使用した。GC - MS m/z : 217 ( M<sup>+</sup> )。

## 【 0101 】

4 - ( シクロペンチルチオメチル ) - ベンジルアミン : ボラン - THF 複合体 ( 13 . 6 mL、13 . 6 mmol、THF 中 1 M の溶液 ) を 4 - ( シクロペンチルチオメチル ) - ベンゾニトリル ( 1 . 5 g、6 . 8 mmol ) の無水 THF 中溶液 ( 8 mL ) に室温で滴下し、混合物を加熱して一晩還流した。室温に冷却し、メタノールを注意して添加してガスの発生が停止するまで激しく攪拌した。減圧濃縮し、粗混合物を SCX クロマトグラフィーにより精製して標題の化合物 ( 0 . 86 g、59% ) を得た。MS ( ES+ ) m/z : 205 ( M - NH<sub>3</sub> + H )<sup>+</sup>。

## 【 0102 】

## 調製 13

調製 13 の化合物は、基本的に調製 12 に記載のようにして 4 - プロモメチル 1 - ベンゾニトリルと適切なチオールを用いて調製できる。全体収量及び MS ( ES+ ) データを以下の表に示す。

10

20

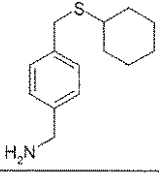
30

40

50

## 【 0 1 0 3 】

## 【表 2】

調製	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
1 3		4-(シクロヘキシルチオメチル)-ベンジルアミン	56	219 (M-NH <sub>3</sub> +H) <sup>+</sup>

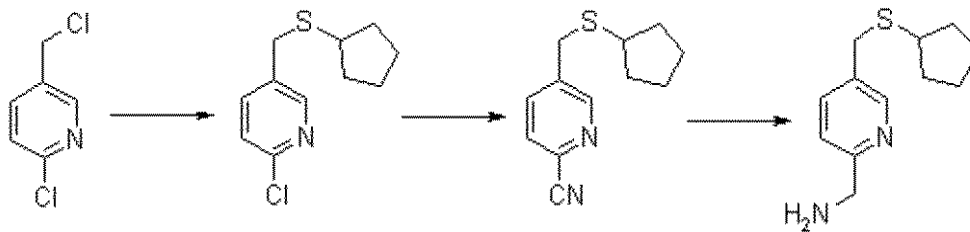
10

## 【 0 1 0 4 】

## 調製 1 4

2-アミノメチル-5-シクロペンチルチオメチル-ピリジン

## 【化 2 6】



20

## 【 0 1 0 5 】

2-クロロ-5-シクロペンチルチオメチル-ピリジン : 2-クロロ-5-クロロメチル-ピリジン (8.1 g, 45 mmol) と水酸化カリウム (10.3 g, 225 mmol) を窒素雰囲気下、0 °C で、メタノール中でスラリー状にした。シクロペンチルメルカプタン (4.8 mL, 45 mmol) を添加し、混合物を室温に加温し16時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣を水 (50 mL) とDCM (200 mL) の間に分配した。有機相を回収し、減圧濃縮し、粗混合物をシリカゲル (330 g) 上のクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/EtOAc (49 : 1 ~ 4 : 1の濃度勾配) で溶出して所望の中間体を油状物質 (8.4 g, 82%) として得た。MS (APCI+) m/z : 227 (M)<sup>+</sup>

30

## 【 0 1 0 6 】

5-シクロペンチルチオメチル-ピリジン-2-カルボニトリル : 反応を3つの別々のフラスコに設定した。1番のフラスコでは、2-クロロ-5-シクロペンチルチオメチル-ピリジン (1 g, 4.4 mmol) とシアン化銅 (I) (0.78 g, 8.7 mmol) をDMF (5 mL) 中でスラリー状にした。2番のフラスコでは、2-クロロ-5-シクロペンチルチオメチル-ピリジン (1 g, 4.4 mmol) とシアン化銅 (I) (0.78 g, 8.7 mmol) をDMF (5 mL) 中でスラリー状にした。3番のフラスコでは、2-クロロ-5-シクロペンチルチオメチル-ピリジン (2 g, 8.8 mmol) とシアン化銅 (I) (1.6 g, 17.6 mmol) をDMF (10 mL) 中でスラリー状にした。密閉フラスコ内の各反応液を170 °C で16時間攪拌した。反応をGC/MS (ガスクロマトグラフィー/質量分析法) によって追跡した。すべての反応フラスコを室温に冷却した。フラスコの内容物を合わせて、NH<sub>4</sub>OH (120 mL) とヘキサン/EtOAc (1 : 1, 100 mL) の溶液に注いだ。有機相を回収し、水相をヘキサン/EtOAc (1 : 1, 100 mL) で2回抽出した。有機抽出液を合わせて減圧濃縮した。シリカゲル (90 g) 上のクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/EtOAc (49 : 1 ~ 4 : 1の濃度勾配) で抽出して所望の中間体 (2 g, 40%) を得、これは約10%の出発物質を含有していた。上記物質を更に精製することなく次の段階で使用した。MS (APCI+) m/z : 218 (M)<sup>+</sup>。

40

## 【 0 1 0 7 】

50



2 - アミノメチル - 5 - シクロペンチルチオメチル - ピリジン : 5 - シクロペンチルチオメチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル ( 1 g、4 mmol ) の THF ( 12 mL ) 溶液に、ボラン - 硫化ジメチル複合体 ( 6.9 mL、13.7 mmol、THF 中 2 M 溶液 ) を窒素雰囲気下で室温で添加した。溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルム ( 50 mL ) に溶解させ、エチレンジアミン ( 0.72 g、12 mmol ) を添加し 50 °C で 1 時間攪拌した。混合物を水 ( 10 mL ) で洗浄し、有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥して減圧濃縮した。残渣を SCX クロマトグラフィー、次いでシリカゲル ( 10 g ) 上のクロマトグラフィーにより精製し、DCM / メタノール中 2 M のアンモニア溶液 ( 1 : 0 ~ 9 : 1 の濃度勾配 ) により溶出して標題の化合物 ( 0.24 g、27% ) を得た。MS ( ES+ ) m/z : 223.1 ( M+H )<sup>+</sup>。

10

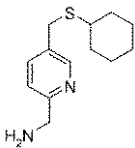
【 0108 】

## 調製 15

調製 15 の化合物は、2 - クロロ - 5 - クロロメチル - ピリジンとシクロヘキシルメルカプタンを用い、本質的に調製 14 に記載のとおり調製できる。全体収量及び MS ( ES+ ) データを以下の表に示す。

【 0109 】

【 表 3 】

調製	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
15		2-アミノメチル-5-シクロヘキシルチオメチル-ピリジン	8	237.1 (M+H) <sup>+</sup>

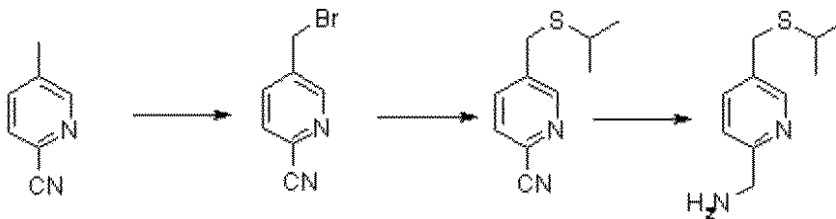
20

【 0110 】

## 調製 16

2 - アミノメチル - 5 - イソ - プロピルチオメチル - ピリジン

【 化 27 】



30

【 0111 】

5 - プロモメチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル : AIBN ( 0.25 g、1.5 mmol ) を、5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル ( 2.5 g、21.1 mmol ) と NBS ( 3.7 g、21.1 mmol ) の四塩化炭素 ( 150 mL ) 中のスラリー状に、窒素雰囲気下で、還流下に添加した。AIBN ( 0.25 g ずつ 3 回、1.5 mmol ずつ 3 回 ) を反応液に 0.25 g 分量ずつ 1 時間ごとに 3 時間かけて添加した。得られた反応混合物を更に 1 時間、還流下に攪拌した。混合物を室温に冷却し、 $\text{NaHCO}_3$  の飽和水溶液 ( 30 mL ) で洗浄した。有機相を回収し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲル ( 330 g ) 上のクロマトグラフィーにより精製し、DCM で溶出して所望の中間体 ( 1.8 g、44% ) を得た。MS ( ES+ ) m/z : 199 ( M+2 )<sup>+</sup>。

40

【 0112 】

5 - イソ - プロピルチオメチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル : 5 - プロモメチル - ピリジン 1 - 2 - カルボニトリル ( 1.1 g、5.6 mmol ) と炭酸セシウム ( 1.8 g、5.6 mmol ) の DMF ( 10 mL ) 中のスラリー状に、2 - プロパンチオール ( 0

50

. 53 mL、5.6 mmol) を室温で窒素雰囲気下に添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をヘキサン/EtOAc (1:1、100 mL) で希釈して5%のNaCl水溶液 (30 mLで3回) で洗浄した。有機相を回収し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲル (40 g) 上のクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/EtOAc (20:1~7:3の濃度勾配) で溶出して所望の中間体 (0.83 g、77%) を得た。MS (ES+) m/z: 193.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0113】

2-アミノメチル-5-イソ-プロピルチオメチル-ピリジン: 5-イソ-プロピルチオメチル-ピリジン-2-カルボニトリル (0.83 g、4.3 mmol) のTHF溶液 (12 mL) に、ボラン-硫化ジメチル複合体 (6.5 mL、12.9 mmol、THF中2 Mの溶液) を窒素雰囲気下で、室温で添加した。溶液を室温で16時間攪拌した。5 NのHCl水溶液 (2 mL) を添加し2時間攪拌した。減圧濃縮して塩酸塩を得た。その化合物を、SCXカラムを通じて溶出して遊離の塩基を得た。得られた残渣をDCM (30 mL) に溶解してNaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液 (5 mL) で洗浄した。有機相を回収し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧濃縮して標題の化合物 (0.3 g、36%) を得た。MS (ES+) m/z: 197.3 (M+H)<sup>+</sup>。

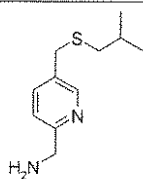
## 【0114】

## 調製17

調製17の化合物は、5-ブロモメチル-ピリジン-2-カルボニトリルと2-メチル-プロパンチオールを用い、本質的に調製16に記載のとおり調製できる。全体収量及びMS (ES+) データを以下の表に示す。

## 【0115】

## 【表4】

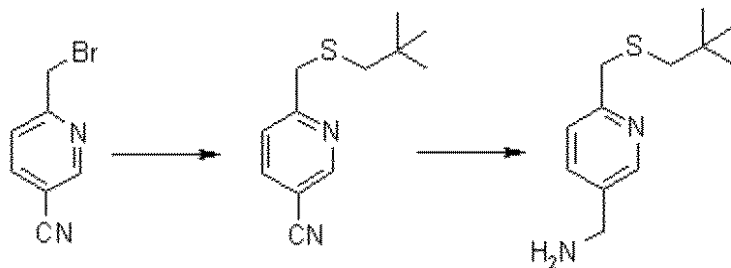
調製	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
17		2-アミノメチル-5-(2-メチル-プロピル)チオメチル-ピリジン	4	211.2 (M+H) <sup>+</sup>

## 【0116】

## 調製18

3-アミノメチル-6-[(2,2-ジメチルプロピル)チオメチル]-ピリジン

## 【化28】



## 【0117】

6-[(2,2-ジメチルプロピル)チオメチル]-ピリジン-3-カルボニトリル: 2,2-ジメチルプロピルチオール (0.782 g、7.32 mmol) のDMF溶液 (10 mL) に、カリウムtert-1-ブトキシド (0.82 g、7.32 mmol) を添加し室温で10分間攪拌した。6-ブロモメチル-ピリジン-3-カルボニトリル (1.2 g、6.1 mmol) を添加し、その溶液を室温で18時間攪拌した。混合物を冷却し、水 (100 mL) で希釈してEtOAc (50 mL) で抽出した。有機相をMgSO<sub>4</sub>上

で乾燥させ、濾過して減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/EtOAc(9:1)で溶出して所望の中間体を透明な油状物(0.5g、37%)として得た。

【0118】

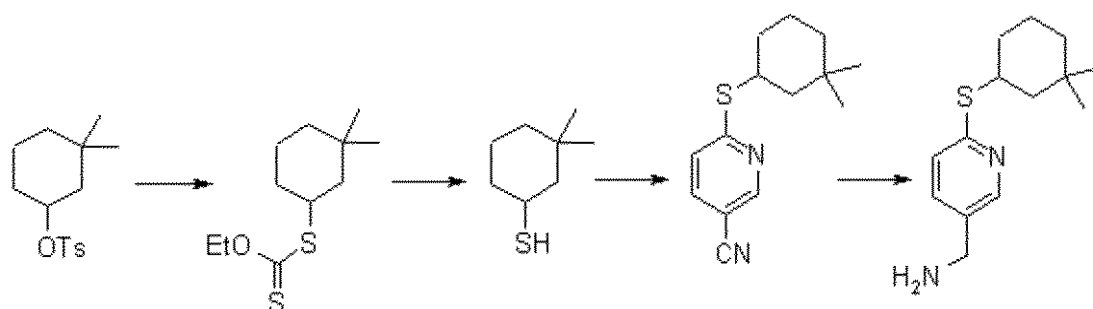
3-アミノエチル-6-[(2,2-ジメチルプロピル)チオメチル]-ピリジン: ラネ-ニッケル(0.5g、水中で50%)のエタノール(100mL)中のスラリー状に、6-[(2,2-ジメチルプロピル)チオメチル]-ピリジン-3-カルボニトリル(1g)のエタノール溶液(10mL)と続いてアンモニア水(0.88M, 5mL)を添加し混合物をParr振とう機中、60psiの圧力で3時間水素化した。混合物を、セライト(登録商標)を通して濾過し、濾過ケーキをエタノール(50mL)で洗浄した。溶媒を減圧で除去して標題の化合物を無色の油状物として得た(1.07g、100%)。

10

【0119】

調製19

3-アミノメチル-6-[(3,3-ジメチルシクロヘキシル)チオ]-ピリジン  
【化29】



20

【0120】

S-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-O-エチルジチオカルボネート: 3,3-ジメチルシクロヘキシル-4-メチルベンゼンスルホネート(10g、35.4mmol)[J. Org. Chem. 1996, 61, 4716に記載の手順に従って調製]のDMF中溶液(100mL)に、エチルキサンチン酸カリウム(11.3g、70.8mmol)を添加して50℃で48時間加熱した。この混合物を冷却し、ジエチルエーテル(500mL)で希釈して水(500mLで3回)及び食塩水(500mLで2回)で洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/ジエチルエーテル(20:1)で溶出して所望の中間体を透明な油状物として得た(4g、49%)。

30

【0121】

3,3-ジメチルシクロヘキサンチオール: S-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-O-エチルジチオカルボネート(4g、17.2mmol)のDCM溶液(100mL)に、エチレンジアミン(6mL)を添加し室温で18時間攪拌した。その溶液を2NのHCl水溶液で(100mLで3回)処理した。有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して減圧濃縮し、この間、水浴の温度を25℃以下に保持して所望の中間体を無色の油状物として得た(2g、80%)。

40

【0122】

6-[(3,3-ジメチルシクロヘキシル)チオ]-ピリジン-3-カルボニトリル: 3,3-ジメチルシクロヘキサンチオール(1g、6.94mmol)のDMF溶液(10mL)に、カリウムtert-ブトキシド(777mg、6.94mmol)を添加し室温で10分間攪拌した。6-クロロ-ニコチノニトリル(547mg、3.96mmol)を添加し溶液を60℃に18時間加温した。混合物を冷却し、水(100mL)で希釈してEtOAc(50mL)で抽出した。有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/EtOAc(9:1)で溶出して所望の中間体を透明な油状物として得、これは放置すると白色固体に固化した

50

(0.37 g, 38%)。

【0123】

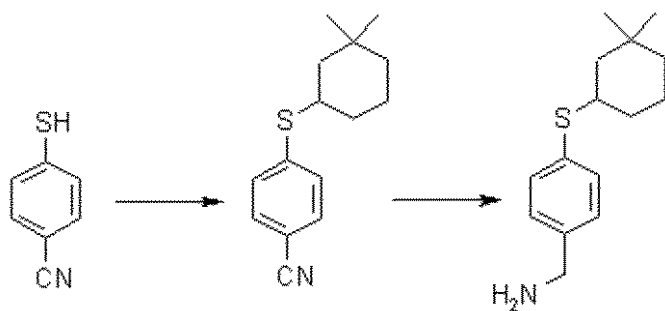
3 - アミノメチル - 6 - [(3, 3 - ジメチルシクロヘキシル)チオ] - ピリジン : ラネーニッケル (0.2 g, 水中で50%) のエタノール (35 mL) 中のスラリー状に、6 - [(3, 3 - ジメチルシクロヘキシル)チオ] - ピリジン - 3 - カルボニトリル (0.37 g, 1.5 mmol) のエタノール溶液 (5 mL) と続いてアンモニア水 (0.88 M, 2 mL) を添加し、混合物を Parr 振とう機中、60 psi の圧力で3時間水素化した。セライト (登録商標) を通して混合物を濾過し、濾過ケーキをエタノールで洗浄した。溶媒を減圧で除去して標題の化合物を油状物として得た (0.2 g, 53%)。

【0124】

調製 20

4 - [(3, 3 - ジメチルシクロヘキシル)チオ] - ベンジルアミン

【化30】



【0125】

4 - [(3, 3 - ジメチルシクロヘキシル)チオ] - ベンゾニトリル : 4 - シアノチオフェノール (1 g, 7.4 mmol) の DMF 中溶液 (15 mL) に、3, 3 - ジメチルシクロヘキシルトシレート (2.06 g, 7.4 mmol) と炭酸カリウム (3.06 g, 22.2 mmol) を添加し、60 で18時間加温した。混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、逐次、水 (50 mL で3回)、NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機相を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/EtOAc (9:1) で溶出して所望の中間体を透明な油状物として得、これは放置すると固化した (0.35 g, 20%)。

【0126】

4 - [(3, 3 - ジメチルシクロヘキシル)チオ] - ベンジルアミン : ラネーニッケル (0.2 g, 水中で50%) のエタノール (35 mL) 中のスラリー状に、4 - [(3, 3 - ジメチルシクロヘキシル)チオ] - ベンゾニトリル (0.35 g, 1.43 mmol) のエタノール溶液 (5 mL) と続いてアンモニア水 (0.88 M, 2 mL) を添加し、混合物を Parr 振とう機中、60 psi の圧力で3時間水素化した。混合物を、セライト (登録商標) を通して濾過し、濾過ケーキをエタノールで洗浄した。溶媒を減圧で除去して標題の化合物を淡黄色の油状物として得た (0.24 g, 67%)。

【0127】

調製 21

4 - [(3, 3 - ジメチルシクロヘキシル)チオメチル] - ベンジルアミン

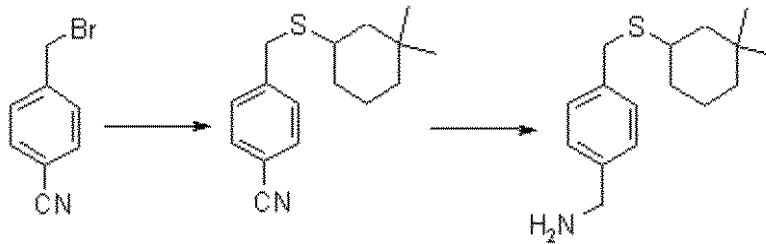
10

20

30

40

## 【化31】



## 【0128】

4 - [(3,3-ジメチルシクロヘキシル)チオメチル] - ベンゾニトリル : 3,3-ジメチルシクロヘキサンチオール (0.6 g、4.16 mmol) のアセトニトリル溶液 (50 mL) に、炭酸カリウム (1.72 g、12.48 mmol) を添加し室温で10分間攪拌した。臭化4-シアノベンジル (816 mg、4.16 mmol) を添加しこの懸濁液を18時間攪拌した。水 (50 mL) で希釈して EtOAc (50 mL) で抽出した。有機相を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/EtOAc (10:1) で溶出して所望の中間体を透明な油状物として得た (0.4 g、37%)。

10

## 【0129】

4 - [(3,3-ジメチルシクロヘキシル)チオメチル] - ベンジルアミン : ラネーニッケル (0.25 g、水中で50%) のエタノール (40 mL) 中のスラリー状に、4 - [(3,3-ジメチルシクロヘキシル)チオメチル] - ベンゾニトリル (0.4 g、1.54 mmol) のエタノール溶液 (5 mL) と続いてアンモニア水 (0.88 M、2.5 mL) を添加し混合物を Parr 振とう機中、60 psi の圧力で3時間水素化した。セライト (登録商標) を通して混合物を濾過し、濾過ケーキをエタノールで洗浄した。溶媒を減圧で除去して標題の化合物を油状物として得た (0.4 g、100%)。

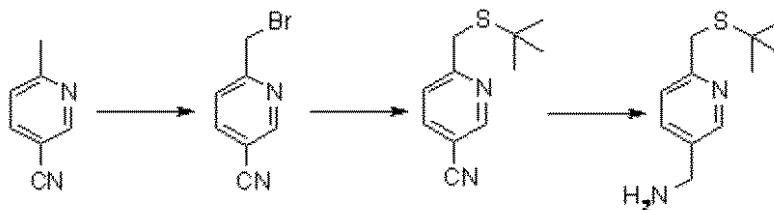
20

## 【0130】

## 調製22

3-アミノメチル-6-(tert-ブチルチオ)メチル-ピリジン

## 【化32】



30

## 【0131】

6-プロモメチル-ピリジン-3-カルボニトリル : 6-メチル-ニコチノニトリル (2 g、17 mmol) と NBS (3.01 g、17 mmol) を窒素気流中で無水 DCE (56 mL) に溶解させた。AIBN (277 mg、17 mmol) を添加し、混合物を 80 で1.5時間~2時間加熱した。もう一回分の AIBN (277 mg、17 mmol) を添加し、混合物を 80 で1時間~2時間加熱した。次いで、3回目分の AIBN (277 mg、17 mmol) を添加し混合物を 80 で更に1時間~2時間加熱した。反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣を DCM に溶解させ、シリカゲルを添加し減圧濃縮した。シリカゲル (120 g、プレパックされたカートリッジ) 上のクロマトグラフィーにより精製し、シクロヘキサン/EtOAc (55分間にわたる 98:2~7:3 の濃度勾配、流速 40 mL/分) で溶出して所望の中間体 (2 g、60%) を白色の固体として得て、これは室温に放置すると赤色に変化した。MS (ES+) m/z : 199 (M+2)<sup>+</sup>。

40

## 【0132】

6-(tert-ブチルチオ)メチル-ピリジン-3-カルボニトリル : 6-プロモメチ

50

ル - ピリジン - 3 - カルボニトリル ( 6 . 2 g、31 . 4 mmol ) を窒素気流中で無水の DMF ( 60 mL ) に溶解させた。Tert - ブチルチオール ( 5 . 32 mL、47 . 2 mmol ) と続いて炭酸セシウム ( 15 . 3 g、47 . 2 mmol ) を添加し、得られた懸濁液を一晩撹拌した。反応混合物を DCM ( 200 mL ) に溶解し、水 ( 200 mL ) を添加した。水相を DCM ( 200 mL で 2 回 ) で抽出し、有機抽出液を合わせて MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過し、シリカゲルを添加し、混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲル ( 40 g ) 上のクロマトグラフィーにより精製し、シクロヘキサン / EtOAc ( 98 : 2 ~ 65 : 35 の濃度勾配 ) で溶出して所望の物質を黄色の固体 ( 4 . 92 g、76% ) として得た。MS ( ES+ ) m/z : 207 ( M+H )<sup>+</sup>。

【 0133 】

3 - アミノメチル - 6 - ( tert - ブチルチオ ) メチル - ピリジン : 6 - ( tert - ブチルチオ ) メチル - ピリジン - 3 - カルボニトリル ( 4 . 9 g、23 . 8 mmol ) を窒素気流中で無水の THF ( 20 mL ) に溶解して混合物を 0 ° に冷却した。ボラン - THF 複合体 ( 71 . 3 mL、71 . 3 mmol、THF 中 1 M 溶液 ) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を氷冷した 2 N の HCl 水溶液 ( 200 mL ) 中に徐々に注いで、得られた溶液を 4 時間撹拌した。減圧濃縮し、得られた固体を最小量のメタノールに溶解させ、SCX - 2 カラムを通して濾過し、メタノール次いでメタノール中 3 N のアンモニア溶液で溶出して標題の化合物を黄色の油状物 ( 3 . 8 g、77% ) として得た。MS ( ES+ ) m/z : 211 ( M+H )<sup>+</sup>。

【 0134 】

調製 23 から 24 の化合物は、6 - プロモメチル - ピリジン - 3 - カルボニトリルと適当なチオールを用いて、本質的に調製 22 に記載のとおり調製できる。全体収量及び MS ( ES+ ) データを以下の表に示す。

【 0135 】

【表 5】

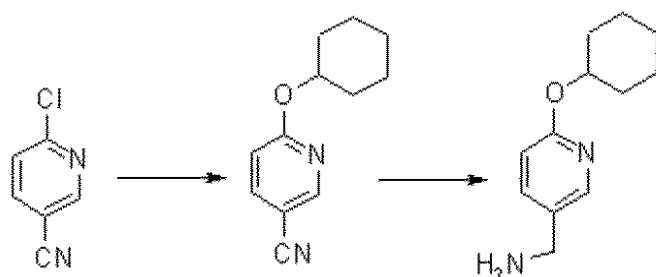
調製	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
23		3-アミノメチル-6-(シクロペンチルチオ)メチル-ピリジン	46	223 (M+H) <sup>+</sup>
24		3-アミノメチル-6-(シクロヘキシルチオ)メチル-ピリジン	52	237 (M+H) <sup>+</sup>

【 0136 】

調製 25

3 - アミノメチル - 6 - シクロヘキシルオキシ - ピリジン

【化 33】



【 0137 】

10

20

30

40

50

6 - シクロヘキシルオキシ - ピリジン - 3 - カルボニトリル : ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド ( 3 . 9 mL、7 . 93 mmol、THF 中 2 M 溶液 ) を、シクロヘキサノール ( 824  $\mu$ l、7 . 93 mmol ) の THF 溶液 ( 10 mL ) に添加した。室温で 30 分間攪拌し、次いで 6 - クロロ - ニコチノニトリル ( 1 g、7 . 2 mmol ) の無水 THF 溶液 ( 5 mL ) を添加した。室温で一晩攪拌し、次いで NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液 ( 100 mL ) を添加し反応をクエンチし、水相を DCM ( 100 mL で 3 回 ) 抽出した。有機抽出液を合わせて食塩水 ( 100 mL ) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧濃縮して所望の中間体を黄色の固体 ( 1 . 04 g、71% ) として得た。

【 0138 】

3 - アミノメチル - 6 - シクロヘキシルオキシ - ピリジン : 6 - シクロヘキシルオキシ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ( 1 g、5 mmol ) を窒素気流中で無水の THF ( 7 mL ) に溶解し、混合物を 0 °C に冷却した。ボラン - THF 複合体 ( 15 mL、15 mmol、THF 中 1 M の溶液 ) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物を氷冷した 5 N の HCl 水溶液 ( 50 mL ) に徐々に注ぎ、得られた溶液を 4 時間攪拌した。減圧濃縮し、得られた固体を最小量のメタノールに溶解させ、SCX - 2 カラムを通して濾過し、メタノール続いてメタノール中 3 N のアンモニア溶液で溶出し、標題の化合物を黄色の油状物 ( 621 mg、62% ) として得た。MS ( ES+ ) m/z : 207 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0139 】

調製 26

調製 26 の化合物は、6 - クロロ - ニコチノニトリルと 4,4 - ジメチル - シクロヘキサノールを用い、本質的に調製 25 に記載のとおり調製できる。全体収量及び MS ( ES+ ) データを以下の表に示す。

【 0140 】

【表 6】

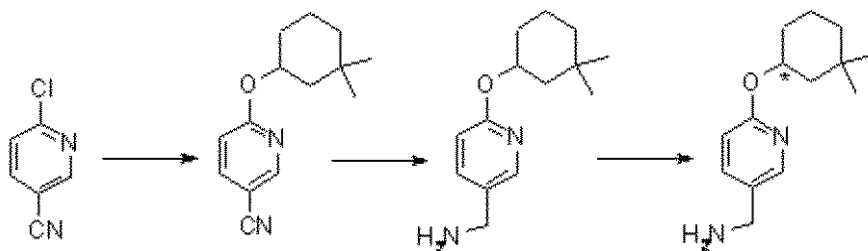
調製	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z	e.e. (%)
26		3-アミノメチル-6-(4,4-ジメチルシクロヘキシルオキシ)ピリジン	40	235 (M+H) <sup>+</sup>	-

【 0141 】

調製 27 及び 28

3 - アミノメチル - 6 - ( 3,3 - ジメチル - シクロヘキシルオキシ ) - ピリジン : 異性体 1、及び 3 - アミノメチル - 6 - ( 3,3 - ジメチル - シクロヘキシルオキシ ) - ピリジン : 異性体 2

【化 34】



【 0142 】

6 - ( 3,3 - ジメチル - シクロヘキシルオキシ ) - ピリジン - 3 - カルボニトリル : 3,3 - ジメチル - シクロヘキサノール ( 6 g、47 mmol ) を窒素気流中で無水 THF

(70 mL) に溶解し、-78 に冷却した。この溶液にナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(23.4 mL、47 mmol、THF中2 Mの溶液)を添加し、-78で30分間攪拌し、更に室温に戻した。再び-78 に冷却し、2-クロロ-5-シアノピリジン(7.1 g、51.7 mmol)の無水THF溶液(20 mL)を添加し、一晩攪拌し、この間に室温に加温した。NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(100 mL)を添加し、水層をDCM(100 mLで3回)抽出した。有機抽出液を合わせて食塩水(200 mL)で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して減圧濃縮した。この粗混合物をシリカゲル(40 g)上のクロマトグラフィーにより精製し、シクロヘキサン/EtOAc(1:0~9:1の濃度勾配)で溶出し、所望の中間体を固体(9.14 g、84%)として得た。MS(ES+) m/z: 231.1 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0143】

(±)-3-アミノメチル-6-(3,3-ジメチル-シクロヘキシルオキシ)-ピリジン: 6-(3,3-ジメチル-シクロヘキシルオキシ)-ピリジン-3-カルボニトリル(9.14 g、39.7 mmol)をTHF(20 mL)に窒素気流中、0℃で溶解してボラン-THF複合体(119 mL、119 mmol、THF中1 Mの溶液)を添加した。得られた溶液を一晩攪拌し、その間に室温にまで加温した。その反応混合物を、5 NのHCl水溶液(100 mL)とTHF(50 mL)の混合物に0 で徐々に添加して2時間攪拌した。減圧濃縮し、その残渣を、SCX-2カラム(10 g)を通して濾過するために最小量のメタノールに溶解させ、メタノール続いてメタノール中3 Nのアンモニア溶液で溶出して所望の中間体を油状物(5.85 g、63%)として得た。MS(ES+) m/z: 207 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0144】

3-アミノメチル-6-(3,3-ジメチル-シクロヘキシルオキシ)-ピリジン: 異性体1、及び3-アミノメチル-6-(3,3-ジメチル-シクロヘキシルオキシ)-ピリジン: 異性体2: (±)-3-アミノメチル-6-(3,3-ジメチル-シクロヘキシルオキシ)-ピリジンの鏡像異性体を、キラルの超臨界液体クロマトグラフィー(装置: Berger SFC Multigram、カラム: 連続した2本のAD-Hカラム、各々21.5 x 250 mm、流速: 40 mL/分、移動相: 0.2%のジメチルエチルアミンを含む12%メタノール/88%CO<sub>2</sub>)により分離した。3-アミノメチル-6-(3,3-ジメチル-シクロヘキシルオキシ)-ピリジン 異性体1 [MS(ES+) m/z: 235 (M+H)<sup>+</sup>, ee = 99%; 3-アミノメチル-6-(3,3-ジメチル-シクロヘキシルオキシ)-ピリジン 異性体2 [MS(ES+) m/z: 235 (M+H)<sup>+</sup>, ee = 96%。

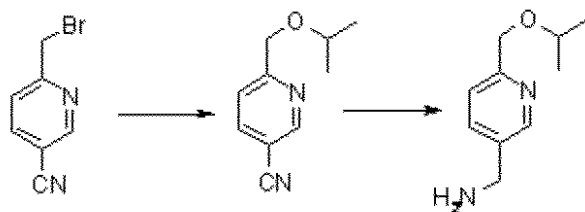
30

## 【0145】

## 調製29

3-アミノメチル-6-(イソ-プロポキシ)メチル-ピリジン

## 【化35】



40

## 【0146】

6-(イソ-プロポキシ)メチル-ピリジン-3-カルボニトリル: イソ-プロパノール(2.2 g、25 mmol)及び硫酸テトラブチルアンモニウム(28 mg、0.08 mmol)を、水酸化カリウム(7.1 g、127 mmol)の水溶液(7 mL)に添加し、室温で15分間攪拌した。6-ブロモメチル-ピリジン-3-カルボニトリル(1 g、5.08 mmol)を添加し、混合物を室温で24時間攪拌した。水(15 mL)を添加

50



し、DCM (15 mL) で抽出した。IST (登録商標) 相分離ガラス材を通して濾過し、有機相を分離して減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、シクロヘキサン/EtOAc (1:0 ~ 1:1の濃度勾配) で溶出し、所望の中間体を結晶性の固体 (0.4 g、45%) として得た。MS (ES+) m/z : 177 (M+H)<sup>+</sup>。

【0147】

3-アミノメチル-6-(イソプロポキシ)メチル-ピリジン: ボラン-THF 複合体 (4.5 mL、4.54 mmol、THF 中 1 M の溶液) の溶液を無水 6-(イソプロポキシ)メチル-ピリジンシ-3-カルボニトリル (0.4 g、2.27 mmol) に添加し、その混合物を還流下で 16 時間攪拌した。室温に冷却して 48 時間攪拌した。2 N の HCl 水溶液 (10 mL) を、ガスの発生が停止するまで添加し、次いで減圧濃縮した。この粗混合物をメタノールに溶解させ、SCX-2 カラムを通して濾過し、メタノール続いてメタノール中 3 N のアンモニア溶液で溶出して標題の化合物 (190 mg、46%) を得た。

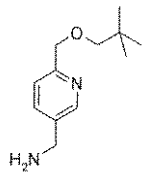
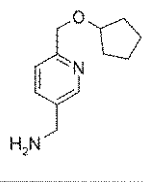
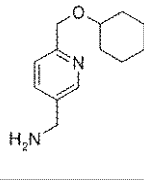
【0148】

調製 30 から 32

調製 30 ~ 32 の化合物は、6-プロモメチル-ピリジン-3-カルボニトリルと適切なアルコールを用いて、本質的に調製 29 に記載のとおり調製できる。全体収量及び MS (ES+) データを以下の表に示す。

【0149】

【表 7】

調製	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
30		3-アミノメチル-6-[(2,2-ジメチルプロポキシ)メチル]-ピリジン	20	209 (M+H) <sup>+</sup>
31		3-アミノメチル-6-(シクロペンチルオキシ)メチル-ピリジン	14	207 (M+H) <sup>+</sup>
32		3-アミノメチル-6-(シクロヘキシルオキシ)メチル-ピリジン	12	221 (M+H) <sup>+</sup>

【0150】

調製 33

2-アミノメチル-5-シクロヘキシルオキシ-ピリジン

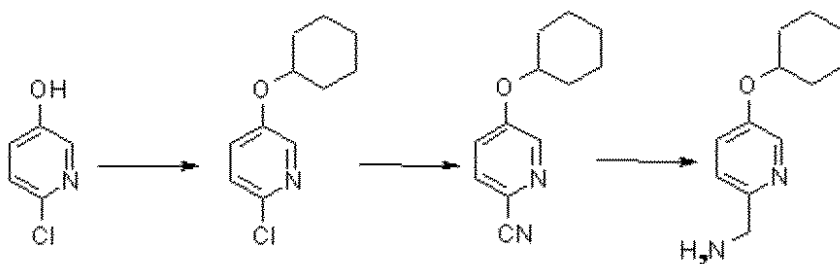
10

20

30

40

## 【化36】



## 【0151】

6-クロロ-3-シクロヘキシルオキシ-ピリジン：窒素雰囲気下で、6-クロロ-ピリジン-3-オール(2.5g、19.3mmol)、シクロヘキサノール(1.93g、19.3mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン(5.07g、25.1mmol)及びADDP(6.32g、25.1mmol)をベンゼン(100mL)とTHF(10mL)に添加した。この混合物を0℃で1時間及び室温で12時間撹拌した。EtOAcと水で希釈した。層を分離させ、水層をEtOAcで抽出した。有機相を水(30mL)と食塩水(20mL)で洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して減圧濃縮した。この粗混合物をシリカゲル(400g)上のクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/EtOAc(1:0~98:2の濃度勾配)で溶出し、所望の中間体を透明な油状物(1.8g、58%)として得た。MS(APCI+)m/z:212(M+H)<sup>+</sup>

10

## 【0152】

5-シクロヘキシルオキシ-ピリジン-2-カルボニトリル：窒素雰囲気下で、6-クロロ-3-シクロヘキシルオキシ-ピリジン(1.5g、7.1mmol)及びシアン化銅(I)(1.89g、21mmol)を、NMP(15mL)に添加した。この混合物を180℃において一晩加熱した。この混合物を室温に冷却し、シアン化銅(I)(0.63g、7.1mmol)を添加した。混合物を180℃において6時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、5NのNH<sub>4</sub>OH水で希釈し、DCMで抽出した。層を分離させ、水相を追加のDCMで抽出した。有機抽出液を合わせ、水と食塩水で洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して減圧濃縮した。残渣をシリカゲル(500g)上のクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/EtOAc(20:1)で溶出し、所望の中間体を(820mg、57%)として得た。MS(ES+)m/z:203(M+H)<sup>+</sup>

30

## 【0153】

2-アミノメチル-5-シクロヘキシルオキシ-ピリジン：窒素雰囲気下で、ボラン-硫化ジメチル複合体(20.3mL、40.6mmol、THF中2Mの溶液)を、0℃において5-シクロヘキシルオキシ-ピリジン-2-カルボニトリル(0.82g、4.06mmol)のTHF溶液(800mL)に添加した。混合物を室温に加温し、一晩撹拌した。混合物を氷浴で冷却し、メタノール(15mL)と濃塩酸(2mL)を添加した。2時間撹拌して減圧濃縮した。残渣をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(炭酸カリウム)の飽和水溶液に溶解させた。DCMで抽出し、有機相を水と食塩水で洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、標題の化合物(0.3g、36%)を得た。MS(ES+)m/z:207(M+H)<sup>+</sup>

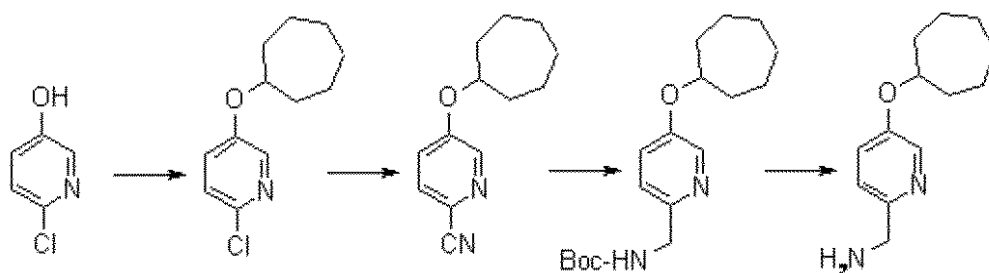
40

## 【0154】

調製34

2-アミノメチル-5-シクロヘキシルオキシ-ピリジン

## 【化37】



## 【0155】

6 - クロロ - 3 - シクロヘプチルオキシ - ピリジン : 0 において窒素雰囲気下で、6 - クロロ - ピリジン - 3 - オール (2 g、15.4 mmol)、シクロヘプタノール (1.93 g、17 mmol)、トリ - n - ブチルホスフィン (4.67 mL、19.3 mmol) 及び ADDP (4.87 g、19.3 mmol) を THF (60 mL) に添加した。混合物を 0 において 1 時間、及び室温において 12 時間撹拌した。EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) を添加し層を分離した。水層を EtOAc (30 mL で 4 回) 抽出した。有機抽出液を合わせ、水 (30 mL) と食塩水 (20 mL) で洗浄した。有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過して減圧濃縮した。この粗混合物をシリカゲル (120 g、プレパックされたカートリッジ) 上のクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン / EtOAc (1.25 時間にわたる 1 : 0 ~ 1 : 1 の濃度勾配、流速 : 80 mL / 分) で溶出し、所望の中間体を無色の油状物 (2.36 g、68%) として得た。MS (APCI+)  $m/z$  : 226 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0156】

5 - シクロヘプチルオキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリル : 6 - クロロ - 3 - シクロヘプチルオキシ - ピリジン (2.35 g、10.4 mmol) 及びシアン化銅 (I) (1.16 g、13.1 mmol) を NMP (25 mL) に添加した。混合物を 190 に加熱して一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) とジエチルエーテル (30 mL) を添加した。水相をジエチルエーテル (25 mL で 3 回) 抽出した。有機抽出液を合わせ、食塩水 (20 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過して減圧濃縮した。この粗混合物をシリカゲル (45 g、プレパックされたカートリッジ) 上のクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン / EtOAc (60 分にわたる 1 : 0 ~ 1 : 1 の濃度勾配、流速 : 80 mL / 分) で溶出し、所望の中間体を無色の油状物 (1.21 g、54%) として得た。MS (APCI+)  $m/z$  : 217 (M+H)<sup>+</sup>。

20

30

## 【0157】

2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - 5 - シクロヘプチルオキシ - ピリジン : 5 - シクロヘプチルオキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリル (1.6 g、7.33 mmol)、ジ - tert - ブチル - ジカルボネート (3.17 g、14.7 mmol) 及び 10% Pd/C (100 mg) をエタノール (25 mL) に添加した。溶液を激しく撹拌しながら、8 時間、静圧下で一晩水素を (バルーンを介して) バブリングした。セルロース粉末 (20  $\mu\text{m}$ ) を通して混合物を濾過し、エタノールで洗浄した。減圧濃縮し、シリカゲル (45 g、プレパックされたカートリッジ) 上のクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン / EtOAc (30 分にわたる 1 : 0 ~ 1 : 1 の濃度勾配、流速 : 80 mL / 分) で溶出し、所望の中間体を無色の油状物 (1.91 g、81%) として得た。MS (APCI+)  $m/z$  : 321 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0158】

2 - アミノメチル - 5 - シクロヘプチルオキシ - ピリジン : 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - 5 - シクロヘプチルオキシ - ピリジン (1.9 g、5.95 mmol) をメタノール (25 mL) に溶解し、0 に冷却した。激しく撹拌されている溶液に、塩化水素を 30 分間バブリングした。減圧濃縮し、残渣を 3 N の NaOH (水酸化ナトリウム) 水溶液 (10 mL) と DCM (20 mL) の間に分配した。2 層を分離し

50

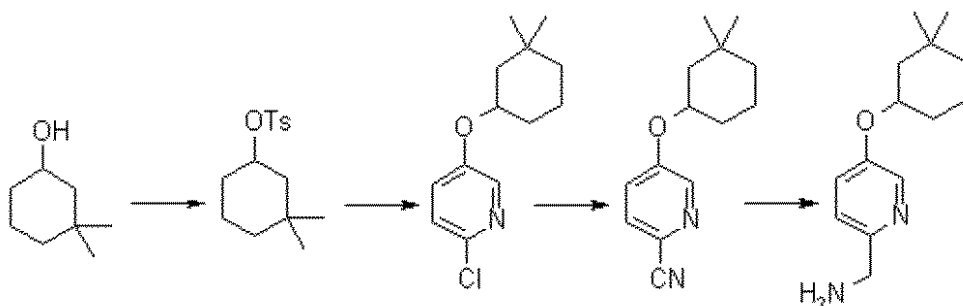
、水層をDCM(20 mLで2回)抽出した。有機抽出液を合わせ、食塩水(20 mL)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し減圧濃縮して標題の化合物を無色の油状物(941 mg、72%)として得た。MS(APCI+)  $m/z$ : 221 (M+H)<sup>+</sup>。

【0159】

調製 35

2 - アミノメチル - 5 - ( 3 , 3 - ジメチルシクロヘキシルオキシ ) - ピリジン

【化 38】



10

【0160】

3,3-ジメチルシクロヘキシル-4-メチルベンゼンスルホネート：窒素雰囲気下で、3,3-ジメチルシクロヘキサノール(1 g、9.75 mmol)、DMA P(238 mg、1.95 mmol)、トリエチルアミン(2.70 mL、19.5 mmol)及び塩化p-トルエンスルホニル(2.045 g、10.72 mmol)をDCM(25 mL)に0 で添加した。混合物を0 において1時間攪拌し、室温になるまで一晩加温した。NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(20 mL)を添加し、層を分離した。水層をDCM(20 mLで3回)抽出した。有機抽出液を合わせ、水と食塩水で洗浄した。有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し減圧濃縮した。シリカゲル(45 g、プレパックされたカートリッジ)上のクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/EtOAc(60分にわたる1:0~1:1の濃度勾配、流速:80 mL/分)で溶出して所望の中間体を透明な油状物(1.93 g、70%)として得た。MS(APCI+)  $m/z$ : 283 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0161】

6-クロロ-3-(3,3-ジメチルシクロヘキシルオキシ)-ピリジン：窒素雰囲気下で、3,3-ジメチルシクロヘキシル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.2 g、4.25 mmol)、6-クロロ-ピリジン-3-オール(0.5 g、3.86 mmol)及び水酸化カリウム(238 mg、4.25 mmol)をDCM(10 mL)に添加した。混合物を60 に加熱し、一晩攪拌した。水(20 mL)とジエチルエーテル(20 mL)を添加し層を分離した。水層をジエチルエーテル(20 mLで3回)抽出した。有機抽出液を合わせて食塩水(20 mL)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し減圧濃縮した。シリカゲル(80 g、プレパックされたカートリッジ)上のクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/EtOAc(60分にわたる1:0~1:1の濃度勾配、流速:80 mL/分)で溶出し、所望の中間体を白色の固体(728 mg、79%)として得た。MS(APCI+)  $m/z$ : 240 (M+H)<sup>+</sup>。

30

40

【0162】

5-(3,3-ジメチルシクロヘキシルオキシ)-ピリジン-2-カルボニトリル：6-クロロ-3-(3,3-ジメチルシクロヘキシルオキシ)-ピリジン(1.1 g、4.59 mmol)及びシアン化銅(I)(1.23 g、13.8 mmol)をNMP(20 mL)に添加した。混合物を190 に加熱して一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、水(30 mL)とジエチルエーテル(30 mL)を添加した。水相をジエチルエーテル(20 mLで3回)抽出した。有機抽出液を合わせて食塩水(20 mL)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過して減圧濃縮した。この粗混合物を、シリカゲル(80 g、プレパックされたカートリッジ)上のクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/EtOAc

50

c (60分にわたる1:0~1:1の濃度勾配、流速:80 mL/分)で溶出し、所望の中間体を無色の油状物(412 mg、39%)として得た。MS (APCI+) m/z: 231 (M+H)<sup>+</sup>。

【0163】

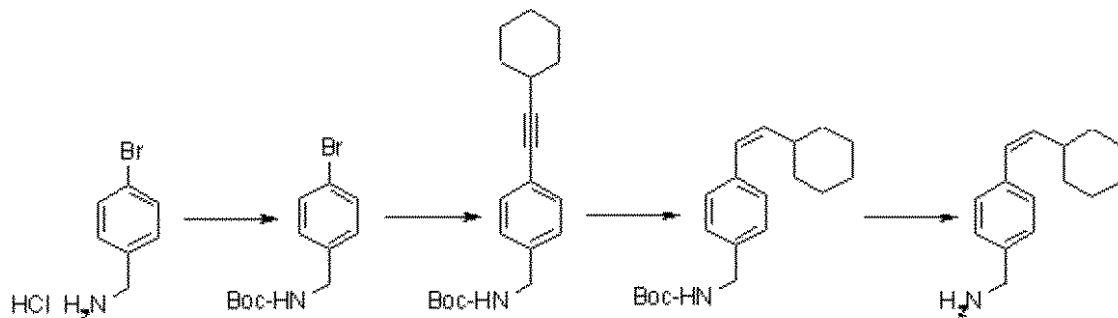
2-アミノメチル-5-(3,3-ジメチルシクロヘキシルオキシ)-ピリジン: 窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム(264 mg、6.95 mmol)をTHF(15 mL)に0 で添加した。5-(3,3-ジメチルシクロヘキシルオキシ)-ピリジン-2-カルボニトリル(0.4 g、1.74 mmol)のTHF(5 mL)溶液を添加し、0 で1時間攪拌し、一晚室温に加温した。混合液を0 に冷却し、注意深く水(0.3 mL)を添加した。ジエチルエーテル(25 mL)、3N NaOH水溶液(0.3 mL)及び水(0.9 mL)を添加し、室温で1時間攪拌した。固体残渣を濾過して濾液を真空で濃縮し、表題化合物を無色オイル(360 mg、88%)として得た。MS (APCI+) m/z: 235 (M+H)<sup>+</sup>。

【0164】

### 調製36

(Z)-4-(2-シクロヘキシルビニル)-ベンジルアミン

【化39】



【0165】

N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-プロモ-ベンジルアミン: 4-プロモ-ベンジルアミン塩酸塩(25 g、112.6 mmol)をDCM(400 mL)中にスラリー化させた。トリエチルアミン(31.4 mL、225.2 mmol)及びジ-tert-ブチル-ジカーボネート(24.55 g、112.6 mmol)を添加し、溶液を室温で16時間、窒素雰囲気下に攪拌した。混合物を水で洗浄し、有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して真空濃縮し、固体を得た。固体をヘキサンで洗浄し、濾過し、乾燥し、所望の中間体を、更に精製することなく使用するのに好適な白色固体(31.735 g、99%)として得た。MS (ES+) m/z: 230 [M-(t-Bu)+H]<sup>+</sup>。

【0166】

N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-シクロヘキシルエチニル-ベンジルアミン: シクロヘキシルアセチレン(1.1 mL、8.4 mmol)を、N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-プロモ-ベンジルアミン(2 g、6.9 mmol)、ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(147 mg、0.2 mmol)、ヨウ化銅(I)(67 mg、0.4 mmol)及びトリエチルアミン(1.4 mL、9.7 mmol)のDMF(7 mL)スラリーに添加した。反応液を、密封したフラスコ内で110 にて16時間攪拌した。室温に冷却し、水(10 mL)及びヘキサン/EtOAc(1:1、100 mL)で希釈した。二相性混合液をCelite(登録商標)を通して濾過し、有機相を回収し、5% NaCl水溶液(3×30 mL)で洗浄した。有機相を真空で濃縮し、シリカゲル(120 g)のクロマトグラフィーでヘキサン/EtOAc(20:1~3:2の濃度勾配)で溶出して精製し、所望の中間体(0.75 g、34%)を得た。MS (ES+) m/z: 258 [M-(t-Bu)+H]<sup>+</sup>。

【0167】

(Z)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-シクロヘキシルビニル)-

ベンジルアミン：N - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 4 - シクロヘキシルエチニル - ベンジルアミン ( 0 . 5 g , 1 . 6 m m o l ) を E t O A c ( 2 0 m L ) に溶解させた。溶液を圧力容器に移し、炭酸カルシウム上 5 % パラジウム ( 3 . 5 % 鉛で被毒化、0 . 2 5 g ) の存在下で 3 0 p s i で 3 時間水素化した。C e l i t e ( 登録商標 ) を通して触媒を濾過し、フィルターケーキを過量の E t O A c 、次いで過量の D C M で洗浄し、濾液を真空でオイル状になるまで濃縮した ( H P L C で、出発物質がまだ存在することが示される )。オイルを E t O A c ( 2 0 m L ) に再度溶解させた。溶液を圧力容器に移し、内容を炭酸カルシウム上 5 % パラジウム ( 3 . 5 % 鉛で被毒化、0 . 2 5 g ) の存在下で 3 0 p s i で 2 時間水素化した。C e l i t e ( 登録商標 ) を通して触媒を濾過し、フィルターケーキを過量の E t O A c 、次いで過量の D C M で洗浄し、濾液を真空でオイル状になるまで濃縮した ( H P L C で、出発物質がすべて消費されたことが示される )。この物質を、更に精製することなく次の工程に使用した。M S ( E S + ) m / z : 2 6 0 . 2 [ M - ( t - B u ) + H ] <sup>+</sup>。

【 0 1 6 8 】

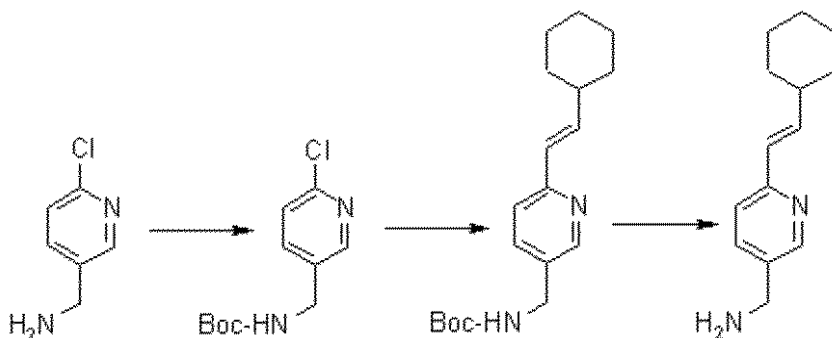
( Z ) - 4 - ( 2 - シクロヘキシルビニル ) - ベンジルアミン：トリフルオロ酢酸 ( 1 m L ) を、( Z ) - N - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 4 - ( 2 - シクロヘキシルビニル ) - ベンジルアミン ( 0 . 4 9 g , 1 . 5 m m o l ) の D C M ( 1 0 m L ) 溶液に添加した。混合液を室温で 2 時間攪拌し、真空で濃縮して残渣を S C X クロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 ( 0 . 3 g , 8 7 % 、存在するアルカリの 1 0 % と推算 ) を得た。この物質を、更に精製することなく次の工程に使用した。M S ( E S + ) m / z : 1 9 9 . 3 ( M - N H <sub>3</sub> + H ) <sup>+</sup>。

【 0 1 6 9 】

#### 調製 3 7

( E ) - 3 - アミノメチル - 6 - ( 2 - シクロヘキシルビニル ) - ピリジン

【 化 4 0 】



【 0 1 7 0 】

3 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - 6 - クロロピリジン：3 - アミノメチル - 6 - クロロピリジン ( 1 . 6 5 g , 1 1 . 5 7 m m o l ) を D C M ( 5 8 m L ) に溶解し、トリエチルアミン ( 2 . 4 2 m L , 1 7 . 2 6 m m o l ) 、次いでジ - t e r t - ブチル - ジカーボネート ( 3 . 0 3 g , 1 3 . 8 8 m m o l ) を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。D C M 及び飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液を添加した。水相を分離し、D C M で二回抽出した。合わせた有機抽出物を M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。ヘキサン / E t O A c ( 1 : 0 で 5 分間、1 9 : 1 で 5 分間、9 : 1 で 5 分間及び 8 5 : 1 5 で 5 分間 ; 5 0 m L / 分 ) で段階的に溶出を行うシリカゲル ( 1 2 0 g 、充填済カートリッジ ) のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体 ( 2 . 4 1 g 、 8 6 % ) を得た。M S ( A P C I + ) m / z : 1 8 7 [ M - ( t - B u ) + H ] <sup>+</sup>。

【 0 1 7 1 】

( E ) - 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - 6 - ( 2 - シクロヘキシルビニル ) - ピリジン：3 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - 6 - クロロピリジン ( 1 . 4 2 g , 5 . 8 5 m m o l ) 、 2 - シクロヘキシルビニルボロン酸

(1.35 g、8.78 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合物を、DCM(239 mg、0.293 mmol)、及び2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(9.65 mL、19.2 mmol)の1,4-ジオキサン(60 mL)液と配合した。得られた溶液に窒素を5分間パージし、90 °で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、その混合液をEtOAcと水の間に分配した。水相を分離し、EtOAcで二回抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc(1:0で5分間、49:1で5分間、19:1で5分間、9:1で5分間及び85:15で5分間; 50 mL/分)で段階的に溶出を行うシリカゲル(120 g、充填済カートリッジ)のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体(1.3 g、70%)を得た。MS(APCI+) m/z: 317 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0172】

(E)-3-アミノメチル-6-(2-シクロヘキシルビニル)-ピリジン:(E)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-6-(2-シクロヘキシルビニル)-ピリジン(1.3 g、4.11 mmol)をEtOAc(60 mL)に溶解し、溶液に塩化水素を20分間泡入した。混合液を一晩、室温で撹拌した。混合液を真空で濃縮し、得られた固体を水に溶解させた。pHを20% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で9~11に調製し、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥して濾過し、真空で濃縮して表題化合物(0.78 g、88%)を得た。MS(APCI+) m/z: 217 (M+H)<sup>+</sup>。

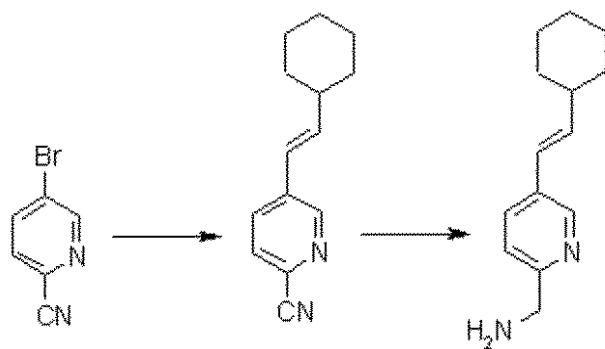
20

## 【0173】

## 調製38

(E)-2-アミノメチル-5-(2-シクロヘキシルビニル)-ピリジン

## 【化41】



30

## 【0174】

(E)-5-(2-シクロヘキシルビニル)-ピリジン-2-カルボニトリル:5-ブromo-2-シアノ-ピリジン(2 g、10.93 mmol)、2-シクロヘキシルビニルボロン酸(2.52 g、16.39 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合物のDCM(446 mg、0.546 mmol)との混合物を、2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(18.2 mL、36.07 mmol)の1,4-ジオキサン(110 mL)液と配合した。窒素をパージし、90 °で一晩加熱した。反応液を室温に冷却し、EtOAcと水の間に分配した。水相を分離し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc(1:0で5分間、49:1で5分間及び19:1で5分間; 50 mL/分)で段階的に溶出を行うシリカゲル(120 g、充填済カートリッジ)のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体(1.76 g、76%)を得た。MS(APCI+) m/z: 213 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0175】

(E)-2-アミノメチル-5-(2-シクロヘキシルビニル)-ピリジン:(E)-5-(2-シクロヘキシルビニル)-ピリジン-2-カルボニトリル(1.76 g、8.3

50

mmol)のTHF(55mL)攪拌溶液を、窒素下で0℃に冷却した。水素化リチウムアルミニウム(1.26g、33.2mmol)を注意深く添加し、一晚室温に加温した。水(1.26mL)、15%NaOH水溶液(1.26mL)及び水(3×1.26mL)を順次添加して反応混液をクエンチングし、3時間攪拌した。混合物は、Celite(登録商標)を通して濾過し、EtOAcで洗浄し、真空で濃縮した。粗混合物は、DCM/(クロロホルム:メタノール:濃NH<sub>4</sub>OH80:18:2)(1:0で5分間、49:1で5分間、19:1で5分間、93:7で5分間及び9:1で5分間;50mL/分)で段階的に溶出を行うシリカゲル(120g、充填済カートリッジ)のクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物(608mg、34%)を得た。MS(APCI+) m/z:217(M+H)<sup>+</sup>。

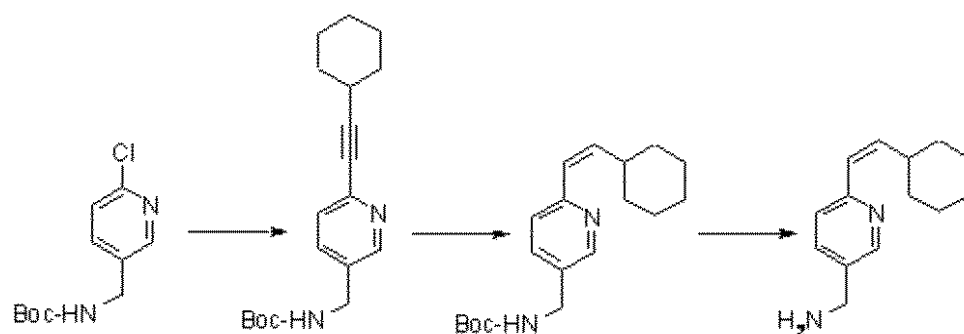
10

【0176】

## 調製39

(Z)-3-アミノメチル-6-(2-シクロヘキシルビニル)-ピリジン

【化42】



20

【0177】

3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-6-シクロヘキシルエチニル-ピリジン: 窒素雰囲気下、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-6-クロロピリジン(1g、4.12mmol)、シクロヘキシルアセチレン(0.446g、4.12mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(578mg、0.824mmol)、ヨウ化銅(I)(157mg、0.824mmol)及びトリエチルアミン(8.6mL、6.18mmol)をTHF(20mL)に添加した。混合物を一晚、加熱還流した。混合液を室温まで冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL)及びEtOAc(50mL)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(4×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して濾過し、真空で濃縮した。粗混合物は、ヘキサン/EtOAc(1:0~6:1で1.25時間にわたる濃度勾配、80mL/分)で溶出を行うシリカゲル(120g、充填済カートリッジ)のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を無色オイル(0.71g、55%)として得た。MS(APCI+) m/z:215(M-Boc+H)<sup>+</sup>。

30

【0178】

(Z)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-6-(2-シクロヘキシルビニル)-ピリジン: 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-6-シクロヘキシルエチニル-ピリジン(0.7g、2.21mmol)及びリンドラー触媒(0.1g)をEtOAc(20mL)に添加した。水素を(バルーンを経由して)混合液に2時間泡入し、水素の静的雰囲気下に一晚攪拌した。触媒は、Celite(登録商標)を通して濾過し、濾液を真空で濃縮した。粗混合物は、ヘキサン/EtOAc(1:0~9:1で1.25時間にわたる濃度勾配、80mL/分)で溶出を行うシリカゲル(80g、充填済カートリッジ)のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を無色オイル(0.21g、30%)とし、及び出発物質(0.42g、60%)を得た。回収した出発物質に対して反応を繰り返し、所望の中間体(242mg、57%;計452m

40

50



g、全体で64%)を得た。MS (APCI+) m/z : 217 (M - Boc + H)<sup>+</sup>。

【0179】

(Z) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - シクロヘキシルビニル) - ピリジン : (Z) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - 6 - (2 - シクロヘキシルビニル) - ピリジン (0.42 g、1.33 mmol) をメタノール (20 mL) に添加し、0 に冷却した。塩化水素を飽和するまで溶液に泡入し、混合液を室温まで加温した。混合液を真空で濃縮し、残渣を3N NaOH水溶液 (30 mL) とDCM (30 mL) の間に分配した。層を分離し、水相をDCM (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹹水 (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して濾過し、真空で濃縮して表題化合物を無色オイル (0.89 g、80%) として得た。MS (APCI+) m/z : 217 (M + H)<sup>+</sup>。

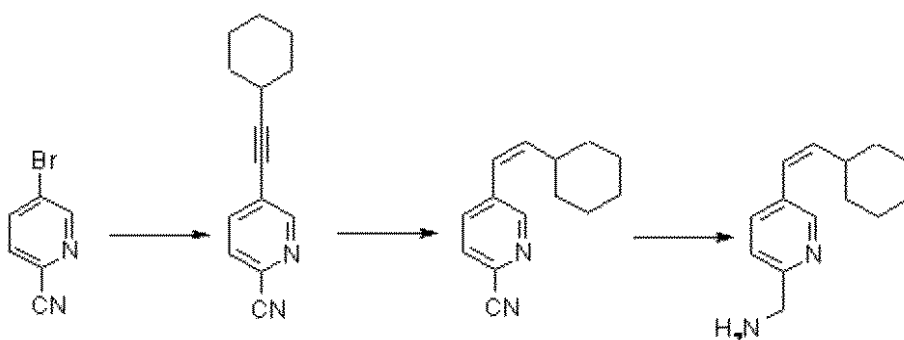
10

【0180】

調製 40

(Z) - 2 - アミノメチル - 5 - (2 - シクロヘキシルビニル) - ピリジン

【化43】



20

【0181】

5 - シクロヘキシルエチニル - ピリジン - 2 - カルボニトリル : 窒素雰囲気下、5 - ブロモ - 2 - シアノ - ピリジン (1.5 g、8.2 mmol)、シクロヘキシルアセチレン (0.887 g、8.2 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (575 mg、0.82 mmol)、ヨウ化銅 (I) (234 mg、1.23 mmol) 及びトリエチルアミン (11.4 mL、82 mmol) をTHF (50 mL) に添加した。混合液を加熱還流し、4時間攪拌した。混合液を室温に冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (50 mL) 及びEtOAc (50 mL) で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (4 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹹水 (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (1 : 0 ~ 9 : 1 で1.25時間にわたる濃度勾配、80 mL/分) で溶出を行うシリカゲル (120 g、充填済カートリッジ) のクロマトグラフィーにより粗混合物を精製し、所望の中間体を無色オイル (1.28 g、74%) として得た。MS (APCI+) m/z : 211 (M H)<sup>+</sup>。

30

【0182】

(Z) - 5 - (2 - シクロヘキシルビニル) - ピリジン - 2 - カルボニトリル : 5 - シクロヘキシルエチニル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (1.4 g、4.16 mmol) 及びリンドラー触媒 (0.5 g) をEtOAc (20 mL) に添加した。水素を(バルーンを経由して) 混合液に2時間泡入し、水素の静的雰囲気下に一晚攪拌した。触媒は、Celite (登録商標) を通して濾過し、濾液を真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (1 : 0 ~ 9 : 1 で1.25時間にわたる濃度勾配、80 mL/分) で溶出を行うシリカゲル (80 g、充填済カートリッジ) のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を無色オイル (0.89 g、80%) として得た。MS (APCI+) m/z : 213 (M + H)<sup>+</sup>。

40

【0183】

50

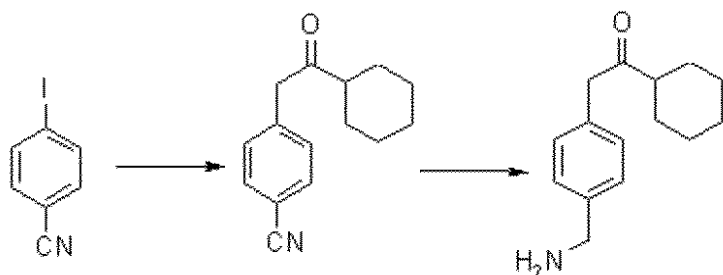
(Z)-2-アミノメチル-5-(2-シクロヘキシルビニル)-ピリジン：窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム(965 mg、25.4 mmol)をTHF(20 mL)に0℃で添加した。(Z)-5-(2-シクロヘキシルビニル)-ピリジン-2-カルボニトリル(1.8 g、1.74 mmol)のTHF(5 mL)溶液を添加し、0℃で1時間、そして室温に一晩撹拌した。混合液を0℃に冷却し、注意深く水(0.95 mL)を添加した。ジエチルエーテル(125 mL)、3N NaOH水溶液(0.95 mL)、及び水(2.85 mL)を添加し、1時間室温で撹拌した。固体残渣を濾過し、真空で濃縮して表題化合物を無色オイル(0.49 g、30%)として得た。MS(APCI+) m/z: 217 (M+H)<sup>+</sup>。

【0184】

#### 調製41

4-(2-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル)-ベンジルアミン

【化44】



【0185】

4-(2-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル)-ベンゾニトリル：4-ヨードベンゾニトリル(1.0 g、4.37 mmol)及び1-シクロヘキシル-エタノン(717 mg、5.68 mmol)を、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(60 mg、0.065 mmol)、BINAP(98 mg、0.157 mmol)及びナトリウムtert-ブトキシド(546 mg、5.68 mmol)の無水THF(26 mL)懸濁液に添加した。混合液を70℃で窒素雰囲気下に加熱した。6時間後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(60 mg、0.065 mmol)、BINAP(98 mg、0.157 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(294 mg、3.06 mmol)及び1-シクロヘキシル-エタノン(386 mg、3.06 mmol)を添加し、混合液を70℃で窒素下に一晩撹拌した。水を添加し、EtOAcで二回抽出する合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc(92:8)で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を黄色オイル(902 mg、91%)として得た。

【0186】

4-(2-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル)-ベンジルアミン：4-(2-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル)-ベンゾニトリル(478 mg、2.10 mmol)の、濃HCl(5滴)を含むメタノール(80 mL)溶液に窒素を10分間泡入した。10% Pd/C(DegussaタイプE101、96 mg)を添加し、混合物を大気圧で一晩水素化した。触媒は、Celite(登録商標)を通して濾過し、真空で濃縮して表題化合物の塩酸塩を得た。ジエチルエーテル/ヘキサン(1:1)で洗浄し、白色固体を濾過した。飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を添加し、EtOAcで二回抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥して濾過し、真空で濃縮して表題化合物を黄色オイル(145 mg、30%)として得た。MS(ES+) m/z: 232 (M+H)<sup>+</sup>。

【0187】

#### 調製42

4-(モルホリン-4-イルメチル)-ベンジルアミン

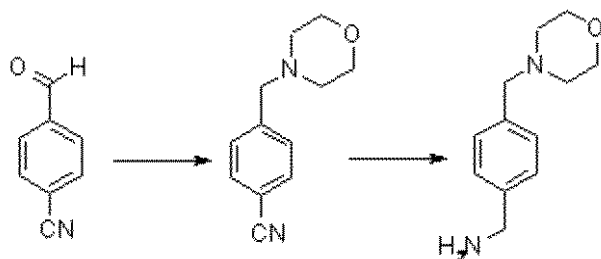
10

20

30

40

## 【化45】



## 【0188】

4-(モルホリン-4-イルメチル)-ベンゾニトリル：4-シアノベンズアルデヒド(5 g、38.1 mmol)、モルホリン(4.15 g、47.7 mmol)及び酢酸(2.2 mL、38.1 mmol)をDCE(100 mL)に溶解させた。シアノホウ化水素ナトリウム(3.59 g、57.2 mmol)を添加し、混合液を一晩撹拌した。水(100 mL)を添加し、層を分離し、水層をDCM(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc(1:0~1:2を1.25時間にわたる、80 mL/分)で溶出を行うシリカゲル(80 g、充填済カートリッジ)のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を無色オイル(6.1 g、79%)として得た。MS(APCI+) m/z: 203 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0189】

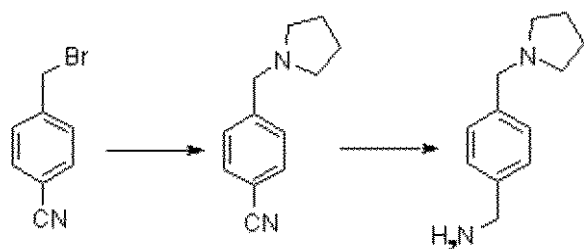
4-(モルホリン-4-イルメチル)-ベンジルアミン：窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム(1.13 g、29.7 mmol)をTHF(50 mL)に0℃で添加し、次いで4-(モルホリン-4-イルメチル)-ベンゾニトリル(2 g、9.89 mmol)のTHF(10 mL)溶液を添加した。0℃で1時間、そして室温で一晩撹拌した。混合液を0℃に冷却し、注意深く水(1.15 mL)を添加した。ジエチルエーテル(125 mL)、3N NaOH水溶液(1.15 mL)、水(3.45 mL)を添加し、室温で1時間撹拌した。固体残渣を濾過し、濾液を真空で濃縮し、表題化合物を無色オイル(1.87 g、94%)として得た。MS(APCI+) m/z: 207 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0190】

## 調製43

4-(ピロリジン-1-イルメチル)-ベンジルアミン

## 【化46】



## 【0191】

4-(ピロリジン-1-イルメチル)-ベンゾニトリル：ピロリジン(0.89 mL、10.74 mmol)を、4-ブロモメチル-ベンゾニトリル(1 g、5.1 mmol)及びトリエチルアミン(1.5 mL、10.74 mmol)の無水THF(26 mL)撹拌溶液に添加した。反応液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を、EtOAcと水の間に分配した。水相をEtOAcで二回抽出した。合わせた有機抽出物を $\text{MgSO}_4$ で乾燥して濾過し、真空で濃縮し、更に精製することなく、使用に好適な所望の中間体(918 mg、97%)を得た。MS(APCI+) m/z: 187 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0192】

10

20

30

40

50

4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - ベンジルアミン : 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - ベンゾニトリル (918 mg, 4.93 mmol) をメタノール (32 mL) に溶解させた。塩化コバルト (II) 六水和物 (2.7 g, 9.87 mmol) を添加し、20分撹拌した。混合液を0℃に冷却し、注意深くホウ化水素ナトリウム (1.86 g, 49.3 mmol) を小バッチで添加した。混合液を室温で1.5時間撹拌した。混合物を水でクエンチングし、水とクロロホルムの間で分配した。水相をクロロホルム/イソプロパノール (3 : 1) で三回抽出した。合わせた有機抽出物を  $MgSO_4$  で乾燥して濾過し、真空で濃縮した。DCM / (クロロホルム : メタノール : 濃  $NH_4OH$  80 : 18 : 2) (1 : 0 で5分間、19 : 1 で5分間、9 : 1 で5分間、85 : 15 ; 50 mL / 分) の濃度勾配で溶出を行うシリカゲル (80 g) のクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (421 mg, 45%) を得た。MS (ES+) m/z : 191 (M+H)<sup>+</sup>。

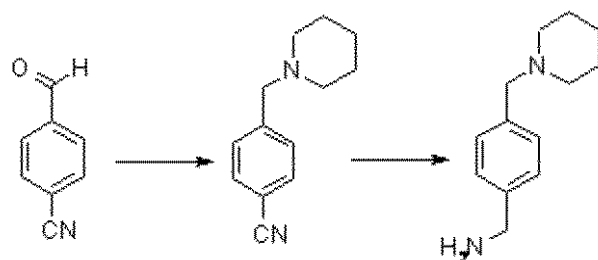
10

【0193】

## 調製44

4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - ベンジルアミン

【化47】



20

【0194】

4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - ベンゾニトリル : 窒素雰囲気下、シアノホウ化水素ナトリウム (5.77 g, 91.6 mmol) を、4 - シアノベンズアルデヒド (3 g, 22.9 mmol)、ピペリジン (5.84 g, 68.7 mmol) 及び酢酸 (2.75 g, 45.8 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に、0℃で撹拌しながら添加した。混合液を室温まで加温し、一晩撹拌した。水 (100 mL)、飽和  $K_2CO_3$  水溶液 (50 mL) を添加し、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を、水及び鹼水で洗浄した。有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥して濾過し、真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (1 : 0 ~ 4 : 1 の濃度勾配) で溶出を行うシリカゲル (400 g) のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を透明オイル (2.48 g, 54%) として得た。MS (APCI+) m/z : 201 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0195】

4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - ベンジルアミン : 4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - ベンゾニトリル (890 mg, 4.45 mmol)、2 M 塩化水素のエーテル (8.9 mL, 17.8 mmol) 液、及び 10% Pd/C (90 mg) を、圧力容器内でメタノール (100 mL) に添加した。容器に水素を三回流し、水素を 50 psi に負荷した。室温で2時間撹拌した。触媒は、Celite (登録商標) を通して濾過し、濾液を真空で濃縮した。DCM ~ 4 : 1 の DCM / (クロロホルム : メタノール : 濃  $NH_4OH$  80 : 18 : 2) の濃度勾配で溶出を行うシリカゲル (100 g) のクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を無色オイル (0.82 g, 90%) として得た。MS (ES+) m/z : 205 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0196】

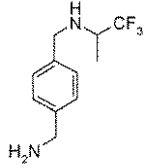
## 調製45

調製45の化合物は、4 - シアノベンズアルデヒド及び(±) - 1 - メチル - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エチルアミンを用いることにより、調製44に記載したと本質的に同様に調製してもよい。MS (ES+) データを以下の表に示す。

50

【 0 1 9 7 】

【表 8】

調製	構造式	化合物名	MS (ES+) m/z
4 5		(±) - 4 - [ ( 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル アミノ ) - メチル ] - ベンジルアミン	233 (M+H) <sup>+</sup>

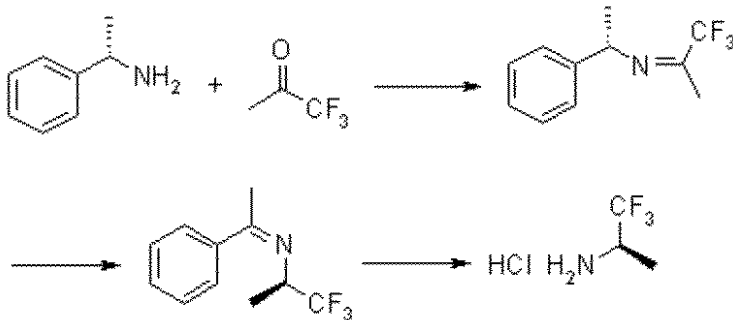
【 0 1 9 8 】

10

調製 4 6

( R ) - 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルアミン塩酸塩

【化 4 8】



20

【 0 1 9 9 】

( S ) - ( 1 - フェニルエチル ) - ( 2 ' , 2 ' , 2 ' - トリフルオロ - 1 - メチルエチリデン ) - アミン：一方の口の中にドライアイス冷却器及び注入管を、中央の口の中に機械的攪拌機を、並びに他方の口の上部にドライアイス冷却器付きディーンスタークトラップを備えた 2 2 リットル 3 ツ口丸底フラスコを使用した。冷 1 , 1 , 1 - トリフルオロアセトン ( 2 1 0 0 g , 1 8 . 7 4 m o l ) 及び冷トルエン ( 1 0 0 0 m L ) の溶液を、湿潤氷 - アセトン浴で常に冷やす。( S ) - ( - ) - - メチルベンジルアミン ( 5 5 0 g , 4 . 5 4 m o l ) 及び p - トルエンスルホン酸 - 水和物 ( 8 . 6 3 g , 0 . 0 4 5 4 m o l ) の冷トルエン ( 1 0 0 0 m L ) 混合液に、0 で 1 , 1 , 1 - トリフルオロアセトン ( 7 5 3 g , 6 . 7 2 m o l ) の冷トルエン溶液を、窒素の陽圧下にテフロンチューブを介して ( 反応混液の表面及び活栓よりもテフロンチューブを低下させ逆流を防ぐようにして ) 添加した。片側の口のドライアイス冷却器を除き、それをチューブ付き注入口と取り替える。しかし、もう一方の側の口のディーンスタークトラップ及びドライアイス冷却器はそのままにしておく。反応混液を徐々に 1 1 1 まで加熱した。水留出物を除き、加熱を止める。制御下トリフルオロアセトンの蒸留を保つ速度で、有機留出物を反応混液に徐々に添加する反応液を、徐々に 1 1 1 に加熱した。加熱を止め、水及び有機留出物を除去した。1 , 1 , 1 - トリフルオロアセトン ( 7 8 9 g , 7 . 0 4 m o l ) のトルエン冷溶液を、制御下トリフルオロアセトン蒸留を保つ速度で熱反応混液に添加した。反応混液を、徐々に 1 1 1 に加熱した。加熱を止め、留出物を除去した。反応混液を冷却し、6 0 にて真空中で濃縮した。トルエンの除去の補助になる比率でヘキサン ( 4 L ) を添加し、所望の中間体を粗製品の黄白色オイル ( 1 4 1 0 g ) として得た。

30

40

【 0 2 0 0 】

( R ) - ( 1 ' - フェニルエチリデン ) - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル ) - アミン：粗製 ( S ) - ( 1 - フェニルエチル ) - ( 2 ' , 2 ' , 2 ' - トリフルオロ - 1 - メチルエチリデン ) - アミン ( 1 4 1 0 g , 4 . 5 4 m o l , 理論値 ) 、及び 2 0 g のトルエンでの洗浄液に室温にて DBU ( 1 0 5 0 g , 6 . 8 9 7 m o l ) を分量ずつ、温度を 6 0 未満に保つように添加した。反応液を 6 0 で一晩 ( 1 4 時間 ) 、出発物質が所望の中間体 ( 2 4 6 0 g の溶液 ) に再編成するまで、窒素下に加熱した。MS ( E

50

S + ) m / z : 216 . 2 ( M + H ) + .

【 0 2 0 1 】

( R ) - 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルアミン塩酸塩 : 前記反応混液の第一の半量 ( 1 2 3 0 g ) を、ヘプタン ( 1 5 0 0 m L ) 及び D C M ( 1 5 0 0 m L ) で希釈した。5 N H C l 水溶液 ( 1 2 5 0 m L ) を、混合溶液にアセトフェノンのみが有機相に存在するようになるまで添加し、30分撹拌した。下方の水相を1:1のヘプタン/D C M ( 2 × 5 0 0 m L ) で洗浄し、次いで水相を氷浴中で冷却した。氷冷 D C M ( 1 5 0 0 m L ) を添加し、次いで冷5 N N a O H 水溶液 ( 1 2 5 0 m L ) を二相性混合液に滴下し、15分撹拌した。下方の有機相を分離した。水相を D C M ( 2 × 5 0 0 m L ) で抽出し、ドライアイス/アセトン浴中で受けのフラスコを冷却しながら、合わせた有機相を注意深く ( 4 0 ~ 6 0 の容器温度 ) 蒸留した。留出物を収集した。冷5 N H C l 水溶液 ( 5 0 0 m L ) を滴下し、30分撹拌した。水の共沸除去用にトルエンを使用して混合液を真空で濃縮し、表題化合物を白色固体として得た。前記反応混液の第二の半量で同手順を繰り返し、表題化合物を白色固体 ( 計 4 5 1 g 、 6 6 % ) として得た。M S ( E S + ) m / z : 114 . 1 ( M + H ) + . [ ]<sub>D</sub> = - 1 . 4 ° ( c = 0 . 5 、 M e O H ) .

10

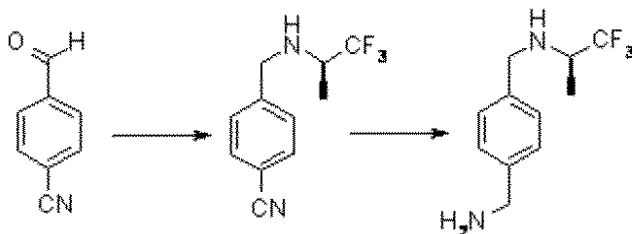
【 0 2 0 2 】

調製 4 7

( R ) - 4 - [ ( 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルアミノ ) - メチル ] - ベンジルアミン

【 化 4 9 】

20



【 0 2 0 3 】

( R ) - 4 - [ ( 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルアミノ ) - メチル ] - ベンゾニトリル : シアノホウ化水素ナトリウム ( 3 . 3 6 g 、 5 3 . 5 m m o l ) を 4 - シアノベンズアルデヒド ( 1 . 7 5 g 、 1 3 . 3 5 m m o l ) 及び ( R ) - 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルアミン塩酸塩 ( 2 g 、 1 3 . 3 7 m m o l ) の、酢酸 ( 1 . 5 3 m L 、 2 6 . 7 5 m m o l ) 含有メタノール ( 1 7 m L ) 溶液に添加した。混合液を室温で一晩撹拌した。混合物を、1 N N a O H 水溶液 / D C M ( 1 : 1 、 5 0 0 m L ) 間に分配し、水層を D C M で二回抽出した。合わせた有機抽出物を M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、真空で濃縮してヘキサン / E t O A c ( 1 9 : 1 、 9 : 1 、 8 5 : 1 5 及び 4 : 1 ) で溶出を行うシリカゲル ( 1 2 0 g ) のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体 ( 0 . 8 3 g 、 2 7 % ) を得た。M S ( E S + ) m / z : 229 ( M + H ) + .

30

【 0 2 0 4 】

( R ) - 4 - [ ( 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルアミノ ) - メチル ] - ベンジルアミン : 塩化コバルト ( I I ) 六水和物 ( 1 . 4 5 g 、 6 . 0 9 m m o l ) を、( R ) - 4 - [ ( 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルアミノ ) - メチル ] - ベンゾニトリル ( 6 9 5 m g 、 3 . 0 4 5 m m o l ) のメタノール ( 2 0 m L ) 溶液に添加した。ホウ化水素ナトリウム ( 1 . 1 5 g 、 3 0 . 4 5 m m o l ) を小バッチで添加し、室温で3時間撹拌した。水でクエンチングしてクロロホルムを添加し、混合液は C e l i t e ( 登録商標 ) を通して濾過した。層を分離し、水相をクロロホルムで二回抽出した。合わせた有機抽出物を M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。D C M ~ 1 9 : 1 及び 9 : 1 の D C M / ( クロロホルム : メタノール : 濃 N H<sub>4</sub> O H 8 0 : 1 8 : 2 ) の濃度勾配で溶出を行うシリカゲル ( 4 0 g ) のクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物をオイル ( 0 . 4 g 、 5 7 % ) として得た。M S ( E S + ) m / z : 233 ( M

40

50

+ H)<sup>+</sup>。

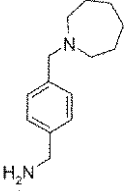
【0205】

調製48

調製48の化合物は、4-シアノベンズアルデヒド及びホモピペリジンをを用いることにより、調製47に記載したと本質的に同様に調製してもよい。全体の収率及びMS(ES<sup>+</sup>)データを以下の表に示す。

【0206】

【表9】

調製	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES <sup>+</sup> ) m/z
48		4-((アゼパン-1-イルメチル)-ベンジルアミン	1.8	219 (M+H) <sup>+</sup>

10

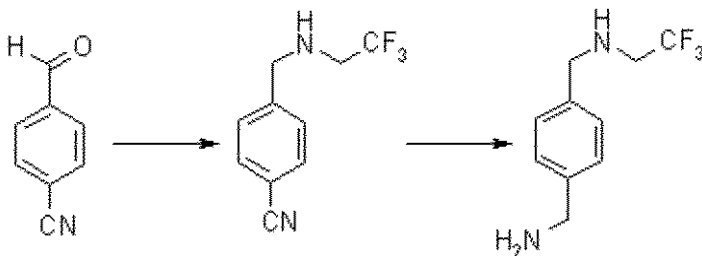
【0207】

調製49

4-[(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-メチル]-ベンジルアミン

【化50】

20



【0208】

4-[(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-メチル]-ベンゾニトリル：シアノホウ化水素ナトリウム(957mg、15.24mmol)を、4-シアノベンズアルデヒド(500mg、3.81mmol)、2,2,2-トリフルオロエチルアミン(0.3mL、3.81mmol)及び酢酸(0.44mL、7.62mmol)のメタノール(5mL)攪拌溶液に添加した。混合液を一晚、室温で攪拌した。混合物を1N NaOH水溶液とDCMの間に分配した。水相をDCMで二回抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空で濃縮し、更に精製することなく使用するのに好適な所望の中間体(749mg、92%)を得た。MS(ES<sup>+</sup>)m/z: 215(M+H)<sup>+</sup>。

30

【0209】

4-[(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-メチル]-ベンジルアミン：4-[(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-メチル]-ベンゾニトリル(633mg、2.955mmol)をメタノール(22mL)に溶解させた。塩化コバルト(II)六水和物(1.41g、5.91mmol)を添加し、20分攪拌した。注意深くホウ化水素ナトリウム(1.12g、29.55mmol)を小パッチで添加し、混合液を一晚攪拌した。混合液を水でクエンチングし、セライトを通して濾過し、フィルターケーキをクロロホルム：メタノール：濃NH<sub>4</sub>OH(80：18：2)で洗浄した。濾液を真空で濃縮し、残渣を水とクロロホルムの間に分配した。水相を、クロロホルム/イソ-プロパノール(3：1)で三回抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。DCM/(クロロホルム：メタノール：濃NH<sub>4</sub>OH 80：18：2)(1：0で5分間、19：1で5分間、9：1で5分間、85：15で5分間、4：1；50mL/分)で溶出を行うシリカゲル(40g、充填済カートリッジ)のクロマトグ

40

50

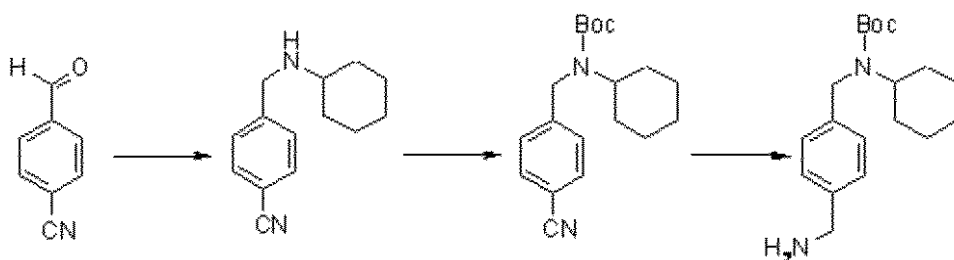
ラフィーにより精製し、表題化合物 (316 mg、49%) を得た。MS (ES+)  $m/z$ : 219 (M+H)<sup>+</sup>。

【0210】

調製50

4 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (シクロヘキシル) - アミノメチル] - ベンジルアミン

【化51】



10

【0211】

4 - (シクロヘキシルアミノ - メチル) - ベンゾニトリル: 窒素雰囲気下、シアノホウ化水素ナトリウム (9.6 g、152 mmol) を、4 - シアノベンズアルデヒド (5 g、38 mmol)、シクロヘキシルアミン (3.8 g、38 mmol) 及び酢酸 (0.46 g、7.6 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液に 0 で添加する混合液を室温まで加温し、一晚攪拌した。水 (100 mL) を添加し、3N NaOH 水溶液で pH を 10 に調製した。DCM で抽出し、有機相を水及び鹼水で洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (1:0 ~ 1:1 の濃度勾配) で溶出を行うシリカゲル (500 g) のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体 (6.9 g、86%) を得た。MS (APCI+)  $m/z$ : 215 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0212】

4 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (シクロヘキシル) - アミノメチル] - ベンゾニトリル: 4 - (シクロヘキシルアミノ - メチル) - ベンゾニトリル (3.5 g、16.3 mmol)、トリエチルアミン (2.26 mL、16.3 mmol)、及びジ - tert - ブチル - ジカーボネート (3.55 g、16.3 mmol) を、DCM (20 mL) に添加した。混合液を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (1:0 ~ 9:1 の濃度勾配) で溶出を行うシリカゲル (150 g) のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体 (3.7 g、72%) を得た。MS (APCI+)  $m/z$ : 215 (M - Boc + H)<sup>+</sup>。

30

【0213】

4 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (シクロヘキシル) - アミノメチル] - ベンジルアミン: 窒素雰囲気下、ボラン - ジメチルスルフィド複合体 (29.3 mL、58.7 mmol、2M の THF 溶液) を、4 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (シクロヘキシル) - アミノメチル] - ベンゾニトリル (3.7 g、11.7 mmol) の THF (100 mL) 液に 0 で添加した。室温に加温し、一晚攪拌した。混合液を還流下に 30 分加熱した。混合液を氷浴で冷却し、メタノール (20 mL) を添加した。室温に加温し、KHSO<sub>4</sub> (100 mL の水中に 20 g) を添加した。混合液を 2 時間攪拌し、3N NaOH 水溶液で pH を 10 に調製した。混合物を DCM で抽出した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。DCM ~ 1:1 DCM / (クロロホルム:メタノール:濃 NH<sub>4</sub>OH 80:18:2) の濃度勾配で溶出を行うシリカゲル (150 g) のクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物をオイル (2.43 g、65%) として得た。MS (ES+)  $m/z$ : 319 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0214】

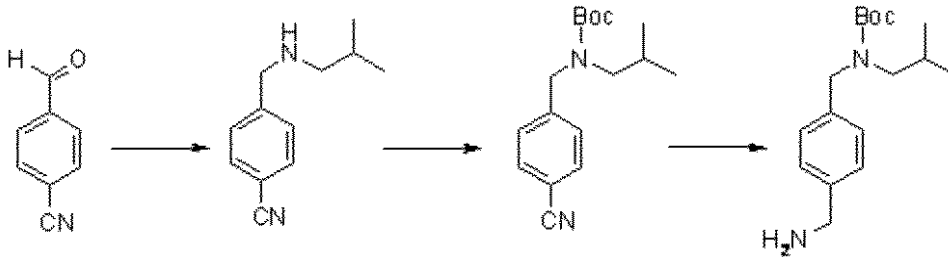
調製51

4 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (イソ - ブチル) - アミノメチル] - ベンジルアミン

50



## 【化52】



## 【0215】

4 - (イソ - ブチルアミノ - メチル) - ベンゾニトリル : 窒素雰囲気下、シアノホウ化水素ナトリウム (5.77 g、91.6 mmol) を、4 - シアノベンズアルデヒド (3 g、22.9 mmol)、イソ - ブチルアミン (3.34 g、45.8 mmol) 及び酢酸 (1.37 g、22.9 mmol) のメタノール (30 mL) 液に 0 で添加した。混合液を室温まで加温し、一晩攪拌した。水 (40 mL)、飽和  $K_2CO_3$  水溶液 (30 mL) を添加し、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を水及び鹼水で洗浄した。有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。残渣を、9 : 1 の DCM / (クロロホルム : メタノール : 濃  $NH_4OH$  80 : 18 : 2) で溶出を行うシリカゲル (500 g) のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体 (3.63 g、84%) を得た。MS (APCI+)  $m/z$  : 189 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0216】

4 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (イソ - ブチル) - アミノメチル] - ベンゾニトリル : 4 - (イソ - ブチルアミノ - メチル) - ベンゾニトリル (2 g、10.6 mmol)、トリエチルアミン (3 mL、21.2 mmol)、及びジ - tert - ブチル - ジカーボネート (2.44 g、11.2 mmol) を、DCM (30 mL) に添加した。混合液を室温で 1 時間攪拌し、真空で濃縮した。ヘキサン / EtOAc (1 : 0 ~ 9 : 1 の濃度勾配) で溶出を行うシリカゲル (80 g) のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を透明オイル (3.01 g、98%) として得た。MS (ES+)  $m/z$  : 189 (M - Boc + H)<sup>+</sup>。

20

## 【0217】

4 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (イソ - ブチル) - アミノメチル] - ベンジルアミン : 窒素雰囲気下、ボラン - ジメチルスルフィド複合体 (13 mL、26 mmol、2 M の THF 溶液) を、4 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (イソ - ブチル) - アミノメチル] - ベンゾニトリル (1.5 g、5.2 mmol) の THF (20 mL) 液に 0 で添加した。混合液を、還流下に 一晩加熱した。混合液を氷浴で冷却し、メタノール (20 mL) を添加した。室温に加温し、 $KHSO_4$  (50 mL の水中に 7 g) を添加した。2 時間、室温にて攪拌し、3 N  $NaOH$  水溶液で塩基性にした。DCM で抽出し、有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、真空で濃縮した。DCM ~ 4 : 1 の DCM / (クロロホルム : メタノール : 濃  $NH_4OH$  80 : 18 : 2) の濃度勾配で溶出を行うシリカゲル (150 g) のクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物をオイル (0.72 g、47%) として得た。MS (APCI+)  $m/z$  : 293 (M+H)<sup>+</sup>。

30

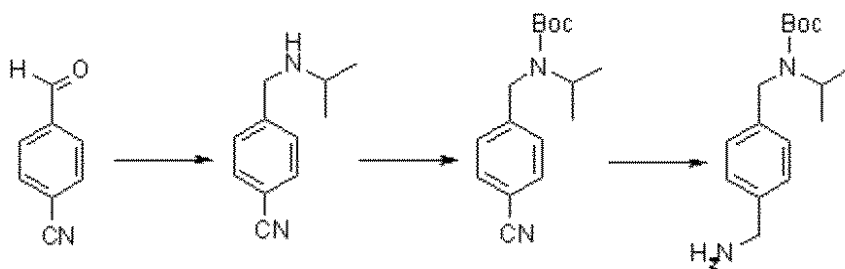
40

## 【0218】

## 調製 5 2

4 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (イソ - プロピル) - アミノメチル] - ベンジルアミン

## 【化53】



## 【0219】

4 - (イソ - プロピルアミノ - メチル) - ベンゾニトリル : 窒素雰囲気下、シアノホウ化水素ナトリウム (5.77 g, 91.6 mmol) を、攪拌しながら 4 - シアノベンズアルデヒド (3 g, 22.9 mmol)、イソ - プロピルアミン (2.03 g, 34.4 mmol) 及び酢酸 (1.37 g, 22.9 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に 0 で添加した。混合液を室温まで加温し、一晚攪拌した。水 (100 mL)、飽和  $K_2CO_3$  水溶液 (50 mL) を添加し、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を水及び鹼水で洗浄した。有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。9 : 1 の DCM / (クロロホルム : メタノール : 濃  $NH_4OH$  80 : 18 : 2) で溶出を行うシリカゲル (300 g) のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体 (1.53 g, 38%) を得た。MS (APCI+)  $m/z$  : 175 (M + H)<sup>+</sup>。

10

## 【0220】

4 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (イソ - プロピル) - アミノメチル] - ベンゾニトリル : 4 - (イソ - プロピルアミノ - メチル) - ベンゾニトリル (1.53 g, 8.9 mmol)、トリエチルアミン (2.48 mL, 17.8 mmol) 及びジ - tert - ブチル - ジカーボネート (2.01 g, 9.23 mmol) を、DCM (30 mL) に添加した。混合液を室温で 2 時間攪拌し、真空で濃縮した。ヘキサン / EtOAc (1 : 0 ~ 9 : 1 の濃度勾配) で溶出を行うシリカゲル (100 g) のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を透明オイル (2.3 g, 95%) として得た。MS (ES+)  $m/z$  : 175 (M - Boc + H)<sup>+</sup>。

20

## 【0221】

4 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (イソ - プロピル) - アミノメチル] - ベンジルアミン : 窒素雰囲気下、ボラン - ジメチルスルフィド複合体 (13.7 mL, 27.4 mmol, 2 M の THF 溶液) を 4 - [N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (イソ - プロピル) - アミノメチル] - ベンゾニトリル (1.5 g, 5.5 mmol) の THF (20 mL) 液に 0 で添加した。室温に加温し、一晚攪拌した。混合液を、還流下に 2 時間加熱した。混合液を氷浴で冷却し、メタノール (20 mL) を添加した。室温に加温し、 $KHSO_4$  (50 mL の水中に 7 g) を添加した。室温で 2 時間攪拌し、3 N NaOH 水溶液で塩基性にした。DCM で抽出し、有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、真空で濃縮した。DCM ~ 4 : 1 DCM / (クロロホルム : メタノール : 濃  $NH_4OH$  80 : 18 : 2) の濃度勾配で溶出を行うシリカゲル (150 g) のクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物をオイル (1.3 g, 85%) として得た。MS (APCI+)  $m/z$  : 279 (M + H)<sup>+</sup>。

30

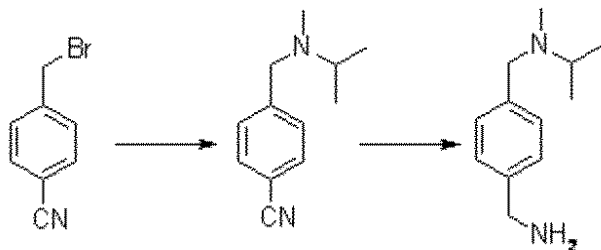
40

## 【0222】

## 調製 5 3

4 - [(N - メチル - イソ - プロピルアミノ) - メチル] - ベンジルアミン

## 【化54】



## 【0223】

4-[(N-メチル-イソ-プロピルアミノ)-メチル]-ベンゾニトリル：4-ブロモメチル-ベンゾニトリル(784mg、4mmol)を、N-イソプロピル-メチルアミン(730mg、10mmol)、トリエチルアミン(1.4mL、10mmol)及びTHF(20mL)の攪拌混合液に室温で添加し、12時間攪拌した。混合液を、水及びEtOAcで希釈した。水層をEtOAcで抽出し、有機相を水及び鹼水で洗浄した。有機溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。DCM~9:1DCM/(クロロホルム：メタノール：濃NH<sub>4</sub>OH 80:18:2)の濃度勾配で溶出を行うシリカゲル(12g)のクロマトグラフィーにより精製し、所望の化合物(660mg、88%)を得た。MS(APCI+)m/z:189(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0224】

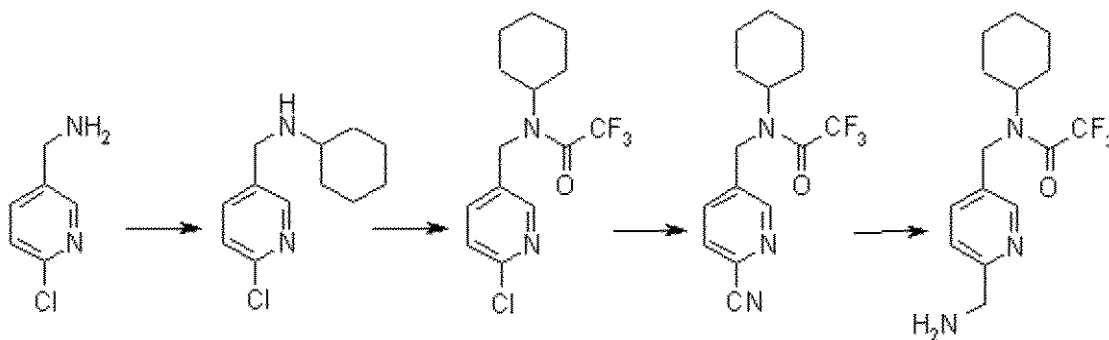
4-[(N-メチル-イソ-プロピルアミノ)-メチル]-ベンジルアミン：窒素雰囲気下、ボラン-ジメチルスルフィド複合体(8.7mL、17.4mmol、2MのTHF溶液)を、4-[(N-メチル-イソ-プロピルアミノ)-メチル]-ベンゾニトリル(660mg、3.51mmol)のTHF(20mL)溶液に室温で添加し、次いで30分、加熱還流した。混合液を氷浴中で冷却し、注意深くメタノール(10mL)を添加した。混合液を室温に加温し、濃HCl(10mL)を添加した。混合液を12時間攪拌し、真空で濃縮した。DCM~1:1のDCM/(クロロホルム：メタノール：濃NH<sub>4</sub>OH 80:18:2)の濃度勾配で溶出を行うシリカゲル(25g)のクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物(550mg、82%)を得た。MS(ES+)m/z:193(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0225】

## 調製54

6-アミノメチル-3-[N-(シクロヘキシル)-N-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-アミノメチル]-ピリジン

## 【化55】



## 【0226】

6-クロロ-3-(シクロヘキシルアミノ-メチル)-ピリジン：窒素雰囲気下、シアノホウ化水素ナトリウム(3.53g、56mmol)を、3-アミノメチル-6-クロロ-ピリジン(2g、14mmol)、シクロヘキサノン(1.38g、14mmol)及び酢酸(168mg、0.2mmol)のメタノール(20mL)溶液に0 で添加した

。混合液を室温まで加温し、一晚攪拌した。水(100 mL)及び飽和 $K_2CO_3$ 水溶液を添加した。DCMで三回抽出し、合わせた有機抽出物を水及び鹼水で洗浄した。 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。9:1のDCM/(クロロホルム:メタノール:濃 $NH_4OH$  80:18:2)で溶出を行うシリカゲル(150 g)のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体(2.86 g、91%)を得た。MS(APCI+) m/z: 225 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0227】

6-クロロ-3-[N-(シクロヘキシル)-N-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-アミノメチル]-ピリジン:無水トリフルオロ酢酸(4 g、19.1 mmol)を、6-クロロ-3-(シクロヘキシルアミノ-メチル)-ピリジン(2.86 g、12.7 mmol)及びトリエチルアミン(2.66 mL、19.1 mmol)のDCM(20 mL)液に0 で添加した。室温に加温し、12時間攪拌した。真空で濃縮し、水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を、水及び鹼水で洗浄した。 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc(1:0~4:1の濃度勾配)で溶出を行うシリカゲル(400 g)のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を白色固体(3.7 g、91%)として得た。MS(APCI+) m/z: 321 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0228】

6-シアノ-3-[N-(シクロヘキシル)-N-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-アミノメチル]-ピリジン:窒素雰囲気下、6-クロロ-3-[N-(シクロヘキシル)-N-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-アミノメチル]-ピリジン(3.7 g、11.5 mmol)、シアン化亜鉛(2.02 g、17.3 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.48 g、0.57 mmol)及びDPPF(0.63 g、1.15 mmol)をDMF(40 mL)に添加した。混合液を95 で2時間加熱した。混合液を室温に冷却し、水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を、水及び鹼水で洗浄した。有機相を $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc(1:0~3:2の濃度勾配)で溶出を行うシリカゲル(400 g)のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体(3.33 g、93%)を得た。MS(APCI+) m/z: 312 (M+H)<sup>+</sup>。

20

30

## 【0229】

6-アミノメチル-3-[N-(シクロヘキシル)-N-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-アミノメチル]-ピリジン:6-シアノ-3-[N-(シクロヘキシル)-N-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-アミノメチル]-ピリジン(1.5 g、4.8 mmol)、2M塩化水素のエーテル(7.2 mL、14.4 mmol)液及び10% Pd/C(0.3 g)を、圧力容器中のメタノール(30 mL)に添加した。容器に水素を三回流し、水素を50 psiに負荷した。室温で4時間攪拌した。混合液はWhatman(登録商標)GF/Bガラスミクロ繊維濾紙を通して濾過し、真空で濃縮した。残渣を、DCM~4:1のDCM/(クロロホルム:メタノール:濃 $NH_4OH$  80:18:2)の濃度勾配で溶出を行うシリカゲル(100 g)のクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を透明オイル(1.6 g、99%)として得た。MS(ES+) m/z: 316 (M+H)<sup>+</sup>。

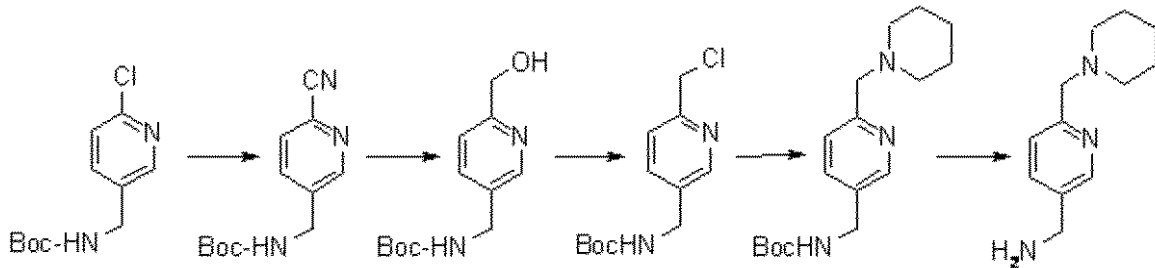
40

## 【0230】

## 調製55

5-アミノメチル-2-(ピペリジン-1-イルメチル)-ピリジン

## 【化56】



## 【0231】

3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - 6 - シアノ - ピリジン : 窒素雰囲気下、3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - 6 - クロロピリジン ( 13.1 g、54 mmol )、シアン化亜鉛 ( 9.5 g、81 mmol )、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 494 mg、0.54 mmol )、及び dp pf ( 550 mg、0.81 mmol ) を DMF ( 130 mL ) に添加した。混合液を 70 で一晩加熱する混合液を室温に冷却し、水及び EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を、水及び鹼水で洗浄した。有機溶液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。ヘキサン / EtOAc ( 1 : 0 ~ 7 : 3 の濃度勾配 ) で溶出を行うシリカゲル ( 500 g ) のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を白色固体 ( 11.3 g、90% ) として得た。MS ( ES+ ) m/z : 234 ( M + H )<sup>+</sup>。

10

## 【0232】

3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - 6 - ヒドロキシメチル - ピリジン : 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - 6 - シアノ - ピリジン ( 10.81 g、46.4 mmol )、KHSO<sub>4</sub> ( 18.9 g、16.2 mmol )、5% Pd / C ( Degussa タイプ E101、4 g ) を、圧力容器中のメタノール ( 250 mL ) 及び水 ( 20 mL ) の混合液に添加した。容器に水素を三回流し、水素を 50 psi に負荷した。室温で攪拌し、必要に応じて圧力の変化が観察されなくなるまで 50 psi に水素を再度負荷した。NaOH 水溶液 ( 20 mL の水に、6.11 g の NaOH ) を混合液に添加し、15 分攪拌した。混合物は、ガラスマイクロ繊維濾紙を通して濾過した。濾液を、水及び DCM で希釈した。層を分離し、水層を DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を、水及び鹼水で洗浄した。有機溶液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。DCM / ( クロロホルム : メタノール : 濃 NH<sub>4</sub>OH 80 : 18 : 2 ) ( 1 : 0 ~ 7 : 3 の濃度勾配 ) で溶出を行うシリカゲル ( 600 g ) のクロマトグラフィーにより精製し、6 - アミノメチル - 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - ピリジンを透明オイル [ 3.4 g、31%、MS ( ES+ ) m/z : 238 ( M + H )<sup>+</sup> ] とし、及び所望の中間体 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - 6 - ヒドロキシメチル - ピリジンを無色オイル ( 5.6 g、52% ) として得た。MS ( ES+ ) m/z : 239 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

30

## 【0233】

3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - 6 - クロロメチル - ピリジン : 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - 6 - ヒドロキシメチル - ピリジン ( 2.3 g、9.65 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 2.05 mL、14.5 mmol ) を DCM ( 30 mL ) に添加した。混合液を 0 に冷却し、塩化メタンスルホニル ( 0.83 mL、10.6 mmol ) を混合液に添加した。混合液を室温に加温し、一晩攪拌した。混合液を水 ( 10 mL ) 及び飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 10 mL ) で希釈した。層を分離し、水層を DCM ( 3 × 20 mL ) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。ヘキサン / EtOAc ( 1 : 0 ~ 1 : 1 で 60 分間の濃度勾配、80 mL / 分 ) で溶出を行うシリカゲル ( 80 g ) のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を無色オイル ( 1.14 g、46% ) として得た。M

40

50

S ( A P C I + ) m / z : 2 5 7 ( M + H ) <sup>+</sup>.

【 0 2 3 4 】

3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - 6 - ( ピペリジン - 1 - イルメチル ) - ピリジン : 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - 6 - クロロメチル - ピリジン ( 5 0 0 m g 、 1 . 9 5 m m o l ) を、ピペリジン ( 0 . 5 8 m L 、 5 . 8 4 m m o l ) 及び飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 2 . 5 m L ) のアセトニトリル ( 1 5 m L ) 溶液に添加した。混合液を室温で一晩攪拌した。混合液を水 ( 2 0 m L ) 及び D C M ( 2 5 m L ) で希釈し、層を分離し、水層を D C M ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。ヘキサン / E t O A c ( 1 : 0 ~ 1 : 1 で 6 0 分間の濃度勾配、 8 0 m L / 分 ) で溶出を行うシリカゲル ( 8 0 g 充填済カートリッジ ) のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を無色オイル ( 5 4 7 m g 、 9 2 % ) として得た。MS ( A P C I + ) m / z : 3 0 6 ( M + H ) <sup>+</sup>.

10

【 0 2 3 5 】

5 - アミノメチル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イルメチル ) - ピリジン : 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - 6 - ( ピペリジン - 1 - イルメチル ) - ピリジン ( 5 4 0 m g 、 1 . 7 6 m m o l ) をメタノール ( 1 0 m L ) に溶解させ、0 に冷却した。塩化水素を、激しく攪拌した溶液に 3 0 分間泡入した。真空で濃縮した。残渣を 3 N N a O H 水溶液 ( 1 0 m L ) と D C M ( 2 0 m L ) の間に分配した。二層を分離し、水層を D C M ( 2 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水 ( 2 0 m L ) で洗浄した。N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥して濾過し、真空で濃縮し、所望の中間体を無色オイル ( 3 5 1 m g 、 9 5 % ) として得た。MS ( A P C I + ) m / z : 2 0 6 ( M + H ) <sup>+</sup>.

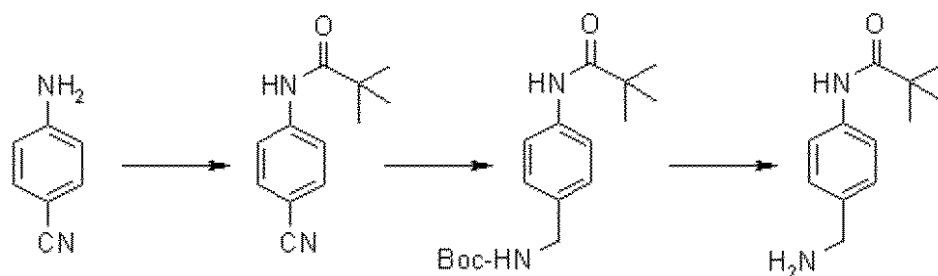
20

【 0 2 3 6 】

調製 5 6

4 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミン

【 化 5 7 】



30

【 0 2 3 7 】

4 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンゾニトリル : トリメチルアセチルクロリド ( 3 . 3 m L 、 2 7 m m o l ) を、4 - アミノベンゾニトリル ( 2 . 9 2 g 、 2 4 . 7 m m o l ) 及びトリエチルアミン ( 3 . 8 m L 、 2 7 m m o l ) の無水 D C M ( 2 5 m L ) 混合液に 0 で滴下した。混合液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を D C M ( 5 0 0 m L ) と水 ( 2 5 0 m L ) の間に分配し、水相を D C M ( 2 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 ( 3 × 2 5 0 m L ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥して濾過し、真空で濃縮し、所望の中間体 ( 5 g 、 1 0 0 % ) を得た。MS ( E S + ) m / z : 2 0 3 . 2 ( M + H ) <sup>+</sup>.

40

【 0 2 3 8 】

N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミン : 4 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンゾニトリル ( 5 g 、 2 4 . 7 m m o l ) の T H F / イソ - プロパノール ( 1 : 2 、 6 0 m L ) 溶液を、1 0 % P d / C ( D e g u s s a タイプ E 1 0 1 、 3 g 、 1 . 4 1 m m o l ) にカニューレを介して窒素下に添加した。ジ - tert - ブチル - ジカーボネート ( 6 . 7 4 g 、

50

30.9 mmol) の THF (19 mL) 溶液を、反応混液にカニューレを介して窒素下に添加した。反応混液に窒素をパージし、その後 50 psi で一晩水素化した。触媒は、Celite (登録商標) を通して濾過し、イソ-プロパノール (500 mL) 及び THF (500 mL) で十分に洗浄した。真空で濃縮して固体を得た。EtOAc から再結晶して 0 に冷却し、濾過して冷 EtOAc で洗浄し、所望の中間体を白色固体 (5.748 g、76%) として得た。MS (ES+) m/z : 307.3 (M+H)<sup>+</sup>。

【0239】

4 - (2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - ベンジルアミン : 4 M 塩化水素のジオキサン (20 mL) 液を、N - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - ベンジルアミン (2 g、6.53 mmol) の無水 1, 4 - ジオキサン (50 mL) 溶液に室温で添加した。一晩攪拌し、反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (200 mL) と DCM (500 mL) の間に分配した。水相を、DCM / イソ - プロパノール (85 : 15、2 × 100 mL) で、その後 DCM / イソ - プロパノール (3 : 1、2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。DCM 及び DCM / 2 M アンモニアのメタノール液 (1 : 1) で溶出を行う SCX クロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を蠟状無色オイル (1.13 g、84%) として得た。MS (ES-) m/z : 205.1 (M-H)<sup>-</sup>。

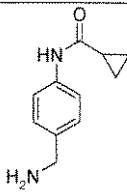
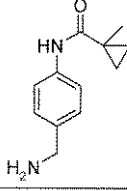
【0240】

調製 57 から 58

調製 57 ~ 58 の化合物は、4 - アミノベンゾニトリル及び適切な酸塩化物を用いて、調製 56 に記載したと同様に調製してもよい。全体の収率及び MS (ES+) データを以下の表に示す。調製 58 の工程 1 は、ヘキサン / EtOAc (1 : 0 ~ 67 : 33 で 71 分間の濃度勾配、及び 67 : 33 ~ 0 : 1 で 71 分間の濃度勾配 ; 50 mL / 分) で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した。

【0241】

【表 10】

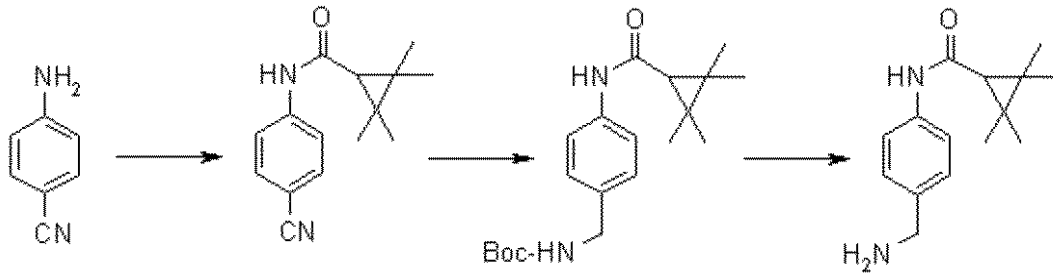
調製	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
57		4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - ベンジルアミン	39	191 (M+H) <sup>+</sup>
58		4 - [(1 - メチル - シクロプロパンカルボニル) - アミノ] - ベンジルアミン	34	205 (M+H) <sup>+</sup>

【0242】

調製 59

4 - [(2, 2, 3, 3 - テトラメチル - シクロプロパンカルボニル) - アミノ] - ベンジルアミン

## 【化58】



## 【0243】

4 - [ ( 2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチル - シクロプロパンカルボニル ) - アミノ ] - ベンゾニトリル : 2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチル - シクロプロパン - カルボニルクロリド ( 5 g 、 31 . 1 mmol ) の無水DCM溶液を、4 - アミノベンゾニトリル ( 3 . 34 g 、 28 . 3 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 4 . 3 mL 、 31 mmol ) の無水DCM ( 20 mL ) 混合液に0 で添加する0 で20分撹拌した後、混合液を室温まで暖めて一晩撹拌した。反応混合物を、DCM ( 500 mL ) と水 ( 250 mL ) の間に分配し、水相をDCM ( 250 mL ) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 ( 3 × 250 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して濾過し、真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc ( 1 : 0 で36分間 ; 1 : 0 ~ 3 : 1 で36分間の濃度勾配 ; 3 : 1 ~ 1 : 1 で71分間の濃度勾配 ; 50 mL / 分 ) で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を固体 ( 2 . 31 g 、 34 % ) として得た。MS ( ES + ) m / z : 243 . 2 ( M + H )<sup>+</sup>。

10

## 【0244】

N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - [ ( 2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチル - シクロプロパンカルボニル ) - アミノ ] - ベンジルアミン : ジ - tert - ブチル - ジカーボネート ( 1 . 8 g 、 82 . 6 mmol ) のメタノール ( 7 mL ) 溶液、及び塩化ニッケル ( II ) 六水和物 ( 0 . 098 g 、 0 . 41 mmol ) を、4 - [ ( 2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチル - シクロプロパンカルボニル ) - アミノ ] - ベンゾニトリル ( 1 g 、 41 . 3 mmol ) のメタノール ( 30 mL ) 冷却溶液に0 で添加した。ホウ化水素ナトリウム ( 0 . 89 g 、 23 . 5 mmol ) を分量ずつ、窒素雰囲気下25分間かけて、制御下ガス発生を保つような速度で添加した。反応混液を0 で6時間撹拌し、次いで反応が完了するまで、反応混液を冷却浴にて徐々に加温した。真空で濃縮し、残渣をEtOAc ( 250 mL ) と飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 ( 100 mL ) の間に分配した。水相をEtOAc ( 3 × 50 mL ) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。充分なDCM中で残渣のスラリーを形成させ、不溶の固体産物 ( 0 . 58 g ) を濾過した。真空で濃縮し、ヘキサン/EtOAc ( 1 : 0 ~ 3 : 1 で30分間の濃度勾配 ; 3 : 1 で3分間 ; 3 : 1 ~ 1 : 1 で30分間の濃度勾配、及び1 : 1 で3分間 ; 35 mL / 分 ) で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、粗製物を得た。前記にて濾過した不溶の固体 ( 0 . 58 g ) を、EtOAc ( 5 . 8 mL ) に溶解させた。ヘキサン ( 11 . 6 mL ) を添加し、固体を沈析させた。スラリーを均一にまで加熱還流し、その後室温、そして0 にまで冷却した。濾過し、固体を冷ヘキサン ( 10 mL ) で洗浄して乾燥させ、0 . 173 g ( 12 % ) の所望の中間体を白色固体として得た。濾液をクロマトグラフィーから単離した粗製物と合わせ、真空で濃縮して1 . 766 g を得た。本物質をEtOAc ( 12 . 6 mL ) に溶解させ、ヘキサン ( 25 . 2 mL ) を添加して固体を沈析した。スラリーを均一にまで加熱還流し、その後室温まで冷却してフリーザーで一晩保管した。濾過して固体を冷ヘキサン ( 10 mL ) で洗浄し、乾燥し、所望の中間体を白色固体 ( 0 . 548 g 、 全体で50 % ) として得た。MS ( ES + ) m / z : 347 . 3 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

30

40

## 【0245】

4 - [ ( 2 , 2 , 3 , 3 - テトラメチル - シクロプロパンカルボニル ) - アミノ ] - ベン

50



ジルアミン：4 M塩化水素のジオキサン（6.1 mL）液を、N-（tert-ブトキシカルボニル）-4-[(2,2,3,3-テトラメチル-シクロプロパンカルボニル)-アミノ]-ベンジルアミン（0.678 g、1.958 mmol）の無水1,4-ジオキサン（12.2 mL）溶液に室温で添加した。室温で3時間攪拌した後、反応物は固体塊となる。追加の1,4-ジオキサン（12.2 mL）、DCM（24.4 mL）と、追加の4 M塩化水素のジオキサン（6.1 mL）液を添加し、一晩攪拌した。真空で濃縮し、残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液（200 mL）とDCM（500 mL）の間に分配した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。水相をDCM/イソ-プロパノール（3：1、4×200 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して濾過し、上記のように単離した有機画分と合わせて真空で濃縮した。DCM及びDCM/2 Mアンモニアのメタノール（1：1）液で溶出を行うSCXクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物（0.519 g、100%）を得た。MS（ES+）m/z：247.2（M+H）<sup>+</sup>。

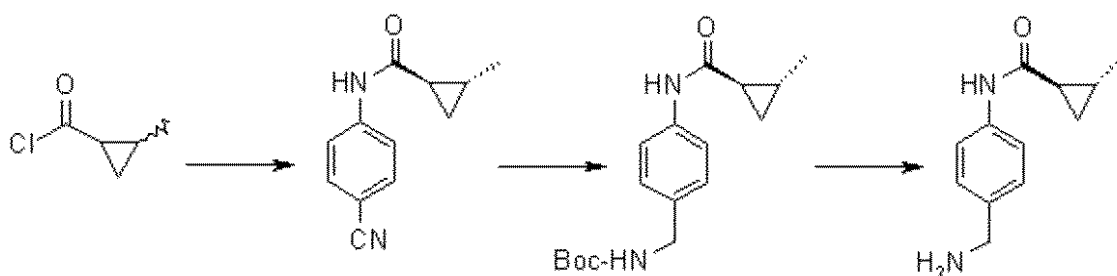
10

【0246】

調製60

(±)-トランス-4-[(2-メチル-シクロプロパンカルボニル)-アミノ]-ベンジルアミン

【化59】



20

【0247】

(±)-シス-及び(±)-トランス-2-メチル-シクロプロパンカルボニルクロリド：塩化チオニル（39.3 mL、539 mmol）を、室温で(±)-シス-及び(±)-トランス-2-メチル-シクロプロパンカルボン酸（5 g、49.9 mmol）の混合物に添加した。反応混液を一晩、加熱還流した。反応混液を室温に冷却し、短経路蒸留により塩化チオニルを除去し、(±)-シス-及び(±)-トランス-2-メチル-シクロプロパンカルボニルクロリドの混合物（5.53 g、93%）を琥珀色オイルとして得た。トランス/シス比は、<sup>1</sup>H NMRによると16.7/1.0である。

30

【0248】

(±)-トランス-4-[(2-メチル-シクロプロパンカルボニル)-アミノ]-ベンゾニトリル：4-アミノベンゾニトリル（4.53 g、38.4 mmol）及びトリエチルアミン（5.9 mL、42 mmol）の無水DCM（38.4 mL）混合液に、(±)-シス-及び(±)-トランス-2-メチル-シクロプロパンカルボニルクロリド（5 g、42.2 mmol）の無水DCM（9 mL）溶液を0 で滴下した。0 で20分攪拌し、混合液を室温まで暖めて一晩攪拌した。反応混合物をDCM（500 mL）と水（250 mL）の間に分配し、水層をDCM（250 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（3×250 mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc（1：0~3：1で71分間；3：1~1：1で71分間；50 mL/分）で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、(±)-トランス-4-[(2-メチル-シクロプロパンカルボニル)-アミノ]-ベンゾニトリルを固体（2.31 g、30%）とし、及び両異性体の混合物を含む画分を得た。

40

【0249】

(±)-トランス-N-（tert-ブトキシカルボニル）-4-[(2-メチル-シクロプロパンカルボニル)-アミノ]-ベンジルアミン：(±)-トランス-4-[(2-

50

メチル - シクロプロパンカルボニル) - アミノ] - ベンゾニトリル ( 2 . 3 1 6 g、 1 1 . 6 m m o l ) の T H F / イソ - プロパノール ( 1 . 0 : 1 . 8、 2 8 m L ) 溶液を、カニューレを介して窒素下に 1 0 % P d / C ( D e g u s s a タイプ E 1 0 1、 1 . 4 1 g、 0 . 6 6 m m o l ) に添加した。ジ - t e r t - プチルジカーボネート ( 3 . 1 6 g、 1 4 . 5 m m o l ) の T H F ( 8 m L ) 溶液を、カニューレを介して N<sub>2</sub>下に添加した。反応混液に窒素をパージし、その後水素をパージした。5 0 p s i の水素下に、一晚撹拌した。C e l i t e ( 登録商標 ) を通して混合液を濾過し、イソ - プロパノール ( 1 0 0 m L ) 及び T H F ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、真空で濃縮して固体を得た。粗混合物を E t O A c ( 8 9 m L ) 中で再結晶化し、0 に冷却した。濾過して固体を冷ヘキサン ( 2 × 1 0 m L ) で洗浄し、所望の中間体を白色固体 ( 1 . 8 9 3 g、 5 4 % ) として得た。濾液に残っている化合物をもう一度再結晶化することにより、更に多くの物質を得ることができる。

10

【 0 2 5 0 】

( ± ) - トランス - 4 - [ ( 2 - メチル - シクロプロパンカルボニル ) - アミノ ] - ベンジルアミン : 4 M 塩化水素のジオキサン ( 1 7 . 7 m L ) 液を、( ± ) - トランス - N - ( t e r t - プトキシカルボニル ) - 4 - [ ( 2 - メチル - シクロプロパンカルボニル ) - アミノ ] - ベンジルアミン ( 1 . 7 2 g、 5 . 6 5 m m o l ) のジオキサン ( 3 5 . 4 m L ) 溶液に添加した。室温で一晩撹拌し、ジエチルエーテルを添加して真空で数回濃縮した。残渣を飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液 ( 2 0 0 m L ) と D C M ( 5 0 0 m L ) の間に分配した。水相を D C M / イソ - プロパノール ( 3 : 1、 4 × 2 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。化合物を S C X カラム ( 1 0 g ) に付し、カラムを D C M ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、次いで 2 M アンモニアのメタノール / D C M ( 1 : 1、 1 0 0 m L ) 液で溶出して表題化合物 ( 0 . 9 3 5 g、 8 1 % ) を蠟状無色オイルとして得た。

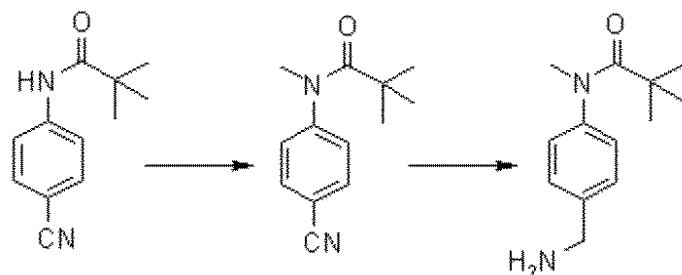
20

【 0 2 5 1 】

調製 6 1

4 - ( N - メチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミン

【 化 6 0 】



30

【 0 2 5 2 】

4 - ( N - メチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンゾニトリル : 水素化ナトリウム ( 0 . 2 1 g、 8 . 6 m m o l、 9 5 % ) を、 4 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンゾニトリル ( 1 . 5 8 9 g、 7 . 8 5 7 m m o l ) の無水 D M F ( 1 6 m L ) 溶液に 0 で窒素下に添加した。ヨウ化メチル ( 0 . 5 4 m L、 8 . 6 m m o l ) を、発泡が止まった後に ( ~ 2 0 分 ) 添加した。混合液を室温で、一晚撹拌した。反応混合物を、 D C M ( 2 5 0 m L ) と水 ( 1 0 0 m L ) の間に分配した。有機相を水 ( 2 × 1 0 0 m L ) で洗浄した。 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。粗混合物を、ヘキサン / E t O A c ( 1 : 0 ~ 1 : 1 で 7 1 分間の濃度勾配 ; 5 0 m L / 分 ) で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を白色固体 ( 1 . 2 0 1 g、 7 1 % ) として得た。

40

【 0 2 5 3 】

4 - ( N - メチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミン : 4 - ( N - メチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンゾニトリル ( 5 5 m g、 0

50

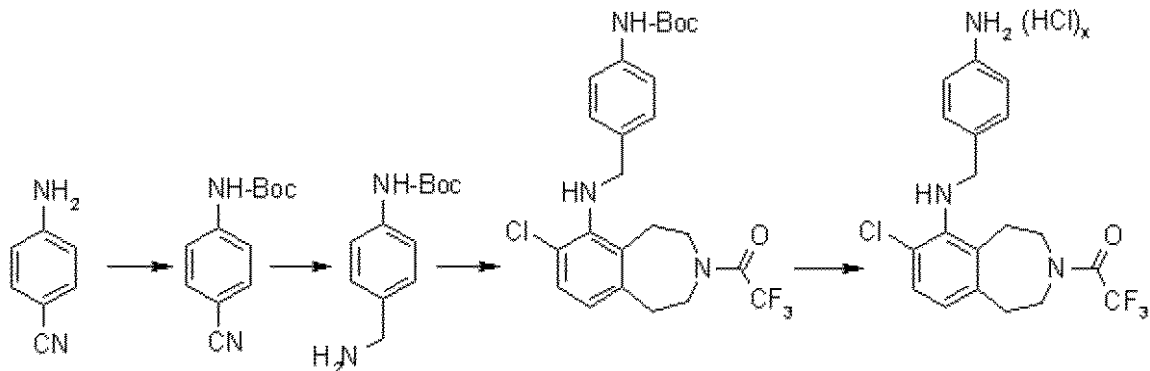
. 25 mmol) の THF / イソ - プロパノール (1 : 1, 8 mL) 溶液を、窒素下に 10% Pd / C (Degussa タイプ E101, 31 mg, 0.15 mmol) に添加した。反応混液に窒素をパージし、その後 50 psi で 1 時間水素化した。触媒は、Celite (登録商標) を通して濾過し、THF (100 mL) 及びイソ - プロパノール (100 mL) で十分に洗浄した。真空で濃縮し、粗混合物を DCM / 2 M アンモニアのメタノール液 (1 : 0 ~ 9 : 1 で 30 分間の濃度勾配、及び 9 : 1 で 3 分間 ; 35 mL / 分) で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を無色オイル (41 mg, 73%) として得た。MS (ES+) m/z : 221.2 (M+H)<sup>+</sup>。

【0254】

調製 6 2

6 - (4 - アミノ - ベンジルアミノ) - 7 - クロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] - アゼピン塩酸塩

【化 6 1】



【0255】

4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - ベンゾニトリル : ジ - tert - ブチル - ジカーボネート (9.23, 42.3 mmol) の無水トルエン (2.3 mL) 溶液を、4 - アミノベンゾニトリル (5 g, 42.3 mmol) の無水トルエン (20 mL) 溶液に添加し、混合液を 100 で 3 日間加熱した。真空で濃縮し、粗混合物を、ヘキサン / EtOAc (1 : 0 ~ 4 : 1 で 71 分間の濃度勾配、及び 4 : 1 ~ 1 : 1 で 71 分間の濃度勾配 ; 50 mL / 分) で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を白色固体 (5.43 g, 59%) として得た。MS (ES+) m/z : 219.2 (M+H)<sup>+</sup>。

【0256】

4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - ベンジルアミン : 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - ベンゾニトリル (1 g, 4.58 mmol) の THF / イソ - プロパノール (1 : 1, 142 mL) 溶液を、N<sub>2</sub> 下 シリンジ を介して 10% Pd / C (Degussa タイプ E101, 0.56 g, 0.26 mmol) に添加した。反応混液に窒素をパージし、混合液を 50 psi で一晩水素化した。触媒は、Celite (登録商標) を通して濾過し、イソ - プロパノール (100 mL) 及び THF (100 mL) で十分に洗浄した。真空で濃縮し、粗混合物を DCM / 2 M アンモニアのメタノール液 (1 : 0 ~ 95 : 5 で 30 分間の濃度勾配 ; 95 : 5 で 3 分間 ; 95 : 5 ~ 9 : 1 で 30 分間の濃度勾配、及び 9 : 1 で 30 分間) で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体 (0.364 g, 36%) を得た。MS (ES-) m/z : 220.1 (M-2H)<sup>-</sup>。

【0257】

6 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ベンジルアミノ) - 7 - クロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] - アゼピン : 一般手順 1 - 3 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (0.32 g, 0.76 mmol) を、

10

20

30

40

50

4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - ベンジルアミン (0.338 g、1.524 mmol) の無水トルエン/ジオキサン (4 : 1、10 mL) 溶液とカップリングした。粗混合物を、ヘキサン/EtOAc (1 : 0 ~ 3 : 1 で30分間の濃度勾配 ; 3 : 1 で3分間 ; 3 : 1 ~ 1 : 1 で30分間の濃度勾配、及び1 : 1 で3分間 ; 35 mL / 分) で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を黄色オイル (0.338 g、89%) として得た。MS (ES+) m/z : 498.2 (M+H)<sup>+</sup>。

【0258】

6 - (4 - アミノ - ベンジルアミノ) - 7 - クロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] - アゼピン塩酸塩 : 4 M 塩化水素のジオキサン (20 mL、20 mmol) 液を、6 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ベンジルアミノ) - 7 - クロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] - アゼピン (0.219、0.44 mmol) の1, 4 - ジオキサン/DCM (1 : 1、40 mL) 溶液に添加した。室温で一晩攪拌し、ジエチルエーテルを添加して真空中で濃縮し、表題化合物 (0.219 g、100%) を得、これを真空中で乾燥させた。

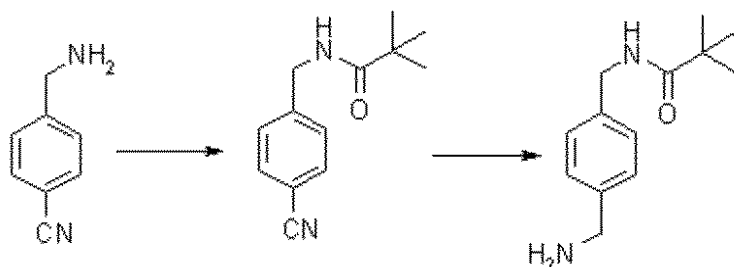
10

【0259】

調製 6 3

4 - [(2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - ベンジルアミン  
【化 6 2】

20



【0260】

4 - [(2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - ベンゾニトリル : トリエチルアミン (0.3 mL、2.12 mmol) を 4 - シアノ - ベンジルアミン (1.0 g、7.58 mmol) の DCM (11 mL) 溶液に添加し、混合液を 0 °C で冷却した。2, 2 - ジメチル - プロピオニルクロリド (0.93 mL、7.58 mmol) を滴下し、混合液を 0 °C で15分、及び室温で2時間攪拌した。水を添加し、有機相を分離し、水相を DCM で二回抽出した。合わせた有機抽出物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮し、所望の中間体 (1.23 g、75%) を得た。

30

【0261】

4 - [(2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - ベンジルアミン : 4 - [(2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - メチル] - ベンゾニトリル (0.4 g、1.85 mmol) の、濃 HCl (8 滴) を含むメタノール (50 mL) 溶液に窒素を15分泡入した。10% Pd/C (Degussa タイプ E101、40 mg) を添加し、混合液を大気圧で一晩水素化した。触媒は、Celite (登録商標) を通して濾過し、真空中で濃縮して表題化合物の塩酸塩を得た。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を添加し、EtOAc で二回抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮して表題化合物を黄色オイル (315 mg、77%) として得た。MS (ES+) m/z : 221 (M+H)<sup>+</sup>。

40

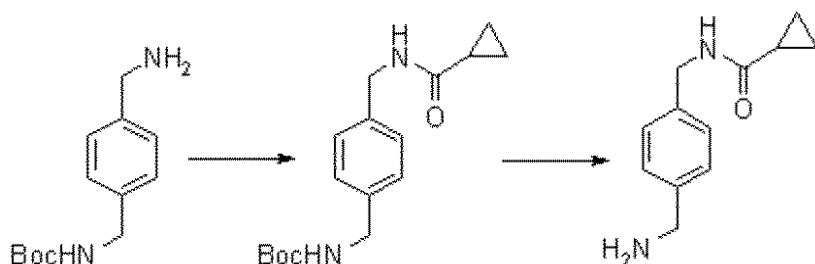
【0262】

調製 6 4

4 - [(シクロプロパンカルボニル - アミノ) - メチル] - ベンジルアミン

50

## 【化63】



## 【0263】

N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - [ ( シクロプロパンカルボニル - アミノ ) - メチル ] - ベンジルアミン : シクロプロパンカルボニルクロリド ( 0 . 3 m L 、 3 . 3 m m o l ) を、エチルジイソプロピルアミン ( 1 . 3 5 m L 、 7 . 7 3 m m o l ) 及び 4 - ( tert - ブトキシカルボニル - アミノメチル ) - ベンジルアミン ( 0 . 6 g 、 2 . 5 4 m m o l ) の D C M ( 1 2 m L ) 攪拌溶液に添加した。混合液を室温で 1 時間攪拌した。混合物を D C M と水の間で分配した。水相を D C M で二回抽出した。合わせた有機抽出物を M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。D C M / ( クロロホルム : メタノール : 濃 N H <sub>4</sub> O H 8 0 : 1 8 : 2 ) ( 1 : 0 で 5 分間、1 9 : 1 で 5 分間、9 : 1 で 5 分間、8 5 : 1 5 ; 5 0 m L / 分 ) で溶出を行うシリカゲル ( 1 2 0 g ) のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体 ( 5 2 9 m g 、 6 8 % ) を得た。M S ( A P C I + ) m / z : 2 4 9 [ M - ( t - B u ) + H ] <sup>+</sup>。

## 【0264】

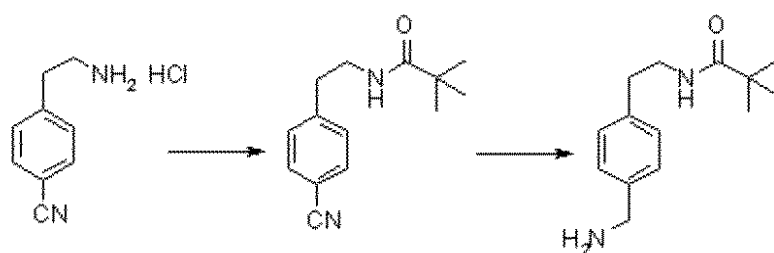
4 - [ ( シクロプロパンカルボニル - アミノ ) - メチル ] - ベンジルアミン : N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - [ ( シクロプロパンカルボニル - アミノ ) - メチル ] - ベンジルアミン ( 5 2 9 m g 、 1 . 7 4 m m o l ) を E t O A c ( 2 0 m L ) 及び M e O H ( 1 5 m L ) に溶解させた。塩化水素を溶液に 1 5 分泡入し、混合液を一晩室温で攪拌した。混合液を真空で濃縮し、得られた固体を水に溶解させた。2 0 % K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 水溶液 ( w / w % ) で pH を 9 ~ 1 1 に調製し、クロロホルム / イソ - プロパノール ( 3 : 1 ) で三回抽出した。合わせた有機抽出物を M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。粗混合物を、D C M / ( クロロホルム : メタノール : 濃 N H <sub>4</sub> O H 8 0 : 1 8 : 2 ) ( 1 : 0 で 5 分間、1 9 : 1 で 5 分間、9 : 1 で 5 分間、4 : 1 で 5 分間、1 : 1 で 1 0 分間、1 : 3 ; 5 0 m L / 分 ) で溶出を行うシリカゲル ( 4 0 g 、 充填済カートリッジ ) のクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体 ( 2 7 5 m g 、 7 7 % ) を得た。M S ( A P C I + ) m / z : 1 8 8 ( M - N H <sub>3</sub> + H ) <sup>+</sup>。

## 【0265】

## 調製 6 5

4 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - エチル ] - ベンジルアミン

## 【化64】



## 【0266】

4 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - エチル ] - ベンゾニトリル : 4 - ( 2 - アミノ - エチル ) - ベンゾニトリル塩酸塩 ( 3 0 0 m g 、 1 . 6 5 m m o l ) を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液へ溶解させ、E t O A c で二回抽出した。合わせた有機抽出物を

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空で濃縮して4-(2-アミノ-エチル)-ベンゾニトリル(205 mg、85%)を得た。4-(2-アミノ-エチル)-ベンゾニトリル(200 mg、1.37 mmol)をDCM(2 mL)に溶解させ、トリエチルアミン(54 μL、0.38 mmol)を添加して混合液を0℃に冷却した。2,2-ジメチル-プロピオニルクロリド(169 μL、1.37 mmol)を滴下し、混合液を0℃で15分、室温で2時間攪拌した。水を添加し、有機相を分離し、水相をDCMで二回抽出した。合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空で濃縮し、所望の中間体(182 mg、58%)を得た。

【0267】

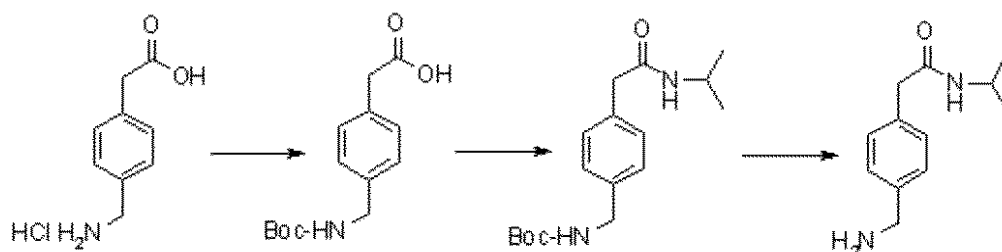
4-[2-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-エチル]-ベンジルアミン：4-[2-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-エチル]-ベンゾニトリル(175 mg、0.76 mmol)の、濃HCl(3滴)を含むメタノール(31 mL)溶液に、窒素を15分泡入した。10% Pd/C(DegussaタイプE101、18 mg)を添加し、混合物を大気圧で64時間水素化した。触媒は、Celite(登録商標)を通して濾過し、真空で濃縮して表題化合物の塩酸塩を得た。飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を添加し、EtOAcで二回抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空で濃縮し、表題化合物を黄色オイル(110 mg、62%)として得た。MS(ES+) m/z : 235 (M+H)<sup>+</sup>。

【0268】

調製66

4-(イソ-プロピルカルバモイル-メチル)-ベンジルアミン

【化65】



【0269】

[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-フェニル]-酢酸：NaOH(0.992 g、24.8 mmol)及びジ-tert-ブチル-ジカーボネート(5.4 g、24.8 mmol)を、(4-アミノメチル-フェニル)-酢酸塩酸塩(5.0 g、24.8 mmol)のジオキサン/水(1:1、40 mL)溶液に添加し、24時間攪拌した。ジオキサンを真空で除去し、水相を10%クエン酸水溶液で酸性にした。EtOAcで二回抽出し、合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空で濃縮し、固体を得た。固体をヘキサンで洗浄して濾過し、乾燥し、所望の中間体(3.3 g、50%)を得た。

【0270】

N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(イソ-プロピルカルバモイル-メチル)-ベンジルアミン：[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-フェニル]-酢酸(400 mg、1.5 mmol)、イソプロピルアミン(0.14 mL、1.65 mmol)、EDC(345 mg、1.8 mmol)、HOBt(243 mg、1.8 mmol)、トリエチルアミン(0.63 mL、4.5 mmol)及びDMAP(18.3 mg、0.15 mmol)を無水DCM(15 mL)中で配合した。室温で1日、窒素下に攪拌した。真空で濃縮し、粗混合物を、ヘキサン/EtOAc(1:1)で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を白色固体(426 mg、92%)として得た。MS(ES+) m/z : 324 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)<sup>+</sup>。

【0271】

10

20

30

40

50

4 - (イソ - プロピルカルバモイル - メチル) - ベンジルアミン : N - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (イソ - プロピルカルバモイル - メチル) - ベンジルアミン (426 mg、1.4 mmol) を DCM (5 mL) に溶解させた。4 M 塩化水素のジオキサン (3.5 mL、1.4 mmol) 液を添加し、室温で1時間攪拌した。真空で濃縮し、化合物は SCX カラムを通して溶出し、表題化合物を白色固体 (281 mg、98%) として得た。MS (ES+) m/z : 207 (M+H)<sup>+</sup>。

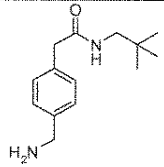
【0272】

調製 67

調製 67 の化合物は、[4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノメチル) - フェニル] - 酢酸及び 2, 2 - ジメチル - プロピルアミンを用いることにより、調製 66 に記載したと本質的に同様に調製してもよい。全体の収率及び MS (ES) データを以下の表に示す。

【0273】

【表 11】

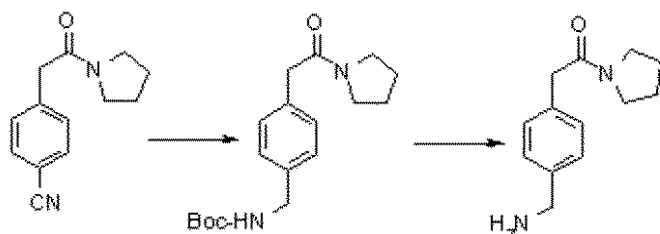
調製	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES) m/z
67		4 - [(2, 2 - ジメチル - プロピルカルバモイル) - メチル] - ベンジルアミン	83	235 (M+H) <sup>+</sup>

【0274】

調製 68

4 - (2 - オキシ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンジルアミン

【化 66】



【0275】

N - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (2 - オキシ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンジルアミン : 4 - (2 - オキシ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンゾニトリル (200 mg、0.93 mmol)、ジ - tert - ブチル - ジカーボネート (244 mg、1.1 mmol) 及び 10% Pd/C (Degussa タイプ E101、100 mg) をメタノール (18 mL) 中で配合した。混合物を大気圧で40時間水素化した。触媒は、Celite (登録商標) を通して濾過し、濾液を真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (1:1) で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体を白色固体 (267 mg、90%) として得た。

【0276】

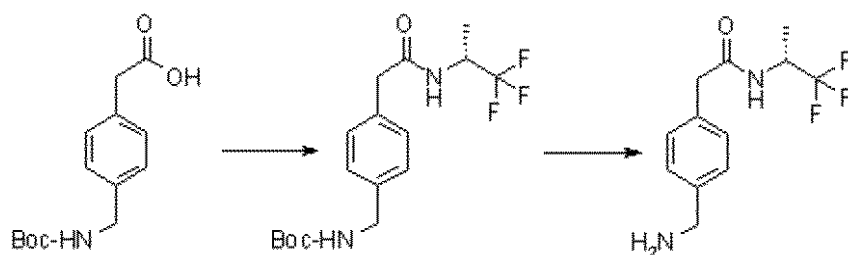
4 - (2 - オキシ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンジルアミン : N - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (2 - オキシ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンジルアミン (267 mg、0.8 mmol) を DCM (4 mL) に溶解させた。4 M 塩化水素のジオキサン (2 mL、8 mmol) 液を添加して室温で1時間攪拌した。真空で濃縮し、化合物は SCX カラムを通して溶出し、表題化合物 (179 mg、98%) を得た。MS (ES+) m/z : 219 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0277】

## 調製69

(R)-4-[(1-メチル-2,2,2-トリフルオロ-エチルカルバモイル)-メチル]-ベンジルアミン

## 【化67】



10

## 【0278】

(R)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(1-メチル-2,2,2-トリフルオロ-エチルカルバモイル)-メチル]-ベンジルアミン: [4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-フェニル]-酢酸 (190 mg、0.63 mmol) を DCM (12.4 mL) に溶解し、トリエチルアミン (354  $\mu$ L、2.5 mmol)、DMA P (8 mg、0.063 mmol)、EDC (145 mg、0.756 mmol)、HOBT (102 mg、0.756 mmol) 及び (R)-1-メチル-2,2,2-トリフルオロ-エチルアミン塩酸塩 (71 mg、0.63 mmol) を窒素雰囲気下に添加した。反応液を室温で一晩撹拌した。真空で濃縮し、ヘキサン/EtOAc (1:1 及び 0:1) で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体 (155 mg、68%) を得た。

20

## 【0279】

(R)-4-[(1-メチル-2,2,2-トリフルオロ-エチルカルバモイル)-メチル]-ベンジルアミン: (R)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(1-メチル-2,2,2-トリフルオロ-エチルカルバモイル)-メチル]-ベンジルアミン (155 mg、0.43 mmol) を DCM (8 mL) に溶解させた。4 M 塩化水素のジオキサン (0.85 mL) 液を添加し、室温で一晩撹拌した。真空で濃縮して塩酸塩を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液と EtOAc の間に分配した。水相を EtOAc で二回抽出した。合わせた有機抽出物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空で濃縮し、表題化合物 (105 mg、91%) を得た。MS (ES+) m/z: 261 (M+H)<sup>+</sup>。

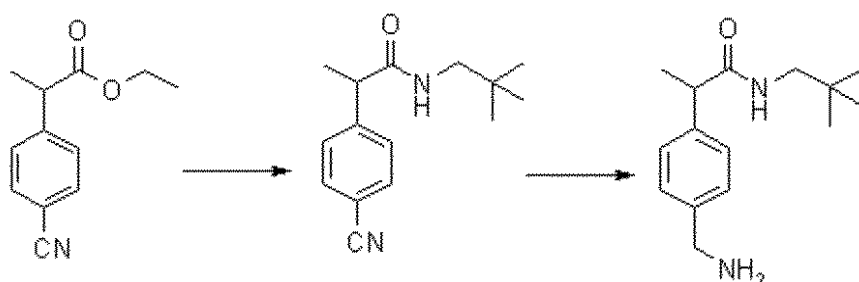
30

## 【0280】

## 調製70

(±)-4-[1-(2,2-ジメチルプロピル-カルバモイル)-エチル]-ベンジルアミン

## 【化68】



40

## 【0281】

(±)-4-[1-(2,2-ジメチルプロピル-カルバモイル)-エチル]-ベンゾニトリル: AlMe<sub>3</sub> (1.72 mL、3.44 mmol、2 M ヘキサン溶液) を、窒素雰囲気下に 2,2-ジメチル-プロピルアミン (402  $\mu$ L、3.44 mmol) の DCM

50



(0.5 mL) 溶液に添加した。混合液を室温で15分攪拌し、2-(4-シアノフェニル)プロパン酸エチルを添加した。混合液を40℃で一晩加熱した。反応液を10N HCl水溶液でクエンチングしてDCMで二回抽出した。合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc(7:3)で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体(170 mg、41%)を得た。

## 【0282】

(±)-4-[1-(2,2-ジメチルプロピル-カルバモイル)-エチル]-ベンジルアミン：(±)-4-[1-(2,2-ジメチルプロピル-カルバモイル)-エチル]-ベンゾニトリル(80 mg、0.33 mmol)の、濃HClを2滴含むメタノール(9 mL)溶液に、窒素を10分泡入した。10% Pd/C (DegussaタイプE101、8 mg)を添加し、混合物を大気圧で一晩水素化した。触媒は、Celite(登録商標)で濾過し、濾液を真空で濃縮した。固体を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液とEtOAcの間に分配し、EtOAcで再度抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空で濃縮し、表題化合物を黄色オイル(69 mg、85%)として得た。MS (ES+) m/z: 249 (M+H)<sup>+</sup>。

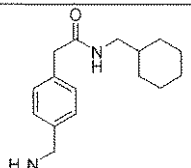
## 【0283】

## 調製71

調製71の化合物は、メチル(4-シアノフェニル)アセテート及びシクロヘキシルメチルアミンを用いて調製70に記載したと本質的に同様に調製してもよい。全体の収率及びMS (ES+) データを以下の表に示す。

## 【0284】

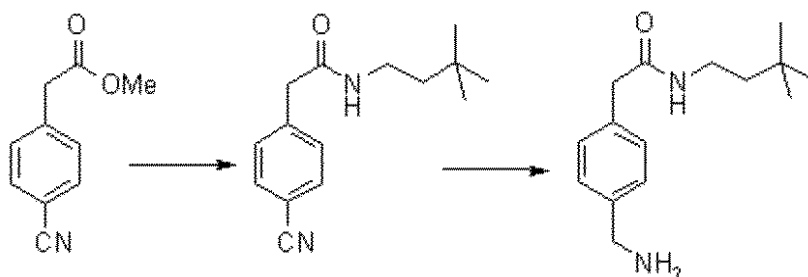
## 【表12】

調製	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES) m/z
71		4-[(シクロヘキシルメチル-カルバモイル)-メチル]-ベンジルアミン	48	261 (M+H) <sup>+</sup>

## 【0285】

## 調製72

4-[(3,3-ジメチルブチル-カルバモイル)-メチル]-ベンジルアミン  
【化69】



## 【0286】

4-[(3,3-ジメチルブチル-カルバモイル)-メチル]-ベンゾニトリル：3,3-ジメチルブチルアミン(0.8 mL、6.4 mmol)を、窒素下に無水THF(2 mL)に溶解させた。溶液を0℃に冷却し、DIBAL-H(6.2 mL、6.2 mmol、1 Mトルエン溶液)を添加した。混合液を室温にまで暖めて2時間攪拌した。この複合物を、メチル(4-シアノフェニル)アセテート(192 mg、1.1 mmol)のTHF(4 mL)溶液に添加し、室温で一晩攪拌した。EtOAcで希釈し、5% KHSO<sub>4</sub>

でクエンチングした。有機相を  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (7:3) で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体 (160 mg、60%) を得た。MS (ES+)  $m/z$ : 245 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0287】

4 - [ (3,3 - ジメチルブチル - カルバモイル) - メチル ] - ベンジルアミン : 4 - [ (3,3 - ジメチルブチル - カルバモイル) - メチル ] - ベンゾニトリル (240 mg、0.9 mmol) の、3 滴の濃 HCl を含むメタノール (20 mL) 溶液に窒素を 10 分泡入した。10% Pd/C (Degussa タイプ E101、48 mg) を添加し、混合物を大気圧で一晩水素化した。触媒は、Celite (登録商標) で濾過し、濾液を真空中で濃縮した。化合物は、SCX カラムを通して溶出し、表題化合物 (240 mg、98%) を得た。MS (ES+)  $m/z$ : 249 (M+H)<sup>+</sup>。

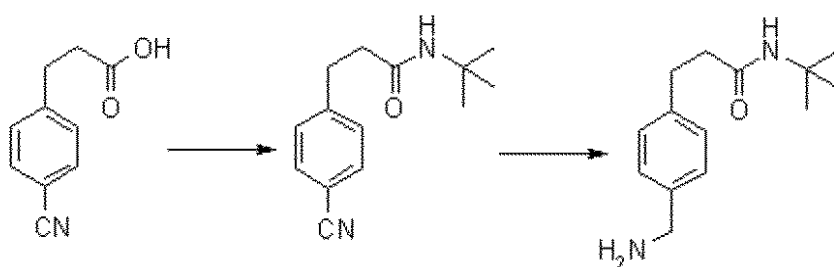
10

## 【0288】

## 調製 7 3

4 - [ 2 - (tert - ブチルカルバモイル) - エチル ] - ベンジルアミン

## 【化 7 0】



20

## 【0289】

4 - [ 2 - (tert - ブチルカルバモイル) - エチル ] - ベンゾニトリル : 3 - (4 - シアノフェニル) - プロピオン酸 (0.4 g、2.48 mmol) 及び塩化チオニル (1.1 mL、14.9 mmol) をトルエン (2 mL) に溶解させ、混合液を 2 時間還流した。真空中で濃縮し、残渣を DCM (1.5 mL) に溶解させ、その溶液を tert - ブチルアミン (300  $\mu$ L、2.85 mmol) の DCM (1.5 mL) 及びトリエチルアミン (97  $\mu$ L、0.69 mmol) 冷溶液 (0 ) に添加した。混合液を 0 で 15 分、室温で 16 時間攪拌した。水を添加し、有機相を分離して水相を DCM で二回抽出した。合わせた有機抽出物を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (65:35) で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の中間体 (306 mg、54%) を得た。

30

## 【0290】

4 - [ 2 - (tert - ブチルカルバモイル) - エチル ] - ベンジルアミン : 10% Pd/C (Degussa タイプ E101、62 mg) を、エタノール/水/酢酸 (10:5.6:0.6 mL) の溶液に添加した。4 - [ 2 - (tert - ブチルカルバモイル) - エチル ] - ベンゾニトリル (306 mg、1.33 mmol) のエタノール (3.5 mL) 溶液を添加し、混合物を 60 psi で一晩水素化した。触媒は、Celite (登録商標) を通して濾過し、真空中で濃縮し、表題化合物の酢酸塩を得た。ジエチルエーテルで洗浄し、固体を真空中で濾過した。飽和  $NaHCO_3$  水溶液を添加し、EtOAc で二回抽出した。合わせた有機抽出物を  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮し、表題化合物を黄色オイル (70 mg、26%) として得た。MS (ES+)  $m/z$ : 235 (M+H)<sup>+</sup>。

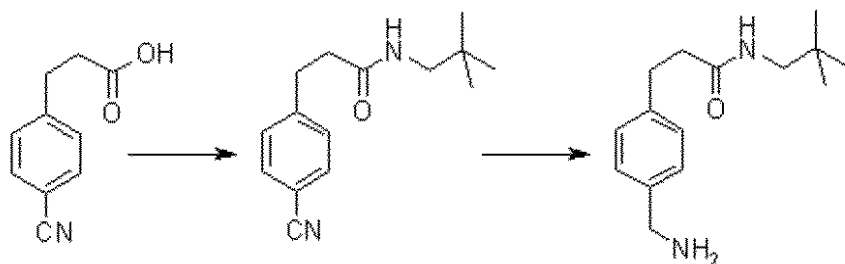
40

## 【0291】

## 調製 7 4

4 - [ 2 - (2,2 - ジメチルプロピル - カルバモイル) - エチル ] - ベンジルアミン

## 【化71】



## 【0292】

4 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル - カルバモイル ) - エチル ] - ベンゾニトリル :  
 3 - ( 4 - シアノフェニル ) - プロピオン酸 ( 870 mg、4.9 mmol )、2,2 -  
 ジメチルプロピルアミン ( 0.6 mL、5.4 mmol )、EDCI ( 1.0 g、5.4  
 mmol )、HOBt ( 804 mg、5.9 mmol )、トリエチルアミン ( 2 mL、1  
 4.8 mmol ) 及び DMAc ( 60.5 mg、0.5 mmol ) を無水 DCM ( 50 mL )  
 中で配合した。室温で窒素下に1日攪拌した。混合液を真空で濃縮し、ヘキサン / EtOAc ( 1 : 1 ) で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の  
 中間体を白色固体 ( 740 mg、61% ) として得た。MS ( ES+ ) m/z : 245 ( M + H )<sup>+</sup>。

## 【0293】

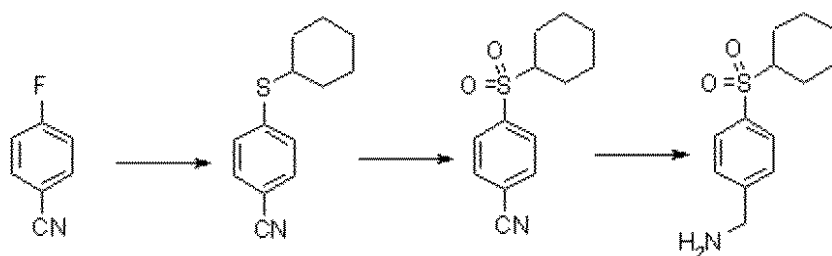
4 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル - カルバモイル ) - エチル ] - ベンジルアミン :  
 4 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル - カルバモイル ) - エチル ] - ベンゾニトリル ( 740 mg、3.0 mmol ) の、濃 HCl を3滴含むメタノール ( 60 mL ) 溶液に窒素を10分泡入した。10% Pd/C ( DegussaタイプE101、148 mg ) を添加し、混合物を大気圧で一晩水素化した。触媒は、Celite ( 登録商標 ) で濾過し、濾液を真空で濃縮した。化合物はSCXカラムを通して溶出し、表題化合物 ( 717 mg、95% ) を得た。MS ( ES+ ) m/z : 249 ( M + H )<sup>+</sup>。

## 【0294】

## 調製75

4 - シクロヘキサンスルホニル - ベンジルアミン

## 【化72】



## 【0295】

4 - シクロヘキシルチオ - ベンゾニトリル : ナトリウム金属 ( 343 mg、14.9 mmol ) を無水エタノール ( 20 mL ) に室温で窒素雰囲気下に溶解させた。その後、シクロヘキシルメルカプタン ( 2 mL、16.37 mmol ) を添加して室温で30分攪拌した。次いで4 - フルオロ - ベンゾニトリル ( 1.8 g、14.9 mmol ) 純品を添加し、得られた溶液を80℃で一晩加熱した。反応液を室温に冷却し、1N HCl水溶液 ( 100 mL ) を添加することにより反応液をクエンチングした。混合液を真空で濃縮し、EtOAc ( 100 mL ) で残渣を回収した。有機層を、飽和 NaHCO<sub>3</sub>水溶液 ( 100 mL ) 及び塩水 ( 100 mL ) で洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空で濃縮した。シクロヘキサン / EtOAc ( 98 : 2 ~ 80 : 20 の濃度勾配 ) で溶出を行うシリカゲル ( 120 g、充填済カートリッジ ) のクロマトグラフィーにより粗混合物を精

10

20

30

40

50

製し、所望の中間体 ( 2 . 2 g、68% ) を得た。GC - MS m/z : 217 ( M<sup>+</sup> )。

【0296】

4 - シクロヘキサンスルホニル - ベンゾニトリル : 4 - シクロヘキシルチオ - ベンゾニトリル ( 1 . 17 g、5 . 4 mmol ) をアセトン ( 10 mL ) に溶解させ、スルフィドが溶液を出始めるまで、水を添加した。その後、アセトンを1滴添加し、溶液を再度均一化した。混合液を0 に冷却し、その後激しく攪拌しながらオキシソ ( 4 . 2 g、6 . 73 mmol ) を1ポーションで0 にて5時間添加した。真空中で濃縮し、DCMに残渣を回収し、フリットを通して懸濁液を濾過した。真空中で濃縮し、所望の中間体 ( 1 . 27 g、94% ) を白色固体として得た。

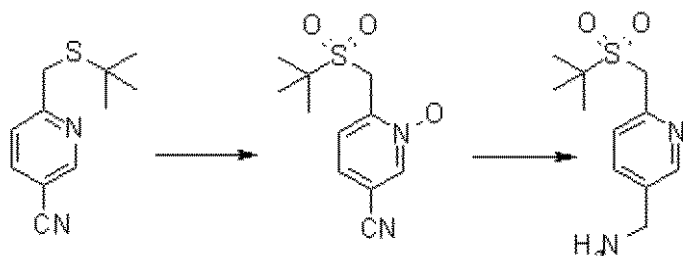
【0297】

4 - シクロヘキサンスルホニル - ベンジルアミン : 4 - シクロヘキサンスルホニル - ベンゾニトリル ( 1 . 27 g、5 . 1 mmol ) を無水THF ( 15 mL ) に0 で窒素下に溶解させ、次いでボラン - THF複合体の溶液 ( 15 . 3 mL、15 . 3 mL、1 MのTHF溶液 ) を添加した。室温に暖めながら一晩攪拌した。反応液を5 N HCl水溶液 ( 50 mL )、THF ( 50 mL ) 及び氷の混合物に添加し、1時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、得られた白色残渣は、メタノール、次いで3 Nアンモニアのメタノール液で溶出を行うSCX - 2カラムを通して集め、表題化合物を白色固体 ( 625 mg、50% ) として得た。MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z : 254 . 1 ( M + H )<sup>+</sup>

【0298】

#### 調製76

3 - アミノメチル - 6 - [ ( 2 - メチル - 2 - プロパン ) スルホニルメチル ] - ピリジン  
【化73】



【0299】

1 - ヒドロキシ - 6 - [ ( 2 - メチル - 2 - プロパン ) スルホニルメチル ] - ピリジン - 3 - カルボニトリル : 6 - ( tert - ブチルチオ ) メチル - ピリジン - 3 - カルボニトリル ( 2 . 5 g、12 . 13 mmol ) のTFA ( 17 mL ) 溶液に、過酸化水素の水溶液 ( 16 . 8 mL、30% sol. ) を0 で滴下し、反応液を室温に一晩加温した。真空中で濃縮し、得られた粗製物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 ( 50 mL ) に回収した。水層をEtOAcで数回 ( 各100 mL ) 抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮し、所望の中間体を白色固体 ( 2 . 8 g、100% ) として得た。MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z : 255 ( M + H )<sup>+</sup>、277 ( M + Na )<sup>+</sup>。

【0300】

3 - アミノメチル - 6 - [ ( 2 - メチル - 2 - プロパン ) スルホニルメチル ] - ピリジン : 1 - ヒドロキシ - 6 - [ ( 2 - メチル - 2 - プロパン ) スルホニルメチル ] - ピリジン - 3 - カルボニトリル ( 150 mg、0 . 59 mmol ) のエタノール ( 12 mL ) 溶液を、ラネーニッケルの水中スラリー ( 50%、1 g ) に添加した。懸濁液を、60 psi で10時間水素化し、次いでCelite ( 登録商標 ) を通して混合液を濾過し、表題化合物及び対応するN - オキシドの分離不可能な混合物を得た。この混合物をDCM ( 5 mL ) に回収し、ジ - tert - ブチル - ジカーボネート ( 196 mg、0 . 9 mmol ) を添加し、室温で一晩攪拌した。真空中で濃縮し、DCM/EtOAc ( 7 : 3 ~ 0 : 1 の濃度勾配 ) で溶出を行うシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - 6 - [ ( 2 - メチル - 2 - プロパン ) スルホニ

10

20

30

40

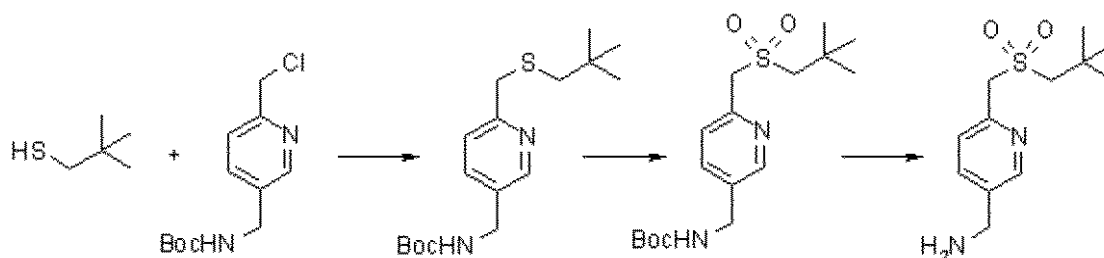
50

ルメチル] - ピリジン)を白色固体 (93 mg)として得た。この物質をDCM (5 mL)で希釈し、トリフルオロ酢酸を室温で添加して30分攪拌した。真空で濃縮し、残渣をメタノールに回収し、メタノール、次いで3 Nアンモニアのメタノール液で溶出を行うSCX-2カラムを通して濾過し、表題化合物を無色オイル (66 mg、46%)として得た。MS (ES+) m/z : 243 (M+H)<sup>+</sup>。

【0301】

調製77

3 - アミノメチル - 6 - [(2, 2 - ジメチルプロパン)スルホニルメチル] - ピリジン  
【化74】



10

【0302】

2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - チオール : イオウ (3.05 g、95 mmol)及びエーテル (60 mL)を、2, 2 - ジメチルプロピルマグネシウムクロリド (95 mL、95 mmol、1 Mのジエチルエーテル溶液)に、0℃で窒素下に添加した。混合液を室温に加温し、2時間攪拌した。0℃に冷却し、1 N HCl水溶液 (120 mL)を添加した。継続的抽出により、ジエチルエーテル (~100 mL)へ抽出した。22 cm長のVigreuxカラムを通し、油浴 (50 ~ 120℃)を用いて窒素下に加熱することによりジエチルエーテルを蒸留した。冷却し、Vigreuxカラムを除去し、短経路蒸留ヘッドを設置した。~140℃の油浴を用いて産物を蒸留し (60 ~ 100℃)、所望の中間体 (8.5 g、86%)を得た。

20

【0303】

3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - 6 - [(2, 2 - ジメチルプロピル)チオメチル] - ピリジン : 2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - チオール (365 mg、3.51 mmol)とメタノール (10 mL)を室温で攪拌した混合液に、ナトリウムメトキシド (メタノール中に630 mg、3.51 mmol、30% w/w)を、窒素雰囲気下、添加し、30分間攪拌した。3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - 6 - クロロメチル - ピリジン (450 mg、1.76 mmol)を、メタノール (5 mL)に添加し、この混合液を2時間攪拌した。この混合液を水とエチルアセテートで希釈した。エチルアセテートで、層を分離し、水層を抽出した。抽出されたすべての有機抽出物を合わせて、水とブラインで洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で有機相を乾燥させ、濾過後、真空で濃縮し、更に精製しないで使用できる目的中間体を得た。MS (APCI+) m/z : 325 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0304】

3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - 6 - [(2, 2 - ジメチル - プロパン) - スルフォニルメチル] - ピリジン : DCM (20 mL)中の3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - 6 - [(2, 2 - ジメチルプロピル)チオメチル] - ピリジン (700 mg、2.16 mmol)溶液に、m - CPBA (977 mg、4.36 mmol、純度70 - 77%)を、0℃で、添加した。この混合液を室温になるまで温め、一晚攪拌した。10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (30 mL)とDCMでこの混合液を希釈した。DCMで層を分離し、水相を抽出した。抽出されたすべての有機抽出物を合わせて、水とブラインで洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を使用してこの有機相を乾燥させ、濾過後、真空で濃縮した。ヘキサノール/EtOAc (1 : 0 ~ 1 : 1のグラジエント)で溶離するシリカゲル (45 g、プリパックのカートリッジ)クロマトグラフィーで残渣を精製し、目

40

50

的中間体 (480 mg, 62%) を得た。MS (APCI+) m/z : 357 (M+H)<sup>+</sup>。

【0305】

3 - アミノメチル - 6 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロパン ) スルフォニルメチル ] - ピリジン : 3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - 6 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロパン ) スルフォニルメチル ] - ピリジン ( 480 mg , 1 . 35 mmol )、メタノール ( 10 mL ) 及び EtOAc ( 10 mL ) の混合液に塩化水素を入れ、室温で、飽和するまで泡立てる。1時間の攪拌後、真空でこの混合液を濃縮した。DCM / (クロロホルム : メタノール : 濃縮 NH<sub>4</sub>OH = 80 : 18 : 2) (1 : 0 ~ 1 : 1 のグラジエント) で遊離するシリカゲル ( 25 g、プリパックのカートリッジ ) クロマトグラフィーで精製し、表記の化合物 ( 325 mg , 94% ) を得た。MS (APCI+) m/z : 257 (M+H)<sup>+</sup>。

10

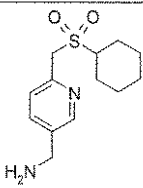
【0306】

調製 78

調製 78 の化合物は、3 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル ) - 6 - クロロメチル - ピリジン及びシクロヘキサンチオールを使用し、原則的に調製 77 に記載された通りに調製した。全収率及び MS (ES) データは下記の表の通り。

【0307】

【表 13】

調製	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES) m/z
78		3-アミノメチル-6-(シクロヘキサンスルホニル)メチル-ピリジン	43	269 (M+H) <sup>+</sup>

20

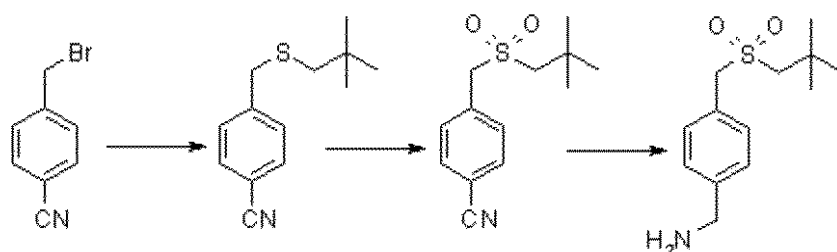
【0308】

調製 79

4 - ( 2 , 2 - ジメチルプロパン - スルフォニルメチル ) - ベンジラミン

30

【化 75】



【0309】

4 - ( 2 , 2 - ジメチルプロパン - チオメチル ) - ベンゾニトリル : 無水 DMF ( 50 mL ) 中の 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - チオール ( 635 mg , 6 . 09 mmol ) 溶液に、水酸化ナトリウム ( 317 mg , 7 . 92 mmol , 60% のミネラルオイル分散液 ) を、窒素雰囲気下、0 で添加した。この混合液を 15 分攪拌し、4 - ( プロモメチル ) - ベンゾニトリル ( 597 mg , 3 . 04 mmol ) を添加し、その結果生じる混合液を室温で一晩攪拌した。水を添加し、EtOAc で 2 回水相を抽出した。抽出された有機抽出物をすべて合わせて、2 回、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過後、真空で濃縮し、さらなる精製なしで使用できる目的化合物 ( 867 mg , 100% ) を得る MS (ES+) m/z : 220 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0310】

50

4 - ( 2 , 2 - ジメチルプロパン - スルフォニルメチル ) - ベンゾニトリル : D C M ( ( 2 0 m L ) に 4 - ( 2 , 2 - ジメチルプロパン - チオメチル ) - ベンゾニトリル ( 8 6 7 m g , 3 . 9 5 m m o l ) を溶かす。この混合液を 0 °C まで冷却し、m - C P B A ( 1 . 9 5 g , 8 . 6 9 m m o l , 純度 7 0 - 7 7 % ) を徐々に添加した。この混合液が室温になったら、一晩中撹拌した。D C M でこの混合液を希釈し、飽和 N a 2 S O 3 水溶液、次に飽和 N a H C O 3 水溶液 ( 2 x ) で洗浄した。M g S O 4 で乾燥させ、濾過後、真空中で濃縮し、更に精製しないで使用できる目的化合物 ( 9 6 6 m g , 9 7 % ) を得た。M S ( A P C I + ) m / z : 2 5 2 ( M + H ) + 。

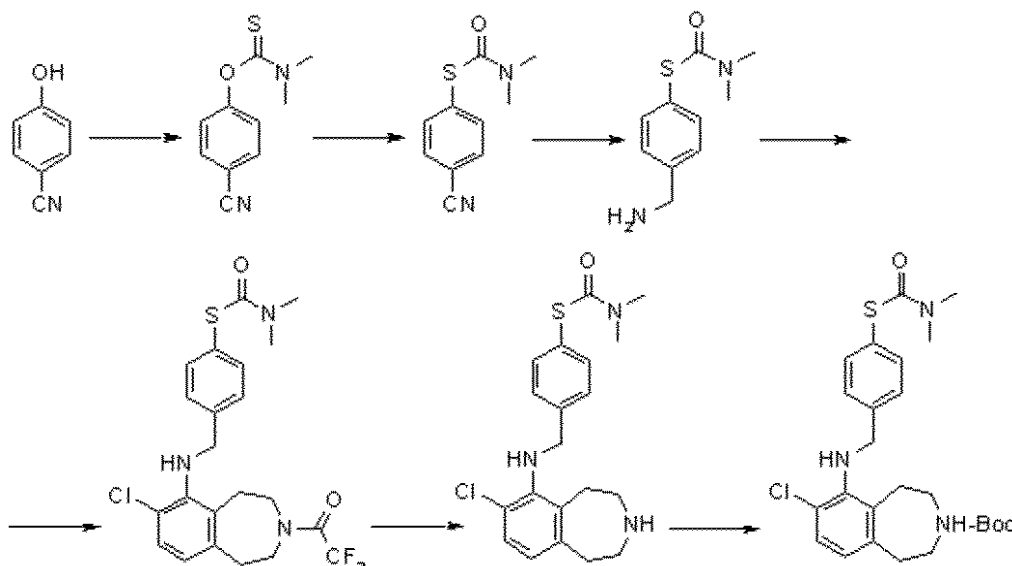
【 0 3 1 1 】

4 - ( 2 , 2 - ジメチルプロパン - スルフォニルメチル ) - ベンジルアミン : メタノール ( 2 5 m L ) 中の 4 - ( 2 , 2 - ジメチルプロパン - スルフォニルメチル ) - ベンゾニトリル ( 9 6 6 m g , 3 . 8 5 m m o l ) 溶液に、塩化コバルト ( II ) 六水和物 ( 1 . 8 3 m g , 7 . 7 m m o l ) を添加した。この混合液を 0 °C まで冷却し、15 分間撹拌した。水素化ほう素ナトリウム ( 1 . 4 6 g , 3 8 . 4 9 m m o l ) を少量ずつ慎重に添加し、混合液が室温になるまで待ち、2 時間撹拌した。混合液を水で希釈し、水とクロロホルムで分離した。クロロホルム / イソ - プロパノール ( 3 : 1 ) で 3 回、水相を抽出した。抽出された有機抽出物をすべて合わせて M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。D C M / ( クロロホルム : メタノール : 濃縮 N H 4 O H = 8 0 : 1 8 : 2 ) ( 5 分間で 1 : 0 , 5 分間で 1 9 : 1 , 3 5 分間で 9 : 1 , 8 5 : 1 5 ; 5 0 m L / 分 ) で溶離するシリカゲル ( 8 0 g ) クロマトグラフィーで精製し、表記の化合物 ( 1 8 1 m g , 4 9 % ) を得た。M S ( A P C I + ) m / z : 2 5 6 ( M + H ) + 。

【 0 3 1 2 】

調製 8 0

3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 7 - クロロ - 6 - ( 4 - ジメチルカルバモイルチオ - ベンジルアミノ ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン  
【化 7 6】



【 0 3 1 3 】

4 - ジメチルチオカルバモイロキシ - ベンゾニトリル : 無水 T H F ( 7 0 m L ) 中の 4 - シアノフェノール ( 5 . 7 1 g , 4 7 . 9 8 m m o l ) 溶液に、水酸化ナトリウム ( 1 . 2 1 g , 9 5 % ) を添加し、この混合液を 5 分間撹拌した。ジメチルチオカルバモイルクロライド ( 5 . 9 3 g , 4 7 . 9 8 m m o l ) を添加し、混合液を 3 時間加熱還流した。この混合液を室温まで冷却し、水を添加した。E t O A c で水相を抽出し、有機相を M g S O 4 で乾燥させ、濾過後、真空中で濃縮し、固形物を得た。この固形物をジエチルエーテルで洗浄し、濾過後、真空中で乾燥し、固形物として目的中間体 ( 4 . 4 1 g , 7 5 % ) を得た。4 - ジメチルカルバモイルチオ - ベンゾニトリル : 磁気撹拌器のシールド管に、4

- ジメチルチオカルバモイロキシ - ベンゾニトリル ( 8 . 3 g , 4 0 . 2 9 m m o l ) を添加した。210 にあらかじめ熱しておいたオイルバスにシールド管を浸し、この温度で2時間攪拌した。室温まで冷却し、中味をDCMに溶かし、溶液を丸底フラスコに移した。真空で濃縮し、固形物を得た。この固形物をヘキサンで洗浄し、次に低温のジエチルエーテルで洗浄した。濾過後、真空で乾燥し、ベージュ色の固形物として目的中間体 ( 7 . 5 g , 9 0 % ) を得た。

【 0 3 1 4 】

4 - ジメチルカルバモイルチオ - ベンジルアミン : 無水THF ( 3 0 m L ) に4 - ジメチルカルバモイルチオ - ベンゾニトリル ( 3 . 0 7 g , 1 4 . 9 m m o l ) を溶かす。ポラン - ジメチルサルファイド ( 4 . 2 4 m L , 4 4 . 7 m m o l , ジエチルエーテル中の1 M溶液) を添加し、この混合液を室温で3時間攪拌した。水素が発生しなくなるまで、メタノールを液滴で添加した。真空でこの混合液を濃縮し、メタノールとメタノール中の2 Mのアンモニアで溶離するSCXクロマトグラフィーで、この粗溶液を精製し、多少不純物の混じったオイルとして表記の化合物 ( 2 . 9 g ) を得た。このオイル ( 2 . 9 g ) をDCMに溶かし、エーテル中の2 M塩化水素を添加した。この混合液を1時間攪拌後、真空で濃縮して固形物を得た。この固形物をDCM中で懸濁し、ジエチルエーテルを添加し、塩を沈殿させた。固形物を濾過後、真空で乾燥させ、白色の固形物として表記の化合物である塩酸塩 ( 2 . 3 3 g , 6 4 % ) を得た。SCXカラムを通してこの化合物を溶離し、オイルとして目的中間体を得た。MS ( ES + ) m / z : 2 1 1 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 1 5 】

7 - クロロ - 6 - ( 4 - ジメチルカルバモイルチオ - ベンジルアミノ ) - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン : 一般手順 1 - 2 と同様な方法で、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルフォニロキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 3 4 8 m g , 0 . 8 m m o l ) と4 - ジメチルカルバモイルチオ - ベンジルアミン ( 3 4 5 m g , 1 . 6 m m o l ) を結合させた。ヘキサン / EtOAc ( 4 : 1 ) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、目的中間体 ( 1 7 0 m g , 4 3 % ) を得た。

【 0 3 1 6 】

7 - クロロ - 6 - ( 4 - ジメチルカルバモイルチオ - ベンジルアミノ ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン : 一般手順 2 - 1 と同様な方法で、7 - クロロ - 6 - ( 4 - ジメチルカルバモイルチオ - ベンジルアミノ ) - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 5 1 m g , 0 . 3 m m o l ) を使用し、更に製精しないで使用できるオイルとして目的中間体 ( 1 1 4 m g , 9 4 % ) を得た。

【 0 3 1 7 】

3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 7 - クロロ - 6 - ( 4 - ジメチルカルバモイルチオ - ベンジルアミノ ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン : 無水DCM ( 3 m L ) に、7 - クロロ - 6 - ( 4 - ジメチルカルバモイルチオ - ベンジルアミノ ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 1 4 m g , 0 . 2 9 m m o l ) を溶かす。0 でこの溶液を冷却し、ジ - tert - ブチル - ジカルボネート ( 6 4 m g , 0 . 2 9 m m o l ) とトリエチルアミン ( 0 . 1 2 m L , 0 . 8 8 m m o l ) を添加した。室温で一晩攪拌した。真空で濃縮し、ヘキサン : EtOAc ( 4 : 1 ) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで粗溶液を精製し、表記の化合物を ( 1 3 0 m g , 9 1 % ) 得た。

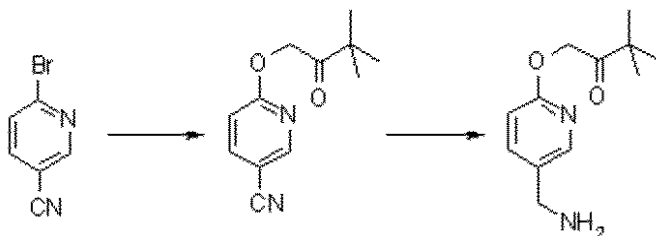
【 0 3 1 8 】

調製 8 1

3 - アミノメチル - 6 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ブトキシ ) - ピリジン



## 【化77】



## 【0319】

6 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ブトキシ ) - ピリジン - 3 - カルボニトリル : 無水 DMF ( 7 mL ) に水酸化ナトリウム ( 380 mg , 9.5 mmol ) を溶かす。0 で冷却し、1 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - オン ( 1.1 g , 9.5 mmol ) を液滴で添加し、この温度で30分間攪拌した。DMF ( 7 mL ) に6 - プロモ - ニコチノニトリルの溶液を添加し、一晩中70 で加熱した。この反応混合溶液を氷水で冷却し、EtOAc と水で連続的に抽出した。MgSO<sub>4</sub> で有機分画を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。ヘキサン / EtOAc ( 4 : 1 ) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、目的中間体 ( 424 mg , 50% ) を得た。MS ( ES+ ) m/z : 219 ( M+H )<sup>+</sup>。

10

## 【0320】

3 - アミノメチル - 6 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ブトキシ ) - ピリジン - 3 - カルボニトリル ( 400 mg , 1.8 mmol ) 溶液に、濃縮塩酸を3滴添加し、窒素で10分間泡立てる。10%のPd/C ( デグサ製 E101 , 80 mg ) を添加し、一晩大気圧でこの混合液に水素添加した。この反応混合液をセライト ( 登録商標 ) で濾過した。この濾過された液体を真空で濃縮し、SCXクロマトグラフィーで精製し、表記の化合物を得る ( 223 mg , 55% ) 。MS ( ES+ ) m/z : 223 ( M+H )<sup>+</sup>。

20

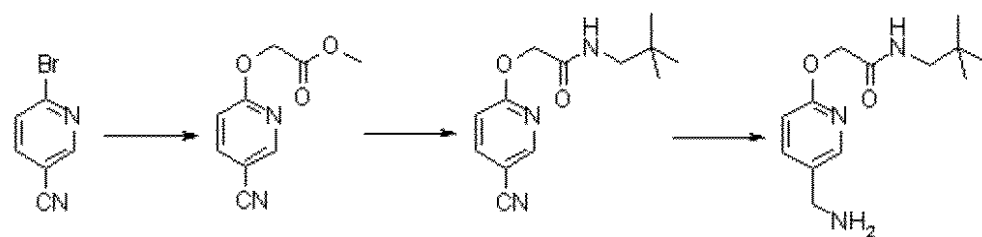
## 【0321】

## 調製82

3 - アミノメチル - 6 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピルカルバモイル ) - メトキシ ] - ピリジン

30

## 【化78】



## 【0322】

6 - メトキシカルボニルメトキシ - ピリジン - 3 - カルボニトリル : 無水 DMF ( 7 mL ) に水酸化ナトリウム ( 380 mg , 9.5 mmol ) を溶かす。0 で冷却し、メチル 2 - ヒドロキシアセテート ( 0.7 mL , 9.5 mmol ) を液滴で添加し、この温度で30分間攪拌した。DMF ( 7 mL ) 中の6 - プロモ - ニコチノニトリル溶液を添加し、一晩70 で加熱した。この反応混合液を氷水で冷却し、EtOAc と水とで連続的に抽出した。有機相をMgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。ヘキサン / EtOAc ( 4 : 1 ) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、目的中間体 ( 461 mg , 63% ) を得た。MS ( ES+ ) m/z : 193 ( M+H )<sup>+</sup>。

40

## 【0323】

6 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピルカーバモイル ) - メトキシ ] - ピリジン - 3 - カルボニトリル : 無水 T F T ( 10 mL ) に、2 , 2 - ジメチルプロピルアミン ( 1.7 mL

50

, 14.1 mmol) を窒素雰囲気下で溶かす。この溶液を 0 °C で冷却し、DIBAL-H (13.6 mL, 13.6 mmol, トルエン中 1 M 溶液) を添加した。この混合液が室温になるまで待ち、1 時間攪拌した。THF (10 mL) 中の 6-メトキシカルボニルメトキシ-ピリジン-3-カルボニトリル (461 mg, 2.4 mmol) 溶液に、この合生物を添加し、室温で一晩攪拌した。EtOAc で希釈し、5% の KHSO<sub>4</sub> でクエンチした。MgSO<sub>4</sub> により有機相を乾燥させ、濾過後、真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (1:1) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、目的中間体 (320 mg, 54%) を得た。MS (ES+) m/z: 248 (M+H)<sup>+</sup>。

【0324】

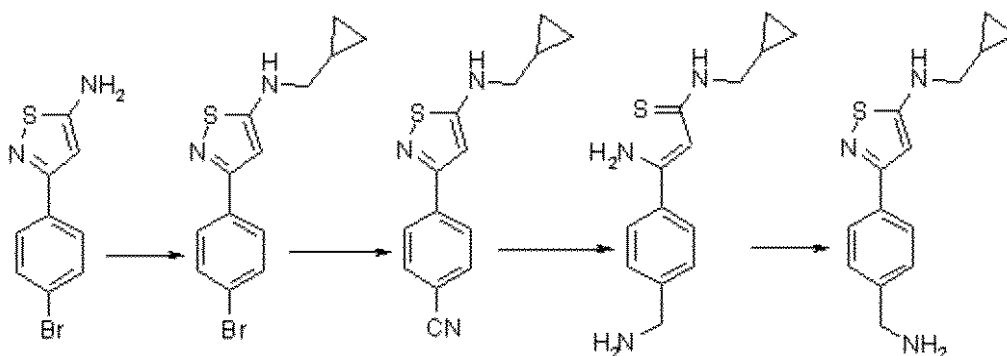
3-アミノメチル-6-[(2,2-ジメチル-プロピルカルバモイル)-メトキシ]-ピリジン: メタノール (26 mL) 中の 6-[(2,2-ジメチル-プロピルカルバモイル)-メトキシ]-ピリジン-3-カルボニトリル (320 mg, 1.3 mmol) 溶液に、濃縮塩酸を 3 滴添加し、窒素で 10 分間泡立てる。10% の Pd/C (デグサ製 E101, 64 mg) を添加し、混合液を一晩大気圧で水素添加した。この反応混合液をセライト (登録商標) で濾過し、濾過された液体を真空で濃縮した後、SCX クロマトグラフィーで精製し、表記の化合物 (314 mg, 96%) を得た。MS (ES+) m/z: 252 (M+H)<sup>+</sup>。

【0325】

#### 調製 83

4-[5-(シクロプロピルメチル-アミノ)-イソチアゾル-3-イル]-ベンジルアミン

【化79】



【0326】

3-[(4-ブロモ-フェニル)-イソチアゾル-5-イル]-シクロプロピルメチル-アミン: 3-(4-ブロモ-フェニル)-イソチアゾル-5-イルアミン (1.0 g, 3.9 mmol)、トリアセトキシボロハイドライドナトリウム (2.5 g, 11.8 mmol) 及びシクロプロパンカルボキシアルデヒド (275 mg, 3.9 mmol) のスラリーに、窒素雰囲気下の室温で、酢酸 (1.4 mL, 23.5 mmol) を、添加した。

生じた溶液を室温で 3 時間攪拌した。この溶液を DCM (40 mL) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (50 mL) で洗浄した。有機層を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後、真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (9:1 ~ 3:2 のグラジエント) で溶離するシリカゲル (40 g) クロマトグラフィーで残渣を精製し、目的中間体 (800 mg, 66%) を得た。MS (ES+) m/z: 309.1 (M+)

【0327】

4-[5-(シクロプロピルメチル-アミノ)-イソチアゾル-3-イル]-ベンゾニトリル: 室温で、3-[(4-ブロモ-フェニル)-イソチアゾル-5-イル]-シクロプロピルメチル-アミン (800 mg, 2.6 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム (0), (119 mg, 0.13 mmol)、DPPF (172 mg, 0.31 mmol) 及びシアン化亜鉛 (182 mg, 1.6 mmol) を DMF 内でスラリーにした。混合液を窒素雰囲気下、120 °C で 16 時間攪拌した。混合液を室温まで

10

20

30

40

50

冷却し、EtOAc (50 mL) を添加し、5% NaCl 水溶液 (20 mL) で洗浄した。有機層を収集し、EtOAc (20 mL) で水相を逆抽出した。有機抽出物を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (9:1~3:2 ノグラジエント) で溶離するシリカゲル (25 g) クロマトグラフィーで残渣を精製し、目的中間体 (450 mg, 68%) を得た。MS (ES+) m/z: 256.1 (M+H)<sup>+</sup>。

【0328】

4 - [ 1 - アミノ - 2 - (シクロプロピルメチル - チオカルバモイル) - ビニル ] - ベンジルアミン : THF (8 mL) 中の 4 - [ 5 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - イソチアゾル - 3 - イル ] - ベンゾニトリル (210 mg, 0.82 mmol) 溶液に、THF (3.0 mL, 3.0 mmol) 中の 1 M の水素化リチウムアルミニウムを、室温、窒素雰囲気下で、添加した。この混合液を室温で 45 分間攪拌し、次に水 (0.3 mL) と 5 N の NaOH 水溶液 (0.3 mL) を連続的に添加しこの反応物をクエンチした。スラリーをセライト (登録商標) で濾過し、濾過された液体を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、更に濾過して真空で濃縮した。DCM/メタノール中の 2 M のアンモニア (20:1) で溶離するシリカゲル (8 g) クロマトグラフィーで残渣を精製し、目的中間体 (110 mg, 51%) を得た。MS (ES+) m/z: 245.1 (M - NH<sub>3</sub> + H)<sup>+</sup>。

10

【0329】

4 - [ 5 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - イソチアゾル - 3 - イル ] - ベンジルアミン : メタノール (5 mL) 中の 4 - [ 1 - アミノ - 2 - (シクロプロピルメチル - チオカルバモイル) - ビニル ] - ベンジルアミン (150 mg, 0.57 mmol) 溶液に、30% 過酸化水素溶液 (0.13 mL, 1.1 mmol) を添加した。この溶液を室温で 16 時間攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液で (1 mL) で、この反応物をクエンチした。この混合液を EtOAc (2 x 30 mL) で抽出し、有機層を収集し、真空で濃縮した。DCM/メタノール中のアンモニア (97:3) で溶離するシリカゲル (4 g) クロマトグラフィーで残渣を精製し、黄色の固形物として表記の化合物 (68 mg, 46%) を得た。MS (ES+) m/z: 243.1 (M - NH<sub>3</sub> + H)<sup>+</sup>。

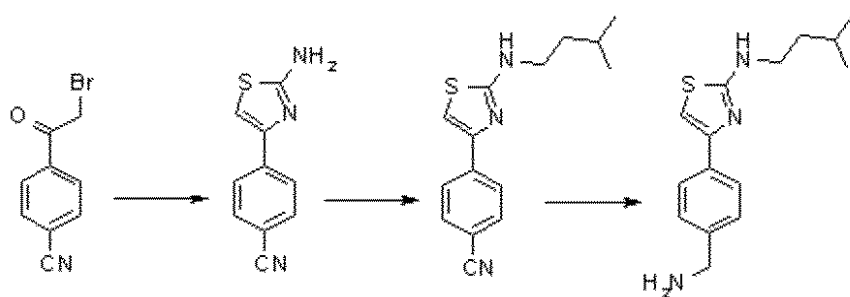
20

【0330】

調製 84

4 - [ 2 - (3 - メチル - ブチルアミノ) - チアゾル - 4 - イル ] - ベンジルアミン  
【化 80】

30



40

【0331】

4 - ( 2 - アミノ - チアゾル - 4 - イル ) - ベンゾニトリル : 無水エタノール (560 mL) に、4 - シアノフェナシルプロミド (40 g, 179 mmol)、チオウレア (13.6 g, 181 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム (15.3 g, 181 mmol) を入れてスラリーにした。窒素雰囲気下、20 時間、混合液を還流攪拌した。スラリーを室温まで冷却し、濾過し、固形物をエタノール (100 mL)、水 (3 x 75 mL)、ヘキサン (3 x 75 mL) で洗浄した。黄色の固形物を収集し、水 (200 mL) を添加しスラリーにし、室温で 30 分間攪拌した。濾過し、この固形物をヘキサン (過剰量) で洗浄した。固形物を EtOAc (50 mL) に入れてスラリーにし、真空で 2 回濃縮し、残留水を除去した。淡黄色の固形物として目的中間体 (36 g, 99%) を収集した。MS (E

50

S + ) m / z : 202 . 1 ( M + H ) + .

【 0332 】

4 - [ 2 - ( 3 - メチル - ブチルアミノ ) - チアゾル - 4 - イル ] - ベンゾニトリル : 4 - ( 2 - アミノ - チアゾル - 4 - イル ) - ベンゾニトリル ( 2 . 0 g , 9 . 9 mmol ) 、 トリアセトキシボロハイドライドナトリウム ( 6 . 3 g , 29 . 7 mmol ) 、 イソバレラルデヒド ( 1 . 7 g , 19 . 8 mmol ) 及び酢酸 ( 3 . 6 mL ) を、 1 , 2 - ジクロロエタン ( 100 mL ) に入れて、窒素雰囲気下、室温で、スラリーにした。室温で、混合液を 16 時間攪拌した。この反応混合液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 75 mL , pH は 7 . 0 ~ 7 . 5 の間 ) でクエンチした。DCM ( 100 mL ) でこの混合液を 2 回抽出した後、真空で濃縮した。ヘキサン / EtOAc ( 20 : 1 ~ 3 : 2 のグラジエント ) で溶離するシリカゲル ( 40 g ) クロマトグラフィーで、粗溶液を精製し、目的中間体 ( 1 . 8 g , 67 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 272 ( M + H ) + .

10

【 0333 】

4 - [ 2 - ( 3 - メチル - ブチルアミノ ) - チアゾル - 4 - イル ] - ベンジルアミン : THF ( 20 mL ) 中の 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - ブチルアミノ ) - チアゾル - 4 - イル ] - ベンゾニトリル ( 500 mg , 1 . 8 mmol ) の溶液に、水素化リチウムアルミニウム ( 210 mg , 5 . 5 mmol ) を、窒素雰囲気下、室温で、3分にわたって少量ずつ添加した。この混合液を 60 で 1 時間攪拌した。この混合液を冷却し、水 ( 0 . 2 mL ) と 1 N の NaOH ( 0 . 2 mL ) で徐々にクエンチした。硫酸ナトリウムを添加して残留水を吸収し、セライト ( 登録商標 ) でこの混合液を濾過し、DCM ( 50 mL ) で洗浄した後、真空で濃縮した。SCX クロマトグラフィーで残渣を精製し、目的中間体 ( 493 mg , 97 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 276 ( M + H ) + .

20

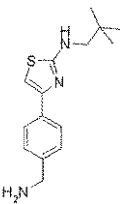
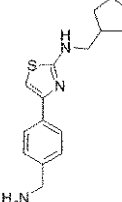
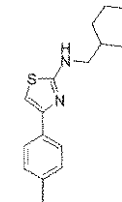
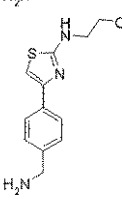
【 0334 】

#### 調製 85 から 88

調製 85 から 88 の化合物は、4 - ( 2 - アミノ - チアゾル - 4 - イル ) - ベンゾニトリル及び適当なアルデヒドを使用し、原則的に調製 84 に記載の通りに調製した。全収率及び MS ( ES + ) データは下記の表に示す。

【 0335 】

【表 1 4】

調製	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z	
8 5		4-〔2- (2, 2-ジメチルプロピルアミノ) -チアゾル-4-イル〕 -ベンジルアミン	26	276	
8 6		4- (2-シクロペンチルメチルアミノ-チアゾル-4-イル) -ベンジルアミン	18	288	10
8 7		4- (2-シクロヘキシルメチルアミノ-チアゾル-4-イル) -ベンジルアミン	38	302.3	20
8 8		4-〔2- (3, 3, 3-トリフルオロプロピルアミノ) -チアゾル-4-イル〕 -ベンジルアミン	14	302	

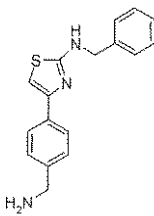
## 【 0 3 3 6 】

## 調製 8 9

調製 8 9 の化合物は、4 - シアノフェナシルプロミド及びベンジルチオウレアを使用し、原則的に調製 4 に記載の通りに調製した。全収率及びMS (ES+) データは下記の表に示す。

30

【表 1 5】

調製	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
8 9		4- (2-ベンジルアミノ-チアゾル-4-イル) -ベンジルアミン	25	296 (M+H) <sup>+</sup>

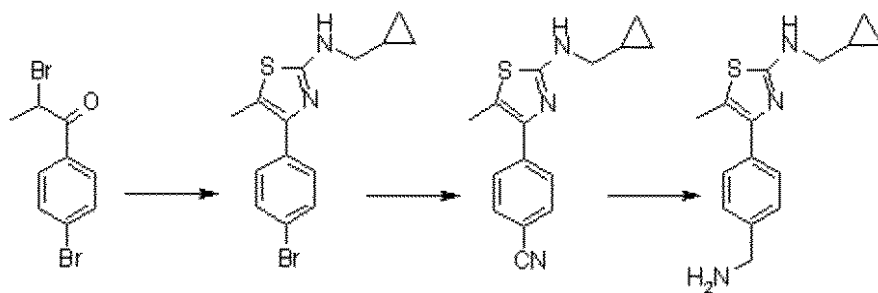
40

## 【 0 3 3 7 】

## 調製 9 0

4 - ( 2 - シクロプロピルメチルアミノ - 5 - メチル - チアゾル - 4 - イル ) - ベンジルアミン

## 【化 8 1】



10

## 【0338】

1 - ブロモ - 4 - ( 2 - シクロプロピルメチルアミノ - 5 - メチル - チアゾル - 4 - イル ) - ベンゼン : 無水エタノール ( 50 mL ) に、2 , 4 ' - ジブロモプロピオフェノン ( 2 . 92 g , 10 mmol )、シクロプロピルメチル - チオウレア ( 1 . 3 g , 10 mmol ) 及び重炭酸ナトリウム ( 840 mg , 10 mmol ) を入れてスラリーにした。この混合液を、窒素雰囲気下で、一晚還流撹拌した。室温にまで冷却し、水 ( 400 mL ) に注ぎ込み、生じたオフホワイトの固形物を濾過した。この固形物をヘキサン ( 10 mL ) で洗浄し、真空で乾燥させ、白色の固形物として目的中間体 ( 2 . 4 g , 74 % ) を得た。MS ( ES - ) m / z : 321 ( M - H ) - 。

## 【0339】

4 - ( 2 - シクロプロピルメチルアミノ - 5 - メチル - チアゾル - 4 - イル ) - ベンゾニトリル : 1 - ブロモ - 4 - ( 2 - シクロプロピルメチルアミノ - 5 - メチル - チアゾル - 4 - イル ) - ベンゼン ( 1 . 0 g , 3 . 09 mmol )、1 , 1 ' - ビス - ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ( 275 mg , 0 . 494 mmol )、シアン化亜鉛 ( 325 mg , 2 . 75 mmol ) 及びトリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 254 mg , 0 . 28 mmol ) を、DMF ( 6 mL ) に入れてスラリーにし、シールド管に入れて、一晚、110 で加熱した。この混合液を室温まで冷却し、ジクロロメタン ( 100 mL ) で希釈し、セライト ( 登録商標 ) で濾過した。真空で濃縮し、ヘキサン / EtOAc ( 30分 にわたって、19 : 1 ~ 7 : 3 のグラジエント ; 40 mL / 分 ) で溶離するシリカゲル ( 40 g ) クロマトグラフィーで粗溶液を精製し、黄色の固形物として目的中間体 ( 416 mg , 52 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 270 ( M + H ) + 。

20

30

## 【0340】

4 - ( 2 - シクロプロピルメチルアミノ - 5 - メチル - チアゾル - 4 - イル ) - ベンジルアミン : 無水THF ( 10 mL ) 中の 4 - ( 2 - シクロプロピルメチルアミノ - 5 - メチル - チアゾル - 4 - イル ) - ベンゾニトリル ( 410 mg , 1 . 52 mmol ) 溶液に、THF ( 4 . 6 mL , 4 . 6 mmol ) 中の 1 M 水酸化リチウムアルミニウムの溶液を、5分 にわたって添加した。30分間還流加熱した後、室温まで冷却し、水 ( 5 mL )、エーテル ( 50 mL )、3 N NaOH ( 5 mL )、更に水 ( 15 mL ) を液滴で添加してクエンチした。30分間激しく撹拌し、セライト ( 登録商標 ) のベッドで濾過した。ろ液を水 ( 2 x 100 mL ) とブライン ( 100 mL ) で洗浄した。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮し、黄色のオイル ( 340 mg , 82 % ) として表題の化合物を得た。この化合物は更に精製せずに使用した。MS ( ES + ) m / z : 274 ( M + H ) + 。

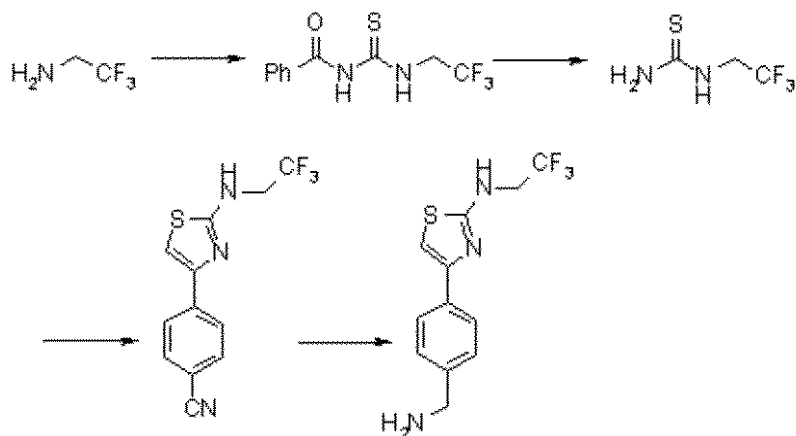
40

## 【0341】

## 調製 9 1

4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ ) - チアゾル - 4 - イル ] - ベンジルアミン

## 【化 8 2】



10

## 【0342】

1 - ベンゾイル - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - チオウレア : クロロホルム ( 20 mL ) にトリフルオロエチルアミン ( 2 . 2 g , 22 mmol ) を溶かし、この溶液をクロロホルム ( 20 mL ) とベンゾイルイソチオシアネート ( 3 . 5 g , 22 mmol ) の混合液に、室温で、添加した。この混合液を密封フラスコに入れ、室温で16時間攪拌した。真空でこの混合液を濃縮し、固形物として目的中間体 ( 5 . 5 g , 95% ) を得た。MS ( ES+ ) m / z : 263 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

## 【0343】

2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル - チオウレア : メタノール ( 180 mL ) 及び水 ( 40 mL ) 中に、1 - ベンゾイル - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - チオウレア ( 5 . 5 g , 21 . 2 mmol ) 及び炭酸カリウム ( 11 . 7 g , 84 . 7 mmol ) を入れてスラリーにした。この混合液を室温で16時間攪拌した。溶液を真空で濃縮し、ペーストにした。熱水 ( 20 mL , 60 ) で粉碎し、固形物を濾過し、水 ( 20 mL , 25 ) とヘキサン ( 過剰量 ) で洗浄した。この固形物を収集し、EtOAc中でスラリーにした後、真空で2回濃縮し、残留水を除去した。16時間、45 で真空オープンの中でこの材料を乾燥させ、オフホワイトの固形物として目的中間体 ( 2 . 2 g , 66% ) を得た。MS ( ES+ ) m / z : 159 . 1 ( M + H )<sup>+</sup>。

30

## 【0344】

4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ ) - チアゾル - 4 - イル ] - ベンゾニトリル : 無水エタノール ( 30 mL ) 中に、4 - シアノフェナシルプロミド ( 1 . 4 g , 6 . 3 mmol )、2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル - チオウレア ( 1 . 0 g , 6 . 3 mmol ) 及び重炭酸ナトリウム ( 529 mg , 6 . 3 mmol ) を入れてスラリーにした。この混合液を、窒素雰囲気下で1時間還流攪拌した。室温まで冷却し、真空で濃縮した。残渣をDCM ( 100 mL ) と水 ( 20 mL ) とで分離した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空で濃縮し、目的中間体 ( 1 . 7 g , 95% ) を得た。MS ( ES+ ) m / z : 284 ( M + H )<sup>+</sup>。

## 【0345】

4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ ) - チアゾル - 4 - イル ] - ベンジルアミン : THF ( 40 mL ) 中の4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ ) - チアゾル - 4 - イル ] - ベンゾニトリル ( 1 . 0 g , 3 . 5 mmol ) 溶液に、水酸化リチウムアルミニウム ( 402 mg , 10 . 6 mmol ) を、室温、窒素雰囲気下で、3分間にわたって少量ずつ添加した。この混合液を、55 で1時間攪拌した。この混合液を室温まで冷却し、水 ( 0 . 4 mL ) と1NのNaOH ( 0 . 4 mL ) で徐々にクエンチした。硫酸ナトリウムを添加して残留水を吸収し、セライト ( 登録商標 ) で濾過し、DCM ( 50 mL ) で洗浄した後、真空で濃縮した。SCXクロマトグラフィーで残渣を精製し、目的中間体 ( 902 mg , 90% ) を得た。MS ( ES+ ) m / z : 288 ( M + H )<sup>+</sup>。

40

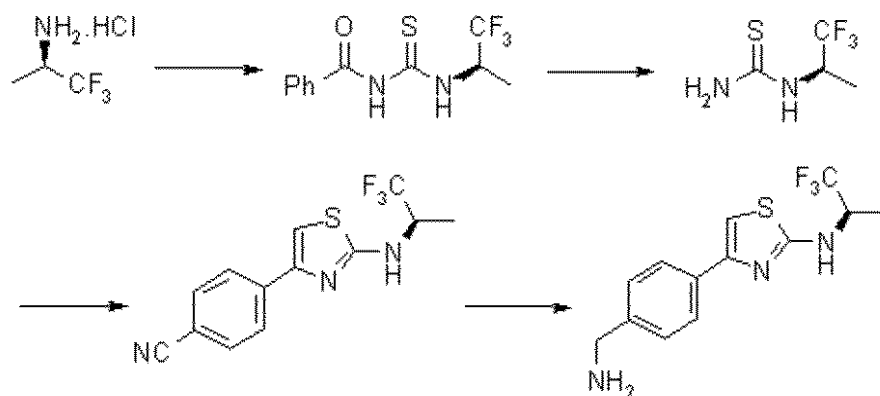
50

## 【0346】

## 調製92

(R)-4-[2-(1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-チアゾル-4-イル]-ベンジルアミン

## 【化83】



10

## 【0347】

(R)-1-ベンゾイル-3-(1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチル)-チオウレア: トリエチルアミン (3.5 mL, 25 mmol) を含んだクロロホルム (50 mL) に、(R)-1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチルアミン塩酸塩 (3.73 g, 25 mmol) を溶かす。氷水浴で0℃まで冷却し、ベンゾイルイソチオシアネート (3.35 mL, 25 mmol) を、10分間にわたって液滴で添加した。この混合物を室温にまで温め、一晩中攪拌した。真空で濃縮し、ヘキサン/EtOAc (40分にかつて19:1~4:1; 50 mL/分) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー (200 g) で精製し、淡黄色のオイルとして目的中間体 (6.2 g, 90%) を得た。

20

## 【0348】

(R)-(1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチル)-チオウレア: メタノールに、(R)-1-ベンゾイル-3-(1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチル)-チオウレア (6.2 g, 22.5 mmol) を溶かし、水 (30 mL) に炭酸カリウム (13.8 g, 100 mmol) を溶かした溶液を添加した。室温で一晩、激しく攪拌した。蒸発乾固し、熱水 (ca. 100 mL) で残渣を溶かし、生じた白色の結晶を濾過した。濾過物を0℃まで冷却した後、熱水濾過で得られた結晶を種として添加し、その結果出てきた結晶を濾過し、生じた白色の結晶を収集し、目的中間体 (2.9 g, 74%) を得た。MS (ES+) m/z: 173 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0349】

(R)-4-[2-(1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-チアゾル-4-イル]-ベンゾニトリル: 無水エタノールに、4-シアノフェナシルプロミド (1.82 g, 8.14 mmol)、(R)-(1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチル)-チオウレア (1.4 g, 8.14 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (0.68 g, 8.14 mmol) を溶かす。2時間還流加熱し、室温にまで冷却した後、2日ほど放置しておく。濾過し、生じた黄褐色の固形物として粗生成物を収集した。ヘキサン/EtOAc (30分かけて19:1~4:1, 10分かけて4:1; 40 mL/分) で溶離するシリカゲル (34 g) クロマトグラフィーで精製し、白色の固形物として目的中間体 (1.23 g, 52%) を得た。MS (ES+) m/z: 298 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0350】

(R)-4-[2-(1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-チアゾル-4-イル]-ベンジルアミン: 氷で冷却した無水THF (10 mL) 中の(R)-4-[2-(1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-チアゾル-4-イル]-ベンゾニトリル溶液に、THF (12 mL, 12 mmol) 中の1Mの水素化リチウム

50



アルミニウム溶液を液滴で添加した。1時間、還流加熱し、室温まで冷却した後、水(12 mL)、エーテル(50 mL)、1 NのNaOH(12 mL)、更に水(36 mL)を徐々に添加しクエンチした。EtOAc(50 mL)を添加し、20分間激しく攪拌した後、セライト(登録商標)のベッドで濾過した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過した後真空で濃縮し、表記の化合物(765 mg, 64%)を得た。MS(ES+) m/z : 302 (M+H)<sup>+</sup>。

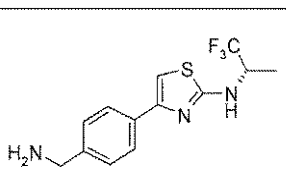
【0351】

#### 調製 9 3

調製 9 3 の化合物は、(S)-1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチルアミン塩酸塩を使用し、原則的に調製 9 2 に記載された通りに調製した。全収率及びMS(ES+)データは下記の表の通り。

【0352】

【表 1 6】

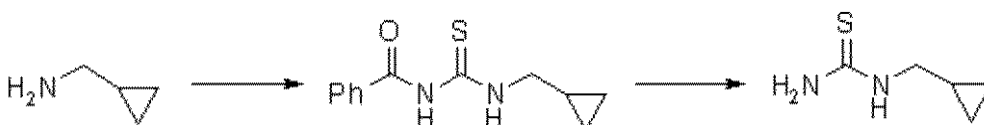
調製	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
9 3		(S)-4-[2-(1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-4-フェニル]ベンジルアミン	51	302 (M+H) <sup>+</sup>

【0353】

#### 調製 9 4

シクロプロピルメチル-チオウレア

【化 8 4】



【0354】

1-ベンゾイル-3-シクロプロピルメチル-チオウレア: イソチオシアン酸ベンゾイル(500 g, 3.06 mol)をクロロホルム(5 L)に添加し、< 5 まで冷却した。クロロホルム(500 mL)中のシクロプロピルメチルアミン溶液(230 g, 3.22 mol)を添加し、温度を20 未満に保ちながら激しく攪拌した。氷水浴から出し、この混合液を室温で一晩攪拌した。真空で混合液を濃縮し、白色の固形物として目的中間体(720 g, 100%)を得た。MS(APCI) m/z : 235 (M+H)<sup>+</sup>。

【0355】

シクロプロピルメチル-チオウレア: メタノール(6 L)に、1-ベンゾイル-3-シクロプロピルメチル-チオウレア(718 g, 3.06 mol)を添加し、溶けるまで静かに加熱した。水中(2 L)の炭酸カリウム(1.70 kg, 12.3 mol)溶液を、添加し、室温で一晩攪拌した。形成した固形物をすべて濾過し、真空で濾過液を容量の10%になるまで濃縮した。残渣を水(2 L)とEtOAc(~3.5 L)で希釈し、EtOAc(4 x 2.5 L)で水相を抽出した。1 NのNaOH水溶液(2 x 1 L)とブライン(2 L)で、有機抽出物をすべて合わせて洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で有機層を乾燥させ、濾過後、真空で濃縮した。温めたEtOAc(4 L)に残渣を入れて再び溶かし、容量が20%くらいになるまで真空で濃縮した。その後、冷たい(~5 ) EtOAc(~500 mL)ですすぎながら沈殿物を濾過した。高真空で固形物を乾燥し、オフホワイトの固形物として表記の化合物(220 g, 55%)を得た。濾過液を容量が10%くらいにな

10

20

30

40

50

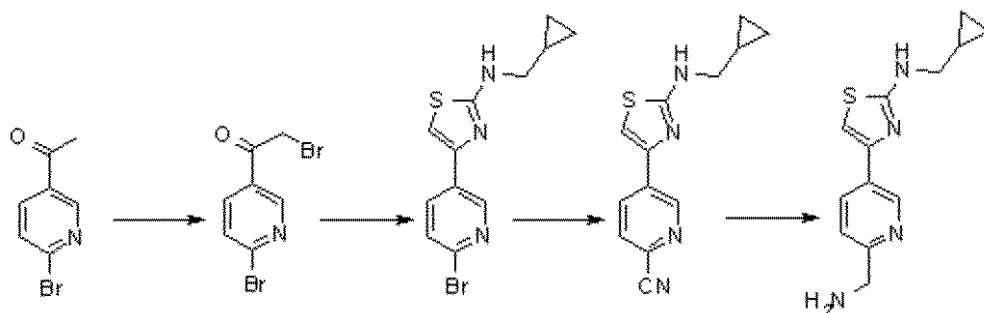
るまで真空で濃縮し、冷たいEtOAcですすぎながら沈殿物を濾過した。高真空で固形物を乾燥させ、オフホワイトの固形物とし、2次産物のシクロプロピルメチル-チオウレア(103g, 26%)を得た。全収率(323g, 81%) MS (APCI) m/z : 131 (M+H)<sup>+</sup>。

【0356】

調製95

2-アミノメチル-5-(2-シクロプロピルメチルアミノ-チアゾル-4-イル)-ピリジン

【化85】



10

【0357】

2-ブロモ-5-(2-ブロモ-アセチル)-ピリジン：室温で、THF(100mL)中の5-アセチル-2-ブロモ-ピリジン(4.0g, 20mmol)溶液に、ピリジニウムトリブロミド(7.0g, 22mmol)を添加した。窒素雰囲気下、室温で16時間、この混合液を攪拌した。飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL, pH7.8まで)で、この混合液をクエンチした。EtOAc(150mL)で、この混合液を抽出した。ブライン(50mL)で有機層を洗浄し、真空で濃縮し、暗褐色のオイルとして目的中間体(11.5g)を得た。これは更に精製しないで使用できるものである。MS (ES+) m/z : 280 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0358】

6-ブロモ-3-(2-シクロプロピルメチルアミノ-チアゾル-4-イル)-ピリジン：室温で、エタノール中(100mL)に、粗2-ブロモ-5-(2-ブロモ-アセチル)-ピリジン(11.5g, ca. 48%)、シクロプロピルメチル-チオウレア(2.2g, 16.9mmol)及び重炭酸ナトリウム(1.7g, 20mmol)を入れてスラリーにした。窒素雰囲気下で1時間、この混合液を還流攪拌した。加熱をやめた後、室温で16時間、この混合液を攪拌した。スラリーを濾過した後、エタノール(50mL)、水(2×50mL)及びヘキサン(過剰量)で、固形物を洗浄した。真空オーブンで、50℃で20時間、この固形物を乾燥させ、黄褐色の固形物として目的中間体(2回にわたって、3.2g, 61%)を得た。MS (ES+) m/z : 312 (M+2)<sup>+</sup>

30

【0359】

5-(2-シクロプロピルメチルアミノ-チアゾル-4-イル)-ピリジン-2-カルボニトリル：含水DMF(6mL)溶液中に、6-ブロモ-3-(2-シクロプロピルメチルアミノ-チアゾル-4-イル)-ピリジン(1.1g, 3.6mmol)、1,1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(320mg, 0.6mmol)、シアン化亜鉛(337mg, 2.9mmol)及びトリス(ジベンジルデンアセトン)ジパラジウム(0)(231mg, 0.25mmol)を入れてスラリーにした。この混合液をシールド管に入れて、115℃で6時間、攪拌した。混合液を室温まで冷却し、EtOAc(50mL)で希釈し、5%塩化ナトリウム水溶液(3×30mL)で洗浄した。有機層を収集し、真空で濃縮した。ヘキサン/(1%メタノールが入っているTHF)(4:1)で溶離するシリカゲル(40g)クロマトグラフィーで残渣を精製し、目的中間体(350mg, 38%)を得た。MS (ES+) m/z : 257.3 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0360】

50

2 - アミノメチル - 5 - ( 2 - シクロプロピルメチルアミノ - チアゾル - 4 - イル ) - ピリジン : THF ( 20 mL ) 中の 5 - ( 2 - シクロプロピルメチルアミノ - チアゾル - 4 - イル ) - ピリジン - 2 - カルボニトリル ( 340 mg , 1.3 mmol ) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム ( 75 mg , 2.0 mmol ) を、窒素雰囲気下、室温で、1 分間かけて少量ずつ添加した。この混合液を、室温で 10 分間、攪拌した。水 ( 0.1 mL ) と 1 N の NaOH ( 0.1 mL ) を順に添加しこの混合液をクエンチした。硫酸ナトリウムを添加して残留水分を吸収し、セライト ( 登録商標 ) で濾過し、DCM ( 30 mL ) で洗浄した後、真空で濃縮した。DCM / メタノール中の 2 M のアンモニア ( 97 : 3 ) で溶離するシリカゲル ( 12 g ) クロマトグラフィーで残渣を精製し、表記の化合物 ( 180 mg , 52% ) を得た。MS ( ES+ ) m/z : 261.3 ( M+H )<sup>+</sup>。

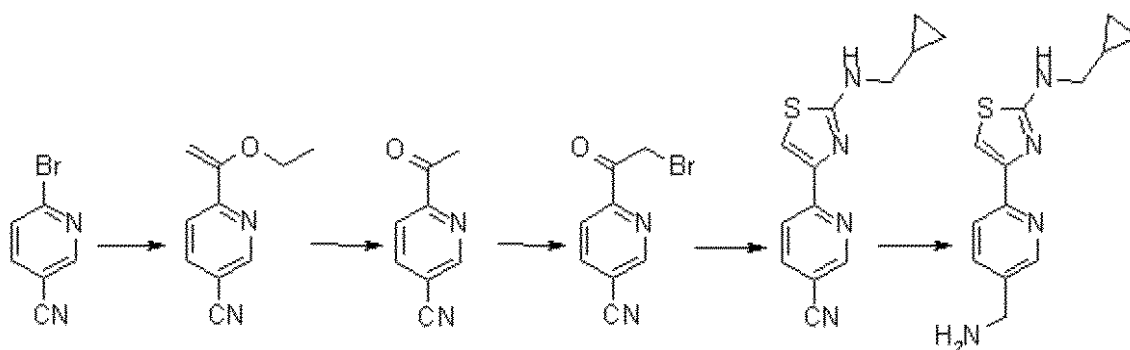
10

【 0361 】

調製 96

3 - アミノメチル - 6 - ( 2 - シクロプロピルメチルアミノ - チアゾル - 4 - イル ) - ピリジン

【 化 86 】



20

【 0362 】

6 - ( 1 - エトキシ - ビニル ) - ニコチノニトリル : 室温で、アセトニトリル ( 680 mL ) に、6 - ボロモ - ニコチノニトリル ( 8.0 g , 43.7 mmol ) , 1 - エトキシビニル - トリブチルスタナン ( 17.4 g , 48 mmol ) 及びジクロロビス ( トリフェニルホスフィン ) - パラジウム ( 1.5 g , 2.2 mmol ) を入れてスラリーにした。窒素雰囲気下で 16 時間、この混合液を還流攪拌した。この混合液を室温まで冷却し、飽和フッ化カリウム水溶液 ( 100 mL ) を添加し、30 分間攪拌した後、濾過し、EtOAc ( 200 mL ) で洗浄した。有機相を水 ( 250 mL ) で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で有機層を乾燥させ、濾過後、真空で濃縮し、目的中間体 ( 14.5 g ) を得た。これは更に精製しないで使用できるものである。MS ( ES+ ) m/z : 175 ( M+H )<sup>+</sup>。

30

【 0363 】

6 - アセチル - ニコチノニトリル : THF ( 120 mL ) と 2.5 N の塩酸 ( 40 mL ) 中に、粗 6 - ( 1 - エトキシ - ビニル ) - ニコチノニトリル ( 14.5 g , ca. 80% ) を入れて溶かす。溶液を室温で 16 時間攪拌した。この反応物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( pH が 7.5 まで ) でクエンチした。EtOAc ( 200 mL ) でこの混合物を抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。ヘキサン / EtOAc ( 9 : 1 ~ 3 : 1 のグラジエント ) で溶離するシリカゲル ( 120 g ) クロマトグラフィーで粗溶液を精製し、目的中間体 ( 4.2 g , 65% ) を得た。

40

【 0364 】

6 - ( 2 - プロモ - アセチル ) - ニコチノニトリル : 室温で、THF ( 200 mL ) 中の 6 - アセチル - ニコチノニトリル ( 4.2 g , 28.7 mmol ) 溶液に、ピリジニウムトリプロミド ( 9.2 g , 28.7 mmol ) を添加した。固形物を濾過し、最少量の THF で洗浄した。EtOAc / ヘキサンで固形物を繰り返し結晶させ、淡いオレンジ色の固形物として目的中間体 ( 5.2 g , 80% ) を得た。これは更に精製しないで使用できるものである。MS ( ES- ) m/z : 223 ( M-H ) -

50

## 【0365】

6 - [ 2 - (シクロプロピルメチルアミノ) - チアゾル - 4 - イル ] - ニコチノニトрил : 室温で、エタノール ( 135 mL ) に、粗 6 - ( 2 - ブロモ - アセチル ) - ニコチノニトрил ( 5.2 g )、シクロプロピルメチル - チオウレア ( 2.7 g, 20.8 mmol ) 及び重炭酸ナトリウム ( 1.95 g, 23.1 mmol ) を入れてスラリーにした。窒素雰囲気下で1時間、混合液を還流撹拌した。この混合液を室温まで冷却し、真空で固形物になるまで濃縮した。5 で、エタノール ( 20 mL ) と水 ( 100 mL ) により繰り返し結晶させて、黄褐色の固形物として目的中間体 ( 4.8 g, 81% ) を得た。MS ( ES+ ) m/z : 257 ( M+H )<sup>+</sup>。

## 【0366】

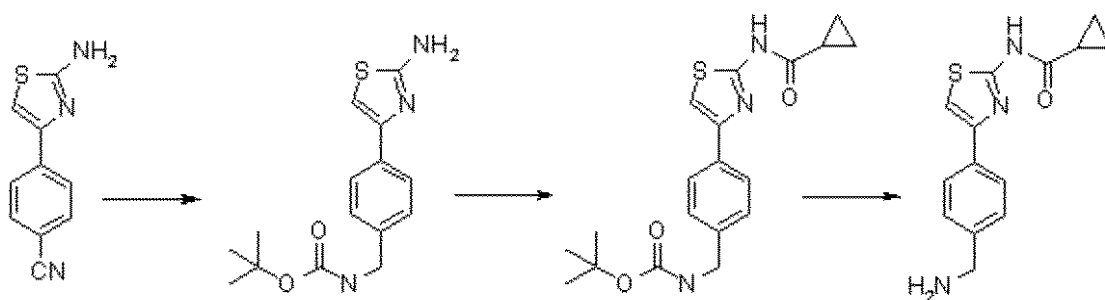
3 - アミノメチル - 6 - ( 2 - シクロプロピルメチルアミノ ) - チアゾル - 4 - イル ) - ピリジン : 6 - [ 2 - (シクロプロピルメチルアミノ) - チアゾル - 4 - イル ] - ニコチノニトрил ( 2.0 g, 7.8 mmol )、ラネーニッケル ( 2.0 mL )、及びメタノール中の2Mのアンモニア ( 200 mL ) を、窒素雰囲気下の圧力容器に添加した。水素で容器を60 psiまで加圧し、40 で6時間、この混合液を撹拌した。セライト (登録商標) でこの混合液を濾過し、オイルになるまで真空で濃縮した。EtOAc ( 300 mL ) と飽和水酸化アンモニウム ( 50 mL ) にこのオイルを溶かす。この溶液を密封フラスコに入れて、室温で20時間撹拌した。有機層を収集し、真空で濃縮した。SCXクロマトグラフィーで粗溶液を精製し、更に、DCM/メタノール中に2Mのアンモニア ( 99 : 1 ~ 85 : 15 のグラジエント ) で溶離するシリカゲル ( 150 g ) クロマトグラフィーで精製し、表記化合物 ( 1.05 g, 51% ) を得た。MS ( ES+ ) m/z : 261 ( M+H )<sup>+</sup>。

## 【0367】

## 調製 97

4 - [ ( 2 - シクロプロパンカルボニル - アミノ ) - チアゾル - 4 - イル ] - ベンジルアミン

## 【化 87】



## 【0368】

4 - ( 2 - アミノチアゾル - 4 - イル ) - N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - ベンジルアミン : 無水ジオキサン ( 150 mL ) に水素化リチウムアルミニウム ( 2.64 g, 69.7 mmol ) を入れて、室温で機械的に撹拌してできたスラリーに、ジオキサン ( 200 mL ) の中に 4 - ( 2 - アミノ - チアゾル - 4 - イル ) - ベンゾニトрил ( 4 g, 19.9 mmol ) を入れてできたスラリーを加温し、徐々に添加した。この反応混合液を4時間75 で加熱し、その後0 まで冷却した。水 ( 2.6 mL ) を液滴し、この反応混合液をクエンチした。15% NaOH水溶液 ( 2.6 mL ) と水 ( 8 mL ) を添加した。この混合液を、室温で2時間撹拌し、セライト (登録商標) でスラリーを濾過した。ジオキサン ( 500 mL ) でセライト (登録商標) のフィルターパッドを洗浄し、濾過液を濃縮した。ジオキサン ( 300 mL ) に残渣を溶かし、次にジオキサン ( 100 mL ) 中のジ - tert - ブチルジカルボネート ( 5.2 g, 23.8 mmol ) 溶液を添加した。室温で24時間撹拌し、真空で反応混合液を濃縮した。EtOAc ( 500 mL

)に残渣を溶かし、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(250 mL)で溶液を洗浄した。有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。ジクロロメタンに残渣を溶かし、シリカゲル(12 g)を添加し、混合液を濃縮して粉にした。この粉をアナロジックス(登録商標)カラム(330 g)の乾燥カラムに載せて、分取液体クロマトグラフィー(0:1~2:3 EtOAc/ヘキサン、33分間; 2:3 = EtOAc/ヘキサン、33分間; 2:3~1:0 = EtOAc/ヘキサン、33分間; 1:1 = EtOAc/DCM、99分間、35 mL/分)で溶離し、黄色の固形物として目的中間体(2.98 g, 49%)を得た。MS(ES+) m/z: 306.2 (M+H)<sup>+</sup>。

【0369】

4 - [(2 - シクロプロパンカルボニル - アミノ) - チアゾル - 4 - イル] - N - (tert - ブトキシカルボニル) - ベンジルアミン: 室温で、DCM/ジオキサン(2:1, 150 mL)に4 - (2 - アミノチアゾル - 4 - イル) - N - (tert - ブトキシカルボニル) - ベンジルアミン(2.98 g, 9.76 mmol)を混合したものに、トリエチルアミン(2.0 mL, 15 mmol)及び塩化シクロプロパンカルボニル(1.1 mL, 12 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌し、反応混合液をEtOAc(500 mL)と飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(250 mL)で分離した。有機抽出物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過した後、真空で濃縮した。残渣をDCMとシリカゲル(12 g)と合わせて、濃縮し、粉にした。この粉をアナロジックス(登録商標)カラム(330 g)の乾燥カラムに載せて、分取液体クロマトグラフィー(0:1~1:4 = EtOAc/ヘキサン、33分間; 1:4 = EtOAc/ヘキサン、33分間; 1:4~1:1 = EtOAc/ヘキサン、33分間; 1:1 = EtOAc/ヘキサン、66分間; 35 mL/分)で精製し、黄色の固形物として目的中間体(2.381 g, 65%)を得た。MS(ES+) m/z: 374.2 (M+H)<sup>+</sup>。

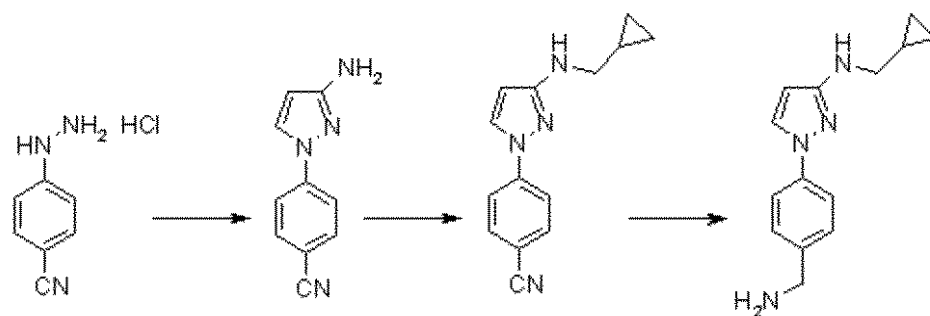
【0370】

4 - [(2 - シクロプロパンカルボニル - アミノ) - チアゾル - 4 - イル] - ベンジルアミン: 室温で、無水DCM(53 mL)中の4 - [(2 - シクロプロパンカルボニル - アミノ) - チアゾル - 4 - イル] - N - (tert - ブトキシカルボニル) - ベンジルアミン(2.381 g, 6.376 mmol)溶液に、トリフルオロ酢酸(45 mL)を添加し、一晩攪拌した。この反応混合液を真空で濃縮し、SCXカラム(20 g)で残渣を溶離した。DCMに残渣を溶かし、シリカゲル(14 g)を添加し、濃縮し、粉にした。この粉をアナロジックス(登録商標)カラム(150 g)の乾燥カラムに載せて、分取液体クロマトグラフィー(0:1~1:4 = メタノール中の2 Mのアンモニア/DCM、33分間; 1:4 = メタノール中の2 Mのアンモニア/DCM、33分間; 1:4 = メタノール中の2 Mのアンモニア/DCM、33分間; 35 mL/分)で精製し、オフホワイトの固形物として表記の化合物(1.668 g, 96%)を得た。MS(ES+) m/z: 274.1 (M+H)<sup>+</sup>。

【0371】

調製 98

4 - [3 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - ピラゾル - 1 - イル] - ベンジルアミン  
【化88】



10

20

30

40

50

## 【0372】

4 - (3 - アミノ - ピラゾル - 1 - イル) - ベンゾニトリル : *tert* - ブタノール (60 mL) に 4 - シアノフェニルヒドラジン塩酸塩 (5 g, 29.58 mmol) を懸濁した。メトキシアクリロニトリル (2.458 g, 29.58 mmol) 及びカリウム *tert* - ブトキシド (3.975 g, 35.49 mmol) を添加し、この混合液を一晩 90 で加熱した。真空で濃縮し、残渣を EtOAc と水で分離した。10% 塩酸で有機相を抽出した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で水相を中和し、EtOAc で 2 回抽出した。有機抽出物を合わせて MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過後、真空で濃縮し、固形物を得た。この固形物はエーテル/ヘキサンで洗浄した。濾過し、真空で乾燥し、目的中間体を得た。

## 【0373】

4 - [3 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - ピラゾル - 1 - イル] - ベンゾニトリル : 1, 2 - ジクロロエタン (12 mL) に、4 - (3 - アミノ - ピラゾル - 1 - イル) - ベンゾニトリル (200 mg) を溶かす。酢酸 (0.36 mL) とシクロプロパンカルボキシアルデヒド (0.08 mL, 1.06 mmol) を添加し、窒素雰囲気下、室温で 40 分間、この混合液を撹拌した。トリアセトキシボロハイドライドナトリウム (674 mg, 3.18 mmol) を添加し、室温で 3 時間撹拌した。この反応液を水でクエンチした。EtOAc でこの混合液を 3 回抽出した。有機抽出物を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過後、真空で濃縮し、目的中間体 (136 mg, 54%) を得た。それは更に精製しないで使用できるものである。

## 【0374】

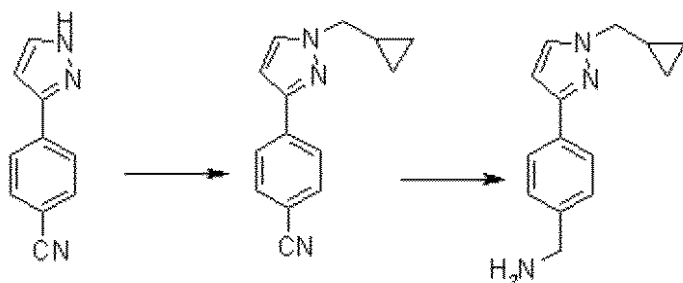
4 - [3 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - ピラゾル - 1 - イル] - ベンジルアミン : 窒素雰囲気下、室温で、THF (10 mL) 中の 4 - [3 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - ピラゾル - 1 - イル] - ベンゾニトリル (136 mg, 0.57 mmol) 溶液に、THF (1.4 mL, 1.4 mmol) 中の 1 M の水素化リチウムアルミニウム溶液を添加した。混合液を 60 で 1 時間撹拌した。混合液を室温まで冷却し、水と 1 N の NaOH、更に水を追加し、徐々にクエンチした。EtOAc で希釈し、20 分間激しく撹拌し、セライト (登録商標) で濾過した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で有機相を乾燥させ、濾過した後、真空で濃縮した。SCX クロマトグラフィーで残渣を精製し、目的中間体 (130 mg, 94%) を得た。さらなる精製をせずに使用した。MS (ES+) m/z : 243 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0375】

## 調製 99

4 - (1 - シクロプロピルメチル - 1H - ピラゾル - 3 - イル) - ベンジルアミン

## 【化 89】



## 【0376】

4 - (1 - シクロプロピルメチル - 1H - ピラゾル - 3 - イル) - ベンゾニトリル : 窒素雰囲気下で、DMF (5 mL) 中の 4 - (1H - ピラゾル - 3 - イル) - ベンゾニトリル (300 mg, 1.77 mmol) 溶液に、水酸化ナトリウム (64 mg, 2.65 mmol) を添加した。この混合液を 0 で 15 分間撹拌し、(プロモメチル)シクロプロパン (206 μl, 2.12 mmol) を添加した。混合液を 0 で 5 分間、更に室温で一晩撹拌した。この反応混合液を水でクエンチし、EtOAc で 2 回抽出した。この有機抽

出物を合わせてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc(75:25)で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで粗溶液を精製し、目的中間体(256mg, 65%)を得た。

【0377】

4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピラゾル-3-イル)-ベンジルアミン:メタノール(48mL)中の4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピラゾル-3-イル)-ベンゾニトリル(256mg, 1.15mmol)溶液に、濃縮塩酸を5滴添加し、10分間窒素で泡立てる。10%Pd/C(デグサ社製, 48mg)を添加し、大気圧で一晩、この混合液に水素添加した。混合液をセライト(登録商標)で濾過し、真空で濃縮した。飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を添加し、AcOEtで2回抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過後、真空で濃縮し、黄色のオイルとして表記の化合物(207mg, 80%)を得た。MS(ES+)m/z: 228(M+H)<sup>+</sup>。

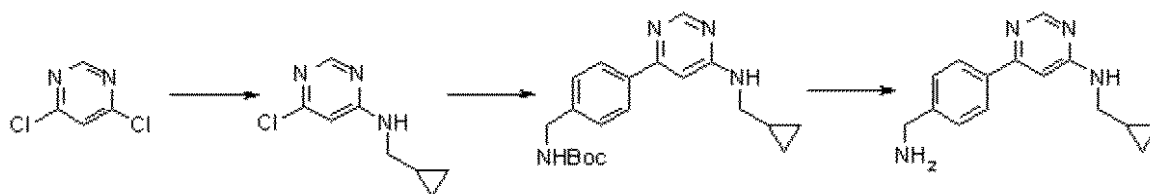
10

【0378】

調製100

4-[6-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-4-イル]-ベンジルアミン

【化90】



20

【0379】

6-クロロ-4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン:4,6-ジクロロピリミジン(540mg, 3.6mmol)、シクロプロピルメチルアミン(280μL, 3.24mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(1.25mL, 7.2mmol)をイソ-プロパノール(3mL)に入れて、マイクロ波反応装置でスラリーにした。マイクロ波(300ワット)で40分間、140℃で照射した。室温にまで冷却し、真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc(30分、9:1~3:1; 40mL/分)で溶離するシリカゲル(40g)クロマトグラフィーで精製し、オフホワイトの固形物として目的中間体(567mg, 86%)を得た。MS(ES+)m/z: 184(M+H)<sup>+</sup>。

30

【0380】

4-[6-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-4-イル]-N-(tert-ブトキシカルボニル)-ベンジルアミン:6-クロロ-4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン(560mg, 3mmol)、[4-(N-tert-ブトキシカルボニル-アミノメチル)フェニル]ボロン酸(1.1g, 4mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(190mg, 0.15mmol)をトルエン(4mL)に入れて、マイクロ波反応装置でスラリーにした。エタノール(1mL)、次に水(300μL)に溶かした炭酸カリウム(0.9g, 6mmol)を添加した。マイクロ波で(300W)で、60分間、120℃で照射した。室温まで冷却し、反応混合液を1N NaOH(250mL)に注ぎ込み、DCM(3x100mL)で抽出した。有機抽出物を合わせてブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過後、真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc(45分、4:1~2:3; 40mL/分)で溶離するシリカゲル(40g)クロマトグラフィーで精製し、黄色の固形物である目的中間体(450mg, 38%)を得た。MS(ES+)m/z: 355(M+H)<sup>+</sup>。

40

【0381】

4-[6-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-4-イル]-ベンジルアミン:DCM(5mL)に、4-[6-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-

50

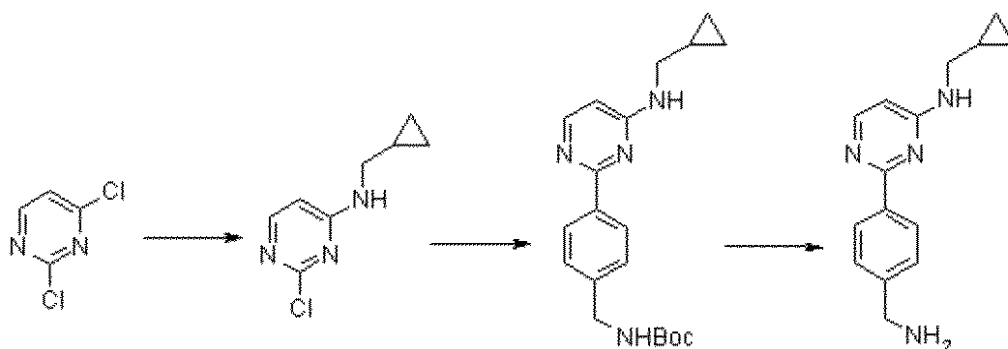
4 - イル] - N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - ベンジルアミン ( 450 mg , 1 . 2 mmol ) を溶かす。トリフルオロ酢酸 ( 3 mL ) を添加し、窒素雰囲気下で3時間攪拌した。真空で濃縮し、SCXクロマトグラフィー ( 5 g ) で粗溶液を精製し、更に精製しないで使用できる表記の化合物 ( 305 mg , 93% ) を得た。MS ( ES+ ) m / z : 255 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0382 】

調製 101

4 - [ 4 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジルアミン

【 化 91 】



【 0383 】

2 - クロロ - 4 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - ピリミジン : 2 , 4 - ジクロロピリミジン ( 0 . 5 g , 3 . 36 mmol )、シクロプロピルメチルアミン ( 275  $\mu$ L , 3 . 18 mmol )、及びジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 17 mL , 6 . 72 mmol ) をイソ - プロパノール ( 2 mL ) に入れて、マイクロ波反応装置でスラリーにした。マイクロ波 ( 300 W ) で、15分間、130 で照射した。室温まで冷却し、真空で濃縮した。ヘキサン / EtOAc ( 45分、4 : 1 ~ 1 : 3 ; 40 mL / 分 ) で溶離するシリカゲル ( 40 g ) クロマトグラフィーで精製し、無色のオイルとして目的中間体 ( 374 mg , 65% ) を得た。

【 0384 】

4 - [ 4 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - ベンジルアミン : 2 - クロロ - 4 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - ピリミジン ( 370 mg , 2 mmol )、[ 4 - ( N - tert - ブトキシカルボニル - アミノメチル ) フェニル ] ボロン酸 ( 710 mg , 2 . 83 mmol )、及びテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 116 mg , 0 . 10 mmol ) をトルエン ( 3 mL ) に入れて、スラリーにした。エタノール ( 0 . 5 mL )、次に水 ( 300  $\mu$ L ) に溶かした炭酸カリウム ( 550 mg , 4 mmol ) を添加した。マイクロ波 ( 300 W ) で、90分間、120 で照射した。室温まで冷却し、1 N の NaOH ( 25 mL ) を含んだ水 ( 100 mL ) に反応混合液を注ぎ入れ、DCM ( 3 x 50 mL ) で抽出した。有機抽出物を合わせてブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過後真空で濃縮した。ヘキサン / EtOAc ( 45分、4 : 1 ~ 1 : 4 ; 40 mL / 分 ) で溶離するシリカゲル ( 40 g ) クロマトグラフィーで精製し、黄色の固形物として目的中間体 ( 105 mg , 20% ) を得た。MS ( ES+ ) m / z : 355 ( M + H )<sup>+</sup>。更に、未反応の2 - クロロ - 4 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - ピリミジン ( 100 mg ) を回収した。

【 0385 】

4 - [ 4 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジルアミン : トリフルオロ酢酸 ( 2 mL ) を含んだ DCM ( 3 mL ) に、4 - [ 4 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - ベンジルアミン ( 100 mg , 0 . 28 mmol ) を溶かす。窒素雰囲気下で3時間

10

20

30

40

50



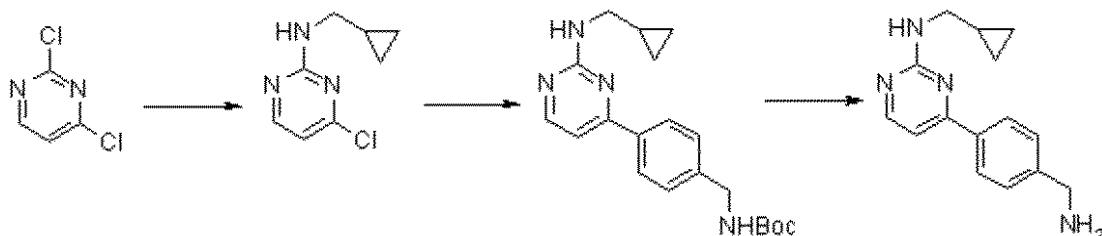
攪拌した。真空で濃縮し、粗溶液をSCXクロマトグラフィー(5g)で精製し、さらなる精製なしで使用できる表記の化合物(68.5mg, 90%)を得た。MS(ES+) m/z: 255 (M+H)<sup>+</sup>。

【0386】

調製102

4-[2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-4-イル]-ベンジルアミン

【化92】



10

【0387】

4-クロロ-2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン: 2,4-ジクロロピリミジン(1.0g, 6.7mmol)、シクロプロピルメチルアミン(550μL, 6.0mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(2.35mL, 13.4mmol)をトルエン(3mL)に入れて、マイクロ波反応装置でスラリーにした。マイクロ波(300W)で、30分間、120で照射した。室温まで冷却し、真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc(30分、4:1~3:7; 40mL/分)で溶離するシリカゲル(40g)クロマトグラフィーで精製し、無色のオイルとして目的中間体(157.5mg, 15%)を得た。

20

【0388】

4-[2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-4-イル]-N-(tert-ブトキシカルボニル)-ベンジルアミン: 4-クロロ-2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン(155mg, 0.62mmol)、[4-(N-tert-ブトキシカルボニル-アミノメチル)フェニル]ボロン酸(160mg, 0.86mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(36mg, 0.031mmol)をトルエン(3mL)に入れて、スラリーにした。エタノール(0.5mL)を添加し、次いで水(300μL)に溶かした炭酸カリウム(175mg, 1.24mmol)を添加した。マイクロ波(300W)で、60分間、120で照射した。室温まで冷却し、1NのNaOH(25mL)を含んだ水(100mL)に反応混合液を注ぎ入れ、DCM(3x50mL)で抽出した。有機抽出物を合わせてブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過後真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc(30分、4:1~3:7; 40mL/分)で溶離するシリカゲル(12g)クロマトグラフィーで精製し、淡黄色の固形物として目的中間体(200mg, 90%)を得た。MS(ES+) m/z: 355 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0389】

4-[2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-4-イル]-ベンジルアミン: DCM(3mL)に、4-[2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-4-イル]-N-(tert-ブトキシカルボニル)-ベンジルアミン(195mg, 0.55mmol)を溶かし、トリフルオロ酢酸(1.5mL)を添加した。室温で3時間攪拌した。真空で濃縮し、粗溶液をSCXクロマトグラフィー(5g)で精製し、さらなる精製なしで使用できる表記の化合物(140mg, 93%)を得た。MS(ES+) m/z: 255 (M+H)<sup>+</sup>。

40

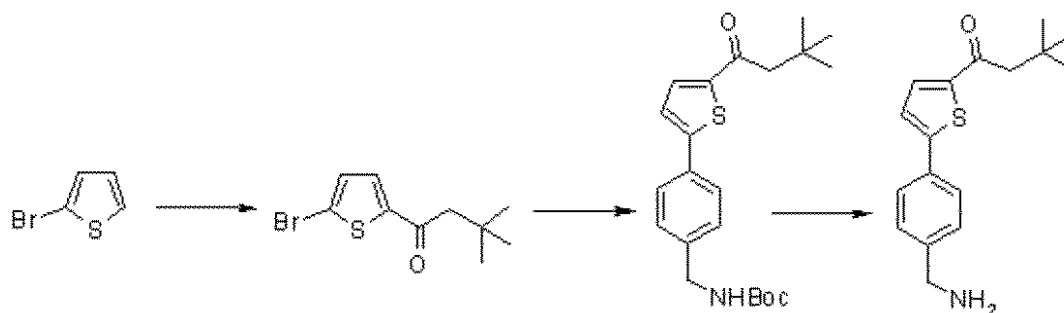
【0390】

調製103

4-[5-(3,3-ジメチルブチリル)チオフェン-2-イル]-ベンジルアミン

50

## 【化93】



10

## 【0391】

2 - プロモ - 5 - ( 3 , 3 - ジメチルブチリル ) - チオフェン : ニトロメタン ( 15 mL ) に、5 - プロモチオフェン ( 1 g , 6 . 1 mmol )、3 , 3 - 塩化ジメチルブチリル ( 1 . 3 mL , 9 . 1 mmol ) 及びトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム ( 11 l ) ( 378 mg , 0 . 6 mmol ) を入れた混合液を、室温で一晩攪拌した。水、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、更に水で順にこの混合液を洗浄した。クロロホルムで抽出し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過後、真空で濃縮した。ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーでこの粗溶液を精製し、目的中間体 ( 1 . 3 g , 80% ) を得た。

## 【0392】

N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - [ 5 - ( 3 , 3 - ジメチルブチリル ) チオフェン - 2 - イル ] - ベンジルアミン : ジオキサン ( 7 mL ) 中の 2 - プロモ - 5 - ( 3 , 3 - ジメチルブチリル ) - チオフェン ( 187 mg , 0 . 7 mmol ) 溶液に、2 M の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 ( 0 . 9 mL )、[ 4 - ( N - tert - ブトキシカルボニル - アミノメチル ) フェニル ] ボロン酸 ( 216 mg , 0 . 8 mmol ) 及びテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) - パラジウム ( 0 ) ( 41 mg , 0 . 03 mmol ) を混ぜた溶液を添加した。この混合液を一晩 90 ° で加熱した。室温で冷却し、水を添加し、EtOAc で抽出した。 $\text{MgSO}_4$  で有機相を乾燥させ、濾過後、真空で濃縮した。ヘキサン / EtOAc ( 4 : 1 ) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーでこの粗溶液を精製し、目的中間体 ( 174 mg , 63% ) を得た。

20

## 【0393】

4 - [ 5 - ( 3 , 3 - ジメチルブチリル ) チオフェン - 2 - イル ] - ベンジルアミン : 無水ジクロロメタン ( 0 . 3 mL ) 中の N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - [ 5 - ( 3 , 3 - ジメチルブチリル ) チオフェン - 2 - イル ] - ベンジルアミン ( 174 mg , 0 . 4 mmol ) 溶液に、ジオキサン ( 1 . 7 mL , 6 . 7 mmol ) 中の 4 M の塩化水素溶液を添加し、室温で 2 時間攪拌した。真空で濃縮し、粗溶液を SCX クロマトグラフィーで精製し、表記の化合物 ( 128 mg , 99% ) を得た。MS ( ES+ ) m/z : 288 ( M + H )<sup>+</sup>。

30

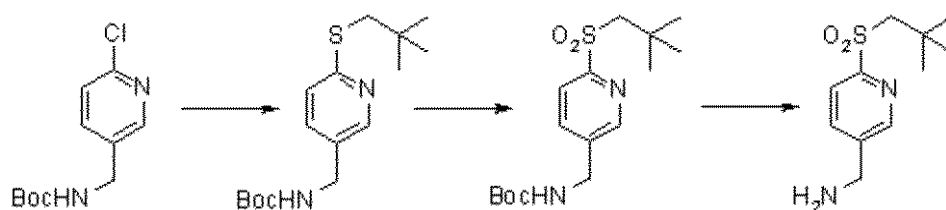
## 【0394】

## 調製 104

3 - アミノメチル - 6 - [ ( 2 , 2 - ジメチルプロパン ) スルフォニル ] - ピリジン

40

## 【化94】



## 【0395】

N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 3 - アミノメチル - 6 - [ ( 2 , 2 - ジメチル

50

プロパン)チオ] - ピリジン : DMF (50 mL) に水酸化ナトリウム (590 mg, 15.5 mmol, ミネラルオイル中60%) を添加し、0 °C まで冷却した。2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - チオール (966 mg, 9.27 mmol) を添加し、0 °C で1時間、この混合液を撹拌した。この混合液に、3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - 6 - クロロピリジン (1.5 g, 6.18 mmol) を添加し、一晩70 °C で加熱した。混合液を室温にまで冷却し、慎重に水 (50 mL) で希釈した。混合液を EtOAc (5 × 25 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせて、水 (3 × 20 mL) とブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過後、真空中で濃縮した。ヘキサン / EtOAc (1時間にわたって1 : 0 ~ 1 : 1, 80 mL / 分) で溶離するシリカゲル (120 g) クロマトグラフィーで、この残渣を精製し、淡黄色のオイルとして目的中間体 (915 mg, 48%) を得る MS (APCI) m/z : 211 (M - C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> + H)<sup>+</sup>

10

【0396】

N - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アミノメチル - 6 - [(2, 2 - ジメチルプロパン)スルフォニル] - ピリジン : DCM (25 mL) に3 - クロロ過安息香酸 (1.83 g, ~70%, 7.44 mmol) を添加し、0 °C まで冷却した。温度を10 °C 未満に維持しながら、DCM (10 mL) 中の N - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アミノメチル - 6 - [(2, 2 - ジメチルプロパン)チオ] - ピリジン (924 mg, 2.98 mmol) 溶液を徐々に添加した。この混合液が室温になったら、3時間撹拌した。混合液を3NのNaOH水溶液 (3 × 25 mL)、水 (25 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過後、真空中で濃縮した。DCM / (クロロホルム : メタノール : 濃縮 NH<sub>4</sub>OH) (1.5時間、1 : 1、80 mL / 分) で溶離するシリカゲル (120 g) クロマトグラフィーでこの粗溶液を精製し、淡黄色のオイルとして目的中間体 (961 mg, 94%) を得る MS (APCI) m/z : 243 (M - C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> + H)<sup>+</sup>

20

【0397】

3 - アミノメチル - 6 - [(2, 2 - ジメチルプロパン)スルフォニル] - ピリジン : メタノール (25 mL) に、N - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アミノメチル - 6 - [(2, 2 - ジメチルプロパン)スルフォニル] - ピリジン (1.13 g, 3.21 mmol) を添加し、0 °C まで冷却した。この混合液に無水塩化水素ガスを入れて飽和するまで泡立て、1時間撹拌した。この混合液を真空中で濃縮した。DCM / (クロロホルム : メタノール : 濃縮 NH<sub>4</sub>OH) (30分、1 : 3、80 mL / 分) で溶離するシリカゲル (45 g) クロマトグラフィーでこの残渣を精製し、淡黄色のオイルとして目的中間体 (344 mg, 42%) を得た。MS (APCI) m/z : 243 (M + H)<sup>+</sup>。

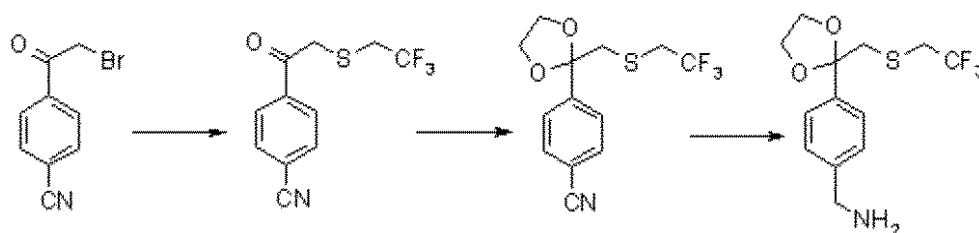
30

【0398】

調製 105

4 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルチオ) - 1, 1 - (エチレンジオキシ) エチル] - ベンジルアミン

【化95】



40

【0399】

4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルチオメチルカルボニル) - ベンゾニトリル : 窒素雰囲気下0 °C で、無水THF (28 mL) に2, 2, 2 - トリフルオロエタンチオール (1.5 mL, 17.2 mmol) を入れた溶液に、水酸化ナトリウム (629 mg, 15

50

. 7 mmol) を添加し、15 分間攪拌した。次に、4 - シアノフェナシルブロミド (3.2 g, 14.3 mmol) を添加し、室温で一晩攪拌した。水でクエンチし、EtOAc で抽出した。MgSO<sub>4</sub> で有機抽出物を合わせて乾燥させ、濾過後、真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (7:3) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーでこの粗溶液を精製し、目的中間体 (3.1 mg, 84%) を得た。

【0400】

4 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルチオ) - 1, 1 - (エチレンジオキシ) エチル] - ベンゾニトリル: 無水トルエン (15 mL) 中の、4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルチオメチルカルボニル) - ベンゾニトリル (770 mg, 2.9 mmol) 溶液に、エチレングリコール (0.33 mL, 5.9 mmol) 及び p - トルエンスルホン酸 (564 mg, 2.9 mmol) を添加し、ディーン・スターク装置で還流させた。室温まで冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液とブラインで洗浄した。有機抽出物を合わせて MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過後、真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (4:1) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーでこの粗溶液を精製し、目的中間体 (459 mg, 51%) を得た。

10

【0401】

4 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルチオ) - 1, 1 - (エチレンジオキシ) エチル] - ベンジルアミン: 窒素雰囲気下、無水 THF (8 mL) 中の 4 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルチオ) - 1, 1 - (エチレンジオキシ) エチル] - ベンゾニトリル (248 mg, 0.8 mmol) 溶液に、ボラン - テトラヒドフラン錯体 (9.8 mL, 9.8 mmol) を添加し、3 時間 60 °C で加熱した。室温にまで冷却し、メタノールの液滴でクエンチした。真空で濃縮し、SCX クロマトグラフィーで精製し、表記の化合物 (250 mg, 99%) を得た。MS (ES+) m/z: 308 (M+H)<sup>+</sup>。

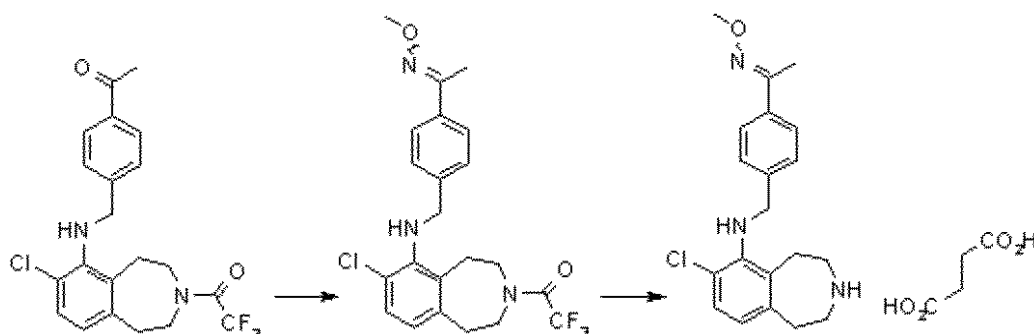
20

【0402】

実施例 1

7 - クロロ - 6 - [4 - (1 - メトキシミノ - エチル) - ベンジルアミノ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン コハク酸

【化 96】



30

【0403】

エタノール (10 mL) 中の 6 - (4 - アセチル - ベンジルアミノ) - 7 - クロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (50 mg, 0.12 mmol) 溶液に、O - メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (10 mg, 0.12 mmol) 及びピリジン (0.02 mL, 0.24 mmol) を添加した。1.5 時間、この混合液を還流加熱した。真空で溶媒を除去し、残渣を DCM と 0.1 N の HCl 水溶液で分離した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過後、真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (30分、95:5 ~ 1:1 のグラジエント) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。真空で濃縮し、無色のオイルとし、7 - クロロ - 6 - [4 - (1 - メトキシミノ - エチル) - ベンジルアミノ] - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (45 mg, 83%) を得た。MS (ES+) m/z: 454 (M+H)<sup>+</sup>。

40

50

## 【0404】

一般手順2-1と同様な方法で、7-クロロ-6-[4-(1-メトキシミノ-エチル)-ベンジルアミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(45mg, 0.099mmol)を使用し、さらなる精製を必要としない、無色のオイルとしての7-クロロ-6-[4-(1-メトキシミノエチル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(30mg, 85%)を得た。

## 【0405】

一般手順3-1と同様な方法で、7-クロロ-6-[4-(1-メトキシミノエチル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(30mg, 0.084mmol)を使用し、白色の固形物としてのE-とZ-異性体の混合物である表記の化合物(35.7mg, 89%)を得た。MS(ES+)m/z: 358(M+H)<sup>+</sup>。

10

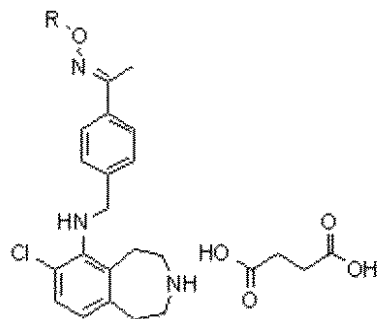
## 【0406】

## 実施例2及び3

実施例2及び3は、原則的には例1の記載の通りに、6-(4-アセチル-ベンジルアミノ)-7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン及び適切なO-アルキルヒドロキシルアミン塩酸塩を使用し、調製した。全収率及びMS(ES+)データは下記の表の通り。

## 【化97】

20



## 【0407】

30

## 【表17】

実施例	R	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
2	エチル	7-クロロ-6-[4-(1-エトキシミノ-エチル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン スクシネート	55	372 (M+H) <sup>+</sup>
3	イソブチル	7-クロロ-6-[4-(1-イソブトキシミノ-エチル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン スクシネート	45	400 (M+H) <sup>+</sup>

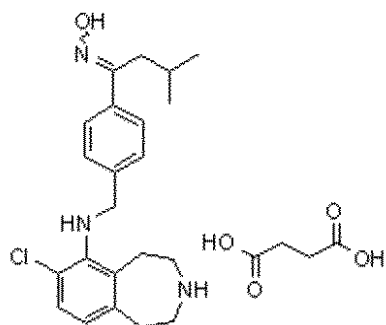
40

## 【0408】

## 実施例4

7-クロロ-6-[4-(1-ヒドロキシミノ-3-メチル-ブチル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン コハク酸

## 【化 9 8】



10

## 【0409】

エタノール中 (1 mL) の 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 3 - メチル - ブチリル ) - ベンジルアミノ ] - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 42 mg , 0 . 091 mmol ) 溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 6 . 3 mg , 0 . 091 mmol ) 及びピリジン ( 15  $\mu$ L , 0 . 182 mmol ) を添加した。18時間、この混合液を還流加熱した。真空で溶媒を除去し、残渣をDCMと0.1NのHCl水溶液で分離した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過後、真空で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (30分、95:5~1:1のグラジエント) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。真空で濃縮し、オフホワイトの固形物とし、7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 1 - ヒドロキシイミノ - 3 - メチル - ブチル ) - ベンジルアミノ ] - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 19 . 1 mg , 44% ) を得た。

20

## 【0410】

一般手順2-1と同様な方法で、7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 1 - ヒドロキシイミノ - 3 - メチル - ブチル ) - ベンジルアミノ ] - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 45 mg , 0 . 099 mmol ) を使用し、無色のオイルとして7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 1 - ヒドロキシイミノ - 3 - メチル - ブチル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 14 . 5 mg , 42% ) を得た。

## 【0411】

一般手順3-1と同様な方法で、7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 1 - ヒドロキシイミノ - 3 - メチル - ブチル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 14 . 5 mg , 0 . 084 mmol ) を使用し、オフホワイトの固形物としてのE - とZ - 異性体の混合物である表記の化合物 ( 15 mg , 90% ) を得た。MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z : 386 ( M + H )<sup>+</sup>。

30

## 【0412】

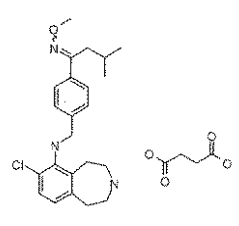
実施例 5

実施例5は、7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 3 - メチル - ブチリル ) - ベンジルアミノ ] - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン及びO - メチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて、本質的に実施例4に記載されるようにして調製することができる。実施例5はE - 及びZ - 異性体の混合物として得られた。

40

## 【0413】

【表 18】

実施例	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
5		7-クロロ-6-[4-(1-メトキシイミノ-3-メチルブチル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン スクシネート	44	400 (M+H) <sup>+</sup>

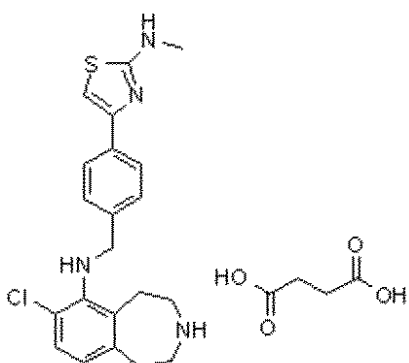
10

## 【0414】

## 実施例 6

7-クロロ-6-[4-(2-メチルアミノ-チアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン コハク酸塩

## 【化99】



20

## 【0415】

一般手順 1 - 3 と同様の方法を使用し、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (0.48 g, 1.14 mmol) 及び 4-(2-メチルアミノ-チアゾール-4-イル)-ベンジルアミン (0.4 g, 1.8 mmol) を用いて、オフホワイトの固体として 7-クロロ-6-[4-(2-メチルアミノ-チアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (0.12 g, 21%) を得た。MS (ES+) m/z : 495 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0416】

一般手順 2 - 1 と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-[4-(2-メチルアミノ-チアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (112 mg, 0.227 mmol) を脱保護することにより、オフホワイトの泡状物として 7-クロロ-6-[4-(2-メチルアミノ-チアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (70 mg, 78%) を得た。

40

## 【0417】

一般手順 3 - 1 と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-[4-(2-メチルアミノ-チアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (69 mg, 0.17 mmol) を用いて、オフホワイトの泡状物として表題化合物 (76.6 mg, 85%) を得た。MS (ES+) m/z : 399 (M+H)<sup>+</sup>。

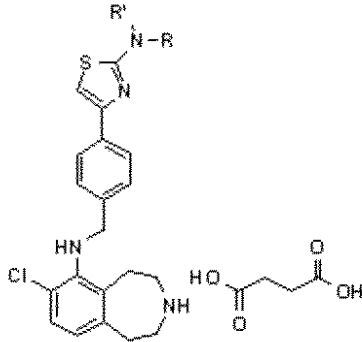
## 【0418】

50

## 実施例 7 - 1 2

実施例 7 から 1 2 は、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン及び適当に置換されているベンジルアミンを用いて、本質的に実施例 6 に記載されるようにして調製できる。実施例 1 1 - 1 2 については、一般手順 2 - 2 と同様の方法を用いて、遊離塩基を得るための脱保護を行った。全体の収量及び MS ( ES + ) データを以下の表に示す。

## 【化 1 0 0】



10

## 【 0 4 1 9】

## 【表 1 9】

実施例	R, R'	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
7	エチル, H	7-クロロ-6-[4-(2-エチルアミノ-チアゾル-4-イル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン スクシネート	16	413 (M+H) <sup>+</sup>
8	イソプロピル, H	7-クロロ-6-[4-(2-イソプロピルアミノ-チアゾル-4-イル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン スクシネート	48	427 (M+H) <sup>+</sup>
9	n-プロピル, H	7-クロロ-6-[4-(2-n-プロピルアミノ-チアゾル-4-イル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン スクシネート	64	427 (M+H) <sup>+</sup>

20

30

40



10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	7-クロロ-6-[4-(2-ピペリジン-1-イル-チアゾル-4-イル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンスクシネート	77	453 (M+H) <sup>+</sup>
11	シクロプロピルメチル, H	7-クロロ-6-[4-(2-シクロプロピルメチルアミノ-チアゾル-4-イル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンスクシネート	82	439 (M+H) <sup>+</sup>
12	イソブチル, H	7-クロロ-6-[4-(2-イソブチルアミノ-チアゾル-4-イル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンスクシネート	36	441 (M+H) <sup>+</sup>

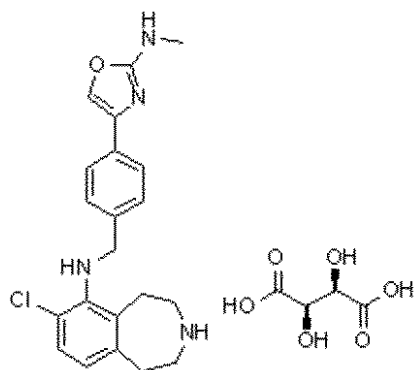
10

20

## 【0420】

## 実施例13

7-クロロ-6-[4-(2-メチルアミノ-オキサゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸塩【化101】



30

## 【0421】

4-(2-メチルアミノ-オキサゾール-4-イル)-ベンジルアミン塩酸塩(485 mg, 1.8 mmol)を含むトルエン(10 mL)及びDMF(1 mL)を、90 °Cにて、窒素雰囲気下でスラリー状にした。脱気し、真空下に置き、次に、窒素で3回パーズした。7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(0.5 g, 1.17 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(161 mg, 0.18 mmol)、BINAP(219 mg, 0.35 mmol)及び炭酸セシウム(1.6 g, 4.9 mmol)をスラリーに90 °Cにて添加した。得られた混合物を、95 °Cにて16時間、密封されたフラスコ中で撹拌した。反応物を室温にて冷却し、EtOAc(100 mL)を用いて希釈し、Celite(登録商標)を用いて濾過し、油状物になるまで減圧下で濃縮した。ヘキサン/THF(40:1~4:1の勾配)

40

50

を用いたシリカゲル（10 g，プレパックカートリッジ）溶出でのクロマトグラフィーに続いて、DCM及びDCM/メタノール中2 Mアンモニア（1：1，50 mL）を用いたSCXクロマトグラフィー（10 g）によって精製することにより、7-クロロ-6-[4-(2-メチルアミノ-オキサゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン（110 mg，20%）を得た。MS（ES+）m/z：479.2（M+H）<sup>+</sup>。

#### 【0422】

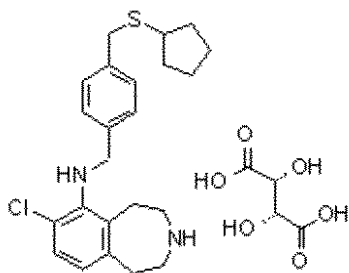
一般手順2-2と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-[4-(2-メチルアミノ-オキサゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを脱保護した。DCM/メタノール中の2 Mアンモニア（1：0～30：1の勾配）を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7-クロロ-6-[4-(2-メチルアミノ-オキサゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを得た。7-クロロ-6-[4-(2-メチルアミノ-オキサゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン（27 mg，0.07 mmol）及び(L)-酒石酸（11 mg）をメタノール中に溶解させた。油状物になるまで減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルを用いて油状物を粉碎し、減圧下で溶媒を除去することにより、固体として表題化合物（30 mg，24%）を得た。MS（ES+）m/z：383.1（M+H）<sup>+</sup>。

#### 【0423】

##### 実施例14

7-クロロ-6-[4-(シクロペンチルチオメチル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸塩

#### 【化102】



#### 【0424】

一般手順1-2と同様の方法を使用し、トルエン（10 mL）中で、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン（0.4 g，0.94 mmol）を4-(シクロペンチルチオメチル)-ベンジルアミン（229 mg，1.03 mmol）とカップリングさせた。イソヘキサン/EtOAc（1：0～4：1の勾配）を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって粗混合物を精製することにより、7-クロロ-6-[4-(シクロペンチルチオメチル)-ベンジルアミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン（190 mg，41%）を得た。MS（ES+）m/z：498（M+H）<sup>+</sup>。

#### 【0425】

一般手順2-1と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-[4-(シクロペンチルチオメチル)-ベンジルアミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン（190 mg，0.38 mmol）を脱保護した。メタノール及びメタノール中3 Nアンモニアを用いて溶出させるSCXクロ

マトグラフィーによって精製することにより、7-クロロ-6-[4-(シクロペンチルチオ-メチル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(142mg)を得た。一般手順3-2と同様の方法を使用し、表題化合物(195.4mg, 2工程合わせて93%)を得た。MS(ES+)m/z: 402(M+H)<sup>+</sup>。

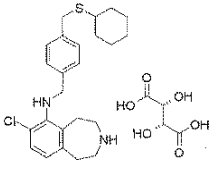
【0426】

#### 実施例15

実施例15は、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン及び4-(シクロヘキシルチオメチル)-ベンジルアミンを用いて、本質的に実施例14に記載されるようにして調製することができる。全体の収量及びMS(ES+)データを以下の表に示す。

【0427】

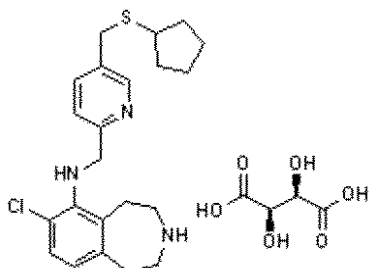
【表20】

実施例	構造式	化合物名	収率(%)	MS(ES+) m/z
15		7-クロロ-6-[4-(シクロヘキシルチオメチル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸	53	416(M+H) <sup>+</sup>

【0428】

#### 実施例16

7-クロロ-6-[(5-シクロペンチルチオメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸塩【化103】



【0429】

一般手順1-2と同様の方法を使用し、トルエン(5mL)中で、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(245mg, 0.58mmol)を2-アミノメチル-5-シクロペンチルチオメチル-ピリジン(230mg, 1mmol)とカップリングさせた。ヘキサン/THF(49:1~7:3の勾配)を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって粗混合物を精製することにより、7-クロロ-6-[(5-シクロペンチルチオメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(170mg, 59%)を得た。MS(ES+)m/z: 498.1(M+H)<sup>+</sup>。

【0430】

一般手順2-3と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-[(5-シクロペンチルチオメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを脱保護した。D

10

20

30

40

50

CM/メタノール中2Mアンモニア(99:1~9:1の勾配)を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7-クロロ-6-[(5-シクロペンチルチオメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを得た。7-クロロ-6-[(5-シクロペンチルチオメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(68mg, 0.14mmol)及び(L)-酒石酸(21mg, 0.14mmol)をメタノール中に溶解させた。油状物になるまで減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルを用いて油状物を粉砕し、減圧下で溶媒を除去することにより、固体として表題化合物(85mg, 48%)を得た。MS(ES+)m/z: 402.1(M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0431】

## 実施例17-19

実施例17から19は、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン及び適当に置換されている2-アミノメチル-ピリジンを用いて、本質的に実施例16に記載されるようにして調製することができる。全体の収量及びMS(ES+)データを以下の表に示す。

## 【0432】

## 【表21】

実施例	構造式	化合物名	収率(%)	MS(ES+) m/z
17		7-クロロ-6-[(5-シクロヘキシルチオメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸	10	416.1(M+H) <sup>+</sup>
18		7-クロロ-6-[(5-イソプロピルチオメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸	12	376.1(M+H) <sup>+</sup>
19		7-クロロ-6-[(5-イソブチルチオメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸	10	390.1(M+H) <sup>+</sup>

20

30

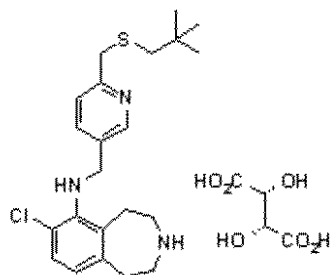
## 【0433】

## 実施例20

7-クロロ-6-{6-[(2,2-ジメチル-プロピルチオメチル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸塩

40

## 【化 1 0 4】



## 【 0 4 3 4】

一般手順 1 - 3 と同様の方法を使用し、1, 4 - ジオキサン (15 mL) 中で、7 - クロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (586 mg, 1.37 mmol) を 3 - アミノメチル - 6 - [(2, 2 - ジメチルプロピル)チオメチル] - ピリジン (340 mg, 1.51 mmol) とカップリングさせた。ヘキサン / EtOAc (10 : 1, 5 : 1 及び 3 : 1) を用いて溶出させるシリカゲルでのクロマトグラフィーに続く、DCM 及び DCM / メタノール中 2 M アンモニア (1 : 1) を用いて溶出させる SCX クロマトグラフィーによって精製した。減圧下で濃縮し、黄色の油状物として 7 - クロロ - 6 - {6 - [(2, 2 - ジメチル - プロピルチオメチル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - アミノ} - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (0.2 g, 29%) を得た。

10

20

## 【 0 4 3 5】

一般手順 2 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - {6 - [(2, 2 - ジメチル - プロピルチオメチル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - アミノ} - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (0.2 g, 0.4 mmol) を脱保護した。DCM / メタノール中 2 M アンモニア (99 : 1 ~ 90 : 10) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7 - クロロ - 6 - {6 - [(2, 2 - ジメチル - プロピルチオメチル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - アミノ} - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピンを得た。一般手順 3 - 2 と同様の方法を使用し、表題化合物 (103 mg, 62%) を得た。MS (ES+) m/z : 405 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【 0 4 3 6】

## 実施例 2 1 - 2 3

実施例 2 1 から 2 3 は、7 - クロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン及び適当に置換されているアミンを用いて、本質的に実施例 2 0 に記載されるようにして調製することができる。全体の収量及び MS (ES+) データを以下の表に示す。

## 【 0 4 3 7】

【表 2 2】

実施例	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
2 1		7-クロロ-6-[4-(3,3-ジメチル-シクロヘキシルチオメチル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (L)-酒石酸	59	443 (M+H) <sup>+</sup>
2 2		7-クロロ-6-[4-(3,3-ジメチル-シクロヘキシルチオ)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (L)-酒石酸	67	429 (M+H) <sup>+</sup>
2 3		7-クロロ-6-{6-[(3,3-ジメチル-シクロヘキシルチオ)-ピリジン-3-イルメチル]-アミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (L)-酒石酸	71	430 (M+H) <sup>+</sup>

10

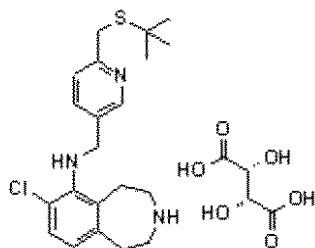
20

## 【 0 4 3 8】

## 実施例 2 4

6-[(6-tert-ブチルチオメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-7-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸塩

## 【化 1 0 5】



30

## 【 0 4 3 9】

一般手順 1 - 3 と同様の方法を使用した。3-アミノメチル-6-(tert-ブチルチオ)メチル-ピリジン(2.99 g, 14.2 mmol)、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(5.05 g, 11.9 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(275 mg, 0.3 mmol)、酢酸パラジウム(II)(133 mg, 0.6 mmol)、BINAP(560 mg, 0.9 mmol)及び炭酸セシウム(5.82 g, 17.9 mmol)を、窒素雰囲気下でトルエン(100 mL)に添加した。得られた混合物を90℃にて12時間加熱した。混合物を室温まで冷却した。ヘキサン/EtOAc(100:0~85:15の勾配)を用いて溶出させるシリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、6-[(6-tert-ブチルチオメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(4.1 g, 71%)を得た。MS(APCI+)m/z: 486 (M+H)<sup>+</sup>。

40

50

## 【0440】

6 - [ ( 6 - tert - ブチルチオメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - 7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 4 . 4 6 g , 9 . 2 4 m m o l ) をメタノール ( 2 0 m L ) 中に溶解させた。炭酸カリウム ( 5 . 1 g , 3 7 m m o l ) を含む水 ( 1 0 m L ) 溶液を添加し、室温にて12時間攪拌した。メタノールを減圧下で除去し、残留物を水で希釈し、水相をDCMで抽出した。メタノール及びNH<sub>4</sub>OH ( 4 0 m L ) を含むメタノール ( 1 4 0 m L ) の溶液を用いて溶出させるSCXクロマトグラフィー ( 2 0 g ) によって粗混合物を精製した。減圧下で濃縮し、純粋な6 - [ ( 6 - tert - ブチルチオメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - 7 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 3 . 6 g , 1 0 0 % ) を得た。MS ( A P C I + ) m / z : 3 9 0 ( M + H ) <sup>+</sup>。

10

## 【0441】

6 - [ ( 6 - tert - ブチルチオメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - 7 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 3 . 6 g , 9 . 2 4 m m o l ) をメタノール中に溶解させ、( L ) - 酒石酸 ( 1 . 2 5 g , 8 . 3 2 m m o l ) を添加した。均質になるまで混合物を攪拌した。減圧下で混合物を濃縮し、水中に溶解させ、凍結乾燥させることにより固体として表題化合物 ( 4 . 4 g , 8 8 % ) を得た。MS ( A P C I + ) m / z : 3 9 0 ( M + H ) <sup>+</sup>。

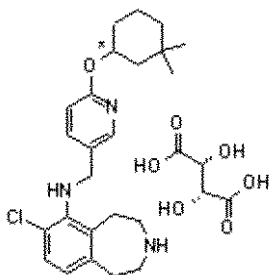
20

## 【0442】

## 実施例 2 5

7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( 3 , 3 - ジメチル - シクロヘキシルオキシ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( L ) - 酒石酸塩 異性体 1

## 【化106】



30

## 【0443】

一般手順 1 - 3 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 g , 2 . 5 4 m m o l ) を 3 - アミノメチル - 6 - ( 3 , 3 - ジメチル - シクロヘキシルオキシ ) - ピリジン異性体 1 ( 5 9 6 m g , 2 . 5 4 m m o l ) とカップリングさせた。シクロヘキサン / EtOAc ( 1 : 0 ~ 7 : 3 の勾配 ) を用いて溶出させる、シリカゲル ( 4 0 g , プレパックカートリッジ ) 上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、油状物として 7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( 3 , 3 - ジメチル - シクロヘキシルオキシ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン異性体 1 ( 8 7 0 m g , 6 2 % ) を得た。

40

## 【0444】

一般手順 2 - 2 と同様の方法を使用し、溶媒として 7 N アンモニアを含むメタノール / 水 / THF ( 1 0 : 1 : 1 の比 ) を用いて、7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( 3 , 3 - ジメチル - シクロヘキシルオキシ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン異性体 1 を脱保護した。メタノールに続いて 3 N アンモニアを含むメタノールを用い

50

て溶出させる S C X - 2 クロマトグラフィーによって精製することにより、7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( 3 , 3 - ジメチル - シクロヘキシルオキシ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン異性体 1 ( 6 7 3 m g ) を得た。[ ] D = - 1 5 . 5 ° ( c = 0 . 2 3 , E t O H ) 。

【 0 4 4 5 】

一般手順 3 - 2 と同様の方法を使用し、固体として表題化合物 ( 3 工程で 9 1 6 m g , 6 9 % ) を得た。M S ( E S + ) m / z : 4 1 4 . 2 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 4 4 6 】

#### 実施例 2 6 - 3 2

実施例 2 6 から 3 2 は、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン及び適当に置換されているアミンを用いて、本質的に実施例 2 5 に記載されるようにして調製することができる。全体の収量及び M S ( E S + ) データを以下の表に示す。実施例 2 6 の旋光度も以下の表に示す。

【 0 4 4 7 】



【表 2 3】

実施例	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
26		7-クロロ-6-〔6-〔(3,3-ジメチル-シクロヘキシルオキシ)-ピリジン-3-イルメチル〕-アミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (L)-酒石酸 異性体2	35	414 (M+H) <sup>+</sup> フリー塩基: $[\alpha]_D^{25} = +19^\circ$ (c=0.25, EtOH)
27		7-クロロ-6-〔6-(シクロペンチルチオメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (L)-酒石酸	30	402 (M+H) <sup>+</sup>
28		7-クロロ-6-〔6-(シクロヘキシルチオメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (L)-酒石酸	21	416 (M+H) <sup>+</sup>
29		7-クロロ-6-〔6-(シクロヘキシルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (L)-酒石酸	45	386 (M+H) <sup>+</sup>
30		7-クロロ-6-〔6-〔(4,4-ジメチル-シクロヘキシルオキシ)-ピリジン-3-イルメチル〕-アミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (L)-酒石酸	60	414 (M+H) <sup>+</sup>
32		7-クロロ-6-〔6-(2-メチル-2-プロパン-スルホニルメチル)-ピリジン-3-イルメチル〕-アミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (L)-酒石酸	55	422 (M+H) <sup>+</sup>

## 【0448】

## 実施例 33

7-クロロ-6-〔(6-イソ-プロポキシメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸塩

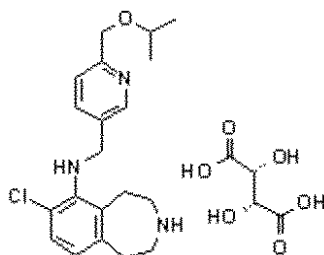
10

20

30

40

## 【化107】



## 【0449】

10

一般手順1-2と同様の方法を使用し、トルエン(8mL)中で7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(408mg, 0.96mmol)を3-アミノメチル-6-(イソプロポキシ)メチル-ピリジン(190mg, 1.05mmol)とカップリングさせた。イソヘキサン/EtOAc(1:0~1:1の勾配)を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって粗混合物を精製することにより、7-クロロ-6-[(6-イソプロポキシメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを得た。MS(ES+)m/z: 456(M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0450】

一般手順2-1と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-[(6-イソプロポキシメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを脱保護した。メタノール及びメタノール中3Nアンモニアを用いて溶出させるSCXクロマトグラフィーに続いて、逆相HPLC(Princeton SPHER-C18 100Aカラム、5μm, 100×20mm; 11分間20-95%の溶媒B、次いで4分間95%の溶媒B; 溶媒A:水, 0.1%酢酸; 溶媒B:アセトニトリル, 0.1%酢酸; 20mL/分)によって精製した。一般手順3-2と同様の方法を使用し、表題化合物(76mg, 22%)を得た。MS(ES+)m/z: 361(M+H)<sup>+</sup>。

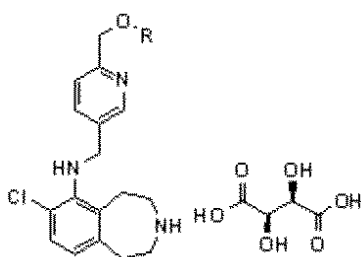
30

## 【0451】

## 実施例34-36

実施例34-36は、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン及び適当に置換されている3-アミノメチル-ピリジンを用いて、本質的に実施例33に記載されるようにして調製できる。全体の収量及びMS(ES+)データを以下の表に示す。

## 【化108】



40

## 【0452】

【表 2 4】

実施例	R	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
3 4	2, 2-ジメチルプロピル	7-クロロ-6-[(2, 2-ジメチルプロポキシメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸	9	388 (M+H) <sup>+</sup>
3 5	シクロペンチル	7-クロロ-6-[(シクロペンチルオキシメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸	50	387 (M+H) <sup>+</sup>
3 6	シクロヘキシル	7-クロロ-6-[(シクロヘキシルオキシメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸	11	401 (M+H) <sup>+</sup>

10

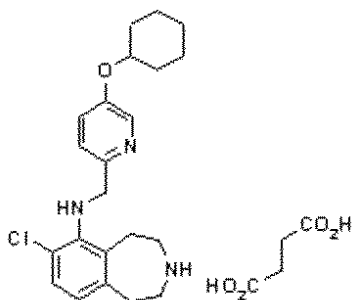
20

## 【0 4 5 3】

## 実施例 3 7

7-クロロ-6-[(5-シクロヘキシルオキシ-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピニコハク酸塩

## 【化 1 0 9】



30

## 【0 4 5 4】

一般手順 1 - 2 と同様の方法を使用し、7-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(705 mg, 1.66 mmol)と2-アミノメチル-5-シクロヘキシルオキシ-ピリジン(410 mg, 1.99 mmol)をカップリングさせた。ヘキサノール/EtOAc(1:0~9:1の勾配)を用いて溶出させる、シリカゲル(150 g, プレパックカートリッジ)上でのクロマトグラフィーによって粗混合物を精製することにより、7-クロロ-6-[(5-シクロヘキシルオキシ-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(520 mg, 65%)を得た。MS (APCI+) m/z: 482 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0 4 5 5】

一般手順 2 - 1 と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-[(5-シクロヘキシルオキ

50

シ - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (520 mg) を脱保護した。S C X クロマトグラフィーによって粗混合物を精製することにより、7 - クロロ - 6 - [(5 - シクロヘキシルオキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (510 mg, 92%) を得た。

【0456】

一般手順 3 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - [(5 - シクロヘキシルオキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (510 mg) を用いて、白色の固体として表題化合物 (590 mg, 82%) を得た。MS (APCI+) m/z : 386 (M+H)<sup>+</sup>。

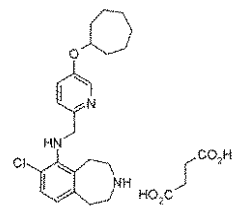
【0457】

### 実施例 38

実施例 38 は、7 - クロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン及び 2 - アミノメチル - 5 - シクロヘプチルオキシ - ピリジンを用いて、本質的に実施例 37 に記載されるようにして調製できる。一般手順 2 - 3 と同様の方法を用いて、遊離塩基を得るための脱保護が行われた。全体の収量及び MS (ES+) データを以下の表に示す。

【0458】

【表 25】

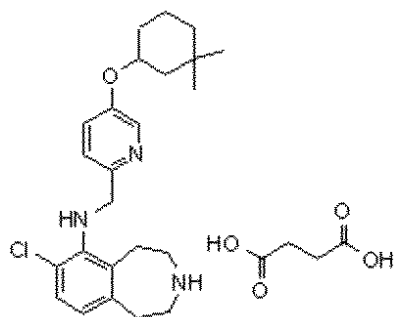
実施例	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
38		7-クロロ-6-[(5-シクロヘプチルオキシ)ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン スクシネート	32	400 (M+H) <sup>+</sup>

【0459】

### 実施例 39

7 - クロロ - 6 - {5 - [(3, 3 - ジメチルシクロヘキシルオキシ) - ピリジン - 2 - イルメチル] - アミノ} - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン  
コハク酸塩

【化 110】



【0460】

一般手順 1 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (378 mg, 0.888 mmol) と 2 - アミノメチル - 5 - (3, 3 - ジメチルシクロヘキシルオキシ) - ピリジン (260 mg, 1.11 m

10

20

30

40

50

mol) をカップリングさせた。ヘキサン/EtOAc (1:0~2:1の勾配) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、淡黄色の油状物として7-クロロ-6-{5-[(3,3-ジメチルシクロヘキシルオキシ)-ピリジン-2-イルメチル]-アミノ}-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(107mg, 24%)を得た。MS(APCI+) m/z: 510 (M+H)<sup>+</sup>。

【0461】

一般手順2-1と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-{5-[(3,3-ジメチルシクロヘキシルオキシ)-ピリジン-2-イルメチル]-アミノ}-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(106mg, 0.208mmol)を用いて、無色の油状物として7-クロロ-6-{5-[(3,3-ジメチルシクロヘキシルオキシ)-ピリジン-2-イルメチル]-アミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(68mg, 79%)を得た。MS(APCI+) m/z: 482 (M+H)<sup>+</sup>。

【0462】

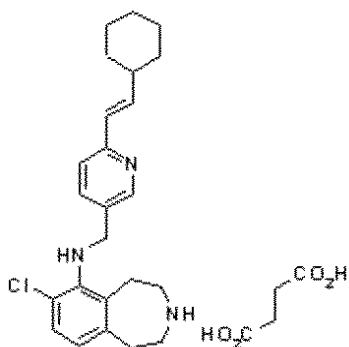
一般手順3-1と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-{5-[(3,3-ジメチルシクロヘキシルオキシ)-ピリジン-2-イルメチル]-アミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(65mg, 0.157mmol)を用いて、オフホワイトの固体として表題化合物(71mg, 85%)を得た。MS(APCI+) m/z: 414 (M+H)<sup>+</sup>。

【0463】

実施例40

(E)-7-クロロ-6-{6-[(2-シクロヘキシル-ビニル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピニコハク酸塩

【化111】



【0464】

一般手順1-2と同様の方法を使用し、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(579mg, 1.361mmol)と(E)-3-アミノメチル-6-(2-シクロヘキシルビニル)-ピリジン(368mg, 1.701mmol)をカップリングさせた。ヘキサン/EtOAc(1:0、49:1、19:1、93:7、9:1及び85:15)を用いて連続的に溶出させる、シリカゲル(80g, プレパックカートリッジ)上でのクローニングによって精製することにより、(E)-7-クロロ-6-{6-[(2-シクロヘキシル-ビニル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミノ}-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(445mg, 66%)を得た。MS(APCI+) m/z: 492 (M+H)<sup>+</sup>。

【0465】

一般手順2-3と同様の方法を使用し、水酸化リチウム一水和物(525mg, 12. 50

52 mmol)を含むメタノール(15 mL)を2時間用いて、(E)-7-クロロ-6-  
- {6-[(2-シクロヘキシル-ビニル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミノ}-  
3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(607 mg, 1.234 mmol)を脱保護した。DCM/(クロ  
ロホルム:メタノール:濃NH<sub>4</sub>OH=80:18:2)(49:1、19:1、9:1  
及び17:3)を用いて連続的に溶出させる、シリカゲル(120 g, プレパックカート  
リッジ)上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、(E)-7-クロロ-  
6- {6-[(2-シクロヘキシル-ビニル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミノ}-  
-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(481 mg, 98%)  
を得た。MS(APCI+) m/z: 396 (M+H)<sup>+</sup>。

10

**【0466】**

一般手順3-1と同様の方法を使用し、(E)-7-クロロ-6- {6-[(2-シク  
ロヘキシル-ビニル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミノ}-2,3,4,5-テト  
ラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(481 mg, 1.215 mmol)を用いて、  
表題化合物(605 mg, 97%)を得た。MS(APCI+) m/z: 396 (M+H)<sup>+</sup>。

**【0467】****実施例41-44**

実施例41-44は、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-  
トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]  
アゼピン及び適当に置換されているアミンを用いて、本質的に実施例40に記載され  
るようにして調製できる。実施例44について、(L)-酒石酸塩は本質的に一般手順3  
-2に記載されるようにして調製した。全体の収量及びMS(ES+)データを以下の表  
に示す。

20

**【0468】**

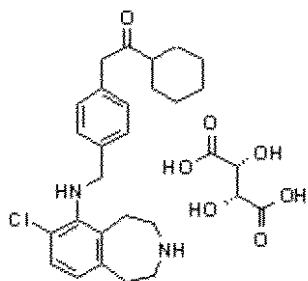
【表 26】

実施例	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
4 1		(E)-7-クロロ-6-〔5-〔(2-シクロヘキシル-ビニル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンスクシネート	3	396 (M+H) <sup>+</sup>
4 2		(Z)-7-クロロ-6-〔6-〔(2-シクロヘキシル-ビニル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンスクシネート	50	396 (M+H) <sup>+</sup>
4 3		(Z)-7-クロロ-6-〔5-〔(2-シクロヘキシル-ビニル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンスクシネート	4	396 (M+H) <sup>+</sup>
4 4		(Z)-7-クロロ-6-〔4-〔(2-シクロヘキシル-ビニル)-ベンジルアミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (L)-酒石酸	12	395.2 (M+H) <sup>+</sup>

## 【0469】

## 実施例 4 5

7-クロロ-6-〔4-〔(2-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル)-ベンジルアミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸塩  
【化 112】



## 【0470】

一般手順 1-2と同様の方法を使用し、7-クロロ-3-〔(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(137mg, 0.325mmol)と4-〔(2-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル)-ベンジルアミノ(150mg, 0.65mmol)をカップリングさせた。ヘキサン/EtOAc(95:5)を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、黄色の油状物として7-クロロ-6-〔4-〔(2-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル)-ベンジルアミノ〕-3-

10

20

30

40

50

(2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (76 mg, 46%) を得た。MS (ES+) m/z : 507 (M+H)<sup>+</sup>。

【0471】

一般手順 2 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - [4 - (2 - シクロヘキシル - 2 - オキシ - エチル) - ベンジルアミノ] - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (76 mg, 0.150 mmol) を用いて、さらなる精製を行わずに使用するのに適した、黄色の油状物として 7 - クロロ - 6 - [4 - (2 - シクロヘキシル - 2 - オキシ - エチル) - ベンジルアミノ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (59 mg, 93%) を得た。

10

【0472】

一般手順 3 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - [4 - (2 - シクロヘキシル - 2 - オキシ - エチル) - ベンジルアミノ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (59 mg, 0.142 mmol) を用いて、白色の固体として表題化合物 (79 mg, 99%) を得た。MS (ES+) m/z : 411 (M+H)<sup>+</sup>。

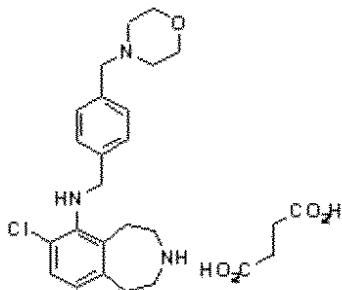
【0473】

実施例 46

7 - クロロ - 6 - [4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - ベンジルアミノ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピンコハク酸塩

20

【化113】



30

【0474】

一般手順 1 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (400 mg, 0.94 mmol) を 4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - ベンジルアミン (291 mg, 1.41 mmol) とカップリングさせた。ヘキサン / EtOAc (1 : 0 ~ 2 : 1 の勾配) を用いて溶出させる、シリカゲル (80 g, プレパックカートリッジ) 上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7 - クロロ - 6 - [4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - ベンジルアミノ] - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (304 mg, 67%) を得た。MS (APCI+) m/z : 482 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0475】

一般手順 2 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - [4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - ベンジルアミノ] - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (294 mg, 0.61 mmol) を用いて、無色の油状物として 7 - クロロ - 6 - [4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - ベンジルアミノ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (230 mg, 98%) を得た。MS (APCI+) m/z : 386 (M+H)<sup>+</sup>。

【0476】

一般手順 3 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - [4 - (モルホリン - 4 - イ

50



ルメチル) - ベンジルアミノ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (230 mg, 0.596 mmol) を用いて、オフホワイトの固体として表題化合物 (295 mg, 98%) を得た。MS (APCI+) m/z : 386 (M+H)<sup>+</sup>。

【0477】

実施例 47 - 48

実施例 47 - 48 は、7 - クロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン及び適当に置換されているベンジルアミンを用いて、本質的に実施例 46 に記載されるようにして調製できる。実施例 47 の鏡像異性体過剰率 92.7% であった [分析キラル条件: Chiralpak (登録商標) AD カラム; 250 × 4.6 mm, ヘキサン/イソプロパノール (95:5, 0.1% ジエチルアミン含) を用いて溶出]。全体の収量及び MS (ES+) データを以下の表に示す。

【0478】

【表 27】

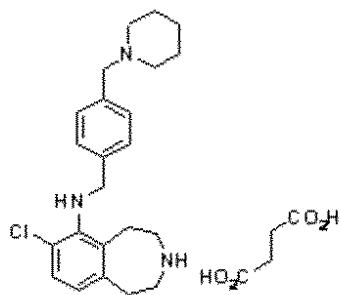
実施例	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z; [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c, 溶媒)
47		(R) - 7-クロロ - 6 - {4 - [(1-メチル - 2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ) - メチル] - ベンジルアミノ} - 7-クロロ - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 1H-ベンゾ [d] アゼピン スクシネート	38	412 (M+H) <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -8.2° (c=0.5, MeOH)
48		7-クロロ - 6 - {4 - [(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ) - メチル] - ベンジルアミノ} - 7-クロロ - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 1H-ベンゾ [d] アゼピン スクシネート	43	398 (M+H) <sup>+</sup>

【0479】

実施例 49

7 - クロロ - 6 - [4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - ベンジルアミノ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピンコハク酸塩

【化 114】



【0480】

一般手順 1 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (300 mg, 0.69 mmol) と 4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - ベンジルアミン (174 mg, 0.84 mmol) をカップリングさせた。DCM ~ 4 : 1 = DCM / (クロロホルム : メタノール : 濃 NH<sub>4</sub>OH = 80 : 1

8 : 2) の勾配を用いて溶出させる、シリカゲル (150 g) 上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、油状物として 7 - クロロ - 6 - [ 4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - ベンジルアミノ ] - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 240 mg , 71 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 480 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0481 】

7 - クロロ - 6 - [ 4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - ベンジルアミノ ] - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 370 mg , 0.77 mmol ) を用いて、一般手順 2 - 2 と同様の方法を使用した。DCM ~ 4 : 1 = DCM / (クロロホルム : メタノール : 濃 NH<sub>4</sub>OH = 8 : 18 : 2) の勾配を用いて溶出させる、シリカゲル (12 g, プレパックカートリッジ) 上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、透明な油状物として 7 - クロロ - 6 - [ 4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 270 mg , 95 % ) を得た。MS ( APCI + ) m / z : 384 ( M + H ) <sup>+</sup>。

10

【 0482 】

一般手順 3 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - [ 4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 270 mg , 0.7 mmol ) を用いて、オフホワイトの固体として表題化合物 ( 335 mg , 96 % ) を得た。MS ( APCI + ) m / z : 384 ( M + H ) <sup>+</sup>。

20

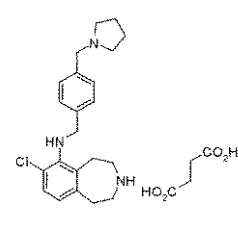
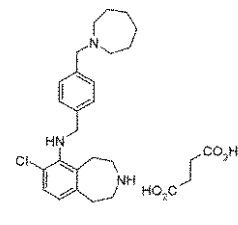
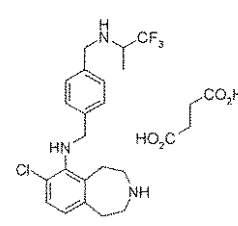
【 0483 】

実施例 50 - 52

実施例 50 - 52 は、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン及び適当に置換されているベンジルアミンを用いて、本質的に実施例 49 に記載されるようにして調製できる。全体の収量及び MS ( ES + ) データを以下の表に示す。

【 0484 】

【表 28】

実施例	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (APCI+) m/z
50		7-クロロ-6-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンスクシネート	51	370 (M+H) <sup>+</sup>
51		7-クロロ-6-[4-(アゼパン-1-イルメチル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンスクシネート	12	398 (M+H) <sup>+</sup>
52		7-クロロ-6-[4-[(1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-メチル]-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンスクシネート	40	412 (M+H) <sup>+</sup>

10

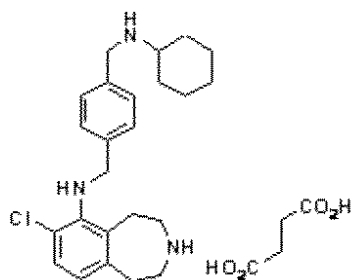
20

## 【0485】

## 実施例 53

7-クロロ-6-[[4-[N-(シクロヘキシル)-アミノメチル]-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンコハク酸塩

## 【化115】



30

## 【0486】

一般手順 1-2 と同様の方法を使用し、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (300 mg, 0.71 mmol) と 4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(シクロヘキシル)-アミノメチル]-ベンジルアミン (335 mg, 1.05 mmol) をカップリングさせた。ヘキサン/EtOAc (1:0~9:1 の勾配) を用いて溶出させる、シリカゲル (150 g) 上のクロマトグラフィーによって精製することにより、6-[[4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(シクロヘキシル)-アミノメチル]-ベンジルアミノ]-7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (320 mg, 76%) を得た。MS (ES+) m/z: 494 (M-Boc+H)<sup>+</sup>。

40

50

## 【0487】

6 - { 4 - [ N - ( tert - ブトキシカルボニル ) - N - ( シクロヘキシル ) - アミノメチル ] - ベンジルアミノ } - 7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 355 mg , 0 . 6 mmol ) を含む EtOAc ( 5 mL ) の溶液中に、室温にて、塩化水素をバブリングさせた。得られた混合物を1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をメタノール ( 5 mL ) 中に溶解させ、水 ( 2 mL ) 及び  $K_2CO_3$  ( 1 g , 7 . 2 mmol ) を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水 ( 20 mL ) と DCM ( 20 mL ) との間で分配した。水相を DCM ( 2 x 20 mL ) で抽出した。合わせた有機抽出物を  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。逆相クロマトグラフィーによって精製する [ 水 : アセトニトリル ( それぞれ 0 . 1 % TFA を含む ) を 50 分間以上に亘り 9 : 1 ~ 2 : 3 の勾配を用いて溶出させる Phenomenex C18 ( 2 ) カラム ( 5 x 25 cm )、118 mL / 分 ]。純粋な画分を濃縮し、メタノール及び 3 N アンモニアを含むメタノールを用いて溶出させる SCX カラム ( 3 . 5 g ) に供し、7 - クロロ - 6 - { 4 - [ N - ( シクロヘキシル ) - アミノメチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 204 mg , 86 % ) を得た。

10

## 【0488】

一般手順 3 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - { 4 - [ N - ( シクロヘキシル ) - アミノメチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 204 mg , 0 . 51 mmol ) を用いて、オフホワイトの固体として表題化合物 ( 245 mg , 93 % ) を得た。MS ( AP CI + )  $m/z$  : 398 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

## 【0489】

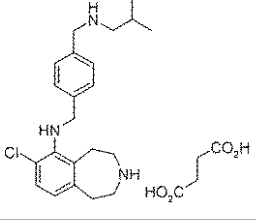
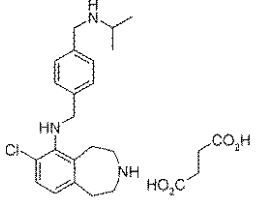
## 実施例 54 - 55

実施例 54 - 55 は、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン及び適当に置換されているベンジルアミンを用いて、本質的に実施例 53 に記載されるようにして調製できる。全体の収量及び MS ( ES + ) データを以下の表に示す。

30

## 【0490】

## 【表 29】

実施例	構造式	化合物名	収率 (%)
54		6 - { 4 - [ N - ( イソブチル ) - アミノメチル ] - ベンジルアミノ } - 7 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン スクシネート	42
55		7 - クロロ - 6 - { 4 - [ N - ( イソプロピル ) - アミノメチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン スクシネート	52

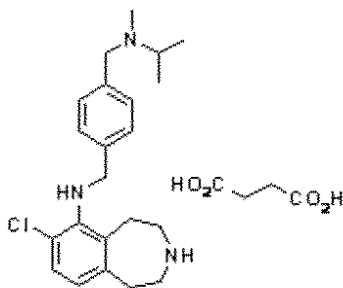
40

## 【0491】

## 実施例 56

50

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( N - メチル - イソプロピルアミノ ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピンコハク酸塩  
【化 1 1 6】



10

## 【 0 4 9 2 】

一般手順 1 - 2 と同様の方法を使用し、トルエン ( 1 0 m L ) 中で、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 5 0 0 m g , 1 . 1 8 m m o l ) を 4 - [ ( N - メチル - イソプロピルアミノ ) - メチル ] - ベンジルアミン ( 2 7 0 m g , 1 . 4 1 m m o l ) とカップリングさせた。100% DCM ~ 9 : 1 = DCM / (クロロホルム : メタノール : 濃 NH<sub>4</sub>OH = 80 : 18 : 2) の勾配で溶出させる、シリカゲル ( 7 5 g ) 上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( N - メチル - イソプロピルアミノ ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 3 5 0 m g , 6 4 % ) を得た。MS ( A P C I ) m / z : 4 6 8 ( M + H ) <sup>+</sup>。

20

## 【 0 4 9 3 】

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( N - メチル - イソプロピルアミノ ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 3 5 0 m g , 0 . 7 5 m m o l ) を濃 NH<sub>4</sub>OH ( 1 0 m L ) 及び MeOH ( 1 0 m L ) 中に溶解させた。反応混合物を一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。100% DCM ~ 1 : 1 = DCM / (クロロホルム : メタノール : 濃 NH<sub>4</sub>OH = 80 : 18 : 2) の勾配で溶出させる、シリカゲル ( 4 5 g ) 上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( N - メチル - イソプロピルアミノ ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 2 6 0 m g , 9 3 % ) を得た。MS ( A P C I + ) m / z : 3 7 2 ( M + H ) <sup>+</sup>。

30

## 【 0 4 9 4 】

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( N - メチル - イソプロピルアミノ ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 2 5 0 m g , 0 . 6 7 m m o l ) をメタノール中に溶解させ、コハク酸 ( 7 5 m g , 0 . 6 3 m m o l ) を添加した。均質になるまで混合物を攪拌した。減圧下で混合物を濃縮し、水中に溶解させ、溶液を凍結乾燥して表題化合物 ( 3 2 5 m g , 9 5 % ) を得た。MS ( A P C I + ) m / z : 3 7 2 ( M + H ) <sup>+</sup>。

40

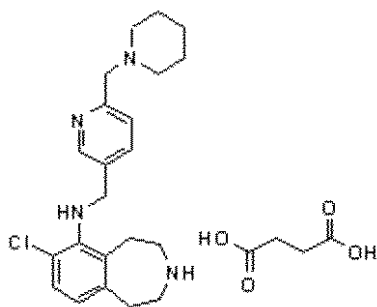
## 【 0 4 9 5 】

## 実施例 5 7

7 - クロロ - 6 - { 5 - [ ( N - シクロヘキシル - アミノメチル ) - ピリジン - 2 - イル - メチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピンコハク酸塩



## 【化 1 1 8】



10

## 【0500】

一般手順 1 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 3 4 0 m g , 0 . 7 9 9 m m o l ) と 5 - アミノメチル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イルメチル ) - ピリジン ( 2 4 6 m g , 1 . 1 9 m m o l ) をカップリングさせた。ヘキサン / E t O A c ( 1 . 2 5 時間 に 亘り 1 : 0 ~ 1 : 2 の 勾配、80 mL / 分 ) を用いて溶出させる、シリカゲル ( 8 0 g ) 上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、淡黄色の油状物として 7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( ピペリジン - 1 - イルメチル ) - ピリジン - 3 - イル - メチル ] - アミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 3 0 5 m g , 7 9 % ) を得た。MS ( A P C I + ) m / z : 4 8 1 ( M + H ) + 。

20

## 【0501】

7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( ピペリジン - 1 - イルメチル ) - ピリジン - 3 - イル - メチル ] - アミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 3 0 0 m g , 0 . 6 2 3 m m o l ) を含むメタノール ( 1 0 m L ) を添加した。水酸化リチウム水和物 ( 4 5 6 m g , 1 9 . 0 m m o l ) を添加し、室温にて一晩攪拌した。減圧下で濃縮し、残留物を水 ( 1 0 m L ) 中に溶解させた。水相を D C M ( 3 x 1 5 m L ) を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を N a 2 S O 4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することにより、オフホワイトの泡状物として 7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( ピペリジン - 1 - イルメチル ) - ピリジン - 3 - イル - メチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 2 3 4 m g , 9 6 % ) を得た。MS ( A P C I + ) m / z : 3 8 5 ( M + H ) + 。

30

## 【0502】

一般手順 3 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( ピペリジン - 1 - イルメチル ) - ピリジン - 3 - イル - メチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 2 3 0 m g , 0 . 5 9 7 m m o l ) を用いて、オフホワイトの固体として表題化合物 ( 3 0 3 m g , 1 0 0 % ) を得た。MS ( A P C I + ) m / z : 3 8 5 ( M + H ) + 。

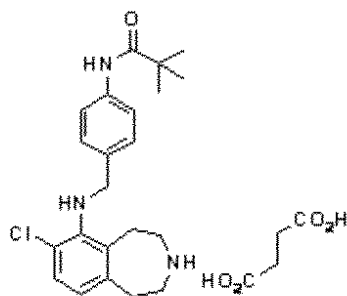
## 【0503】

## 実施例 5 9

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] - アゼピンコハク酸塩

40

## 【化 1 1 9】



10

## 【0504】

一般手順 1 - 3 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 0 . 3 3 g , 0 . 7 8 m m o l ) を、4 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミン ( 0 . 3 2 g , 1 . 6 m m o l ) を含む無水トルエン / ジオキサン ( 4 : 1 , 1 0 m L ) の溶液とカップリングさせた。ヘキサン / EtOAc ( 3 0 分間に亘り 1 : 0 ~ 7 : 3 の勾配、3 5 m L / 分 ) を用いて溶出させるシリカゲル上でのクロマトグラフィーに続いて、SCXクロマトグラフィーによって粗混合物を精製することにより、黄色の油状物として 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミノ ] - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] - アゼピン ( 0 . 2 6 6 g , 7 0 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 4 8 2 ( M + H ) + 。

20

## 【0505】

一般手順 2 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミノ ] - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] - アゼピン ( 0 . 2 5 9 g , 0 . 5 3 8 m m o l ) を脱保護した。DCM / メタノール中 2 M アンモニア ( 3 0 分間に亘り 1 : 0 ~ 9 : 1 の勾配、3 分間以上 9 : 1、3 0 分間に亘り 9 : 1 ~ 4 : 1 の勾配、3 分間以上 4 : 1、3 5 m L / 分 ) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって粗混合物を精製することにより、白色の泡状物として 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] - アゼピン ( 0 . 1 7 3 g , 8 4 % ) を得た。

30

## 【0506】

一般手順 3 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] - アゼピン ( 0 . 1 7 1 g , 0 . 4 4 3 m m o l ) を用いて、白色の固体として表題化合物 ( 2 1 5 . 5 m g , 9 6 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 3 8 6 . 2 ( M + H ) + 。

## 【0507】

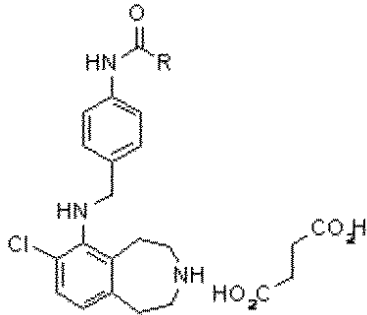
## 実施例 6 0 - 6 1

実施例 6 0 - 6 1 は、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン及び適当に置換されているベンジルアミンを用いて、本質的に実施例 5 9 に記載されるようにして調製できる。全体の収量及び MS ( ES + ) データを以下の表に示す。

40



## 【化 1 2 0】



## 【 0 5 0 8】

## 【表 3 0】

実施例	R	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
6 0	シクロプロピル	7-クロロ-6-[4-(シクロプロパンカルボニル-アミノ)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]-アゼピン スクシネート	47	370 (M+H) <sup>+</sup>
6 1	1-メチル-シクロプロピル	7-クロロ-6-{4-[(1-メチル-シクロプロパンカルボニル)-アミノ]-ベンジルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]-アゼピン スクシネート	35	384 (M+H) <sup>+</sup>
6 2	2,2,3,3-テトラメチル-シクロプロピル	7-クロロ-6-{4-[(2,2,3,3-テトラメチル-シクロプロパンカルボニル)-アミノ]-ベンジルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]-アゼピン スクシネート	49	426 (M+H) <sup>+</sup>

## 【 0 5 0 9】

## 実施例 6 3 及び 6 4

(+) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 - メチル - シクロプロパンカルボニル ) - アミノ ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] - アゼピンコハク酸塩、及び (-) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 - メチル - シクロプロパンカルボニル ) - アミノ ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] - アゼピンコハク酸塩

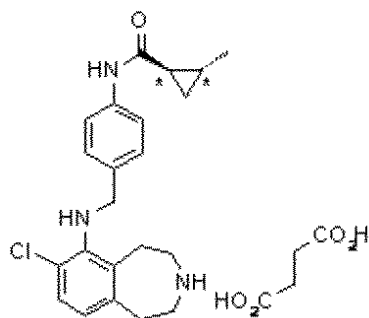
10

20

30

40

## 【化 1 2 1】



## 【0510】

一般手順 1 - 3 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 0 . 9 4 g , 2 . 2 m m o l ) を、( ± ) - t r a n s - 4 - [ ( 2 - メチル - シクロプロパンカルボニル ) - アミノ ] - ベンジルアミン ( 0 . 8 9 9 g , 4 . 4 0 3 m m o l ) を含む無水トルエン ( 2 2 m L ) 及び無水ジオキサン ( 5 . 8 m L ) の溶液とカップリングさせた。シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、オレンジ色の油状物として ( ± ) - t r a n s - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 - メチル - シクロプロパンカルボニル ) - アミノ ] - ベンジルアミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] - アゼピン ( 0 . 8 3 4 g , 7 9 % ) を得た。

## 【0511】

キラルクロマトグラフィー ( Chiralpak AD - H , 4 . 6 × 1 5 0 m m カラム ; 2 B - 3 エタノール ( 1 0 0 % ) を用いて溶出 ; 0 . 6 m L / 分 ) によってラセミ混合物 ( 0 . 7 4 7 g ) から両鏡像異性体を分離することにより、異性体 1 ( 3 3 0 m g , 6 2 % ) 及び異性体 2 ( 2 6 5 m g , 5 0 % ) を得た。

## 【0512】

一般手順 2 - 1 と同様の方法を使用して各異性体をそれぞれ脱保護し、一般手順 3 - 1 と同様の方法を使用して表題化合物をそれぞれ調製した。各鏡像異性体についての M S ( E S + ) データ及び旋光度を以下の表に示す。

## 【0513】

## 【表 3 1】

実施例	構造式	化合物名	MS (ES+) m/z [α] <sub>p</sub> (c, 溶媒)
6 3		(+) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 - メチル - シクロプロパンカルボニル ) - アミノ ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] - アゼピン スクシネート	384.2 (M+H) <sup>+</sup> +36° (c=0.5, MeOH)
6 4		(-) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 - メチル - シクロプロパンカルボニル ) - アミノ ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] - アゼピン スクシネート	384.2 (M+H) <sup>+</sup> -40° (c=0.5, MeOH)

10

20

30

40

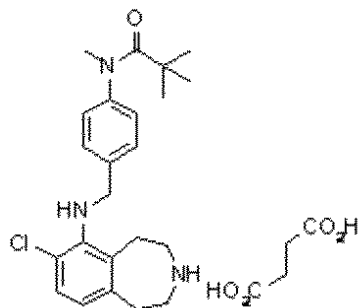
50

## 【0514】

## 実施例 6 5

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( N - メチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] - アゼピニコハク酸塩

## 【化 1 2 2】



10

## 【0515】

一般手順 1 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 0 . 2 3 g , 0 . 5 3 m m o l ) を、4 - ( N - メチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミン ( 0 . 2 3 g , 1 . 0 6 m m o l ) を含む無水トルエン / ジオキサン ( 4 : 1 , 7 m L ) の溶液を用いてカップリングさせた。ヘキサン / EtOAc ( 3 0 分間に亘り 1 : 0 ~ 1 7 : 3 の勾配、3 0 分間以上 1 7 : 3、3 0 分間に亘り 1 7 : 3 ~ 7 : 3 の勾配、3 0 分間以上 1 7 : 3、3 5 m L / 分 ) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、黄色の油状物として 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( N - メチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミノ ] - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] - アゼピン ( 0 . 2 3 5 g , 9 0 % ) を得た。

20

## 【0516】

一般手順 2 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( N - メチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミノ ] - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] - アゼピン ( 0 . 2 1 7 g , 0 . 4 3 7 m m o l ) を脱保護した。DCM / メタノール中 2 M アンモニア ( 3 0 分間に亘り 1 : 0 ~ 9 : 1 の勾配、3 分間以上 9 : 1、3 5 m L / 分 ) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、無色の油状物として 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( N - メチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] - アゼピン ( 0 . 1 2 7 g , 7 3 % ) を得た。

30

## 【0517】

一般手順 3 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( N - メチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] - アゼピン ( 0 . 1 2 4 g , 0 . 3 0 9 m m o l ) を用いて、白色の固体として表題化合物 ( 1 5 4 m g , 9 6 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 4 0 0 . 2 ( M + H ) + .

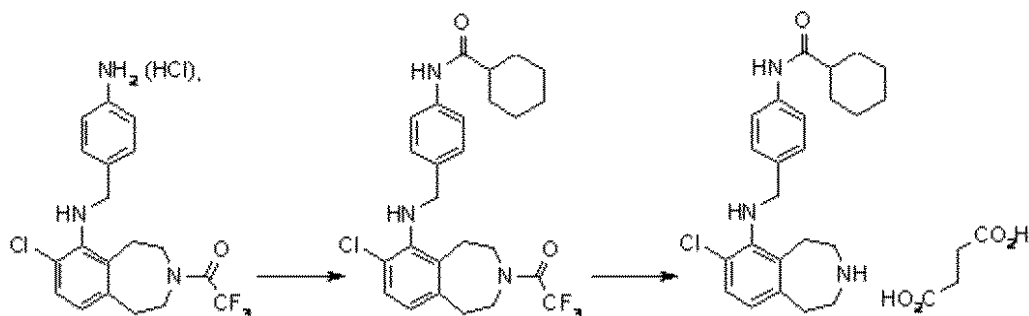
40

## 【0518】

## 実施例 6 6

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( シクロヘキサンカルボニル - アミノ ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] - アゼピニコハク酸塩

## 【化 1 2 3】



10

## 【0519】

トリエチルアミン (24 mg, 0.117 mmol) を含む DCM (3.6 mL) の溶液を、6-(4-アミノ-ベンジルアミノ)-7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]-アゼピン塩酸塩 (181 mg, 0.385 mmol) を含む無水 DCM (18.2 mL) の不均一混合物に 0 にて添加した。シクロヘキサンカルボニルクロリド (56 mg, 0.39 mmol) を含む無水 DCM (3.6 mL) の溶液を添加した。0 にて 15 分間、次いで室温にて一晩攪拌した。反応混合物を DCM (100 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。水相を DCM (50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (3 × 25 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (30 分間に亘り 1:0 ~ 3:1、3 分間以上 3:1、30 分間に亘り 3:1 ~ 1:1、3 分間以上 1:1、3.5 mL/分) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7-クロロ-6-[4-(シクロヘキサンカルボニル-アミノ)-ベンジルアミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]-アゼピン (0.161 g, 83%) を得た。MS (ES+) m/z: 508.3 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0520】

一般手順 2-3 と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-[4-(シクロヘキサンカルボニル-アミノ)-ベンジルアミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]-アゼピン (0.120 g, 0.236 mmol) を用いて、7-クロロ-6-[4-(シクロヘキサンカルボニル-アミノ)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]-アゼピン (74 mg, 76%) を得た。MS (ES+) m/z: 412.3 (M+H)<sup>+</sup>。一般手順 3-1 と同様の方法を使用し、白色の固体として表題化合物 (95 mg, 100%) を得た。MS (ES+) m/z: 412.3 (M+H)<sup>+</sup>。

30

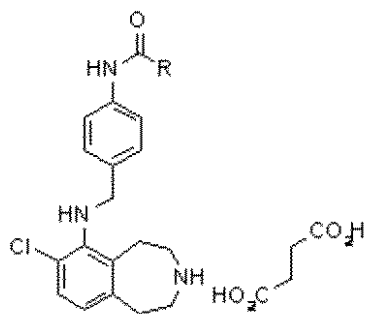
## 【0521】

## 実施例 67 から 68

実施例 67-68 は、6-(4-アミノ-ベンジルアミノ)-7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]-アゼピン塩酸塩及び適当なカルボニルクロリドを用いて、本質的に実施例 66 に記載されるようにして調製できる。全体の収量及び MS (ES+) データを以下の表に示す。

40

## 【化124】



## 【0522】

## 【表32】

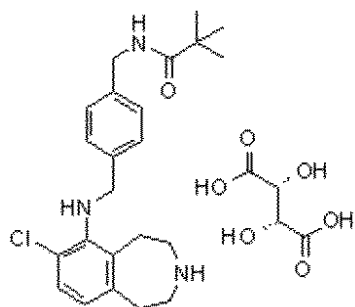
実施例	R	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
67	シクロペンチル	7-クロロ-6-[4-(シクロペンタンカルボニル-アミノ)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]-アゼピン スクシネート	59	398.3 (M+H) <sup>+</sup>
68	シクロヘプチル	7-クロロ-6-[4-(シクロヘプタンカルボニル-アミノ)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]-アゼピン スクシネート	57	426.2 (M+H) <sup>+</sup>

## 【0523】

## 実施例69

7-クロロ-6-{4-[(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-メチル]-ベンジルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸塩

## 【化125】



## 【0524】

一般手順1-2と同様の方法を使用し、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(299mg, 0.704mmol)と4-[(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-メチル]-ベンジルアミン(310mg, 1.41mmol)をカップリングさせた。ヘキサン/EtOAc(3:2)を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって粗混合物を精製することにより、黄色の油状物として7-クロロ-6-{4-[(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-メチル]-ベンジルアミノ}-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5

10

20

30

40

50

- テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 2 6 5 m g , 7 6 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 4 9 6 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 5 2 5 】

一般手順 2 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 2 6 5 m g , 0 . 5 3 m m o l ) を脱保護した。逆相 HPLC [ X t e r r a MS C 1 8 カラム , 1 0 0 × 1 9 m m , 5 μ M ; 流速 : 2 5 m L / 分 , 3 : 7 ~ 6 : 4 アセトニトリル / 重炭酸アンモニウム ( 2 0 m M , p H = 8 ) を用いて溶出させる ] によって精製することにより、黄色の油状物として 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 5 5 m g , 7 3 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 4 0 0 ( M + H ) <sup>+</sup>。

10

【 0 5 2 6 】

一般手順 3 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 5 0 m g , 0 . 3 7 5 m m o l ) を用いて、白色の固体として表題化合物 ( 2 0 6 m g , 9 9 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 4 0 0 ( M + H ) <sup>+</sup>。

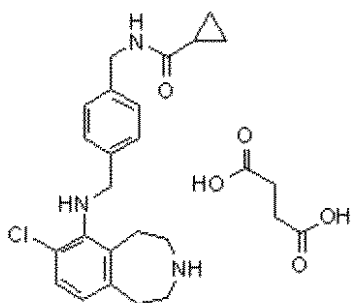
【 0 5 2 7 】

20

実施例 7 0

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( シクロプロパンカルボニル - アミノ ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピンコハク酸塩

【 化 1 2 6 】



30

【 0 5 2 8 】

一般手順 1 - 2 と同様の方法を使用し、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 9 9 m g , 0 . 1 0 8 m m o l ) 、 B I N A P ( 1 3 4 m g , 0 . 2 1 5 m m o l ) 及び炭酸セシウム ( 7 1 0 m g , 2 . 1 7 m m o l ) を含むトルエン ( 1 7 m L ) を用いて、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 4 5 8 m g , 1 . 0 7 6 m m o l ) を 4 - [ ( シクロプロパンカルボニル - アミノ ) - メチル ] - ベンジルアミン ( 2 7 5 m g , 1 . 3 4 6 m m o l ) とカップリングさせた。ヘキサン / E t O A c ( 5 分間以上 1 : 0 、 5 分間以上 4 9 : 1 、 5 分間以上 1 9 : 1 、 5 分間以上 9 : 1 、 5 分間以上 8 5 : 1 5 、 3 0 分間以上 3 : 1 、 5 0 m L / 分 ) を用いて溶出させる、シリカゲル ( 8 0 g , プレパックカートリッジ ) 上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、白色の固体として 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( シクロプロパンカルボニル - アミノ ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 3 3 5 m g , 6 5 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 4 8 0 ( M + H ) <sup>+</sup>。

40

【 0 5 2 9 】

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( シクロプロパンカルボニル - アミノ ) - メチル ] - ベンジ

50

ルアミノ}-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(335mg, 0.698mmol)をMeOH(10mL)中に溶解させた。LiOH·H<sub>2</sub>O(293mg, 6.98mmol)を添加し、一晚攪拌した。反応混合物をクロロホルムと水との間で分配した。水相を分離し、クロロホルムで3回、クロロホルム/イソプロパノール(3:1)で1回抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。DCM/(クロロホルム:メタノール:濃NH<sub>4</sub>OH=80:18:2)(5分間以上1:0、5分間以上19:1、5分間以上9:1、5分間以上85:15、50mL/分)を用いて溶出させる、シリカゲル(40g, プレパックカートリッジ)上でのクロマトグラフィーによって粗混合物を精製することにより、7-クロロ-6-{4-[(シクロプロパンカルボニル-アミノ)-メチル]-ベンジルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(244mg, 91%)を得た。MS(APCI+)m/z:384(M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0530】

一般手順3-1と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-{4-[(シクロプロパンカルボニル-アミノ)-メチル]-ベンジルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(240mg, 0.625mmol)を用いて、表題化合物(323mg, 100%)を得た。MS(APCI+)m/z:384(M+H)<sup>+</sup>。

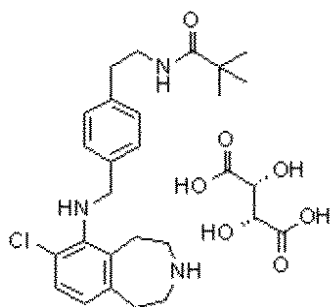
## 【0531】

## 実施例71

7-クロロ-6-{4-[2-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-エチル]-ベンジルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸塩

20

## 【化127】



30

## 【0532】

一般手順1-2と同様の方法を使用し、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(106mg, 0.251mmol)と4-[2-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-エチル]-ベンジルアミン(110mg, 0.427mmol)をカップリングさせた。ヘキサン/EtOAc(6:4)を用いて溶出させるシリカゲル上でのクロマトグラフィーによって粗混合物を精製することにより、黄色の油状物として7-クロロ-6-{4-[2-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-エチル]-ベンジルアミノ}-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(90mg, 70%)を得た。MS(ES+)m/z:510(M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0533】

一般手順2-1と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-{4-[2-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-エチル]-ベンジルアミノ}-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(90mg, 0.176mmol)を用いて、さらなる精製を行わずに使用するのに適した、黄色の油状物として7-クロロ-6-{4-[2-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミ

50

ノ) - エチル] - ベンジルアミノ} - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ]アゼピン ( 70 mg , 96% ) を得た。

【 0534 】

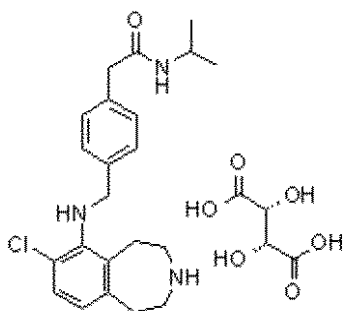
一般手順 3 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - ( 2, 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ ) - エチル ] - ベンジルアミノ } - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ]アゼピン ( 70 mg , 0.169 mmol ) を用いて、白色の固体として表題化合物 ( 95 mg , 99% ) を得た。MS ( ES+ ) m/z : 414 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0535 】

#### 実施例 72

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( イソプロピルカルバモイル - メチル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ]アゼピン ( L ) - 酒石酸塩

【 化 128 】



【 0536 】

一般手順 1 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ]アゼピン ( 162 mg , 0.38 mmol ) と 4 - ( イソプロピルカルバモイル - メチル ) - ベンジルアミン ( 157 mg , 0.76 mmol ) をカップリングさせた。ヘキサン / EtOAc ( 9 : 1, 4 : 1, 2 : 1 及び 1 : 1 ) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、油状物として 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( イソプロピルカルバモイル - メチル ) - ベンジルアミノ ] - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロアセチル ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ]アゼピン ( 117 mg , 64% ) を得た。

【 0537 】

一般手順 2 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( イソプロピルカルバモイル - メチル ) - ベンジルアミノ ] - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロアセチル ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ]アゼピン ( 117 mg , 0.24 mmol ) を用いて、さらなる精製を行わずに使用するのに適した、油状物として 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( イソプロピルカルバモイル - メチル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ]アゼピン ( 83 mg , 89% ) を得た。

【 0538 】

一般手順 3 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( イソプロピルカルバモイル - メチル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ]アゼピン ( 45 mg , 0.11 mmol ) を用いて、白色の固体として表題化合物 ( 106 mg , 92% ) を得た。MS ( ES+ ) m/z : 386 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0539 】

#### 実施例 73 から 77

実施例 73 - 77 は、7 - クロロ - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ]アゼピン及び適当に置換されているベンジルアミンを用いて、本質的に実施例 72 に

10

20

30

40

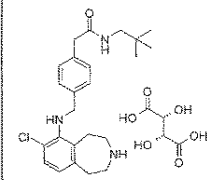
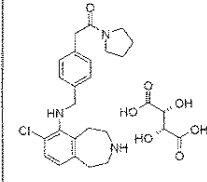
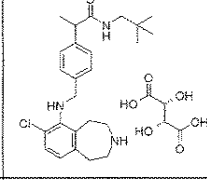
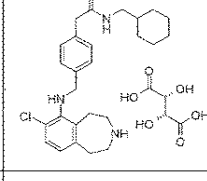
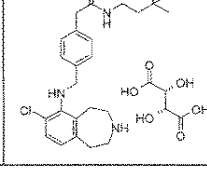
50



記載されるようにして調製できる。全体の収量及びMS (ES+) データを以下の表に示す。

【0540】

【表33】

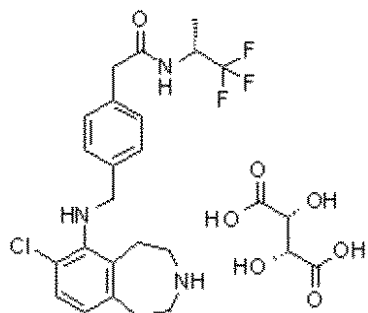
実施例	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
73		7-クロロ-6-〔4-〔(2,2-ジメチルプロピル-カルバモイル)-メチル]-ベンジルアミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸	41	414 (M+H) <sup>+</sup>
74		7-クロロ-6-〔4-〔(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンジルアミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸	64	398 (M+H) <sup>+</sup>
75		(±)-7-クロロ-6-〔4-〔1-〔(2,2-ジメチルプロピル-カルバモイル)-エチル]-ベンジルアミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸	50	428 (M+H) <sup>+</sup>
76		7-クロロ-6-〔4-〔(シクロヘキシルメチル-カルバモイル)-メチル]-ベンジルアミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸	21	440 (M+H) <sup>+</sup>
77		7-クロロ-6-〔4-〔(3,3-ジメチルブチル-カルバモイル)-メチル]-ベンジルアミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸	44	428 (M+H) <sup>+</sup>

【0541】

実施例 78

(R)-7-クロロ-6-〔4-〔(1-メチル-2,2,2-トリフルオロ-エチルカルバモイル)-メチル]-ベンジルアミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸塩

【化129】



【0542】

一般手順 1-2 と同様の方法を使用し、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンシルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ

10

20

30

40

50

- 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 8 4 m g , 0 . 1 9 6 m m o l ) と ( R ) - 4 - [ ( 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルカルバモイル ) - メチル ] - ベンジルアミン ( 1 0 2 m g , 0 . 3 9 m m o l ) をカップリングさせた。ヘキサン / E t O A c ( 4 : 1 ) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、黄色の油状物として ( R ) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルカルバモイル ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 4 7 m g , 4 5 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 5 3 6 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 5 4 3 】

一般手順 2 - 1 と同様の方法を使用し、( R ) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルカルバモイル ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 4 5 m g , 0 . 0 8 m m o l ) を脱保護した。逆相 H P L C [ X t e r r a M S C 1 8 カラム、1 0 0 × 1 9 m m 、5 μ M ; 流速 : 2 5 m L / 分、3 : 7 ~ 9 : 1 1 のアセトニトリル / 重炭酸アンモニウム ( 1 0 m M 、p H = 8 ) を用いて溶出 ] によって精製することにより、黄色の油状物として ( R ) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルカルバモイル ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 5 m g , 4 2 % ) を得た。

【 0 5 4 4 】

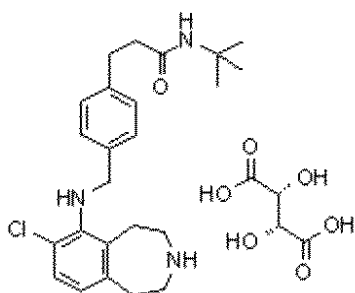
一般手順 3 - 2 と同様の方法を使用し、( R ) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 1 - メチル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルカルバモイル ) - メチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 5 m g , 0 . 0 3 m m o l ) を用いて、白色の固体として表題化合物 ( 2 0 m g , 9 9 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 4 4 0 ( M + H ) <sup>+</sup>。[ ] D = - 4 ° ( c = 0 . 2 2 5 , M e O H ) 。

【 0 5 4 5 】

実施例 7 9

6 - { 4 - [ 2 - ( t e r t - ブチルカルバモイル ) - エチル ] - ベンジルアミノ } - 7 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( L ) - 酒石酸塩

【 化 1 3 0 】



一般手順 1 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 8 5 m g , 0 . 2 m m o l ) と 4 - [ 2 - ( t e r t - ブチルカルバモイル ) - エチル ] - ベンジルアミン ( 8 0 m g , 0 . 3 4 m m o l ) をカップリングさせた。ヘキサン / E t O A c ( 9 5 : 5 ~ 1 : 1 の勾配 ) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって粗混合物を精製することにより、黄色の油状物として 6 - { 4 - [ 2 - ( t e r t - ブチルカルバモイル ) - エチル ] - ベンジルアミノ } - 7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 7 5 m g , 7 4 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 5 1 0 ( M + H ) <sup>+</sup>。

## 【0546】

一般手順2-1と同様の方法を使用し、6- { 4 - [ 2 - ( tert - ブチルカルバモイル) - エチル ] - ベンジルアミノ } - 7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 71 mg , 0 . 14 mmol ) を用いて、さらなる精製を行わずに使用するのに適した、油状物として6 - { 4 - [ 2 - ( tert - ブチルカルバモイル) - エチル ] - ベンジルアミノ } - 7 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 57 mg , 99% ) を得た。

## 【0547】

一般手順3-2と同様の方法を使用し、6 - { 4 - [ 2 - ( tert - ブチルカルバモイル) - エチル ] - ベンジルアミノ } - 7 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 57 mg , 0 . 14 mmol ) を用いて、白色の固体として表題化合物 ( 76 mg , 99% ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 414 ( M + H ) <sup>+</sup>。

## 【0548】

## 実施例80

実施例80は、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン及び4 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル - カルバモイル) - エチル ] - ベンジルアミンを用いて、本質的に実施例79に記載されるようにして調製できる。全体の収量及びMS ( ES + ) データを以下の表に示す。

## 【0549】

## 【表34】

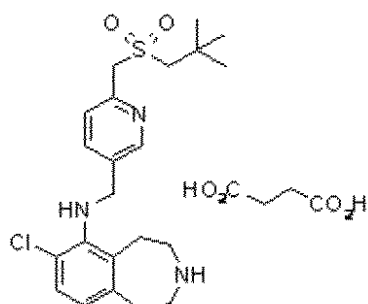
実施例	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
80		7-クロロ-6- { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル - カルバモイル) - エチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( L ) - 酒石酸	63	428 (M+H) <sup>+</sup>

## 【0550】

## 実施例81

7 - クロロ - 6 - { 6 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロパンスルホニルメチル) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピニコハク酸塩

## 【化131】



## 【0551】

一般手順1-2と同様の方法を使用し、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 95 mg , 0 . 1 mmol ) 、 B I N A P ( 95 mg , 0 . 15 mmol ) 及

び炭酸セシウム (520 mg, 1.5 mmol) を含むトルエン (10 mL) を用いて、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (450 mg, 1.06 mmol) を3-アミノメチル-6-[(2,2-ジメチルプロパン)スルホニルメチル]-ピリジン (325 mg, 1.27 mmol) とカップリングさせた。得られた混合物を90℃にて12時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ヘキサン/EtOAc (1:0~1:1の勾配) を用いて溶出させる、シリカゲル (75 g) 上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7-クロロ-6-{6-[(2,2-ジメチル-プロパン)スルホニルメチル]-ピリジン-3-イルメチル}-アミノ}-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (470 mg, 83%) を得た。MS (APCI+) m/z: 532 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0552】

7-クロロ-6-{6-[(2,2-ジメチル-プロパン)スルホニルメチル]-ピリジン-3-イルメチル}-アミノ}-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (470 mg, 0.88 mmol) を濃NH<sub>4</sub>OH/メタノール (1:1, 20 mL) 中に溶解させ、得られた混合物を一晩室温にて攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。DCM~4:1=DCM/(クロロホルム:メタノール:濃NH<sub>4</sub>OH=80:18:2)の勾配で溶出させる、シリカゲル (45 g, プレパックカートリッジ) 上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7-クロロ-6-{6-[(2,2-ジメチル-プロパン)スルホニルメチル]-ピリジン-3-イルメチル}-アミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (380 mg, 99%) を得た。MS (APCI+) m/z: 436 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0553】

7-クロロ-6-{6-[(2,2-ジメチル-プロパン)スルホニルメチル]-ピリジン-3-イルメチル}-アミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (380 mg, 0.87 mmol) をメタノール中に溶解させ、コハク酸 (98 mg, 0.83 mmol) を添加した。均質になるまで混合物を攪拌した。減圧下で混合物を濃縮し、水中に溶解させ、溶液を凍結乾燥させることにより、淡黄色の固体として表題化合物 (470 mg, 98%) を得た。MS (APCI+) m/z: 436 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0554】

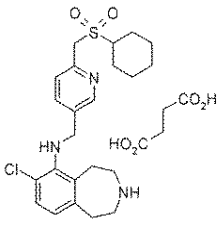
実施例 8 2

実施例 8 2 は、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン及び3-アミノメチル-6-(シクロヘキサンスルホニル)メチル-ピリジンを用いて、本質的に実施例 8 1 に記載されるようにして調製できる。全体の収量及びMS (ESI+) データを以下の表に示す。

## 【0555】

40

【表 3 5】

実施例	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
8 2		7-クロロ-6-[(6-シクロヘキサンスルホニルメチル)ピリジン-3-イルメチル]-アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンスクシネート	81	448 (M+H) <sup>+</sup>

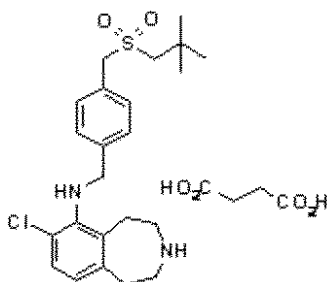
10

## 【0556】

## 実施例 8 3

7-クロロ-6-[4-(2,2-ジメチル-プロパンスルホニルメチル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンコハク酸塩

## 【化 1 3 2】



20

## 【0557】

一般手順 1-2 と同様の方法を使用し、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(137 mg, 0.15 mmol)、BINAP(187 mg, 0.3 mmol)及び炭酸セシウム(977 mg, 3 mmol)を含むトルエン(20 mL)を用いて、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(639 mg, 1.50 mmol)を4-(2,2-ジメチル-プロパンスルホニルメチル)-ベンジルアミン(479 mg, 1.88 mmol)とカップリングさせた。得られた混合物を90 にて一晩加熱した。混合物を室温まで冷却し、ヘキサン/EtOAc(15分間以上に亘り1:0~4:1の勾配; 50 mL/分)を用いて溶出させる、シリカゲル(80 g)上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7-クロロ-6-[4-(2,2-ジメチル-プロパンスルホニル-メチル)-ベンジルアミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(615 mg, 77%)を得た。MS(APCI+) m/z: 531 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0558】

7-クロロ-6-[4-(2,2-ジメチル-プロパンスルホニルメチル)-ベンジルアミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(605 mg, 1.14 mmol)をメタノール(8 mL)中に溶解させ、LiOH·H<sub>2</sub>O(478 mg, 11.4 mmol)を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。混合物を水とクロロホルムとの間で分配した。水相をクロロホルム及びクロロホルム/イソプロパノール(3:1)で3回抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。DCM/(クロロホルム:メタノール:濃NH<sub>4</sub>OH=80:18:2)(5分間以上1:0、5分間以上19:1、9:1、50 mL/分)を用いて溶出させる、シリカゲル(40 g)上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7-クロロ-6-[4-(2,2-ジメチル-プロ

40

50

パンスルホニルメチル) - ベンジルアミノ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 467 mg, 94% ) を得た。MS ( APCI + ) m / z : 435 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0559 】

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2, 2 - ジメチル - プロパンスルホニルメチル ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 316 mg, 0.726 mmol ) をメタノール ( 10 mL ) 中に溶解させ、コハク酸 ( 86 mg, 0.726 mmol ) を添加した。得られた混合物を 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、50、高真空下にて乾燥させることにより、表題化合物 ( 380 mg, 94% ) を得た。MS ( APCI + ) m / z : 435 ( M + H )<sup>+</sup>。

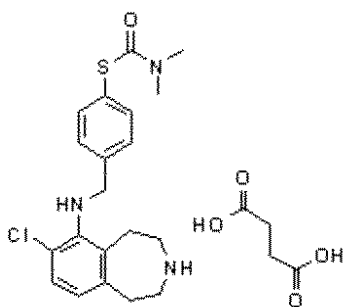
10

【 0560 】

#### 実施例 8 4

7 - クロロ - 6 - ( 4 - ジメチルカルバモイルチオ - ベンジルアミノ ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピニコハク酸塩

【 化 133 】



20

【 0561 】

一般手順 3 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - ( 4 - ジメチルカルバモイルチオ - ベンジルアミノ ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 56 mg, 0.14 mmol ) を用いて、固体として表題化合物 ( 67 mg, 92% ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 390 ( M + H )<sup>+</sup>。

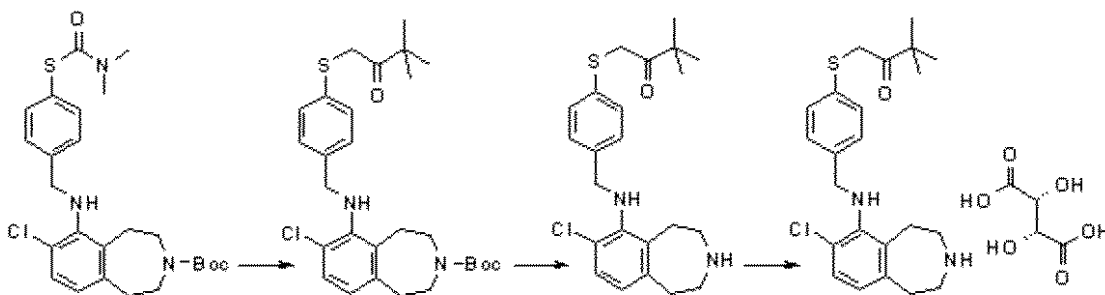
【 0562 】

30

#### 実施例 8 5

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソブチルチオ ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( L ) - 酒石酸塩

【 化 134 】



40

【 0563 】

3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソブチルチオ ) - ベンジルアミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン : 3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 7 - クロロ - 6 - ( 4 - ジメチルカルバモイルチオ - ベンジルアミノ ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 57 mg, 0.1 mmol ) をメタノール ( 5 mL ) 中に溶解させた。水酸化カリウム ( 65 mg, 1.1 mmol ) を添加し、混合物を 3 時間、65

50

にて加熱した。次に、1-ブロモ-3,3-ジメチル-2-ブタノンを追加し、65にて2時間加熱した。得られた混合物を冷却し、EtOAcで希釈した。有機相を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。ヘキサン/ジエチルエーテル(7:3)を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、油状物として所望の中間体(18mg, 30%)を得た。

【0564】

7-クロロ-6-[4-(3,3-ジメチル-2-オキソブチルチオ)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン:3-(tert-ブトキシカルボニル)-7-クロロ-6-[4-(3,3-ジメチル-2-オキソブチルチオ)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(35mg, 0.06mmol)をDCM(0.2mL)中に溶解させた。4M塩化水素を含むジオキサン(0.3mL, 1.3mmol)を追加し、室温にて1時間攪拌した。減圧下で濃縮し、SCXクロマトグラフィーによって精製することにより、所望の中間体(26mg, 93%)を得た。

【0565】

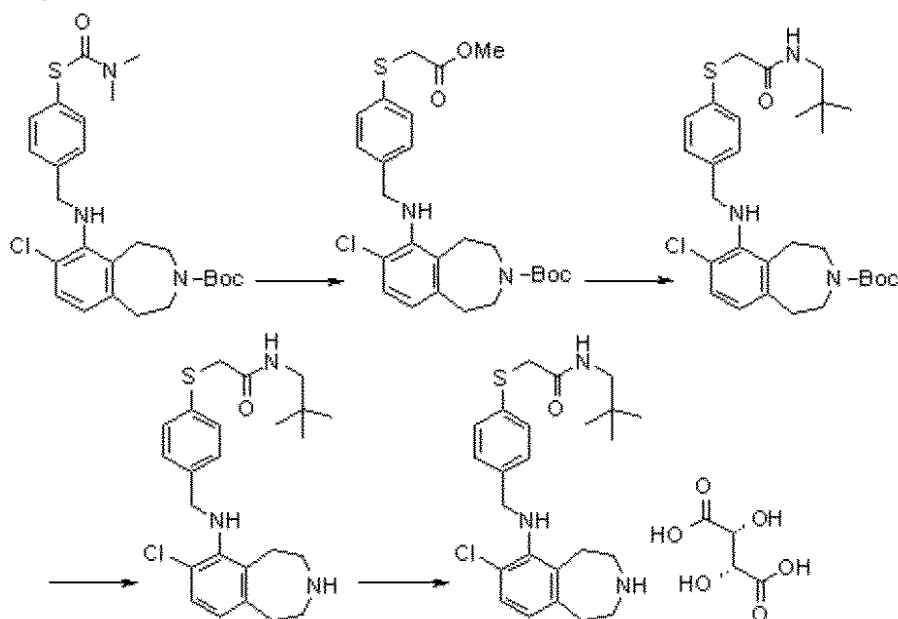
7-クロロ-6-[4-(3,3-ジメチル-2-オキソブチルチオ)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸塩:一般手順3-2と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-[4-(3,3-ジメチル-2-オキソブチルチオ)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(26mg, 0.06mmol)を用いて、白色の固体として表題化合物(35mg, 99%)を得た。MS(ES+)m/z:418(M+H)<sup>+</sup>。

【0566】

#### 実施例86

7-クロロ-6-{4-[(2,2-ジメチル-プロピルカルバモイル)-メチルチオ]-ベンジルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)-酒石酸塩

【化135】



【0567】

3-(tert-ブトキシカルボニル)-7-クロロ-6-(4-メトキシカルボニルメチルチオ)-ベンジルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン:3-(tert-ブトキシカルボニル)-7-クロロ-6-(4-ジメチルカルバモイルチオ)-ベンジルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(270mg, 0.5mmol)をメタノール(20mL)中に溶解させた。水酸

化カリウム (308 mg, 5.5 mmol) を添加し、混合物を3時間、65 °Cにて加熱した。メチルプロモ酢酸 (0.52 mL, 5.5 mmol) を添加し、65 °Cにて3時間加熱した。得られた混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈した。有機相を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (4:1) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、油状物として所望の中間体 (203 mg, 75%) を得た。

【0568】

3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピルカルバモイル ) - メチルチオ ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン : 2, 2 - ジメチル - プロピルアミン (0.1 mL, 0.84 mmol) を、窒素下で無水THF (0.6 mL) 中に溶解させた。得られた溶液を0 °Cにて冷却し、DIBAL - H (0.79 mL, 0.79 mmol, トルエン中1 M 溶液) を添加した。混合物を室温まで加温し、2時間攪拌した。この複合体を、3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 7 - クロロ - 6 - ( 4 - メトキシカルボニルメチルチオ - ベンジルアミノ ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン (70 mg, 0.14 mmol) を含むTHF (0.3 mL) の溶液に添加し、室温にて一晩攪拌した。EtOAcで希釈し、5% KHSO<sub>4</sub> 水溶液を用いてクエンチした。有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン/EtOAc (4:1) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって粗混合物を精製することにより、油状物として所望の中間体 (51 mg, 65%) を得た。

【0569】

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピルカルバモイル ) - メチルチオ ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン : 3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピルカルバモイル ) - メチルチオ ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン (51 mg, 0.09 mmol) をDCM (0.2 mL) 中に溶解させた。4 M 塩化水素を含むジオキサン (0.5 mL, 1.8 mmol) を添加し、室温にて1時間攪拌した。減圧下で濃縮し、SCXクロマトグラフィーによって精製することにより、所望の中間体 (39 mg, 93%) を得た。

【0570】

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピルカルバモイル ) - メチルチオ ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン (L) - 酒石酸塩 : 一般手順3 - 2と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - { 4 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピルカルバモイル ) - メチルチオ ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン (39 mg, 0.08 mmol) を用いて、白色の固体として表題化合物 (51 mg, 98%) を得た。MS (ES+) m/z : 446 (M + H)<sup>+</sup>。

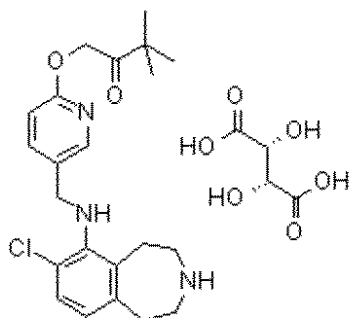
【0571】

#### 実施例 87

7 - クロロ - 6 - { [ 6 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ブトキシ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン (L) - 酒石酸塩



## 【化 1 3 6】



10

## 【0 5 7 2】

一般手順 1 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 2 1 0 m g , 0 . 5 m m o l ) を 3 - アミノメチル - 6 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - プトキシ ) - ピリジン ( 2 2 0 m g , 1 m m o l ) とカップリングさせた。ヘキサン / E t O A c ( 4 : 1 ) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7 - クロロ - 6 - { [ 6 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - プトキシ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 2 2 m g , 5 0 % ) を得た。MS ( E S + ) m / z : 4 9 8 ( M + H ) <sup>+</sup>。

20

## 【0 5 7 3】

一般手順 2 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - { [ 6 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - プトキシ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 2 2 m g , 0 . 2 m m o l ) を用いて、さらなる精製を行わずに使用するのに適した、7 - クロロ - 6 - { [ 6 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - プトキシ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 8 0 m g , 8 1 % ) を得た。

30

## 【0 5 7 4】

一般手順 3 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - { [ 6 - ( 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - プトキシ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピンを用いて、白色の固体として表題化合物 ( 1 0 8 m g , 9 9 % ) を得た。MS ( E S + ) m / z : 4 0 2 ( M + H ) <sup>+</sup>。

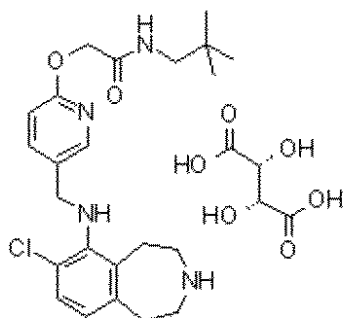
## 【0 5 7 5】

## 実施例 8 8

7 - クロロ - 6 - ( { 6 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピルカルバモイル ) - メトキシ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - アミノ ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( L ) - 酒石酸塩

40

## 【化 1 3 7】



10

## 【0 5 7 6】

一般手順 1 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 2 6 5 m g , 0 . 6 m m o l ) を 3 - アミノメチル - 6 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピルカルバモイル ) - メトキシ ] - ピリジン ( 3 1 4 m g , 1 . 2 m m o l ) とカップリングさせた。ヘキサン / E t O A c ( 1 : 1 ) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7 - クロロ - 6 - ( { 6 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピルカルバモイル ) - メトキシ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - アミノ ) - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 4 5 m g , 4 4 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 5 2 7 ( M + H ) <sup>+</sup>。

20

## 【0 5 7 7】

一般手順 2 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - ( { 6 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピルカルバモイル ) - メトキシ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - アミノ ) - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 4 5 m g , 0 . 2 m m o l ) を用いて、さらなる精製を行わずに使用するのに適した、7 - クロロ - 6 - ( { 6 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピルカルバモイル ) - メトキシ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - アミノ ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 0 0 m g , 8 4 % ) を得た。

30

## 【0 5 7 8】

一般手順 3 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - ( { 6 - [ ( 2 , 2 - ジメチル - プロピルカルバモイル ) - メトキシ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - アミノ ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 0 0 m g , 0 . 2 m m o l ) を用いて、白色の固体として表題化合物 ( 1 2 5 m g , 9 2 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 4 3 1 ( M + H ) <sup>+</sup>。

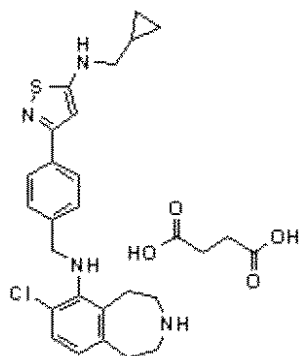
## 【0 5 7 9】

## 実施例 8 9

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 5 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - イソチアゾール - 3 - イル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピンコハク酸塩

40

## 【化138】



10

## 【0580】

一般手順1-2と同様の方法を使用し、トルエン(3 mL)中で、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(75 mg, 0.18 mmol)を4-[5-(シクロプロピルメチル-アミノ)-イソチアゾール-3-イル]-ベンジルアミン(68 mg, 0.26 mmol)とカップリングさせた。ヘキサン/2%メタノール含有EtOAc(9:1~4:1の勾配)を用いて溶出させる、シリカゲル(4 g)上でのクロマトグラフィーによって粗混合物を精製することにより、7-クロロ-6-{4-[5-(シクロプロピルメチル-アミノ)-イソチアゾール-3-イル]-ベンジルアミノ}-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(38 mg, 40%)を得た。MS(ES+)m/z: 535.3(M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0581】

一般手順2-2と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-{4-[5-(シクロプロピルメチル-アミノ)-イソチアゾール-3-イル]-ベンジルアミノ}-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(38 mg)を脱保護した。DCM/メタノール中2Mアンモニア(1:0~9:1の勾配)を用いて溶出させる、シリカゲル(1 g)上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7-クロロ-6-{4-[5-(シクロプロピルメチル-アミノ)-イソチアゾール-3-イル]-ベンジルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを得た。一般手順3-1と同様の方法を使用し、表題化合物(28 mg, 70%)を得た。MS(ES+)m/z: 439.2(M+H)<sup>+</sup>。

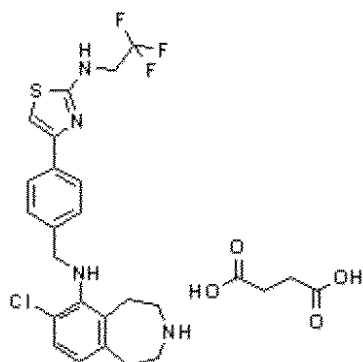
30

## 【0582】

## 実施例90

7-クロロ-6-{4-[2-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-チアゾール-4-イル]}-ベンジルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン コハク酸塩

## 【化139】



40

## 【0583】

50

4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ ) - チアゾール - 4 - イル ] - ベンジルアミン ( 899 mg , 3 . 1 mmol ) を、窒素下、95 °C にて、トルエン ( 16 mL ) 及び DMF ( 2 mL ) 中に溶解させた。7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 665 mg , 1 . 56 mmol )、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 286 mg , 0 . 31 mmol )、BINAP ( 389 mg , 0 . 62 mmol ) 及び炭酸セシウム ( 711 mg , 2 . 2 mmol ) を添加した。得られた混合物を、窒素下、12 時間、95 °C にて攪拌し、GC によって確認することにより、トリフラートが消費されているか否かを判定した。追加の 7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 500 mg , 1 . 17 mmol )、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 286 mg , 0 . 31 mmol )、BINAP ( 389 mg , 0 . 62 mmol ) 及び炭酸セシウム ( 711 mg , 2 . 2 mmol ) を混合物に添加し、16 時間、95 °C にて攪拌した ( LC / MS によって出発物質であるアミンが消費されているか否かを確認する )。得られた混合物を室温まで冷却し、Celite ( 登録商標 ) で濾過し、DCM ( 50 mL ) で洗浄した。減圧下で濃縮し、ヘキサン / ( 1% メタノール含有 EtOAc ) ( 20 : 1 ~ 1 : 1 の勾配 ) を用いて溶出させる、シリカゲル ( 25 g ) 上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 250 mg , 16% ) を得た。MS ( ES+ ) m / z : 563 . 1 ( M + H )<sup>+</sup>。

#### 【 0584 】

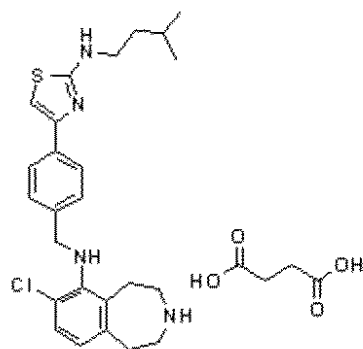
一般手順 2 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピンを脱保護した。DCM / メタノール中 2 M アンモニア ( 33 : 1 ) を用いて溶出させる、シリカゲル ( 40 g ) 上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ - チアゾール - 4 - イル ) ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピンを得た。一般手順 4 - 1 と同様の方法を使用し、表題化合物 ( 89 mg ) を得た。MS ( ES+ ) m / z : 467 . 3 ( M + H )<sup>+</sup>。

#### 【 0585 】

#### 実施例 9 1

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - ブチルアミノ ) - チアゾール - 4 - イル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン コハク酸塩

#### 【 化 140 】



#### 【 0586 】

一般手順 1 - 2 と同様の方法を使用し、トルエン ( 12 mL ) 中で、7 - クロロ - 3 -

(2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (380 mg, 0.89 mmol) を 4 - [2 - (3 - メチル - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - イル] - ベンジルアミン (443 mg, 1.6 mmol) とカップリングさせた。ヘキサン / (1% メタノール含有 EtOAc) (20 : 1 ~ 7 : 3 の勾配) を用いて溶出させる、シリカゲル (25 g) 上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7 - クロロ - 6 - {4 - [2 - (3 - メチル - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - イル] - ベンジルアミノ} - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (368 mg, 75%) を得た。MS (ES+) m/z : 551.4 (M + H)<sup>+</sup>。

10

**【0587】**

一般手順 2 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - {4 - [2 - (3 - メチル - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - イル] - ベンジルアミノ} - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピンを脱保護した。DCM / メタノール中 2M アンモニア (20 : 1) を用いて溶出させる、シリカゲル (25 g) 上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7 - クロロ - 6 - {4 - [2 - (3 - メチル - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - イル] - ベンジルアミノ} - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピンを得た。一般手順 3 - 1 と同様の方法を使用し、表題化合物 (240 mg, 63%) を得た。MS (ES+) m/z : 455 (M + H)<sup>+</sup>。

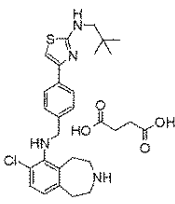
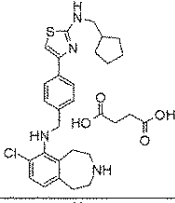
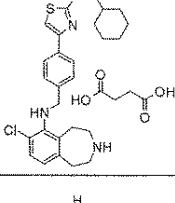
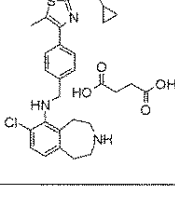
20

**【0588】**実施例 92 から 95

実施例 92 - 95 は、7 - クロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン及び適当なベンジルアミンを用いて、本質的に実施例 91 に記載されるようにして調製できる。全体の収量及び MS (ES+) データを以下の表に示す。

**【0589】**

【表 3 6】

実施例	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
9 2		7-クロロ-6-〔4-〔2-(2,2-ジメチルプロピルアミノ)チアゾル-4-イル〕-ベンジルアミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン スクシネート	45	455 (M+H) <sup>+</sup>
9 3		7-クロロ-6-〔4-(2-シクロペンチルメチルアミノチアゾル-4-イル)-ベンジルアミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン スクシネート	50	467 (M+H) <sup>+</sup>
9 4		7-クロロ-6-〔4-(2-シクロヘキシルメチルアミノチアゾル-4-イル)-ベンジルアミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン スクシネート	65	481 (M+H) <sup>+</sup>
9 5		7-クロロ-6-〔4-(2-シクロプロピルメチルアミノ-5-メチルチアゾル-4-イル)-ベンジルアミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン スクシネート	54	453 (M+H) <sup>+</sup>

10

20

## 【0590】

## 実施例 96 - 99

実施例 96 - 99 は、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン及び適当なベンジルアミンを用いて、本質的に実施例 6 に記載されるようにして調製できる。実施例 98 - 99 は、脱保護のために一般手順 2 - 2 を用いて調製した。全体の収量及び MS (ES+) データを以下の表に示す。

30

## 【0591】

【表 37】

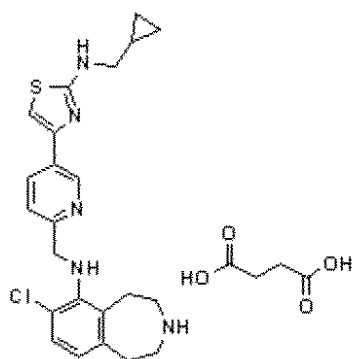
実施例	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z; [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> (c, 溶媒)
96		(R)-7-クロロ-6-{4-[2-(1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチル-アミノ)-チアゾル-4-イル]-ベンジルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン スクシネート	25	481 (M+H) <sup>+</sup> [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -20° (c=0.5, MeOH)
97		(S)-7-クロロ-6-{4-[2-(1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチル-アミノ)-チアゾル-4-イル]-ベンジルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン スクシネート	40	481 (M+H) <sup>+</sup> [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = +18.6° (c=0.5, MeOH)
98		6-[4-(2-ベンジルアミノ-チアゾル-4-イル)-ベンジルアミノ]-7-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン スクシネート	12	475 (M+H) <sup>+</sup>
99		7-クロロ-6-{4-[2-(3,3,3-トリフルオロプロピルアミノ)-チアゾル-4-イル]-ベンジルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン スクシネート	67	427 (M+H) <sup>+</sup>

## 【0592】

## 実施例 100

7-クロロ-6-{[5-(2-シクロプロピルメチルアミノ-チアゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン コハク酸塩

## 【化141】



## 【0593】

一般手順 1-2 と同様の方法を使用し、トルエン (8 mL) 中で、7-クロロ-3-(

10

20

30

40

50

2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (316 mg, 0.74 mmol) を 2 - アミノメチル - 5 - (2 - シクロプロピルメチルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - ピリジン (290 mg, 1.11 mmol) とカップリングさせた。粗混合物を Celite (登録商標) に続き活性炭で濾過し、ジクロロメタンを用いて洗浄した。濾過物を減圧下で濃縮し、ヘキサン / (1% メタノール含有 EtOAc) (20 : 1 ~ 3 : 2 の勾配) を用いて溶出させる、シリカゲル (12 g) 上でのクロマトグラフィーによって粗混合物を精製することにより、7 - クロロ - 6 - { [5 - (2 - シクロプロピルメチルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - アミノ } - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (120 mg, 30%) を得た。MS (ES+) m/z : 536.3 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0594】

一般手順 2 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - { [5 - (2 - シクロプロピルメチルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - アミノ } - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピンを脱保護した。DCM / メタノール中 2M アンモニア (49 : 1 to 24 : 1) を用いて溶出させる、シリカゲル (4 g) 上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7 - クロロ - 6 - { [5 - (2 - シクロプロピルメチルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - アミノ } - 2, 3, 4, 5 - テ

20

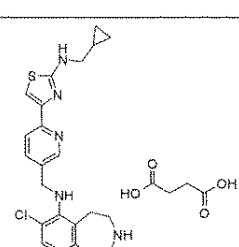
## 【0595】

## 実施例 101

実施例 101 は、7 - クロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン及び 3 - アミノメチル - 6 - (2 - シクロプロピルメチルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - ピリジンを用いて、本質的に実施例 100 に記載されるようにして調製できる。全体の収量及び MS (ES+) データを以下の表に示す。

30

## 【表 38】

実施例	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
101		7-クロロ-6- {[6-(2-シクロプロピルメチルアミノ-チアゾール-4-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミノ}-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン スクシネート	29	440.3 (M+H) <sup>+</sup>

40

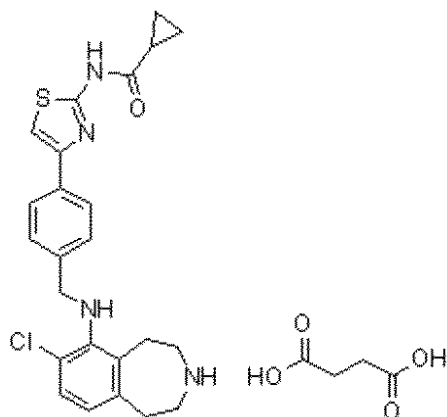
## 【0596】

## 実施例 102

7 - クロロ - 6 - { 4 - [2 - (シクロプロパンカルボニル - アミノ) - チアゾール - 4 - イル] - ベンジルアミノ } - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン コハク酸塩



## 【化142】



10

## 【0597】

4 - [ 2 - (シクロプロパンカルボニル - アミノ) - チアゾール - 4 - イル ] - ベンジルアミン ( 1 . 6 5 4 g , 6 . 0 5 2 m m o l ) を含むトルエン ( 3 0 . 2 m L ) / ジオキサソラン ( 7 . 8 m L ) のスラリーに、100 にて、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 1 . 2 9 g , 3 . 0 3 m m o l ) 、 トリス ( ジベンジリデンアセトン ) - ジパラジウム ( 0 ) ( 0 . 5 5 g , 0 . 6 1 m m o l ) 、 B I N A P ( 0 . 7 5 g , 0 . 1 2 m m o l ) 及び炭酸セシウム ( 3 . 4 5 g , 1 0 . 6 m m o l ) の固体混合物を一度に添加した。反応混合物を窒素でパージし、100 にて一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を C e l i t e ( 登録商標 ) で濾過し、D C M ( 5 0 0 m L ) を用いて洗浄した。減圧下で濃縮し、残留物を D C M 中に溶解させ、A n a l o g i x ( 登録商標 ) カラム ( 1 5 0 g ) に供した。分取液体クロマトグラフィー ( 3 3 分間に亘り 0 : 1 ~ 1 : 9 のメタノール中 2 M アンモニア / D C M 、 3 3 分間に亘り 1 : 9 ~ 1 : 3 のメタノール中 2 M アンモニア / D C M 、 3 3 分間に亘り 1 : 3 ~ 1 : 1 のメタノール中 2 M アンモニア / D C M 、 3 5 m L / 分 ) によって精製することにより、黄色の泡状物として 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - (シクロプロパンカルボニル - アミノ) - チアゾール - 4 - イル ] - ベンジルアミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 0 . 3 1 8 g , 1 9 % ) を得た。MS ( E S + ) m / z : 5 4 9 . 1 ( M + H ) + 。

20

30

## 【0598】

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - (シクロプロパンカルボニル - アミノ) - チアゾール - 4 - イル ] - ベンジルアミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 0 . 3 1 0 g , 5 . 6 4 8 m m o l ) に、室温にて、2 M アンモニアを含むメタノール ( 1 8 m L ) を添加した。30分間攪拌した後、7 M アンモニアを含むメタノール ( 1 2 4 m L ) を反応混合物に添加した。室温にて一晩攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を S C X カラム ( 2 0 g ) を用いて溶出させた。残留物を D C M 中に溶解させ、R e d i S e p ( 登録商標 ) カラム ( 4 0 g ) に得られた溶液を供した。分取液体クロマトグラフィー ( 3 3 分間に亘り 0 : 1 ~ 1 : 9 のメタノール中 2 M アンモニア / D C M 、 3 3 分間に亘り 1 : 9 ~ 1 : 4 のメタノール中 2 M アンモニア / D C M 、 3 5 m L / 分 ) によって精製することにより、白色の泡状物として 7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - (シクロプロパンカルボニル - アミノ) - チアゾール - 4 - イル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 0 . 1 4 0 g , 5 5 % ) を得た。MS ( E S + ) m / z : 4 5 3 . 1 ( M + H ) + 。

40

## 【0599】

7 - クロロ - 6 - { 4 - [ 2 - (シクロプロパンカルボニル - アミノ) - チアゾール - 4 - イル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] ア

50

ゼピン (0.136 g, 0.3 mmol) を含む無水エタノール (5 mL) のスラリーに、室温にて、ジクロロメタン (5 mL) を添加した。コハク酸 (0.035 g, 0.301 mmol) を混合物に添加し、1時間攪拌した。減圧下で濃縮した。残留物を MTBE (5 mL) と合わせ、3回濃縮することにより、白色の固体を得た。得られた白色の固体を、真空オープン中、40 °C にて一晩乾燥させることにより、白色の固体として表題化合物 (160 mg, 93%) を得た。MS (ES+) m/z : 453 (M+H)<sup>+</sup>。

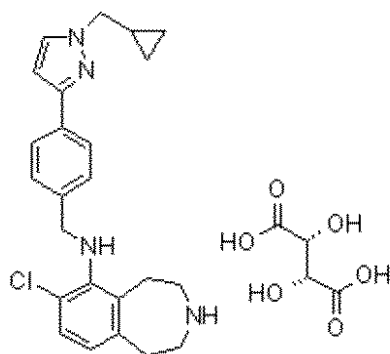
【0600】

実施例 103

7-クロロ-6-[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(L)  
-酒石酸塩

10

【化143】



20

【0601】

一般手順 1 - 2 と同様の方法を使用し、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (83 mg, 0.091 mmol)、BINAP (113 mg, 0.182 mmol) 及び炭酸セシウム (207 mg, 0.627 mmol) を含むトルエン (21 mL) を用いて、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (193 mg, 0.45 mmol) を 4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンジルアミン (207 mg, 0.91 mmol) とカップリングさせた。ヘキサン: EtOAc (9:1) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、黄色の油状物として 7-クロロ-6-[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンジルアミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (135 mg, 59%) を得た。MS (ES+) m/z : 503 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0602】

一般手順 2 - 1 と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンジルアミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (135 mg, 0.27 mmol) を用いて、黄色の油状物として 7-クロロ-6-[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (97 mg, 89%) を得た。

40

【0603】

一般手順 4 - 2 と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-[4-(1-シクロプロピルメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ベンジルアミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (97 mg, 0.088 mmol) を用いて、白色の固体として表題化合物 (122 mg, 98%) を得た。MS (ES+) m/z : 407 (M+H)<sup>+</sup>。

【0604】

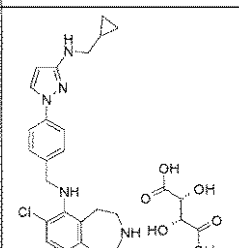
50

## 実施例 104

実施例 104 は、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン及び4-[3-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピラゾール-1-イル]-ベンジルアミンを用いて、本質的に実施例 103 に記載されるようにして調製できる。全体の収量及びMS(ES+)データを以下の表に示す。

【0605】

【表39】

実施例	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
104		7-クロロ-6-{[4-(3-シクロプロピルメチルアミノ)-ピラゾール-1-イル]-ベンジルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (L)-酒石酸	55	422 (M+H) <sup>+</sup>

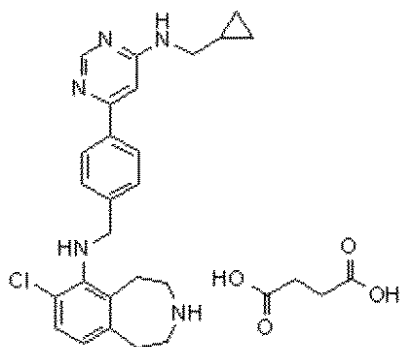
10

【0606】

## 実施例 105

7-クロロ-6-{4-[6-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-4-イル]-ベンジルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンコハク酸塩

【化144】



30

【0607】

一般手順 1-3 と同様の方法を使用し、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (260 mg, 0.6 mmol) 及び 4-[6-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-4-イル]-ベンジルアミン (300 mg, 1.18 mmol) を用いて、オフホワイトの泡状物として 7-クロロ-6-{4-[6-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-4-イル]-ベンジルアミノ}-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (250 mg, 78%) を得た。MS(ES+) m/z: 530 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0608】

一般手順 2-1 と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-{4-[6-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-4-イル]-ベンジルアミノ}-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (250 mg, 0.47 mmol) を脱保護することにより、オフホワイトの泡状物として 7-クロロ-6-{4-[6-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-4-

50

イル] - ベンジルアミノ} - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン (145 mg, 71%) を得た。MS (ES+) m/z : 434 (M+H)<sup>+</sup>。

【0609】

一般手順4-1と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-{4-[6-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-4-イル]-ベンジルアミノ}-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(175 mg, 0.4 mmol)を用いて、オフホワイトの固体として表題化合物(175 mg, 98%)を得た。MS (ES+) m/z : 434 (M+H)<sup>+</sup>。

【0610】

実施例106-107

実施例106-107は、7-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン及び適当なベンジルアミンを用いて、本質的に実施例105に記載されるようにして調製できる。全体の収量及びMS (ES+) データを以下の表に示す。

【0611】

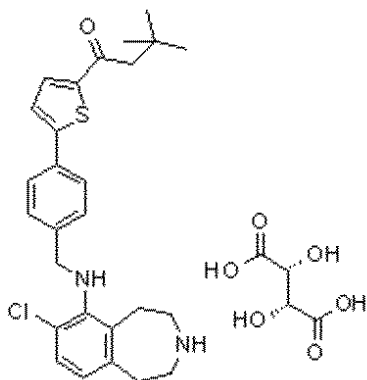
【表40】

実施例	構造式	化合物名	収率 (%)	MS (ES+) m/z
106		7-クロロ-6-{4-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-2-イル]-ベンジルアミノ}-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン スクシネート	75	434 (M+H) <sup>+</sup>
107		7-クロロ-6-{4-[2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-4-イル]-ベンジルアミノ}-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン スクシネート	22	434 (M+H) <sup>+</sup>

実施例108

7-クロロ-6-{4-[5-(3, 3-ジメチルブチリル)-チオフェン-2-イル]-ベンジルアミノ}-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン(L) - 酒石酸塩

【化145】



【0612】

一般手順1-2と同様の方法を使用し、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウ

10

20

30

40

50

△(0) (40.3 mg, 0.04 mmol)、BINAP (58.3 mg, 0.08 mmol) 及び炭酸セシウム (100 mg, 0.3 mmol) を含むトルエン/DMF (1:1, 12 mL) を用いて、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (93.5 mg, 0.2 mmol) を4-[5-(3,3-ジメチルブチリル)チオフェン-2-イル]-ベンジルアミン (129 mg, 0.4 mmol) とカップリングさせた。ヘキサン/EtOAc (4:1) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、黄色の油状物として7-クロロ-6-{4-[5-(3,3-ジメチルブチリル)-チオフェン-2-イル]-ベンジルアミノ}-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (77 mg, 62%) を得た。MS (ES+) m/z: 563 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0613】

一般手順2-1と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-{4-[5-(3,3-ジメチルブチリル)-チオフェン-2-イル]-ベンジルアミノ}-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (77 mg, 0.1 mmol) を用いて、黄色の油状物として7-クロロ-6-{4-[5-(3,3-ジメチルブチリル)-チオフェン-2-イル]-ベンジルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (55 mg, 87%) を得た。

20

## 【0614】

一般手順3-2と同様の方法を使用し、7-クロロ-6-{4-[5-(3,3-ジメチルブチリル)-チオフェン-2-イル]-ベンジルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (55 mg, 0.1 mmol) を用いて、白色の固体として表題化合物 (70 mg, 96%) を得た。MS (ES+) m/z: 467 (M+H)<sup>+</sup>。

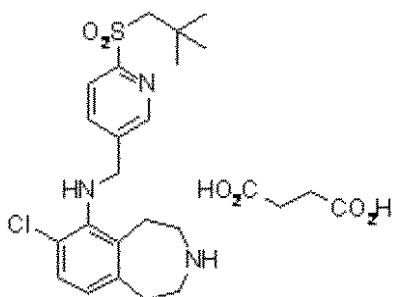
## 【0615】

## 実施例109

7-クロロ-6-{[6-(2,2-ジメチルプロパン-スルホニル)-ピリジン-3-イル-メチル]-アミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン コハク酸塩

30

## 【化146】



40

## 【0616】

窒素雰囲気下、3-アミノメチル-6-[(2,2-ジメチルプロパン)-スルホニル]-ピリジン (300 mg, 1.23 mmol)、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン (350 mg, 822 μmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (75 mg, 82 μmol)、BINAP (77 mg, 123 μmol)、及び炭酸セシウム (402 mg, 1.23 mmol) を、トルエン (100 mL) に添加した。混合物を95 で一晩加熱した。混合物を室温にて冷

50

却し、その混合物を減圧下で濃縮した。DCM / (クロロホルム : メタノール : 濃NH<sub>4</sub>OH) (1 : 5時間をかけて1 : 0 ~ 1 : 1, 80 mL / 分) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって粗混合物を精製することにより、7 - クロロ - 6 - { [ 6 - ( 2 , 2 - ジメチルプロパン - スルホニル ) - ピリジン - 3 - イル - メチル ] - アミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 142 mg , 33 % ) 及びさらなる不純生成物 ( 150 mg , 33 % ) を得た。MS ( ES + ) m / z : 518 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0617 】

7 - クロロ - 6 - { [ 6 - ( 2 , 2 - ジメチルプロパン - スルホニル ) - ピリジン - 3 - イル - メチル ] - アミノ } - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 142 mg , 0.27 mmol ) をメタノール ( 5 mL ) 中に溶解させた。水酸化リチウム水和物 ( 23 mg , 0.54 mmol ) を添加し、1時間攪拌した。シリカゲル ( 1 g ) を混合し、減圧下で濃縮し、DCM / (クロロホルム : メタノール : 濃NH<sub>4</sub>OH) (1 : 0 ~ 9 : 1の勾配) を用いて溶出させる、シリカゲル ( 12 g ) 上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7 - クロロ - 6 - { [ 6 - ( 2 , 2 - ジメチルプロパン - スルホニル ) - ピリジン - 3 - イル - メチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 91 mg , 78 % ) を得た。MS ( APCI ) m / z : 422 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0618 】

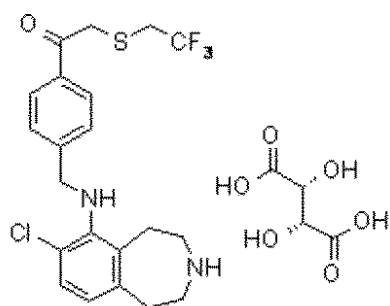
7 - クロロ - 6 - { [ 6 - ( 2 , 2 - ジメチルプロパン - スルホニル ) - ピリジン - 3 - イル - メチル ] - アミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 171 mg , 0.4 mmol ) をメタノール中に溶解させ、コハク酸 ( 45 mg , 0.38 mmol ) を添加した。均質になるまで混合物を攪拌した。減圧下で混合物を濃縮し、水中に溶解させ、得られた溶液を凍結乾燥して表題化合物 ( 215 mg , 99 % ) を得た。MS ( APCI ) m / z : 422 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0619 】

実施例 110

7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルチオ - メチルカルボニル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( L ) - 酒石酸塩

【 化 147 】



【 0620 】

一般手順 1 - 2 と同様の方法を使用し、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム ( 0 ) ( 73.2 mg , 0.08 mmol )、BINAP ( 106 mg , 0.16 mmol ) 及び炭酸セシウム ( 182 mg , 0.6 mmol ) を含むトルエン ( 20 mL ) を用いて、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 173 mg , 0.4 mmol ) と 4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルチオ ) - 1 , 1 - ( エチレンジオキシ ) エチル ] - ベンジルアミン ( 250 mg , 0.8 mmol ) をカップリングさせた。ヘキサン / EtOAc ( 75 : 25 ) を用いて溶出させる、シ

10

20

30

40

50

リカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製することにより、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルチオ ) - 1 , 1 - ( エチレンジオキシ ) エチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 97 mg , 41 % ) を得た。

【 0621 】

7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルチオ ) - 1 , 1 - ( エチレンジオキシ ) エチル ] - ベンジルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 97 mg , 0 . 16 mmol ) を含む無水ジクロロメタン ( 0 . 5 mL ) の溶液に、4 M 塩化水素を含むジオキサン ( 1 . 2 mL ) の溶液に添加し、一晚還流した。ジクロロメタンを用いて希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を用いて洗浄した。有機抽出物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン / EtOAc ( 4 : 1 ) を用いて溶出させる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって粗混合物を精製することにより、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - [ 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルチオ - メチルカルボニル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 37 mg , 41 % ) を得た。MS ( ES<sup>+</sup> ) m / z : 539 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0622 】

一般手順 2 - 1 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 6 - [ 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルチオ - メチルカルボニル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 37 mg , 0 . 07 mmol ) を用いて、7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルチオ - メチルカルボニル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 16 mg , 53 % ) を得た。

【 0623 】

一般手順 3 - 2 と同様の方法を使用し、7 - クロロ - 6 - [ 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルチオ - メチルカルボニル ) - ベンジルアミノ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] アゼピン ( 16 mg , 0 . 04 mmol ) を用いて、白色の固体として表題化合物 ( 21 mg , 98 % ) を得た。MS ( ES<sup>+</sup> ) m / z : 443 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0624 】

本発明の化合物は 5 - HT<sub>2C</sub> 受容体に対して相対的に選択的である。本発明の化合物は特に、その他の 5 - HT 受容体サブタイプ、特に、5 - HT<sub>2A</sub> 及び 5 - HT<sub>2B</sub> 受容体に対する場合と比較し、5 - HT<sub>2C</sub> 受容体に対して相対的に選択的である。この選択性は、以下のアゴニスト活性アッセイ及び受容体結合アッセイにおいて、示される。

【 0625 】

アゴニスト活性アッセイ ( G<sub>q</sub> - GTP [ <sup>35</sup>S ] 結合アッセイ )

5 - HT<sub>2</sub> 受容体は特定の G - タンパク質と機能的に結合している。5 - HT<sub>2</sub> G - タンパク質結合受容体のアゴニストによる活性化は、G - タンパク質の  $\beta$  - サブユニット ( G<sub>q</sub> 又は G<sub>i</sub> ) からの GDP の放出と続く GTP の結合をもたらす。安定的アナログである GTP [ <sup>35</sup>S ] の結合は、受容体活性化 ( すなわち、アゴニスト活性 ) の指標である。

【 0626 】

G<sub>q</sub> - GTP [ <sup>35</sup>S ] 結合アッセイは、5 - HT<sub>2A</sub>、5 - HT<sub>2B</sub>、及び 5 - HT<sub>2C</sub> 受容体での試験化合物の *in vitro* における効力 ( EC<sub>50</sub> ) 及び最大有効性 ( E<sub>max</sub>、5 - HT の反応に対して正規化されている ) を測定するために使用される。また、用量反応曲線下面積 ( AUC ) が、各受容体サブタイプについて測定され、5 - HT<sub>2A</sub> 及び 5 - HT<sub>2B</sub> 受容体に対する場合と比較し、5 - HT<sub>2C</sub> 受容体に対する試験化合物の選択性を調べるために使用され、この選択性は選択比として表される ( それぞれ、AUC<sub>2C / 2A</sub> 及び AUC<sub>2C / 2B</sub> )。選択比は効力及び有効性に基づく選択性の評価を

10

20

30

40

50

可能にする。5-HT<sub>2A</sub>及び5-HT<sub>2B</sub>受容体に対する場合と比較した、5-HT<sub>2C</sub>受容体における効力及び有効性の両方を組み入れている選択性の測定は、5-HT<sub>2A</sub>及び5-HT<sub>2B</sub>アゴニスト活性（序論部分参照）に関連する有害事象を理由に、重要と考えられる。

#### 【0627】

膜の調製：懸濁させたヒト5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、又は5-HT<sub>2C</sub>受容体を安定にトランスフェクションしたAV12細胞を増殖させ、遠心分離で回収し、リン酸緩衝生理食塩水（pH7.4）で細胞ペレットを洗浄し、細胞を再びペレット化し、上清を除去し、ドライアイス上で細胞ペレットを凍結させ、-70℃にて保存した。保存している細胞ペレットを解凍し、50mMトリス（pH7.4）中に再懸濁し、1~2mLの容量のアリコートに分け、以後のアッセイのために-70℃にて再び凍結させた（当技術分野において公知のように、使用するアリコートあたりの最適な細胞量は、トランスフェクトに使用する個々の細胞系によって異なることもある）。一実施態様では、5-HT<sub>2A</sub>及び5-HT<sub>2C</sub>トランスフェクト細胞では通常、アリコートあたり約 $6 \times 10^8$ 個の細胞が使用されるのに対し、5-HT<sub>2B</sub>細胞では通常、アリコートあたり約 $7.5 \times 10^8$ 個の細胞が使用される）。

10

#### 【0628】

アッセイ当日、膜を解凍し、アッセイバッファー（50mM トリス-HCl（pH7.4）、10mM MgCl<sub>2</sub>、100mM NaCl及び0.2mM EDTA）で膜を洗浄し、アッセイバッファー中に再懸濁し、更に残存している内在性の5-HTを加水分解させるために10分間、37℃でインキュベートした。膜をアッセイバッファーで再び洗浄し、ウェルあたり約 $1 \sim 4 \times 10^6$ 細胞程度の濃度のアリコートとなるようにアッセイバッファー中に再懸濁した（通常5-HT<sub>2A</sub>又は5-HT<sub>2C</sub>受容体のアッセイに対しては約 $1 \sim 2 \times 10^6$ 個相当の細胞数、並びに5-HT<sub>2B</sub>受容体アッセイに対しては約 $3 \sim 4 \times 10^6$ 個相当の細胞数である）。細胞を組織グライNDERでホモジナイズし、得られたホモジネートを、以下に記載するアッセイに直接使用した。

20

#### 【0629】

Gq-GTP [<sup>35</sup>S]結合アッセイ：Gqに対する[<sup>35</sup>S]-GTP Sの結合の免疫吸着シンチレーション近接アッセイ（ISPA）の条件を、公開されている条件（DeLappら、JPET 289（1999）946-955）から改変した。試験化合物をDMSO中に溶解し、一定範囲の濃度となるようにアッセイバッファーで希釈し、濃度反応曲線を作成した。96ウェルマイクロタイタープレートのウェル中で、希釈した試験化合物、GDP（最終濃度0.1μM）、及び[<sup>35</sup>S]-GTP S（最終濃度0.5~1.0nM）を混合した。膜アリコートをインキュベーション混合物に添加し、プレートを混合し、アゴニストによるヌクレオチド交換への刺激を開始させた（最終容量200μl）。マイクロタイタープレートを室温にて30分間インキュベートした。IGEPAL（登録商標）CA-630界面活性剤（最終濃度0.27%）を用いてインキュベートをクエンチした。アフィニティー精製したポリクローナルウサギ抗Gq抗体（ウェルあたり約1~2μg）、及び抗ウサギIgシンチレーション近接アッセイビーズ（Amersham、ウェルあたり約1.25mg、最終容量300μl）を添加した。プレートを密封し、混合物を室温で3時間インキュベートした。マイクロタイタープレートを短時間遠心分離し、ビーズをペレット化させた。マイクロタイタープレートのシンチレーション分光分析（Wallac Trilux MicroBeta（商標）シンチレーションカウンター）を行い、GTP [<sup>35</sup>S]の結合を定量化した。

30

40

#### 【0630】

データ分析：所定の受容体における試験化合物の各濃度の反応曲線について、MicroSoft Windows OS（登録商標）によるパーソナルコンピュータ上で起動させたGraphPad Prism（商標）ソフトウェア（v3.02、GraphPad Software, San Diego, CA）を用い、非線形回帰分析曲線を用いてデータを解析し、EC<sub>50</sub>及びE<sub>max</sub>（5-HT対照曲線に対して標準化される）を測

50



定した。アゴニスト濃度の反応曲線の下面積 (AUC) を、Graph Pad Prism (商標) を用いて台形法により測定した。

【0631】

選択比を計算するために、まず初めに、上記した各受容体サブタイプについて試験化合物のAUCを測定した。次に、その受容体の5-HTについて測定したAUCと比較し、各受容体サブタイプにおけるAUCを標準化した。したがって、所定の受容体における試験化合物の標準化されたAUCは、その受容体における5-HTについて測定されたAUCのパーセンテージとして表される。例えば、

【数1】

$$5HT_{2A} \text{ 標準化 AUC} = a = \frac{(5HT_{2A} \text{ 受容体の AUC}_{\text{試験化合物}})}{(5HT_{2A} \text{ 受容体の AUC}_{5-HT})} \times 100\%$$

10

$$5HT_{2B} \text{ 標準化 AUC} = b = \frac{(5HT_{2B} \text{ 受容体の AUC}_{\text{試験化合物}})}{(5HT_{2B} \text{ 受容体の AUC}_{5-HT})} \times 100\%$$

$$5HT_{2C} \text{ 標準化 AUC} = c = \frac{(5HT_{2C} \text{ 受容体の AUC}_{\text{試験化合物}})}{(5HT_{2C} \text{ 受容体の AUC}_{5-HT})} \times 100\%$$

20

第3に、試験化合物に関する選択性率を以下のように計算した。5-HT<sub>2C</sub>受容体 / 5-HT<sub>2A</sub>受容体についての選択性率 (AUC<sub>2C</sub> / 2A) = c / a。5-HT<sub>2C</sub>受容体 / 5-HT<sub>2A</sub>受容体についての選択性率 (AUC<sub>2C</sub> / 2A) = c / a。

【0632】

参照目的のため、5-HTについてのAUC<sub>2C</sub> / 2A及びAUC<sub>2C</sub> / 2Bはそれぞれ1.0とした。同様に、mCPP (メタ-クロロフェニルピペラジン) に対する比を試験し、それぞれ2.1及び2.1であることがわかった。

【0633】

本発明の代表的化合物を、基本的に上記したような5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、及び5-HT<sub>2C</sub>受容体に対するGq-GTP [<sup>35</sup>S]アッセイで試験したところ、通常、200nM以下のEC<sub>50</sub>と、1.5より大きいAUC<sub>2C</sub> / 2AとAUC<sub>2C</sub> / 2B比を有する、5-HT<sub>2C</sub>受容体に対する非常に強力かつ選択的なアゴニストであることがわかった。好ましい化合物は、100nM以下のEC<sub>50</sub>と、2.0より大きいAUC<sub>2C</sub> / 2AとAUC<sub>2C</sub> / 2B比を有するものである。より好ましいのは、50nM以下のEC<sub>50</sub>と、3.0より大きいAUC<sub>2C</sub> / 2AとAUC<sub>2C</sub> / 2B比を有するものである。

30

【0634】

リガンド結合試験

5-HT<sub>2C</sub>受容体サブタイプに対する本発明の化合物のリガンド結合親和性は、本質的にはWaincott、Waincottら、Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 276: 720-727、1996に記載の通りに測定した。DeLeanらにより記載 (DeLeanら、Molecular Pharmacology, 21, 5-16、1982) された4パラメーターのロジスティック方程式を用いた濃度反応曲線による非線形回帰分析により、データを分析した。IC<sub>50</sub>値を、Cheng-Prusoffの式 (Chengら、Biochem. Pharmacol., 22, 3099-3108、1973) を用いてKi値へと変換した。

40

【0635】

本発明の代表的化合物を原則的に上述のように試験し、5-HT<sub>2C</sub>受容体に対する優れ

50

た親和性を有し、通常約 250 nM 以下の  $K_i$  を有することが見出された。好ましい化合物は約 100 nM 以下の  $K_i$  を有するものである。より好ましくは 50 nM 以下の  $K_i$  を有するものである。

#### 【0636】

その他の受容体サブタイプに関する親和性は、5-HT<sub>2C</sub> 受容体サブタイプによりトランスフェクトされた細胞の代わりに所望の受容体によりトランスフェクトされた細胞及び好適な放射性リガンドを用いた、上述の放射性リガンド受容体結合アッセイのわずかな変法により決定できる。各種の受容体に関する本発明の代表的化合物の結合親和性はかかるアッセイで決定され、その化合物が 5-HT<sub>2C</sub> 受容体に対する驚くべき高い親和性を有することが見出される。5-HT<sub>2C</sub> 受容体に対する親和性は、その他の 5-HT 受容体サブタイプに対して顕著により高いことが見出され、5-HT<sub>2A</sub> 及び 5-HT<sub>2B</sub> 受容体サブタイプよりも顕著に高かった。好ましい化合物は、1 及び 2 アドレナリン作動性受容体に対し 300 nM 以上、D<sub>1</sub> 及び D<sub>2</sub> ドーパミン作動性受容体に対し 500 nM 以上の IC<sub>50</sub> を有するものである。より好ましい化合物は、1 及び 2 アドレナリン作動性受容体、及び D<sub>1</sub> 及び D<sub>2</sub> ドーパミン作動性受容体に対し 1000 nM 以上の IC<sub>50</sub> を有するものである。更により好ましい化合物は、1 及び 2 アドレナリン作動性受容体、及び D<sub>1</sub> 及び D<sub>2</sub> ドーパミン作動性受容体に対し 3000 nM 以上の IC<sub>50</sub> を有するものである。

10

#### 【0637】

上記 *in vitro* アッセイで例示的化合物をアッセイし、50 nM 以下の EC<sub>50</sub> 又は  $K_i$  値のいずれか、並びに 2.0 以上の AUC<sub>2C/2A</sub> と AUC<sub>2C/2B</sub> 比を有することが明らかとなった。例示的化合物をアッセイし、300 nM 以上の 1 及び 2 アドレナリン作動性受容体に対する IC<sub>50</sub> と、500 nM 以上の D<sub>1</sub> 及び D<sub>2</sub> ドーパミン作動性受容体に対する IC<sub>50</sub> を有することが明らかとなった。

20

#### 【0638】

##### ラット摂食アッセイ

本発明の化合物の肥満治療効果は、短期及び長期のラット摂食アッセイにおいて試験することにより示される。

#### 【0639】

動物：約 100 日齢、離乳 (TD95217、脂肪由来のカロリー 40%、Teklad、マディソン、WI) 以来カロリーリッチな餌料で生育させたオスのロングエバンスラット (ハーラン・スピローグ・ドーリー、インディアナポリス、IN) を得た。個々のラットを明 12 時間：暗 12 時間の条件化で収容し (10:00 頃 ~ 22:00 頃まで照明する)、約 1 ~ 2 週、ラットを水及び餌料 (TD 95217) を自由に摂取させ、ラットを環境に順応させた。少なくとも 1 日 (通常は 1 ~ 2 日) に 1 回、ビヒクル (0.15% のサッカリンを有する 10% のアカシア) と共に経口的にラットに薬物投与し、ラットを当該方法に順応させた。各群において、同程度の平均体重となるように、ラット群をランダム化した。

30

#### 【0640】

熱量測定急性の供給アッセイ：アッセイ日の 8:00 頃に各ラットの体重を量り、個々をオープンサーキットの熱量測定システム (オキシ max、Columbus Instruments International Corporation、Columbus, OH) のチャンパーに移し、餌料 (予め重量測定) 及び水を自由に摂取させ、VO<sub>2</sub> 及び VCO<sub>2</sub> の測定を開始した。10:00 頃に、ラットにビヒクル又はテスト化合物を経口投与し、個々の熱量測定チャンパーに戻し、一定の時間間隔 (約 1 時間ごと) で VO<sub>2</sub> 及び VCO<sub>2</sub> の測定を継続した。翌日の 8:00 頃にラットの体重を測定し、食餌を継続的に摂取させ、食品の重量の変化を、消費された食品の量に等しいものとした。基本的に Chen, Y. 及び Heiman, M. L., Regulatory Peptide, 92:113-119 (2000) の記載に従い、24 時間におけるエネルギー支出 (EE) 及び呼吸商 (RQ) を算出した。明期間の EE は静止代謝速度を表し、RQ は動物が利用するエネルギー源 (純粋な炭水化物代謝では約 1.0 の RQ、純粋な脂肪代謝では 0

40

50

．7のRQ、炭水化物及び脂肪の混合代謝では中間の値のRQを示す)を表す。体重(kg)当りの発熱量(CV)の生成及び $VO_2$ としてEEを算出する。式中、 $CV = 3.815 + 1.232 * RQ$ で、RQは、消費される( $VO_2$ ) $O_2$ に対する、生成される( $VCO_2$ ) $CO_2$ の比率を表す。カロリー摂取量は、体重(kg)当りの(24hの食物摂取の量、g)×(餌料中の生理的エネルギー値、kcal/g)として算出する。

#### 【0641】

選択的な5-HT<sub>2C</sub>受容体アンタゴニストによる、急速摂食アッセイ：上記の測定急速摂食による熱量アッセイを、以下のように改良して実施した。オープンサーキットの熱量測定システムを使用せず、24時間の定期的な食物摂取及び体重測定だけを実施した。3つのラット群を用いた。第1群では、ビヒクルの経口の投与の約15分前に、生理食塩水(0.5mL)の皮下投与を行った。第2群では、ビヒクル中の試験化合物の経口投与の約15分前に、生理食塩水(0.5mL)の皮下投与を行った。第3群では、ビヒクル中の試験化合物の経口投与の約15分前に選択的な5-HT<sub>2C</sub>受容体アンタゴニスト、6-クロロ-5-メチル-N-{2-[ (2-メチルピリジン-3-イル-オキシ)ピリジン-5-イル]アミノカルボニル}-2,3-ジヒドロインドール(0.5mL、3mg/kg(35%のシクロデクストリン)皮下投与を行った。

#### 【0642】

慢性供給アッセイ：アッセイ日の8:00頃~10:00日に体重を測定し、各ラットにビヒクル又は試験化合物を経口投与し、ケージに動物を戻し、餌料(予め重量測定)及び水を自由に摂取させた。2~15日において、毎日、8:00頃~10:00頃にラットの体重を計量し、その24時間で消費された食品の重量を計量し、試験化合物又はビヒクルを経口投与した。2~15日において、全脂肪量及び筋肉量を、EchoMRI(商標)システム(Echo Medical Systems、ヒューストン・テキサス)を使用して核磁気共鳴法(NMR)によって、測定した(Frank C. Tinsley, Gersh Z. Taicher, and Mark L. Heiman, "Evaluation of a New Quantitative Magnetic Resonance (QMR) Method for Mouse Whole Body Composition Analysis", Obesity Research, submitted May 1, 2003.を参照)。

#### 【0643】

本発明の代表的な化合物を、基本的に上記の通り、急性及び慢性供給アッセイにおいて、試験した。急性アッセイでは、上記化合物が24時間の食物取り込みを著しく減少させ、その効果は、5-HT<sub>2C</sub>受容体アンタゴニストの前投与により阻害された。上記化合物はまた、明期間において、著しくエネルギー支出を補償することなく、用量依存的にRQを減少させた。すなわち、当該化合物は、静止代謝率を顕著に変化させることなく、カロリー取り込みを減少させ、脂肪の利用により生じる燃料の比率を上昇させることが明らかとなった。慢性アッセイでは、当該化合物が、対照の動物と比較し、投与量依存的に、累積的な食物取り込み及び累積的な体重変化を著しく減少させることが明らかとなった。体重の減少が、筋肉の減少ではなく、脂肪組織の減少によるものであることが明らかとなった。

#### 【0644】

強迫性障害の治療における本発明の5-HT<sub>2C</sub>受容体アゴニストの性能を、以下に示す様々なインビボアッセイによって、試験した。

#### 【0645】

##### 大理石埋没アッセイ

"Analysis of the marble burying response: Marbles serve to measure digging rather than evoke burying", Behavioural Pharmacology 6:24-31, (1995)、及び臨床用スタンダードによる医薬の効果、c.f., Njung' E K. Handley S L. "Evaluation

10

20

30

40

50

of marble-burying behavior as a model of anxiety", *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 38:63-67, 1991, Borsini F., Podhorna J., 及び Marazziti, D. "Do animal models of anxiety predict anxiolytic effects of antidepressants?", *Psychopharmacology* 163:121-141, (2002) に際し、強迫性障害 (OCD) などの不安障害のモデルとして使用されている。すなわち、OCD の治療に用いる化合物 (例えばフルオキセチンのような SSRI) と同様に、ヒト (例えばベンゾジアゼピン) の一般的な不安の治療に使用される薬剤により burying (埋め) 行動が減少する。

10

## 【0646】

実験的にナイーブなオスの、NIH スイスマウス (Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN) (12 群、28~35 g の体重) を、12 時間の明暗周期の条件下で、試験前の少なくとも 3 日間にわたり維持した。薄暗い照明の実験室において、明期中に実験を行った。マウスにビヒクル又は試験化合物を投与し、特定の処理前間隔 (通常 30 分) の後、各マウスを 6 回転 / 分の速度で回転する回転棒 (Ugo Basile 7650) に配置し、その落下の様子を観察した。回転棒上に 2 分置いた後、各マウスを、5 mm の高さにおがくずを敷き詰めた 17 x 28 x 12 cm のプラスチック桶に入れた。その中心には 20 個の青い大理石 (1.5 cm の直径) が配置されている。30 分後に、埋められた (2/3 がおがくずで覆われた) 大理石の数を数えた。

20

## 【0647】

臨床的に有効な標準化合物は、回転棒試験で測定した場合に運動障害効果を有さない投与量で、大理石の埋め行動を抑制した。5-HT<sub>2C</sub> 受容体における 5-HT<sub>2C</sub> 化合物のインピボ有効性は、5-HT<sub>2C</sub> の受容体アンタゴニスト (6-クロロ-5-メチル-N-{2-[ (2-メチルピリジン-3-イル-オキシ) ピリジン-5-イル] アミノカルボニル} - 2, 3-ジヒドロインドール) との共同投与による、大理石埋没試験における 5-HT<sub>2C</sub> アンタゴニストの作用の妨害により確認される。

## 【0648】

本発明の代表的な化合物は基本的に上記の大理石埋没アッセイにおいて、試験することができ、試験マウスの埋め行動を驚くほどに減少させることが明らかとなった。埋め行動の減少が、5-HT<sub>2C</sub> アンタゴニストの共同投与により妨害されることが明らかとなった。本発明の化合物とは対照的に、不安緩解薬 クロルジアゼポキシド 及び抗精神病薬 クロルプロマジン では、回転棒における行動を崩壊させる程の投与量でなければ、大理石埋没行動が減少しなかった。

30

## 【0649】

巣作り (Nestlet Shredding) 試験

マウスは本来、それらの生活環境において、利用可能な材料から、巣作りをする。この挙動は強迫観念的な性質であるため、OCD のモデルとして用いられている。(Xia Li, Denise Morrow and Jeffrey M. Witkin, "Decreases in nestlet shredding of mice by serotonin uptake inhibitors: comparison with marble burying", *Psychopharmacology*, submitted July 14, 2003)。実験的にナイーブなオスの、NIH スイスマウス (Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN) (12 群、28~35 g の体重) を、12 時間の明暗周期の条件下で、試験前の少なくとも 3 日間にわたり維持した。通常天井型の蛍光灯を用いて実験室の明期を設定し、実験を行った。マウスにビヒクル又は試験化合物を投与し、特定の処理前間隔 (通常 30 分) の後、回転棒上に 2 分置いた後、各マウスを、5 mm の高さにおがくずを敷

40

50

き詰め、更に事前に計量したガーゼパッド(51mm平方)を入れた17×28×12cmのプラスチック桶に移した。30分後に、マウスにより除去されなかったガーゼパッドの残り分を計量した。その数値で減算し、巣の構築に使用されたガーゼの重量を測定した。ダネット試験により、試験化合物で処理されたマウスの結果を、ビヒクルで処理されたコントロールマウスの結果と比較した。

#### 【0650】

OCDの治療に臨床的に有効な標準化合物は、回転棒試験において、運動障害効果を有さない程の投与量で、巣作り行動を抑制した。5HT<sub>2C</sub>受容体における5HT<sub>2C</sub>化合物のインビボ有効性は、5HT<sub>2C</sub>の受容体アンタゴニスト(6-クロロ-5-メチル-N-{2-[ (2-メチルピリジン-3-イル-オキシ)ピリジン-5-イル]アミノカルボニル}-2,3-ジヒドロインドール)との共同投与による、巣作り試験における5HT<sub>2C</sub>アゴニストの作用の妨害により確認される。

10

#### 【0651】

本発明の代表的な化合物は基本的に上記の大理石埋没アッセイにおいて、試験することができ、回転棒試験において、運動障害効果を有さない程の投与量で、試験マウスの巣作り行動を驚くほどに減少させることが明らかとなった。

#### 【0652】

本発明の化合物とは対照的に、不安緩解薬クロルジアゼポキシド及び精神運動刺激薬d-アンフェタミンは、運動機能における副作用(それぞれzれ低下又は刺激)をもたらす投与量でなければ巣作り行動が減少しなかった。

20

#### 【0653】

##### 計画的に誘発される煩渴多飲症

食餌を断続的に与えられない欠食ラットは、一度に全ての食餌が与えられたとき、通常の1日当り摂取量をはるかに上回る量の水を飲み、またそれらの取り込み量も増加する、Falk J.L. "Production of polydipsia in normal rats by an intermittent food schedule", Science 133:195-196, 1961。この過剰な挙動は持続的であり、OCDのモデルとして用いられている。

#### 【0654】

水を自由摂取させた以外は、ウィスター・ラットを食餌制限(自由摂取に対して85重量%に維持)下に置いた。一定の間隔内で食餌ペレットを受けるためにレバーを押すよう、行動試験室において、ラットを訓練した。そこでは、ラットがレバーを最初に押してから120秒の間隔が経過した後で、その代償として45mgの食餌ペレットを受けることができる。ついで間隔を120秒にリセットし、更にその操作を繰り返させる。すなわち、90分の試験セッションの間にラットは最高45回ペレットを得ることができる。行動試験室にはまた、セッションの前後で消費される水量を測定するための給水器も装備されている。

30

#### 【0655】

火曜日及び金曜日に試験化合物を投与した。木曜日をコントロール(対照)行動の日とした。試験セッション開始の60分前に経口的に、あるいは試験セッション開始の20分前に皮下的に化合物を投与した。試験化合物処理後のセッション中の各動物の行動と、コントロールにおけるセッション中の動物の行動とで、レバー押し及び水消費の比率を比較し、コントロール比率に対するパーセンテージとして表した。投与量ごとにコントロール比率のパーセンテージを平均し、その平均値の標準誤差を算出した。

40

#### 【0656】

臨床的に有効なOCD治療用の標準化合物(例えばクロミプラミン、フルオキセチン)は、翌日の運動パターン、食餌摂取又は挙動の顕著な変化をもたらすことなく、計画的に誘発される煩渴多飲症を抑制した。5HT<sub>2C</sub>受容体における5HT<sub>2C</sub>化合物のインビボ有効性は、5HT<sub>2C</sub>の受容体アンタゴニスト(6-クロロ-5-メチル-N-{2-[ (2-メチルピリジン-3-イル-オキシ)ピリジン-5-イル]アミノカルボニル}-2,

50

3 - ジヒドロインドール)との共同投与による、多飲における5-HT<sub>2C</sub>アゴニストの作用の妨害により確認される。

【0657】

本発明の代表的な化合物は基本的に上記の計画的誘発による煩渴多飲症アッセイにおいて、試験することができ、翌日の運動パターン、食餌取り込み又は行動に影響を与えない程の投与量で、計画的誘発による煩渴多飲症を抑制することが明らかとなった。行動抑制は、5-HT<sub>2C</sub>アンタゴニストの共同投与により妨害される。

【0658】

本発明の化合物とは対照的に、精神興奮剤のd-アンフェタミンは行動を刺激するだけの投与量でなければ多飲を減少させることができず、またこれらの効果は5-HT<sub>2C</sub>受容体アンタゴニストにより抑制されない。

【0659】

本発明の方法で使用される化合物は、製剤化せずに直接投与することも可能であるが、当該化合物は通常、薬理学的に許容できる賦形剤、及び少なくとも1つの式Iの化合物又はその薬理学的に許容できる塩を含んでなる医薬組成物の形で投与される。これらの組成物は経口、直腸、皮内、皮下、静脈内、筋肉内、鼻腔内などの様々な経路から投与できる。本発明の方法で使用される化合物は、注射用組成物及び経口投与用組成物としての使用が効果的である。かかる組成物は周知製薬方法で調製される。例えばREMIINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (第16版、1980)を参照のこと。

【0660】

本発明において、使用される組成物の調製において、有効成分は、通常少なくとも1つの賦形剤を混合するか、少なくとも1つの賦形剤で希釈するか、又はカプセル、小囊、ペーパー又は他のコンテナなどの形態の担体中に包含される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは固体、部分的な固体又は液体材料であってもよく、それは賦形剤、担体、又は有効成分の媒体として機能する。すなわち、当該組成物は錠剤、丸剤、粉剤、トローチ剤、袋剤、カシエ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアゾール剤(固体又は液体媒質中)、例えば10重量%まで活性化化合物を含有する軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐剤、滅菌済み注射溶液、並びに滅菌済みパック中の粉末の形体であってもよい。

【0661】

製剤の調製において、他の成分と混合する前に、化合物を機械処理して適当な粒径とする必要があると考えられる。活性化化合物が実質的に不溶性である場合、通常200メッシュ未満の粒径に機械処理される。活性化化合物が実質的に水溶性である場合、ミリングによって、実質的に同一の粒径分布(例えば約40メッシュ)の製剤となるように調節する。

【0662】

適当な賦形剤の例としては、ラクトース、デキトコース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギナート、トラガカントゴム、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ及びメチルセルロースなどが挙げられる。更に製剤中に、潤滑剤(例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム及びミネラルオイル)、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、保存料(例えばメチル-及びプロピルヒドロキシ安息香酸)、甘味料及び香料を添加してもよい。本発明の組成物は、公知の方法を使用して、患者への投与の後には有効成分が速く放出、持続的に放出又は遅延放出されるように処方してもよい。

【0663】

組成物は単位投与形態において、処方されるのが好ましく、各投与量中に有効成分が通常約0.05~約100mg、好ましくは1.0~約30mg含有される。「単位投与形態」という用語は、被験者及びその他の哺乳類への一体的投与に適切な物理的に別々の単位のことを指し、当該単位は、適切な医薬賦形剤との組合せで、所望の治療効果を得る十分であると算出された所定量の有効成分を含有する。

10

20

30

40

50

## 【0664】

当該化合物は通常、広い投与量範囲において、効果的である。例えば、1日あたりの投与量は約0.01～約30mg/kgの範囲内である。ヒト成人の治療の場合、単回若しくは分割された投与形態で、約0.1～約15mg/kg/日の範囲が特に好ましい。しかしながら、投与される化合物の量は実際には、治療しようとする症状、選択された投与経路、実際に投与される化合物、年齢、体重及び個々の患者の反応、関連する症状及び患者の症状の重症度を考慮して医師により決定されることが理解されよう。したがって、上記の投与量範囲はいかなる形であれ本発明の範囲を限定するものではない。若干の例においては、上記の範囲の下限以下の投与量で十分過ぎることもありえ、一方それ以上の投与量が使用されることもありえる。

10

## 【0665】

本発明の方法で使用される他の好ましい製剤では、経皮的輸送手段（「パッチ」）が使用される。かかる経皮パッチは、本発明の化合物を制御された量において、連続的又は断続的に輸送するために使用できる。経皮パッチの作製及び医薬品輸送のための使用法は公知技術である。米国特許第5023252号（1991年6月11日出願、本願明細書に援用される）を参照のこと。かかるパッチは医薬組成物の連続的、パルスの又はオンデマンド輸送用に調製してもよい。

## 【0666】

ある条件下では、直接又は間接的に脳に医薬組成物を導入することが望ましいあるいは必要であることもある。直接的な方法としては通常、血脳関門をバイパスするために宿主の脳室系へ薬剤輸送用カテーテルを挿入することが行われる。生物学的因子を体内の特異的な解剖学的領域へ輸送する際に使用されるかかる移植可能なデリバリーシステムは米国特許5011472号（1991年4月30日出願）に記載されており、参照によって、本願明細書に援用される。

20

## 【0667】

間接的な方法（通常こちらが好ましい）としては通常、親水性薬剤から脂溶性の薬剤又はプロドラッグへ転換することによって、薬剤潜伏化がなされる態様で組成物を調製することが行われる。潜伏化は通常、薬剤に存在するヒドロキシ基、カルボニル基、硫酸基及び第一級アミン基のプロッキングによって、得られ、それにより薬物が脂溶性となり、血液脳関門を通過できるようになる。あるいは、血液脳関門を一時的に開かせることができる高張液を動脈内注入して親水性薬剤の輸送を促進してもよい。

30

## 【0668】

本発明の方法で使用される化合物の投与に採用される製剤のタイプは、使用される具体的な化合物、投与経路との関係で要求される薬物動態プロファイルのタイプ及び患者の状態によって、適宜変更できる。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02 1 0 3
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30

- (72)発明者 マルタ・アデバ・バルトロメ  
スペイン 2 8 1 0 8 マドリッド、アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア 3 0 番、  
リリー・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 マヌエル・ハビエル・カセス・トマス  
英国アールジー 2 4 ・ 9 エヌエル、ハンブシャー、ベイシングストーク、プリーストリー・ロード  
、リリー・ハウス、イーライ・リリー・アンド・カンパニー・リミテッド
- (72)発明者 クリストファー・スタンリー・ガルカ  
アメリカ合衆国 4 6 0 3 3 インディアナ州カーメル、ノース・ストーン・ヘイブン・ドライブ 1 3  
6 9 0 番
- (72)発明者 アリシア・マルコス・リョレンテ  
スペイン 2 8 1 0 8 マドリッド、アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア 3 0 番、  
リリー・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 マリア・アンヘレス・マルティネス・グラウ  
スペイン 2 8 1 0 8 マドリッド、アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア 3 0 番、  
リリー・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 ミヒヤエル・フィリップ・マツァネッツ  
英国アールジー 2 4 ・ 9 エヌエル、ハンブシャー、ベイシングストーク、プリーストリー・ロード  
、リリー・ハウス、イーライ・リリー・アンド・カンパニー・リミテッド
- (72)発明者 ジョン・カニンガム・オトゥール  
アメリカ合衆国 4 6 2 2 1 インディアナ州インディアナポリス、ロングメドウ・コート 5 1 5 5 番
- (72)発明者 リチャード・エドムンド・ラスメル  
英国アールジー 2 4 ・ 9 エヌエル、ハンブシャー、ベイシングストーク、プリーストリー・ロード  
、リリー・ハウス、イーライ・リリー・アンド・カンパニー・リミテッド
- (72)発明者 マシュー・ロバート・レインハード  
アメリカ合衆国 4 6 2 5 6 インディアナ州インディアナポリス、スカーズデイル・コート 8 3 0 1  
番
- (72)発明者 セルマ・サブマス  
英国アールジー 2 4 ・ 9 エヌエル、ハンブシャー、ベイシングストーク、プリーストリー・ロード  
、リリー・ハウス、イーライ・リリー・アンド・カンパニー・リミテッド



(72)発明者 アンドリュー・カーウィン・ウィリアムズ  
英国アールジー 24・9 エヌエル、ハンプシャー、ベISINGストーク、プリーストリー・ロード  
、リリー・ハウス、イーライ・リリー・アンド・カンパニー・リミテッド

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 国際公開第02/074746(WO, A1)  
国際公開第05/042491(WO, A1)  
特許第4796047(JP, B2)  
国際公開第07/028131(WO, A1)  
Brian M. Smith et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005年, Vol.15, p  
.1467-1470

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 223/16  
A61K 31/55  
A61P 3/04  
A61P 15/08  
A61P 15/10  
A61P 25/02  
A61P 25/04  
A61P 25/14  
A61P 25/16  
A61P 25/18  
A61P 25/20  
A61P 25/22  
A61P 25/24  
A61P 25/28  
A61P 25/30  
A61P 43/00  
C07D 401/12  
C07D 403/12  
C07D 409/12  
C07D 413/12  
C07D 417/12  
C07D 417/14  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)