

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-284451

(P2007-284451A)

(43) 公開日 平成19年11月1日(2007.11.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>CO7D 211/34 (2006.01)</b>	CO7D 211/34 CSP	4CO54
<b>CO7D 417/06 (2006.01)</b>	CO7D 417/06	4CO63
<b>CO7D 401/06 (2006.01)</b>	CO7D 401/06	4CO86
<b>CO7D 405/06 (2006.01)</b>	CO7D 405/06	
<b>CO7D 413/06 (2006.01)</b>	CO7D 413/06	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-195250 (P2007-195250)	(71) 出願人	596129215
(22) 出願日	平成19年7月26日 (2007.7.26)		シェーリング コーポレイション
(62) 分割の表示	特願2002-552906 (P2002-552906) の分割		Schering Corporation
原出願日	平成13年12月17日 (2001.12.17)		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07033-0530, ケニルワース, ギャロッピング ヒル ロード 2000
(31) 優先権主張番号	60/257,873	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成12年12月22日 (2000.12.22)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

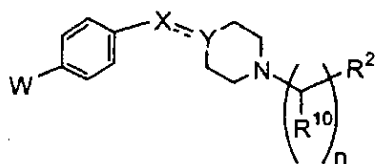
最終頁に続く

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

(57) 【要約】

【課題】メラニン濃縮ホルモン(MCH)に対するアンタゴニストを提供すること。

【解決手段】



構造式 ( I ) で表される化合物あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、エステルまたは溶媒和物を開示し、そして、この化合物を含む薬学的組成物ならびに摂食障害および糖尿病の処置におけるこの化合物の使用方法を開示する。本発明はまた、摂食障害 (例えば、肥満および過食症) ならびに糖尿病の処置を必要とする哺乳動物に、有効量の式 ( I ) の化合物を投与する工程を含む、摂食障害および糖尿病の処置方法に関する。本発明の別の局面は、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて式 ( I ) の化合物を含む、摂食障害および肥満の処置のための薬学的組成物である。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

本明細書中に記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

(発明の背景)

本発明は、メラニン濃縮ホルモン(MCH)に対する1,4-ジ置換ピペリジンアンタゴニストのアミド誘導体、ならびに、肥満および糖尿病の処置におけるそれらの使用に関する。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

環状ペプチドであるMCHは、MCHが体色変化を調節するようである真骨魚類において、10年以上前に最初に同定された。より最近では、MCHは、哺乳動物における摂食行動の調節因子としてその可能な役割についての研究の対象となっている。非特許文献1によって報告されたように、MCH欠乏マウスは、欠食症(hypophagia)(摂食の減少)に起因して、体重減少および痩身を有する。彼らの知見を考慮すると、著者らは、MCHのアンタゴニストが肥満の処置のために有効であり得ることを示唆している。特許文献1は、代謝速度増加薬剤および摂食行動改変薬剤(後者の例は、MCHアンタゴニストである)の投与を含む、糖尿病または肥満の処置のための併用療法を開示する。

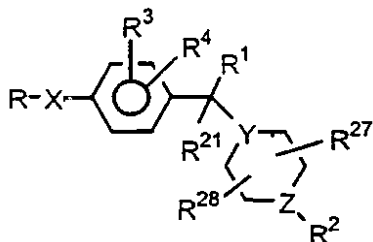
20

## 【0003】

アルツハイマー病のような認知障害の処置において有用なピペリジン誘導ムスカリン性アンタゴニストは、特許文献2において開示される。特に、特許文献2は、以下の一般式の化合物を開示する。

## 【0004】

## 【化7】



30

式中で、とりわけ、YはCHであり；ZはNであり；Xは-NHCO-であり；Rは置換ベンジルまたはシクロアルキルアルキルであり；R<sup>1</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>27</sup>およびR<sup>28</sup>は、各々水素であり；そしてR<sup>2</sup>は必要に応じて置換されたシクロアルキルまたはアリールアルキルである。特許文献2は、肥満または糖尿病を処置するための、この化合物の使用を開示しない。

【特許文献1】米国特許第5,908,830号明細書

【特許文献2】米国特許第6,037,352号明細書

40

【非特許文献1】Shimadaら、Nature, 第396巻、1998年12月17日、670~673頁

## 【発明の開示】

## 【課題を解決するための手段】

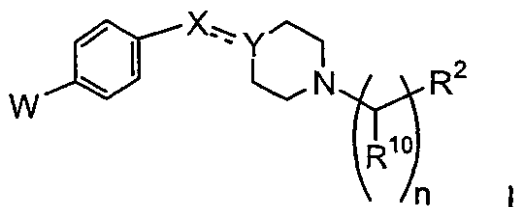
## 【0005】

(発明の概要)

本発明は、構造式Iで表される化合物、あるいは、薬学的に受容可能なそれらの塩、エステル、または溶媒和物に関する：

## 【0006】

【化8】



式中で、Wは $R^1 - CR^3R^{12}NR^4C(O) -$ または $R^{11}C(O)NR^4 -$ であり；

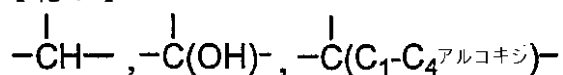
破線は任意な二重結合であり；

Xは $-CHR^8 -$ 、 $-C(O) -$ 、 $-C(=NOR^9) -$ であるか、または、二重結合が存在する場合は $-CR^8 =$ であり；

Yは

【0007】

【化9】



であるか、または、二重結合が存在する場合は

【0008】

【化10】



であり；

$R^1$ は $R^5 - (C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $R^5 - (C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、 $R^5 -$ アリーール、 $R^5 -$ アリーール ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、 $R^5 -$ ヘテロアリーール、 $R^5 -$ ヘテロアリーール ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、 $R^5 -$ ヘテロシクロアルキルまたは $R^5 -$ ヘテロシクロアルキル ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり；

$R^2$ は $R^6 -$ アリーールまたは $R^6 -$ ヘテロアリーールであり；

nは1、2または3であり；

$R^3$ は $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

$R^4$ はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^5$ はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、 $-SO_2NHR^4$ 、 $-C(O)NHR^4$ 、 $-NR^4C(O)NHR^4$ 、 $-NR^4C(O)R^4$ 、 $-NR^4SO_2R^4$ 、 $R^{13}$ -フェニルおよびナフチルからなる群より独立して選択された1~4個の置換基；

$R^6$ はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボキシ、 $CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、フェニル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシカルボニルおよび $R^7$ -フェノキシからなる群より独立して選択される1~4個の置換基であるか、または、隣接する環炭素原子が、基 $-O(CH_2)_1 \sim 2O-$ 、 $-O(CH_2)_2 \sim 3-$ または $-O(CF_2)O-$ とともに環を形成する；

$R^7$ はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシおよび $CF_3$ からなる群から独立して選択される1~3個の置換基であり；

$R^8$ はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ- $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり；

$R^9$ はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアリーール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり；

$R^{10}$ はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリーールであり；

$R^{11}$ は

【0009】

10

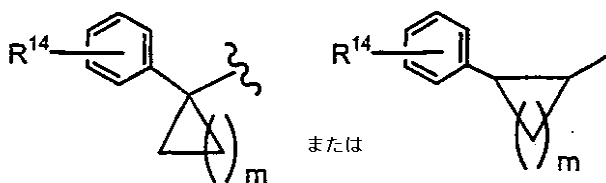
20

30

40

50

## 【化 1 1】



であるか、あるいは、 $R^2$  が  $R^6$  - ヘテロアリーールであるかまたは  $R^{10}$  が H でない場合、 $R^{11}$  がまた  $R^5$  - フェニル ( $C_0 \sim C_2$ ) アルキルであり得；

$m$  は 1、2、3、4 または 5 であり；

$R^{12}$  は H または  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$R^{13}$  は H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$  および  $-C(O)CH_3$  からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基であり；そして

$R^{14}$  は H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシおよび  $CF_3$  からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基である。

## 【0010】

本発明はまた、摂食障害（例えば、肥満および過食症）ならびに糖尿病の処置を必要とする哺乳動物に、有効量の式 I の化合物を投与する工程を含む、摂食障害および糖尿病の処置方法に関する。

## 【0011】

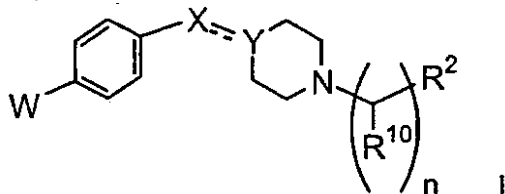
本発明の別の局面は、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて式 I の化合物を含む、摂食障害および肥満の処置のための薬学的組成物である。

## 【0012】

本発明によると、さらに以下が提供される。

(項目 1) 以下の構造式

## 【化 1】



によって表される化合物、あるいは該化合物の薬学的に受容可能な塩、エステルまたは溶媒和物であって、

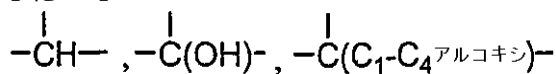
$W$  が、 $R^1 - CR^3 - R^{12} - NR^4 - C(O) -$  または  $R^{11} - C(O) - NR^4 -$  であって；

破線が、任意の二重結合であって；

$X$  が、 $-CHR^8 -$ 、 $-C(O) -$ 、 $-C(=NOR^9) -$ 、または、該二重結合が存在する場合は  $-CR^8 =$  であって；

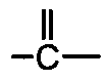
$Y$  が、

## 【化 2】



であるか、または、該二重結合が存在する場合は

## 【化 3】



であって；

$R^1$  が、 $R^5 - (C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $R^5 - (C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル  
( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、 $R^5 -$ アリーール、 $R^5 -$ アリーール( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、 $R^5 -$ ヘテロアリーール、 $R^5 -$ ヘテロアリーール( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、 $R^5 -$ ヘテロシク  
ロアルキルまたは $R^5 -$ ヘテロシクロアルキル( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであって；

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

$n$  が、1、2または3であって；

$R^3$  が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであって；

$R^4$  が、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであって；

$R^5$  が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、 $-SO_2NHR^4$ 、 $-C(O)NHR^4$ 、 $-NR^4C(O)NHR^4$ 、 $-NR^4C(O)R^4$ 、 $-NR^4SO_2R^4$ 、 $R^{13}$ -フェニル  
およびナフチルからなる群より独立して選択された1~4個の置換基であって；

10

$R^6$  が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アル  
キル)、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボキシ、 $CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、フェニル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキ  
シカルボニルおよび $R^7$ -フェノキシからなる群より独立して選択される1~4個の置換  
基であるか、または、隣接する環炭素原子が、基 $-O(CH_2)_{1-2}O-$ 、 $-O(CH_2)_{2-3}$ -または $-O(CF_2)O-$ とともに環を形成する；

$R^7$  が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシおよび  
 $CF_3$  からなる群から独立して選択される1~3個の置換基であって；

20

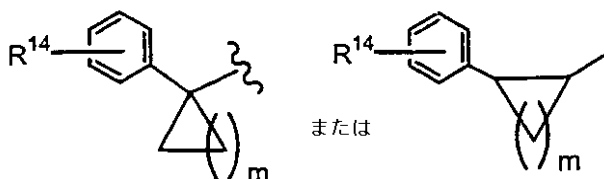
$R^8$  が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ- $(C_1 \sim C_4)$ アル  
キルであって；

$R^9$  が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアリーール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであって；

$R^{10}$  が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリーールからなる群より独立して選択され；

$R^{11}$  が、

【化4】



30

であるか、あるいは、 $R^2$  が $R^6 -$ ヘテロアリーールであるかまたは $R^{10}$  がHでない場合  
、 $R^{11}$  がまた、 $R^5 -$ フェニル( $C_0 \sim C_2$ )アルキルであり得；

$m$  が、1、2、3、4または5であって；

$R^{12}$  が、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであって；

$R^{13}$  が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$  および $-C(O)CH_3$  からなる群から独立して選択される  
1~3個の置換基であって；そして

40

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

(項目2) Wが $R^1 - CR^3R^{12}NR^4C(O)-$ である、項目1に記載の化合物。

(項目3)  $R^1$  が $R^5 -$ フェニルである、項目2に記載の化合物。

(項目4)  $R^2$  が $R^6 -$ アリーールである、項目1に記載の化合物。

(項目5)  $R^{10}$  がHであって、 $n$  が1である、項目5に記載の化合物。

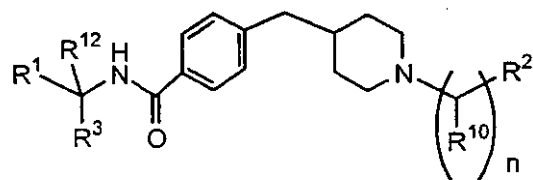
(項目6) Xが $-CHR^8$ であって、YがCHである、項目1に記載の化合物。

(項目7) XとYとが二重結合を形成している、項目1に記載の化合物。

50

(項目 8) 項目 1 に記載の化合物であって、以下の式の化合物

【化 5】



ここで

$R^1-CR^{12}R^3-$	$(R^{10})_n$

10

20

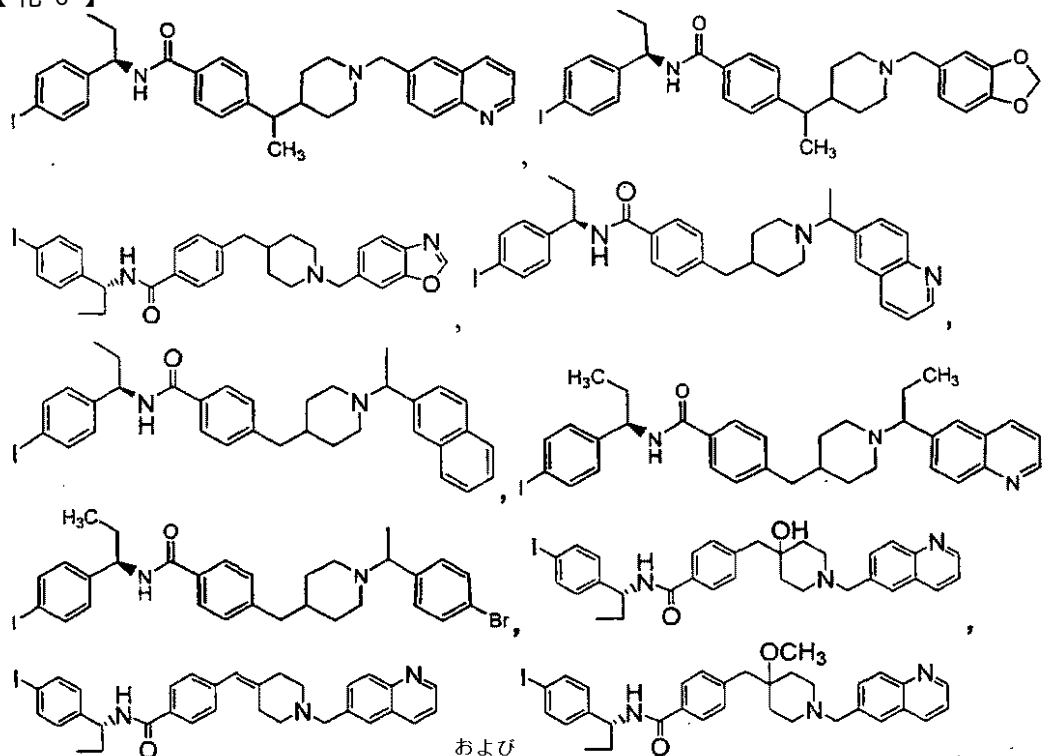

30

40

および、以下の式の化合物

50

## 【化6】



10

20

からなる群より選択される、化合物。

(項目9) 薬学的組成物であって、治療有効量の項目1の化合物を、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて含む、薬学的組成物。

(項目10) 摂食障害または糖尿病を処置するための医薬の調製のための、項目1に記載の化合物の使用。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

(詳細な説明)

式I(上記)を参照すると、好ましい化合物の1つの群は、Wが $R^1 - CR^3 R^{12} N R^4 C(O) -$ である群である。

【0014】

好ましくは、 $R^1$ は $R^5$ -フェニルである。好ましくは、 $R^5$ はH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはフェニルであり、より好ましくは、ハロゲンまたはフェニルである。

【0015】

別の好ましい化合物の群は、 $R^2$ が $R^6$ -アリールである群であり、特にnが1である場合である。より好ましい $R^2$ は、「アリール」がフェニルであり、そして $R^6$ が1~2個の置換基である $R^6$ -アリールである。

【0016】

好ましくは、Xは、 $R^8$ がHでありかつYがCHである-CHR<sup>8</sup>であるか、XとYとが二重結合を形成する。

【0017】

好ましくは、 $R^3$ はエチルまたはメチルであり、そして好ましくは、 $R^4$ および $R^{12}$ は各々Hである。

【0018】

好ましくは、 $R^{10}$ はHまたは-CH<sub>3</sub>である；nが2~5の場合、好ましくは、1つの $R^{10}$ のみがアルキルであり、そして残りが水素である。

【0019】

他で述べられる場合を除いて、以下の定義は、本明細書および特許請求の範囲の全体に

30

40

50

わたくして通用する。これらの定義は、用語が単独で用いられるか他の用語と組み合わせて用いられるかに関わらず、通用する。従って、「アルキル」の定義は、「アルキル」ならびに「アルコキシ」の「アルキル」部分などに通用する。

## 【0020】

「アルキル」とは、指定数の炭素原子を有する、直鎖状飽和炭化水素鎖または分枝状飽和炭化水素鎖を表す。炭素原子の数が特定されない場合、1～6個の炭素が意図される。

## 【0021】

「シクロアルキル」とは、3～8個の炭素原子を有する、飽和炭素環式環を表す。

## 【0022】

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、-O-、-S-および-NR<sup>7</sup>-からなる群より独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、飽和4員環～飽和7員環をいい、ここでR<sup>7</sup>はHまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり、そして残りの環員は炭素である。複素環式環が1個より多いヘテロ原子を含む場合、隣接酸素原子、隣接硫黄原子、または3つの連続的なヘテロ原子が存在する環は形成されない。複素環式環の例は、テトラヒドロフラン、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびピペラジニルである。

10

## 【0023】

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを表す。

## 【0024】

アリールは、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルなどが挙げられるがそれらに限定されない、1つまたは2つの芳香環を有する、6～10個の炭素原子の単芳香環系または二環式縮合環系を表す。

20

## 【0025】

ヘテロアリールは、環が隣接酸素原子および/または隣接硫黄原子を含まない、-O-、-S-および-N=からなる群から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5員～10員の単一芳香環またはベンゾ縮合芳香環を意味する。単環ヘテロアリール基の例は、ピリジニル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルおよびトリアゾリルである。ベンゾ縮合環の例は、インドリル、ベンゾフラニル、キノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、チアナフテニル、およびベンゾフラザニルである。N-酸化物もまた含まれる。全ての位置異性体（例えば、2-ピリジニル、3-ピリジニルおよび4-ピリジニル）が考慮される。

30

## 【0026】

構造式中に変数（例えば、R<sup>5</sup>）が1回より多く現れる場合、1回より多く現れる各々の変数の主体は、独立してその変数の定義から選択され得る。

## 【0027】

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

## 【0028】

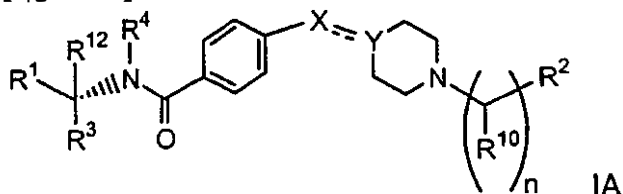
少なくとも1つの不斉炭素原子を有する本発明の化合物に対して、ジアステレオマー、エナンチオマーおよび回転異性体を含む全ての異性体が、本発明の一部であるとして考慮される。本発明は、d異性体およびl異性体を、純粋な形態およびラセミ混合物を含む混合物の両方において、含む。異性体は、光学的に純粋であるかまたは光学的に濃縮された開始物質を反応させる工程、あるいは、式Iの化合物の異性体を分離する工程のいずれかによって、従来の技術を用いて調製され得る。WがR<sup>1</sup>-CR<sup>3</sup>R<sup>1 2</sup>NR<sup>4</sup>C(O)-である本発明の化合物に対して好ましい立体化学を、式IAに示す：

40

## 【0029】



## 【化12】



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

10

## 【0030】

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

20

## 【0031】

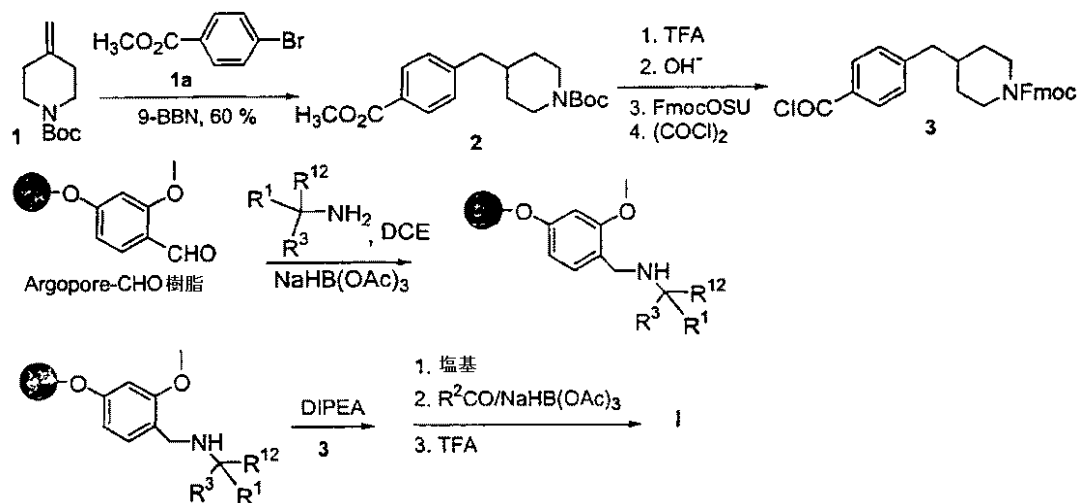
式 I の化合物は、以下の反応スキームおよび以下の調製および実施例に示されるように、液相合成または固相合成のどちらかを用いて、当業者に公知のプロセスによって生成され得る：

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

## 【0032】

## 【化13】

## スキーム1



30

40

3 のような化合物の合成を、9 - ポラピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ( 9 - B B N ) と 1 のようなオレフィンとの反応の後、1 a のようなアリールハロゲン化物と Suzuki カップリングして化合物 2 を生成することによって達成し得る。エステル 2 の加水分解およびそれに続く N - B o c の脱保護によって、9 - フルオレニルメトキシカルボニルオキシスクシニイミド ( F m o c o s u ) での処理によって保護されるアミノ酸中間体を得る。次いで、この生成物を  $P O C l_3$  または塩化オキサリルのような試薬で処理して、酸塩化物 3 に変換する。

50

## 【0033】

ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドでの還元アルキル化によって、このアミン ( $R^1 CR^2 R^3 NR^4 H$ ) を Argopore-MB-CHO 樹脂 (Argonaut Corporation, San Carlos, CA) と反応させる。続いて、酸塩化物 3 のような活性化酸でこの樹脂結合アミンをアシル化し、N-Fmoc 基を脱保護した後、アルデヒドまたはケトンで還元アルキル化するかまたはアルデヒドと反応させ、その後、グリニヤール試薬で処理するかまたは適切なメシレートまたはアルキルハロゲン化物と反応させ、樹脂結合中間体を得、これをトリフルオロ酢酸 (TFA) で処理して式 I の化合物を生成する。

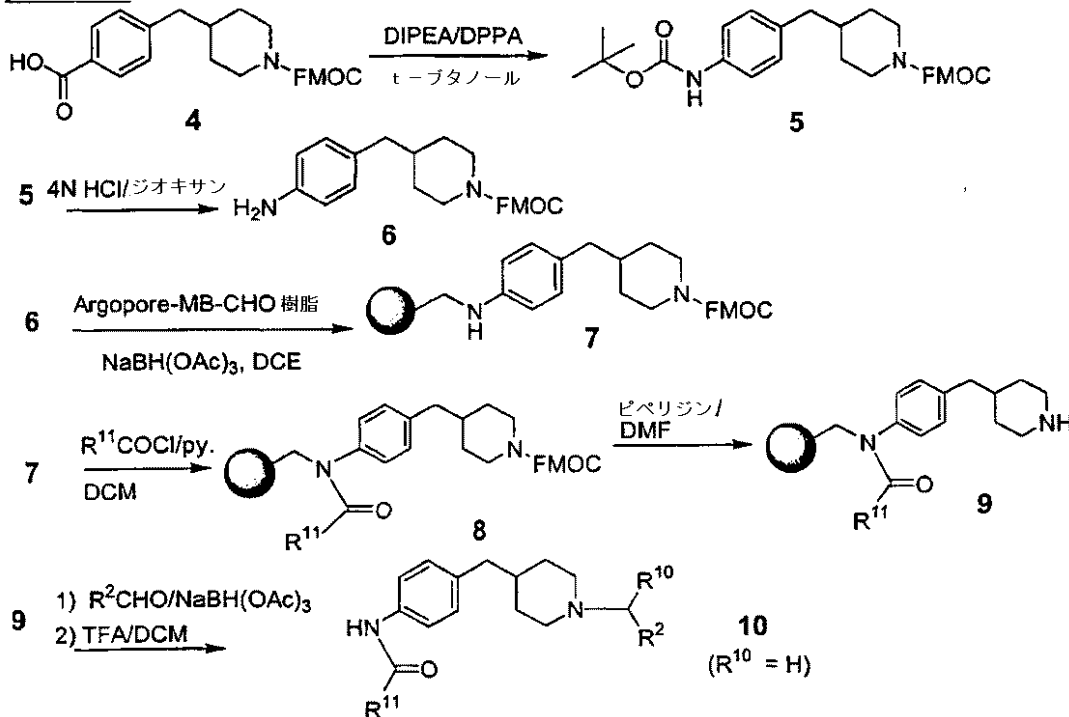
## 【0034】

W が  $R^1 C(O)NR^4$  である式 I の化合物は、スキーム 2 に従って調製され得る。

## 【0035】

## 【化 14】

## スキーム 2:



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

## 【0036】

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

## 【0037】

10

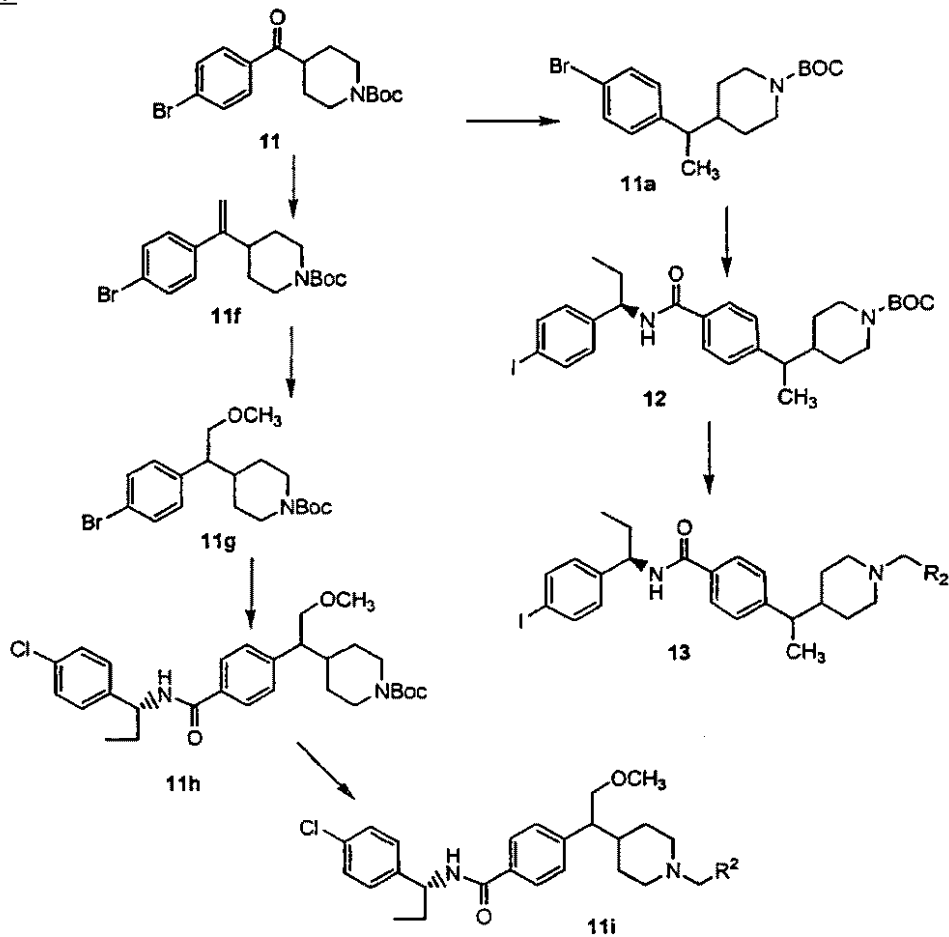
20

30

40

## 【化15】

スキーム3:

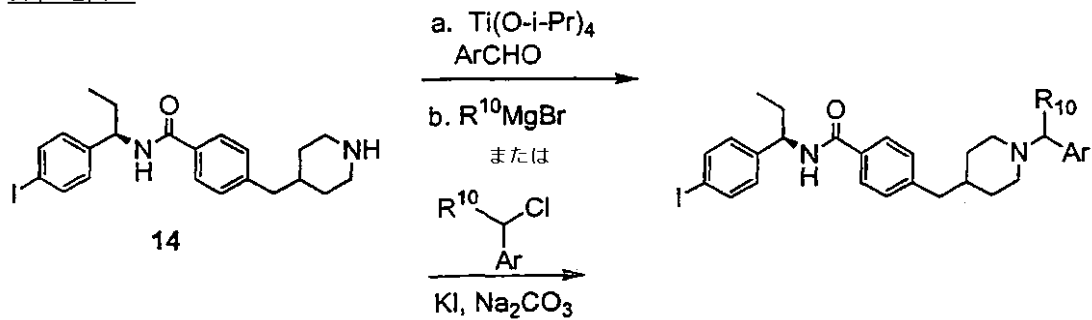


$R^{10}$  がアルキルである化合物は、以下の手順によって調製され得る：

【0038】

【化16】

スキーム4:



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

【0039】

10

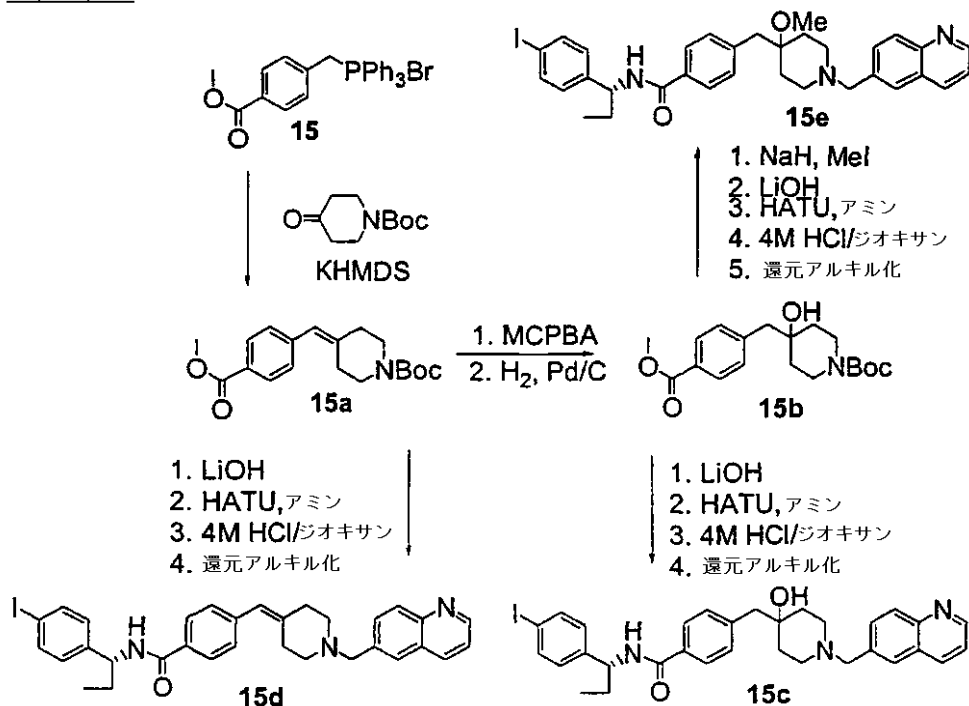
20

30

40

## 【化17】

スキーム5:



10

20

WがR<sup>1</sup>-CR<sup>3</sup>R<sup>1</sup><sup>2</sup>NR<sup>4</sup>C(O)-であり、かつR<sup>1</sup>がビフェニルである式Iの化合物は、Suzukiカップリング反応によって調製され得る:

【0040】

【化18】



Argopore-MB-CHO樹脂上のヨードフェニルアナログを、フェニルボロン酸、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>および1-メチル-2-ピロリジノンで処理する。この樹脂を洗浄し、次いで10%のTFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて切断する。

30

【0041】

開始物質を、公知の方法および/または調製に記載される方法によって調製する。

【0042】

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

【0043】

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

40

【0044】

(MCHレセプター結合アッセイ)

MCHレセプターを発現するCHO細胞に由来する膜を、5mMのHEPESと共に4で15分間、細胞を溶解することによって調製した。細胞溶解物を遠心分離(12,500×g、15分)し、そしてこのペレットを5mMのHEPES中に再懸濁させた。96ウェルの各プレート(Microlite, Dynex Technologies)に対して、1mgの細胞膜を、容積10mlの結合緩衝液(25mMのHEPES、10mMのMgCl<sub>2</sub>、10mMのNaCl、5mMのMnCl<sub>2</sub>、0.1%のBSA)中で、10mgのコムギ胚芽凝集素SPAビーズ(Amersham)とともに、4で5分間インキュベートした。この膜/ビード混合物を遠心分離(1500×g、3.5分)

50

し、上清を吸引し、そして10mlの結合緩衝液中にこのペレットを再懸濁した。次いで、この遠心分離、吸引および再懸濁を繰り返した。次いで、この膜ノビード混合物(100l)を、50lの500pM [<sup>125</sup>I]-MCH(NEN)および50mlの適切な濃度(4×所望の最終濃度)の化合物を含む、96ウェルのプレートに添加した。1MのMCHを結合反応に含むことによって、非特異的な結合を決定した。この結合反応物を、室温で2時間インキュベートした。次いで、TOPCOUNTマイクロプレートシンチレーションカウンター(Packard)において、プレートを分析した。データを分析し、そしてGraphPad Primを用いてKi値を決定した。

**【0045】**

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

10

**【0046】**

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

20

**【0047】**

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

30

**【0048】**

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

**【0049】**

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

**【0050】**

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

40

**【0051】**

好ましくは、この化合物は経口的に投与される。

**【0052】**

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

**【0053】**

50

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

【0054】

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

【0055】

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

10

【0056】

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

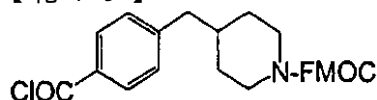
20

【0057】

(調製1)

【0058】

【化19】



上記のスキーム1を参照のこと。

【0059】

開始物質1 (1 g) と 9 - BBN (10.2 ml の、0.5 M の THF 溶液) と混合し、N<sub>2</sub> 雰囲気下に配置し、加熱して1時間還流させる。冷却した溶液に、メチル4-ブロモベンゾエート (1.09 g)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.84 g)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.21 g)、Ph<sub>3</sub>As (0.155 g)、DMF (7 ml) および水 (1.1 ml) を添加し、そして65 °C で3時間加熱する。この反応混合物を氷水に注ぎ、EtOAc 中に抽出し、そして有機層をフラッシュクロマトグラフィー (Hex : EtOAc (90 : 10)) によって精製し、化合物2 (1.1 g) を得る。化合物2 (1.1 g) を、CH<sub>3</sub>OH (20 ml) 中に溶解し、そしてLiOH (0.2 g) および水 (7.5 ml) を添加する。加熱して1時間還流させた後、この反応混合物を冷却し、真空下でCH<sub>3</sub>OH を除去して、そしてこの混合物をHClで酸性化する。固形物を濾過によって収集し、真空中で乾燥させ、そしてジオキサン (35 ml) 中の4 M のHCl中に溶解し、1.5時間攪拌する。エーテルを添加し、固形物 (0.67 g) を濾過によって収集する。この固形物 (0.66 g) を、水 (120 ml) およびジオキサン (40 ml) 中のNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.6 g) の溶液に添加した後、FMOC-OSuc (0.87 g) およびジオキサン (10 ml) から調製された溶液を0 °C で滴下する。rtで2時間後、真空下でジオキサンを除去し、そしてこの混合物を、HClで酸性化する。固形物を濾過によって収集し、そして真空中で乾燥させる (0.93 g、LCMS 442.1 [M+H])。残渣を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の塩化オキサリルで処理し、表題の化合物を得る。

30

40

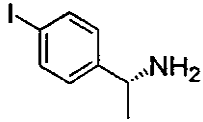
【0060】

(調製2)

【0061】

50

## 【化20】



## (工程1)

(R)-2-iodo-N-(2-iodophenyl)ethan-1-amine (7.0 g, 57.8 mmol, 1 equiv) / 10 ml EDC solution, EDC (10 ml) of anhydrous trifluoroacetic acid (10 ml, 1.22 equiv) was added at 30 °C. The mixture was stirred for 1.5 h, cooled to 0 °C, and then 30% aqueous NaOH (7.0 g, 0.48 equiv) was added. After stirring overnight, the mixture was quenched with 130 ml of 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution. The organic layer was dried with Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and concentrated. The residue was dissolved in diethyl ether (50 ml) and then hexane (150 ml) was added. The white solid was filtered and dried in vacuum. 9.2 g of the desired product was obtained in 46% yield. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.6 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 5.08 (m, 1H), 6.40 (br s, 1H), 7.05 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.70 (d, 2H, J = 8.3 Hz).

## 【0062】

## (工程2)

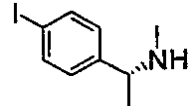
The product from step 1 (1 g, 2.91 mmol, 1 equiv) was dissolved in CH<sub>3</sub>OH (35 ml) and water (10 ml). The solution was treated with 2N NaOH (6 ml). The mixture was stirred overnight and then TLC analysis showed complete conversion. The solvent was removed and the residue was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The white solid was dried in vacuum. 0.69 g of the desired product was obtained in 96% yield. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.40 (s, 2H), 3.98 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.3 Hz). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 27.12, 51.98, 93.09, 128.92, 138.36, 148.38. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>IN (M+1) for HRMS: calculated 247.9936; measured 247.9936.

## 【0063】

## (調製3)

## 【0064】

## 【化21】



Preparation 2, the product from step 1 (1 g, 2.92 mmol, 1 equiv) / 10 ml THF solution, under N<sub>2</sub> at 0 °C, KHMDS (toluene 0.5 M, 7 ml, 1.2 equiv) was added. After 20 min, CH<sub>3</sub>I (0.36 ml, 2 equiv) was added and the mixture was stirred overnight. Workup and flash chromatography (EtOAc:hexane, 1:10) gave 1 g of the desired product. 2:1 diastereomeric ratio was observed. The major diastereomer was reported as follows: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.58 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 2.80 (s, 3H), 5.90 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.3 Hz).

## 【0065】

The product from step 1 was hydrolyzed with NaOH / CH<sub>3</sub>OH, 85% yield. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.40 (br s, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.60 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 7

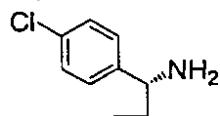
. 05 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.3 Hz)。

【0066】

(調製4)

【0067】

【化22】



J. Org. Chem. (1993), 58, 2880~2888に従って、4'-クロロプロピロフェノンを(S)-4-クロロ-1-エチルベンジルアルコールへと還元した(>95% ee (対応するモッシャーエステル(Mosher's ester)のNMRによる))。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.98 (t, 3H, J = 7.4 Hz)、1.60~1.78 (m, 2H)、1.80~2.00 (br s, 1H)、4.58 (t, 1H, J = 6.7 Hz)、7.22 (d, 2H, J = 8.4 Hz)、7.38 (d, 2H, J = 8.4 Hz)

次いで、J. Org. Chem. (1993), 58, 2880~2888に従って、この(S)-4-クロロ-1-エチルベンジルアルコールを、対応する(R)-アジドに変換した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.98 (t, 3H, J = 7.4 Hz)、1.70~1.85 (m, 2H)、4.35 (t, 1H, J = 6.7 Hz)、7.22 (d, 2H, J = 8.4 Hz)、7.38 (d, 2H, J = 8.4 Hz)。

【0068】

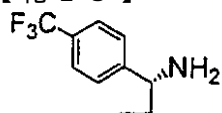
このアジドを、文献(J. Med. Chem. (1997), 2755~61)の手順で、トリフェニルホスフィンによってアミンへと還元した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.98 (t, 3H, J = 7.3 Hz)、1.60 (m, 2H)、3.75 (m, 1H)、7.20 (m, 4H)。<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 12.08、33.64、58.35、128.83、129.43、132.97、133.33。

【0069】

(調製5)

【0070】

【化23】



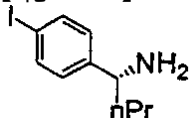
(R)-1-エチル-4-トリフロロメチルベンジルアミンを、上記の手順に類似する方法によって調製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (t, 3H, J = 7.4 Hz)、1.60-1.78 (m, 2H)、2.00-2.18 (br s), 3.90 (t, 1H, J = 6.9 Hz)、7.41 (d, 2H, J = 8.2 Hz) 7.60 (d, 2H, J = 8.2 Hz)。

【0071】

(調製6)

【0072】

【化24】



表題化合物を、上記した手順と類似する手順によって、調製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.99 (t, 3H, J = 7.3 Hz)、1.20-1.40 (m, 2H)、



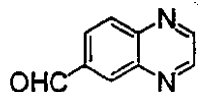
1.50 - 1.70 (m, 4H), 3.92 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 7.10 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.60 (d, 2H, J = 8.3 Hz)。

【0073】

(調製7)

【0074】

【化25】



6-メチルキノキサリンを、Chem. Abstr. (1945)、39、4077~4078に従って、SeO<sub>2</sub>によって、>80%の収率において、6-ホルミルキノキサリンに酸化した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.20 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 10.22 (s, 1H)。

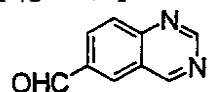
10

【0075】

(調製8)

【0076】

【化26】



6-メチルキナゾリン (J. Am. Chem. Soc. (1962) 561に従って4-ヒドロキシ-6-メチルキナゾリンから調製した) を、SeO<sub>2</sub>によって、10%の収率において、6-ホルミルキナゾリンに酸化した。<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>): 8.20 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.40 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.45 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.20 (s, 1H)。

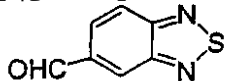
20

【0077】

(調製9)

【0078】

【化27】



30

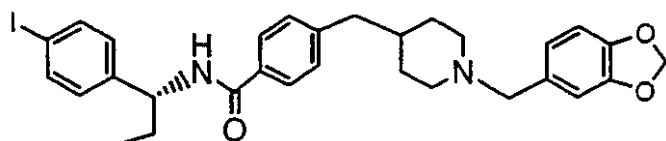
5-メチル-2,1,3-ベンゾサイアジアゾールを、Eur. J. Med. Chem. (1993)、28、141の手順に従って、対応するアルデヒドに変換した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.10 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 10.20 (s, 1H)。

【0079】

(実施例1)

【0080】

【化28】

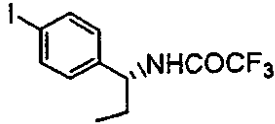


40

(工程1)

【0081】

## 【化29】



0、EDC (30 ml) 中の (R) - - エチルベンジルアミン (19.8 g、146.7 mmol、1 等量) に、トリフロロ無水酢酸 (25.3 ml、1.22 等量) を滴下した。氷浴から取り出し、混合物を 1.5 時間攪拌した。次いで、粗製物を 0 に冷却し、続いて、 $I_2$  (17.9 g、0.48 等量) およびピス (トリフロロアセトキシ) ヨードベンゼン (32.1 g、0.51 等量) を添加した。黒紫色の混合物がわずかに黄色になるまで、この混合物を 18 時間攪拌した。10%  $Na_2S_2O_3$  (330 ml) および  $CH_2Cl_2$  (330 ml) を添加し、そして、0.5 時間、0 にて攪拌した。分離後、水層の pH が 9 となるまで、有機層を飽和  $NaHCO_3$  を用いて洗浄した。 $CH_2Cl_2$  を用いたさらなる抽出後、有機層を合わせて、 $Na_2CO_3$  で乾燥させた。溶媒の除去により、白色固体を提供し、これを  $CH_2Cl_2$  (300 ml) 中に再溶解させた。この溶液を、1 リットルのヘキサンを用いて処理し、白色固体を沈澱させた。ろ過ならびにヘキサンおよびエーテルを用いた洗浄後、白色固体として 26.5 g の所望された生成物を、50% の収率で得た。

10

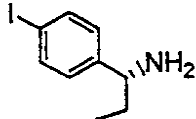
## 【0082】

(工程2)

20

## 【0083】

## 【化30】



工程1の生成物 (25 g) を  $CH_3OH$  (200 ml) に溶解し、0 にて 3 N  $NaOH$  (100 ml) で処理し、そして、一晩かけて、室温まで徐々に暖めた。溶媒を除去し、溶液を  $CH_2Cl_2$  を用いて抽出し、続いて  $Na_2CO_3$  を用いて乾燥させた。溶媒の除去後、14 g の所望された生成物を、77% の収率で得た。 $^1H NMR$  ( $CDCl_3$ ) : 0.82 (d, 3H,  $J = 7.3$  Hz), 1.46 (s, 2H), 1.60 (m, 2H), 3.78 (t, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 7.05 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 7.60 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz)。 $^{13}C NMR$  ( $CDCl_3$ ) : 12.14, 33.60, 58.46, 93.10, 129.56, 138.35, 146.99。  $C_9H_{13}IN$  (M+1) についての HRMS 計算値 : 262.0093 ; 実測値 : 262.0092。元素分析 : C、H、N。N : 計算値 5.36 ; 実測値 4.60。

30

## 【0084】

(工程3)

EDC (40 ml) 中のアルゴポア (Argopore) アルデヒド樹脂 (Argonaut Corporation, San Carlos, CA) (10 g、0.76 mol/g) を、工程2の生成物 (7.93 g、4 等量) とともに 15 分間攪拌し、続いて、 $NaB(OAc)_3H$  (6 g、4 等量) を添加した。 $CH_3OH$  でクランチする前に、この混合物を 20 時間、室温にて、 $N_2$  下で攪拌した。この  $CH_3OH$  を除去し、そして粗製物を、0.5 時間、2 N  $NH_3$  /  $CH_3OH$  を用いて処理した。樹脂をさらに、 $CH_3OH$ 、 $CH_2Cl_2$  を用いて洗浄し (各々 3 回ずつ)、そして、40 で一晩、真空下で乾燥させた。

40

## 【0085】

(工程4)

工程3からの樹脂を、10 等量の DIPEA および調製1の2等量の生成物を用いて、 $CH_2Cl_2$  中で、一晩室温にて処理した。次いで、この樹脂を  $CH_2Cl_2$  を用いて数

50

回洗浄した。

【0086】

(工程5)

工程4の樹脂を、20%ピペリジン/DMFを用いて1時間処理した(2回)。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて、次いでEDCを用いて洗浄した後、樹脂を、EDC、ピペローナル(10等量)およびNaB(OAc)<sub>3</sub>H(10等量)を用いて、N<sub>2</sub>下で24時間~48時間処理した。次いで、この樹脂をCH<sub>3</sub>OH、2N NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH、CH<sub>3</sub>OH、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて洗浄し(各々3回)、そして、真空下で乾燥させた。最後の切断を、10%TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて行った(1時間)。粗製物(TFA塩)をクロマトグラフィーで分離し、表題の化合物を与えた(R<sub>f</sub> = 0.45、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH = 97/3/1)。

10

【0087】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.99(t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.22 - 1.37(m, 2H), 1.45 - 1.60(m, 3H), 1.80 - 1.99(m, 4H), 2.58(d, 2H, J = 6.6 Hz), 2.82(d, 2H, J = 7.4 Hz), 3.40(s, 2H), 5.00(q, 1H, J = 7.4 Hz), 5.90(s, 2H), 6.25(d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.70(s, 2H), 6.80(s, 1H), 7.10(d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.18(d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.65(d, 4H, J = 8.1 Hz)。C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>のMS: 597(M + 1)<sup>+</sup>。Tr = 6.7分。(勾配A(CH<sub>3</sub>CN)/B(0.1%TFAを含む水): 5% A/Bから95% A/Bまで、10分間)。

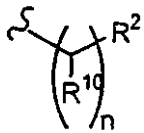
20

【0088】

適切なアミンおよびアルデヒドを用いた類似の手順を使用して、以下の式Iの化合物を調製した。ここで、R<sup>1</sup>-CR<sup>12</sup>R<sup>3</sup>および

【0089】

【化31】

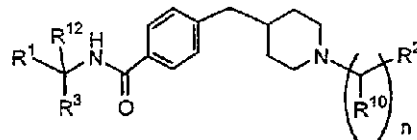


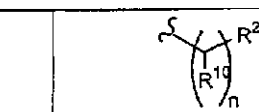
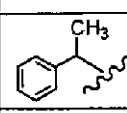
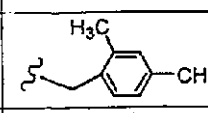
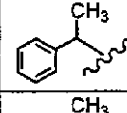
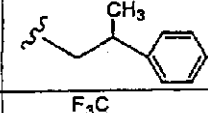
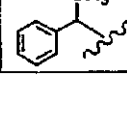
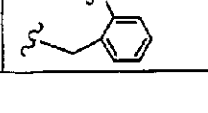
30

は、以下の表1中で定義されるとおりである。

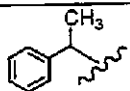
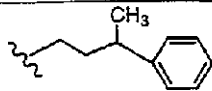
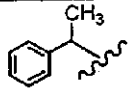
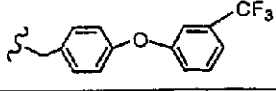
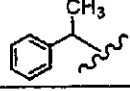
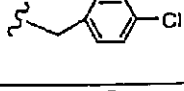
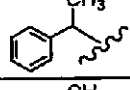
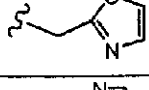
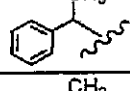
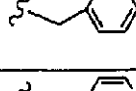
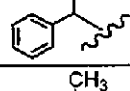
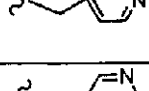
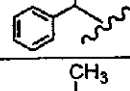

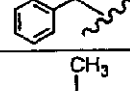
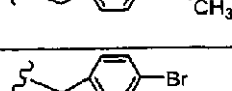
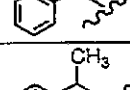
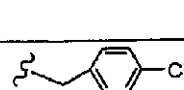
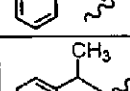
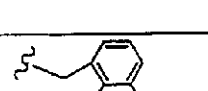
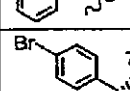
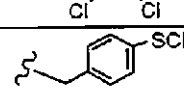
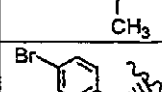
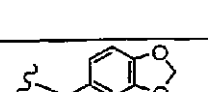
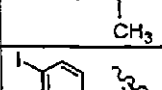
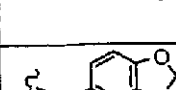
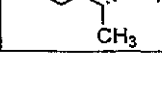
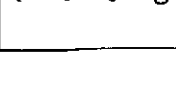
【0090】

【表1】



実施例	R <sup>1</sup> -CR <sup>12</sup> R <sup>3</sup>		R <sub>t</sub> (分)	実測質量値
1-1			6.06	441.1
1-2			5.96	441.1
1-3			5.96	481.1

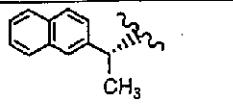
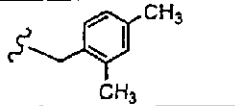
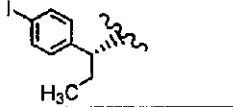
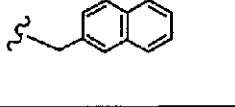
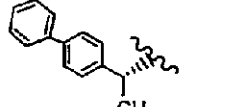
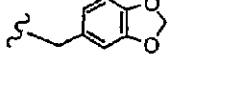
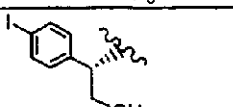
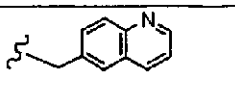
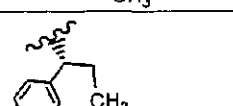
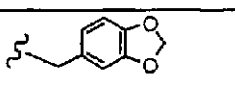
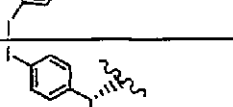
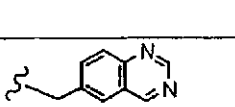
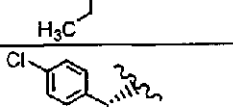
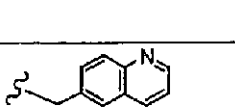
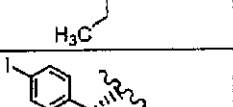
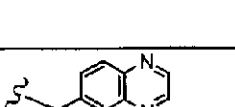
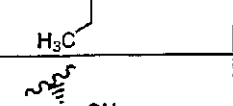
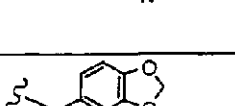
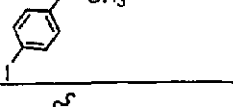

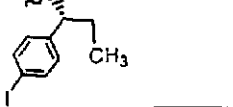
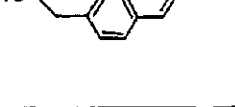
40

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

10

20

30

1-18			7.31	491
1-19			8.46	603
1-20			4.86	533
1-21			5.06	604.1
1-22			5.36	597.1
1-23			4.91	605.1
1-24			7.16	512.1
1-25			5.21	605.1
1-26			4.51	583.1
1-27			8.46	603.1
1-28			7.46	546

10

20

30

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

10

20

30

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

10

20

30

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

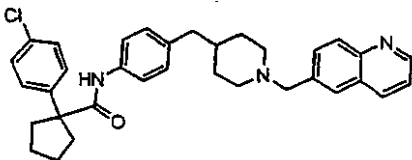
10

20

(実施例 2)

【0091】

【化32】



30

(工程 1)

酸 4 (4.42 g、0.01 mol) を、蒸留ブタノール (30 ml)、DIPEA (1.66 ml、0.0095 mol) 中に懸濁し、そして、ジフェニルホスホリルアジド (2.16 ml、0.01 mol) を、N<sub>2</sub> 下で添加し、そして、この混合物を、一晚還流させた。t-ブタノールを、回転エバポレーションによって除去し、そして、濃縮した残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し (10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を含む EtOAc / ヘキサン (1:3))、化合物 5 (1.65 mg) を得た。

【0092】

(工程 2)

化合物 5 (2.85 g) をジオキサン中の 4 N HCl に溶解し、そして、一晚攪拌し、そして濃縮した。残渣を 1 N HCl に溶解し、エーテルを用いて抽出し、そして、HCl 層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液を用いて pH 9 に塩基性化し、そして、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いて、2 回抽出した。合わせた CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を、ブラインを用いて洗浄し、そして、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、6 を得た (1.67 mg)。

40

【0093】

(工程 3)

Argopore-MB-CHO 樹脂 (5.0 g、0.76 mmol/g) を EDC (40 ml) 中に懸濁し、アミン 6 (1.67 g、4.05 mmol) および NaBH(OAc)<sub>3</sub> (4.24 g、20.25 mmol) を添加し、そして、70 時間振盪した。C

50



H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>を添加し、この反応物を30分間攪拌し、次いで、樹脂を2N NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH(2x)、CH<sub>3</sub>OH(2x)、THF(2x)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x)を用いて洗浄し、そして、真空下で乾燥させて、樹脂7を得た。

## 【0094】

(工程4)

樹脂7(70mg、0.76mmol/g)を、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に懸濁し、次いで、無水ピリジン(0.045ml、0.532mmol)を添加し、そして混合し、続いて、1-(4-クロロフェニル)1-塩化シクロペンタンカルボニル(65mg、0.266mmol)を添加した。この混合物を一晩振盪し、次いで、CH<sub>3</sub>OH(2x)、THF(2x)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x)を用いて洗浄し、そして、真空で乾燥させ、アミドに結合された樹脂を得た。この樹脂を、DMF中の20%ピペリジンを用いて処理し(各々20分、3回)、次いでTHF(2x)、CH<sub>3</sub>OH(2x)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x)を用いて洗浄し、そして乾燥させた。この結果生じた樹脂を、EDC中に懸濁し、6-キノリンカルボキシアルデヒド(167mg、1.06mmol)およびNaBH(OAc)<sub>3</sub>(112.8mg、0.532mmol)を添加し、そして、混合物を70時間振盪した。樹脂をTHF(2x)、CH<sub>3</sub>OH(2x)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x)を用いて洗浄し、そして、40%TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて30分間処理した。混合物をろ過し、そして、揮発性成分をエバポレートし、表題の化合物を得た。LCMS Rt 7.69分、実測質量値538.1(M+H)。

10

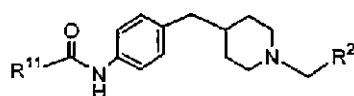
## 【0095】

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

20

## 【0096】

【表2】



実測値	R <sup>11</sup>	R <sup>2</sup>	R <sub>t</sub> (分)	実測 質量値
2-1			6.54	480.1
2-2			7.21	504.1
2-3			8.76	531.1
2-4			6.89	470.1
2-5			7.21	484.1
2-6			7.51	504.1

30

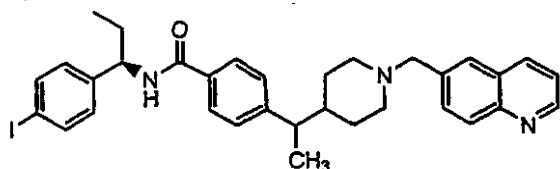
2-7			9.09	537.1
2-8			7.29	476.1

40

(実施例3)

## 【0097】

## 【化33】



## (工程1)

- 78 にて THF (20 ml) 中の 11 (4 mg) の攪拌溶液に、 $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (THF 中で 11 ml の 3 M 溶液) を添加する。30 分後、室温まで暖めて、次いで、反応混合物を 1 時間還流温度にて加熱し、そして飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  と  $\text{EtOAc}$  との間で分配した。有機層を 1 N  $\text{HCl}$  および  $\text{H}_2\text{O}$  を用いて洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、そして、濃縮し乾燥させた。残渣 (2.2 g) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) に溶解し、トリエチルシラン (15 ml) および TFA (15 ml) を添加した。一晩の攪拌後、減圧真空下で反応混合物を濃縮し (135、2 mmHg)、黄色の固体を提供した。この固体 (0.96 mg) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) 中に溶解し、 $(\text{BOC})_2\text{O}$  (1.6 g) および 1 N  $\text{NaOH}$  (20 ml) を添加した。2 時間後、有機層を分離し、1 N  $\text{HCl}$  を用いて洗浄し、そして  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた。減圧真空下で混合物を濃縮し (1 mmHg、100)、淡黄色オイルとして化合物 11A (1.14 g) 提供した。

10

## 【0098】

## (工程2)

- 78 に冷却された THF (10 ml) 中の 11A (0.37 mg) の溶液に、 $n\text{-BuLi}$  (ヘキサン中で 0.6 ml の 2.5 M 溶液) を攪拌しながら添加する。30 分後、- 78 にて、1-(4-ヨードフェニル)-プロピルイソシアネート (実施例 1、工程 2 からの R-エチル-4-ヨード-ベンジルアミンをトリホスゲンおよびプロトンスポンジと反応させることによって、調製する) の溶液を、添加する。15 分後、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液を添加し、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を用いて分配する。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  層を分離し、そして濃縮し、残渣を  $\text{EtOAc}:\text{Hex}$  (1:3) を使用する分取用 TLC によって精製し、無色のオイル (0.91 g) を得る。このオイルを、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) 中の 10% TFA を用いて 2 時間処理し、次いで、濃縮し、乾燥させる。この物質 (0.026 g) の一部を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中に懸濁し、6-キノリン-カルボキシアリド (0.016 g) および  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0.014 g) を添加する。この反応物を一晩攪拌し、次いで、 $\text{EtOAc}$  を使用する分取用 TLC によって精製し、黄色オイルとして表題の化合物を与える。LCMS Rt 5.26 分、実測質量値 618.1 (M+H)。

20

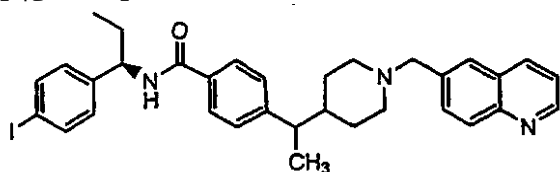
30

## 【0099】

上記と同じ手順を使用するが、6-キノリン-カルボキシアリドの代わりにピペロナルを使用し、実施例 3a を提供する。

## 【0100】

## 【化34】



LCMS Rt 5.51 分、実測質量値 611.1 (M+H)。

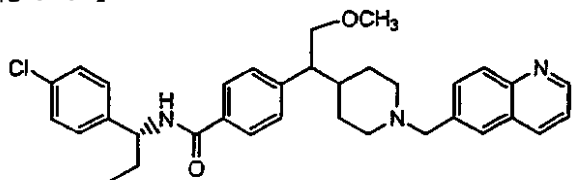
40

## 【0101】

## (実施例4)

## 【0102】

## 【化 3 5】



## (工程 1)

-78 で THF (65 ml) 中の  $\text{CH}_3\text{Ph}_3\text{Br}$  (13.58 g、38 mmol、2 等量) に、 $n\text{-BuLi}$  (ヘキサン中に 2.5 M、15.2 ml、2 等量) を滴下した。ケトン 11 (7 g、1 等量) / 30 ml THF) 溶液をアニオン溶液に移す前に、この混合物を 0 まで暖めて、次いで、-78 に再冷却した。15 分後、この溶液を室温まで暖めた。1 時間後、この反応物を、水によってクエンチした。エーテルを用いて抽出し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン、1 : 6) によって、透明なオイルとしてオレフィン 11f (6.7 g、97%) を得た。

10

## 【0103】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.30 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 4.20 (, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 7.20 (d, 2H,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 7.41 (d, 2H,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ )。

20

## 【0104】

## (工程 2)

11f のヒドロホウ素化を 9-BBN を用いて行い、そしてアルコールを 97% の収率で得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.00 (m, 1H), 1.10 - 1.38 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.60 - 1.80 (m, 3H), 2.40 - 2.60 (m, 2H), 2.60 - 2.70 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.90 - 4.20 (m, 2H), 7.00 (d, 2H,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 7.40 (d, 2H,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ )。

## 【0105】

$\text{CH}_3\text{I}$  (1 ml) を添加する前に、アルコール (0.63 g、1.64 mmol、1 等量) を、 $\text{NaH}$  (60%、0.13 g、2 等量)、 $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$  (0.2 g) とともに、THF (5 ml) 中で 40 分間、攪拌した。この混合物を、40 にて、2 時間攪拌した。EtOAc を用いた抽出後、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン、1 : 3) によって、メチルエーテル 11g (0.45 g、69%) を得た。

30

## 【0106】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.99 (m, 1H), 1.10 - 1.38 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.60 - 1.80 (m, 3H), 2.40 - 2.60 (m, 2H), 2.60 - 2.70 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.90 - 4.20 (m, 2H), 7.00 (d, 2H,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 7.40 (d, 2H,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ )。

40

## 【0107】

## (工程 3)

11g (0.45 g、1.13 mmol、1 等量) を THF (6 ml) 中に溶解し、そして、 $\text{N}_2$  下で -78 に冷却した。 $n\text{-BuLi}$  (ヘキサン中に 2.5 M、0.54 ml、1.2 等量) を滴下し、そして 5 分間攪拌し、次いで、(R)- $\alpha$ -エチル-4-クロロベンジルイソシアネート (0.26 g、1.2 等量) [10 ml の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中で、ジホスゲン (0.85 ml、1.2 等量) およびプロトンスポンジ (2.53 g、2 等量) を用いて処理することによって、アミン (1 g、5.90 mmol、1 等量) から調製した] を添加した。30 分後、粗製物を、1 M HCl および 1 M NaOH を用いて洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン、1 : 5) によって、

50

0.9 g の無色液体を提供し、これを直ちに使用した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.00 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.80 (m, 2H), 4.5 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.3 Hz)。この粗製物を、-78 にて1時間攪拌し、そして、さらに1時間で室温まで暖めた。水を用いたクエンチおよび抽出後、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン、1 : 3) によって、11 h (0.40 g、69%) を提供した。

## 【0108】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.00 (t, 3H, J = 7.0 Hz)、1.10 - 1.25 (m, 2H)、1.40 (s, 9H)、1.60 - 1.90 (m, 4H)、2.40 - 2.65 (m, 3H)、3.22 (s, 3H)、3.40 (m, 2H)、3.80 - 4.20 (m, 2H)、5.00 (q, 1H, J = 7.2 Hz)、6.60 (d, 1H, J = 7.7 Hz)、7.20 (d, 2H, J = 7.1 Hz)、7.25 (s, 4H)、7.70 (d, 2H, J = 7.0 Hz)。

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 12.12、29.64、30.28、31.34、31.59、39.53、52.43、55.91、60.15、75.11、80.44、128.01、129.06、129.62、129.69、133.66、133.88、141.90、147.50、155.63、167.68。C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M + 1) についての HRMS 計算値: 262.0093; 実測値: 262.0092。

## 【0109】

(工程4)

11 h (87 mg、0.169 mmol、1等量) を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 ml) 中に溶解し、4 M HCl / ジオキサン (3 ml) を用いて、24時間、処理した。溶媒を除去し、そして、粗製物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> を用いて塩基化した。EtOAc を用いた抽出によって、80 mg の粗製物を提供し、この粗製物を、5 ml の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中で、6 - ホルミルキノリン (80 mg、3等量) および NaBH(OAc)<sub>3</sub> (107 mg、3等量) を用いて、24時間処理した。粗製物を飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いて洗浄し、続いて、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いて抽出した。フラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH : NH<sub>4</sub>OH、98 : 2 : 1) によって、60 mg の所望される生成物 11 i を提供した。

## 【0110】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.99 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.20 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.80 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 2.99 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.20 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 5.00 (q, 1H, J = 7.5 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.22 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.70 (m, 4H), 8.00 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.90 (d, 1H, J = 4.0 Hz)。

## 【0111】

(実施例5)

## 【0112】

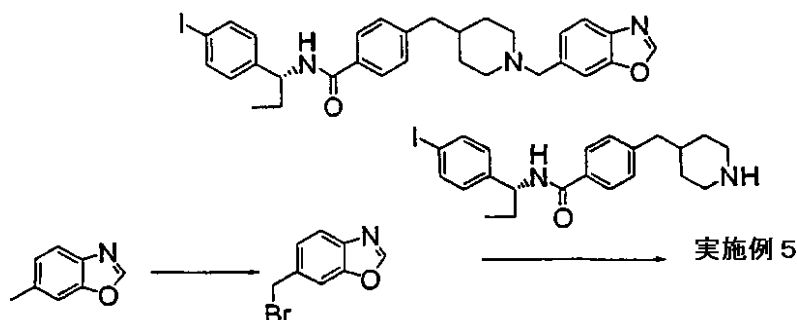
10

20

30

40

## 【化36】



10

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

## 【0113】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 4.60 (s, 2H), 7.42 (d, 1H,  $J = 8.2\text{ Hz}$ ), 7.64 (s, 1H), 7.76 (d, 1H,  $J = 8.2\text{ Hz}$ ), 8.12 (s, 1H)。この生成物 (42 mg、1.5等量) を、直ちに  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 ml) 中、 $\text{N}_2$  下で、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  を用いてピペリジン誘導体 (62 mg、1等量) と、一晚、 $80^\circ\text{C}$  にて反応させた。ダイレクトクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  $\text{CH}_3\text{OH}$  :  $\text{NH}_4\text{OH}$ 、98 : 2 : 1) によって、所望の生成物 (8.4 mg) を得た。

20

## 【0114】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.00 (t, 3H,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), 1.20 - 1.40 (m, 2H), 1.50 - 1.70 (m, 3H), 1.80 - 2.00 (m, 4H), 2.60 (d, 2H,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ), 2.90 (d, 2H,  $J = 10.5\text{ Hz}$ ), 3.60 (s, 2H), 5.00 (q, 1H,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 6.38 (d, 1H,  $J = 7.9\text{ Hz}$ ), 7.05 (d, 2H,  $J = 8.2\text{ Hz}$ ), 7.19 (d, 2H,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 7.30 (d, 1H,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 7.60 (s, 1H), 7.62 - 7.70 (dm, 5H)。

30

## 【0115】

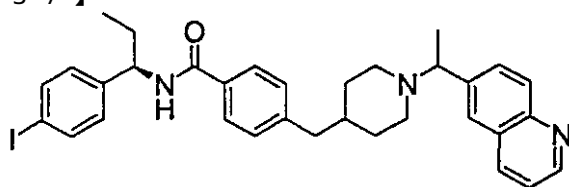
$\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$  ( $M + 1$ ) についての HRMS 計算値 : 594.1618 ; 実測値 : 594.1612。

## 【0116】

(実施例6)

## 【0117】

## 【化37】



40

化合物14 (150 mg、0.325 mmol) を、 $\text{N}_2$  下で、乾燥  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中に溶解し、 $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (0.144 ml、0.487 mmol) およびキノリン-6-カルボキサリド (77 mg、0.487 mmol) を添加し、そして、一晚攪拌した。この反応物を、 $\text{N}_2$  下で、 $0^\circ\text{C}$  まで冷却し、 $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (0.325 ml の 3 M 溶液、0.975 mmol) を滴下し、THF (1 ml) を添加し、そして、この反応物を、4時間攪拌した。この反応物を、水を用いてクエンチし、そして、EtOAc および 1 N NaOH を添加した。この混合物を、セライトを介してろ過し、有機層を分離し、そして、飽和 NaCl を用いて洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  をで乾燥させ、そして、フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{CH}_3\text{OH}$  (97/3) 中の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / 2 N  $\text{NH}_3$ ) を用

50

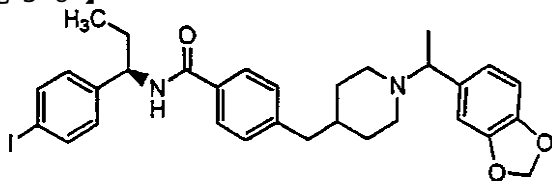
いて)によって精製し、表題化合物を得た。LCMS Rt 7.06分。実測質量値 618.1 (M+H)。

【0118】

同様の手順であるが、キノリン-6-カルボキサリドの代わりにピペロナールを用いて、実施例6aを得た。

【0119】

【化38】



10

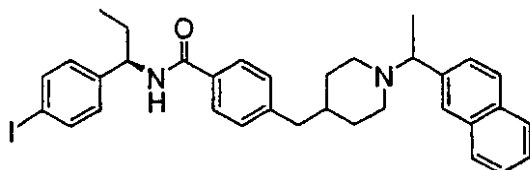
LCMS Rt 5.01分、611.1実測質量値 (M+H)。

【0120】

(実施例7)

【0121】

【化39】



20

14 (100 mg、0.22 mmol) および 1-(2-ナフチル)-クロロエタン (63 mg、0.33 mmol) を、4-メチル-2-ペンタノン (3 ml) 中に懸濁した。Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (466 mg、4.4 mmol) および KI (4.0 mg、0.022 mmol) を、上記の混合物に添加し、そして、封管を、一晚、80 に熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、そして、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いて洗浄し、このCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液を濃縮し、そして、フラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>3</sub>OH中のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 2N NH<sub>3</sub> (97:3) を用いて) によって精製し、表題化合物を得た。LCMS Rt 5.51分、実測質量値 617.1 (M+H)。

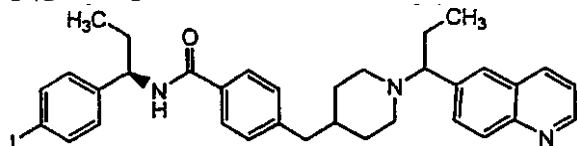
30

【0122】

同様の手順であるが、1-(2-ナフチル)-クロロエタンの代わりに、6-(1-[メチルスルホニルオキシ]プロピル)-キノリン (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl および DIPEA と反応させることによって、対応するアルコールから調製した) を使用して、実施例7aを得た。

【0123】

【化40】



40

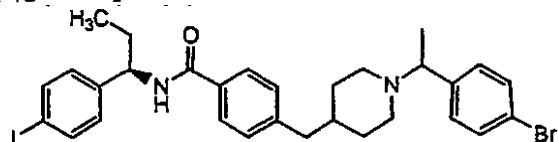
LCM Rt 5.16分。632.1実測質量値 (M+H)。

【0124】

同様の手順であるが、1-(2-ナフチル)-クロロエタンの代わりに1-(4-ブロモフェニル)-クロロエタンを使用して、実施例7bを得た。

【0125】

## 【化 4 1】



LCMS Rt 5.23分、実測質量値647.2 (M+H)。

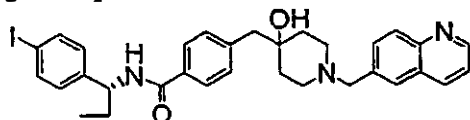
## 【0126】

(実施例8)

## 【0127】

10

## 【化 4 2】



## (工程1)

15 (10.1g、20.14mmol、1等量) / 90ml無水THFに、N<sub>2</sub>下で室温にて、KHMDS (0.5M、44ml、1.1等量)を、添加した。1時間の攪拌後、ケトン(スキーム5参照) (4.8g、1.2等量)を添加し、そして、この混合物を、24時間、90℃まで熱した。この反応物を、水を用いてクエンチし、そして、EtOAcを用いて抽出した。有機層をMgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥させ、そして、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン、1 : 10) によって、15aを白色固体として得た (4.15g、62%収率)。

20

## 【0128】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.40 (s, 9H), 2.38 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.40 (s, 1H), 7.20 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.00 (d, 2H, J = 8.3 Hz)。

## 【0129】

## (工程2)

中間体15a (0.9g、2.72mmol、1等量)を、室温にて、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10ml)中に溶解し、そして、MCPBA (1.87g、50%、2等量)中に、24時間溶解した。10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10ml)を添加し、そして、有機層をさらに、NaHCO<sub>3</sub>を用いて洗浄した。MgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥させた後、溶媒を除去し、そして、残渣をCH<sub>3</sub>OH中に再溶解した。Pd/C (0.1g)を添加し、この反応をH<sub>2</sub>バルーン下で、室温にて3時間実施した。セラライトを介したろ過後、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン、1 : 1) によって、15bを白色固体として得た (0.59g、56%収率)。

30

## 【0130】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.30 - 1.60 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.78 (s, 2H), 3.00 - 3.16 (m, 2H), 3.70 - 3.90 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.20 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.2 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 29.64, 29.69, 30.28, 37.84, 50.49, 53.23, 70.70, 80.57, 129.52, 130.43, 131.55, 142.83, 155.69, 167.88。

40

## 【0131】

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub> (M+1) についてのHRMS 計算値 : 350.1967 ; 実測値 : 350.1968。

## 【0132】

## (工程3)

50

15b (0.56 g、0.968 mmol、1等量)を、THF (2 ml)、CH<sub>3</sub>OH (2 ml) およびH<sub>2</sub>O (2 ml) 中で、LiOH・H<sub>2</sub>O (40 mg) を用いて、20時間、40℃にて攪拌した。溶媒を除去し、そして、溶液を濃HClを用いて、pH 1まで処理した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いた抽出によって、0.45 gの酸を、84%の収率で得た。

## 【0133】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.40 - 1.65 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 2.80 (s, 2H), 3.00 - 3.20 (m, 2H), 3.80 - 3.95 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.30 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.00 (d, 2H, J = 8.2 Hz)。

## 【0134】

この酸 (215 mg、0.371 mmol、1等量) を、1 ml のDMF 中で、R-エチル-4-ヨード-ベンジルアミン (97 mg、1等量)、HATU (142 mg、1等量)、ヒューニツヒの塩基 (0.14 ml、2等量) を用いて混合し、そして、1.5時間攪拌した。粗製物をEtOAcを用いて抽出し、そして、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒の除去後、粗製物を、4M HCl/ジオキサン (2 ml) を用いて、5時間処理した。溶媒を除去し、そして、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を用いて塩基化した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて数回抽出した後、次いで、溶媒の除去によって、所望の生成物を提供した。次いで、直ちに、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) 中で、6-ホルミルキノリン (65 mg、1.1等量) およびNaBH(OAc)<sub>3</sub> (89 mg、1.1等量) を用いて、39時間処理した。粗製物を飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を用いて洗浄し、続いて、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて抽出した。フラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH : NH<sub>4</sub>OH、98 : 2 : 1) によって、39 mgの表題化合物を、23%の収率で提供した。

## 【0135】

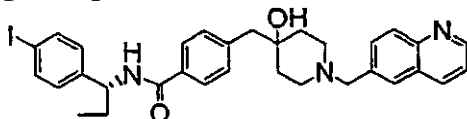
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.98 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.30 (br s, 1H), 1.50 (d, 2H, J = 13.2 Hz), 1.70 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 2.00 (m, 2H), 2.35 (t, 2H, J = 10.9 Hz), 2.62 (d, 2H, J = 11.2 Hz), 2.80 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 5.00 (q, 1H, J = 7.5 Hz), 6.30 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.24 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.40 (dd, 1H, J = 4.2, 8.2 Hz), 7.60 - 7.77 (m, 6H), 8.02 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.90 (d, 1H, J = 4.1 Hz)。C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M + 1) についてのHRMS 計算値 : 620.1774 ; 実測値 : 620.1769。

## 【0136】

開始物質として15aを用いた工程3中の手順を使用して、実施例8Aを得た :

## 【0137】

## 【化43】



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.99 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 2.40 - 2.70 (m, 8H), 3.73 (s, 2H), 5.00 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 6.29 (s, 1H), 6.32 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.09 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.40 (dd, 1H, J = 4.4, 8.3 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.69 (d, 2H, J = 8.0 Hz); 7.76 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.88 (d, 1H, J = 4.0 Hz)。C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>IN<sub>3</sub>O (M + 1) につい

10

20

30

40

50



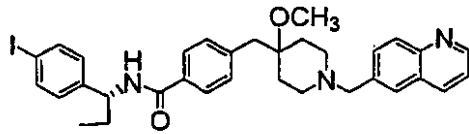
での HRMS : 計算値 : 602.1688 ; 実測値 : 602.1657。

【0138】

実施例 8 B の化合物

【0139】

【化 4 4】



を、無水 THF (5 ml) 中に溶解すること、ならびに、NaH (60%、0.2 g、10 等量) および CH<sub>3</sub>I (1 ml) を用いて処理することによって、第 3 級アルコールである 15 b (0.19 g、0.54 mmol、1 等量) から調製した。この混合物を、室温にて、一晚撹拌した。CH<sub>3</sub>OH を用いて反応をクエンチした後、溶媒を除去し、そして、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いて抽出し、続いて、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン、1 : 3) によって、所望のメチルエーテル (46 mg、23%) を提供した。

【0140】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.42 (s, 9H), 1.35 - 1.50 (m, 2H), 1.60 - 1.70 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.90 - 3.10 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.70 - 3.85 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.20 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.99 (d, 2H, J = 8.1 Hz)

【0141】

メチルエーテルを、1 ml の水 / 0.5 ml の THF / 0.5 ml の CH<sub>3</sub>OH 中で、LiOH · H<sub>2</sub>O (58 mg) を用いて、40 °C にて 60 時間処理した。溶媒を除去し、そして、pH を 1 に合わせた。EtOAc を用いて抽出し、そして、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、対応する酸 (45 mg) を与えた。

【0142】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.42 (s, 9H), 1.40 - 1.50 (m, 2H), 1.60 - 1.70 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.90 - 3.10 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.70 - 3.85 (m, 2H), 7.20 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 8.02 (d, 2H, J = 8.1 Hz)。

【0143】

この酸 (45 mg) を、0.5 ml DMF 中で、R- - エチル - 4 - ヨード - ベンジルアミン (37 mg、1.1 等量)、HATU (49 mg、1 等量) および 2 等量のヒューニツヒの塩基を用いて、24 時間処理した。ワークアップ後、74 mg の粗製物を得た。この物質を 4 M の HCl / ジオキサン (2 ml) 中に溶解し、そして、一晚撹拌した。溶媒の除去後、粗製物を pH 10 に塩基化し、そして、EtOAc を用いて抽出した。取得した生成物 (30 mg、0.061 mmol) の約半分を、4 ml の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中で、6 - ホルミルキノリン (76 mg、8 等量) および NaBH(OAc)<sub>3</sub> (103 mg、8 等量) を用いて、22 時間処理した。粗製物を飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いて洗浄し、続いて、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。フラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH : NH<sub>4</sub>OH、98 : 2 : 1) によって、32 mg の表題化合物を提供した。

【0144】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.98 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.50 - 1.70 (m, 4H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 2.2 - 2.00 - 2.40 (m, 2H), 2.55 - 2.70 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 5.00 (q, 1H, J = 7.3 Hz), 6.40 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.1 Hz)

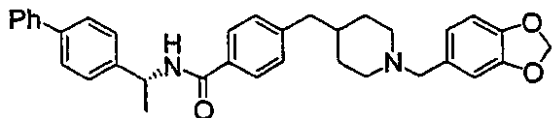
z), 7.18 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.40 (m, 1H), 7.60 - 7.80 (m, 5H), 8.02 (m, 1H), 8.10 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.95 (m, 1H)。

【0145】

(実施例9)

【0146】

【化45】



10

Argopore-MB-CHO樹脂(通常の合成手順において記載されたように調製した、100mg、0.7mmol/g、0.07mmol)上のヨウ化物アナログを、0.5mlのDMF中で、フェニルボロン酸(42mg)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(8mg)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(100mg)を用いて、混合した。この混合物を、Ar下、40にて、12時間撹拌した。粗製物を、5%のKCN/DMF、水、CH<sub>3</sub>OH、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて洗浄し、そして、最終生成物を、10%TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて切断し、そして、TFA塩として乾燥させた。LC-MS Rt 4.83分、実測質量値533(M+H)。

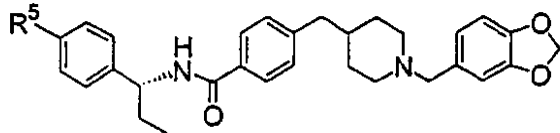
【0147】

この手順、および適切な芳香族ハロゲン化物を使用して、表3中の実施例の化学式

20

【0148】

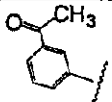

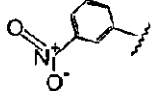
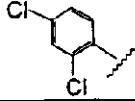
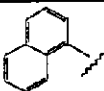
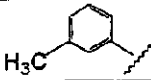
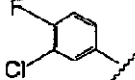
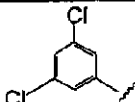
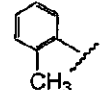
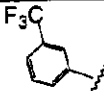
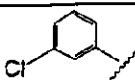
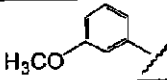
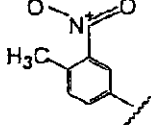
【化46】



を、調製した。ここで、R5は表中で定義される。

【0149】

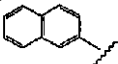
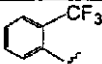
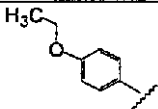
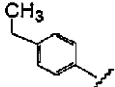
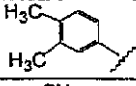
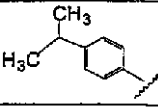
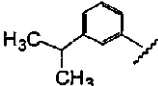
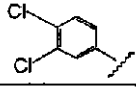
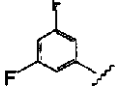
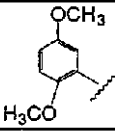
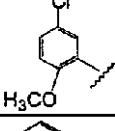
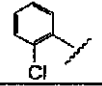
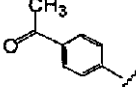
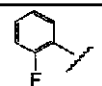
【表 3】

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

10

20

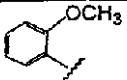
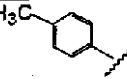
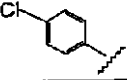
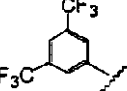
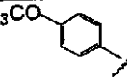
30

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

10

20

30

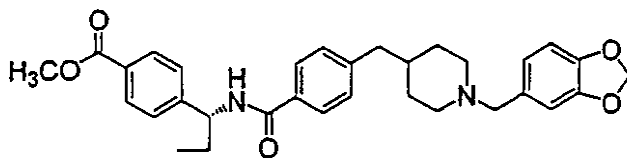
9-28		4.71	577
9-29		4.96	561
9-30		5.06	581
9-31		5.36	683
9-32		4.66	577

10

(実施例10)

【0150】

【化47】



20

Argopore-MB-CHO樹脂(100mg、0.7mmol/g、0.07mmol)上のヨウ化物アナログを、 $\text{CH}_3\text{OH}$ (10ml)中で、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (50mg)、 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.2ml)および $\text{Ph}_3\text{P}$ (0.1g)を用いて、混合した。この混合物を、 $\text{CO}$ 雰囲気下、50℃にて、12時間攪拌した。粗製物を、水、 $\text{CH}_3\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いて洗浄し、そして、最終生成物を、10%  $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いて切断し、そして、 $\text{TFA}$ 塩として乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 、98:2:1)によって、所望の生成物(19mg)を得た。

30

【0151】

$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.00(t, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.30(m, 2H), 1.50(m, 3H), 1.70-2.00(m, 4H), 2.58(d, 2H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.90(d, 2H,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 3.40(s, 2H), 3.90(s, 3H), 5.10(q, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 5.99(s, 2H), 6.40(d, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.70(s, 2H), 6.80(s, 1H), 7.20(d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.40(d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.66(d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.00(d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ )。

【0152】

LC-MS Rt 4.36分、実測質量値528(M+H)。

40

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A 6 1 P 3/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/04	
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4525 (2006.01)	A 6 1 K 31/4525	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/453 (2006.01)	A 6 1 K 31/453	

- (72)発明者 ブライアン エイ. マックキットリック  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 7 6 , ニュー バーノン , ミルブルック ロード  
 (番地なし)
- (72)発明者 ジン ス  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 7 6 , スコッチ プレインズ , グレイミル ドラ  
 イブ 1 3 9 8
- (72)発明者 ジョン ダブリュー. クレイダー  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 1 6 , クランフォード , ノース ユニオン アベ  
 ニュー 4 2 8
- (72)発明者 シェンジアン リ  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 0 2 , ベル ミード , ハドナッツ レーン 3
- (72)発明者 ギイファ グオ  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 3 6 , プレインズボロ , ドッグウッド ドライブ  
 4 4

F ターム(参考) 4C054 AA02 CC02 CC03 DD01 EE01 FF04 FF20  
 4C063 AA01 BB03 CC12 CC14 CC31 CC34 CC52 CC62 CC67 CC81  
 CC83 DD10 EE01  
 4C086 AA03 BC17 BC21 BC28 BC46 BC52 BC69 BC82 BC85 GA02  
 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA70 ZC35  
 ZC41