

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-528342

(P2004-528342A)

(43) 公表日 平成16年9月16日(2004.9.16)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/06</b>	C O 7 D 471/06	4 C O 6 5
<b>A61K 31/519</b>	A 6 1 K 31/519	4 C O 8 6
<b>A61P 1/04</b>	A 6 1 P 1/04	
<b>A61P 5/38</b>	A 6 1 P 5/38	
<b>A61P 25/22</b>	A 6 1 P 25/22	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 145 頁) 最終頁に続く	

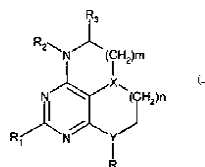
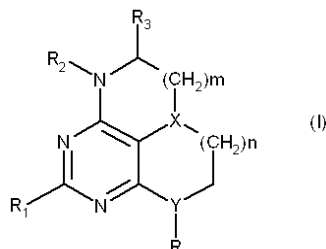
(21) 出願番号	特願2002-584918 (P2002-584918)	(71) 出願人	397009934
(86) (22) 出願日	平成14年4月30日 (2002. 4. 30)		グラクソ グループ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成15年10月30日 (2003. 10. 30)		GLAXO GROUP LIMITED
(86) 国際出願番号	PCT/GB2002/001981		イギリス ミドルセックス ユービー6
(87) 国際公開番号	W02002/087573		Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
(87) 国際公開日	平成14年11月7日 (2002. 11. 7)		ー アベニュー グラクソ ウェルカム
(31) 優先権主張番号	0110579.0		ハウス (番地なし)
(32) 優先日	平成13年4月30日 (2001. 4. 30)		Glaxo Wellcome Hous
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		e, Berkeley Avenue G
(31) 優先権主張番号	0110566.7		reenford, Middlesex
(32) 優先日	平成13年4月30日 (2001. 4. 30)		UB6 ONN, Great Brita
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		in
(31) 優先権主張番号	0117423.4	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成13年7月17日 (2001. 7. 17)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CRF 受容体アンタゴニスト

## (57) 【要約】

本発明は、式 (I) :

【化1】



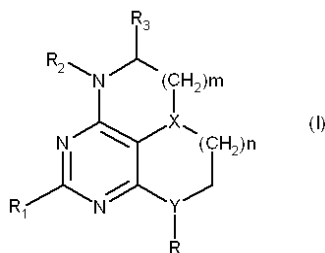
[式中、Rはアリーールまたはヘテロアリーールであり、ここに、上記R基の各々は、ハロゲン、C1 - C6アルキル、C1 - C6アルコキシ、ハロC1 - C6アルキル、C2 - C6アルケニル、C2 - C6アルキニル、ハロC1 - C6アルコキシ、ハロC1 - C6モノまたはジアルキルアミノ、ニトロ、シアノおよびR<sub>4</sub>基からなる群から独立して選択される1 ~ 4個の置換基によって置換されていてもよく；R<sub>1</sub>は水素、C1 - C6アルキル、C2 - C6アルケニル、C2 - C6アルキニル、ハロC1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (I) :

## 【化 1】



10

[ 式中、

R はアリールまたはヘテロアリールであり、ここに上記 R 基の各々は :

ハロゲン、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、ハロ C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニル、ハロ C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノまたはジアルキルアミノ、ニトロ、シアノおよび R<sub>4</sub> 基からなる群から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基によって置換されていてもよく ;

R<sub>1</sub> は水素、C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニル、ハロ C 1 - C 6 アルキル、ハロ C 1 - C 6 アルコキシ、NH<sub>2</sub>、ハロゲンまたはシアノであり ;

20

R<sub>2</sub> は水素または C ( H )<sub>n</sub> ( R<sub>5</sub> )<sub>q</sub> ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> Z R<sub>6</sub> であり ;R<sub>3</sub> は水素、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニルまたは [ C H ( R<sub>5</sub> ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> ]<sub>m</sub> Z R<sub>6</sub> であり ;R<sub>4</sub> は、1 以上の二重結合を含有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル ; アリールまたは 5 - 6 員複素環であり ;

ここに、上記 R<sub>4</sub> 基の各々は : ハロゲン、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、ハロ C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニル、ハロ C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノまたはジアルキルアミノ、ニトロおよびシアノから選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく ;

R<sub>5</sub> は水素、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニルまたは ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> Z R<sub>6</sub> であり ;

30

R<sub>6</sub> は、ハロゲン、ハロ C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニル、ハロ C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノまたはジアルキルアミノ、ニトロ、シアノおよび R<sub>4</sub> 基から選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキルであり ;

Y および X は、独立して炭素または窒素であり ;

m および n は、独立して 0 または 1 であり ;

p は 0 または 1 ~ 4 の整数であり ;

q は 1 または 2 であり ;

Z は結合、O、NH または S である ]

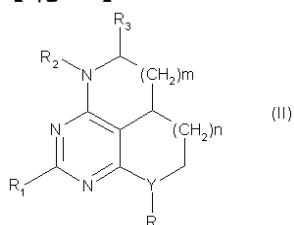
40

で示される化合物、その立体異性体、プロドラッグおよび医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 2】

一般式 (II) :

## 【化 2】



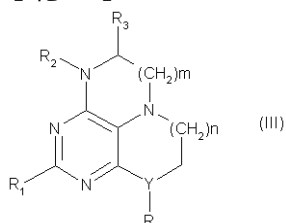
[ 式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、m、n および Y は請求項 1 で定義されたとおりである ]  
 で示される請求項 1 記載の化合物。

10

## 【請求項 3】

一般式 ( I I I ) :

## 【化 3】



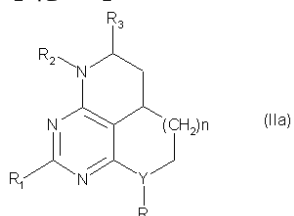
20

[ 式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、m、n および Y は請求項 1 で定義されたとおりである ]  
 で示される請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 4】

一般式 ( I I a ) :

## 【化 4】



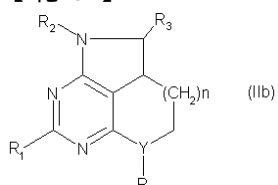
30

[ 式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、n および Y は請求項 1 で定義されたとおりである ]  
 で示される請求項 2 記載の化合物。

## 【請求項 5】

一般式 ( I I b ) :

## 【化 5】



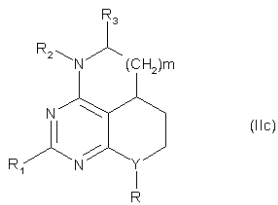
40

[ 式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、n および Y は請求項 1 で定義されたとおりである ]  
 で示される請求項 2 記載の化合物。

## 【請求項 6】

一般式 ( I I c ) :

## 【化 6】

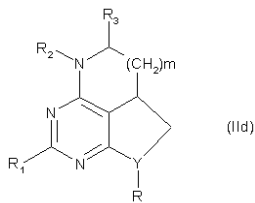


[ 式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、mおよびYは請求項1で定義されたとおりである ]  
 で示される請求項2記載の化合物。

## 【請求項7】

一般式 ( I I d ) :

## 【化 7】

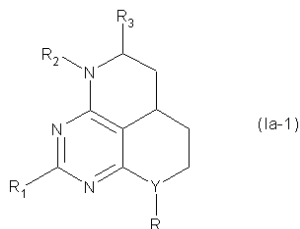


[ 式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、mおよびYは請求項1で定義されたとおりである ]  
 で示される請求項2記載の化合物。

## 【請求項8】

一般式 ( I a - 1 ) :

## 【化 8】

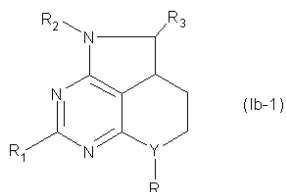


[ 式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびYは請求項1で定義されたとおりである ]  
 で示される請求項6記載の化合物。

## 【請求項9】

一般式 ( I b - 1 ) :

## 【化 9】



[ 式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびYは請求項1で定義されたとおりである ]  
 で示される請求項6記載の化合物。

## 【請求項10】

一般式 ( I c - 1 ) :

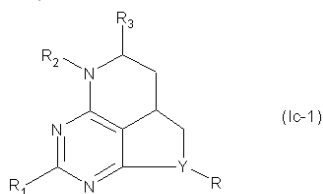
10

20

30

40

## 【化 1 0】



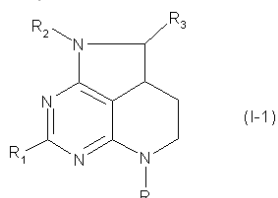
[ 式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および Y は請求項 1 で定義されたとおりである ]  
 で示される請求項 6 記載の化合物。

10

## 【請求項 1 1】

一般式 ( I - 1 ) :

## 【化 1 1】



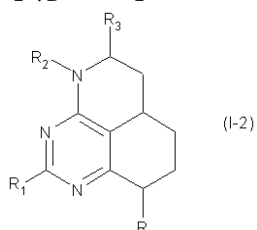
[ 式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> は請求項 1 で定義されたとおりである ]  
 で示される請求項 9 記載の化合物。

20

## 【請求項 1 2】

一般式 ( I - 2 ) :

## 【化 1 2】



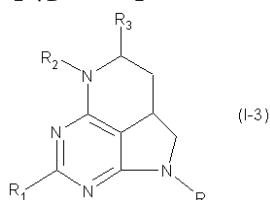
30

[ 式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> は請求項 1 で定義されたとおりである ]  
 で示される請求項 8 記載の化合物。

## 【請求項 1 3】

一般式 ( I - 3 ) :

## 【化 1 3】



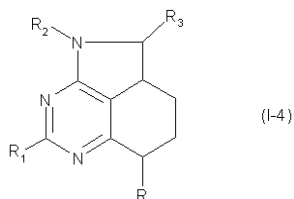
40

[ 式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> は請求項 1 で定義されたとおりである ]  
 で示される請求項 7 記載の化合物。

## 【請求項 1 4】

一般式 ( I - 4 ) :

## 【化 1 4】



[ 式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> は請求項 1 で定義されたとおりである ]  
 で示される請求項 9 記載の化合物。

## 【請求項 1 5】

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が同時に水素であることはない、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

10

## 【請求項 1 6】

R<sub>1</sub> が C 1 - C 3 アルキル基または八員 C 1 - C 3 アルキル基である請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 1 7】

R が：2, 4 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 4 - メチルフェニル、2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル、2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル、2, 4, 5 - トリメチルフェニル、2, 4 - ジメチル - フェニル、2 - メチル - 4 - メトキシフェニル、2 - メチル - 4 - クロロフェニル、2 - メチル - 4 - トリフルオロメチル、2, 4 - ジメトキシフェニル、2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - メトキシ - 4 - クロロフェニル、3 - メトキシ - 4 - クロロフェニル、2, 5 - ジメトキシ - 4 - クロロフェニル、2 - メトキシ - 4 - イソプロピルフェニル、2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - メトキシ - 4 - イソプロピルフェニル、2 - メトキシ - 4 - メチルフェニル、2 - トリフルオロメチル - 4 - クロロフェニル、2, 4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - トリフルオロメチル - 4 - メチルフェニル、2 - トリフルオロメチル - 4 - メトキシフェニル、2 - プロモ - 4 - イソプロピルフェニル、4 - メチル - 6 - ジメチルアミノピリジン - 3 - イル、4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - ピリジン - 3 - イル、6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イルおよび 4 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イルから選択されるアリール基である請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

20

30

## 【請求項 1 8】

5 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - ( 1 - エチルプロピル ) - 7 - メチル - 1, 2, 2 a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザ - アセナフチレン ;  
 5 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - ( 2 - エチルブチル ) - 7 - メチル - 1, 2, 2 a, 3, 4, 5, 5 a, 8 b - オクタヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン ;  
 5 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシ - 1 - メトキシメチルエチル ) - 7 - メチル - 1, 2, 2 a, 3, 4, 5, 5 a, 8 b - オクタヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン ;  
 7 - メチル - 1 - ( 1 - プロピルブチル ) - 5 - [ 4 - ( 1, 1, 2 - トリフルオロエチル ) - 2 - トリフルオロメチルフェニル ] - 1, 2, 2 a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン ;  
 7 - メチル - 1 - ( 1 - プロピルブチル ) - 5 - [ 4 - ( 1, 1, 2 - トリフルオロエチル ) - 2 - トリフルオロメチルフェニル ] - 1, 2, 2 a ( S ), 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン ;  
 7 - メチル - 1 - ( 1 - プロピルブチル ) - 5 - [ 4 - ( 1, 1, 2 - トリフルオロエチル ) - 2 - トリフルオロメチルフェニル ] - 1, 2, 2 a ( R ), 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン ;  
 5 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メチル - 1 - ( 1 - プロピルブチル ) - 1, 2, 2 a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン ;

40

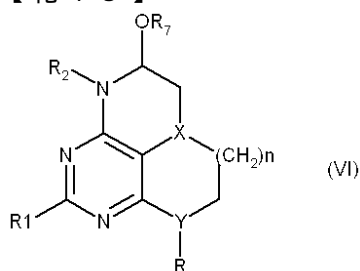
50

- 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 1 - (1 - プロピルブチル) - 1, 2, 2 a - (S), 3, 4, 5, 5 a, 8 b - オクタヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;
- 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 1 - (1 - プロピルブチル) - 1, 2, 2 a - (R), 3, 4, 5, 5 a, 8 b - オクタヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;
- 9 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (1 - エチルプロピル) - 2 - メチル - 5, 6, 6 a, 7, 8, 9 - ヘキサヒドロ - 4 H - 1, 3, 4 - トリアザフェナレン (異性体 1) および 9 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (1 - エチルプロピル) - 2 - メチル - 5, 6, 6 a, 7, 8, 9 - ヘキサヒドロ - 4 H - 1, 3, 4 - トリアザフェナレン (異性体 2);
- 5 - シクロプロピルメチル - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 1, 2, 2 a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;
- 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - メトキシエチル) - 7 - メチル - 1, 2, 2 a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;
- 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (1 - エチルプロピル) - 7 - メチル - 1, 2, 2 a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;
- 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - エチルブチル) - 7 - メチル - 1, 2, 2 a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;
- 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 5 - (1 - プロピルブチル) - 1, 2, 2 a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;
- 7 - メチル - 5 - (1 - プロピルブチル) - 1 - [4 - (1, 1, 2 - トリフルオロエチル) - 2 - トリフルオロメチルフェニル] - 1, 2, 2 a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;
- 5 - シクロプロピルメチル - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 4 - プロピル - 1, 2, 2 a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;
- 4 - ブチル - 5 - シクロプロピルメチル - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 1, 2, 2 a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;
- 5 - シクロプロピルメチル - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 4 - プロポキシ - 1, 2, 2 a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;
- 4, 5 - ジブチル - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 1, 2, 2 a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン;
- 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (1 - エチルプロピル) - 7 - メチル - 1, 2, 2 a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 6, 8 - トリアザアセナフチレンからなる群から選択される請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 19】

式 (VI) :

## 【化 15】

[ 式中、R<sub>7</sub> は C<sub>1</sub> - 4 直鎖または分枝鎖アルキル基である ]

10

20

30

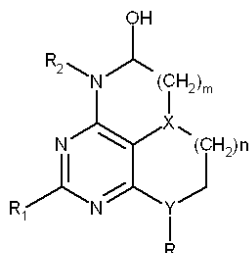
40

50

で示される化合物と有機金属化合物 GM (ここに、G は、請求項 1 で定義されたような C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニルまたは [CH(R<sub>5</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>]<sub>m</sub>ZR<sub>6</sub> であり、M は金属である) との反応を特徴とする、R<sub>3</sub> が水素以外であり、m が 1 である請求項 1 記載の式 (I) の化合物の製法；

式 (Va)：

【化 16】

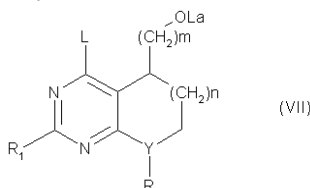


(Va)

10

で示される化合物の還元を特徴とする、R<sub>3</sub> が水素である式 (I) の化合物の製法；  
または式 (VII)：

【化 17】



(VII)

20

[ 式中、

L は、ハロゲンおよびスルホン酸の反応性残基からなる群より選択される脱離基であり、  
La は、アミン R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (IX) を用いて OLa を良好な脱離基にすることができる適  
当な反応性基を示す ]

で示される化合物の加熱による反応を特徴とする、X が炭素である式 (I) の化合物の製  
法。 30

【請求項 20】

CRF (副腎皮質刺激ホルモン放出因子) によって媒介される状態の治療において有用な  
医薬の製造における請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 21】

鬱および不安の治療において有用な医薬の製造における請求項 20 記載の化合物の使用。

【請求項 22】

IBS (過敏性大腸症候群) および IBD (炎症性腸疾患) の治療において有用な医薬の  
製造における請求項 20 記載の化合物の使用。

【請求項 23】

CRF (副腎皮質刺激ホルモン放出因子) によって媒介される状態の治療において有用な  
請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の化合物。 40

【請求項 24】

鬱および不安の治療において有用な請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 25】

IBS (過敏性大腸症候群) および IBD (炎症性腸疾患) の治療において有用な請求項  
1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 26】

1 以上の生理学上許容される担体または賦形剤と混合した請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項  
記載の化合物を含んでなる医薬組成物。 50

## 【請求項 27】

有効量の請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の化合物の投与を特徴とする、特に C R F に  
よって媒介される状態の治療におけるヒトを包含する哺乳動物の治療法。

## 【請求項 28】

有効量の請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の化合物の投与を特徴とする、鬱及び不安の  
治療における請求項 27 記載の方法。

## 【請求項 29】

有効量の請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の化合物の投与を特徴とする、I B S (過敏  
性大腸症候群) および I B D (炎症性腸疾患) の治療における請求項 27 記載の方法。

## 【請求項 30】

治療において有用な請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、三環式誘導体、その製法、それを含有する医薬組成物および治療におけるその  
使用に関する。

## 【0002】

最初の副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (corticotropin-releasing factor: C R F) は、  
ヒツジ視床下部から単離され、41 - アミノ酸ペプチドとして同定された (Valeら, Scie  
nce 213: 1394-1397, 1981)。

C R F は、内分泌、神経および免疫系機能に根深い変化を与えることが見出された。C R  
F は、副腎皮質刺激ホルモン (A C T H)、ベンドルフィン (Bendorphin) および下垂体  
前葉由来の他のプロピオメラノコルチン (P O M C) 誘導性ペプチドの基礎的なストレス  
放出の主要な整理学的調節因子であると考えられる (Valeら, Science 213: 1394-1397, 1  
981)。

A C T H および P O M C 産生の刺激におけるその役割のほかに、C R F は、重要な中枢神  
経系神経伝達物質の 1 つであるようであり、ストレスに対する体の全応答の統合において  
決定的な役割を果たす。

脳への C R F の直接投与は、ストレスの多い環境に曝された動物について観察されるのと  
同一の行動性、生理学および内分泌性応答を導く。したがって、臨床データは、C R F  
受容体アンタゴニストが、C R F の過分泌を明らかにする神経精神病的障害の治療に有  
用な新規な抗鬱剤および / または不安緩解剤を提供し得ることを示唆する。

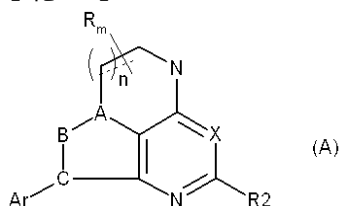
## 【0003】

最初の C R F 受容体アンタゴニストはペプチドであった (例えば、米国特許第 4, 605  
, 642 号; Riverら, Science 224: 889, 1984 参照)。これらのペプチドは C R F 受容  
体アンタゴニストが C R F に対する薬理的応答を減少させることができることを確立し  
たが、ペプチド C R F 受容体アンタゴニストは、安定性の欠落および限られた経口活性を  
含め、ペプチド治療学の通常欠点を有する。より近年には、小型分子 C R F 受容体アン  
タゴニストが報告されている。

## 【0004】

W O 0 0 / 2 7 8 4 6 は、下記の一般式 (A) :

## 【化 1】



を有する C R F 受容体アンタゴニスト (但し、A、B および C の少なくとも 1 つは窒素で  
あり、A、B および C は全てが窒素ではなく、A - B または B - C のいずれかが二重結合  
である) を開示する。A、B および C は窒素または炭素であってもよい。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 5 】

C R F の生理学的重要性のため、有意な C R F 受容体結合活性を有し、C R F 受容体を拮抗できる生物学的に活性な小型分子の開発は、依然として望ましい目標のままである。かかる C R F 受容体アンタゴニストは、一般にストレス関連障害を包含する内分泌性、精神医学的および神経病学的状態または疾患の治療に有用であろう。

C R F 受容体アンタゴニストの投与によって C R F 調節の達成に向って有意な進歩があったが、有効な小型分子 C R F 受容体アンタゴニストに対する当該分野における要望が依然としてある。また、かかる C R F 受容体アンタゴニストを含有する医薬組成物ならびに、例えば、ストレス関連障害を治療するためのその使用に関する方法に対する要望も存在する。本発明はこれらの要望を満たし、他の関連した利益を提供する。

10

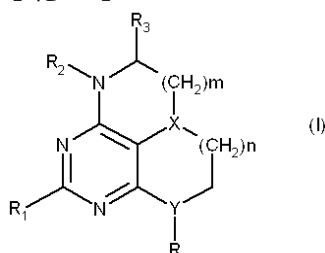
## 【 0 0 0 6 】

特に、本発明は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子 ( C R F ) 受容体の強力且つ特異的なアンタゴニストである新規な化合物に関連する。

## 【 0 0 0 7 】

本発明は、式 ( I ) :

## 【 化 2 】



20

## 【 0 0 0 8 】

[ 式中、

R はアリアルまたはヘテロアリアルであり、ここに上記 R の各々は :

ハロゲン、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、ハロ C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニル、ハロ C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノまたはジアルキルアミノ、ニトロ、シアノおよび R<sub>4</sub> 基からなる群から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基によって置換されていてもよく ;

30

R<sub>1</sub> は水素、C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニル、ハロ C 1 - C 6 アルキル、ハロ C 1 - C 6 アルコキシ、N H<sub>2</sub>、ハロゲンまたはシアノであり ;

R<sub>2</sub> は水素または C ( H )<sub>n</sub> ( R<sub>5</sub> )<sub>q</sub> ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> Z R<sub>6</sub> であり ;

R<sub>3</sub> は水素、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニルまたは [ C H ( R<sub>5</sub> ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> ]<sub>m</sub> Z R<sub>6</sub> であり ;

R<sub>4</sub> は、1 以上の二重結合を含有していてもよい C 3 - C 7 シクロアルキル ; アリアルまたは 5 - 6 員複素環であり ;

ここに、上記 R<sub>4</sub> 基の各々は : ハロゲン、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、ハロ C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニル、ハロ C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノまたはジアルキルアミノ、ニトロおよびシアノから選択される 1 以上の基によって置換されていてもよく ;

40

R<sub>5</sub> は水素、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニルまたは ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> Z R<sub>6</sub> であり ;

R<sub>6</sub> は、ハロゲン、ハロ C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 アルケニル、C 2 - C 6 アルキニル、ハロ C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノまたはジアルキルアミノ、ニトロ、シアノおよび R<sub>4</sub> 基から選択される 1 以上の基によって置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキルであり ;

Y および X は、独立して炭素または窒素であり ;

m および n は、独立して 0 または 1 であり ;

50

p は 0 または 1 ~ 4 の整数であり ;

q は 1 または 2 であり ;

Z は結合、O、NH または S である ]

で示される化合物、その立体異性体、プロドラッグおよび医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【 0 0 0 9 】

本発明の遊離の塩基性アミノ化合物の酸付加塩は、当該分野でよく知られた方法によって調製してもよく、有機および無機酸から形成してもよい。適当な有機酸は、マレイン酸、リンゴ酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、酢酸、蔞酸、プロピオン酸、酒石酸、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、マンデル酸、桂皮酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、グリコール酸、グルタミン酸およびベンゼンスルホン酸を包含する。適当な無機酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸および硝酸を包含する。したがって、構造式 ( I ) の「医薬上許容される塩」なる語は、いずれかおよび全ての許容される塩形態を包含することが意図される。

10

【 0 0 1 0 】

溶媒和物は、例えば、水化物であってもよい。

本明細書において以下、本発明の化合物に言及する場合、式 ( I ) の化合物およびその医薬上許容される酸付加塩の両方ならびに医薬上許容される溶媒和物を包含する。

【 0 0 1 1 】

さらに、プロドラッグもまた、本願発明の文脈内に包含される。プロドラッグは、かかるプロドラッグが患者に投与されたとき、構造式 ( I ) の化合物をイン・ビボで放出するいずれかの共有結合した担体である。プロドラッグは、一般に、慣例の操作によって、またはイン・ビボで切断されて親化合物を生じるような修飾を官能基に施すことによって調製される。プロドラッグは、例えば、患者に投与されたときに切断されてヒドロキシ、アミンまたはスルフヒドリル基を形成するいずれかの基に、ヒドロキシ、アミンまたはスルフヒドリル基が結合されている本発明の化合物を包含する。かくして、プロドラッグの代表例は、( 限定するものではないが ) 構造式 ( I ) の化合物のアルコール、スルフヒドリルおよびアミン官能基の酢酸、ギ酸および安息香酸誘導体を包含する。さらに、カルボン酸 ( - C O O H ) の場合、メチルエステル、エチルエステルなどのエステルを用いてもよい。

20

30

【 0 0 1 2 】

立体異性体に関して、構造式 ( I ) の化合物はキラル中心を有し、ラセミ化合物、ラセミ混合物および個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして生じてもよい。かかる異性形態の全てが、その混合物を含め、本願発明に包含される。さらに、構造式 ( I ) の化合物の結晶形態のいくつかは、多形として存在していてもよく、それは本願発明に包含される。

【 0 0 1 3 】

C 1 - C 6 アルキルなる語は、基としてまたは基の一部として本明細書で使用される場合、1 ~ 6 個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖アルキル基を示し ; かかる基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert ブチル、ペンチルまたはヘキシルを包含する。

40

C 3 - C 7 シクロアルキル基なる語は、3 ~ 7 個の炭素原子の非芳香族単環式炭化水素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを意味し ; 一方、不飽和シクロアルキルは、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルなどを包含する。

【 0 0 1 4 】

ハロゲンなる語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を示す。

ハロ C 1 - C 6 アルキルなる語は、1 または 2 個の炭素原子を有し、ここに、少なくとも一個の水素原子がハロゲンで置換されているアルキル基を意味し、例えば、トリフルオロ

50

メチル基などである。

C 2 - C 6 アルケニルなる語は、1 以上の二重結合を有し、2 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基、例えば、エテニル、2 - プロペニル、3 - ブテニル、2 - ブテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、3 - メチル - 2 - ブテニルまたは 3 - ヘキセニルなどを意味する。

【0015】

C 1 - C 6 アルコキシ基なる語は、直鎖または分枝鎖アルコキシ基、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロブ - 2 - オキシ、プトキシ、プト - 2 - オキシまたはメチルプロブ - 2 - オキシなどであってもよい。

ハロC 1 - C 6 アルコキシ基なる語は、少なくとも1 個のハロゲン、好ましくはフッ素で置換された上記のC 1 - C 6 アルコキシ基、例えば、O C H F<sub>2</sub> または O C F<sub>3</sub> であってもよい。

C 2 - C 6 アルキニルなる語は、1 以上の三重結合を有し、2 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基を意味し、アセチレニル、プロピニル、1 - ブチニル、1 - ペンチニル、3 - メチル - 1 - ブチニルなどを包含する。

【0016】

C 1 - C 6 モノまたはジアルキルアミノなる語は、独立して1 または2 個の上記のC 1 - C 6 アルキル基で置換されたアミノ基を示す。

アリールなる語は、フェニル、ビフェニルまたはナフチルなどの芳香族炭素環部分を意味する。

ヘテロアリールなる語は、5 ないし 10 員で、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1 個のヘテロ原子を有し、少なくとも1 個の炭素原子を含有する芳香族複素環を意味し、単環式または二環式環系の両方を包含する。

代表的ヘテロアリールは、( 限定するものではないが ) フリル、ベンゾフラニル、チオフエニル、ベンゾチオフエニル、ピロリル、インドリル、イソインドリル、アザインドリル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、シンノリニル、フタラジニルおよびキナゾリニルを包含する。

【0017】

複素環なる語は、飽和、不飽和または芳香族性であり、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有し、ここに、窒素および硫黄ヘテロ原子は酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は第四級化されていてもよい、5 ないし 7 員単環式または 7 ないし 14 員多環式複素環を意味し、上記の複素環のいずれかがベンゼン環に縮合している二環式環ならびに三環式( およびそれ以上 ) 複素環を包含する。該複素環は、いずれかのヘテロ原子または炭素原子を介して結合していてもよい。複素環は、上記のヘテロアリールを包含する。かくして、上記で挙げた芳香族ヘテロアリールのほかに、複素環は、また、( 限定するものではないが ) モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニルなどを包含する。

5 - 6 員複素環なる語は、上記の定義にしたがって、飽和、不飽和または芳香族性のいずれかであり、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有し、ここに、窒素および硫黄ヘテロ原子は酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は第四級化されていてもよい単環式複素環を意味する。該複素環はいずれかのヘテロ原子または炭素原子を介して結合していてもよい。かくして、該用語は、( 限定するものではないが ) モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル

10

20

30

40

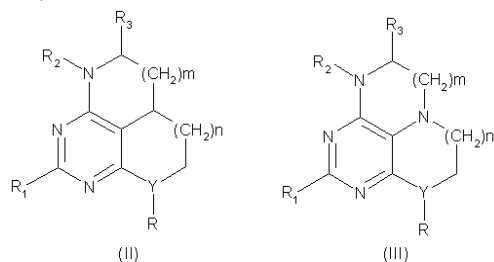
50

、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなどを包含する。

【0018】

本発明の代表的化合物は、下記の構造式(II)および(III)：

【化3】



10

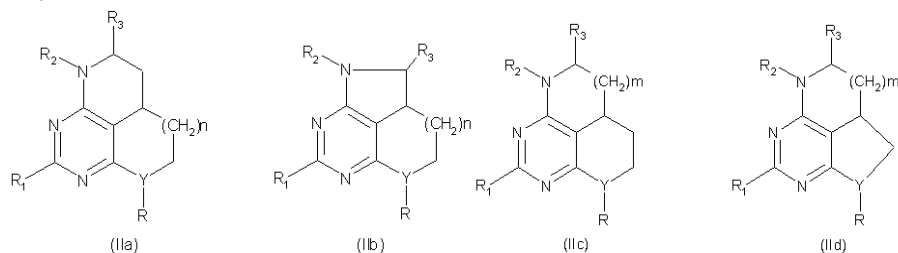
[式中、各々、Xは炭素および窒素原子に相当する。]

を包含する。

【0019】

かくして、本発明の代表的化合物は、Xが炭素原子である場合、下記の構造式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)：

【化4】



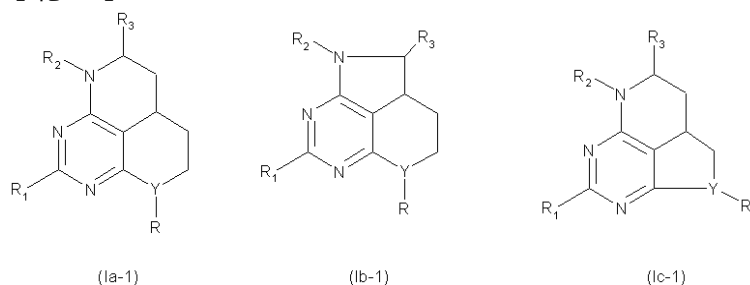
20

を包含する。

【0020】

Xの選択により、本発明の代表的化合物は、限定するものではないが、下記の化合物(Ia-1)、(Ib-1)、(Ic-1)：

【化5】



30

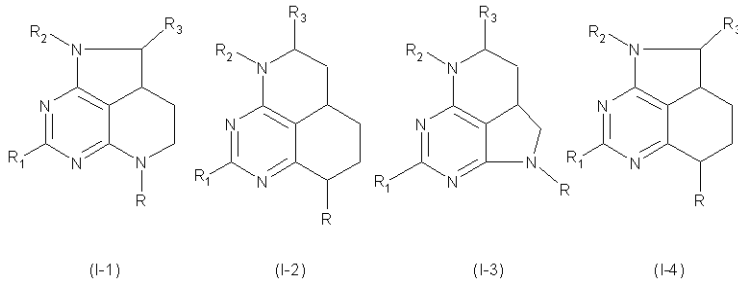
を包含する。

【0021】

XおよびYの選択により、本発明の代表的化合物は、限定するものではないが、下記の化合物(I-1)、(I-2)、(I-3)および(I-4)：

【化6】

40



を包含する。

【0022】

本発明のより特定の具体例は、限定するものではないが、式(I); (II); (III); (IIa); (IIb); (IIc); (IId); (Ia-1); (Ib-1); (Ic-1); (I-1); (I-2); (I-3); (I-4) (ここに、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は同時に水素であることはない) を包含する。

本発明のさらに特定の具体例は、限定するものではないが、式(I); (II); (III); (IIa); (IIb); (IIc); (IId); (Ia-1); (Ib-1); (Ic-1); (I-1); (I-2); (I-3); (I-4) (ここに、R<sub>1</sub> はC1-C3アルキル基または八口C1-C3アルキル基であり、好ましくはメチルまたはトリフルオロメチルである) を包含する。

【0023】

本発明の好ましい具体例は、限定するものではないが、式(I); (II); (III); (IIa); (IIb); (IIc); (IId); (Ia-1); (Ib-1); (Ic-1); (I-1); (I-2); (I-3); (I-4) (ここに、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は同時に水素ではなく; および R<sub>1</sub> はC1-C3アルキル基または八口C1-C3アルキル基であり、好ましくはメチルまたはトリフルオロメチルである) を包含する。

本発明のより好ましい具体例は、限定するものではないが、式(I); (II); (III); (IIa); (IIb); (IIc); (IId); (Ia-1); (Ib-1); (Ic-1); (I-1); (I-2); (I-3); (I-4) (ここに、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は同時に水素ではなく; R<sub>1</sub> はC1-C3アルキル基または八口C1-C3アルキル基であり、好ましくはメチルまたはトリフルオロメチルであり; Rは、2, 4-ジクロロフェニル、2-クロロ-4-メチルフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメチル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2, 4, 5-トリメチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、2-メチル-4-メトキシフェニル、2-メチル-4-クロロフェニル、2-メチル-4-トリフルオロメチル、2, 4-ジメトキシフェニル、2-メトキシ-4-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシ-4-クロロフェニル、3-メトキシ-4-クロロフェニル、2, 5-ジメトキシ-4-クロロフェニル、2-メトキシ-4-イソプロピルフェニル、2-メトキシ-4-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシ-4-イソプロピルフェニル、2-メトキシ-4-メチルフェニル、2-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル、2, 4-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチル-4-メチルフェニル、2-トリフルオロメチル-4-メトキシフェニル、2-ブromo-4-イソプロピルフェニル、4-メチル-6-ジメチルアミノピリジン-3-イル、4-ジメチルアミノ-6-メチル-ピリジン-3-イル、6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イルおよび4-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イルから選択されるアリール基である) を包含する。

【0024】

本発明によると、好ましい化合物は:

5-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-(1-エチルプロピル)-7-メチル-1, 2, 2a, 3, 4, 5-ヘキサヒドロ-1, 5, 6, 8-テトラアザ-アセナフチレン(I-1-1);

5-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-(2-エチルブチル)-7-メチル-1, 2,

10

20

30

40

50

2 a , 3 , 4 , 5 , 5 a , 8 b - オクタヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ( I - 1 - 2 ) ;

5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシ - 1 - メトキシメチルエチル ) - 7 - メチル - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 , 5 a , 8 b - オクタヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ( I - 1 - 3 ) ;

7 - メチル - 1 - ( 1 - プロピルブチル ) - 5 - [ 4 - ( 1 , 1 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 - トリフルオロメチルフェニル ] - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ( I - 1 - 4 ) ;

7 - メチル - 1 - ( 1 - プロピルブチル ) - 5 - [ 4 - ( 1 , 1 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 - トリフルオロメチルフェニル ] - 1 , 2 , 2 a ( S ) , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ;

7 - メチル - 1 - ( 1 - プロピルブチル ) - 5 - [ 4 - ( 1 , 1 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 - トリフルオロメチルフェニル ] - 1 , 2 , 2 a ( R ) , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ;

5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メチル - 1 - ( 1 - プロピルブチル ) - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ( I - 1 - 5 ) ;

5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メチル - 1 - ( 1 - プロピルブチル ) - 1 , 2 , 2 a - ( S ) , 3 , 4 , 5 , 5 a , 8 b - オクタヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ;

5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メチル - 1 - ( 1 - プロピルブチル ) - 1 , 2 , 2 a - ( R ) , 3 , 4 , 5 , 5 a , 8 b - オクタヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ;

9 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 1 - エチルプロピル ) - 2 - メチル - 5 , 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 4 H - 1 , 3 , 4 - トリアザフェナレン ( 異性体 1 ) および 9 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 1 - エチルプロピル ) - 2 - メチル - 5 , 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 4 H - 1 , 3 , 4 - トリアザフェナレン ( 異性体 2 ) ( 2 - 1 - 1 ) ;

5 - シクロプロピルメチル - 1 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メチル - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ( 3 - 1 - 1 ) ;

1 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( 2 - メトキシエチル ) - 7 - メチル - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ( 3 - 1 - 2 ) ;

1 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( 1 - エチルプロピル ) - 7 - メチル - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ( 3 - 1 - 3 ) ;

1 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( 2 - エチルブチル ) - 7 - メチル - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ( 3 - 1 - 4 ) ;

1 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メチル - 5 - ( 1 - プロピルブチル ) - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ( 3 - 1 - 5 ) ;

7 - メチル - 5 - ( 1 - プロピルブチル ) - 1 - [ 4 - ( 1 , 1 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 - トリフルオロメチルフェニル ] - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ( 3 - 1 - 6 ) ;

5 - シクロプロピルメチル - 1 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メチル - 4 - プロピル - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザアセナフチレン ( 3 - 1 - 7 ) ;

4 - ブチル - 5 - シクロプロピルメチル - 1 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メチル

ル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン (3 - 1 - 8) ;

5 - シクロプロピルメチル - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 4 - プロポキシ - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン (3 - 1 - 9) ;

4, 5 - ジブチル - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン (3 - 1 - 10) ;

5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (1 - エチルプロピル) - 7 - メチル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 6, 8 - トリアザ - アセナフチレン (4 - 1 - 1) である。 10

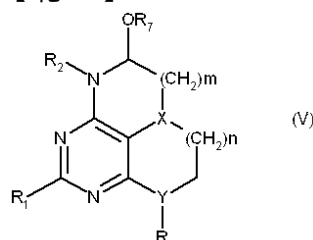
【0025】

式 (I) の化合物ならびにその塩および溶媒和物は、本明細書の以下に概説される一般的な方法によって調製されうる。下記の記載において、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、X、Y、Z、m、n、p および q は、別記しないかぎり、式 (I) の化合物に関して上記で定義された意味を有する。

【0026】

R<sub>3</sub> が水素以外であり、m が 1 である場合、式 (I) の化合物は、G が水素以外の R<sub>3</sub> の前記の意味に相当する式 (IV) の化合物と等しく、式 (V) :

【化7】

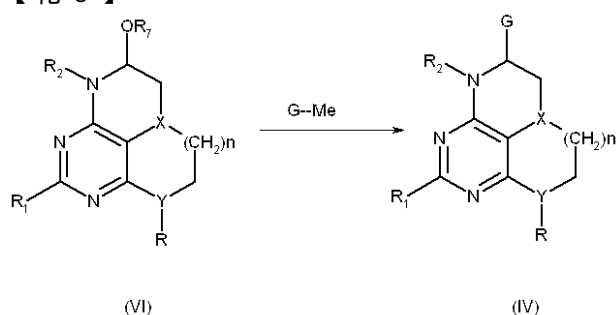


20

[ 式中、R<sub>7</sub> は C 1 - C 4 直鎖または分枝鎖アルキル基であり、m は 1 である ]

で示される、式 (VI) の化合物と同等の化合物の反応によって調製されうる。次いで、式 (VI) の化合物を所望により三フッ化ホウ素エーテル化合物などのルイス酸の存在下、有機金属化合物 GM と反応させて： 30

【化8】



40

[ 式中、M は金属である ]

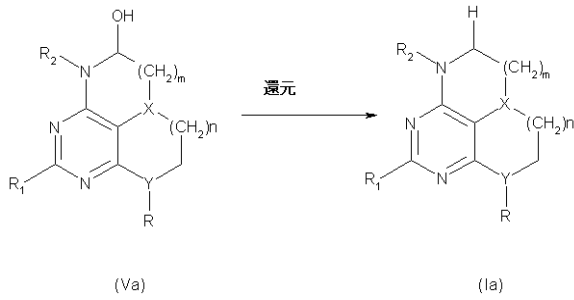
式 (IV) の化合物を得てもよい。該反応の適当な金属は、リチウム、銅またはマグネシウムを包含する。

【0027】

R<sub>3</sub> が水素である場合、式 (I) 化合物は式 (Ia) の化合物と等しく、有機酸 (例えば、トリフルオロ酢酸) の存在下、式 (Va) の化合物と同等の、R<sub>7</sub> が水素である式 (V) の化合物の還元によって調製されうる。該反応の好都合な還元剤は、トリアルキルシラン類 (例えば、トリエチルシラン) である。該反応は、好ましくは、ジクロロメタンなどの非プロトン性溶媒中で行われる。

50

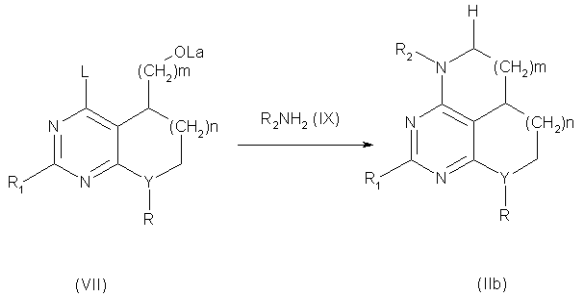
## 【化 9】



## 【0028】

R<sub>3</sub> が水素である式 (II) の化合物に相当する式 (IIb) の化合物は、下記の一般的なスキーム：

## 【化 10】



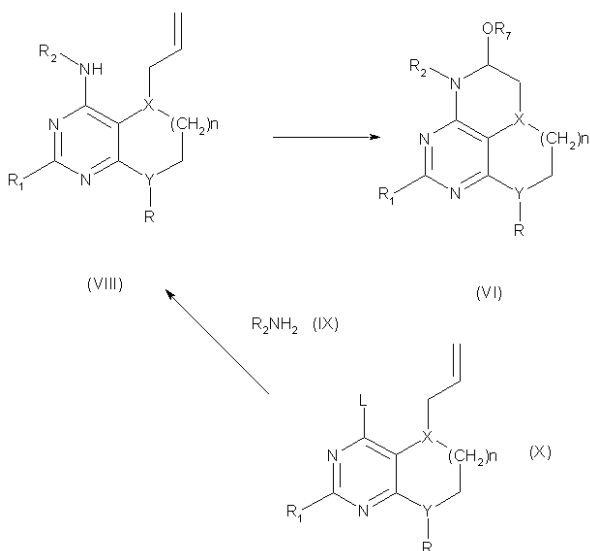
[ 式中、L は、ハロゲン、好ましくは塩素、およびスルホン酸の反応性残基（例えば、メシラート、トリフラート）からなる群から選択される脱離基であり、La は、OLa を良好な脱離基（例えば、メシラート、トリフラート）にすることができる適当な反応性基を示す ]

にしたがって、式 (VII) の化合物から調製されうる。該反応は、過剰のアミン R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (IX) を好ましくは溶媒として用いて、加熱することによって行う。

## 【0029】

式 (VI) の化合物は、式 (VIII) の化合物のアリル基の対応するアルデヒドへの酸化、次いで、その場での環化およびヒドロキシ基のアルコキシ基への変換によって調製されうる（下記に詳細に示す）。

## 【化 11】



## 【0030】

該酸化は、N - メチルモルホリン酸化物 (NMO) の存在下、四酸化オスミウムを用いて行い、次いで、過ヨウ素酸ナトリウムで処理する。該反応は、好都合には、アセトン、テ

10

20

30

40

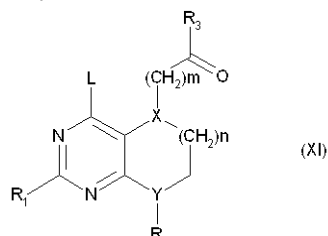
50

トラヒドロフランなどの水と混和性の溶媒中、所望により、水の存在下に行う。  
 ヒドロキシ基の C 1 - C 4 アルコキシへの変換は、適当な無機酸、例えば、塩酸の存在下、  
 C 1 - C 4 アルコールでのヒドロキシ基の処理によって行ってもよい。  
 式 ( V I I I ) の化合物は、式 ( X ) の化合物のアミン  $R_2 N H_2$  ( I X ) での処理によ  
 って調製されうる。

## 【 0 0 3 1 】

別法において、式 ( I I a ) の化合物は、適当な還元剤の存在下、式 ( X I ) :

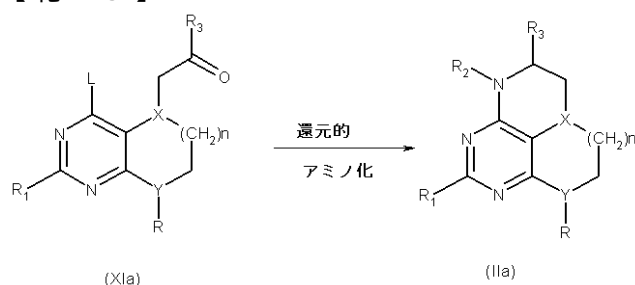
## 【 化 1 2 】



10

で示される化合物 ( m が 1 である場合、式 ( X I a ) の化合物と等しい )

## 【 化 1 3 】



20

のアミン ( I X ) との反応、次いで、その場での環化によって調製されうる。

## 【 0 0 3 2 】

該反応の適当な還元剤は、水素化物、例えば、ボラン水素化物、または水素化アルミニウム  
 リチウムのような水素化金属錯体、ホウ化水素、または有機金属錯体、例えば、ボラン  
 硫化メチル、9 - ボラピシクロノナン ( 9 - B B N )、トリエチルシラン、トリアセトキ  
 シ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを包含する。

30

別法では、ボランは、ヨウ素、無機酸 ( 例えば、硫酸 ) または有機酸、例えば、ギ酸、ト  
 リフルオロ酢酸、酢酸またはメタンスルホン酸の存在下における水素化ホウ素ナトリウム  
 の反応によって、その場で調製されうる。

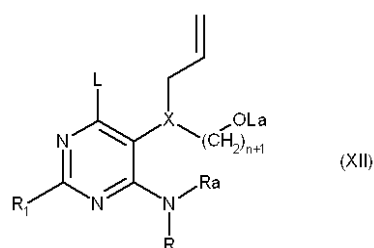
該反応の適当な溶媒は、室温ないし反応混合物の還流温度の範囲内におけるアルコール ( 例  
 えば、メタノール )、エーテル ( 例えば、テトラヒドロフラン ) または八口炭化水素 ( 例  
 えば、ジクロロメタン ) またはアミド ( 例えば、N , N - ジメチルホルムアミド ) であ  
 る。

## 【 0 0 3 3 】

Y が窒素であって X が炭素である式 ( X ) の化合物は、式 ( X a ) の化合物と等しく、式  
 ( X I I ) :

40

## 【 化 1 4 】



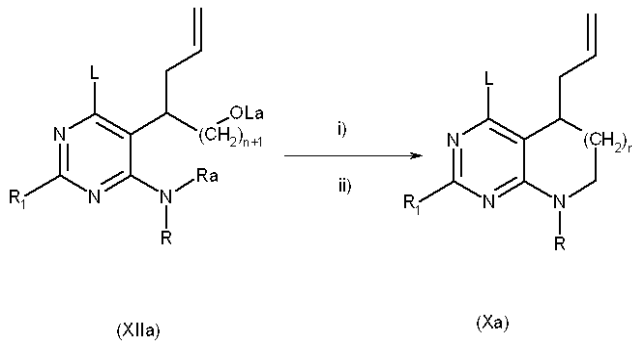
[ 式中、X は炭素であり、L a は、O L a を良好な脱離基 ( 例えば、メシラート ) にする

50

ことのできる適当な反応性基であり、必要ならば、R a は水素または適当な窒素保護基に相当する]

で示される化合物と同等の式 (X I I a) :

【化 1 5】



10

の化合物から得られうる。

【0034】

式 (X I I a) の化合物は、下記の反応に付してもよい。

i) 所望により、窒素保護基 R a の除去；および

ii) 第三級アミン、例えば、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下での環化

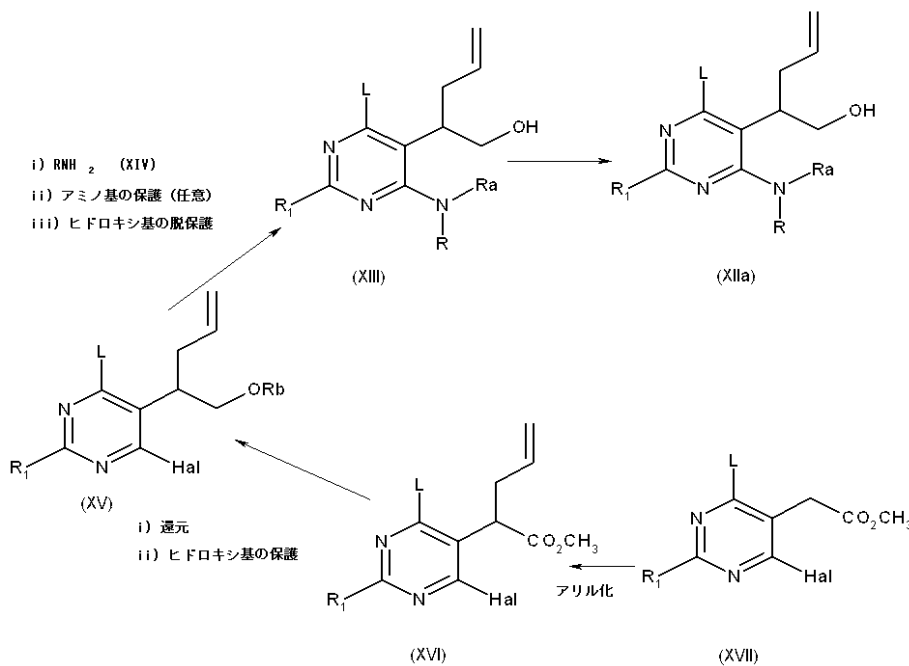
これらの反応は、好ましくは、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン）、ハロ炭化水素、例えば、ジクロロメタンまたはアミド、例えば、N, N - ジメチルホルムアミドなどの非プロトン性溶媒中で行われる。

20

【0035】

X が炭素であって n が 0 である式 (X I I) の化合物は、式 (X I I a) の化合物と等しく、式 (X I I I) の化合物（ここに、Hal、R a、n は上記のとおりである）上への適当な反応性基 L a の導入によって調製されうる。

【化 1 6】



30

40

【0036】

式 (X I I I) の化合物は、式 (X V) （ここに、R b は適当なヒドロキシ保護基である）の化合物のアミン (X I V) との反応、次いで、窒素基の保護（必要ならば）およびヒドロキシ保護基の除去によって得られうる。

アミンとの該反応は、適当には、強塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、DMF

50

(ジメチルホルムアミド)などの非プロトン性溶媒中で行われる。

式(XV)の化合物は、適当な還元剤、例えば、水素化ジイソブチルアルミニウムを用いる式(XVI)のエステルの対応するヒドロキシへの還元、次いで、適当なヒドロキシ保護基を用いるヒドロキシ基の保護によって調製されうる。

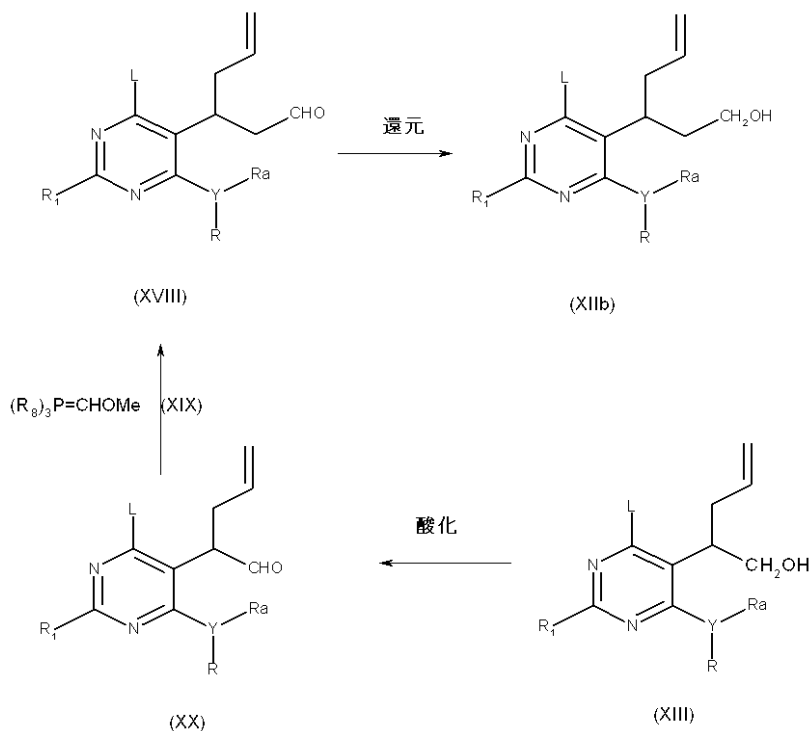
式(XVI)の化合物は、式(XVII)の化合物のハロゲン化アリル(例えば、ヨウ化アリル)との反応によって調製されうる。該反応は、低温にて、非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン)中、有機塩基、例えば、リチウムヘキサメチルジシラザンの存在下で行われる。

【0037】

nが1であってXが炭素である式(XII)の化合物は、式(XIIb)の化合物と等しく、アルコール(例えば、メタノール)などの溶媒中、適当な還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウムを用いる式(XVIIII)の化合物の還元によって調製されうる。

10

【化17】



20

30

【0038】

式(XVIIII)の化合物は、式(XX)の化合物とリンイリド(XIX)(ここに、R<sub>8</sub>はフェニル誘導体である)とのウィッティヒ(Wittig)反応、次いで、酸(例えば、塩酸)を用いる加水分解によって調製されうる。該反応は、非プロトン性溶媒、例えば、アセトニトリルまたはエーテル、例えば、テトラヒドロフラン中で行われる。

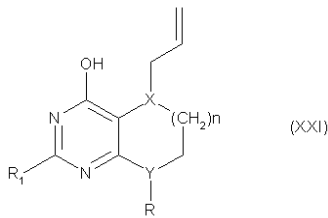
式(XX)の化合物はまた、式(XIIII)の化合物の酸化によって調製されうる。該酸化は、ヒドロキシ基をアルデヒド基に変換するための既知の常法によって行ってもよい。かくして、例えば、該反応はSwern条件を用いて行ってもよい。

40

【0039】

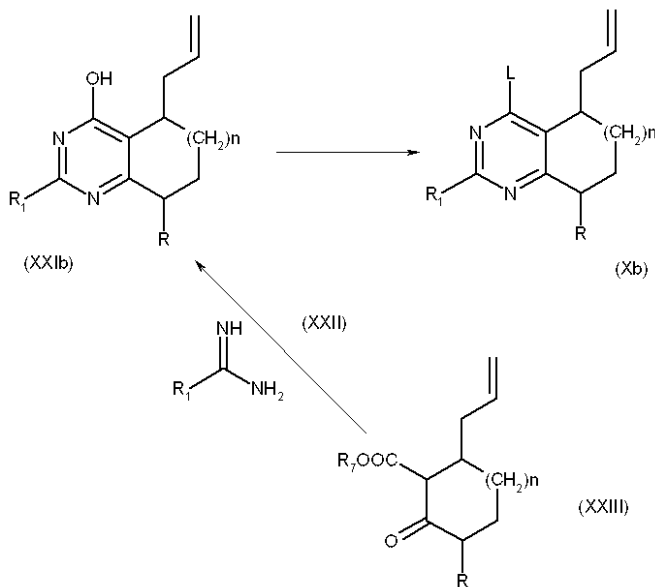
Yが炭素であってXが炭素である場合、式(X)の化合物は、式(Xb)の化合物と等しく、式(XXI)：

【化18】



の化合物（ここに、XおよびYがどちらも炭素である場合、式（XXIb）の化合物と等しい）のハロゲン化によって調製されうる。

【化19】



【0040】

該ハロゲン化反応は、当該分野で既知の常法を用いてもよい。かくして、例えば、該反応は、 $PO(Hal)_3$ （ここに、ハロゲンのうち、塩素が好ましい）での処理によって行ってもよい。

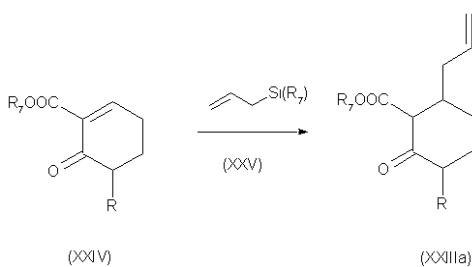
式（XXIb）の化合物は、式（XXIII）（ここに、 $R_7$ は上記のとおりである）のシクロヘキサノンとアセトアミジン（XXII）の塩（例えば、塩酸塩）との反応によって得られうる。

該反応は、C1 - C4アルカリアルコキシレート（例えば、ナトリウムメトキシレート）の存在下、メチルアルコールなどの溶媒中で行われる。

【0041】

$n$ が1である場合、式（XXIII）の化合物は、式（XXIIIa）の化合物と等しく、式（XXIV）の化合物とシラン誘導体（XXV）（ここに、 $R_7$ は上記のとおりである）との反応によって調製されうる。該反応は、ルイス酸の存在下、有機溶媒中で行われる。

【化20】



【0042】

10

20

30

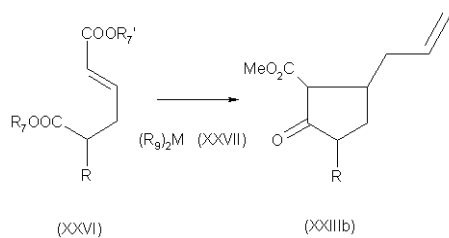
40

50

$n$  が 0 である場合、式 (XXIII) の化合物は、式 (XXIIIb) の化合物と等しく、所望により、三フッ化ホウ素エーテル化合物などルイス酸の存在下、式 (XXVI) の化合物 (ここに、 $R_7$  は上記のとおりであり、 $R_7'$  は、同時ではないが、 $R_7$  と同じ意味を有する) と有機金属化合物 ( $R_9$ )<sub>2</sub>M (XXVII) (ここに、 $R_9$  はアリル基であり、 $M$  は金属である) との反応によって調製されうる。

該反応の適当な金属は、リチウム、銅およびマグネシウムを包含する。

【化 2 1】

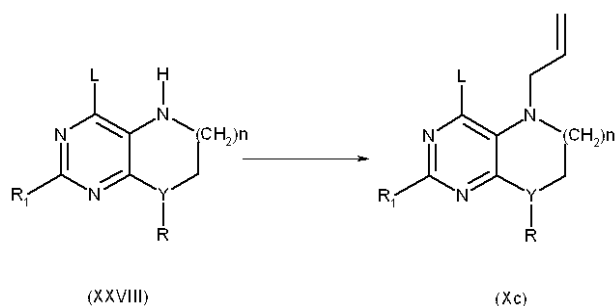


10

【0043】

$X$  が窒素である場合、式 (X) の化合物は、式 (Xc) の化合物と等しく、式 (XXVIII) の化合物とハロゲン化アリル (例えば、臭化アリル) との反応によって調製されうる。該反応は、水素化ナトリウムなどの無機塩基の存在下、低温にて非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフランまたは  $NN$ -ジメチルホルムアミド) 中で行われる。

【化 2 2】

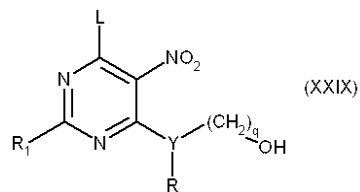


20

【0044】

$n$  が 0 であって  $Y$  が炭素である場合、式 (XXVIII) の化合物は、式 (XXVIIIa) の化合物と等しく、式 (XXIX) :

【化 2 3】



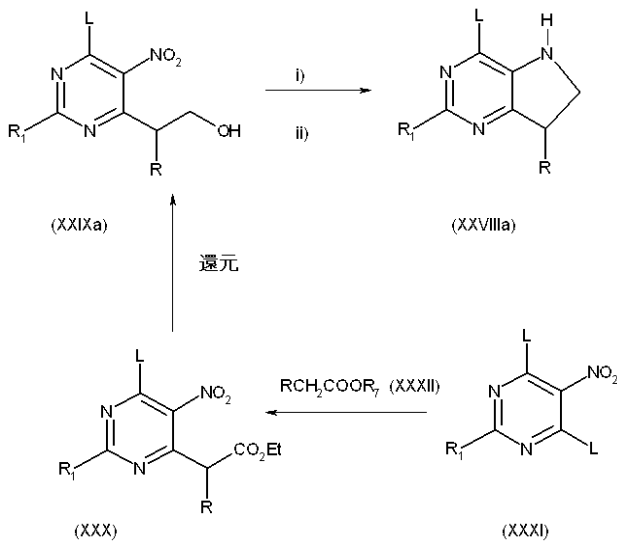
30

(ここに、 $q$  は上記のとおりである) の化合物を用いることによって調製されうる。

$q$  が 1 であって  $Y$  が炭素である化合物 (XXIX) に相当する式 (XXIXa) の化合物を下記の反応:

【化 2 4】

40



10

i) ヒドロキシ基の、メシラートなどの適当な脱離基への変換

ii) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> および炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下での還元によるニトロ基のアミンへの変換、次いで、その場での環化に付してもよい。

【0045】

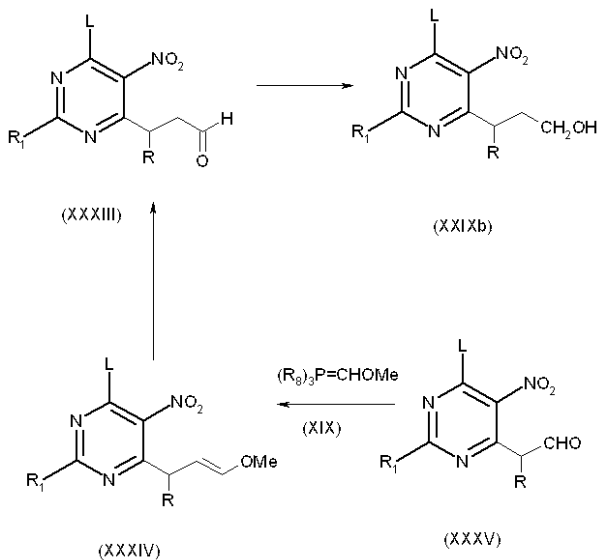
式(XXIXa)の化合物は、式(XXX)のエステル化合物の還元によって調製されうる。該還元は、好都合には、アルコール(例えば、メタノールまたはエタノール)などのプロトン性溶媒中、好ましくは、例えば40-100に加熱しながら、水素化ホウ素ナトリウムを用いて行うことができる。式(XXX)の化合物は、式(XXXI)の化合物とエステル化合物(XXXII)との反応によって調製してもよい。

該反応は、DMFなどの非プロトン性溶媒中、無機塩基(すなわち、水素化ナトリウム)の存在下で行う。

【0046】

nが2であってYが炭素である場合、式(XXIX)の化合物は、式(XXIXb)の化合物と等しく、アルデヒドをアルコールに変換するための通常還元剤を用いる式(XXXIII)の化合物の還元によって調製されうる。かくして、該反応の適当な還元剤は、水素化ホウ素ナトリウムである。

【化25】



40

【0047】

式(XXXIII)の化合物は、式(XXXIV)のエノールエーテルの加水分解によっ

50

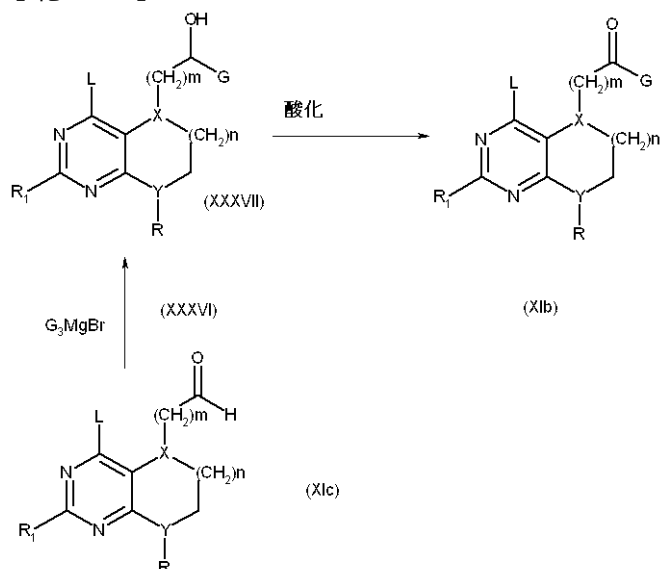
て得てもよい。該反応は、好ましくは、例えば、塩化水素などの無機酸の存在下で行う。式 (XXXIV) の化合物は、 $n\text{-BuLi}$  のような適当な有機塩基の存在下、イリド (XIX) を用いるウィッティヒ反応によって (XXXV) から得てもよい。該反応は、アセトニトリルまたはテトラヒドロフランなどのエーテルなどの非プロトン性溶媒中で行われる。式 (XXXV) の化合物は、 $Y$  が炭素に相当する場合、アルコールをアルデヒドに変換することが知られている常法を用いることによって、化合物 (XXIXa) の酸化によって調製されうる。

## 【0048】

$R_3$  が水素以外である場合、式 (XI) の化合物は、式 (XIb) の化合物と等しく、下記のスキームにしたがって、 $R_3$  が水素である場合の式 (XI) の化合物 (式 (XIc) の化合物と同等) と有機金属化合物  $G_3MgBr$  (XXXVI) との反応によってアルコール化合物 (XXXVII) を得、それをケト化合物 (XIb) に酸化しうることによって調製されうる。

10

## 【化26】



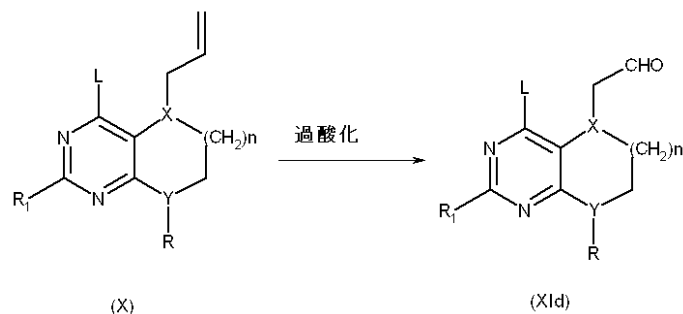
20

## 【0049】

$m$  が 1 である場合、式 (XIc) の化合物は、式 (XI d) の化合物と等しく、式 (X) の化合物の酸化によって調製されうる。

30

## 【化27】



40

## 【0050】

該酸化反応は、好都合には、オゾン存在下、低温、例えば  $-78^\circ\text{C}$  にて、ジクロロメタンなどの溶媒中で行われる。

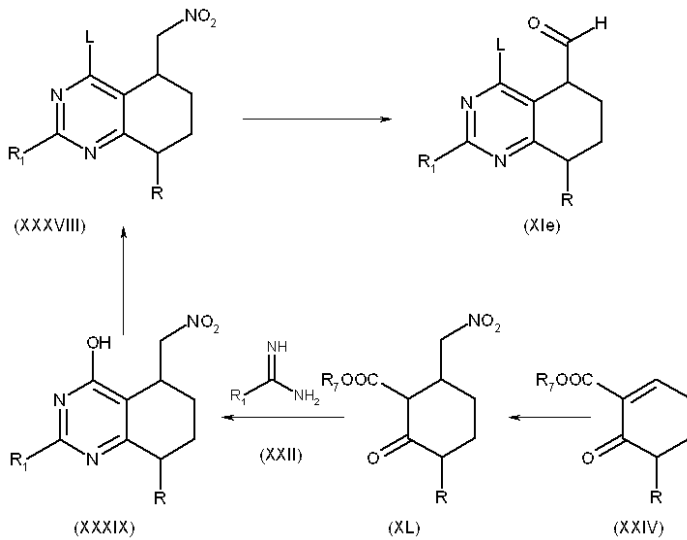
別法では、該酸化は、 $N$ -メチルモルホリン酸化物 (NMO) の存在下、四酸化オスミニウムとの反応、次いで、過ヨウ素酸ナトリウムでの処理によって行う。該反応は、好都合には、水混和性の有機溶媒、例えば、アセトンまたはテトラヒドロフラン中、所望により、水の存在下で行われる。

## 【0051】

50

XおよびYが炭素であり、mが0であってnが1である場合、式(XIc)の化合物は、式(XIe)の化合物と等しく、アルコールなどの溶媒中、式(XXXVII)の化合物を水酸化カリウムなどの無機塩基で処理し、次いで、過マンガン酸カリウムと反応させることによって調製される。該反応は、適当には、水中で行われる。

【化28】



10

20

【0052】

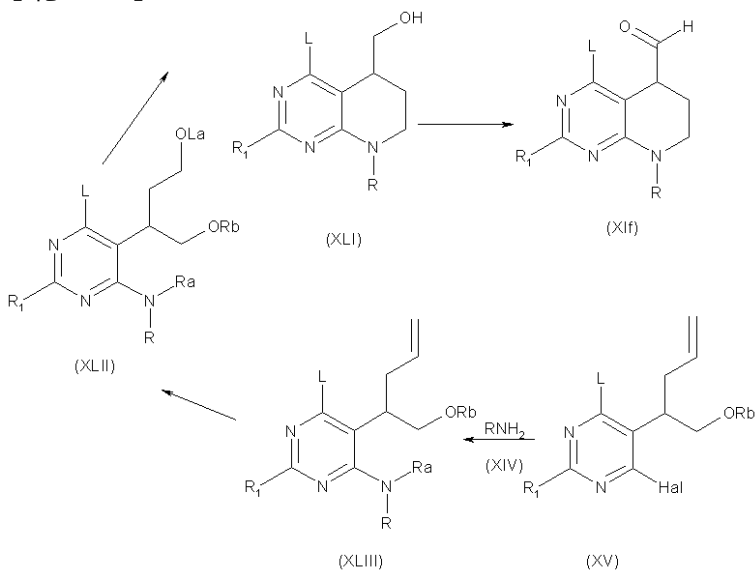
式(XXXVII)の化合物は、式(XXXIX)の化合物のハロゲン化によって調製される。該ハロゲン化反応は、上記のとおりに行ってもよい。式(XXXIX)の化合物は、上記の条件を用いる式(XL)の化合物とアセトアミジン(XXII)の塩(例えば、塩酸)との反応によって調製される。式(XL)の化合物は、式(XXIV)(ここに、R<sub>7</sub>は上記のとおりである)の化合物とニトロメタンとの反応によって調製される。

Xが炭素であり、mが0であり、nが1であって、Yが窒素である式(XIc)の化合物は、式(XIf)の化合物と等しく、ヒドロキシ基をアルデヒドに変換することが知られている通常の酸化方法を用いて、式(XLI)の化合物の酸化によって調製される。

30

【0053】

【化29】



40

【0054】

式(XLI)の化合物は、式(XLII)(ここに、Laは適当な脱離基、例えば、メシラートであり、RaおよびRbは上記のとおりである)の化合物を下記の反応：

50

- i) 所望により、窒素保護基の除去、  
 ii) 環化、次いで  
 iii) ヒドロキシ保護基 R b の除去  
 に付すことによって調製されうる。

## 【0055】

式 (X L I I) の化合物は、上記のとおり、式 (X L I I I) の化合物の酸化、次いで、ヒドロキシ基への還元および脱離基における変換によって調製されうる。

該酸化反応は、好都合には、オゾン存在下、低温、例えば -78 にて、ジクロロメタンなどの溶媒中で行われる。該還元は、還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを用いて行われる。

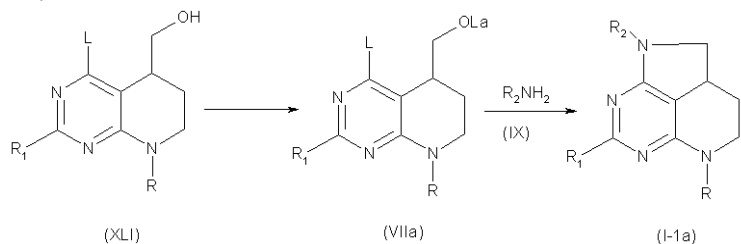
式 (X L I I I) の化合物は、アミン (X I V) を用い、次いで、窒素基の保護により、式 (X V) の化合物から得られうる。

## 【0056】

式 (X L I) の化合物は、既知の方法にしたがって、X が炭素であり、Y が窒素であり、m および n が 1 である式 (V I I) の化合物に相当する式 (V I I a) の化合物に変換されうる。

## 【0057】

## 【化30】



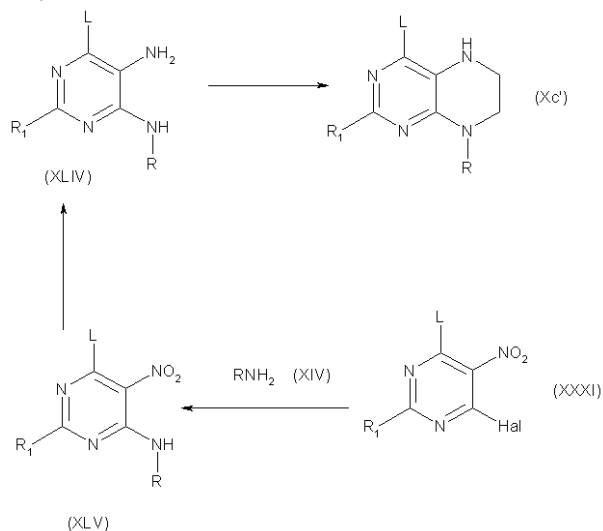
上記のスキームによると、式 (V I I a) の化合物は、R<sub>3</sub> が水素である式 (I - 1) の化合物に相当する式 (I - 1 a) の化合物に変換されうる。

## 【0058】

X および Y が窒素であって n が 1 である式 (X c) の化合物は、式 (X c') の化合物と等しく、有機または無機塩基の存在下、式 (X L I V) の化合物とジプロモエタンとの反応によって調製されうる。該反応は、適当には、N N - ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルなどの非プロトン性溶媒中で行われる。

## 【0059】

## 【化31】



## 【0060】

式 (X L I V) の化合物は、鉄および無機酸、例えば、塩酸での処理により、式 (X L V) 50

)の化合物より調製されうる。式(XLV)の化合物は、化合物(XXXI)およびアミン(XIV)の反応によって調製されうる。

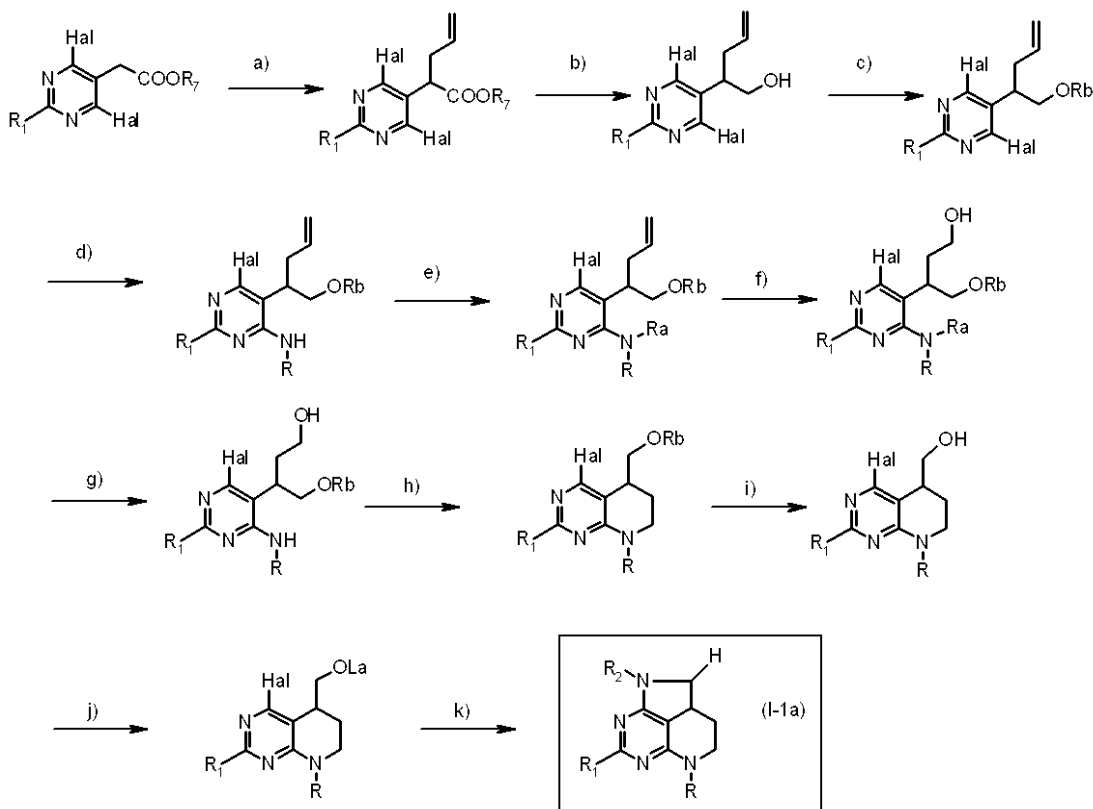
式(XVII)、(XXIV)、(XXXVI)および(XXXI)の化合物は、いずれか既知の化合物であるか、または既知化合物に関して記載された方法と類似の方法によって調製されうる。

【0061】

まとめると、式(I-1a)の化合物は、下記のスキーム1：

【化32】

スキーム 1



10

20

30

【0062】

[式中、Hal、R、R<sub>1</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>2</sub>、La、RaおよびRbは上記のとおりであり、好ましくは、R<sub>7</sub>はメチル基であり、Halは塩素であり、Raはt-ブチルカルボニルであり、Rbはt-BuPh<sub>2</sub>Si誘導体であり、OLaはメシル基であり、工程aは、0℃にて塩基性条件下(例えば、LiHMDS)、ヨウ化アリルを用いるアリル化を示し；出発物質は、Wayne G.C.ら、J. Prakt. Chem., (2000), 342(5), 504-7に記載の方法と類似の方法によって調製されうる；

工程bは、通常条件下(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、0℃ないし室温)、適当な還元剤、例えば、DIBAL-Hを用いるエステル基の還元を示し；

工程cは、DMF中、触媒としてDMAPを用いる、好ましくはt-BuPh<sub>2</sub>SiClでのヒドロキシ基の保護(0℃ないし室温)を示し；

工程dは、上記アミンRNH<sub>2</sub>(XIV)との反応を示し；

工程eは、例えば、DMAPの存在下、(BOC)<sub>2</sub>Oでの処理による、適当な保護基でのアミノ基の保護を示し；

工程fは、i)アセトン/水中におけるOsO<sub>4</sub>を用いる酸化、次いでii)THF/水中におけるNaIO<sub>4</sub>での処理、および最後にiii)適当な溶媒(例えば、EtOH)中におけるNaBH<sub>4</sub>を用いる還元を示し；

工程gは、アミノ保護基の脱保護(例えば、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中におけるCF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H)を

50

示し；

工程 h は、例えば、塩基性条件下（すなわち、 $\text{Et}_3\text{N}$ ）におけるヒドロキシ基のメシル化による分子内環化を示し；

工程 i は、ヒドロキシ保護基の脱保護（例えば、40 にて DMF 中における  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ ）を示し；

工程 j は、適当な脱離基におけるヒドロキシ基の変換（例えば、メシル化）を示し；

工程 k は、上記アミン（IX）との反応を示す]

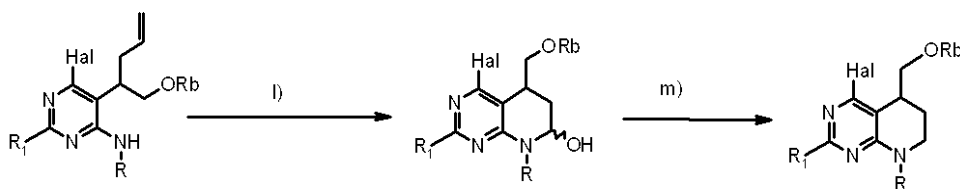
にしたがって調製されうる。

【0063】

別法では、スキーム 2 による下記の工程（既に記載した中間体から出発する）にしたがって該合成を修飾することができる。 10

【化 3 3】

スキーム 2



20

[ 式中、

工程 l は、上記の工程 f の最初の二つの反応を示し、

工程 m は、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  の存在下、 $\text{Et}_3\text{SiH}$  での処理を示す]

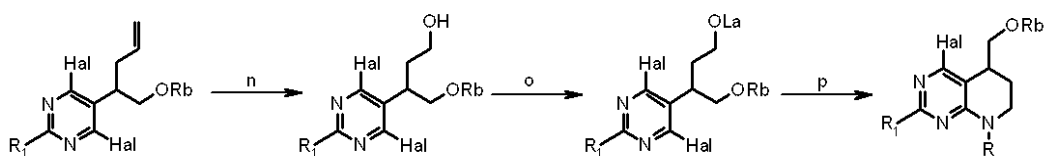
次いで、該合成は、スキーム 1 に記載のように完了する。

【0064】

別法において、アミノ基の保護は、スキーム 2 a による下記の一連の工程（既に記載した中間体から出発する）によって回避することができる。

【化 3 4】

スキーム 2a



30

[ 式中、

工程 n は、上記の工程 f ) に相当し；

工程 o は、上記の工程 j ) に相当し；

工程 p は、上記アミン  $\text{RNH}_2$  (XIV) との反応を示す]

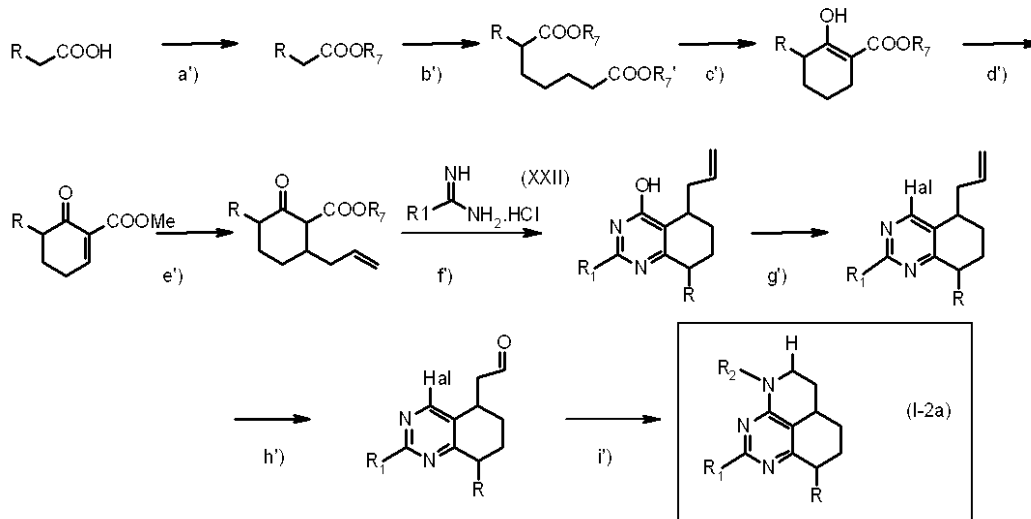
次いで、該合成は、スキーム 1 に記載のように完了する。 40

【0065】

本発明の別の具体例において、R3 が水素である式 (I-2) の化合物は式 (I-2a) の化合物と等しく、下記のスキーム 3：

【化 3 5】

スキーム 3



10

20

30

40

## 【 0 0 6 6 】

[ 式中、Hal、R、R<sub>1</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>b</sub>は上記のとおりであり、好ましくは、R<sub>7</sub>はメチル基であり、Halは塩素であり、R<sub>b</sub>はt-BuPh<sub>2</sub>Si誘導体であり、Olaはメシル基であり、

工程 a' は、通常条件 (R<sub>7</sub>OH、酸触媒、還流) 中でのエステル化を示し

工程 b' は、適当なアルキル化剤 (例えば、LiHMDSの存在下での5-ヨード吉草酸メチル) を用いるアルキル化を示し；

工程 c' は、塩基性条件 (すなわち、MeONa、還流性トルエン) 中での分子内環化を示し；

工程 d' は、フェニルセレニル化、次いでH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を用いる酸化およびその後の除去を示し；

工程 e' は、TiCl<sub>4</sub>によって触媒されるアリルトリメチルシランなどの適当なシランを用いる1,4-カルボニル付加を示し；

工程 f' は、上記アミジン (XXII) との反応を示し；

工程 g' は、ヒドロキシ基のハロゲン化 (例えば、還流下、POCl<sub>3</sub>での処理による) を示し；

工程 h' は、例えば、オゾン化による二重結合の酸化的分裂を示し；

工程 i' は、NaBH<sub>3</sub>CNの存在下、アミン (IX) を用いる還元的アミン化およびその後の分子内環化を示す]

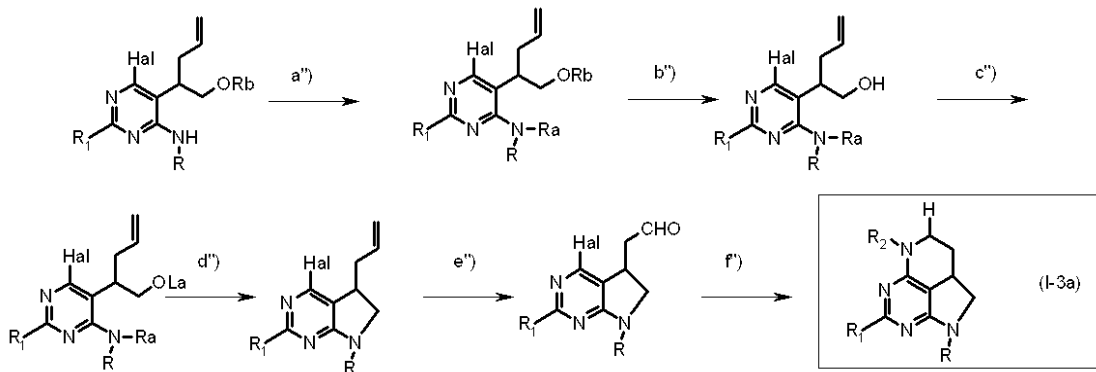
にしたがって調製されうる。

## 【 0 0 6 7 】

本発明のさらなる具体例において、R<sub>3</sub>が水素である式 (I-3) の化合物は式 (I-3a) の化合物と等しく、スキーム 4：

## 【 化 3 6 】

スキーム 4



10

【 0 0 6 8 】

[ 式中、

工程 a' ) は、例えば、DMA P の存在下における ( B O C )<sub>2</sub> O での処理による、適当な保護基でのアミノ基の保護を示し；

工程 b' ) は、上記の工程 i ) に相当し；

工程 c' ) は、塩基性条件 ( すなわち、E t<sub>3</sub> N ) 中、ヒドロキシ基のメシル化を示し；

工程 d' ) は、例えば T F A での処理による、アミノの保護基の脱保護、次いで、塩基性条件、例えば、E t<sub>3</sub> N 中におけるその後の環化を示し；

工程 e' ) は、上記の工程 h' ) に相当するか、または上記の工程 l ) に相当し；

工程 f' ) は、上記の工程 i' ) に相当する ]

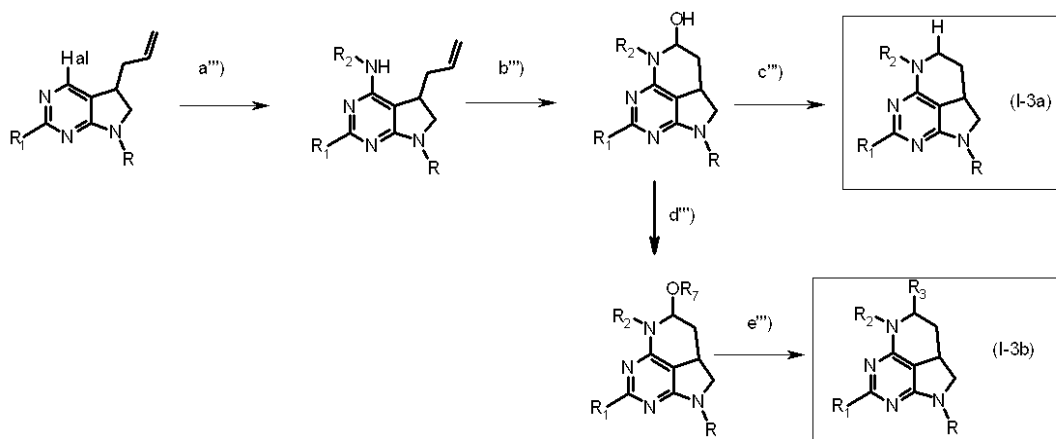
にしたがって調製されうる。

【 0 0 6 9 】

別法において、該合成の最後の段階を下記のとおりに行うことができ、式 ( I - 3 b ) の化合物に相当する、R<sub>3</sub> が水素以外である式 ( I - 3 ) の化合物は、スキーム 5 ；

【 化 3 7 】

スキーム 5



40

【 0 0 7 0 】

[ 式中、

工程 a' ) は、上記の工程 k ) に相当し；

工程 b' ) は、上記の工程 l ) に相当し；

工程 c' ) は、例えば、E t<sub>3</sub> S i H、T F A での処理による、還元を示し；

50

工程 d' ' ' は、例えば、P T S A の存在下におけるメタノールでの処理による、エーテル基の形成を示し；

工程 e' ' ' は、B F <sub>3</sub> E T <sub>2</sub> O の存在下、R<sub>3</sub> C u などの有機金属化合物との反応を示す]

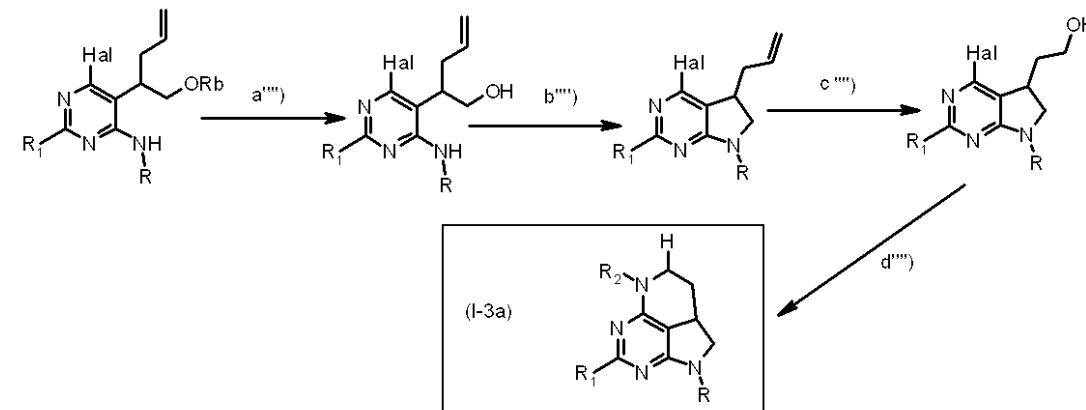
にしたがって調製してもよい。

【 0 0 7 1 】

別法では、アミノ基の保護が必要でない場合、式 ( I - 3 a ) の化合物は、すでに知られている中間体から出発する下記のスキーム 6 ；

【 化 3 8 】

スキーム 6



10

20

【 0 0 7 2 】

[ 式中、

工程 a' ' ' ' は、上記の工程 i ) に相当し；

工程 b' ' ' ' は、上記の工程 j )、次いで、その場での分子内環化に相当し；

工程 c' ' ' ' は、上記の工程 f ) に相当し；

工程 d' ' ' ' は、上記の工程 j ) および k ) に相当する]

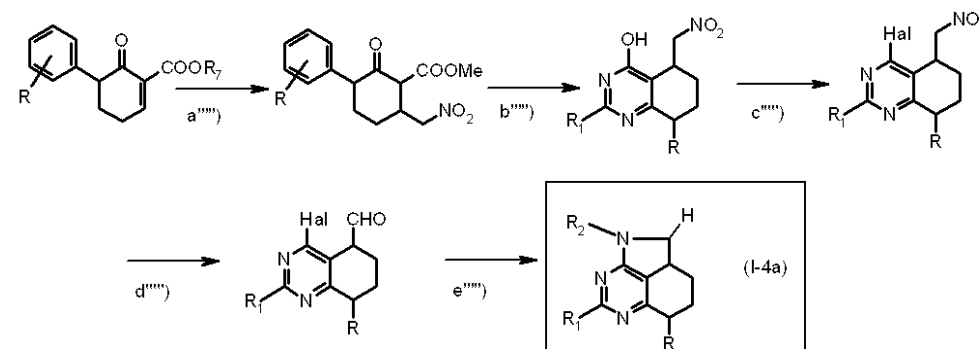
において例示されるように、調製されうる。

【 0 0 7 3 】

本発明の別の具体例において、式 ( I - 4 a ) の化合物に相当する、R<sub>3</sub> が水素である場合の式 ( I - 4 ) の化合物は、スキーム 7 ；

【 化 3 9 】

スキーム 7



40

【 0 0 7 4 】

[ 式中、

工程 a' ' ' ' ' は、通常の条件下、ニトロメタンとの反応を示し；

工程 b' ' ' ' ' は、上記アミジン ( X X I I ) との反応を示し；

工程 c' ' ' ' ' は、上記の工程 g ' ) に相当し；

50

工程 d ' ' ' ' ' は、例えば、メタノール中における K O H での処理、および K M n O <sub>4</sub> によるその後の酸化による、アルデヒド基の形成を示し；

工程 e ' ' ' ' ' は、上記の工程 i ' ) に相当する ]

にしたがって調製されうる。

【 0 0 7 5 】

適当な窒素保護基の例は、アルコキシカルボニル、例えば、t - ブトキシカルボニルおよびアリールスルホニル、例えば、フェニルスルホニルを包含する。

上記の反応のいずれにおいても、窒素保護基は、かかる基を除去するために知られた常法（例えば、Protective Groups in Organic Chemistry, p46-119, J F W McOmie編 (Plenum Press, 1973) において記載の方法）によって除去されうる。かくして、R a がアルコキシカルボニルである場合、該基は、例えば、トリフルオロ酢酸を用いる加水分解によって除去してもよい。

10

【 0 0 7 6 】

適当なヒドロキシ保護基の例は、トリメチルシリルまたは t - ブチルジメチルシリルエーテルなどのトリヒドロカルビルシリルエーテルを包含する。

該ヒドロキシ保護基は、よく知られた標準的な手法（例えば、Protective Groups in Organic Chemistry, p46-119, J F W McOmie編 (Plenum Press, 1973) において記載の方法）によって除去されうる。例えば、R b が t - ブチルジメチルシリル基である場合、これは、トリエチルアミントリヒドロフルオリドを用いる処理によって除去してもよい。

20

【 0 0 7 7 】

医薬上許容される塩は、また、式 ( I ) の化合物の他の医薬上許容される塩を包含する他の塩から、常法を用いて調製してもよい。

式 ( I ) の化合物は、結晶化または適当な溶媒の蒸発によって溶媒分子と共に容易に単離されて、対応する溶媒和物を生じうる。

一般式 ( I ) の化合物の特定のエナンチオマーを必要とする場合、これは、例えば、常法を用いる式 ( I ) の化合物の対応するエナンチオマー混合物の分割によって得ることができ。かくして、所望のエナンチオマーは、キラル H P L C 手法によって、式 ( I ) のラセミ化合物から得てもよい。

【 0 0 7 8 】

本発明は、また、同位体標識した化合物を包含し、それは、式 I 以下において挙げられたものと、1以上の原子が、通常、自然界において見出される原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子に置きかえられたこと以外は同一である。本発明の化合物中に取り込まれることのできる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、ヨウ素および塩素の同位体、例えば、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>123</sup>I および <sup>125</sup>I を包含する。上記の同位体および / または他の原子の同位体を含有する本発明の化合物および該化合物の医薬上許容される塩は、本発明の範囲内である。本発明の同位体標識した化合物、例えば、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C などの放射性同位体を取り込んだ化合物は、薬物および / または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち、<sup>3</sup>H および炭素 - 14、すなわち、<sup>14</sup>C 同位体が、その調製および検出能の容易さのため、特に好ましい。<sup>11</sup>C および <sup>18</sup>F 同位体は、P E T (陽電子放出発光断層撮影法) において特に有用であり、<sup>125</sup>I は、S P E C T (シングルフォトン断層撮影法) において特に有用であり、全て、脳画像化において有用である。さらに、ジユウテリウム、すなわち、<sup>2</sup>H のような、より重い同位体での置換は、より大きな代謝的安定性から由来するある特定の治療的利益、例えば、イン・ビボでの半減期の増加または投与必要量の減少を提供することができ、したがって、状況により、好ましいこともある。本発明の式 ( I ) 以下の同位体標識した化合物は、一般に、同位体標識されていない試薬の代わりに容易に入手可能な同位体標識された試薬を用いることによって、下記のスキームおよび / または実施例において開示される手法を実施することによって調製できる。

30

40

【 0 0 7 9 】

本発明の C R F 受容体アンタゴニストは、C R F 1 および C R F 2 受容体を包含する C R

50

F受容体部位にて活性を示し、CRFまたはCRF受容体によって媒介される状態の治療において使用されうる。

CRF受容体アンタゴニストとしての化合物の効力は、種々のアッセイ法によって決定されうる。本発明の適当なCRFアンタゴニストは、CRFのその受容体への特異的結合を阻害することができ、CRFと関連した活性を拮抗することができる。構造式(I)の化合物は、CRFアンタゴニストとしての活性について、(限定するものではないが)DeSouzaら、J. Neuroscience 7:88, 1987およびBattagliaら、Synapse 1:572, 1987によって開示されるアッセイを包含するこの目的の1以上の一般的に許容されるアッセイによって、評価されうる。

#### 【0080】

CRF受容体-結合アッセイは、シンチレーション近接(SPA)の同種技術を用いることによって行われた。リガンドは、CRF受容体を発現している組換え膜調製物に結合し、次いで、それが小麦麦芽凝集素被覆したSPAビーズに結合する。実験的部分において、該実験の詳細が開示されるであろう。

CRF受容体結合アフィニティーに関し、本発明のCRF受容体アンタゴニストは、10 $\mu$ m未満のK<sub>i</sub>を有する。本発明の好ましい具体例において、CRF受容体アンタゴニストは10 $\mu$ m未満のK<sub>i</sub>を有する。

より好ましい具体例において、K<sub>i</sub>値は1 $\mu$ m未満、より好ましくは0.1 $\mu$ m未満である。下記により詳細に示されるように、本発明の代表的化合物のK<sub>i</sub>値は、実施例5に示される方法によってアッセイされた。

1 $\mu$ m未満のK<sub>i</sub>を有する好ましい化合物は、番号3-1-3および3-1-10である。0.1 $\mu$ m未満のK<sub>i</sub>を有するより好ましい化合物は、番号1-1-1、1-1-4、1-1-5、1-2-1、3-1-5および3-1-6である。

#### 【0081】

本発明の化合物は、CRF受容体が関与する中枢神経系障害の治療に有用でありうる。特に、両極性鬱、単極性鬱、精神病特徴、緊張病特徴、鬱病特徴、不定型特徴または分娩後発症を伴うまたは伴わない単発性または再発性の主要な抑鬱性エピソードを包含する主要な抑鬱性障害の治療または予防、不安の治療およびパニック障害の治療において有用である。主要な抑鬱性障害なる語に包含される他の気分障害は、初期または後期発症を伴い、不定型特徴、神経症的鬱、外傷後ストレス障害および社会恐怖症を伴うかまたは伴わない気分変調障害；初期または後期発症を伴い、鬱気分を伴うアルツハイマー型の痴呆；鬱気分を伴う血管性痴呆；アルコール、アンフェタミン、コカイン、幻覚剤、吸入剤、オピオイド、フェンシクリジン、鎮静剤、催眠薬、不安緩解放剤および他の物質によって誘導される気分障害；鬱型の分裂情動障害；および鬱気分を伴う適応障害を包含する。主要な抑鬱性障害はまた、限定するものではないが、心筋梗塞、糖尿病、流産または墮胎などを包含する一般的な医学的状态から生じることもある。

#### 【0082】

本発明の化合物は鎮痛剤として有用である。特に、それらは、術後疼痛などの外傷性疼痛；腕神経叢などの外傷性剥離疼痛；骨関節炎、慢性関節リウマチまたは乾癬関節炎において起こるような関節炎痛などの慢性疼痛；ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、分節または肋間神経痛、結合組織炎、灼熱痛、末梢性ニューロパシー、糖尿病性ニューロパシー、化学療法に誘導されるニューロパシー、AIDS関連ニューロパシー、後頭部神経痛、膝状湾曲神経痛、舌咽神経痛、反射性交感神経性萎縮症、幻想肢疼痛などのニューロパシー疼痛；偏頭痛、急性または慢性緊張頭痛、側頭下顎骨痛、上顎洞痛、群発性頭痛などの頭痛の種々の形態；歯痛；癌痛；内臓器官の疼痛；胃腸痛；神経絞扼疼痛；スポーツの創傷痛；月経困難症；生理痛；髄膜炎；クモ膜炎；筋骨格痛；腰痛、例えば、背骨狭窄症；脱出円板；坐骨神経痛；アンギナ；強直性脊椎炎；通風；火傷；癩痕痛；皮癬；および卒中後の視床痛などの視床痛の治療に有用である。

#### 【0083】

本発明の化合物は、また、食欲および摂食の機能不全、および状況により、例えば、食欲

10

20

30

40

50

不振、神経性無食欲症および病的飢餓などの治療に有用である。

本発明の化合物は、また、睡眠異常 (dysomnia)、不眠症、睡眠無呼吸、ナルコレプシーおよび概日リズム障害を包含する睡眠障害の治療に有用である。

本発明の化合物は、また、認識障害の治療または予防に有用である。認識障害は、痴呆、健忘症および特定されない認識障害を包含する。

【0084】

さらに、本発明の化合物は、また、認識および/または記憶欠損のない健康なヒトにおける記憶および/または認識強化剤としても有用である。

本発明の化合物は、また、多くの物質に対する耐性および依存の治療において有用である。例えば、それらは、ニコチン、アルコール、カフェイン、フェンシクリジン (フェンシクリジン様化合物) に対する依存の治療、またはアヘン剤 (例えば、大麻、ヘロイン、モルヒネ) またはベンゾジアゼピン類に対する耐性および依存の治療; コカイン、鎮静剤、催眠薬、アンフェタミンまたはアンフェタミン関連薬 (例えば、デキシトロアンフェタミン、メチルアンフェタミン) 中毒の治療またはその組み合わせに有用である。

10

【0085】

本発明の化合物は、また、抗炎症剤として有用である。特に、それらは、喘息、インフルエンザ、慢性気管支炎および慢性関節リウマチにおける炎症の治療; 胃腸管の炎症性疾患、例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患 (IBD) および非ステロイド性抗炎症薬誘導損傷; 皮膚の炎症性疾患、例えば、ヘルペスおよび湿疹; 膀胱の炎症性疾患、例えば、膀胱炎および急迫性失禁; ならびに目および歯の炎症における治療に有用である。

20

本発明の化合物は、また、アレルギー性疾患、特に、蕁麻疹などのアレルギー性障害、および鼻炎などの気道のアレルギー性障害の治療に有用である。

【0086】

本発明の化合物は、また、嘔吐 (すなわち、悪心、むかつきおよびもどすこと) の治療に有用である。嘔吐は、急性嘔吐、遅延性嘔吐および先行性嘔吐を包含する。本発明の化合物は、いかなる方法で誘導された嘔吐の治療にも有用である。例えば、嘔吐は、アルキル化剤、例えば、シクロホスファミド、カルムスチン、ロムスチンおよびクロラムブシル; 細胞毒性抗生物質、例えば、ダクチノマイシン、ドクソルピシン、マイトマイシン - C およびブレオマイシン; 代謝拮抗物質、例えば、シタラピン、メトトレキサートおよび 5 - フルオロウラシル; ピンカアルカロイド、例えば、エトポシド、ビンブラスチンおよびビンクリスチン; およびその他、例えば、シスプラチン、ダカルバジン、プロカルバジンおよびヒドロキシ尿素; およびその組み合わせなどの癌化学療法剤などの薬物; 放射線宿酔; 放射線治療、例えば、癌の治療などにおける胸郭または腹の照射; 毒物; 代謝障害または感染、例えば、胃炎によって引き起こされる、または細菌性もしくはウイルス性胃腸感染の間に放出される毒素などの毒素; 妊娠; 前庭障害、例えば、乗り物酔い、眩暈、めまいおよびメニエール病; 術後の不調; 胃腸閉塞; 胃腸運動性の減少; 内臓痛、例えば、心筋梗塞または腹膜炎; 偏頭痛; 頭蓋間圧の増加; 頭蓋間圧の減少 (例えば、高所病); オピオイド鎮痛薬、例えば、モルヒネ; および胃 - 食道灌流疾患、酸性消化不良、食物または飲料の過度の満足; 酸性胃 (acid stomach)、胃もたれ (sour stomach)、呑酸 (waterbrash) / 吐き戻し、胸焼け (heartburn)、例えば、一時的な胸焼け、夜間の胸焼け、ならびに食事によって誘導される胸焼けおよび消化不良によって誘導されうる。

30

40

【0087】

本発明の化合物は、過敏性大腸症候群 (IBS) などの胃腸障害; 乾癬、掻痒および日焼けなどの皮膚障害; アンギナ、血管性頭痛およびレナウド (Renaud's) 病などの血管痙攣疾患; クモ膜下出血後の大脳血管痙攣など大脳虚血; 鞏皮症およびエオシン好性肝蛭症などの繊維化疾患および膠原病; 全身性エリテマトーデスおよび結合組織炎などのリウマチ性疾患などの免疫強化または抑制に関連する障害; および咳の治療に特に有用である。

本発明の化合物は、大脳発作、血栓塞栓発作、出血発作、大脳虚血、大脳血管痙攣、低血糖、低酸素症、無酸素症、周産期仮死心停止に続く神経毒性創傷の治療に有用である。

50

## 【0088】

したがって、本発明は、特に人間の医学における治療に有用な式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

本発明のさらなる態様として、CRFによって媒介される状態の治療において有用な医薬の製造における式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供される。

## 【0089】

別のまたはさらなる態様において、有効量の式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを特徴とする、ヒトを包含する哺乳動物の治療、特に、CRFによって媒介される状態の治療法が提供される。

治療に対する言及は、予防ならびに確立された症状の緩和を包含することが意図されることが明らかであろう。

式(I)の化合物は、未処理の化学物質として投与されてもよいが、好ましくは、活性成分は医薬処方として提供される。

## 【0090】

したがって、本発明は、また、少なくとも一つの式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を含み、いずれかの都合のよい経路によって投与するために処方された医薬組成物を提供する。かかる組成物は、好ましくは、医学、特に人間の医学における使用に適応した形態であり、好都合にも、一以上の医薬上許容される担体または賦形剤を用いて常法において処方することができる。

かくして、式(I)の化合物は、経口、バツカル、非経口、局所的(眼および鼻を包含する)、デポーまたは直腸投与用に、または吸入もしくは通気(口または鼻のいずれかを介する)による投与に適した形態において処方されうる。

## 【0091】

経口投与の場合、医薬組成物は、例えば、結合剤(例えば、予め糊化させたトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース); 充填剤(例えば、ラクトース、微結晶性セルロースまたはリン酸水素カルシウム); 滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ); 崩壊剤(例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム); または湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)などの医薬上許容される賦形剤を用いて常法により調製された錠剤またはカプセルの形態をとってもよい。錠剤は、当該分野でよく知られた方法によって被覆してもよい。経口投与用の液体調製物は、例えば、溶液、シロップまたは懸濁液の形態をとってもよく、またはそれらは、使用前に水もしくは他の適当なビヒクルを用いて復元するための乾燥製品として提供されてもよい。かかる液体調製物は、懸濁化剤(例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導體または水素化食用脂); 乳化剤(例えば、レシチンまたはアカシア); 非水性ビヒクル(例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコールまたは分別植物油); および保存料(例えば、メチルまたはプロピル-p-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸)などの医薬上許容される添加剤を用いて、常法によって調製されうる。該調製物は、また、適宜、緩衝塩、風味剤、着色料および甘味料を含有してもよい。

## 【0092】

経口投与用調製物は、適当には、活性化合物の調節された放出を与えるように適当に処方されうる。

バツカル投与の場合、組成物は、錠剤の形態をとってもよく、または常法において処方されうる。

## 【0093】

本発明の化合物は、ポラス注射または連続的注入による非経口投与用に処方してもよい。注射用処方は、添加された保存料と共に、単位投与形態、例えば、アンプルまたは複数投与容器において提供されうる。該組成物は、油性または水性ビヒクル中における懸濁液、溶液またはエマルジョンのような形態をとってもよく、懸濁化剤、安定化剤および/ま

10

20

30

40

50

たは分散剤などの製剤物質を含有していてもよい。別法では、活性成分は、使用前に、適当なビヒクル、例えば、発熱物質不含滅菌水を用いて復元するための粉末形態であってもよい。

【0094】

本発明の化合物は、軟膏、クリーム、ゲル、ローション、膺坐剤、エーロゾルまたは滴剤（例えば、目、耳または鼻用滴剤）の形態で局所投与用に処方されてもよい。軟膏およびクリームは、例えば、適当な濃化剤および/またはゲル化剤を添加した水性または油性基剤を用いて処方されうる。目に投与するための軟膏は、滅菌した成分を用いて無菌的に製造されうる。

ローションは、水性または油性基剤を用いて処方でき、一般に、1以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤、濃化剤、または着色料を含有するであろう。滴剤は、水性または非水性基剤を用いて処方でき、また、1以上の分散剤、安定化剤、可溶化剤または懸濁化剤を含む。それらはまた、保存料を含有していてもよい。

10

【0095】

本発明の化合物は、また、例えば、ココアバターまたは他のグリセリドなどの通常の坐剤基剤を含有する、坐剤または停留浣腸などの直腸組成物に処方してもよい。

本発明の化合物は、また、デポー剤として処方してもよい。かかる長時間作用性処方は、埋め込み（例えば、皮下または筋肉に）によって、または筋肉注射によって投与されうる。かくして、例えば、本発明の化合物は、適当な重合性または疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルジョンとして）あるいはイオン交換樹脂を用いて、または難溶性誘導体、例えば、難溶性塩として処方してもよい。

20

【0096】

鼻腔内投与の場合、本発明の組成物は、適当な定量または単一投与量装置を介して投与するための溶液として、あるいは適当な送達装置を用いて投与するための適当な担体との粉末混合物として処方してもよい。

本発明の化合物の提唱される投与量は、一日に1～約1000mgである。患者の年齢および状態により、その投与量に慣例の変更を与えなければならないことは明らかであろう。結局、正確な投与量は、付き添いの医者または獣医の裁量による。投与量は、また、投与経路および選択された特定の化合物にも依存する。

したがって、非経口投与の場合、一日の投与量は、典型的に、1～約100mg、好ましくは1～80mgの範囲にある。経口投与の場合、一日の投与量は、典型的に、1～300mg、例えば、1～100mgの範囲内にある。

30

【実施例】

【0097】

中間体および実施例において、別記しないかぎり：

融点(m.p.)は、Gallenkamp m.p.装置で測定し、補正していない。全温度はを示す。赤外線スペクトルは、FT-IR装置で測定した。プロトン磁気共鳴(<sup>1</sup>H-NMR)スペクトルは、400MHzで記録し、化学シフトは、内部標準として使用したMe<sub>4</sub>Siからppm低磁場(d)において報告し、シングレット(s)、ダブルット(d)、ダブルットのダブルット(dd)、トリプレット(t)、カルテット(q)またはマルチプレット(m)として割り当てる。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル(Merck AG Darmstadt, Germany)上で行った。下記の略語が本文において使用される：EtOAc = 酢酸エチル, cHex = シクロヘキサン, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = ジクロロメタン, Et<sub>2</sub>O = ジエチルエーテル, DMF = N,N-ジメチルホルムアミド, DIPEA = N,N-ジイソプロピルエチルアミン, MeOH = メタノール, Et<sub>3</sub>N = トリエチルアミン, TFA = トリフルオロ酢酸, THF = テトラヒドロフラン, DIBAL-H = ジイソブチルアルミニウムヒドリド, DMAp = ジメチルアミノピリジン, LHMDs = リチウムヘキサメチルジシラザン; Tlcは、シリカプレート上での薄層クロマトグラフィーを示す。「乾燥」は、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した溶液を示す。r.t. (RT)は室温を示す。

40

50

## 【0098】

## 中間体1

(4,6-ジクロロ-2-メチル-ピリミジン-5-イル)-酢酸メチルエステル

ナトリウム(1.74 g)をN<sub>2</sub>下、0にて無水MeOH(60 mL)に滴下した。金属ナトリウムの消費後、塩酸アセトアミジン(7.06 g)を加えた。20分攪拌後、沈殿したNaClをろ過した。2-エトキシカルボニル-コハク酸ジエチルエーテル(6.04 g)の無水MeOH(20 mL)中溶液をその遊離アセトアミジンの溶液に加え、混合物をr.t.で2日間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮乾固し、次いで、得られた黄色泡沫(8.69 g)をPOCl<sub>3</sub>(70 mL)と混合し、3.5時間熱還流した。得られた溶液をr.t.まで冷却し、氷/水(600 mL)およびNH<sub>4</sub>OH(50 mL) 10  
 中によく攪拌しながらゆっくりと注ぎ入れた。生成物をEtOAc(3×50 mL)およびEt<sub>2</sub>O(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(60 mL)およびブライン(40 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。粗油状物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, cHex/EtOAc 9:1)により精製して、標題化合物を黄色固体として得た(4.27 g)。

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): 5.85 (m, 1H), 5.15 (dq, 1H), 5.11 (dq, 1H), 3.61 (dt, 2H), 2.67 (s, 3H)

MS (m/z): 202 [M]<sup>+</sup>.2Cl; 167 [MH-Cl]<sup>+</sup>, 1Cl

## 【0099】

## 中間体2

2-(4,6-ジクロロ-2-メチル-ピリミジン-5-イル)-ペンタ-4-エン酸メチルエステル

中間体1(1.33 g, 5.68 mmol)の無水THF(8 mL)中溶液をN<sub>2</sub>下、0で15分間、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(ヘキサン中における1 M溶液, 11.5 mL, 2当量)で処理した後、臭化アリル(0.99 mL, 2当量)を加えた。混合物をr.t.で4時間攪拌し、水(20 mL)でクエンチした。生成物をEtOAc(2×15 mL)で抽出し、有機相をH<sub>2</sub>O(2×15 mL)およびブライン(1×15 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, EtOAc/cHex 1:9)によって精製して、標題化合物を白色固体として得た(673.8 mg)。 30

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): 5.77 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 4.43 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.73 (s, 3H)

MS (m/z): 374[M] +2Cl

## 【0100】

## 中間体3

2-(4,6-ジクロロ-2-メチル-ピリミジン-5-イル)-ペンタ-4-エン-1-オール

中間体2(257 mg)の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(9.3 mL)中溶液に、N<sub>2</sub>下-78にて、DIBAL-H(ヘキサン中における1 M溶液, 5.6 mL, 6当量)を加えた。添加完了後、反応混合物を-78で1時間および0で2時間攪拌した。反応混合物を氷中のHCl 0.5 N溶液(20 mL)中に注ぎ入れ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して、標題化合物を無色油状物として得た(200 mg)。 40

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): 5.76 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.8-2.6 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.50 (t, 1H)

MS (m/z): 247 [M]<sup>+</sup>, 2Cl

## 【0101】

## 中間体4

5-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-プト-3-エニル]-4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン

中間体 3 (200 mg) の無水 DMF (12 mL) 中溶液に、N<sub>2</sub> 下 0 ° にて、tert - ブチル - ジメチルシリルクロリド (245 mg, 2 当量) およびイミダゾール (553 mg, 10 当量) を加えた。反応物を r . t . で 2 時間攪拌し、さらに tert - ブチル - ジメチルシリルクロリド (61 mg, 0 . 5 当量) を加えた。1 時間後、飽和水性 NH<sub>4</sub> Cl (15 mL) および EtOAc (15 mL) を加え、水相を付加的な EtOAc (2 x 15 mL) で抽出した。合わせた抽出物を H<sub>2</sub>O (10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, cHex / EtOAc 19 : 1) により精製して、標題化合物を無色油状物として得た (237 mg)。

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): 5.72 (m, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.6-2.7 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H)  
MS (m/z): 361 [M]<sup>+</sup>, 2Cl

【0102】

中間体 5

{ 5 - [ 1 - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル ) - ブト - 3 - エニル ] - 6 - クロロ - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル } - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) アミン

2 , 4 - ジクロロ - アニリン (192 mg) の無水 THF (12 mL) 中溶液を N<sub>2</sub> 下、0 ° で 15 分間、水素化ナトリウム (ミネラルオイル中 80% , 393 mg) で処理し、次いで、無水 THF (4 mL) 中における中間体 4 (434 mg, 1 . 19 mmol) を加えた。混合物を 3 時間熱還流し、水 (20 mL) でクエンチした。生成物を EtOAc (2 x 20 mL) で抽出し、無水 Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, EtOAc / cHex 9 : 1) により精製して、標題化合物を黄色油状物として得た (419 mg)。

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>), T=55 : 8.35 (bs, 1H), 8.13 (bd, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 4.10 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.65 (bm, 1H), 2 . 75 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)

MS (m/z): 486 [MH]<sup>+</sup>, 3Cl

【0103】

中間体 6

{ 5 - [ 1 - ( tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル ) - ブト - 3 - エニル ] - 6 - クロロ - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル } - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

中間体 5 (419 mg) の無水 CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> (17 mL) 中溶液に N<sub>2</sub> 下、(Boc)<sub>2</sub>O (376 mg, 2 当量) および DMAP (cat) を加えた。反応混合物を r . t . で 18 時間攪拌した。該溶液を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮乾固した。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, cHex / EtOAc 9 : 1) により、標題化合物を黄色固体として得た (420 mg)。

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, 40 °): 7.47 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.03-4.89 (m, 2H), 3.98-3.8 (m, 2H), 3.43 (b, 1H), 2.8-2.6 (m, 2H), 2.56 (bs, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.77 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.10 (s, 3H)

IR (nujol, cm<sup>-1</sup>): 1716

MS (m/z): 588 [MH]<sup>+</sup>; 3Cl

【0104】

中間体 7

[ 6 - クロロ - 5 - ( 1 - ヒドロキシメチル - ブト - 3 - エニル ) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

中間体 6 (50 mg) の無水 DMF (1 mL) 中溶液に N<sub>2</sub> 下、TEA · 3HF (21 μ 50

1, 1.5当量)を加えた。反応物を r.t. で18時間攪拌した。該溶液を水(10 mL)で希釈し、EtOAc(3 x 15 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮乾固した。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル, cHex/EtOAc 8:2)により、標題化合物を無色油状物として得た(30 mg)。

NMR (<sup>1</sup>H, DMSO, T=70 ): 7.69 (d, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 5.00-4.88 (m, 2H), 4.54 (1H, m), 3.71 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)

MS (m/z): 472 [MH]<sup>+</sup>, 3Cl

【0105】

中間体8

メタンスルホン酸2 - { 4 - [ tert - ブトキシカルボニル - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - アミノ ] - 6 - クロロ - 2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル } - ペンタ - 4 - エニルエステル

中間体7(130 mg)の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5.52 mL)中溶液にN<sub>2</sub>下、r.t.にて、Et<sub>3</sub>N(192 μl, 5当量)およびCH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl(43 μl, 2当量)を加えた。反応物を r.t. で18時間攪拌した。反応混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(3 x 25 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル, cHex/EtOAc 8:2)により精製して、標題化合物を無色油状物として得た(148 mg)。

NMR (<sup>1</sup>H, DMSO, T=70 ): 7.72 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)

IR (cm<sup>-1</sup>): 1725, 1641, 1362

MS (m/z): 550 [MH]<sup>+</sup>, 3Cl

【0106】

中間体9

5 - アリル - 4 - クロロ - 7 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン

中間体8(120 mg)のTFA20%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(7 mL)中溶液を r.t. にて2時間攪拌した。TFAを除去するために、反応混合物の溶媒を真空下で蒸発させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の添加および蒸発を繰り返した。次いで、粗中間体を無水THF(5 mL)中に溶解し、Et<sub>3</sub>N(284 μl, 5当量)を加えた。r.t. で1時間攪拌後、H<sub>2</sub>Oを加え、水層をEtOAc(3 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮乾固して、標題化合物を無色油状物として得た(124 mg)。

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): 7.49 (dd, 1H), 7.30 (d+s, 2H), 5.77 (m, 1H), 5.16-5.12 (m, 2H), 4.00 (t, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)

MS (m/z): 354 [MH]<sup>+</sup>, 3Cl

【0107】

中間体10

[ 4 - クロロ - 7 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 d ] ピリミジン - 5 - イル ] - アセトアルデヒド

中間体9(30 mg)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 mL)中溶液を -78 で5分間、オゾン化した(5 g . h<sup>-1</sup>)。出発材料が全て消失したとき(cHex/EtOAc 75/25中におけるTLCによると)、反応混合物をまず酸素で、次いで、窒素で20分間フラッシュした。冷却した反応混合物に、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S(25 μl, 4当量)を加え、温度を r.t. まで温めた。該溶液をその温度で18時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、粗生

10

20

30

40

50

成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，cHex/EtOAc 3:1）により精製して、標題化合物（8 mg）を無色油状物として得た。

NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.87 (s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 4.23 (t, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.29 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.42 (s, 3H)

MS (m/z): 356  $[\text{MH}]^+$ , 3Cl

【0108】

中間体 1 1

5 - [ 1 - ( tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル ) - ブト - 3 - エニル ] - 4 , 6 - ジクロロ - 2 - メチル - ピリミジン

中間体 3 ( 152 mg ) の無水 DMF ( 4 mL ) 中溶液に、 $\text{N}_2$  下 0 ° にて、DMA P ( 3.8 mg )、イミダゾール ( 420 mg ) および  $\text{Ph}_2\text{tBuSiCl}$  ( 0.32 mL ) を加えた。反応混合物を r . t . で 2 時間攪拌した。該溶液に、5 mL の飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を加え、混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  ( 2 x 15 mL ) で抽出した。合わせた有機抽出物を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させ、粗黄色油状物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，cHex/EtOAc 95:5）により精製して、標題化合物を無色油状物として得た ( 270 mg )。

NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.65 (dd, 2H), 7.56 (dd, 2H), 7.49-7.36 (m, 6H), 5.67 (m, 1H), 5.03 (dd, 1H), 4.94 (dd, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 0.98 (s, 9H)

MS (m/z): 485  $[\text{MH}]^+$ , 2Cl

【0109】

中間体 1 2

{ 5 - [ 1 - ( tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル ) - ブト - 3 - エニル ] - 6 - クロロ - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル } - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - アミン

2 , 4 - ジクロロアニリン ( 80 mg ) の無水 THF ( 1 mL ) 中溶液に、 $\text{N}_2$  下 0 ° にて、NaH ( ミネラルオイル中 80% , 31 mg ) を加え、r . t . で 30 分間反応させた。0 ° に冷却した該混合物に、中間体 1 1 ( 227 mg , 0.467 mmol ) の無水 THF ( 2 mL ) 中溶液を加えた。反応混合物を還流下で 5 時間攪拌した。次いで、それを水 ( 20 mL ) でクエンチし、 $\text{Et}_2\text{O}$  ( 4 x 20 mL ) で抽出した。合わせた有機抽出物を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させ、粗オレンジ色油状物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，cHex/EtOAc 95:5）により精製して、標題化合物を黄色油状物として得た ( 131.6 mg )。

NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.2-7.7 (broad d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.40-7.20 (m, 9H), 5.70 (m, 1H), 5.07 (dd, 1H), 4.94 (dd, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.50 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)

MS (m/z): 610  $[\text{MH}]^+$ , 3Cl

【0110】

中間体 1 3

{ 5 - [ 1 - ( tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル ) - ブト - 3 - エニル ] - 6 - クロロ - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル } - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

中間体 1 2 ( 128 mg ) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 mL ) 中溶液に、 $\text{N}_2$  下室温にて、 $\text{Boc}_2\text{O}$  ( 61 mg ) および DMA P ( 3 mg ) を加えた。反応混合物を r . t . で 16 時間攪拌した。新鮮な  $\text{Boc}_2\text{O}$  ( 58 mg + 46 mg ) および触媒量の DMA P の添加の 2 日後、出発材料の完全な変換が得られた。次いで、反応混合物を水で希釈し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 x 5 mL ) で抽出した。合わせた有機抽出物を水で 1 回洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させ、粗黄色油状物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，cHex/EtOAc 9:1）により精製して、標題化合物を

薄黄色油状物として得た ( 1 3 8 m g )。

NMR ( $^1\text{H}$ , DMSO, 70 ): 7.67 (d, 1H), 7.54-7.30 (m, 5H+5H), 7.19 (m, 2H), 5.51 (m, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.82 (d, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.84 (bm, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 0.90 (s, 9H)

IR (nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1732

MS (m/z): 710  $[\text{MH}]^+$ , 3 Cl, 722  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 610  $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

【 0 1 1 1 】

#### 中間体 1 4

{ 5 - [ 1 - ( t e r t - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル ) - 3 - ヒドロキシ - プロピル ] - 6 - クロロ - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル } - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル 10

中間体 1 3 ( 1 0 8 m g ) の 3 m L の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$  ( 9 : 1 ) 中溶液を - 7 8 に冷却した。  $\text{O}_3$  を該溶液中に磁気攪拌下で 3 0 分間、通気した。次いで、  $\text{N}_2$  雰囲気下、低温にて  $\text{NaBH}_4$  ( 2 3 . 1 m g ) を加えた。反応混合物を r . t . で 3 時間攪拌した。次いで、水でクエンチし、  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 x 5 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  で 1 回洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させ、粗黄色油状物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{EtOAc}$  9 : 1 ) により精製して、標題化合物を無色油状物として得た ( 5 9 m g )。

NMR ( $^1\text{H}$ , DMSO, 70 ): 7.65 (d, 1H), 7.48-7.34 (m, 5H+5H), 7.28 (d, 1H), 7.12 (bd, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.18 (t, 1H), 4.02 (bt, 1H), 3.82 (bm, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.29 (bm, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.84 (bm, 1H), 1.35 (s, 9H), 0.89 (s, 9H) 20

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1733

MS (m/z): 714  $[\text{MH}]^+$ , 3 Cl, 736  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 3 Cl, 678  $[\text{MH}-\text{HCl}]^+$ , 2 Cl, 614  $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

【 0 1 1 2 】

#### 中間体 1 5

メタンスルホン酸 3 - { 4 - [ t e r t - ブトキシカルボニル - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - アミノ ] - 6 - クロロ - 2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル } - 4 - ( t e r t - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ ) - ブチルエステル 30

中間体 1 4 ( 5 7 m g ) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 m L ) 中溶液に、  $\text{N}_2$  下 r . t . にて、  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 5 5  $\mu\text{l}$  ) および  $\text{MsCl}$  ( 1 3  $\mu\text{l}$  ) を加えた。反応混合物を 5 時間攪拌し、水で希釈し、  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 x 5 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物を水で 1 回、ラインで 1 回洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。固体をろ過し、溶媒を蒸発させて、粗無色標題化合物を得た ( 6 0 m g )。

NMR ( $^1\text{H}$ , DMSO, 70 ): 7.65 (d, 1H), 7.50-7.34 (m, 5H+5H), 7.24 (bd, 1H), 7.15 (bd, 1H), 4.20-4.00 (m, 3H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.89 (s, 9H)

IR (nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1725 40

MS (m/z): 794  $[\text{MH}]^+$ , 3 Cl, 694  $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

【 0 1 1 3 】

#### 中間体 1 6

メタンスルホン酸 4 - ( t e r t - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ ) - 3 - [ 4 - クロロ - 6 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニルアミノ ) - 2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル ] - ブチルエステル

中間体 1 5 ( 5 8 m g ) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 m L ) 中溶液に、  $\text{N}_2$  下 r . t . にて、  $\text{TFA}$  ( 2 0 0  $\mu\text{l}$  , 3 5 当量 ) を加えた。反応混合物を 1 6 時間攪拌し、次いで、減圧下で蒸発させ、  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で数回希釈し、再び蒸発させて、粗標題化合物を黄色油状物として得た ( 6 4 m g )。

MS (m/z): 694 [MH]<sup>+</sup>, 3 Cl

【0114】

中間体 17

5 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル) - 4 - クロロ - 8 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン

中間体 16 (64 mg) の無水 THF (1 mL) 中溶液に、N<sub>2</sub> 下 0 ° にて、Et<sub>3</sub>N (100 μl) を加えた。反応混合物を r.t. にて 16 時間攪拌し、次いで、水で希釈し、Et<sub>2</sub>O (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させ、粗油状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, cHex / EtOAc 95 : 5) により精製して、標題化合物を無色油状物として得た (26.4 mg)。

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): 7.74-6.98 (m, 5H+5H+1H+2H), 4.10-3.90, 3.76-3.55, 3.48-3.28 (m, 5H), 2.58-2.38 (m, 1H), 2.24, 2.22 (s, 3H), 2.1-1.9 (m 1H), 1.07 (s, 9H)

MS (m/z): 598 [MH]<sup>+</sup>, 3 Cl

【0115】

中間体 18

[4 - クロロ - 8 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - メタノール

中間体 17 (22 mg) の無水 DMF (2 mL) 中溶液に、N<sub>2</sub> 下 r.t. にて、Et<sub>3</sub>N 3 HF (20 μl) を加えた。反応混合物を 40 ° で 4 時間攪拌し、次いで、水で希釈し、Et<sub>2</sub>O (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させ、粗油状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, cHex / EtOAc 2 : 1) により精製して、標題化合物を無色油状物として得た (13 mg)。

NMR (<sup>1</sup>H, DMSO, 90 °): 7.66 (bs, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 3.82 (bt, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.66-3.36 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.94 (m, 1H)

MS (m/z): 358 [MH]<sup>+</sup>, 3 Cl, 360

【0116】

中間体 19

メタンスルホン酸 4 - クロロ - 8 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イルメチルエステル

中間体 18 (13 mg) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 中溶液に、N<sub>2</sub> 下 0 ° にて、Et<sub>3</sub>N (20.0 μl) および MsCl (6.0 μl) を加えた。反応混合物を r.t. で 16 時間攪拌し、次いで、水で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させて、粗標題化合物を無色油状物として得た (14.7 mg)。

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): 7.50 (dd, 1H), 7.40-7.15 (m, 2H), 4.50-4.15 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.65-3.30 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.45-2.2 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.2-2.0 (m, 1H)

MS (m/z): 438 [MH]<sup>+</sup>, 3 Cl

【0117】

中間体 20

5 - ヨード - ペンタン酸メチルエステル

4 - プロモ吉草酸メチル (14 g) のアセトン (63 mL) 中溶液に、NaI (11.5 g) を加え、混合物を 2 時間還流した。次いで、r.t. に冷却し、沈殿をろ過した。ろ液を蒸発させ、エーテルを残渣に加えた。得られた懸濁液をろ過し、エーテル相を 5 % 水性 NaHSO<sub>3</sub> (3 × 100 mL) およびブライン (1 × 100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。固体をろ過し、溶媒を蒸発させて、粗標題化合物を黄色油状物

10

20

30

40

50

として得た ( 15 . 85 g )。

NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.68 (s, 3H), 3.19 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.74 (m, 2H)

MS (m/z): 242  $[\text{M}]^+$ , 211  $[\text{M}-\text{OMe}]^+$ , 115  $[\text{M}-\text{I}]^+$

【 0 1 1 8 】

#### 中間体 2 1

##### 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - ヘプタン二酸ジメチルエステル

2 , 4 - ジクロロフェニル酢酸メチル ( 2 g ) の無水 THF ( 27 mL ) 中溶液に、 $\text{N}_2$  下 - 78 にて、LHMDS の THF 中 1 M 溶液 ( 10 . 04 mL ) を滴下し、混合物を - 78 で 30 分間攪拌した。次いで、ニート中間体 20 ( 2 . 87 g , 1 . 3 当量 ) を - 78 で滴下し、滴下漏斗を無水 THF ( 2 mL ) で洗浄した。次いで、冷却浴を取り除き、混合物を r . t . で 3 . 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をエーテル中に溶解し、水 ( 3 x 30 mL ) およびブライン ( 1 x 30 mL ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル ,  $\text{CHex} / \text{EtOAc}$  9 : 1 ) により精製して、標題化合物を薄黄色油状物として得た ( 2 . 7 g )。

NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.29 (t, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1738

MS (m/z): 332  $[\text{M}]^+$ , 300  $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$ , 159

【 0 1 1 9 】

#### 中間体 2 2

##### 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸メチルエステル

ナトリウム ( 0 . 7 g ) を  $\text{N}_2$  下 0 にて、よく攪拌しながら、無水 MeOH ( 26 mL ) に滴下した。金属ナトリウムの消費後、無水トルエン ( 100 mL ) を加え、MeOH / トルエン混合液 ( 36 mL ) を Dean - Stark 装置によって蒸留した。該混合物を r . t . に冷却した後、中間体 21 ( 2 . 52 g ) の無水トルエン ( 15 mL ) 中溶液を添加した。混合物を 3 . 5 時間還流し、次いで、r . t . に冷却後、AcOH を用いて酸性化した。有機相を水で洗浄した。水相を EtOAc ( 2 x 20 mL ) で抽出し、合わせた有機抽出物を水 ( 2 x 20 mL ) 、ブライン ( 2 x 20 mL ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル ,  $\text{CHex} / \text{EtOAc}$  95 : 5 ) により精製して、標題化合物を得た ( 無色油状物 : 1 . 8 g )。

NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.19 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.07 (t, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.60 (m, 2H)

MS (m/z): 300  $[\text{M}]^+$ , 265, 233

【 0 1 2 0 】

#### 中間体 2 3

##### 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - オキソ - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸メチルエステル

フェニルセレネニルクロリド ( 2 . 44 g ) を窒素下で二口フラスコ中に入れ、無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 21 mL ) 中に溶解した。該茶色溶液を 0 に冷却し、無水ピリジン ( 0 . 9 mL ) を加えて黄色溶液を得、それを 0 で 30 分間攪拌した。中間体 22 ( 1 . 5 g ) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 12 mL ) 中溶液を 0 で滴下し、反応混合物を r . t . で 4 . 5 時間攪拌した。次いで、反応混合物を分液漏斗に移し、1 M HCl ( 2 x 10 mL ) および水 ( 3 x 10 mL ) で洗浄した。次いで、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  層をフラスコに移し、0 に冷却した。水性  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( 30 % w / w , 3 mL ) を加え、混合物を 0 で 10 分間攪拌後、 $\text{H}_2\text{O}_2$  ( 3 mL ) の第 2 アリコートを加えた。反応混合物は無色に変化し、白色

10

20

30

40

50

固体が形成した。0 で20分後、該混合物を飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (2 × 10 mL) およびブライン (1 × 10 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させて、標題化合物を薄黄色油状物として得た (1.45 g)。冷却によって、それは固体になる。

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): 7.77 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H)

IR (film, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1673

MS (m/z): 298 [M]<sup>+</sup>, 263 [M - Cl]<sup>+</sup>, 126

【0121】

中間体 24

5 - アリル - 8 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン - 4 - オール

中間体23 (690 mg) の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.5 mL) 中溶液に、-78 にてTiCl<sub>4</sub> (0.255 mL) を加えた。得られた茶色溶液を-78 で5分間攪拌した後、アリルトリメチルシラン (0.440 mL) の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.5 mL) 中溶液を加えた。-78 で1.5時間攪拌後、反応を水でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、混合物をr.t. に温めた。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、有機相をブライン (1 × 10 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させて、アリル化合物を薄黄色油状物として、ジアステレオ異性体エノールエステルおよびケトエステルの混合物として得た (676 mg)。

ナトリウム (140 mg, 3当量) をN<sub>2</sub> 下、無水MeOH (6 mL) に滴下した。金属ナトリウムの消費後、塩酸アセトアミジン (600 mg) を加えた。10分攪拌後、沈殿したNaClをろ過し、無水MeOH (2 mL) で洗浄した。遊離アセトアミジンの溶液を該粗アリル化生成物 (676 g) に加え、混合物をr.t. で18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 98 : 2 97 : 3) により精製して、標題化合物を2つのジアステレオ異性体の3 : 1混合物として得た (538 mg)。

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) (アンチ異性体): 11.82 (bs, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.34 (d, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.49 (m, 1H)

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) (シン異性体): 11.70 (bs, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.23 (bt, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.02-1.80 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 2H)

MS (m/z): 348 [M]<sup>+</sup>, 307 [M - アリル]<sup>+</sup>

【0122】

中間体 25

アンチ - 5 - アリル - 4 - クロロ - 8 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン (異性体1) およびシン - 5 - アリル - 4 - クロロ - 8 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン (異性体2)

中間体24 (538 mg) をPOCl<sub>3</sub> (5 mL) 中に溶解し、混合物を2時間還流した。POCl<sub>3</sub> を蒸発させ、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中に溶解し、濃NH<sub>4</sub>OHで処理した。二相を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, cHex / EtOAc 95 : 5) により精製して、標題化合物異性体1 (262 mg) および標題化合物異性体2 (94 mg) を無色油状物として得た。

異性体1 : NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): 7.44 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.63 (d, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.30

10

20

30

40

50

(m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.64 (m, 1H)

MS (m/z): 367 [M+H]<sup>+</sup>

異性体 2 : NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): 7.36 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.83 (bd, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.10-5.06 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H)

MS (m/z): 367 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 1 2 3 】

中間体 2 6

[ 5 - アリル - 7 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - シクロプロピルメチル - アミン

10

中間体 9 ( 160 mg , 0.451 mmol ) のシクロプロピルメチルアミン ( 0.5 mL ) 中溶液を 130 ( スクリューキャップバイアル ) で 4 時間加熱した。次いで、アミンを蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , 勾配 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOAc 9 : 1 ~ 7 : 3 ) により精製して、標題化合物を無色油状物として得た ( 162 mg , 0.416 mmol , 92% ) 。

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): 7.43 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.20-5.13 (m, 2H), 4.39 (bt, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.40-3.30 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.60-0.27 (m, 4H)

MS (m/z): 389 [M+H]<sup>+</sup> ( 2 Cl )

【 0 1 2 4 】

20

中間体 2 7

5 - シクロプロピルメチル - 1 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メチル - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザ - アセナフチレン - 4 - オール

中間体 2 6 ( 160 mg , 0.411 mmol ) のアセトンおよび水の 8 : 1 混合液 ( 8 mL ) 中溶液に、N - メチルモルホリン - N - オキシド ( 100 mg , 2 当量 ) 、次いで、OsO<sub>4</sub> の 4 % 水性溶液 ( 0.260 mL , 0.1 当量 ) を加え、反応混合物を r . t . で 3 . 5 時間攪拌した。次いで、該溶液を減圧下で濃縮し、飽和水性 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ( 50 mL ) を加えた。水相を EtOAc ( 3 x 10 mL ) で抽出し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗ジオールを THF および水の 1 : 1 混合液 ( 8 mL ) 中に溶解し、NaIO<sub>4</sub> ( 132 mg , 1.5 当量 ) を加えた。反応混合物を r . t . で 45 分間攪拌した。次いで、水で希釈し、EtOAc ( 3 x 10 mL ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで 1 回洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , cHex / EtOAc 1 : 1 ) により精製した。標題化合物を無色油状物として得た ( 111 mg , 0.284 mmol , 69% ) 。

30

NMR (<sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.68 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 5.92 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.43 (dt, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.50-0.20 (m, 4H)

MS (m/z): 391 [M+H]<sup>+</sup> ( 2 Cl )

40

【 0 1 2 5 】

中間体 2 8

5 - シクロプロピルメチル - 1 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - メトキシ - 7 - メチル - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザ - アセナフチレン

PTSA ( 1.5 mg , 0.042 当量 ) の無水 MeOH ( 1.5 mL ) 中溶液をニート中間体 2 7 ( 73 mg , 0.187 mmol ) に加え、得られた溶液を r . t . で 18 時間攪拌した。次いで、溶媒を蒸発させ、残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 10 mL ) 中に溶解した。次いで、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> を水で希釈することにより調製された溶液 ( 1 : 1 , 10 mL ) を加え、水相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2 x 10 mL ) で抽出した。合わせた有機抽出物を

50

水 (1 x 10 mL)、飽和水性 NaCl (1 x 10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。標題化合物を黄色油状物として得、さらに精製することなく次工程に用いた (68 mg, 0.168 mmol, 90%)。

NMR (<sup>1</sup>H, アセトン-d<sub>6</sub>): 7.53 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H), 2.53 (dddd, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.40 (dt, 1H), 1.09 (m, 1H), 0.50-0.20 (m, 4H)

MS (m/z): 405 [MH]<sup>+</sup> 2 Cl

【0126】

中間体 29

中間体 2 の別の製法: 2 - [4 - クロロ - 7 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - エタノール

中間体 10 (93 mg, 0.261 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH の 2 : 1 混合 (3 mL) 液中溶液に、N<sub>2</sub> 下 0 ° にて、NaBH<sub>4</sub> (20 mg, 2 当量) を加えた。反応混合物を r.t. で 1 時間攪拌した。次いで、反応を水 (10 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。水相を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。標題化合物を白色固体として得、さらに精製することなく次工程に用いた (80 mg, 0.223 mmol, 85%)。

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): 7.54 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 4.20 (t, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)

MS (m/z): 358 [MH]<sup>+</sup> (3Cl)

【0127】

中間体 30

メタンスルホン酸 2 - [4 - クロロ - 7 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - エチルエステル

中間体 29 (80 mg, 0.223 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 中溶液に、N<sub>2</sub> 下 r.t. にて、トリエチルアミン (155 μL, 5 当量)、次いで塩化メシル (35 μL, 2 当量) を加えた。反応混合物を r.t. で 1 時間攪拌した。次いで、水 (10 mL) でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで 1 回洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗化合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, cHex / EtOAc 1 : 1) により精製した。標題化合物を薄黄色油状物として得た (71 mg, 0.163 mmol, 73%)。

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): 7.48 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.09 (t, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.14 (m, 1H)

MS (m/z): 436 [MH]<sup>+</sup> (3Cl)

【0128】

中間体 31

{5 - [1 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル) - ブト - 3 - エニル] - 6 - クロロ - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル} - (2, 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン

2, 4 - ビス (トリフルオロメチル) アニリン (2.11 g, 9.21 mmol) の無水 DMF (45 mL) 中溶液に、N<sub>2</sub> 下 0 ° にて、NaH 80% / 油 (608 mg, 2.2 当量) を加えた。30 分後、反応混合物を r.t. に温めた。30 分後、中間体 11 (4.46 g, 9.21 mmol) の無水 DMF (30 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を r.t. で 15 分間放置した後、0 ° に冷却し、水で希釈した。水相を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗

10

20

30

40

50

浄し、次いで、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル， $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  97:3）により精製して、標題化合物を透明油状物として得た（4.546 g, 6.71 mmol, 73%）。

NMR ( $^1\text{H}$ , DMSO): 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.54-7.31 (m, 10H), 5.7 (m, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)

MS (m/z): 678 [MH]<sup>+</sup>

【0129】

中間体32

5 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル) - 4 - クロロ - 2 - メチル - 8 - (2, 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オール

中間体31 (2 g, 2.95 mmol) のアセトン/ $\text{H}_2\text{O}$ の8:1混合液 (36 mL) 中溶液に、r.t.にてN-メチル-モルホリン-N-オキシド (716 mg, 2当量) および $\text{OsO}_4$  4%/ $\text{H}_2\text{O}$  (1.8 mL, 0.1当量)を加えた。3.5時間後、溶媒を蒸発させ、 $\text{Na}_2\text{SO}_3$ の飽和溶液を加えた。生成物をEtOAc (2 x 20 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。得られた油状物をTHF/ $\text{H}_2\text{O}$ の9:1混合液 (45 mL)中に溶解し、 $\text{NaIO}_4$  (947 mg, 1.5当量)を加えた。反応混合物をr.t.で18時間攪拌した。次いで、水で希釈し、生成物をEtOAc (3 x 20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させて、標題化合物を2つのジアステレオ異性体の混合物として得た (1.932 g, 2.85 mmol, 96%)。

NMR ( $^1\text{H}$ , アセトン):

異性体1: 8.15 (m, 2H), 7.72 (m, 5H), 7.44 (m, 6H), 6.19 (d, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.07 (s, 9H)

異性体2: 8.15 (m, 2H), 7.72 (m, 5H), 7.44 (m, 6H), 5.8-5.4 (m, 2H), 4-3.8 (m, 2H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3-2.8 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.07 (s, 9H)

MS (m/z): 680 [MH]<sup>+</sup>

【0130】

中間体33

5 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル) - 4 - クロロ - 2 - メチル - 8 - (2, 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン

中間体32 (1.93 g, 2.84 mmol) の無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 中溶液に、-78にて $\text{Et}_3\text{SiH}$  (1.82 mL, 4当量) および $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1.58 mL, 4.4当量)を加えた。反応混合物を-78で1時間攪拌し、次いでr.t.に温め、18時間攪拌した。次いで、 $\text{NaHCO}_3$ の飽和溶液を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル， $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  95:5）により精製して、標題化合物を白色固体として得た (0.607 g, 9.16 mmol, 32%)。

NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.98-7.94 (d, 1H), 7.88-7.80 (dd, 1H), 7.7-7.58 7.44-7.32 (m, 10H), 7.35-7.14 (d, 1H), 3.98-3.94 (dd, 1H), 3.73-3.55 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.44-3.36 3.38-3.3 (2m, 2H), 2.55-2.4 (m, 1H), 2.17-2.15 (s, 3H), 2.04-1.9 (m, 1H), 0.98 (s, 9H)

MS (m/z): 664 [MH]<sup>+</sup>

【0131】

10

20

30

40

50

中間体 3 4

{ 4 - クロロ - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - イル } - メタノール

中間体 3 3 ( 6 0 0 m g , 0 . 9 1 m m o l ) の無水 D M F ( 1 5 m L ) 中溶液に、N<sub>2</sub> 下 r . t . にて、E t<sub>3</sub> N · 3 H F ( 1 . 2 5 m L , 8 . 4 当量 ) を加え、反応混合物を 4 0 ° で 6 . 5 時間加熱した。次いで、r . t . に冷却し、水で希釈した。生成物を E t<sub>2</sub> O ( 3 x 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , c H e x / E t O A c 6 : 4 ) により精製して、標題化合物を透明油状物として得た ( 3 3 7 m g , 0 . 8 m m o l , 8 8 % ) 。

NMR ( <sup>1</sup>H , DMSO ) : 8.26-8.12 ( m , 2H ) , 7.9-7.8 ( d , 1H ) , 5.08-4.98 ( t , 1H ) , 3.9-3.6 ( 2H ) , 3.7-3.3 ( 2H ) , 3.24-3.10 ( 1H ) , 2.3 ( m , 1H ) , 2.09 ( s , 3H ) , 2.0-1.8 ( m , 1H )

MS ( m / z ) : 426 [ M H ]<sup>+</sup>

【 0 1 3 2 】

中間体 3 5

メタンスルホン酸 4 - クロロ - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - イルメチルエステル

中間体 3 4 ( 2 0 0 m g , 0 . 4 7 m m o l ) の無水 C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 1 0 m L ) 中溶液に、N<sub>2</sub> 下 0 ° にて、E t<sub>3</sub> N ( 0 . 2 6 m L , 4 当量 ) および M s C l ( 7 3 μ l , 2 当量 ) を加えた。反応混合物を r . t . に温め、1 8 時間攪拌した。次いで、水で希釈し、生成物を C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 3 x 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , c H e x / E t O A c 6 : 4 ) により精製して標題化合物を透明油状物として得た ( 2 0 3 m g , 0 . 4 m m o l , 8 6 % ) 。

NMR ( <sup>1</sup>H , DMSO ) : 8.3 8.14 ( m , 2H ) , 7.95-7.8 ( d + d , 1H ) , 4.56-4.20 ( 2H ) , 3.9-3.4 ( m , 3H ) , 3.25 ( s , 3H ) , 2.11 ( s , 3H ) , 2.2-1.9 ( m , 2H )

MS ( m / z ) : 504 [ M H ]<sup>+</sup>

【 0 1 3 3 】

中間体 3 6

{ 4 - クロロ - 2 - メチル - 7 - ( 2 , 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - イル } - アセトアルデヒド

中間体 3 1 ( 0 . 6 g , 0 . 8 8 6 m m o l ) の無水 D M F ( 1 5 m L ) 中溶液に、N<sub>2</sub> 下 r . t . にて、E t<sub>3</sub> N · 3 H F ( 1 . 2 2 m L , 8 . 4 当量 ) を加えた。反応混合物を r . t . で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、生成物を E t<sub>2</sub> O ( 3 x 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , c H e x / E t O A c 8 : 2 ) により精製して、アルコール中間体 ( 3 4 6 m g , 8 9 % ) を得、それを無水 C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 1 5 m L ) 中に溶解し、0 ° に冷却した。

E t<sub>3</sub> N ( 0 . 4 4 m L , 4 当量 ) および M s C l ( 0 . 1 2 2 m L , 2 当量 ) を加え、反応混合物を r . t . に温め、1 8 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、生成物を C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 3 x 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥し、固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , c H e x / E t O A c 8 : 2 ) により精製して、環状ピロリジン中間体 ( 2 7 6 m g , 8 3 % ) を得た。該中間体をアセトン / H<sub>2</sub> O の 8 : 1 混合液 ( 1 8 m L ) 中に溶解し、N - メチル - モルホリン - N - オキシド ( 2 3 0 m g , 2 当量 ) および O s O<sub>4</sub> ( 4 0 3 μ l , 0 . 1 当量 ) を加えた。反応混合物を r . t . で 6 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、N a<sub>2</sub> S O<sub>3</sub> の飽和溶液を加えた。生成物を E t O A c ( 3 x 2 0 m L ) で抽

10

20

30

40

50

出し、合わせた有機抽出物を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物を $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ の9:1混合液(15 mL)中に溶解し、 $\text{NaIO}_4$ (210 mg, 1.5当量)を加えた。反応混合物をr.t.で18時間攪拌し、次いで、水で希釈し、生成物を $\text{EtOAc}$ (3×20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させて、標題化合物を透明油状物として得た(250 mg, 0.59 mmol, 90%)。

NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.86 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.4 (s, 3H)

MS (m/z): 424[MH]<sup>+</sup>

【0134】

中間体37

メタンスルホン酸2- {4-クロロ-2-メチル-7-(2,4-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル} - エチルエステル

中間体36(250 mg, 0.59 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ の9:1混合液(15 mL)中溶液に、 $\text{N}_2$ 下0にて、 $\text{NaBH}_4$ (44 mg, 2当量)を加えた。反応混合物を0で30分間攪拌した。pH7に達するまで、濃 $\text{HCl}$ を加えた。次いで、反応混合物を水で希釈し、生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3×20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させて、白色固体(アルコール中間体, 231 mg, 0.54 mmol, 93%)を得、それを無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15 mL)中に溶解した。反応混合物を0に冷却し、次いで、 $\text{Et}_3\text{N}$ (302  $\mu\text{l}$ , 4当量)および $\text{MsCl}$ (85  $\mu\text{l}$ , 2当量)を加えた。反応混合物をr.t.で18時間攪拌し、次いで、水で希釈し、生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3×20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル,  $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  6:4)により精製して、標題化合物を透明油状物として得た(252 mg, 0.50 mmol, 93%)。

NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.05 (bs, 1H), 7.94 (bd, 1H), 7.53 (bd, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.07 (t, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (m, 1H)

MS (m/z): 504[MH]<sup>+</sup>

【0135】

中間体38および39

(S)-2-アセトキシ-プロピオン酸4-クロロ-2-メチル-8-(2,4-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(S)-イルメチルエステルおよび(S)-2-アセトキシ-プロピオン酸4-クロロ-2-メチル-8-(2,4-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5(R)-イルメチルエステル

中間体34(320 mg, 0.753 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7 mL)中溶液に、 $\text{N}_2$ 下0にて、 $\text{DMAP}$ (230 mg, 2.5当量)、 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.73 mL, 7当量)および(S)-2-アセトキシプロピオニルクロリド(0.61 mL, 6.4当量)を加えた。反応混合物を0で30分間攪拌し、r.t.に温め、 $\text{NaHCO}_3$ の飽和溶液で希釈した。生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3×30 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル,  $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  8:2)により精製した。2つのジアステレオ異性体を分取キラル $\text{hpIc}$ により分離した: 中間体38(97 mg, 0.18 mmol, d.e. = 97%)および中間体39(89.7 mg, 0.17 mmol, d.e. > 99%)が白色固体として得られた。

NMR ( $^1\text{H}$ , アセトン):

10

20

30

40

50

中間体 38 : 8.22-8.13 (m, 2H), 7.96-7.8 (d+d, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.56-4.34 (m, 2H), 4.07-3.54 (m, 3H), 2.34-2.05 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.48 (d+d, 3H)

中間体 39 : 8.22-8.14 (m, 2H), 7.96-7.81 (d+d, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.5-4.3 (m, 2H), 4.1-3.54 (m, 3H), 2.7 (s, 3H), 2.3-2.0 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.47 (d, 3H)

MS (m/z): 540[MH]<sup>+</sup>

【 0 1 3 6 】

H P L C :

分取 :

プレ - カラム / ガードカラム : Filter Rhodyne 10  
 カラムタイプ : Daicel CHIRALPAK AD  
 カラム長 [ c m ] : 25  
 内径 [ m m ] : 2  
 インジェクション容量 [ μ l ] : 500  
 移動相 : n-ヘキサン - IPA 90/10 v/v  
 流速 [ m L / 分 ] : 6.5  
 検出器タイプ : DAD  
 波長 [ n m ] : 225, 292  
 中間体 38 : 21.8, r.t. (分)  
 中間体 39 : 26.5, r.t. (分) 20

分析 :

プレ - カラム / ガードカラム : Filter Rhodyne  
 カラムタイプ : CHIRALPAK AD  
 カラム長 [ c m ] : 25  
 内径 [ m m ] : 4.6  
 粒径 [ μ m ] : 5  
 カラム温度 [ ] : r.t.  
 オートサンプラー温度 [ ] : r.t.  
 インジェクション容量 [ μ l ] : 20  
 移動相 : n-ヘキサン / イソプロピルアルコール 90/10 v/v 30  
 流速 [ m L / 分 ] : 1.0  
 検出器タイプ : DAD  
 波長 [ n m ] : 225  
 中間体 38 : 6.88, r.t. (分)

プレ - カラム / ガードカラム : Filter Rhodyne  
 カラムタイプ : CHIRALPAK AD  
 カラム長 [ c m ] : 25  
 内径 [ m m ] : 4.6  
 カラム温度 [ ] : r.t.  
 オートサンプラー温度 [ ] : r.t. 40  
 移動相 : n-ヘキサン / 2-プロパノール 90/10 v/v  
 流速 [ m L / 分 ] : 1.0  
 検出器タイプ : DAD  
 波長 [ n m ] : 220-350  
 中間体 39 : 8.29, r.t. (分)

【 0 1 3 7 】

中間体 40

{ 4 - クロロ - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( S ) - イル } - メタノール

中間体 38 (90 mg, 0.167 mmol) の THF / H<sub>2</sub>O の 4 : 1 混合液 (5 mL) 中溶液に、0 にて LiOH (14 mg, 2 当量) を加え、反応混合物を 50 分間攪拌した。ついで、水で希釈し、生成物を Et<sub>2</sub>O (2 x 10 mL) および EtOAc (1 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, cHex / AcOEt 6 : 4) により精製して、標題化合物を透明油状物として得た (65 mg, 0.15 mmol, 92%, e.e. = 97%)。

NMR (<sup>1</sup>H, DMSO): 8.3-8.1 (m, 2H), 7.88-7.81 (d+d, 1H), 5.00 (broad, 1H), 3.9-3.6 (m, 2H), 3.7-3.3 (m, 2H), 3.2-3.1 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00-1.8 (m, 1H)

MS (m/z): 426[MH]<sup>+</sup>

【0138】

HPLC:

分析

プレ - カラム / ガードカラム: Filter Rhodyne

カラムタイプ: Daicel CHIRALPAK AD

カラム長 [cm]: 25

内径 [mm]: 0.46

カラム温度 [ ]: r.t.

オートサンプラー温度 [ ]: r.t.

インジェクション容量 [μl]: 20

移動相: n-ヘキサン / IPA / EtOH

工程 1: Time-Reserv.A-ReservB: 95/3.5/1.5

流速 [mL / 分]: 1.0

検出器タイプ: DAD

波長 [nm]: 225

中間体 40: 10.28, r.t. (分)

【0139】

中間体 41

メタンスルホン酸 4 - クロロ - 2 - メチル - 8 - (2, 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 5 (S) - イルメチルエステル

中間体 40 (62 mg, 0.145 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 中溶液に、N<sub>2</sub> 下 0 にて、Et<sub>3</sub>N (80 μl, 4 当量) および MsCl (23 μl, 2 当量) を加えた。反応混合物を r.t. にし、1 時間攪拌し、次いで水で希釈した。生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, cHex / EtOAc 6 : 4) により精製して、標題化合物を透明油状物として得た (67 mg, 0.13 mmol, 92%, e.e. = 95%)。

NMR (<sup>1</sup>H, DMSO): 8.3-8.14 (m, 2H), 7.94-7.83 (d, 1H), 4.55-4.20 (2H), 3.94-3.4 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.25-1.94 (m, 2H)

MS (m/z): 504[MH]<sup>+</sup>

【0140】

HPLC:

分析

プレ - カラム / ガードカラム: Filter Rhodyne

カラムタイプ: CHIRALPAK AD

カラム長 [cm]: 25

内径 [mm]: 4.6

粒径 [μm]: 5

カラム温度 [ ] : r.t.  
 オートサンプラー温度 [ ] : r.t.  
 インジェクション容量 [  $\mu$  l ] : 20  
 移動相 : n-ヘキサン/EtOH/IPA 73.5/1.5/25 v/v  
 流速 [ mL / 分 ] : 1.0  
 検出器タイプ : DAD  
 波長 [ nm ] : 225  
 中間体 4 1 : 6.52, r.t. (分)

【 0 1 4 1 】

中間体 4 2

10

{ 4 - クロロ - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( R ) - イル } - メタノール

中間体 3 9 ( 8 3 m g , 0 . 1 5 4 m m o l ) の T H F / H <sub>2</sub> O の 4 : 1 混合液 ( 5 m L ) 中溶液に、L i O H ( 1 4 m g , 2 当量 ) を加え、反応混合物を 2 0 分間攪拌した。次いで、水で希釈し、生成物を E t <sub>2</sub> O ( 2 x 1 0 m L ) および E t O A c ( 1 x 1 0 m L ) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , c H e x / E t O A c 7 : 3 ) により精製して、標題化合物を透明油状物として得た ( 6 1 m g , 0 . 1 4 m m o l , 9 3 % , e . e . > 9 9 % ) 。

20

NMR ( <sup>1</sup>H, DMSO ) : 8.26-8.12 ( m , 2H ) , 7.9-7.8 ( d , 1H ) , 5.08-4.98 ( t , 1H ) , 3.9-3.6 ( m , 2H ) , 3.7-3.3 ( m , 2H ) , 3.24-3.1 ( m , 1H ) , 2.3 ( m , 1H ) , 2.09 ( s , 3H ) , 2.00-1.8 ( m , 1H )

MS ( m/z ) : 426 [ MH ] <sup>+</sup>

【 0 1 4 2 】

H P L C :

分析

プレ - カラム / ガードカラム : Filter Rhodyne  
 カラムタイプ : CHIRALPAK AD  
 カラム長 [ c m ] : 15  
 内径 [ m m ] : 4.6  
 インジェクション容量 [  $\mu$  l ] : 10  
 移動相 : n-ヘキサン/エタノール/IPA  
 工程 1 : Time-Reserv.A-Reserv.B:95/1.5/3.5 v/v  
 流速 [ mL / 分 ] : 1.0  
 検出器タイプ : DAD  
 波長 [ nm ] : 225  
 中間体 4 2 : 9.417, r.t. (分)

30

【 0 1 4 3 】

中間体 4 3

40

メタンスルホン酸 4 - クロロ - 2 - メチル - 8 - ( 2 , 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 ( R ) - イルメチルエステル

中間体 4 2 ( 5 8 m g , 0 . 1 3 6 m m o l ) の無水 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 5 m L ) 中溶液に、N <sub>2</sub> 下 0 にて、E t <sub>3</sub> N ( 7 6  $\mu$  l , 4 当量 ) および M s C l ( 2 1  $\mu$  l , 2 当量 ) を加えた。反応混合物を r . t . にし、1 時間攪拌し、次いで水で希釈した。生成物を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 3 x 2 0 m L ) で抽出し、合わせた有機抽出物をラインで洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , c H e x / E t O A c 7 : 3 ) により精製して、標題化合物を透明油状物として得た ( 5 7 . 6 m g , 0 . 1 1 m m o l , 8 5 % , e . e . > 9 9 % )

50

。 NMR ( $^1\text{H}$ , DMSO): 8.3-8.14 (m, 2H), 7.95-7.8 (d, 1H), 4.56-4.20 (2H), 3.9-3.4 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.2-1.9 (m, 2H)

MS (m/z): 504[MH] $^+$

【0144】

HPLC:

分析

プレ - カラム / ガードカラム: Filter Rhodyne

カラムタイプ: CHIRALPAK AD

カラム長 [cm]: 25

内径 [mm]: 4.6

粒径 [ $\mu\text{m}$ ]: 3

インジェクション容量 [ $\mu\text{l}$ ]: 10

移動相: n-ヘキサン / エタノール / IPA

工程 1: Time-Reserv.A-Reserv.B: 75/1.5/23.5 v/v

流速 [mL / 分]: 1.0

検出器タイプ: DAD

波長 [nm]: 225

中間体 4 3: 4.703, r.t. (分)

【0145】

中間体 4 4

3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ニトロメチル - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸メチルエステル

中間体 2 3 (26 mg, 0.087 mmol) の  $\text{Et}_2\text{O}$  / THF の無水混合液 (0.5 mL / 0.1 mL) 中溶液に、ニトロメタン (0.005 mL, 1.1 当量) および Amberlyst A 21 (弱塩基性樹脂: 260 mg) を加えた。r.t. にて攪拌せずに、溶媒をゆっくりと蒸発させた。2.5 時間後、乾燥樹脂を  $\text{Et}_2\text{O}$  で希釈し、デカン トした。さらに、 $\text{Et}_2\text{O}$  (7x) でリンスし、合わせた有機フラクションを蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル,  $\text{CHex} / \text{EtOAc}$ , 9:1) により精製して、標題化合物を透明油状物として得た (25 mg, 80%)。

NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.72 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.07 (bm, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 2.08 (bm, 1H), 1.85 (bm, 3H).

MS (m/z): 359 [MH] $^+$  (2 Cl).

【0146】

中間体 4 5

8 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - ニトロメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キナゾリン - 4 - オール

ナトリウム (21 mg, 3.1 当量) を  $\text{N}_2$  下で、無水  $\text{MeOH}$  (1.5 mL) に滴下した。金属ナトリウムの消費後、塩酸アセトアミジン (96 mg, 3.3 当量) を加えた。10 分攪拌後、沈殿した  $\text{NaCl}$  をろ過し、無水  $\text{MeOH}$  (2 mL) で洗浄した。該遊離セトアミジンの溶液を中間体 4 4 (106 mg, 0.294 mmol) に加え、反応物を r.t. で 18 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル,  $\text{EtOAc} / \text{CHex}$  8:2) により精製して、標題化合物を透明油状物として得た (81 mg, 75%)。

MS (m/z): 368 [MH] $^+$  (2 Cl)

【0147】

中間体 4 6

4 - クロロ - 8 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 5 - ニトロメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キナゾリン

中間体 45 (73 mg, 0.198 mmol) の  $\text{POCl}_3$  (2 mL) 中溶液を 2.5 時間熱還流した。 $\text{POCl}_3$  を蒸発させ、残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中に溶解した。有機相を濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  で洗浄し、該相を分離し、水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和水性  $\text{NaCl}$  で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗標題化合物をそのまま次工程に用いた (68 mg, 89%)。

MS (m/z): 386  $[\text{MH}]^+$  (3 Cl).

【0148】

中間体 47

4 - クロロ - 8 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キナゾリン - 5 - カルバルデヒド

中間体 46 (64 mg, 0.166 mmol) の無水  $\text{MeOH}$  (1 mL) 中攪拌溶液に、 $\text{N}_2$  下 -10 °C にて、メタノール性  $\text{KOH}$  (0.1 M, 2.3 mL) を滴下した。-10 °C で 15 分間攪拌後、 $\text{KMnO}_4$  (18 mg, 0.7 当量) および  $\text{MgSO}_4$  (20 mg, 1 当量) の  $\text{H}_2\text{O}$  (2.5 mL) 中溶液を滴下した (反応温度は 0 °C 以下に維持した)。反応混合物を 0 °C で 24 時間攪拌した。次いで、セライトでろ過し、セライトケーキを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した。溶媒を蒸発させ、水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。得られた粗油状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル,  $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  9:1 / 8:2) により精製した。標題化合物をジアステレオマーの 65:35 混合物として得た (27 mg, 46%, 透明油状物)。

MS (m/z): 355  $[\text{MH}]^+$  (3 Cl)

【0149】

実施例 1

構造式 (I - 1) の代表的化合物の合成

5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 7 - メチル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザ - アセナフチレン (I - 1 - 1)

中間体 19 (14 mg) の純粋な 3 - ベンチルアミン (60  $\mu\text{l}$ ) 中溶液を 120 °C で 8 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水で希釈し、 $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させ、粗薄黄色油状物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル,  $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  8:2) により精製して、標題化合物を薄黄色油状物として得た (5.9 mg)。

【0150】

5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (2 - エチル - ブチル) - 7 - メチル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5, 5a, 8b - オクタヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザ - アセナフチレン (I - 1 - 2)

中間体 19 (10.0 mg) の純粋な 2 - エチル - n - ブチルアミン (100  $\mu\text{l}$ ) 中溶液を密閉したバイアル中、120 °C で 7 時間攪拌した。次いで、反応混合物を r.t. に冷却し、直接、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル,  $\text{トルエン}/\text{EtOAc}$  9:5) により精製して、標題化合物を薄黄色油状物として得た (1.9 mg)。

【0151】

5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (2 - メトキシ - 1 - メトキシメチル - エチル) - 7 - メチル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5, 5a, 8b - オクタヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザ - アセナフチレン (I - 1 - 3)

中間体 19 (16.5 mg) の純粋な 2 - メトキシ - 1 - (メトキシメチル) エチルアミン (52.6 mg) 中溶液を 150 °C (スクリュウキャップバイアル) で 4 時間攪拌した。次いで、反応混合物を r.t. に冷却し、直接、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル,  $\text{トルエン}/\text{EtOAc}$  6:4) により精製して、標題化合物を薄黄色油状物として得た (4.2 mg)。

10

20

30

40

50

## 【0152】

7 - メチル - 1 - ( 1 - プロピルブチル ) - 5 - ( 2 , 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザ - アセナフチレン ( I - 1 - 4 )

中間体 35 ( 135 mg , 0.27 mmol ) および 4 - アミノヘプタン ( 0.5 mL , 12 当量 ) を 130 ( スクリューキャップバイアル ) で 3 時間加熱した。次いで、反応混合物を r.t. に冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , cHex / EtOAc 9 : 1 ) により精製して、標題化合物を黄色固体として得た ( 29.4 mg , 0.06 mmol , 23% )。

## 【0153】

エナンチオマー分割

第一エナンチオマー

7 - メチル - 1 - ( 1 - プロピルブチル ) - 5 - ( 2 , 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 1 , 2 , 2 a ( S ) , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザ - アセナフチレン

中間体 41 ( 60 mg , 0.119 mmol ) および 4 - アミノヘプタン ( 178 μl , 10 当量 ) を 130 ( スクリューキャップバイアル ) で 3 時間加熱した。反応混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , cHex / EtOAc 95 : 5 ) により精製して、標題化合物を透明油状物として得た ( 19.4 mg , 0.04 mmol , 33% , e.e. = 95% )。

HPLC :

分析

カラムタイプ: CHIRALPAK OD  
 カラム長 [ cm ] : 25  
 内径 [ mm ] : 4.6  
 カラム温度 [ ] : 35  
 インジェクション容量 [ μl ] : 10  
 移動相: CO<sub>2</sub>/EtOH (0.15% lpa) 85/15  
 流速 [ mL / 分 ] : 2.5  
 検出器タイプ: UV  
 波長 [ nm ] : 225  
 カラム圧 [ bar ] : 150  
 標題化合物: 2.55, r.t. (分)

<sup>1</sup>H - NMR および MS データは、化合物 I - 1 - 4 について下記の表 1 において報告するのと同様である。

## 【0154】

第二エナンチオマー

7 - メチル - 1 - ( 1 - プロピルブチル ) - 5 - ( 2 , 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 1 , 2 , 2 a ( R ) , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザ - アセナフチレン

中間体 43 ( 55 mg , 0.109 mmol ) および 4 - アミノヘプタン ( 163 μl , 10 当量 ) を 130 ( スクリューキャップバイアル ) で 3 時間加熱した。反応混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , cHex / EtOAc 95 : 5 ) により精製して、標題化合物を透明油状物として得た ( 25.7 mg , 0.053 mmol , 49% , e.e. > 99% )。

HPLC :

分析

カラムタイプ: CHIRALPAK OD  
 カラム長 [ cm ] : 25  
 内径 [ mm ] : 4.6

10

20

30

40

50

カラム温度 [ ] : 35  
 インジェクション容量 [  $\mu$  l ] : 10  
 移動相 : CO<sub>2</sub>/EtOH (0.15% lpa) 85/15  
 流速 [ mL / 分 ] : 2.5  
 検出器タイプ : UV  
 波長 [ nm ] : 225  
 カラム圧 [ bar ] : 150  
 標題化合物 : 2.12, r.t. (分)

<sup>1</sup>H-NMRおよびMSデータは、化合物 I - 1 - 4 について下記の表 1 において報告するのと同様である。

10

## 【0155】

5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メチル - 1 - ( 1 - プロピルブチル ) - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザ - アセナフチレン ( I - 1 - 5 )

中間体 19 ( 20 mg , 0.046 mmol ) の 4 - アミノヘプタン ( 100  $\mu$  L ) 中溶液を 130 ( スクリューキャップバイアル ) で 18 時間加熱した。アミンを蒸発させ、残渣を直接、フラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , トルエン / EtOAc , 9 : 1 8 : 2 ) により精製して、標題化合物を透明油状物として得た ( 7 mg , 0.017 mmol , 36% ) 。

20

## 【0156】

エナンチオマー分割第一エナンチオマー

5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メチル - 1 - ( 1 - プロピルブチル ) - 1 , 2 , 2 a - ( S ) , 3 , 4 , 5 , 5 a , 8 b - オクタヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザ - アセナフチレン

中間体 47 ( 120 mg , 0.276 mmol ) および 4 - アミノヘプタン ( 0.412 mL , 10 当量 ) を 130 ( スクリューキャップバイアル ) で 18 時間攪拌した。次いで、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 mL ) で希釈し、溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , cHex / EtOAc 9.5 : 0.5 ) により精製して、標題化合物を透明油状物として得た ( 62 mg , 53% , ee% > 99% ) 。

30

HPLC :分析 :

プレ - カラム / ガードカラム : Rheodyne filter

カラムタイプ : CHIRALPAK AD

カラム長 ( cm ) : 25

内径 ( mm ) : 4.6

粒径 (  $\mu$  m ) : 5

カラム温度 ( ) : r.t.

オートサンプラー温度 ( ) : r.t.

インジェクション容量 (  $\mu$  L ) : 20

40

移動相 : n-ヘキサン / tert-ブタノール 90/10 a/a

流速 ( mL / 分 ) : 1

検出器タイプ : DAD

波長 ( nm ) : 220-350

標題化合物 : 10.2 rt ( 分 )

<sup>1</sup>H-NMRおよびMSデータは、化合物 I - 1 - 5 について下記の表 1 において報告するのと同様である。

## 【0157】

第二エナンチオマー

5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メチル - 1 - ( 1 - プロピルブチル ) - 1 , 2

50

, 2 a - ( R ) , 3 , 4 , 5 , 5 a , 8 b - オクタヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザ  
- アセナフチレン

中間体 49 ( 130 mg , 0.298 mmol ) および 4 - アミノヘプタン ( 0.342 mL , 10 当量 ) を 130 ( スクリューキャップバイアル ) で 18 時間攪拌した。次いで、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 5 mL ) で希釈し、溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル ,  $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  9.5 : 0.5 ) により精製して、標題化合物を透明油状物として得た ( 74 mg , 59% , ee% = 90% ) 。

HPLC : 分析 :

プレ - カラム / ガードカラム :	Rheodyne filter	
カラムタイプ :	CHIRALPAK AD	10
カラム長 (cm) :	25	
内径 (mm) :	4.6	
粒径 (μm) :	5	
カラム温度 ( ) :	r.t.	
オートサンプラー温度 ( ) :	r.t.	
インジェクション容量 (μL) :	20	
移動相 :	n-ヘキサン / tert-ブタノール 90/10 a/a	
流速 (mL/分) :	1	
検出器タイプ :	DAD	
波長 (nm) :	220-350	20
標題化合物 :	7.5, rt (分) , 90%.	

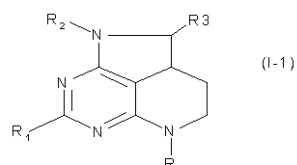
<sup>1</sup>H - NMR および MS データは、化合物 I - 1 - 5 について下記の表 1 において報告するのと同ーである。

【 0 1 5 8 】

全ての分析データを下記表 1 に示す。

【 表 1 - 1 】

表 1



化合物番号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	分析データ
1-1-1	2,4-ジクロロフェニル	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> , 55 °C): $\delta$ 7.46 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.63 (bm, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.00 (t, 3H), 0.82 (t, 3H). MS (m/z): 391 [MH] <sup>+</sup> , 2 Cl.
1-1-2	2,4-ジクロロフェニル	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 7.46 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.60 (m, 2H+1H), 3.40 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 4H), 0.94 (t, 6H). MS (m/z): 405 [MH] <sup>+</sup> .
1-1-3	2,4-ジクロロフェニル	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> , 55 °C): $\delta$ 7.43 (bs, 1H), 7.23 (bs, 2H), 4.30 (bm, 1H), 3.80 (bm, 1H), 3.59 (m, 5H), 3.40 (bm, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.26 (bs, 3H), 2.24 (bm, 1H), 1.75 (bm, 1H). MS (m/z): 423 [MH] <sup>+</sup> .

10

20

30

【表 1 - 2】

1-1-4	2,4-トリフルオロメチルフェニル	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 7.99 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.06-3.24 (bm, 5H), 2.23-2.2 (bm, 4H), 1.74-1.1 (bm, 10H), 0.97 (t, 3H), 0.91 (t, 3H). MS (m/z): 487 [MH] <sup>+</sup> .
1-1-5	2,4-ジクロロフェニル	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 7.46 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.67 (t, 1H), 3.64 (bm, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.20 (t, 1H), 2.27 (m, 4H), 1.55-1.10 (m, 8H), 0.95 (t, 3H), 0.88 (t, 3H). MS (m/z): 419 [MH] <sup>+</sup> 2Cl.

40

【0159】

実施例 2

50

構造式 ( 1 - 2 ) の代表的化合物の合成

9 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 1 - エチルプロピル ) - 2 - メチル - 5 , 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 4 H - 1 , 3 , 4 - トリアザフェナレン ( 異性体 1 )  
および 9 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 1 - エチルプロピル ) - 2 - メチル - 5 , 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 4 H - 1 , 3 , 4 - トリアザフェナレン ( 異性体 2 ) ( 2 - 1 - 1 )

中間体 25 ( 異性体 1 ) を無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 6 mL ) 中に溶解し、- 78 °C にて 20 分間、 $\text{O}_3$  ( 5 g / hr ) で処理した。ジメチルスルフィド ( 1 mL ) を加え、混合物を r . t . に温め、一晚攪拌した。次いで、反応混合物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗アルデヒド ( 106 mg ) を 2 つのジアステレオ異性体の 1 : 1 混合物として得、さらに精製することなく用いた。

上記で調製したアルデヒド ( 30 mg ) の無水  $\text{MeOH}$  ( 1 mL ) 中溶液に、1 - エチル - プロピルアミン ( 0 . 010 mL ) を加え、反応混合物を r . t . で 3 時間攪拌した。次いで、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$  の  $\text{THF}$  中 1 M 溶液 ( 0 . 162 mL ) を加え、混合物を r . t . で 65 時間攪拌した。 $\text{THF}$  中における 1 M  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  ( 0 . 080 mL ) の別のアリコートを加え、反応物を r . t . で 3 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水と  $\text{EtOAc}$  の間に分配した。水層を  $\text{EtOAc}$  ( 4 x 10 mL ) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン ( 2 x 10 mL ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{EtOAc}$  7 : 3 ) により精製して、標題化合物 ( 16 mg ) を 2 つのジアステレオ異性体の混合物として得た。

該 2 つのジアステレオ異性体を分取 TLC ( トルエン /  $\text{EtOAc}$  95 : 5 中における 1 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  ) により分離して、異性体 1 ( 5 . 4 mg ) および異性体 2 ( 5 . 6 mg ) を黄色油状物として得た。

【 0160 】

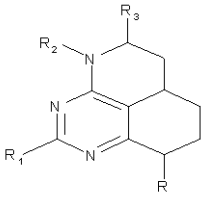
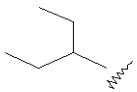
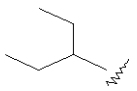
全分析データを下記の表 2 に示す。

【 表 2 】

10

20

表 2

<div style="text-align: center;">  </div>					
化合物番号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	分析データ
2-1-1	2,4-ジクロロフェニル	CH <sub>3</sub>		H	異性体 1 : NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ) : $\delta$ 7.31 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.01 (bs, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.41 (bs, 1H), 3.34 (bd, 1H), 3.17 (dt, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.37 (bs, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.67 (bd, 1H), 1.55 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 2H), 0.87 (t, 3H), 0.79 (t, 3H). MS (m/z) : 404 [M+H].
	2,4-ジクロロフェニル	CH <sub>3</sub>		H	異性体 2 : NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ) : $\delta$ 7.40 (bs, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.03 (bs, 1H), 5.00-4.50 (broad, 1H), 3.40 (bd, 1H), 3.22 (dt, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (bs, 3H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.75 (bd, 1H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.45 (dq, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.86 (t, 6H). MS (m/z) : 404 [M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

## 【0161】

## 実施例 3

構造式 (1-3) の代表的化合物の合成

5 - シクロプロピルメチル - 1 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メチル - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザ - アセナフチレン ( 3 - 1 - 1 )

中間体 10 ( 20 mg ) の無水 CH<sub>3</sub> OH ( 1 mL ) 中溶液に、(アミノメチル)シクロプロパン ( 5  $\mu$  l , 1 当量 ) を加えた。反応物を r . t . で 90 分間攪拌し、次いで、NaBH<sub>3</sub>CN 1.0 M / THF ( 113  $\mu$  l ) を加えた。混合物を r . t . でさらに 18 時間攪拌し、H<sub>2</sub>O ( 10 mL ) でクエンチした。生成物を EtOAc ( 2 x 15 mL ) で抽出し、合わせた抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮乾固した。粗生成物のフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , cHex / EtOAc 9 : 1 ) により、標題化合物を無色油状物として得た ( 5 mg ) 。

40

## 【0162】

1 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( 2 - メトキシエチル ) - 7 - メチル - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザ - アセナフチレン ( 3 - 1 - 2 )

中間体 10 ( 16 mg ) の無水 THF ( 1 mL ) 中溶液に、2 - メトキシ - エチルアミン

50

(4  $\mu$ l)を加えた。反応物を r . t . で90分間攪拌し、次いで、NaBH<sub>3</sub>CN 1 . 0 M / THF (90  $\mu$ l)を加えた。混合物を r . t . でさらに18時間攪拌し、H<sub>2</sub>O (10 mL)でクエンチした。生成物を EtOAc (2 x 15 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮乾固した。粗生成物を無水THF (2 mL)中に溶解し、TEA (30  $\mu$ l)を加えた。反応混合物を10時間熱還流し、H<sub>2</sub>Oでクエンチした。生成物を EtOAc (2 x 10 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮乾固した。分取TLC精製 (3回溶出: 1: cHex 100%, 2: cHex / EtOAc 75:25, 3: cHex / EtOAc 50:50)後、標題化合物を明るいベージュ色の油状物として得た (2 mg, 12%)。

10

## 【0163】

1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (1 - エチルプロピル) - 7 - メチル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン (3 - 1 - 3)

中間体10 (20 mg)の無水THF (1 mL)中溶液に、1 - エチル - プロピルアミン (6.5  $\mu$ l)を加えた。反応混合物を r . t . で90分間攪拌し、次いで、NaBH<sub>3</sub>CN 1 . 0 M / THF (112  $\mu$ l)を加えた。混合物を r . t . でさらに18時間攪拌し、水 (10 mL)でクエンチした。生成物を EtOAc (2 x 10 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮乾固した。粗生成物を無水トルエン (2 mL)中に溶解し、18時間熱還流した。反応混合物をH<sub>2</sub>O (10 mL)で希釈し、EtOAc (3 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮乾固して、分取TLC精製 (cHex / EtOAc 75:25)後、標題化合物を無色油状物として得た (1.6 mg, 7%)。

20

## 【0164】

1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - エチルブチル) - 7 - メチル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン (3 - 1 - 4)

中間体10 (35.5 mg)の無水MeOH (2 mL)中溶液に、N<sub>2</sub>下 r . t . にて、2 - エチルブチルアミン (0.014 mL)を加えた。反応混合物を r . t . で90分間攪拌した。次いで、NaBH<sub>3</sub>CN (THF中における1N溶液, 0.2 mL)を r . t . で加え、反応混合物を70 で3時間加熱した。次いで、r . t . に冷却し、H<sub>2</sub>O (5 mL)を加えた。有機溶媒を減圧下で蒸発させ、水性懸濁液を EtOAc (3 x 5 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl (5 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, cHex 100% cHex / EtOAc 95:5)により精製して、標題化合物を黄色固体として得た (0.018 g)。

30

## 【0165】

1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 5 - (1 - プロピルブチル) - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン (3 - 1 - 5)

40

中間体30 (20 mg, 0.046 mmol)の4 - アミノヘプタン (100  $\mu$ L)中溶液を130 (スクリュウキャップバイアル)で6.5時間、次いで r . t . で18時間加熱した。アミンを蒸発させ、残渣を直接、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, cHex / EtOAc, 9:1)により精製して、標題化合物を透明油状物として得た (9 mg, 0.021 mmol, 47%)。

## 【0166】

7 - メチル - 5 - (1 - プロピルブチル) - 1 - (2, 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザアセナフチレン (3 - 1 - 6)

50

中間体 37 (230 mg, 0.457 mmol) および 4 - アミノヘプタン (0.68 mL, 10 当量) を 130 (スクリュウキャップバイアル) で 14 時間加熱した。反応混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル,  $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  95:5) により精製して、標題化合物を白色固体として得た (54 mg, 0.11 mmol, 24%)。

## 【0167】

5 - シクロプロピルメチル - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 4 - プロピル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザセナフチレン (3 - 1 - 7)

$\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (48 mg, 5 当量) の無水  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.8 mL) 中懸濁液に、 $\text{N}_2$  下 - 50 にて、 $\text{PrMgBr}$  1 M / THF (0.188 mL, 4 当量) をよく攪拌しながら滴下した。暗い黄色の混合物を - 50 で 45 分間攪拌し、次いで、- 78 に冷却した。 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.024 mL, 4 当量) を加え、反応混合物を - 78 で 20 分間攪拌した。中間体 28 (19 mg, 0.047 mmol) の無水 THF (0.5 mL) 中溶液を加え、反応温度を 3 時間かけて r.t. に上昇させた。4 時間の全反応時間後、濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  および飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の 1:1 混合液 (2 mL) を加え、混合物を 15 分間攪拌した。水および  $\text{EtOAc}$  を加え、相を分離し、水層を  $\text{EtOAc}$  (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル,  $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  9:1) により精製した。標題化合物を明るい黄色の油状物として得た (3 mg, 0.007 mmol, 15%)。

## 【0168】

4 - ブチル - 5 - シクロプロピルメチル - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザセナフチレン (3 - 1 - 8)

$\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (72 mg, 4.3 当量) の無水  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 mL) 中懸濁液に、 $\text{N}_2$  下 - 50 にて、 $n\text{-BuLi}$  1.6 M / ヘキサン (0.21 mL, 4.15 当量) をよく攪拌しながら滴下した。暗い茶色の混合物を - 50 で 40 分間攪拌し、次いで、- 78 °C で冷却し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.043 mL, 4.15 当量) を加えた。- 78 で 15 分間攪拌後、中間体 28 (33 mg, 0.081 mmol) の無水 THF (0.5 mL) 中溶液を加え、反応温度を 3 時間かけて r.t. に上昇させた。3.5 時間の全反応時間後、濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  および飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の 1:1 混合液 (1 mL) を加え、混合物を 15 分間攪拌した。次いで、水および  $\text{EtOAc}$  を加え、相を分離し、水層を  $\text{EtOAc}$  (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル,  $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  9:1) により精製した。標題化合物 (異性体 1:シン) を薄黄色油状物として得た (16 mg, 0.037 mmol, 46%)。小さい割合のアンチ異性体 2 も単離した。

## 【0169】

5 - シクロプロピルメチル - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 4 - プロポキシ - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 5, 6, 8 - テトラアザセナフチレン (3 - 1 - 9)

$\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$  (27 mg, 2 当量) の無水  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.2 mL) 中懸濁液に、 $\text{N}_2$  下 - 60 にて、プロピルマグネシウムプロミド (0.2 mL, 2 当量: Mg (27 mg, 1.1 mmol) および無水  $\text{Et}_2\text{O}$  中における臭化プロピル (1.5 mL) の  $\text{N}_2$  下、r.t. にて 1 時間の添加によって調製された) を加えた。黄色の不均一反応混合物をさらに 0.2 mL の無水  $\text{Et}_2\text{O}$  で希釈し、- 60 で 30 分間攪拌した。次いで、- 78 に冷却し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (17  $\mu\text{L}$ , 2 当量) を加えた。- 78 10 分後、中間体 28 (27 mg, 0.067 mmol) の無水 THF (0.4 mL) 中溶液を加え、反応混合物をゆっくりと r.t. まで温めた (4 時間)。次いで、濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  / 飽和

水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の 1 : 1 混合液で希釈し、r . t . で 10 分間攪拌した。次いで、水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 4 x 20 mL ) で抽出し、合わせた有機抽出物を  $\text{H}_2\text{O}$  ( 2 x 20 mL ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗化合物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , 9 : 1  $\text{cHex} / \text{EtOAc}$  ) により精製した。標題化合物を透明の油状物として得た ( 4 mg , 0 . 009 mmol , 14 % ) 。

【 0170 】

4 , 5 - ジブチル - 1 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メチル - 1 , 2 , 2 a , 3 , 4 , 5 - ヘキサヒドロ - 1 , 5 , 6 , 8 - テトラアザセナフチレン ( 3 - 1 - 10 ) - 50 に冷却した  $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$  ( 65 mg , 4 . 3 当量 ) の無水  $\text{Et}_2\text{O}$  ( 1 mL ) 中懸濁液に、 $\text{N}_2$  下、 $\text{BuLi}$  の 1 . 6 M 溶液 ( 0 . 184 mL , 0 . 295 mmol , 4 当量 ) をよく攪拌しながら滴下した。暗茶色混合物を - 50 ~ - 40 で 40 分間攪拌し、次いでそれを - 78 に冷却し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ( 0 . 037 mL , 4 当量 ) を加えた。 - 78 で 15 分間攪拌後、中間体 28 ( 30 mg , 0 . 074 mmol ) を加え、無水  $\text{THF}$  ( 0 . 5 mL ) に溶解し、反応温度を 3 時間かけて r . t . に上昇させた。3 . 5 時間の全反応時間後、 $\text{NH}_4\text{OH}$  および  $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和溶液の 1 : 1 混合液 ( 1 mL ) を加え、混合物を 15 分間攪拌した。次いで、水および  $\text{EtOAc}$  を加え、相を分離し、水層を  $\text{EtOAc}$  ( 3 x 10 mL ) で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物 ( 28 mg ) をフラッシュクロマトグラフィー (  $\text{cHex} / \text{EtOAc}$  9 : 1 ) により精製した。標題化合物を無色油状物として得た ( 12 mg , 0 . 028 mmol , 37 % ) 。

10

20

【 0171 】

全分析データを下記表 3 に示す。

【 表 3 - 1 】

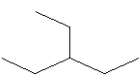
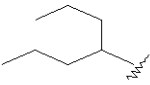
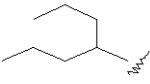
表 3					
<p style="text-align: center;">(I-3)</p>					
化合物番号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	分析データ
3-1-1	2,4-ジクロロフェニル	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.41 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.23 (t, 1H), 3.7 (dd, 1H), 3.55 (t, 1H), 3.54-3.44 (m, 3H), 3.25 (dd, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (m, 1 H), 1.66 (m, 1H), 1.00 (m, 1H ), 0.52 (m, 2H), 0.29 (m, 1H) . MS (m/z): 375 [MH] <sup>+</sup> , 2Cl.
3-1-2	2,4-ジクロロフェニル	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.41 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.23 (t, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.62-3.47 (m, 5H), 3.37 (s, 3H), 2.38 (s, 3 H), 2.21 (m, 1H), 1.64 (m, 1H ). MS (m/z): 379 [MH] <sup>+</sup> , 2Cl.
3-1-3	2,4-ジクロロフェニル	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.41 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.23 (t, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.62-3.47 (m, 5H), 3.37 (s, 3H), 2.38 (s, 3 H), 2.21 (m, 1H), 1.64 (m, 1H ). MS (m/z): 379 [MH] <sup>+</sup> , 2Cl.

10

20

30

【表 3 - 2】

3-1-4	2,4-ジ クロロ ーフェ ニル	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.56- 7.30 (m, 3H), 4.25 (t, 1H), 3.68-3.40 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.45-2.27 (m, 2H), 1.67 (m, 6H), 0.95 (m, 8H). MS (m/z): 405 [MH] <sup>+</sup> .
3-1-5	2,4-ジ クロロ ーフェ ニル	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.35 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.60-1.15 (m, 9H), 0.90 (m, 6H). MS (m/z): 419 [MH] <sup>+</sup> .
3-1-6	2,4-ト リフル オロー メチル フェニ ル	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.6-1.2 (m, 9H), 0.92 (m, 6H). MS (m/z): 487 [MH] <sup>+</sup> .

10

20

【表 3 - 3】

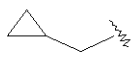
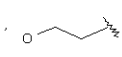
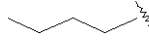
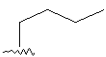
3-1-7	2,4-ジ クロロ -フェ ニル	CH <sub>3</sub>			NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.27-4.10 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 2H), 0 .95 (t, 3H), 0.85 (m, 1H), 0. 55-0.25 (m, 4H). MS (m/z): 417 [MH] <sup>+</sup> 2Cl.
3-1-8	2,4-ジ クロロ -フェ ニル	CH <sub>3</sub>			異性体 1 (syn): NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3 .06 (dd, 1H), 2.38 (s, 3H), 2 .32 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1. 74 (m, 1H), 1.62 (q, 1h), 1.45 -1.25 (m, 4H), 1.02 (m, 1H), 0.94 (t, 3H), 0.52 (m, 1H), 0 .44 (m, 1H), 0.38 (m, 1H), 0. 30 (m, 1H). MS (m/z): 431 [M+H] <sup>+</sup> (2 Cl).
3-1-8	2,4-ジ クロロ -フェ ニル	CH <sub>3</sub>			異性体 2 (anti): NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.43 (d 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 2. 99 (dd, 1H), 2.39 (s, 3H), 2. 24 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 7H) , 1.02 (m, 1H), 0.94 (t, 3H), 0.55 (m, 1H), 0.46 (m, 1H), 0.29 (m, 2H). MS (m/z): 431 [M+H] <sup>+</sup> 2Cl.

10

20

30

【表 3 - 4】

3-1-9	2,4-ジ クロロ フェ ニル	CH <sub>3</sub>			NMR ( <sup>1</sup> H, アセトン-d <sub>6</sub> ): δ 7.55 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.03 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.56 (m, 3H), 3.15 (dd, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.43 (td, 1H), 1.11 (m, 1H), 0.92 (t, 3H), 0.50-0.24 (m, 4H). MS (m/z): 433 [MH] <sup>+</sup> .
3-1-10	2,4-ジ クロロ フェ ニル	CH <sub>3</sub>			NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 5H), 0.95 (2t, 6H). MS (m/z): 433 [M+H] <sup>+</sup> (2 Cl).

10

20

## 【0172】

## 実施例 4

構造式(1-4)の代表的化合物の合成

5 - (2,4-ジクロロフェニル) - 1 - (1-エチルプロピル) - 7 - メチル - 1, 2, 2a, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロ - 1, 6, 8 - トリアザ - アセナフチレン (4-1-1)

中間体 47 (22 mg, 0.062 mmol) の無水 MeOH (1 mL) 中溶液に、N<sub>2</sub> 下 r.t. にて、1-エチルプロピルアミン (9 μL, 1.25 当量) を加え、反応混合物を r.t. で 1.25 時間攪拌した。次いで、NaBH<sub>3</sub>CN 1.0 M / THF (0.15 mL, 2.4 当量) を加え、反応混合物を r.t. で 2 時間、次いで -18 °C で 4 日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を EtOAc / H<sub>2</sub>O 間に分配した。相を分離し、水層を EtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和水性 NaCl (1 x 5 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。固体をろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, cHex / EtOAc 9 : 1) により精製した。標題化合物を透明油状物として得た (3 mg, 0.008 mmol, 12%)。

30

## 【0173】

全分析データを下記表 4 に示す。

## 【表 4】

40

表 4					
化合物番号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	分析データ
4-1-1	2,4-ジクロロフェニル	CH <sub>3</sub>		H	MS (m/z): 390 [MH] <sup>+</sup> (2 Cl).

10

## 【0174】

## 実施例 5

## CRF 結合活性

CRF 結合アフィニティーは、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞膜において発現させた組み換えヒト CRF 受容体から、CRF 1 および CRF 2 SPA のための各々 <sup>125</sup>I - oCRF および <sup>125</sup>I - Sauvagine を置換することのできる化合物の能力によって、イン・ビトロで測定された。膜調製物のために、コンフルエントな T フラスコ由来の CHO 細胞を 50 mL 遠心管中における SPA バッファー (HEPES / KOH 50 mM, EDTA 2 mM; MgCl<sub>2</sub> 10 mM, pH 7.4.) 中で収集し、Polyttron でホモジナイズし、遠心分離した (50'000 g、4 で 5 分間: JA20 ローターを備えた Beckman centrifuge)。ペレットを上記と同様に再懸濁し、ホモジナイズし、遠心分離した。

20

該 SPA 実験は、オプティプレート (Optiplate) 中において、100 μL の試薬混合物を 1 ウェルあたり 1 μL の化合物希釈 (100% DMSO 溶液) に添加することによって行われた。該アッセイ混合物は、SPA バッファー、WGA SPA ビーズ (2.5 mg/mL)、BSA (1 mg/mL) および膜 (各々、CRF 1 および CRF 2 につき、50 および 5 μg 蛋白質/mL) および 50 pM の放射性リガンドを混合することによって調製した。

30

プレートは室温で一晩 (> 18 時間) インキュベートし、WGA - SPA <sup>125</sup>I カウンティングプロトコルを用いて Packard Topcount を用いて読取った。

## 【0175】

## 実施例 6

## CRF 機能アッセイ

本発明の化合物は、その阻害効果の決定のための機能アッセイにおいて特徴付けられた。ヒト CRF - CHO 細胞を CRF で刺激し、cAMP の蓄積を測定することによって、受容体活性化を評価した。

40

コンフルエントな T フラスコ由来の CHO 細胞を、G418 を含まない培養培地で再懸濁し、96 ウェルプレート、25'000 c / ウェル、100 μL / ウェル中に分注し、一晩 インキュベートした。インキュベーション後、培地を 37 に温めた 100 μL の cAMP IBMX バッファー (1 mg/mL BSA および 1 mM IBMX を添加した、5 mM KCl, 5 mM NaHCO<sub>3</sub>, 154 mM NaCl, 5 mM HEPES, 2.3 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>; 1 g/L グルコース, pH 7.4) および ニート DMSO 中における 1 μL のアンタゴニスト希釈物で置き換えた。プレート インキュベーター中 CO<sub>2</sub> を用いずに、37 でさらに 10 分 インキュベーション後、ニート D

50

M S O 中における 1  $\mu$  L のアゴニスト希釈物を加えた。上記と同様に、プレートを 10 分間インキュベートし、次いで、Amersham RPA 538 キットを用いることにより、c A M P 細胞性含有量を測定した。

【0176】

限定するものではないが、特許および特許出願を含め、本明細書中に引用された全ての出版物は、あたかも夫々個々の出版物が明確および個々に出典明示により完全に示されたかのごとく本明細書の一部とされることを示されたかのごとく、出典明示により、本明細書の一部とされる。

本発明は、本明細書に上記した特定および好ましい群の全ての組み合わせをカバーすると理解されるべきである。

記載および請求の範囲が一部を形成する本出願は、いずれか後の出願に関して優先権の基礎として使用できる。かかる後の出願の請求の範囲は、本明細書に記載される特徴のいずれかの特徴または組み合わせに向けられことができる。それらは、生産物、組成物、製法または使用クレームの形態をとることができ、実施例により、限定せずに、上記の請求の範囲を包含することができる。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
7 November 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/087573 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/4353, 31/437, 31/4375, 31/519, C07D 471/06, 471/16, 487/06, A61P 29/00

2, I-37100 Verona (IT), ST-DENIS, Yves [CA/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT).

(21) International Application Number: PCT/GB02/01981

(74) Agent: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (C8025.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(22) International Filing Date: 30 April 2002 (30.04.2002)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
0110579.0 30 April 2001 (30.04.2001) GB  
0110566.7 30 April 2001 (30.04.2001) GB  
0117423.4 17 July 2001 (17.07.2001) GB  
0203203.5 11 February 2002 (11.02.2002) GB

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BH, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED (GB/GB); Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

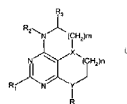
(72) Inventors; and

Published:  
with international search report

(75) Inventors/Applicants (for US only): DI FABIO, Romano [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT), MICHELLI, Fabrizio [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT), PASQUARELLO, Alessandra [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CRF RECEPTOR ANTAGONISTS



WO 02/087573 A1

(57) Abstract: The present invention relates to tricyclic pyrimidines compounds of formula (I) including stereoisomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof wherein R is aryl or heteroaryl, wherein each of the above groups R may be substituted by 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R<sub>4</sub>; R<sub>1</sub> is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, NH<sub>2</sub>, halogen or cyano; R<sub>2</sub> is hydrogen or C(H)<sub>3</sub>(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ZR<sub>6</sub>; R<sub>3</sub> is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or [C(H)R<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>ZR<sub>6</sub>; R<sub>4</sub> is C3-C7 cycloalkyl, which may contain one or more double bonds; aryl; or a 5-6 membered heterocycle; wherein each of the above groups R<sub>4</sub> may be substituted by one or more groups selected from: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, and cyano; R<sub>5</sub> is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ZR<sub>6</sub>; R<sub>6</sub> is C1-C6 alkyl, which may be substituted by one or more groups selected from halogen, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R<sub>4</sub>; Y and X are independently carbon or nitrogen; m and n are independently 0 or 1; p is 0 or an integer from 1 to 4; q is 1 or 2; Z is a bond, O, NH or S; *in situ* processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the treatment of conditions mediated by corticotropin-releasing factor (CRF).

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

1

## CRF RECEPTOR ANTAGONISTS

The present invention relates to tricyclic derivatives, to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in therapy.

5

The first corticotropin-releasing factor (CRF) was isolated from ovine hypothalamus and identified as a 41-amino acid peptide (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981).

CRF has been found to produce profound alterations in endocrine, nervous and immune system function. CRF is believed to be the major physiological regulator of the basal and stress-release of adrenocorticotrophic hormone ("ACTH"), Bendorphin, and other proopiomelanocortin ("POMC")-derived peptides from the anterior pituitary (Vale et al., Science 213: 1394-1397, 1981).

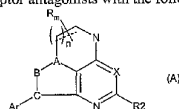
In addition to its role in stimulating the production of ACTH and POMC, CRF appears to be one of the pivotal central nervous system neurotransmitters and plays a crucial role in integrating the body's overall response to stress.

Administration of CRF directly to the brain elicits behavioral, physiological, and endocrine responses identical to those observed for an animal exposed to a stressful environment.

Accordingly, clinical data suggests that CRF receptor antagonists may be useful in the treatment of the neuropsychiatric disorders manifesting hypersecretion of CRF, and, in particular, may represent novel antidepressant and/or anxiolytic drugs.

The first CRF receptor antagonists were peptides (see, e. g., Rivier et al., U. S. Patent No. 4,605,642; Rivier et al., Science 224: 889, 1984). While these peptides established that CRF receptor antagonists can attenuate the pharmacological responses to CRF, peptide CRF receptor antagonists suffer from the usual drawbacks of peptide therapeutics including lack of stability and limited oral activity. More recently, small molecule CRF receptor antagonists have been reported.

WO 00/27846 discloses CRF receptor antagonists with the following general formula (A)



with the proviso that at least one of A, B and C is nitrogen, A, B and C are not all nitrogen and either A-B or B-C is a double bond. A, B and C may be nitrogen or carbon.

Due to the physiological significance of CRF, the development of biologically-active small molecules having significant CRF receptor binding activity and which are capable of antagonizing the CRF receptor remains a desirable goal. Such CRF receptor antagonists would be useful in the treatment of endocrine, psychiatric and neurologic conditions or illnesses, including stress-related disorders in general.

40

WO 02/087573

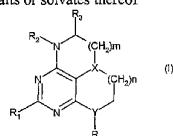
PCT/GB02/01981

2

While significant strides have been made toward achieving CRF regulation through administration of CRF receptor antagonists, there remains a need in the art for effective small molecule CRF receptor antagonists. There is also a need for pharmaceutical compositions containing such CRF receptor antagonists, as well as methods relating to the use thereof to treat, for example, stress-related disorders. The present invention fulfills these needs, and provides other related advantages.

In particular the invention relates to novel compounds which are potent and specific antagonists of corticotropin-releasing factor (CRF) receptors.

The present invention provides compounds of formula (I) including stereoisomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof



wherein

- 15 R is aryl or heteroaryl, wherein each of the above groups R may be substituted by 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of:  
halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R<sub>4</sub>;
- 20 R<sub>1</sub> is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, NH<sub>2</sub>, halogen or cyano;
- R<sub>2</sub> is hydrogen or C(H)<sub>q</sub>(R<sub>3</sub>)<sub>q</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>ZR<sub>6</sub>;
- R<sub>3</sub> is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or [CH(R<sub>4</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>]<sub>n</sub>ZR<sub>6</sub>;
- 25 R<sub>4</sub> is C3-C7 cycloalkyl, which may contain one or more double bonds; aryl; or a 5-6 membered heterocycle;
- wherein each of the above groups R<sub>4</sub> may be substituted by one or more groups selected from: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, and cyano;
- 30 R<sub>5</sub> is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>ZR<sub>6</sub>;
- R<sub>6</sub> is C1-C6 alkyl, which may be substituted by one or more groups selected from halogen, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R<sub>4</sub>;
- 35 Y and X are independently carbon or nitrogen;
- m and n are independently 0 or 1;
- p is 0 or an integer from 1 to 4;
- q is 1 or 2;

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

3

Z is a bond, O, NH or S.

5 Acid addition salts of the free base amino compounds of the present invention may be prepared by methods well known in the art, and may be formed from organic and inorganic acids. Suitable organic acids include maleic, malic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, methanesulfonic, p-toluenesulfonic, acetic, oxalic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, mandelic, cinnamic, aspartic, stearic, palmitic, glycolic, glutamic, and benzenesulfonic acids. Suitable inorganic acids include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, and nitric acids. Thus, the term "pharmaceutically acceptable salt" of structure (I) is intended to encompass any and all acceptable salt forms.

The solvates may, for example, be hydrates.

15 References hereinafter to a compound according to the invention include both compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable acid addition salts together with pharmaceutically acceptable solvates.

20 In addition, prodrugs are also included within the context of this invention. Prodrugs are any covalently bonded carriers that release a compound of structure (I) in vivo when such prodrug is administered to a patient. Prodrugs are generally prepared by modifying functional groups in a way such that the modification is cleaved, either by routine manipulation or in vivo, yielding the parent compound. Prodrugs include, for example, compounds of this invention wherein hydroxy, amine or sulfhydryl groups are bonded to any group that, when administered to a patient, cleaves to form the hydroxy, amine or sulfhydryl groups. Thus, representative examples of prodrugs include (but are not limited to) acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol, sulfhydryl and amine functional groups of the compounds of structure (I). Further, in the case of a carboxylic acid (-COOH), esters may be employed, such as methyl esters, ethyl esters, and the like.

30 With regard to stereoisomers, the compounds of structure (I) may have chiral centers and may occur as racemates, racemic mixtures and as individual enantiomers or diastereomers. All such isomeric forms are included within the present invention, including mixtures thereof. Furthermore, some of the crystalline forms of the compounds of structure (I) may exist as polymorphs, which are included in the present invention.

35 The term C1-C6 alkyl as used herein as a group or a part of the group refers to a straight or branched alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms; examples of such groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert butyl, pentyl or hexyl.

40 The term C3-C7 cycloalkyl group means a non aromatic monocyclic hydrocarbon ring of 3 to 7 carbon atom such as, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl; while unsaturated cycloalkyls include cyclopentenyl and cyclohexenyl, and the like.

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

4

The term halogen refers to a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom.

5 The term halo C1-C6 alkyl means an alkyl group having one or two carbon atoms and wherein at least one hydrogen atom is replaced with halogen such as for example a trifluoromethyl group and the like.

10 The term C2-C6 alkenyl defines straight or branched chain hydrocarbon radicals containing one or more double bond and having from 2 to 6 carbon atoms such as, for example, ethenyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl or 3-hexenyl and the like.

15 The term C1-C6 alkoxy group may be a straight or a branched chain alkoxy group, for example methoxy, ethoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy or methylprop-2-oxy and the like.

The term halo C1-C6 alkoxy group may be a C1-C6 alkoxy group as defined before substituted with at least one halogen, preferably fluorine, such as OCHF<sub>2</sub>, or OCF<sub>3</sub>.

20 The term C2-C6 alkynyl defines straight or branched chain hydrocarbon radicals containing one or more triple bond and having from 2 to 6 carbon atoms including acetylenyl, propynyl, 1-butylnyl, 1-pentylnyl, 3-methyl-1-butylnyl and the like.

25 The term C1-C6 mono or dialkylamino represents an amino group independently substituted with one or two C1-C6 alkyl groups, as defined before.

The term aryl means an aromatic carbocyclic moiety such as phenyl, biphenyl or naphthyl.

30 The term heteroaryl means an aromatic heterocycle ring of 5-to 10 members and having at least one heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and containing at least 1 carbon atom, including both mono-and bicyclic ring systems.

35 Representative heteroaryls include (but are not limited to) furyl, benzofuranyl, thiophenyl, benzothiophenyl, pyrrolyl, indolyl, isoindolyl, azaindolyl, pyridyl, quinolinylnyl, isoquinolinylnyl, oxazolyl, isooxazolyl, benzoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, cinnolinylnyl, phthalazinyl, and quinazolinylnyl.

40 The term heterocycle means a 5 to 7-membered monocyclic, or 7-to 14-membered polycyclic, heterocycle ring which is either saturated, unsaturated or aromatic, and which contains from 1 to 4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms may be optionally oxidized, and the nitrogen heteroatom may be optionally quaternized, including bicyclic rings in which any of the above heterocycles are fused to a benzene ring as well as tricyclic (and higher) heterocyclic rings. The heterocycle may be attached via any heteroatom or carbon atom. Heterocycles include

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

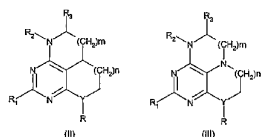
5

heteroaryls as defined above. Thus, in addition to the aromatic heteroaryls listed above, heterocycles also include (but are not limited to) morpholinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydroimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, and the like.

The term 5-6 membered heterocycle means, according to the above definition, a monocyclic heterocyclic ring which is either saturated, unsaturated or aromatic, and which contains from 1 to 4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms may be optionally oxidized, and the nitrogen heteroatom may be optionally quaternized. The heterocycle may be attached via any heteroatom or carbon atom. Thus, the term includes (but is not limited to) morpholinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydroimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, and the like.

Representative compounds of this invention include the following structure (II) and (III)

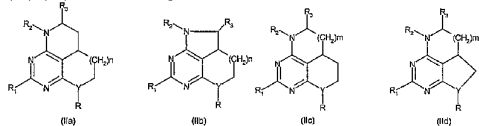
20



wherein, respectively, X corresponds to a carbon and a nitrogen atom.

Thus, representative compounds of this invention include the following structures (IIa), (IIb), (IIc), (IId), when X corresponds to a carbon atom

25

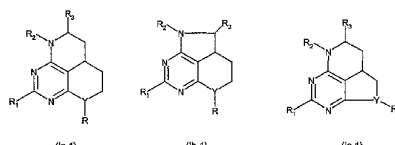


Depending upon the choice of X, the representative compounds of this invention include, but are not limited to, the following compounds (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1).

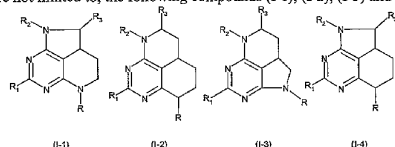
WO 02/087573

PCT/GB02/01981

6



Depending upon the choice of X and Y the representative compounds of this invention include, but are not limited to, the following compounds (I-1), (I-2), (I-3) and (I-4).



5 More specific embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of the formula (I); (II), (III), (IIa), (IIb), (IIc), (IId); (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1); (I-1), (I-2), (I-3), (I-4); wherein:

- R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are not simultaneously hydrogen.

10 Further specific embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of the formula (I); (II), (III), (IIa), (IIb), (IIc), (IId); (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1); (I-1), (I-2), (I-3), (I-4); wherein:

- R<sub>1</sub> is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group, preferably methyl or trifluoromethyl.

15 Preferred embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of the formula (I); (II), (III), (IIa), (IIb), (IIc), (IId); (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1); (I-1), (I-2), (I-3), (I-4); wherein:

- R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are not simultaneously hydrogen; and

20 • R<sub>1</sub> is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group, preferably methyl or trifluoromethyl;

More preferred embodiments of the invention include, but are not limited to, compounds of the formula (I); (II), (III), (IIa), (IIb), (IIc), (IId); (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1); (I-1), (I-2), (I-3), (I-4); wherein:

25 • R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are not simultaneously hydrogen;

• R<sub>1</sub> is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group, preferably methyl or trifluoromethyl;

30 • R is an aryl group selected from: 2,4-dichlorophenyl, 2-chloro-4-methylphenyl, 2-chloro-4-trifluoromethyl, 2-chloro-4-methoxyphenyl, 2,4,5-trimethylphenyl, 2,4-dimethyl-phenyl, 2-methyl-4-methoxyphenyl, 2-methyl-4-chlorophenyl, 2-methyl-4-trifluoromethyl, 2,4-dimethoxyphenyl, 2-methoxy-4-trifluoromethylphenyl, 2-methoxy-4-chlorophenyl, 3-methoxy-4-chlorophenyl, 2,5-dimethoxy-4-chlorophenyl,

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

7

- 2-methoxy-4-isopropylphenyl, 2-methoxy-4-trifluoromethylphenyl, 2-methoxy-4-isopropylphenyl 2-methoxy-4-methylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-chlorophenyl, 2,4-trifluoromethylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-methylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-methoxyphenyl, 2-bromo-4-isopropylphenyl, 4-methyl-6-dimethylaminopyridin-3-yl, 5
- 4-dimethylamino-6-methyl-pyridin-3-yl, 6-dimethylamino-pyridin-3-yl and 4-dimethylamino-pyridin-3-yl.

Preferred compounds according to the invention are:

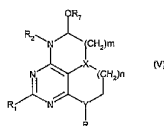
- 10 5-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (I-1-1);  
5-(2,4-dichlorophenyl)-1-(2-ethylbutyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (I-1-2);  
5-(2,4-dichlorophenyl)-1-(2-methoxy-1-methoxymethyl)ethyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (I-1-3);
- 15 7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluoroethyl)-2-trifluoromethylphenyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (I-1-4);  
7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluoroethyl)-2-trifluoromethylphenyl]-1,2,2a(S)-3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
- 20 7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluoroethyl)-2-trifluoromethylphenyl]-1,2,2a(R)-3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;  
5-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (I-1-5);  
5-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a(S)-3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
- 25 5-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a(R)-3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;  
9-(2,4-dichlorophenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4H-1,3,4-triazaphenylene (isomer 1) and 9-(2,4-dichlorophenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4H-1,3,4-triazaphenylene (isomer 2) (2-1-1);
- 30 5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-1);  
1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(2-methoxyethyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-2);
- 35 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-3);  
1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(2-ethylbutyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-4);  
1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-5-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-5);
- 40 7-methyl-5-(1-propylbutyl)-1-[4-(1,1,2-trifluoroethyl)-2-trifluoromethylphenyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-6);  
5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-4-propyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-7);

WO 02/087573

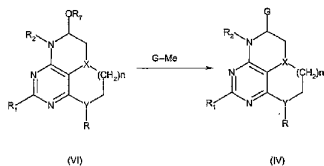
PCT/GB02/01981

8

- 4-butyl-5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-8);  
 5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-4-propoxy-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-9);
- 5 4,5-dibutyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-10);  
 5-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,6,8-triazaacenaphthylene (4-1-1).
- 10 Compounds of formula (I), and salts and solvates thereof, may be prepared by the general methods outlined hereinafter. In the following description, the groups R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, X, Y, Z, m, n, p and q have the meaning as previously defined for compounds of formula (I) unless otherwise stated.
- 15 Compounds of formula (I) when R<sub>3</sub> is different from hydrogen and m is 1 are equivalent to compounds of formula (IV), in which G corresponds to the previous meanings of R<sub>3</sub> other than hydrogen, may be prepared by reaction of a compound of formula (V),



- 20 wherein R<sub>7</sub> is a C1-C4 linear or branched alkyl group and m is 1, equivalent to compounds of formula (VI). Then compounds of formula (VI) may react with the organo-metallic compound GM,



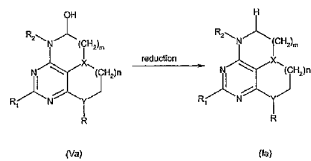
- wherein M is a metal to give compounds of formula (IV), optionally in the presence of a Lewis acid such as borontrifluoride etherate. Suitable metals for this reaction include lithium, copper or magnesium.
- 25

- Compounds of formula (I) when R<sub>3</sub> is hydrogen are equivalent to compounds of formula (Ia), may be prepared by reduction of a compound of formula (V) wherein R<sub>7</sub> is hydrogen and equivalent to compounds of formula (Va), in the presence of an organic acid (e.g. trifluoroacetic). Convenient reducing agents for this reaction are trialkylsilanes (e.g. triethylsilane). The reaction is preferably carried out in an aprotic solvent such as dichloromethane.
- 30

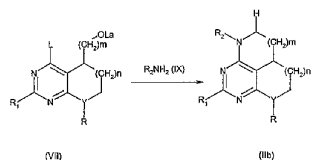
WO 02/087573

PCT/GB02/01981

9

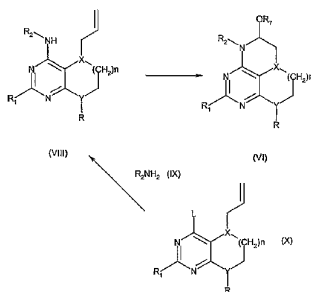


- 5 Compounds of formula (IIb), corresponding to compounds of formula (II) in which  $R_3$  is hydrogen, may be prepared from compounds of formula (VII) according to the following general Scheme:



- 10 wherein L is a leaving group selected in a group consisted from halogens, preferably chlorine and reactive residue of sulphonic acid (such as mesylate, triflate) and La represents a suitable reactive group able to render OLa a good leaving group (such as mesylate, triflate). The reaction takes place by heating using the amine  $R_2NH_2$  (IX) in excess, preferably as solvent.

- 15 Compounds of formula (VI), may be prepared by oxidation of the allyl group of compounds of formula (VIII) to the corresponding aldehyde followed by in situ cyclisation and conversion of the hydroxy group into the alkoxy group which will be described in details later on.



WO 02/087573

PCT/GB02/01981

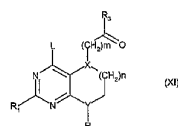
10

The oxidation is carried out with osmium tetroxide in the presence of *N*-methylmorpholine oxide (NMO), followed by treatment with sodium periodate. The reaction is conveniently carried out in a water miscible organic solvent such as acetone, tetrahydrofuran optionally in the presence of water.

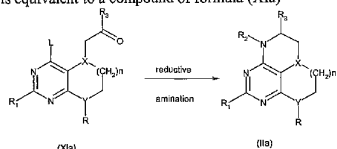
- 5 The conversion of the hydroxy group into C1-C4 alkoxy may be carried out by treatment of the hydroxy group with C1-C4 alcohol in the presence of a suitable inorganic acid, e.g. hydrochloric acid.
- Compounds of formula (VIII) may be prepared by treatment of a compound of formula (X), with the amine  $R_2NH_2$  (IX).

10

In an alternative process, compounds of formula (IIa), may be prepared by reaction of a compound of formula (XI),



and when *m* is 1 it is equivalent to a compound of formula (XIa)



15

with the amine (IX) in the presence of a suitable reducing agent, followed by in situ cyclisation.

Suitable reducing agents for this reaction include hydride, for example a borane hydride, or a metal hydride complex like lithium aluminum hydride, borohydride, or an organo-metallic complex such as borane methyl sulphide, 9-borabicyclonane (9-BBN), triethylsilane,

20

sodium triacetoxyborohydride, sodium cyanoborohydride. Alternatively, boranes may be produced in situ by reacting Sodium Borohydride in the presence of Iodine, an inorganic acid (e.g. sulphuric acid) or an organic acid such as formic acid, trifluoroacetic, acetic acid or methansulphonic acid.

25

Suitable solvents for this reaction are alcohol (e.g. methanol), ether (e.g. tetrahydrofuran), or halohydrocarbon (e.g. dichloromethane) or an amide (e.g. *N,N*-dimethylformamide) at a temperature within the range of room temperature to the reflux temperature of the reaction mixture.

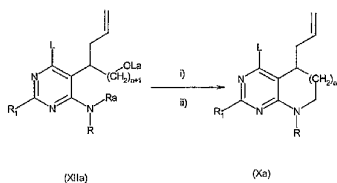
30

Compounds of formula (X) wherein *Y* is nitrogen and *X* is carbon are equivalent to compounds of formula (XIa), may be obtained from a compound of formula (XIa),

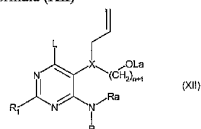
WO 02/087573

PCT/GB02/01981

11



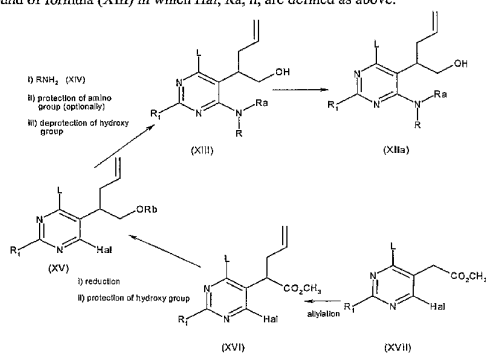
equivalent to compounds of formula (XII)



- in which X is carbon, La is a suitable reactive group able to render OLa a good leaving group, (such as mesylate) and Ra corresponds to hydrogen or a suitable nitrogen protecting group, if necessary.

- 5 Compounds of formula (XIIa) may be subjected to the following reactions:
- i) optionally removal of the nitrogen protecting group Ra; and
  - ii) cyclisation in the presence of organic base such as a tertiary amine e.g. triethylamine.
- 10 These reactions are preferably carried out in an aprotic solvent such as ether (e.g. tetrahydrofuran), halohydrocarbon such as dichloromethane or amide such as N,N-dimethylformamide.

- 15 Compounds of formula (XII) in which X is carbon and n is 0 are equivalent to compounds of formula (XIIa), may be prepared by introduction of the suitable reactive group La on a compound of formula (XIII) in which Hal, Ra, n, are defined as above.



WO 02/087573

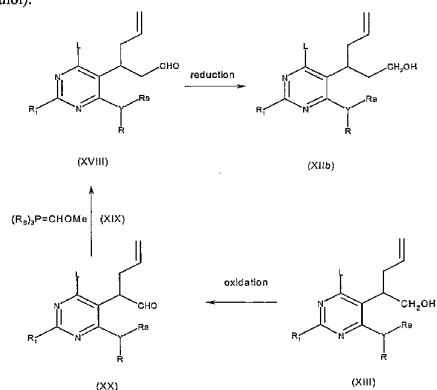
PCT/GB02/01981

12

Compounds of formula (XIII) may be obtained by reaction of a compound of formula (XV), wherein Rb is a suitable hydroxy protecting group, with amine (XIV), followed by protection of the nitrogen group (if necessary) and removal of hydroxy protecting group.

The reaction with the amine is suitably carried out in an aprotic solvent such as DMF (dimethylformamide) in the presence of a strong base (e.g. sodium hydride).

- 5 Compounds of formula (XV) may be prepared by reduction of an ester of formula (XVI) to the corresponding hydroxy with a suitable reducing agent, such as diisobutylaluminumhydride followed by protection of the hydroxy group with a hydroxy suitable protecting group.
- 10 Compounds of formula (XVI) may be prepared by reaction of a compound of formula (XVII) with allyl halide (e.g. allyl iodide). The reaction is carried out in the presence of an organic base such as lithiumhexamethylsilazane at low temperature and in an aprotic solvent (e.g. tetrahydrofuran).
- 15 Compounds of formula (XII) wherein n is 1 and X is carbon are equivalent to compounds of formula (XIb), may be prepared by reduction of a compound of formula (XVIII), with a suitable reducing agent, e.g. sodium borohydride in a solvent such as for example an alcohol (e.g. methanol).



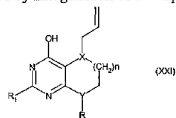
- 20 Compounds of formula (XVIII) may be prepared by Wittig reaction of a compound of formula (XX) with a phosphorus ylide (XIX), in which R<sub>3</sub> is a phenyl derivative, followed by hydrolysis with an acid (e.g. hydrochloric acid). The reaction is carried out in an aprotic solvent such as acetonitrile or an ether such as tetrahydrofuran.
- 25 Compounds of formula (XX) may also be prepared by oxidation of a compound of formula (XIII). The oxidation may be carried out using the conventional methods known for converting a hydroxy group into an aldehyde group. Thus, for example, the reaction may be carried out using Swern conditions.

WO 02/087573

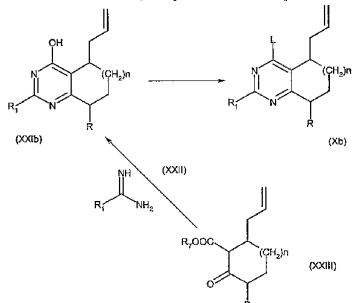
PCT/GB02/01981

13

Compounds of formula (X) when Y is carbon and X is carbon are equivalent to compounds of formula (Xb), may be prepared by halogenation of a compound of formula (XXI),



5 in which, when X and Y are both carbon, is equivalent to a compound of formula (XXIb).



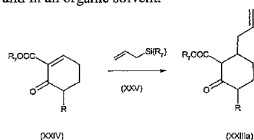
The halogenation reaction may be carried out using conventional methods known in the art. Thus for example the reaction may be carried out by treatment with  $PO(Hal)_3$ , wherein within the halogens, chlorine is preferred.

10 Compounds of formula (XXIb) may be obtained by reaction of a cyclohexanone of formula (XXIII), in which  $R_7$  is defined as before, with a salt (e.g. hydrochloride) of acetamide (XXII).

The reaction is carried out in the presence of a C1-C4 alkaline alkoxylate (e.g. sodium methoxylate), in a solvent such as methyl alcohol.

15

Compounds of formula (XXIII) when n is 1 are equivalent to compounds of formula (XXIIIa), may be prepared by reaction of a compound of formula (XXIV) with a silane derivative (XXV), wherein  $R_7$  is as defined before. The reaction is carried out in the presence of Lewis acid and in an organic solvent.



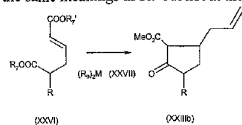
20

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

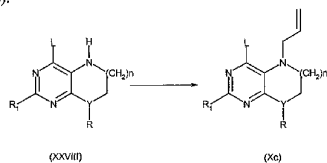
14

Compounds of formula (XXIII) when n is 0 are equivalent to compounds of formula (XXIIIb), may be prepared by reaction of a compound of formula (XXVI), in which R7 is defined as before and R7' has the same meanings as R7 but not at the same time,

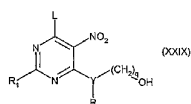


- 5 with an organo metallic compound  $(R_9)_2M$  (XXVII), in which  $R_9$  is an allyl group and M is a metal, optionally in the presence of a Lewis acid such as boron trifluoride etherate. Suitable metals for this reaction include lithium, copper and magnesium.

- 10 Compounds of formula (X) when X is nitrogen are equivalent to compound of formula (Xc), may be prepared by reaction of a compound of formula (XXVIII) with allyl halide (e.g. allyl bromide). The reaction is carried out in the presence of an inorganic base such as sodium hydride at low temperature and in aprotic solvent (e.g. tetrahydrofuran or NN-dimethylformamide).



- 15 Compounds of formula (XXVIII) when n is 0 and Y is carbon are equivalent to compounds of formula (XXVIIIa), may be prepared by subjecting a compound of formula (XXIX), in which q is as previously defined,

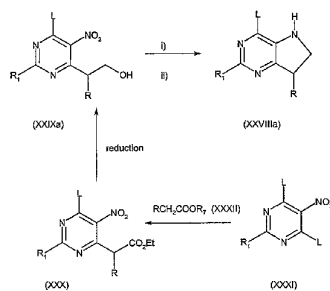


- 20 Compounds of formula (XXIXa), corresponding to compounds (XXIX) in which q is 1 and Y is carbon, may be subjected to the following reactions:

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

15



- i) conversion of the hydroxy group into a suitable leaving group such as mesylate,  
 ii) conversion of the nitro group into the amine by reduction in the presence of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  and an inorganic base such as potassium carbonate and in situ cyclisation.

5

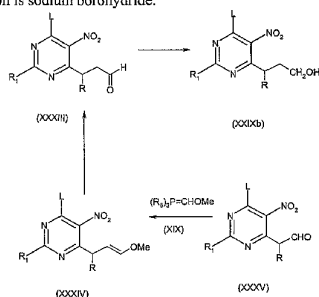
Compounds of formula (XXIXa), may be prepared by reduction of an ester compound of formula (XXX). The reduction can be conveniently carried out with sodium borohydride in a protic solvent such as alcohol (e.g. methanol or ethanol) and preferably heating e.g. 40-100°C.

10

Compounds of formula (XXX) may be prepared by reaction of a compound of formula (XXXI), with an ester compound (XXXII).

The reaction takes place in an aprotic solvent such as DMF and in the presence of an inorganic base (i.e. sodium hydride).

Compounds of formula (XXIX) when n is 2 and Y is carbon are equivalent to compounds of formula (XXIXb), may be prepared by reduction of compounds of formula (XXXIII) using conventional reducing reagent to convert aldehyde into alcohol. Thus a suitable reducing agent for this reaction is sodium borohydride.



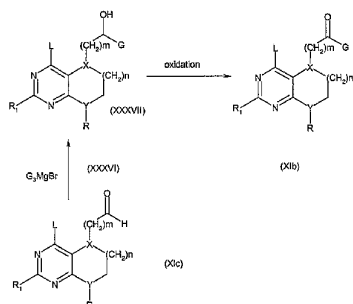
WO 02/087573

PCT/GB02/01981

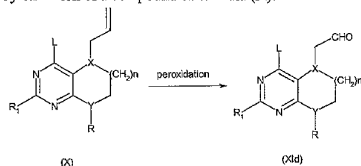
16

- Compounds of formula (XXXIII) may be obtained by hydrolysis of enol ether of formula (XXXIV). The reaction is preferably carried out in the presence of an inorganic acid such as for example hydrogen chloride. Compounds of formula (XXXIV) may be obtained from (XXXV) by Wittig reaction with the ylide (XIX), in the presence of a suitable organic base like *n*-BuLi. The reaction is carried out in an aprotic solvent such as acetonitrile or an ether such as tetrahydrofuran. Compounds of formula (XXXV) may be prepared by oxidation of compounds (XXIXa) when Y corresponds to carbon, by using conventional methods known to convert alcohol to aldehyde.
- 5
- 10 Compounds of formula (XI) when  $R_3$  is different from hydrogen are equivalent to compounds of formula (XIb), may be prepared by reaction of a compound of formula (XI) when  $R_3$  is hydrogen (equivalent to a compound of formula (XIc)), with the organo metallic compound  $G_MgBr$  (XXXVI), to give the alcohol compound (XXXVII), which may be oxidised to the keto compound (XIb) according to the following scheme

15



Compounds of formula (XIc) when  $m$  is 1 are equivalent to compounds of formula (XId), may be prepared by oxidation of a compound of formula (X).



20

The oxidation reaction is conveniently carried out in the presence of ozone at low temperature e.g.  $-78^\circ\text{C}$  in a solvent such as dichloromethane. Alternatively, the oxidation takes place by reaction with osmium tetroxide in the presence of *N*-methyl morpholine oxide (NMO) followed by treatment with sodium

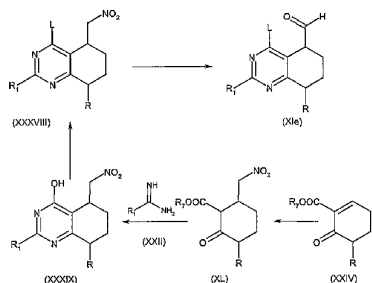
WO 02/087573

PCT/GB02/01981

17

periodate. The reaction is conveniently carried out in a water miscible organic solvent such as acetone or tetrahydrofuran optionally in the presence of water.

- 5 Compounds of formula (XIc) when X and Y are carbon, m is 0 and n is 1 are equivalent to compounds of formula (XIe), may be prepared by treating compounds of formula (XXXVIII) with an inorganic base such as potassium hydroxide in a solvent such as alcohol, followed by reaction with potassium permanganate. The reaction is suitably carried out in water.



10

Compounds of formula (XXXVIII), may be prepared by halogenation of a compound of formula (XXXIX). The halogenation reaction may be carried as described above.

Compounds of formula (XXXIX) may be prepared by reaction of a compound of formula (XL) with a salt (e.g hydrochloric acid) of acetamide (XXII) using condition as described above.

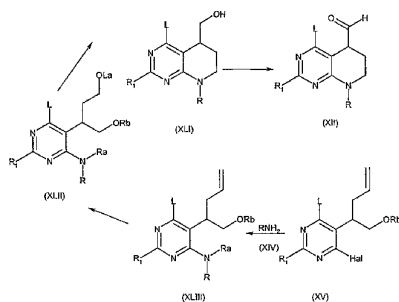
- 15 Compounds of formula (XL) may be prepared by reacting compounds of formula (XXIV), in which R<sub>7</sub> is as defined before, with nitromethane.

- 20 Compounds of formula (XIc) when X is carbon, m is 0, n is 1 and Y is nitrogen are equivalent to compounds of formula (XIe), may be prepared by oxidation of a compound of formula (XL), using conventional oxidation methods known to convert a hydroxy group into an aldehyde.

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

18



Compounds of formula (XLI) may be prepared by subjecting a compound of formula (XLII), wherein La is a suitable leaving group, such as mesylate, Ra and Rb are as defined above, to the following reactions:

- 5
- i) optionally, removal of the nitrogen protecting group,
  - ii) cyclisation and
  - iii) removal of the hydroxy protecting group Rb.

Compounds of formula (XLII) may be prepared as discussed before by oxidation of a compound of formula (XLIII), followed by reduction to hydroxy group and conversion in a leaving group.

10

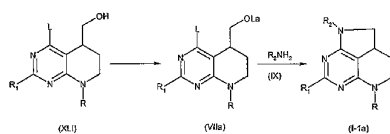
The oxidation reaction is conveniently carried out in the presence of ozone at low temperature e.g.  $-78^{\circ}\text{C}$  in a solvent such as dichloromethane. The reduction is carried out using sodium borohydride as reducing agent.

Compounds of formula (XLIII) may be obtained from a compound of formula (XV) with amine (XIV), followed by protection of the nitrogen group.

15

Compounds of formula (XLI) may be converted to compounds of formula (VIIa), corresponding to compounds of formula (VII) in which X is carbon, Y is nitrogen m and n are 1, according to known methods.

20



According to a previous Scheme, compounds of formula (VIIa) may be converted to compound of formula (I-1a), corresponding to compound of formula (I-1) in which R<sub>3</sub> is hydrogen.

25

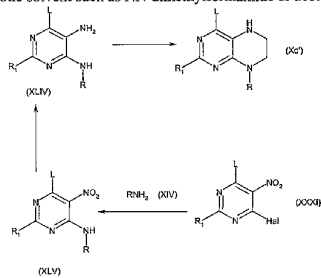
Compounds of formula (Xc) in which X and Y are nitrogen and n is 1 are equivalent to compounds of formula (Xc'), may be prepared by reaction of a compound of formula (XLIV)

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

19

with dibromoethane, in the presence of an organic or inorganic base. The reaction is suitably carried out in an aprotic solvent such as NN-dimethylformamide or acetonitrile.



- 5 Compounds of formula (XLIV) may be prepared by compounds of formula (XLV) by treatment with iron and an inorganic acid e.g. hydrochloric acid. Compounds of formula (XLV) may be prepared by reaction of compound (XXXI) and the amine (XIV).

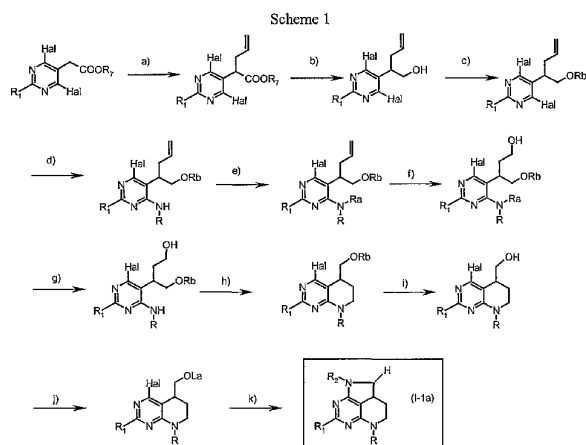
- 10 Compounds of formula (XVII), (XXIV), (XXVI) and (XXXI) are either known compounds or may be prepared by analogous method to those described for known compounds.

In summary, compounds of formula (I-1a), may be prepared according to the following Scheme 1:

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

20



in which Hal, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, La, Ra and Rb are defined as above and preferably R<sub>7</sub> is a methyl group, Hal is chlorine, Ra is *t*-butylcarbonyl, Rb is *t*-BuPh<sub>2</sub>Si derivative, OLa is a mesyl group and

- 5
- step a stands for allylation with allyl iodide at 0°C in basic conditions (e.g. LiHMDS); the starting material may be prepared in similar way to what described in Wayne G. C. et al., J. Prakt. Chem., (2000), 342(5), 504-7;
- 10
- step b stands for reduction of the ester group with a suitable reducing agent, e.g. DIBAL-H, in usual conditions (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C to r.t.);
- step c stands for protection of the hydroxy group, preferably with *t*-BuPh<sub>2</sub>SiCl, in DMF with DMAP as catalyst (0°C to r.t);
- step d stands for reaction with the amine RNH<sub>2</sub> (XIV) as described above;
- 15
- step e stands for protection of the amino group with a suitable protecting group, for example by treatment with (BOC)<sub>2</sub>O in presence of DMAP;
- step f stands for, i) oxidation with OsO<sub>4</sub> in acetone/water, then ii) treatment with NaIO<sub>4</sub> in THF/water, and finally iii) reduction with NaBH<sub>4</sub> in a suitable solvent (e.g. EtOH);
- 20
- step g stands for deprotection of the amino protecting group (e.g. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);
- step h stands for intramolecular cyclisation, for example by mesylation of the hydroxy group in basic conditions (i.e. Et<sub>3</sub>N);
- step i stands for deprotection of the hydroxy protecting group (e.g. Et<sub>3</sub>N - 3HF in DMF at 40°C);

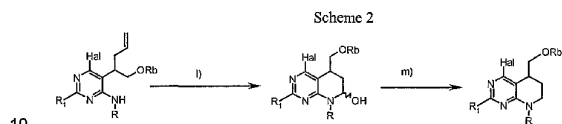
WO 02/087573

PCT/GB02/01981

21

- step j stands for transformation of the hydroxy group in a suitable leaving group (e.g. mesylation);
- step k stands for reaction with the amine (IX) as described above.

5 Alternatively, the synthesis can be modified following the steps below (starting from an already described intermediate) according to Scheme 2



10

in which

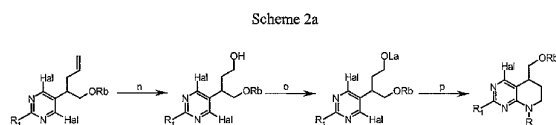
- step l stands for the first two reactions of previous step f, and
- step m stands for treatment with  $Bt_3SiH$  in the presence of  $BF_3 \cdot Et_2O$ .

The synthesis is then completed as described in Scheme 1.

15

In another alternative, the protection of the amino group can be avoided through the following sequence of steps (starting from an already described intermediate) according to scheme 2a

20



25

in which

- step n corresponds to previous step f);
- step o corresponds to previous step j);
- step p stands for reaction with the amine  $RNH_2$  (XIV) as described above;

The synthesis is then completed as described in Scheme 1.

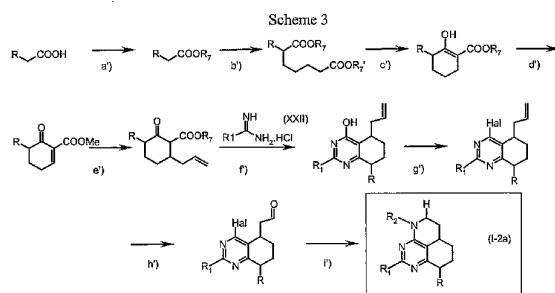
30

In another embodiment of the invention, compounds of formula (I-2), in which R3 is hydrogen are equivalent to compounds of formula (I-2a), may be prepared according to the following Scheme 3

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

22



in which Hal, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>b</sub> are defined as above and preferably R<sub>7</sub> is a methyl group, Hal is chlorine, R<sub>b</sub> is t-BuPh<sub>2</sub> Si derivative, OLa is a mesyl group and

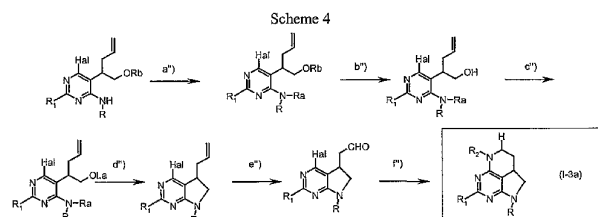
- 5 step a' stands for esterification in usual conditions (R<sub>7</sub>OH, acid catalyst, reflux);  
 step b' stands for alkylation with the suitable alkylating agent (e.g. methyl 5-iodovalerate in the presence of LiHMDS);  
 step c' stands for intramolecular cyclisation in basic conditions (i.e. MeONa, refluxing toluene);  
 10 step d' stands for phenylselenylation followed by oxidation with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and subsequent elimination;  
 step e' stands for 1,4-carbonyl addition with a suitable silane such as allyltrimethylsilane catalysed by TiCl<sub>4</sub>;  
 step f' stands for reaction with the amidine (XXII) as described above;  
 15 step g' stands for halogenation of the hydroxy group (e.g. by treatment with POCl<sub>3</sub> at reflux);  
 step h' stands for oxidative cleavage of the double bond by, for example, ozonization;  
 20 step i' stands for reductive amination in the presence of NaBH<sub>3</sub>CN with the amine (IX) and subsequent intramolecular cyclisation.

In a further embodiment of the invention, compounds of formula (I-3) in which R<sub>3</sub> is hydrogen are equivalent to compounds of formula (I-3a) may be prepared according to Scheme 4

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

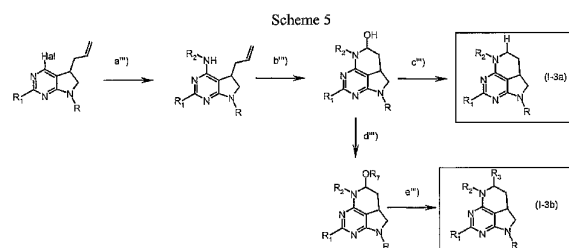
23



in which

- 5 step a<sup>'</sup> stands for protection of the amino group with a suitable protecting group, for example by treatment with (BOC)<sub>2</sub>O in presence of DMAP;
- step b<sup>'</sup> corresponds to previous step i);
- step c<sup>'</sup> stands for mesylation of the hydroxy group in basic conditions (i.e. Et<sub>3</sub>N);
- step d<sup>'</sup> stands for deprotection of the protective group of the amino, e.g. by treatment with TFA and then subsequent cyclisation in basic conditions, e.g. Et<sub>3</sub>N;
- 10 step e<sup>'</sup> corresponds to previous step h<sup>'</sup>) or corresponds to previous step l);
- step f<sup>'</sup> corresponds to previous step i<sup>'</sup>);

- 15 In another alternative, the last stages of the synthesis could be done as follow and compounds of formula (I-3) in which R<sub>3</sub> is different from hydrogen corresponding to compounds of formula (I-3b) according to Scheme 5



- 20 in which
- step a<sup>''</sup> corresponds to previous step k);
- step b<sup>''</sup> corresponds to previous step l);
- step c<sup>''</sup> stands for reduction, e.g. by treatment with Et<sub>3</sub>SiH, TFA;
- step d<sup>''</sup> stands for formation of the ether group, e.g. by treatment with methanol in presence of PTSA;
- 25

WO 02/087573

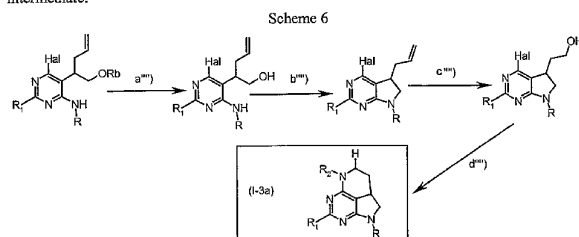
PCT/GB02/01981

24

step e<sup>'''</sup> stands for reaction with an organo-metallic compound, such as R<sub>3</sub>Cu in presence of BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O.

Alternatively compounds of formula (I-3a), when it is not necessary to protect the amino group, may be prepared as exemplified below in Scheme 6, starting from an already known intermediate:

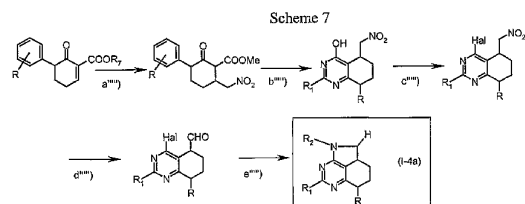
5



wherein

- 10
- step a<sup>'''</sup> corresponds to previous step i);
  - step b<sup>'''</sup> corresponds to previous step j), followed by in situ intramolecular cyclisation;
  - step c<sup>'''</sup> corresponds to previous step f);
  - step d<sup>'''</sup> corresponds to previous steps j) and k).

- 15 In another embodiment of the invention, compounds of formula (1-4) when R<sub>3</sub> is hydrogen corresponding to compounds of formula (I-4a) may be prepared according to Scheme 7



20 in which

- 25
- step a<sup>''''</sup> stands for reaction with nitromethane in usual conditions;
  - step b<sup>''''</sup> stands for reaction with the amidine (XXII) as described above;
  - step c<sup>''''</sup> corresponds to previous step g<sup>'</sup>);
  - step d<sup>''''</sup> stands for formation of the aldehyde group, e.g. by treatment with KOH in methanol and subsequent oxidation by KMnO<sub>4</sub>;
  - step e<sup>''''</sup> corresponds to previous step i<sup>'</sup>).

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

25

- Examples of suitable nitrogen protecting group include alkoxycarbonyl, e.g. t-butoxycarbonyl and arylsulphonyl, e.g. phenylsulphonyl.
- In any of the above reaction the nitrogen protecting group may be removed by conventional procedures known for removing such groups (such as those described in Protective Groups in Organic Chemistry, pages 46-119, Edited by J F W McOmie (Plenum Press, 1973)). Thus, when Ra is alkoxycarbonyl, the group may be removed by acid hydrolysis using for example trifluoro acetic acid.
- 10 Examples of suitable hydroxy protecting group include trihydrocarbyl silyl ethers such as the trimethylsilyl or t-butyl dimethylsilyl ether.
- The hydroxyl protectin groups may be removed by well-known standard procedures (such as those described in Protective Groups in Organic Chemistry, pages 46-119, Edited by J F W McOmie (Plenum Press, 1973)). For example when Rb is a t-butyl dimethylsilyl group, this may be removed by treatment with triethylamine trihydrofluoride.
- 15 Pharmaceutical acceptable salts may also be prepared from other salts, including other pharmaceutically acceptable salts, of the compound of formula (I) using conventional methods.
- 20 The compounds of formula (I) may readily be isolated in association with solvent molecules by crystallisation or evaporation of an appropriate solvent to give the corresponding solvates.
- When a specific enantiomer of a compound of general formula (I) is required, this may be obtained for example by resolution of a corresponding enantiomeric mixture of a compound of formula (I) using conventional methods. Thus the required enantiomer may be obtained from the racemic compound of formula (I) by use of chiral HPLC procedure.
- 25 The subject invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in formulas I and following, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, iodine, and chlorine, such as  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$  and  $^{125}\text{I}$ .
- 30 Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts of said compounds that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of the present invention. Isotopically - labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$  are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e.,  $^3\text{H}$ , and carbon-14, i.e.,  $^{14}\text{C}$ , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability.
- 35  $^{11}\text{C}$  and  $^{18}\text{F}$  isotopes are particularly useful in PET (positron emission tomography), and  $^{125}\text{I}$  are particularly useful in SPECT (single photon emission computerized tomography), all useful in brain imaging. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e.,  $^2\text{H}$ , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for
- 40

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

26

example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of formula I and following of this invention can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

5 The CRF receptor antagonists of the present invention demonstrate activity at the CRF receptor site including CRF 1 and CRF 2 receptors and may be used in the treatment of conditions mediated by CRF or CRF receptors.

10 The effectiveness of a compound as a CRF receptor antagonist may be determined by various assay methods. Suitable CRF antagonists of this invention are capable of inhibiting the specific binding of CRF to its receptor and antagonizing activities associated with CRF. A compound of structure (I) may be assessed for activity as a CRF antagonist by one or more generally accepted assays for this purpose, including (but not limited to) the assays disclosed by DeSouza et al. (J. Neuroscience 7: 88,1987) and Battaglia et al. (Synapse 1: 572,1987).

15 The CRF receptors-binding assay was performed by using the homogeneous technique of scintillation proximity (SPA). The ligand binds to recombinant membrane preparation expressing the CRF receptors which in turn bind to wheatgerm agglutinin coated SPA beads. In the Experimental Part will be disclosed the details of the experiments.

20 With reference to CRF receptor binding affinities, CRF receptor antagonists of this invention have a  $K_i$  less than  $10 \mu\text{m}$ . In a preferred embodiment of this invention, a CRF receptor antagonist has a  $K_i$  of less than  $10 \mu\text{m}$ .

25 In a more preferred embodiment the value of  $K_i$  is less than  $1 \mu\text{m}$  and more preferably less than  $0.1 \mu\text{m}$ . As set forth in greater detail below, the  $K_i$  values of representative compounds of this invention were assayed by the methods set forth in Example 5.

30 Preferred compounds having a  $K_i$  of less than  $1 \mu\text{m}$  are compound numbers 3-1-3 and 3-1-10. More preferred compounds having a  $K_i$  less than  $0.1 \mu\text{m}$  are compound numbers 1-1-1, 1-1-4, 1-1-5, 1-2-1, 3-1-5, and 3-1-6.

35 Compounds of the invention may be useful in the treatment of central nervous system disorders where CRF receptors are involved. In particular in the treatment or prevention of major depressive disorders including bipolar depression, unipolar depression, single or recurrent major depressive episodes with or without psychotic features, catatonic features, melancholic features, atypical features or postpartum onset, the treatment of anxiety and the treatment of panic disorders. Other mood disorders encompassed within the term major depressive disorders include dysthymic disorder with early or late onset and with or without atypical features, neurotic depression, post traumatic stress disorders and social phobia;

40 dementia of the Alzheimer's type, with early or late onset, with depressed mood; vascular dementia with depressed mood; mood disorders induced by alcohol, amphetamines, cocaine, hallucinogens, inhalants, opioids, phenylclidine, sedatives, hypnotics, anxiolytics and other substances; schizoaffective disorder of the depressed type; and adjustment disorder with

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

27

depressed mood. Major depressive disorders may also result from a general medical condition including, but not limited to, myocardial infarction, diabetes, miscarriage or abortion, etc.

- 5 Compounds of the invention are useful as analgesics. In particular they are useful in the treatment of traumatic pain such as postoperative pain; traumatic avulsion pain such as brachial plexus; chronic pain such as arthritic pain such as occurring in osteo-, rheumatoid or psoriatic arthritis; neuropathic pain such as post-herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia, fibromyalgia, causalgia, peripheral neuropathy, diabetic neuropathy, chemotherapy-induced neuropathy, AIDS related neuropathy, occipital neuralgia, geniculate neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, reflex sympathetic dystrophy, phantom limb pain; various forms of headache such as migraine, acute or chronic tension headache, temporomandibular pain, maxillary sinus pain, cluster headache; odontalgia; cancer pain; pain of visceral origin; gastrointestinal pain; nerve entrapment pain; sport's injury pain; dysmenorrhoea; menstrual pain; meningitis; arachnoiditis; musculoskeletal pain; low back pain e.g. spinal stenosis; prolapsed disc; sciatica; angina; ankylosing spondylitis; gout; burns; scar pain; itch; and thalamic pain such as post stroke thalamic pain.
- 10 Compounds of the invention are also useful for the treatment of dysfunction of appetite and food intake and in circumstances such as anorexia, anorexia nervosa and bulimia.
- 15 Compounds of the invention are also useful in the treatment of sleep disorders including dysomnia, insomnia, sleep apnea, narcolepsy, and circadian rhythmic disorders.
- 20 Compounds of the invention are also useful in the treatment or prevention of cognitive disorders. Cognitive disorders include dementia, amnesic disorders and cognitive disorders not otherwise specified.
- 25 Furthermore compounds of the invention are also useful as memory and/or cognition enhancers in healthy humans with no cognitive and/or memory deficit.
- 30 Compounds of the invention are also useful in the treatment of tolerance to and dependence on a number of substances. For example, they are useful in the treatment of dependence on nicotine, alcohol, caffeine, phencyclidine (phencyclidine like compounds), or in the treatment of tolerance to and dependence on opiates (e.g. cannabis, heroin, morphine) or benzodiazepines; in the treatment of cocaine, sedative ipnotic, amphetamine or amphetamine-related drugs (e.g. dextroamphetamine, methylamphetamine) addiction or a combination thereof.
- 35 Compounds of the invention are also useful as anti-inflammatory agents. In particular they are useful in the treatment of inflammation in asthma, influenza, chronic bronchitis and rheumatoid arthritis; in the treatment of inflammatory diseases of the gastrointestinal tract such as Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease (IBD) and non-steroidal anti-inflammatory drug induced damage; inflammatory diseases of the skin such as
- 40

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

28

herpes and eczema; inflammatory diseases of the bladder such as cystitis and urge incontinence; and eye and dental inflammation.

5 Compounds of the invention are also useful in the treatment of allergic disorders, in particular allergic disorders of the skin such as urticaria, and allergic disorders of the airways such as rhinitis.

10 Compounds of the invention are also useful in the treatment of emesis, i.e. nausea, retching and vomiting. Emesis includes acute emesis, delayed emesis and anticipatory emesis. The compounds of the invention are useful in the treatment of emesis however induced. For example, emesis may be induced by drugs such as cancer chemotherapeutic agents such as alkylating agents, e.g. cyclophosphamide, carmustine, lomustine and chlorambucil; cytotoxic antibiotics, e.g. dactinomycin, doxorubicin, mitomycin-C and bleomycin; anti-metabolites, e.g. cytarabine, methotrexate and 5-fluorouracil; vinca alkaloids, e.g. etoposide, vinblastine and vincristine; and others such as cisplatin, dacarbazine, procarbazine and hydroxyurea; and combinations thereof; radiation sickness; radiation therapy, e.g. irradiation of the thorax or abdomen, such as in the treatment of cancer; poisons; toxins such as toxins caused by metabolic disorders or by infection, e.g. gastritis, or released during bacterial or viral gastrointestinal infection; pregnancy; vestibular disorders, such as motion sickness, vertigo, dizziness and Meniere's disease; post-operative sickness; gastrointestinal obstruction; reduced gastrointestinal motility; visceral pain, e.g. myocardial infarction or peritonitis; migraine; increased intracranial pressure; decreased intracranial pressure (e.g. altitude sickness); opioid analgesics, such as morphine; and gastro-oesophageal reflux disease, acid indigestion, over-indulgence of food or drink, acid stomach, sour stomach, waterbrash/regurgitation, heartburn, such as episodic heartburn, nocturnal heartburn, and meal-induced heartburn and dyspepsia.

20 Compounds of the invention are of particular use in the treatment of gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome (IBS); skin disorders such as psoriasis, pruritis and sunburn; vasospastic diseases such as angina, vascular headache and Reynaud's disease; cerebral ischaemia such as cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage; fibrosing and collagen diseases such as scleroderma and eosinophilic fasciitis; disorders related to immune enhancement or suppression such as systemic lupus erythematosus and rheumatic diseases such as fibrositis; and cough.

35 Compounds of the invention are useful for the treatment of neurotoxic injury which follows cerebral stroke, thromboembolic stroke, hemorrhagic stroke, cerebral ischemia, cerebral vasospasm, hypoglycemia, hypoxia, anoxia, perinatal asphyxia cardiac arrest.

40 The invention therefore provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for use in therapy, in particular in human medicine.

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

29

There is also provided as a further aspect of the invention the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in the preparation of a medicament for use in the treatment of conditions mediated by CRF.

- 5 In an alternative or further aspect there is provided a method for the treatment of a mammal, including man, in particular in the treatment of condition mediated by CRF, comprising administration of an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.
- 10 It will be appreciated that reference to treatment is intended to include prophylaxis as well as the alleviation of established symptoms.  
Compounds of formula (I) may be administered as the raw chemical but the active ingredient is preferably presented as a pharmaceutical formulation.
- 15 Accordingly, the invention also provides a pharmaceutical composition which comprises at least one compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and formulated for administration by any convenient route. Such compositions are preferably in a form adapted for use in medicine, in particular human medicine, and can conveniently be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.
- 20

Thus compounds of formula (I) may be formulated for oral, buccal, parenteral, topical (including ophthalmic and nasal), depot or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation (either through the mouth or nose).

- 25 For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g. pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g. lactose, microcrystalline cellulose or calcium hydrogen phosphate); lubricants (e.g. magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g. potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (e.g. sodium lauryl sulphate).  
30 The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g. sorbitol syrup, cellulose derivatives or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g. lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g. almond oil, oily esters, ethyl alcohol or fractionated vegetable oils); and preservatives (e.g. methyl or propyl-p-hydroxybenzoates or sorbic acid).  
35 The preparations may also contain buffer salts, flavouring, colouring and sweetening agents as appropriate.
- 40

Preparations for oral administration may be suitably formulated to give controlled release of the active compound.

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

30

For buccal administration the composition may take the form of tablets or formulated in conventional manner.

5 The compounds of the invention may be formulated for parenteral administration by bolus injection or continuous infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form e.g. in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilising and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution  
10 with a suitable vehicle, e.g. sterile pyrogen-free water, before use.

The compounds of the invention may be formulated for topical administration in the form of ointments, creams, gels, lotions, pessaries, aerosols or drops (e.g. eye, ear or nose drops). Ointments and creams may, for example, be formulated with an aqueous or oily base with the addition of suitable thickening and/or gelling agents. Ointments for administration to the eye  
15 may be manufactured in a sterile manner using sterilised components.

Lotions may be formulated with an aqueous or oily base and will in general also contain one or more emulsifying agents, stabilising agents, dispersing agents, suspending agents,  
20 thickening agents, or colouring agents. Drops may be formulated with an aqueous or non-aqueous base also comprising one or more dispersing agents, stabilising agents, solubilising agents or suspending agents. They may also contain a preservative.

The compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g. containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.  
25

The compounds of the invention may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds of the invention may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.  
30

35 For intranasal administration, the compounds of the invention may be formulated as solutions for administration via a suitable metered or unitary dose device or alternatively as a powder mix with a suitable carrier for administration using a suitable delivery device.

40 A proposed dose of the compounds of the invention is 1 to about 1000mg per day. It will be appreciated that it may be necessary to make routine variations to the dosage, depending on the age and condition of the patient and the precise dosage will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian. The dosage will also depend on the route of administration and the particular compound selected.

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

31

Thus for parenteral administration a daily dose will typically be in the range of 1 to about 100 mg, preferably 1 to 80 mg per day. For oral administration a daily dose will typically be within the range 1 to 300 mg e.g. 1 to 100 mg.

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

32

EXAMPLES

In the Intermediates and Examples unless otherwise stated:

- 5 Melting points (m.p.) were determined on a Gallenkamp m.p. apparatus and are uncorrected. All temperatures refers to °C. Infrared spectra were measured on a FT-IR instrument. Proton Magnetic Resonance (<sup>1</sup>H-NMR) spectra were recorded at 400 MHz, chemical shifts are reported in ppm downfield (d) from Me<sub>4</sub>Si, used as internal standard, and are assigned as singlets (s), doublets (d), doublets of doublets (dd), triplets (t), quartets (q) or multiplets (m).
- 10 Column chromatography was carried out over silica gel (Merck AG Darmstadt, Germany). The following abbreviations are used in text: EtOAc = ethyl acetate, cHex = cyclohexane, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = dichloromethane, Et<sub>2</sub>O = diethyl ether, DMF = N,N-dimethylformamide, DIPEA=N,N-diisopropylethylamine, MeOH = methanol, Et<sub>3</sub>N = triethylamine, TFA = trifluoroacetic acid, THF = tetrahydrofuran, DIBAL-H=diisobutylaluminium hydride, DMAP = dimethylaminopyridine, LHMDs = lithium hexamethyldisilazane; Tlc refers to thin layer chromatography on silica plates, and dried refers to a solution dried over anhydrous sodium sulphate; r.t. (RT) refers to room temperature.

Intermediate 1

- 20 (4,6-Dichloro-2-methyl-pyrimidin-5-yl)-acetic acid methyl ester  
Sodium (1.74g) was added portionwise to anh. MeOH (60mL), at 0°C, under N<sub>2</sub>. After consumption of metallic sodium, acetamide hydrochloride (7.06g) was added. After 20 min of stirring, the precipitated NaCl was filtered off. A solution of 2-ethoxycarbonyl-succinic acid diethyl ester (6.04g) in anh. MeOH (20mL) was added to the solution of free acetamide and the mixture was stirred at r.t. for 2 days. The reaction mixture was concentrated to dryness *in vacuo* and the yellow foam (8.69g) obtained was then mixed with POCl<sub>3</sub> (70mL) and heated at reflux for 3.5 hr. The resulting solution was cooled to r.t. and poured slowly into ice/water (600mL) and NH<sub>4</sub>OH (50mL) with vigorous stirring. The product was extracted with EtOAc (3x50mL) and with Et<sub>2</sub>O (3x20mL). The combined organic extracts were washed with H<sub>2</sub>O (60mL) and brine (40mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound as a yellow solid (4.27g).
- 25
- 30 NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.85 (m, 1H), 5.15 (dq, 1H), 5.11 (dq, 1H), 3.61 (dt, 2H), 2.67 (s, 3H). MS (*m/z*): 202 [M]<sup>+</sup>.2Cl; 167 [MH-Cl]<sup>+</sup>.1Cl.

35

Intermediate 2

- 2-(4,6-Dichloro-2-methyl-pyrimidin-5-yl)-pent-4-enoic acid methyl ester  
A solution of intermediate 1 (1.33g, 5.68mmol) in anh. THF (8mL), under N<sub>2</sub>, was treated with lithium bis(trimethylsilyl) amide (1M solution in hexane, 11.5mL, 2eq.) at 0°C for 15 min before allylbromide (0.99mL, 2eq) was added. The mixture was stirred for 4 hr at r.t. and quenched with water (20mL). The product was extracted with EtOAc (2x15mL) and the organic phase was washed with H<sub>2</sub>O (2x15mL) and with brine (1x15mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/cHex 1:9) to give the title compound (673.8mg) as a white solid.
- 40

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

33

NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.77 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 4.43 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.73 (s, 3H).  
MS ( $m/z$ ): 374[M] +2Cl.

5 Intermediate 32-(4,6-Dichloro-2-methyl-pyrimidin-5-yl)-pent-4-en-1-ol

To a solution of intermediate 2 (257mg) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9.3mL), at  $-78^\circ\text{C}$ , under  $\text{N}_2$ , was added DIBAL-H (1M solution in hexane, 5.6mL, 6eq). After the addition was complete the reaction mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 1 hr and at  $0^\circ\text{C}$  for 2 hr. The reaction mixture was poured into a solution of HCl 0.5N in ice (20mL) and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound (200mg) as a colourless oil.

10 NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.76 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.8-2.6 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.50 (t, 1H).  
15 MS ( $m/z$ ): 247 [M] $^+$ , 2Cl

Intermediate 45-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxyethyl)-but-3-enyl]-4,6-dichloro-2-methylpyrimidine

20 To a solution of intermediate 3 (200mg) in anhydrous DMF (12mL), at  $0^\circ\text{C}$ , under  $\text{N}_2$ , was added *tert*-butyl-dimethylsilylchloride (245mg, 2eq) and imidazole (553mg, 10eq). The reaction was stirred at r.t. for 2 hr and more *tert*-butyl-dimethylsilylchloride (61mg, 0.5eq) was added. After 1 hr, sat.aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15mL) and EtOAc (15mL) were added and the aqueous phase was extracted with additional EtOAc (2x15mL). The combined extracts were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (10mL), dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, *c*Hex/EtOAc 19:1) to give the title compound (237mg) as a colorless oil.

25 NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.72 (m, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.6-2.7 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).  
30 MS ( $m/z$ ): 361 [M] $^+$ , 2Cl

Intermediate 5{5-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxyethyl)-but-3-enyl]-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl}-(2,4-dichlorophenyl)amine

35 A solution of 2,4-dichloro-aniline (192mg) in anhydrous THF (12mL), under  $\text{N}_2$ , was treated with sodium hydride (80% in mineral oil, 393mg) at  $0^\circ\text{C}$  for 15 min and then intermediate 4 (434mg, 1.19mmol) in anhydrous THF (4mL) was added. The mixture was heated to reflux for 3 hr and quenched with water (20mL). The product was extracted with EtOAc (2x20mL), dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/*c*Hex 9:1) to give the title compound (419mg) as a yellow oil.

40 NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , T= $55^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  8.35 (bs, 1H), 8.13 (bd, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 4.10 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.65 (bm, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).  
MS ( $m/z$ ): 486 [MH] $^+$ , 3Cl.

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

34

Intermediate 6

{5-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)methyl]-but-3-enyl]-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl}-[2,4-dichlorophenyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester

- 5 To a solution of intermediate 5 (419mg) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17mL), under  $\text{N}_2$ , was added  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (376mg, 2eq) and DMAP (cat). The reaction mixture was stirred at r.t. for 18 hr. The solution was diluted with water (10mL) and extracted with EtOAc (3x15mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. Flash chromatography of the crude product (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) gave the title compound (420mg) as a yellow solid.
- 10 NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 40°C):  $\delta$  7.47 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.03-4.89 (m, 2H), 3.98-3.8 (m, 2H), 3.43 (b, 1H), 2.8-2.6 (m, 2H), 2.56 (bs, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.77 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.10 (s, 3H).
- IR (nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1716.
- 15 MS ( $m/z$ ): 588  $[\text{MH}]^+$ , 3Cl

Intermediate 7

[6-Chloro-5-(1-hydroxymethyl-but-3-enyl)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4-dichlorophenyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester

- 20 To a solution of intermediate 6 (50mg) in anhydrous DMF (1mL), under  $\text{N}_2$ , was added TEA-3HF (21 $\mu\text{l}$ , 1.5eq). The reaction was stirred at r.t. for 18 hr. The solution was diluted with water (10mL) and extracted with EtOAc (3x15mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. Flash chromatography of the crude product (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) gave the title compound (30mg) as colourless oil.
- 25 NMR ( $^1\text{H}$ , DMSO, T=70°C):  $\delta$  7.69 (d, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 5.00-4.88 (m, 2H), 4.54 (1H, m), 3.71 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).
- MS ( $m/z$ ): 472  $[\text{MH}]^+$ , 3Cl

Intermediate 8

- 30 Methanesulfonic acid 2-[4-[*tert*-butoxycarbonyl-(2,4-dichlorophenyl)-amino]-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-5-yl]-pent-4-enyl ester

- To a solution of intermediate 7 (130mg) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.52mL), at r.t., under  $\text{N}_2$ , was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (192 $\mu\text{l}$ , 5eq) and  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  (43 $\mu\text{l}$ , 2eq). The reaction was stirred at r.t. for 18 hr. The reaction mixture was diluted with water (20mL) and extracted with EtOAc (3x25mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*.
- 35 The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give the title compound (148mg) as a colourless oil.
- NMR ( $^1\text{H}$ , DMSO, T=70°C):  $\delta$  7.72 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).
- 40 IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1725, 1641, 1362
- MS ( $m/z$ ): 550  $[\text{MH}]^+$ , 3Cl

Intermediate 9

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

35

- 5-Allyl-4-chloro-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidine  
 A solution of intermediate 8 (120mg) in TFA 20%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7mL) was stirred at r.t. for 2 hr. To remove TFA, the solvent of the reaction mixture was evaporated *in vacuo* and repeated additions of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and evaporation were made. The crude intermediate was then dissolved in anh. THF (5mL) and Et<sub>3</sub>N (284μl, 5eq) was added. After 1 hr of stirring at r.t., H<sub>2</sub>O was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to dryness *in vacuo* to give the title compound (124mg) as a colourless oil.
- 5 NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49 (dd, 1H), 7.30 (d+s, 2H), 5.77 (m, 1H), 5.16-5.12 (m, 2H), 4.00 (t, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).
- 10 MS (*m/z*): 354 [MH]<sup>+</sup>, 3Cl

- Intermediate 10  
[4-Chloro-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3d]pyrimidin-5-yl]-acetaldehyde
- 15 A solution of intermediate 9 (30mg) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4mL) was ozonized (5g.h<sup>-1</sup>) at -78°C for 5 min. When all the starting material had disappeared (according to TLC in cHex/EtOAc 75/25), the reaction mixture was first flushed with oxygen and then with nitrogen for 20 min. To the cooled reaction mixture was added (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S (25μl, 4eq) and the temperature was allowed to warm up to r.t.. The solution was stirred for 18 hr at that temperature. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 3:1) to give the title compound (8mg) as a colourless oil.
- 20 NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.87 (s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 4.23 (t, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.29 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.42 (s, 3H).
- 25 MS (*m/z*): 356 [MH]<sup>+</sup>, 3Cl.

- Intermediate 11  
5-[1-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxyethyl)-but-3-enyl]-4,6-dichloro-2-methyl-pyrimidine
- 30 To a solution of intermediate 3 (152mg) in anh. DMF (4mL), at 0°C, under N<sub>2</sub>, was added DMAP (3.8mg), imidazole (420mg) and Ph<sub>2</sub>tBuSiCl (0.32mL). The reaction mixture was stirred at r.t. for 2 hr. To this solution were added 5mL of sat.aq. NH<sub>4</sub>Cl and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (2x15mL). The combined organic extracts were washed once with water, once with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered, the solvent was evaporated and the crude yellow oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound as a colourless oil (270mg).
- 35 NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.65 (dd, 2H), 7.56 (dd, 2H), 7.49-7.36 (m, 6H), 5.67 (m, 1H), 5.03 (dd, 1H), 4.94 (dd, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 0.98 (s, 9H).
- 40 MS (*m/z*): 485 [MH]<sup>+</sup>, 2Cl.

Intermediate 12  
[5-[1-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxyethyl)-but-3-enyl]-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4-dichlorophenyl)-amine

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

36

- To a solution of 2,4-dichloroaniline (80mg) in anh. THF (1mL), at 0°C, under N<sub>2</sub>, was added NaH (80 % in mineral oil, 31mg) and left to react at r.t. for 30 min. To this mixture cooled back at 0°C was added a solution of intermediate 11 (227mg, 0.467mmol) in anh. THF (2mL). The reaction mixture was stirred at reflux for 5 hr. It was then quenched with water (20mL), and extracted with Et<sub>2</sub>O (4x20mL). The combined organic extracts were washed once with water, once with brine and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered, the solvent evaporated and the crude orange oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound as yellow oil (131.6mg).
- 5 NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.2-7.7 (broad d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.40-7.20 (m, 9H), 5.70 (m, 1H), 5.07 (dd, 1H), 4.94 (dd, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.50 (m, 3H), 0.95 (s, 9H).
- 10 MS (m/z): 610 [MH]<sup>+</sup>, 3 Cl.

Intermediate 13

- 15 {5-[1-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxy)methyl]-but-3-enyl]-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl}-(2,4-dichlorophenyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester
- To a solution of intermediate 12 (128mg) in anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL), at r.t., under N<sub>2</sub>, were added Boc<sub>2</sub>O (61mg) and DMAP (3mg). The reaction mixture was stirred at r.t. for 16 hr. The complete conversion of the starting material was obtained after 2 days by addition of fresh Boc<sub>2</sub>O (58mg + 46mg) and catalytic amounts of DMAP. The reaction mixture was then diluted with water and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x5mL). The combined organic extracts were washed once with water and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered, the solvent evaporated and the crude yellow oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound as pale yellow oil (138mg).
- 20 NMR (<sup>1</sup>H, DMSO, 70 °C): δ 7.67 (d, 1H), 7.54-7.30 (m, 5H+5H), 7.19 (m, 2H), 5.51 (m, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.82 (d, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.84 (bm, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 0.90 (s, 9H).
- 25 IR (nujol, cm<sup>-1</sup>): 1732.
- MS (m/z): 710 [MH]<sup>+</sup>, 3 Cl, 722 [M+Na]<sup>+</sup>, 610 [MH-Boc+H]<sup>+</sup>.
- 30

Intermediate 14

- {5-[1-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxy)methyl]-3-hydroxy-propyl]-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl}-(2,4-dichlorophenyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester
- A solution of intermediate 13 (108mg) in 3mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (9:1) was cooled at -78°C.
- 35 O<sub>3</sub> was bubbled in the solution for 30 min under magnetic stirring. NaBH<sub>4</sub> (23.1mg) was then added under N<sub>2</sub> atmosphere at low temperature. The reaction mixture was stirred for 3 hr at r.t.. It was then quenched with water and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x5mL). The combined organic extracts were washed once with sat.aq. NH<sub>4</sub>Cl and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered, the solvent was evaporated and the crude yellow oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound as a colourless oil (59mg).
- 40 NMR (<sup>1</sup>H, DMSO, 70 °C): δ 7.65 (d, 1H), 7.48-7.34 (m, 5H+5H), 7.28 (d, 1H), 7.12 (bd, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.18 (t, 1H), 4.02 (bt, 1H), 3.82 (bm, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.29 (bm, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.84 (bm, 1H), 1.35 (s, 9H), 0.89 (s, 9H).

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

37

IR (film, cm<sup>-1</sup>): 1733.MS (*m/z*): 714 [MH]<sup>+</sup>, 3 Cl, 736 [M+Na]<sup>+</sup>, 3 Cl, 678 [MH-HCl]<sup>+</sup>, 2 Cl, 614 [MH-Boc+H]<sup>+</sup>.Intermediate 15

- 5 Methanesulfonic acid 3-[4-[*tert*-butoxycarbonyl-(2,4-dichlorophenyl)-amino]-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-5-yl]-4-[*tert*-butyl-diphenyl-silyloxy]-butyl ester

To a solution of intermediate 14 (57mg) in anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL), were added Et<sub>3</sub>N (55μl) and MsCl (13μl) at r.t., under N<sub>2</sub>. The reaction mixture was stirred for 5 hr, diluted with water and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x5mL). The combined organic extracts were washed once with

- 10 water, once with brine, and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered, the solvent evaporated to obtain the crude colourless title compound (60mg).

NMR (<sup>1</sup>H, DMSO, 70 °C): δ 7.65 (d, 1H), 7.50-7.34 (m, 5H+5H), 7.24 (bd, 1H), 7.15 (bd, 1H), 4.20-4.00 (m, 3H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.89 (s, 9H).

- 15 IR (nujol, cm<sup>-1</sup>): 1725.

MS (*m/z*): 794 [MH]<sup>+</sup>, 3 Cl, 694 [MH-Boc+H]<sup>+</sup>.

Intermediate 16

- 20 Methanesulfonic acid 4-[*tert*-butyl-diphenyl-silyloxy]-3-[4-chloro-6-(2,4-dichlorophenyl-amino)-2-methyl-pyrimidin-5-yl]-butyl ester

To a solution of intermediate 15 (58mg) in anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL), at r.t., under N<sub>2</sub>, was added TFA (200μl, 35eq). The reaction mixture was stirred for 16 hr, then evaporated under reduced pressure, diluted several times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and evaporated again to obtain the crude title compound (64mg) as a yellow oil.

- 25 MS (*m/z*): 694 [MH]<sup>+</sup>, 3 Cl.

Intermediate 17

- 30 5-[*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxy)methyl]-4-chloro-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine

To a solution of intermediate 16 (64mg) in anh. THF (1mL), at 0°C, under N<sub>2</sub>, was added Et<sub>3</sub>N (100μl). The reaction mixture was stirred for 16 hr at r.t., then diluted with water and extracted with Et<sub>2</sub>O (2x20mL). The combined organic extracts were washed once with water, once with brine and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered, the solvent was evaporated and the crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc

- 35 95:5), to obtain the title compound as a colourless oil (26.4mg).

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74-6.98 (m, 5H+5H+1H+2H), 4.10-3.90, 3.76-3.55, 3.48-3.28 (m, 5H), 2.58-2.38 (m, 1H), 2.24, 2.22 (s, 3H), 2.1-1.9 (m 1H), 1.07 (s, 9H).

MS (*m/z*): 598 [MH]<sup>+</sup>, 3 Cl.

- 40 Intermediate 18

[4-Chloro-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-methanol

To a solution of intermediate 17 (22mg) in anh. DMF (2mL), at r.t., under N<sub>2</sub>, was added Et<sub>3</sub>N 3HF (20μl). The reaction mixture was stirred for 4 hr at 40°C, then diluted with water

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

38

and extracted with Et<sub>2</sub>O (3x20mL). The combined organic extracts were washed once with water, once with brine and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered, the solvent evaporated and the crude oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 2:1) to give the title compound as colourless oil (13mg).

- 5 NMR (<sup>1</sup>H, DMSO, 90 °C): δ 7.66 (bs, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 3.82 (bt, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.66-3.36 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.94 (m, 1H).  
MS (*m/z*): 358 [MH]<sup>+</sup>, 3 Cl, 360.

Intermediate 19

- 10 Methanesulfonic acid 4-chloro-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*c*]pyrimidin-5-ylmethyl ester

To a solution of intermediate 18 (13mg) in anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL), at 0 °C, under N<sub>2</sub>, were added Et<sub>3</sub>N (20.0μl) and MsCl (6.0μl). The reaction mixture was stirred for 16 hr at r.t., then diluted with water and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10mL). The combined organic extracts were washed once with water, once with brine and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent was evaporated to give the crude title compound (14.7mg) as a colourless oil.

- 15 NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50 (dd, 1H), 7.40-7.15 (m, 2H), 4.50-4.15 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.65-3.30 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.45-2.2 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.2-2.0 (m, 1H).  
20 MS (*m/z*): 438 [MH]<sup>+</sup>, 3 Cl.

Intermediate 20

5-Iodo-pentanoic acid methyl ester

To a solution of methyl 4-bromovalerate (14g) in acetone (63mL), NaI (11.5g) was added and the mixture was refluxed for 2 hr. It was then cooled to r.t. and the precipitate was filtered. The filtrate was evaporated and ether was added to the residue. The resulting suspension was filtered and the ethereal phase washed with 5% aq NaHSO<sub>3</sub> (3x100mL) and with brine (1x100mL) and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent evaporated to give the crude title compound as a yellow oil (15.85g).

- 30 NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.68 (s, 3H), 3.19 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.74 (m, 2H).  
MS (*m/z*): 242 [M]<sup>+</sup>, 211 [M-OMe]<sup>+</sup>, 115 [M-I]<sup>+</sup>.

Intermediate 21

2-(2,4-dichlorophenyl)-heptanedioic acid dimethyl ester

- 35 To a solution of methyl 2,4-dichlorophenylacetate (2g) in anh. THF (27mL), at -78°C, under N<sub>2</sub>, a 1M solution of LHMDs in THF (10.04mL) was added dropwise and the mixture was stirred at -78°C for 30 min. Neat intermediate 20 (2.87g, 1.3eq) was then added dropwise at -78°C and the dropping funnel was washed with anh. THF (2mL). The cooling bath was then removed and the mixture was stirred at r.t. for 3.5 hr. The solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ether, washed with water (3x30mL) and brine (1x30mL) and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound as a pale yellow oil (2.7g).

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

39

NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.29 (t, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H).

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1738.

MS ( $m/z$ ): 332 [ $\text{M}$ ] $^+$ , 300 [ $\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}$ ] $^+$ , 159.

5

Intermediate 22

3-(2,4-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-cyclohex-1-enecarboxylic acid methyl ester

Sodium (0.7g) was added portionwise under vigorous stirring, at 0°C, under  $\text{N}_2$ , to anh. MeOH (26mL). After consumption of metallic sodium, anh. toluene (100mL) was added and a MeOH/toluene mixture (36mL) was distilled off by means of a Dean-Stark apparatus. The mixture was allowed to cool to r.t. before adding a solution of intermediate 21 (2.52g) in anh. toluene (15mL). The mixture was refluxed for 3.5 hr and then cooled to r.t. before acidifying with AcOH. The organic phase was washed with water. The aqueous phase was extracted with EtOAc (2x20mL) and the combined organic extracts were washed with water (2x20mL), brine (2x20mL) and dried over anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to obtain the title compound (colourless oil: 1.8g)

NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.19 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.07 (t, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.60 (m, 2H).

MS ( $m/z$ ): 300 [ $\text{M}$ ] $^+$ , 265, 233.

20

Intermediate 23

5-(2,4-Dichlorophenyl)-6-oxo-cyclohex-1-enecarboxylic acid methyl ester

Phenylselenenylchloride (2.44g) was placed in a two-necked flask under nitrogen and dissolved in anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (21mL). The brown solution was cooled to 0°C and anh. pyridine (0.9mL) was added resulting in a yellow solution which was stirred at 0°C for 30 min. A solution of intermediate 22 (1.5g) in anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12mL) was added dropwise at 0°C and the reaction mixture was stirred at r.t. for 4.5 hr. The reaction mixture was then transferred to a separatory funnel and washed with 1M HCl (2x10mL) and with water (3x10mL). The  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  layer was then transferred to a flask and cooled to 0°C. Aqueous  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30% w/w, 3mL) was added and the mixture was stirred for 10 min at 0°C followed by addition of a second aliquot of  $\text{H}_2\text{O}_2$  (3mL). The reaction mixture turned colourless and a white solid formed. After 20 min at 0°C the mixture was washed with sat.aq.  $\text{NaHCO}_3$  (2x10mL) and brine (1x10mL) and dried over anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solids were filtered and the solvent evaporated to give the title compound (1.45g) as a pale yellow oil, which becomes solid by cooling.

NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.77 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H).

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1737, 1673.

MS ( $m/z$ ): 298 [ $\text{M}$ ] $^+$ , 263 [ $\text{M}-\text{Cl}$ ] $^+$ , 126.

40

Intermediate 24

5-Allyl-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-ol

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

40

- To a solution of intermediate 23 (690mg) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.5mL), at  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{TiCl}_4$  (0.255mL) was added. The resulting brown solution was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 5 min, after which a solution of allyltrimethylsilane (0.440mL) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.5mL) was added. After stirring for 1.5 hr at  $-78^\circ\text{C}$ , the reaction was quenched with water, diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the mixture was allowed to warm to r.t. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the organic phase was washed with brine (1x10mL) and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solids were filtered and the solvent evaporated to obtain the allylated compound (676mg) as pale yellow oil and as a mixture of diastereoisomeric enolesters and ketoesters.
- 5 Sodium (140mg, 3eq) was added portionwise to anhydrous MeOH (6mL) under  $\text{N}_2$ . After consumption of metallic sodium, acetamidine hydrochloride (600mg) was added. After 10 min of stirring, the precipitated NaCl was filtered off and washed with anhydrous MeOH (2mL). The solution of free acetamidine was added to the crude allylated product (676g) and the mixture was stirred at r.t. for 18 hr. The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2  $\rightarrow$  97:3) to give the title compound as a 3:1 mixture of two diastereoisomers (538mg).
- 15 NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )(*anti* isomer):  $\delta$  11.82 (bs, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.34 (d, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.49 (m, 1H).
- NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )(*syn* isomer):  $\delta$  11.70 (bs, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.23 (bt, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.02-1.80 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 2H).
- 20 MS (*m/z*): 348  $[\text{M}]^+$ , 307  $[\text{M}-\text{allyl}]^+$ .

Intermediate 25

- 25 *Anti*-5-Allyl-4-chloro-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (isomer 1) and *Syn*-5-Allyl-4-chloro-8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (isomer 2)
- Intermediate 24 (538mg) was dissolved in  $\text{POCl}_3$  (5mL) and the mixture was refluxed for 2 hr. The  $\text{POCl}_3$  was evaporated, the residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and treated with conc.  $\text{NH}_4\text{OH}$ . The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10mL). The combined organic extracts were washed with brine (2x10mL) and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, *c*Hex/EtOAc 95:5) to give the title compound isomer 1 (262mg) and the title compound isomer 2 (94mg) as colourless oils.
- 30 isomer 1: NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.63 (d, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.64 (m, 1H).
- MS (*m/z*): 367  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- isomer 2: NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.83 (bd, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.10-5.06 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H).
- 40 MS (*m/z*): 367  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Intermediate 26

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

41

[5-allyl-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyclopropylmethyl-amine

- A solution of intermediate 9 (160mg, 0.451mmol) in cyclopropylmethylamine (0.5mL) was heated at 130°C (screw cap vial) for 4 hr. The amine was then evaporated and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, gradient: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 9:1 to 7:3) to give the title compound (162mg, 0.416mmol, 92%) as a colourless oil.
- NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.20-5.13 (m, 2H), 4.39 (bt, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.40-3.30 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.60-0.27 (m, 4H).
- 10 MS (*m/z*): 389 [M+H]<sup>+</sup> (2 Cl).

Intermediate 27

5-Cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylen-4-ol

- 15 To a solution of intermediate 26 (160mg, 0.411mmol) in a 8:1 mixture of acetone and water (8mL) was added N-methylmorpholine-N-oxide (100mg, 2eq), followed by a 4% aqueous solution of OsO<sub>4</sub> (0.260mL, 0.1eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for 3.5 hr. The solution was then concentrated under reduced pressure, and sat.aq. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (50mL) was added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x10mL) and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.
- 20 The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude diol was dissolved in a 1:1 mixture of THF and water (8mL) and NaIO<sub>4</sub> (132mg, 1.5eq) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 45 min. It was then diluted with water and extracted with EtOAc (3x10mL). The combined organic extracts were washed once with brine and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 1:1). The title compound was obtained as a colourless oil (111mg, 0.284mmol, 69%).
- NMR (<sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.68 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 5.92 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.43 (dt, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.50-0.20 (m, 4H).
- 30 MS (*m/z*): 391 [M+H]<sup>+</sup> (2 Cl).

Intermediate 28

5-Cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methoxy-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene

- 35 A solution of PTSA (1.5mg, 0.042eq) in anh. MeOH (1.5mL) was added to the neat intermediate 27 (73mg, 0.187mmol) and the resulting solution was stirred at r.t. for 18 hr. The solvent was then evaporated and the residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL). A solution prepared by diluting sat.aq. NaHCO<sub>3</sub> with water (1:1, 10mL) was then added and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10mL). The combined organic extracts were washed with water (1x10mL), sat.aq. NaCl (1x10mL) and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent evaporated. The title compound was obtained as a yellow oil and was used in the subsequent step without further purification (68mg, 0.168mmol, 90%).
- 40

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

42

NMR (<sup>1</sup>H, acetone-d<sub>6</sub>): δ 7.53 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H), 2.53 (dddd, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.40 (dt, 1H), 1.09 (m, 1H), 0.50-0.20 (m, 4H).  
MS (*m/z*): 405 [MH]<sup>+</sup> (2 Cl).

5

Intermediate 29

Alternative preparation of intermediate 2: 2-[4-Chloro-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-ethanol

To a solution of intermediate 10 (93mg, 0.261mmol) in a 2:1 mixture of anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (3mL), at 0°C, under N<sub>2</sub>, was added NaBH<sub>4</sub> (20mg, 2eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hr. The reaction was then quenched with water (10mL) and concentrated under reduced pressure. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x10mL) and the combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent evaporated. The title compound was obtained as a white solid (80mg, 0.223mmol, 85%) and

was used without further purification in the subsequent step.

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 4.20 (t, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).  
MS (*m/z*): 358 [MH]<sup>+</sup> (3Cl).

20 Intermediate 30

Methanesulfonic acid 2-[4-chloro-7-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-ethyl ester

To a solution of intermediate 29 (80mg, 0.223mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL), at r.t., under N<sub>2</sub>, was added triethylamine (155μL, 5eq) followed by mesyl chloride (35μL, 2eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 hr. It was then quenched with water (10mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10mL). The combined organic extracts were washed once with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude compound was purified by flash chromatography (silica gel, hexane/EtOAc 1:1). The title compound was obtained as a pale yellow oil (71mg, 0.163mmol, 73%).

NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.48 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.09 (t, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.14 (m, 1H).  
MS (*m/z*): 436 [MH]<sup>+</sup> (3Cl).

35 Intermediate 31

{5-[1-(tert-butyl-diphenyl-silyloxy)methyl]-but-3-enyl}-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-amine

To a solution of 2,4-bis(trifluoromethyl)aniline (2.11g, 9.21mmol) in anhydrous DMF (45mL), at 0°C, under N<sub>2</sub>, was added NaH 80%/oil (608mg, 2.2eq). After 30 min the reaction mixture was warmed to r.t. After 30 min a solution of intermediate 11 (4.46g, 9.21mmol) in anhydrous DMF (30mL) was added. The reaction mixture was left at r.t. for 15 min, then cooled down at 0°C and diluted with water. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x50mL) and the combined organic extracts were washed with water (50mL), brine (50mL) and then dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

43

was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 97:3) to give the title compound (4.546g, 6.71mmol, 73%) as a clear oil.

NMR (<sup>1</sup>H, DMSO): δ 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.54-7.31 (m, 10H), 5.7 (m, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.56

5 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 0.91 (s, 9H).  
MS (*m/z*): 678 [MH]<sup>+</sup>.

Intermediate 32

10 5-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxyethyl)-4-chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ol

To a solution of intermediate 31 (2g, 2.95mmol) in an 8:1 mixture of acetone/H<sub>2</sub>O (36mL), at r.t., were added *N*-methyl-morpholine-*N*-oxide (716mg, 2eq) and OsO<sub>4</sub> 4%/H<sub>2</sub>O (1.8mL, 0.1eq). After 3.5 h the solvent was evaporated and a saturated solution of Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> was added. The product was extracted with EtOAc (2x20mL) and the combined organic extracts were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent was evaporated. The oil obtained was dissolved in a 9:1 mixture of THF/H<sub>2</sub>O (45mL) and NaIO<sub>4</sub> (947mg, 1.5eq) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 18 hr. It was then diluted with water and the product was extracted with EtOAc (3x20mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent was evaporated to give the title compound (1.932g, 2.85mmol, 96%), as a mixture of two diastereoisomers.

NMR (<sup>1</sup>H, Acetone):

Isomer 1: δ 8.15 (m, 2H), 7.72 (m, 5H), 7.44 (m, 6H), 6.19 (d, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).

25 Isomer 2: δ 8.15 (m, 2H), 7.72 (m, 5H), 7.44 (m, 6H), 5.8-5.4 (m, 2H), 4-3.8 (m, 2H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3-2.8 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).  
MS (*m/z*): 680 [MH]<sup>+</sup>.

Intermediate 33

30 5-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxyethyl)-4-chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine

To a solution of intermediate 32 (1.93g, 2.84mmol) in anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL), at -78°C, were added Et<sub>3</sub>SiH (1.82mL, 4eq) and BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (1.58mL, 4.4eq). The reaction mixture was stirred 1 hr at -78°C and then was allowed to warm to r.t. and stirred for 18 hr. A saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> was then added and the product was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound (0.607g, 9.16mmol, 32%) as a white solid.

35 NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98-7.94 (d, 1H), 7.88-7.80 (dd, 1H), 7.7-7.58 7.44-7.32 (m, 10H), 7.35-7.14 (d, 1H), 3.98-3.94 (dd, 1H), 3.73-3.55 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.44-3.36 3.38-3.3 (2m, 2H), 2.55-2.4 (m, 1H), 2.17-2.15 (s, 3H), 2.04-1.9 (m, 1H), 0.98 (s, 9H).  
MS (*m/z*): 664 [MH]<sup>+</sup>.

40

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

44

Intermediate 34

{4-Chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-methanol

- 5 To a solution of intermediate 33 (600mg, 0.91mmol) in anh. DMF (15mL), at r.t., under N<sub>2</sub>, was added Et<sub>3</sub>N·3HF (1.25mL, 8.4eq) and the reaction mixture was heated at 40°C for 6.5 h. It was then cooled down to r.t. and diluted with water. The product was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x20mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 6:4) to give the title compound (337mg, 0.8mmol, 88%) as a clear oil.
- 10 NMR (<sup>1</sup>H, DMSO): δ 8.26-8.12 (m, 2H), 7.9-7.8 (d, 1H), 5.08-4.98 (t, 1H), 3.9-3.6 (2H), 3.7-3.3 (2H), 3.24-3.10 (1H), 2.3 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.0-1.8 (m, 1H).  
MS (*m/z*): 426[MH]<sup>+</sup>.

15 Intermediate 35

Methanesulfonic acid 4-chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl ester

- 20 To a solution of intermediate 34 (200mg, 0.47mmol), in anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL), under N<sub>2</sub>, at 0°C, were added Et<sub>3</sub>N (0.26mL, 4eq) and MsCl (73μL, 2eq). The reaction mixture was warmed to r.t. and stirred for 18 hr. It was then diluted with water and the product was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered, the solvent evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 6:4) to give the title compound (203mg, 0.4mmol, 86%) as a clear oil.
- 25 NMR (<sup>1</sup>H, DMSO): δ 8.3 8.14 (m, 2H), 7.95-7.8 (d+d, 1H), 4.56-4.20 (2H), 3.9-3.4 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.2-1.9 (m, 2H).  
MS (*m/z*): 504[MH]<sup>+</sup>.

Intermediate 36

- 30 {4-Chloro-2-methyl-7-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-acetaldehyde
- To a solution of intermediate 31 (0.6g, 0.886mmol) in anh. DMF (15mL), at r.t., under N<sub>2</sub> was added Et<sub>3</sub>N·3HF (1.22mL, 8.4eq). The reaction mixture was stirred at r.t. for 18 hr. The reaction mixture was diluted with water and the product was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x20mL).
- 35 The combined organic extracts were washed with brine and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give an alcohol intermediate (346mg, 89%) which was dissolved into anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL) and cooled down to 0°C. Et<sub>3</sub>N (0.44mL, 4eq) and MsCl (0.122mL, 2eq) were added, and the reaction mixture was warmed to r.t. and stirred for 18 hr. The reaction mixture was diluted with water and the product was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give a cyclic pyrrolidine intermediate (276mg, 83%). This intermediate was dissolved in an 8:1 mixture of acetone/H<sub>2</sub>O (18mL)
- 40

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

45

- and *N*-methyl-morpholine-*N*-oxide (230mg, 2eq) and OsO<sub>4</sub> (403 μl, 0.1eq) were added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 6 h. The solvent was evaporated and a saturated solution of Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> was added. The product was extracted with EtOAc (3x20mL) and the combined organic extracts were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was dissolved into a 9:1 mixture of THF/H<sub>2</sub>O (15mL) and NaIO<sub>4</sub> (210mg, 1.5eq) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 18 hr, then it was diluted with water and the product was extracted with EtOAc (3x20mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent evaporated to give the title compound (250mg, 0.59mmol, 90%) as a clear oil.
- NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.86 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.4 (s, 3H).  
MS (*m/z*): 424[MH]<sup>+</sup>.
- 15 Intermediate 37  
Methanesulfonic acid 2-(4-chloro-2-methyl-7-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-ethyl ester  
To a solution of intermediate 36 (250mg, 0.59mmol) in a 9:1 mixture of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (15mL), at 0°C, under N<sub>2</sub>, was added NaBH<sub>4</sub> (44mg, 2eq). The reaction mixture was stirred for 30 min at 0°C. Conc. HCl was added until pH = 7 was reached. The reaction mixture was then diluted with water and the product was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent evaporated to give a white solid (alcohol intermediate, 231mg, 0.54mmol, 93%) which was dissolved in anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL). The reaction mixture was cooled at 0°C, then Et<sub>3</sub>N (302 μl, 4eq) and MsCl (85 μl, 2eq) were added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 18 hr, then it was diluted with water and the product was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 6:4) to give the title compound (252mg, 0.50mmol, 93%) as a clear oil.
- NMR (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.05 (bs, 1H), 7.94 (bd, 1H), 7.53 (bd, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.07 (t, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (m, 1H).  
MS (*m/z*): 504[MH]<sup>+</sup>.
- 35 Intermediates 38 and 39  
(S)-2-Acetoxy-propionic acid 4-chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-5(S)-ylmethyl ester and (S)-2-Acetoxy-propionic acid 4-chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-5(R)-ylmethyl ester  
To a solution of intermediate 34 (320mg, 0.753mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7mL) at 0°C, under N<sub>2</sub>, were added DMAP (230mg, 2.5eq), Et<sub>3</sub>N (0.73mL, 7eq) and (S)-2-acetoxypropionyl chloride (0.61mL, 6.4eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min, warmed to r.t and diluted with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>. The product was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x30mL) and the combined organic extracts were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

46

filtered and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2). The two diastereoisomers were separated by preparative chiral hplc: intermediate 38 (97mg, 0.18mmol, d.e. = 97%) and intermediate 39 (89.7mg, 0.17mmol, d.e.>99%) were obtained as white solids.

- 5 NMR (<sup>1</sup>H, Acetone):  
Intermediate 38: δ 8.22-8.13 (m, 2H), 7.96-7.8 (d+d, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.56-4.34 (m, 2H), 4.07-3.54 (m, 3H), 2.34-2.05 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.48 (d+d, 3H).  
Intermediate 39: δ 8.22-8.14 (m, 2H), 7.96-7.81 (d+d, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.5-4.3 (m, 2H), 4.1-3.54 (m, 3H), 2.7 (s, 3H), 2.3-2.0 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.47 (d,3H).
- 10 MS (*m/z*): 540[MH]<sup>+</sup>.  
HPLC:  
Preparative:  
Pre-column/Guard column: Filter Rodyne  
Column type: Daicel CHIRALPAK AD  
15 Column length [cm]: 25  
Internal diameter [mm]: 2  
Injection volume [μl]: 500  
Mobile phase: n-hexane-IPA 90/10 v/v  
Flow rate [mL/min]: 6.5  
20 Detector type: DAD  
Wavelength [nm]: 225, 292  
Intermediate 38: 21.8, r.t. (min)  
Intermediate 39: 26.5, r.t. (min)  
Analytical:  
25 Pre-column/Guard column: Filter Rodyne  
Column type: CHIRALPAK AD  
Column length [cm]: 25  
Internal diameter [mm]: 4.6  
Particle size [μm]: 5  
30 Column temperature [°C]: r.t.  
Autosampler temperature [°C] r.t.  
Injection volume [μl]: 20  
Mobile phase: n-hexane/isopropylalcohol 90/10 v/v  
Flow rate [mL/min]: 1.0  
35 Detector type: DAD  
Wavelength [nm]: 225  
Intermediate 38: 6.88, r.t. (min)  
Pre-column/Guard column: Filter Rodyne  
Column type: CHIRALPAK AD  
40 Column length [cm]: 25  
Internal diameter [mm]: 4.6  
Column temperature [°C]: r.t.  
Autosampler temperature [°C] r.t.  
Mobile phase: n-hexane/2- Propanol 90/10 v/v

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

47

- Flow rate [mL/min]: 1.0  
 Detector type: DAD  
 Wavelength [nm]: 220-350  
 Intermediate 39: 8.29, r.t. (min)
- 5 Intermediate 40  
{4-Chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(S)-yl}-methanol  
 To a solution of intermediate 38 (90mg, 0.167mmol) in a 4:1 mixture of THF/H<sub>2</sub>O (5mL), at 0°C, was added LiOH (14mg, 2eq) and the reaction mixture was stirred for 50 min. It was then diluted with water and the product was extracted with Et<sub>2</sub>O (2x10mL) and with EtOAc (1x10mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered, the solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/AcOEt 6:4) to give the title compound (65mg, 0.15mmol, 92%, e.e. = 97%) as a clear oil.  
 NMR (<sup>1</sup>H, DMSO): δ 8.3-8.1 (m, 2H), 7.88-7.81 (d+d, 1H), 5.00 (broad, 1H), 3.9-3.6 (m, 2H), 3.7-3.3 (m, 2H), 3.2-3.1 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00-1.8 (m, 1H).  
 MS (m/z): 426[MH]<sup>+</sup>.
- 20 Analytical  
 Pre-column/Guard column: Filter RhoDyne  
 Column type: Daicel CHIRALPAK AD  
 Column length [cm]: 25  
 Internal diameter [mm]: 0.46
- 25 Column temperature [°C]: r.t.  
 Autosampler temperature [°C]: r.t.  
 Injection volume [μl]: 20  
 Mobile phase: n-hexane/IPA/EtOH  
 Step 1: Time-Reserv.A-ReservB: 95/3.5/1.5
- 30 Flow rate [mL/min]: 1.0  
 Detector type: DAD  
 Wavelength [nm]: 225  
 Intermediate 40: 10.28, r.t. (min)
- 35 Intermediate 41  
Methanesulfonic acid 4-chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(S)-ylmethyl ester  
 To a solution of intermediate 40 (62mg, 0.145mmol) in anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL), at 0°C, under N<sub>2</sub>, were added Et<sub>3</sub>N (80μl, 4eq) and MsCl (23μl, 2eq). The reaction mixture was brought to r.t., stirred for 1 h. and then diluted with water. The product was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20mL) and the combined organic extracts were washed with brine and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 6:4) to give the title compound (67mg, 0.13mmol, 92%, e.e. = 95%) as a clear oil.
- 40

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

48

NMR (<sup>1</sup>H, DMSO): δ 8.3-8.14 (m, 2H), 7.94-7.83 (d, 1H), 4.55-4.20 (2H), 3.94-3.4 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.25-1.94 (m, 2H).

MS (*m/z*): 504[MH]<sup>+</sup>.

HPLC:

5 Analytical

Pre-column/Guard column: Filter Rhothane  
 Column type: CHIRALPAK AD  
 Column length [cm]: 25  
 Internal diameter [mm]: 4.6  
 10 Particle size [μm]: 5  
 Column temperature [°C]: r.t.  
 Autosampler temperature [°C] r.t.  
 Injection volume [μl]: 20  
 Mobile phase: n-hexane/EtOH/IPA 73.5/1.5/25 v/v  
 15 Flow rate [mL/min]: 1.0  
 Detector type: DAD  
 Wavelength [nm]: 225  
 Intermediate 41: 6.52, r.t. (min)

20 Intermediate 42

{4-Chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-5(*R*)-yl}-methanol

To a solution of intermediate 39 (83mg, 0.154mmol) in a 4:1 mixture of THF/H<sub>2</sub>O (5mL), at 0°C, was added LiOH (14mg, 2eq) and the reaction mixture was stirred for 20 min. It was then diluted with water and the product was extracted with Et<sub>2</sub>O (2x10mL) and with EtOAc (1x10mL), and the combined organic extracts were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered, the solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 7:3) to give the title compound (61mg, 0.14mmol, 93%, e.e.>99%) as a clear oil.

25

30 NMR (<sup>1</sup>H, DMSO): δ 8.26-8.12 (m, 2H), 7.9-7.8 (d, 1H), 5.08-4.98 (t, 1H), 3.9-3.6 (m, 2H), 3.7-3.3 (m, 2H), 3.24-3.1 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00-1.8 (m, 1H).

MS (*m/z*): 426[MH]<sup>+</sup>.

HPLC:

Analytical

35 Pre-column/Guard column: Filter Rhothane  
 Column type: CHIRALPAK AD  
 Column length [cm]: 15  
 Internal diameter [mm]: 4.6  
 Injection volume [μl]: 10  
 40 Mobile phase: n-hexane/Ethanol/IPA  
 Step 1: Time-Reserv.A-Reserv.B:95/1.5/3.5 v/v  
 Flow rate [mL/min]: 1.0  
 Detector type: DAD  
 Wavelength [nm]: 225

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

49

- Intermediate 42: 9.417, r.t. (min)
- Intermediate 43  
Methanesulfonic acid 4-chloro-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(R)-ylmethyl ester
- 5 To a solution of intermediate 42 (58mg, 0.136mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL), at 0°C, under  $\text{N}_2$ , were added  $\text{Et}_3\text{N}$  (76 $\mu\text{l}$ , 4eq) and  $\text{MsCl}$  (21 $\mu\text{l}$ , 2eq). The reaction mixture was brought to r.t., stirred for 1 h, and then diluted with water. The product was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x20mL) and the combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solids were filtered, the solvent evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel,  $\text{cHex/EtOAc}$  7:3) to give the title compound (57.6mg, 0.11mmol, 85%, e.e.>99%) as a clear oil.
- 10 NMR ( $^1\text{H}$ , DMSO):  $\delta$  8.3-8.14 (m, 2H), 7.95-7.8 (d, 1H), 4.56-4.20 (2H), 3.9-3.4 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.2-1.9 (m, 2H).
- 15 MS ( $m/z$ ): 504[MH] $^+$ .
- HPLC:  
Analytical
- Pre-column/Guard column: Filter Rhodyne  
 Column type: CHIRALPAK AD  
 20 Column length [cm]: 25  
 Internal diameter [mm]: 4.6  
 Particle size [ $\mu\text{m}$ ]: 3  
 Injection volume [ $\mu\text{l}$ ]: 10  
 Mobile phase: n-hexane/Ethanol/IPA  
 25 Step 1: Time-Reserv.A-Reserv.B: 75/1.5/23.5 v/v  
 Flow rate [mL/min]: 1.0  
 Detector type: DAD  
 Wavelength [nm]: 225  
Intermediate 43: 4.703, r.t. (min)
- 30 Intermediate 44  
3-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-hydroxy-6-nitromethyl-cyclohex-1-enecarboxylic acid methyl ester
- 35 To a solution of intermediate 23 (26mg, 0.087mmol) in an anhydrous mixture of  $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$  (0.5mL/0.1mL) was added nitromethane (0.005mL, 1.1eq) and Amberlyst A21 (weakly basic resin: 260mg). The solvent was slowly evaporated at r.t. without agitation. After 2.5 hr, the dry resin was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  and decanted. It was rinsed further with  $\text{Et}_2\text{O}$  (7x) and the combined organic fractions were evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel,  $\text{cHex/EtOAc}$ , 9:1) to give the title compound (25mg, 80%) as a clear oil.
- 40 NMR ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.72 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.07 (bm, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 2.08 (bm, 1H), 1.85 (bm, 3H).  
 MS ( $m/z$ ): 359 [MH] $^+$  (2 Cl).

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

50

Intermediate 458-(2,4-Dichloro-phenyl)-2-methyl-5-nitromethyl-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-4-ol

- Sodium (21mg, 3.1eq) was added portionwise to anh. MeOH (1.5mL) under N<sub>2</sub>. After consumption of metallic sodium, acetamidine hydrochloride (96mg, 3.3eq) was added. After 5 10 min of stirring, the precipitated NaCl was filtered off and washed with anh. MeOH (2mL). The solution of free acetamidine was added to intermediate 44 (106mg, 0.294mmol) and the mixture was stirred at r.t. for 18 hr. The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc/cHex 8:2) to give the title compound as a clear oil (81mg, 75%).
- 10 MS (*m/z*): 368 [MH]<sup>+</sup> (2 Cl).

Intermediate 464-Chloro-8-(2,4-dichloro-phenyl)-2-methyl-5-nitromethyl-5,6,7,8-tetrahydro-quinazoline

- A solution of intermediate 45 (73mg, 0.198mg) in POCl<sub>3</sub> (2mL) was heated at reflux for 2.5 15 hr. POCl<sub>3</sub> was evaporated and the residue was taken up in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic phase was washed with conc. NH<sub>4</sub>OH, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10mL). The combined organic extracts were washed with sat.aq. NaCl and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent was evaporated. The crude title compound (68mg, 89%) was used as such in the next step.
- 20 MS (*m/z*): 386 [MH]<sup>+</sup> (3 Cl).

Intermediate 474-Chloro-8-(2,4-dichloro-phenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-quinazoline-5-carbaldehyde

- To a stirred solution of intermediate 46 (64mg, 0.166mmol) in anh. MeOH (1mL), at -10°C, 25 under N<sub>2</sub>, was added methanolic KOH (0.1M, 2.3mL) dropwise. After stirring at -10°C for 15 min, a solution of KMnO<sub>4</sub> (18mg, 0.7eq) and MgSO<sub>4</sub> (20mg, 1eq) in H<sub>2</sub>O (2.5mL) was added dropwise (reaction temperature kept below 0°C). The reaction mixture was stirred at 0°C for 24 hr. It was then filtered on Celite, and the Celite cake washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The solvent was evaporated and the aqueous phase extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10mL). The 30 combined organic extracts were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude oil obtained was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1 → 8:2). The title compound was obtained as a 65:35 mixture of diastereomers (27mg, 46%, clear oil).
- 35 MS (*m/z*): 355 [MH]<sup>+</sup> (3 Cl).

## EXAMPLE 1

## Synthesis of representative compounds of structure (I-1)

- 40 5-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (I-1-1)
- A solution of intermediate 19 (14mg) in pure 3-pentylamine (60μl) was stirred at 120°C for 8 hr. The reaction mixture was then diluted with water and extracted with Et<sub>2</sub>O (3x10mL). The combined organic extracts were washed once with water, once with brine and dried over anh.

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

51

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered, the solvent evaporated and the crude pale yellow oil was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 8:2) to give the title compound as a pale yellow oil (5.9mg).

- 5 5-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(2-ethyl-butyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (I-1-2)  
A solution of intermediate 19 (10.0mg) in pure 2-ethyl-*n*-butylamine (100μl) was stirred in a sealed vial at 120°C for 7 hr. The reaction mixture was then cooled down to r.t. and directly purified by flash chromatography (silica gel, Toluene/EtOAc 95:5) to give the title compound as pale yellow oil (1.9mg).
- 10 5-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(2-methoxy-1-methoxymethyl-ethyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (I-1-3)  
A solution of intermediate 19 (16.5mg) in pure 2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethylamine (52.6mg) was stirred at 150°C (screw cap vial) for 4 hr. The reaction mixture was then cooled down to r.t. and directly purified by flash chromatography (silica gel, Toluene/EtOAc 6:4) to obtain the title compound as a pale yellow oil (4.2mg).
- 15 7-Methyl-1-(1-propylbutyl)-5-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (I-1-4)  
Intermediate 35 (135mg, 0.27mmol) and 4-aminoheptane (0.5mL, 12eq) were heated at 130°C (screw cap vial) for 3 hr. The reaction mixture was then cooled down to r.t. and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound (29.4mg, 0.06mmol, 23%) as a yellow solid.
- 20 7-Methyl-1-(1-propylbutyl)-5-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (I-1-4)  
Intermediate 35 (135mg, 0.27mmol) and 4-aminoheptane (0.5mL, 12eq) were heated at 130°C (screw cap vial) for 3 hr. The reaction mixture was then cooled down to r.t. and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound (29.4mg, 0.06mmol, 23%) as a yellow solid.
- 25 7-Methyl-1-(1-propylbutyl)-5-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (I-1-4)  
Intermediate 35 (135mg, 0.27mmol) and 4-aminoheptane (0.5mL, 12eq) were heated at 130°C (screw cap vial) for 3 hr. The reaction mixture was then cooled down to r.t. and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) to give the title compound (29.4mg, 0.06mmol, 23%) as a yellow solid.

## Enantiomeric Resolution

## First enantiomer

- 30 7-Methyl-1-(1-propylbutyl)-5-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene  
Intermediate 41 (60mg, 0.119mmol) and 4-aminoheptane (178μl, 10eq) were heated at 130°C (screw cap vial) for 3 h. The reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound (19.4mg, 0.04mmol, 33%, e.e. = 95%) as a clear oil.
- 35 HPLC:  
Analytical  
Column type: CHIRALPAK OD  
Column length [cm]: 25  
Internal diameter [mm]: 4.6  
Column temperature [°C]: 35  
Injection volume [μl]: 10  
Mobile phase: CO<sub>2</sub>/EtOH (0.15% Ipa) 85/15  
Flow rate [mL/min]: 2.5  
Detector type: UV
- 40

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

52

- Wavelength [nm]: 225  
 Column pressure [bar]: 150  
 Title compound: 2.55, r.t. (min)  
<sup>1</sup>H-NMR and MS data are the same as reported in the following Table 1 for compound I-1-4
- 5 I-1-4
- Second enantiomer  
7-Methyl-1-(1-propylbutyl)-5-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,2a(R),3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene
- 10 Intermediate 43 (55mg, 0.109mmol) and 4-aminoheptane (163μl, 10eq) were heated at 130°C (screw cap vial) for 3 h. The reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound (25.7mg, 0.053mmol, 49%, e.e.>99%) as a clear oil.
- HPLC:
- 15 Analytical  
 Column type: CHIRALPAK OD  
 Column length [cm]: 25  
 Internal diameter [mm]: 4.6  
 Column temperature [°C]: 35
- 20 Injection volume [μl]: 10  
 Mobile phase: CO<sub>2</sub>/EtOH (0.15% Ipa) 85/15  
 Flow rate [mL/min]: 2.5  
 Detector type: UV  
 Wavelength [nm]: 225
- 25 Column pressure [bar]: 150  
 Title compound: 2.12, r.t. (min)  
<sup>1</sup>H-NMR and MS data are the same as reported in the following Table 1 for compound I-1-4
- 30 5-(2,4-Dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (I-1-5)  
 A solution intermediate 19 (20mg, 0.046mmol) in 4-aminoheptane (100μL) was heated at 130°C (screw cap vial) for 18 hr. The amine was evaporated and the residue was directly purified by flash chromatography (silica gel, toluene/EtOAc, 9:1 → 8:2) to give the title compound as a clear oil (7mg, 0.017mmol, 36%).
- 35 Enantiomeric resolution  
First enantiomer  
5-(2,4-Dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a-(S),3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene
- 40 Intermediate 47 (120mg, 0.276mmol) and 4-aminoheptane (0.412mL, 10eq) was stirred at 130°C (screw cap vial) for 18 hr. Then it was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) and the solvent was evaporated. The resulting crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9.5:0.5) to afford the title compound (62mg, 53%, ee>99%) as a clear oil.

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

53

- HPLC:  
Analytical:  
 Pre-column/Guard column: Rheodyne filter  
 Column type: CHIRALPAK AD
- 5 Column length (cm): 25  
 Internal diameter (mm): 4.6  
 Particle size (µm): 5  
 Column temperature (°C): r.t.  
 Autosampler temperature (°C): r.t.
- 10 Injection volume (µL): 20  
 Mobile phase: n-Hexane/tert-butanol 90/10 a/a  
 Flow rate (mL/min): 1  
 Detector type: DAD  
 Wavelength (nm): 220-350
- 15 Title compound: 10.2 rt (min)  
<sup>1</sup>H-NMR and MS data are the same as reported in the following Table 1 for compound I-1-5.

- Second enantiomer
- 20 5-(2,4-Dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a-(R),3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene  
Intermediate 49 (130mg, 0.298mmol) and 4-aminoheptane (0.342mL, 10eq) were stirred at 130°C (screw cap vial) for 18 hr. Then it was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) and the solvent was evaporated. The resulting crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9.5:0.5) to afford the title compound (74mg, 59%, ee%=90%) as a clear oil.

- HPLC:  
Analytical:  
 Pre-column/Guard column: Rheodyne filter  
 Column type: CHIRALPAK AD
- 30 Column length (cm): 25  
 Internal diameter (mm): 4.6  
 Particle size (µm): 5  
 Column temperature (°C): r.t.  
 Autosampler temperature (°C): r.t.
- 35 Injection volume (µL): 20  
 Mobile phase: n-Hexane/tert-butanol 90/10 a/a  
 Flow rate (mL/min): 1  
 Detector type: DAD  
 Wavelength (nm): 220-350
- 40 Title compound: 7.5, rt (min), 90%.  
<sup>1</sup>H-NMR and MS data are the same as reported in the following Table 1 for compound I-1-5.

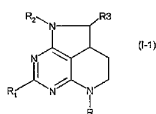
All the analytical data are set forth in the following Table 1.

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

54

Table 1



5

Cpd. No.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Analytical Data
1-1-1	2,4-dichlorophenyl	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> , 55 °C): δ 7.46 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.63 (bm, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.00 (t, 3H), 0.82 (t, 3H). MS (m/z): 391 [MH] <sup>+</sup> , 2 Cl.
1-1-2	2,4-dichlorophenyl	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.46 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.60 (m, 2H+1H), 3.40 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 4H), 0.94 (t, 6H). MS (m/z): 405 [MH] <sup>+</sup> .
1-1-3	2,4-dichlorophenyl	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> , 55 °C): δ 7.43 (bs, 1H), 7.23 (bs, 2H), 4.30 (bm, 1H), 3.80 (bm, 1H), 3.59 (m, 5H), 3.40 (bm, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.26 (bs, 3H), 2.24 (bm, 1H), 1.75 (bm, 1H). MS (m/z): 423 [MH] <sup>+</sup> .
1-1-4	2,4-trifluoromethylphenyl	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.99 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.06-3.24 (bm, 5H), 2.23-2.2 (bm, 4H), 1.74-1.1 (bm, 10H), 0.97 (t, 3H), 0.91 (t, 3H). MS (m/z): 487 [MH] <sup>+</sup> .
1-1-5	2,4-dichlorophenyl	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.46 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.67 (t, 1H), 3.64 (bm, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.20 (t, 1H), 2.27 (m, 4H), 1.55-1.10 (m, 8H), 0.95 (t, 3H), 0.88 (t, 3H). MS (m/z): 419 [MH] <sup>+</sup> , 2Cl.

## EXAMPLE 2

Synthesis of representative compounds of structure (1-2)

- 10 9-(2,4-Dichlorophenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4H-1,3,4-triazaphenalene (isomer 1) and 9-(2,4-Dichlorophenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4H-1,3,4-triazaphenalene (isomer 2) (2-1-1)

WO 02/087573

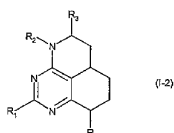
PCT/GB02/01981

55

- Intermediate 25 (isomer 1) was dissolved in anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6mL) and treated with O<sub>3</sub> (5g/hr) at -78°C for 20 min. Dimethylsulfide (1mL) was added and the mixture was allowed to warm to r.t. and stirred overnight. Then the reaction mixture was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, the solids were filtered and the solvent evaporated. The crude aldehyde (106mg) was obtained as a 1:1 mixture of two diastereoisomers and used without further purification.
- To a solution of the aldehyde prepared above (30mg) in anh. MeOH (1mL), 1-ethyl-propylamine (0.010mL) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 3 hr. A 1M solution of NaBH<sub>3</sub>CN in THF (0.162mL) was then added and the mixture was stirred at r.t. for 65 hr. Another aliquot of 1M NaBH<sub>3</sub>CN in THF (0.080mL) was added and the reaction was stirred at r.t. for 3 hr. The solvent was evaporated and the residue was partitioned between water and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4x10mL) and the combined organic extracts were washed with brine (2x10mL), dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 7:3) to give the title compound (16mg) as a mixture of two diastereoisomers.
- The two diastereoisomers were separated by preparative TLC (1% NH<sub>4</sub>OH in toluene/EtOAc 95:5) to give isomer 1 (5.4mg) and isomer 2 (5.6mg) as yellow oils.

- All the analytical data are set forth in the following Table 2.

Table 2



Cpd. No.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Analytical Data
2-1-1	2,4-dichlorophenyl	CH <sub>3</sub>		H	Isomer 1 :NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.31 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.01 (bs, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.41 (bs, 1H), 3.34 (bd, 1H), 3.17 (dt, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.37 (bs, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.67 (bd, 1H), 1.55 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 2H), 0.87 (t, 3H), 0.79 (t, 3H). MS (m/z): 404 [M+H].
	2,4-dichlorophenyl	CH <sub>3</sub>		H	Isomer 2:NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.40 (bs, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.03 (bs, 1H), 5.00-4.50 (broad, 1H), 3.40 (bd, 1H), 3.22 (dt, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (bs, 3H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.75 (bd, 1H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.45 (dq, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.86 (t, 6H). MS (m/z): 404 [M+H].

## EXAMPLE 3

Synthesis of representative compounds of structure (1-3)

- 5 5-Cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (3-1-1)  
To a solution of intermediate 10 (20mg) in anh. CH<sub>3</sub>OH (1mL) was added (aminomethyl)cyclopropane (5μl, 1eq). The reaction was stirred at r.t. for 90 min and then  
10 NaBH<sub>3</sub>CN 1.0M/THF (113μl) was added. The mixture was stirred for an additional 18 hr at r.t. and quenched with H<sub>2</sub>O (10mL). The product was extracted with EtOAc (2x15mL), the combined extracts were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. Flash chromatography of the crude product (silica gel, cHex/EtOAc 9:1) gave the title compound (5mg) as a colourless oil.
- 15 1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(2-methoxyethyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (3-1-2)  
To a solution of intermediate 10 (16mg) in anh. THF (1mL) was added 2-methoxyethylamine (4μl). The reaction was stirred at r.t. for 90 min and then NaBH<sub>3</sub>CN 1.0M/THF  
20 (90μl) was added. The mixture was stirred for an additional 18 hr at r.t. and quenched with H<sub>2</sub>O (10mL). The product was extracted with EtOAc (2x15mL). The combined extracts were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product was dissolved in anh. THF (2mL) and TEA (30μl) was added. The reaction mixture was heated to reflux for 10 hr and quenched with H<sub>2</sub>O. The product was extracted with EtOAc (2x10mL).  
25 The combined extracts were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. 2mg (12%) of the title compound were obtained as a light beige oil after prep-TLC purification (eluted 3 times: 1: cHex 100%, 2: cHex/EtOAc 75:25, 3: cHex/EtOAc 50:50).
- 30 1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (3-1-3)  
To a solution of intermediate 10 (20mg) in anh. THF (1mL) was added 1-ethyl-propylamine (6.5μl). The reaction mixture was stirred at r.t. for 90 min and then NaBH<sub>3</sub>CN 1.0M/THF  
35 (112μl) was added. The mixture was stirred for an additional 18 hr at r.t. and quenched with water (10mL). The product was extracted with EtOAc (2x10mL). The combined extracts were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to dryness *in vacuo*. The crude product was dissolved in anh. toluene (2mL) and heated to reflux for 18 hr. The reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O (10mL) and extracted with EtOAc (3x10mL). The combined organic extracts were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to dryness *in vacuo*  
40 to give the title compound (1.6mg, 7%) as a colourless oil after prep-TLC purification (cHex/EtOAc 75:25).
- 1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(2-ethylbutyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaphthylene (3-1-4)

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

57

- To a solution of intermediate 10 (35.5mg) in anh. MeOH (2mL) was added 2-ethylbutylamine (0.014mL) at r.t., under N<sub>2</sub>. The reaction mixture was stirred at r.t. for 90 min. NaBH<sub>3</sub>CN (1 N solution in THF, 0.2mL) was then added at r.t. and the reaction mixture was heated to 70°C for 3 hr. It was then allowed to cool to r.t. and H<sub>2</sub>O (5mL) was added.
- 5 The organic solvent was evaporated under reduced pressure and the aqueous suspension was extracted with EtOAc (3x5mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl (5mL) and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex 100% → cHex/EtOAc 95:5) to yield the title compound as a yellow solid (0.018g).
- 10 1-(2,4-Dichlorophenyl)-7-methyl-5-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-5)  
A solution intermediate 30 (20mg, 0.046mmol) in 4-aminoheptane (100μL) was heated at 130°C (screw cap vial) for 6.5 hr, and then at r.t. for 18 hr. The amine was evaporated and the residue was directly purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc, 9:1) to give the title compound as a clear oil (9mg, 0.021mmol, 47%).
- 15 7-Methyl-5-(1-propylbutyl)-1-(2,4-bis-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-6)  
Intermediate 37 (230mg, 0.457mmol) and 4-aminoheptane (0.68mL, 10eq) were heated at 130°C (screw cap vial) for 14 hr. The reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the solvent were evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 95:5) to give the title compound (54mg, 0.11mmol, 24%) as a white solid.
- 20 5-Cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-4-propyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-7)  
To a suspension of CuBr·Me<sub>2</sub>S (48mg, 5eq) in anh. Et<sub>2</sub>O (0.8mL) at -50°C, under N<sub>2</sub>, was added PrMgBr 1M/THF (0.188mL, 4eq) dropwise under vigorous stirring. The dark yellow mixture was stirred for 45 min at -50°C and was then cooled to -78°C. BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.024mL, 4eq) was added and the reaction mixture was stirred for 20 min at -78°C. A solution of intermediate 28 (19mg, 0.047mmol) in anh. THF (0.5mL) was added and the reaction temperature was allowed to rise to r.t. over 3 hr. After a total reaction time of 4 hr, a 1:1 mixture of conc. NH<sub>4</sub>OH and sat.aq. NH<sub>4</sub>Cl (2mL) was added and the mixture was stirred for 15 min. Water and EtOAc were added, the phases were separated and the aqueous layer was
- 30 extracted with EtOAc (3x10mL). The combined organic extracts were washed with water and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1). The title compound was obtained as a light yellow oil (3mg, 0.007mmol, 15%).
- 35 4-Butyl-5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-8)  
To a suspension of CuBr·Me<sub>2</sub>S (72mg, 4.3eq) in anh. Et<sub>2</sub>O (1mL) at -50°C, under N<sub>2</sub>, was added dropwise n-BuLi 1.6M/hexanes (0.21mL, 4.15eq) under vigorous stirring. The dark brown mixture was stirred for 40 min at -50°C, was then cooled at -78°C and BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

58

(0.043mL, 4.15eq) was added. After stirring for 15 minutes at  $-78^{\circ}\text{C}$ , a solution of intermediate 28 (33mg, 0.081mmol) in anh. THF (0.5mL) was added and the reaction temperature was allowed to rise to r.t. over 3 hr. After a total reaction time of 3.5 hr, a 1:1 mixture of conc.  $\text{NH}_4\text{OH}$  and a sat.aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1mL) was added and the mixture was stirred for 15 min. Water and EtOAc were then added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10mL). The combined organic extracts were washed with water and dried over anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, cHex/EtOAc 9:1). The title compound (isomer 1: *syn*) was obtained as a pale yellow oil (16mg, 0.037mmol, 46%). A small percentage of the *anti* isomer 2 was also isolated.

5-Cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-4-propoxy-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-9)

To a suspension of  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$  (27mg, 2eq) in anh.  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.2mL), at  $-60^{\circ}\text{C}$ , under  $\text{N}_2$ , was added a solution of propyl magnesium bromide (0.2mL, 2eq; prepared by the addition of Mg (27mg, 1.1mmol) and propyl bromide in anh.  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.5mL), at r.t., under  $\text{N}_2$ , for 1 hr). The yellow heterogeneous reaction mixture was diluted with an additional 0.2mL of anh.  $\text{Et}_2\text{O}$  and stirred at  $-60^{\circ}\text{C}$  for 30 min. It was then cooled down to  $-78^{\circ}\text{C}$  and  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (17  $\mu\text{L}$ , 2eq) was added. After 10 min at  $-78^{\circ}\text{C}$ , a solution of intermediate 28 (27mg, 0.067mmol) in anh. THF (0.4mL) was added and the reaction mixture was slowly warmed to r.t. (4 hr). It was then diluted with a 1:1 mixture of conc.  $\text{NH}_4\text{OH}$ /sat.aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and stirred at r.t. for 10 min. The aqueous phase was then extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x20mL) and the combined organic extracts were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2x20mL) and dried over anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude compound was purified by flash chromatography (silica gel, 9:1  $\rightarrow$  7:3 cHex/EtOAc). The title compound was obtained as a clear oil (4mg, 0.009mmol, 14%).

4,5-Dibutyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene (3-1-10)

To a suspension of  $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$  (65mg, 4.3eq) in anh.  $\text{Et}_2\text{O}$  (1mL) cooled to  $-50^{\circ}\text{C}$ , under  $\text{N}_2$ , a 1.6 M solution of BuLi (0.184mL, 0.295mmol, 4eq) was added dropwise under vigorous stirring. The dark brown mixture was stirred for 40 min between  $-50^{\circ}\text{C}$  and  $-40^{\circ}\text{C}$ , then it was cooled to  $-78^{\circ}\text{C}$  and  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (0.037mL, 4eq) was added. After stirring for 15 min at  $-78^{\circ}\text{C}$ , intermediate 28 was added (30mg, 0.074mmol) dissolved in anh. THF (0.5mL) and the reaction temperature was allowed to rise to r.t. over 3 hr. After a total reaction time of 3.5 hr, a 1:1 mixture of  $\text{NH}_4\text{OH}$  and a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1mL) was added and the mixture was stirred for 15 min. Then water and EtOAc were added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10mL). The combined organic extracts were washed with water and dried over anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solids were filtered and the solvent evaporated. The crude product (28mg) was purified by flash chromatography (cHex/EtOAc 9:1). The title compound (12mg, 0.028mmol, 37%) was obtained as a colourless oil.

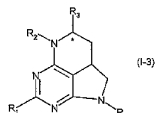
All the analytical data are set forth in the following Table 3.

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

59

Table 3



Cpd. No.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Analytical Data
3-1-1	2,4-dichloro-phenyl	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.41 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.23 (t, 1H), 3.7 (dd, 1H), 3.55 (t, 1H), 3.54-3.44 (m, 3H), 3.25 (dd, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.52 (m, 2H), 0.29 (m, 1H). MS (m/z): 375 [MH] <sup>+</sup> , 2Cl.
3-1-2	2,4-dichloro-phenyl	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.41 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.23 (t, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.62-3.47 (m, 5H), 3.37 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.64 (m, 1H). MS (m/z): 379 [MH] <sup>+</sup> , 2Cl.
3-1-3	2,4-dichloro-phenyl	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.41 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.23 (t, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.62-3.47 (m, 5H), 3.37 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.64 (m, 1H). MS (m/z): 379 [MH] <sup>+</sup> , 2Cl.
3-1-4	2,4-dichloro-phenyl	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.56-7.30 (m, 3H), 4.25 (t, 1H), 3.68-3.40 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.45-2.27 (m, 2H), 1.67 (m, 6H), 0.95 (m, 8H). MS (m/z): 405 [MH] <sup>+</sup> .
3-1-5	2,4-dichloro-phenyl	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.35 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.60-1.15 (m, 9H), 0.90 (m, 6H). MS (m/z): 419 [MH] <sup>+</sup> .
3-1-6	2,4-trifluoro-methylphenyl	CH <sub>3</sub>		H	NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (m, 1H),

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

60

					1.6-1.2 (m, 9H), 0.92 (m, 6H). MS ( <i>m/z</i> ): 487[MH] <sup>+</sup> .
3-1-7	2,4-dichloro-phenyl	CH <sub>3</sub>			NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.27-4.10 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 2H), 0.95 (t, 3H), 0.85 (m, 1H), 0.55-0.25 (m, 4H). MS ( <i>m/z</i> ): 417 [MH] <sup>+</sup> 2Cl.
3-1-8	2,4-dichloro-phenyl	CH <sub>3</sub>			Isomer 1 ( <i>syn</i> ): NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.62 (q, 1H), 1.45-1.25 (m, 4H), 1.02 (m, 1H), 0.94 (t, 3H), 0.52 (m, 1H), 0.44 (m, 1H), 0.38 (m, 1H), 0.30 (m, 1H). MS ( <i>m/z</i> ): 431 [M+H] <sup>+</sup> (2 Cl).
	2,4-dichloro-phenyl	CH <sub>3</sub>			Isomer 2 ( <i>anti</i> ): NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.43 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.99 (dd, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 7H), 1.02 (m, 1H), 0.94 (t, 3H), 0.55 (m, 1H), 0.46 (m, 1H), 0.29 (m, 2H). MS ( <i>m/z</i> ): 431 [M+H] <sup>+</sup> 2Cl.
3-1-9	2,4-dichloro-phenyl	CH <sub>3</sub>			NMR ( <sup>1</sup> H, Acetone-d <sub>6</sub> ): δ 7.55 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.03 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.56 (m, 3H), 3.15 (dd, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.43 (td, 1H), 1.11 (m, 1H), 0.92 (t, 3H), 0.50-0.24 (m, 4H). MS ( <i>m/z</i> ): 433 [MH] <sup>+</sup> .
3-1-10	2,4-dichloro-phenyl	CH <sub>3</sub>			NMR ( <sup>1</sup> H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 5H), 0.95 (2t, 6H). MS ( <i>m/z</i> ): 433 [M+H] <sup>+</sup> (2 Cl).

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

61

## EXAMPLE 4

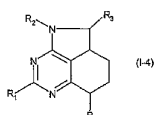
Synthesis of representative compounds of structure (1-4)

- 5 5-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,6,8-triaza-  
acenaphthylene (4-1-1)  
 To a solution of intermediate 47 (22mg, 0.062mmol) in anh. MeOH (1mL), under N<sub>2</sub>, at r.t.,  
 was added 1-ethyl propylamine (9μL, 1.25eq) and the reaction mixture was stirred at r.t. for  
 1.25 hr. NaBH<sub>3</sub>CN 1.0M/THF (0.15mL, 2.4eq) was then added and the reaction mixture was  
 10 stirred at r.t. for 2 hr, then at -18°C for 4 days. The solvent was evaporated and the residue  
 partitioned between EtOAc/H<sub>2</sub>O. The phases were separated and the aqueous layer was  
 extracted with EtOAc (3x5mL). The combined organic extracts were washed with sat.aq.  
 NaCl (1x5mL) and dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solids were filtered and the solvent  
 evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, oHex/EtOAc  
 15 9:1 → 8:2). The title compound was obtained as a clear oil (3mg, 0.008mmol, 12%).

All the analytical data are set forth in the following Table 4.

Table 4

20



Cpd. No.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Analytical Data
4-1-1	2,4-dichloro-phenyl	CH <sub>3</sub>		H	MS (m/z): 390 [MH] <sup>+</sup> (2 Cl).

25

## EXAMPLE 5

CRF Binding Activity

- CRF binding affinity has been determined in vitro by the compounds' ability to displace <sup>125</sup>I-  
 30 oCRF and <sup>125</sup>I-Sauvagine for CRF1 and CRF2 SPA, respectively, from recombinant human  
 CRF receptors expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cell membranes. For membrane  
 preparation, CHO cells from confluent T-flasks were collected in SPA buffer (HEPES/KOH  
 50mM, EDTA 2mM; MgCl<sub>2</sub> 10mM, pH 7.4.) in 50mL centrifuge tubes, homogenized with a  
 Polytron and centrifuged (50'000g for 5min at 4°C: Beckman centrifuge with JA20 rotor).  
 35 The pellet was resuspended, homogenized and centrifuged as before.

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

62

- The SPA experiment has been carried out in Optiplat by the addition of 100  $\mu$ L the reagent mixture to 1  $\mu$ L of compound dilution (100% DMSO solution) per well. The assay mixture was prepared by mixing SPA buffer, WGA SPA beads (2.5mg/mL), BSA (1mg/mL) and membranes (50 and 5  $\mu$ g of protein/mL for CRF1 and CRF2 respectively) and 50 pM of radioligand.
- 5 The plate was incubated overnight (>18 hr) at room temperature and read with the Packard Topcount with a WGA-SPA <sup>125</sup>I counting protocol.

EXAMPLE 6  
CRF functional assay

- 10 Compounds of the invention were characterised in a functional assay for the determination of their inhibitory effect. Human CRF-CHO cells were stimulated with CRF and the receptor activation was evaluated by measuring the accumulation of cAMP.
- 15 CHO cells from a confluent T-flask were resuspended with culture medium without G418 and dispensed in a 96-well plate, 25'000e/well, 100  $\mu$ L/well and incubated overnight. After the incubation the medium was replaced with 100  $\mu$ L of cAMP IBMX buffer warmed at 37°C (5mM KCl, 5mM NaHCO<sub>3</sub>, 154mM NaCl, 5mM HEPES, 2.3mM CaCl<sub>2</sub>, 1mM MgCl<sub>2</sub>; 1g/L glucose, pH 7.4 additioned by 1mg/mL BSA and 1mM IBMX) and 1  $\mu$ L of antagonist dilution in neat DMSO. After 10 additional minutes of incubation at 37°C in a plate incubator without CO<sub>2</sub>, 1  $\mu$ L of agonist dilution in neat DMSO was added. As before, the plate was incubated for 10 minutes and then cAMP cellular content was measured by using the Amersham RPA 538 kit.
- 20
- 25 All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.
- 30 It is to be understood that the present invention covers all combinations of particular and preferred groups described herein above.
- The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any feature or combination of features described herein. They may take the form of product, composition, process, or use claims and may include, by way of example and without limitation, the following claims:
- 35

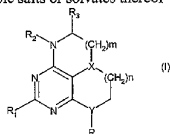
WO 02/087573

PCT/GB02/01981

63

Claims

1. Compounds of general formula (I), including stereoisomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof



5

wherein

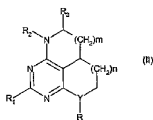
- R is aryl or heteroaryl, wherein each of the above groups R may be substituted by 1 to 4 substituents indendently selected from the group consisting of:  
 10 halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R<sub>4</sub>;  
 R<sub>1</sub> is hydrogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, NH<sub>2</sub>, halogen or cyano;  
 15 R<sub>2</sub> is hydrogen or C(H)<sub>q</sub>(R<sub>3</sub>)<sub>q</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>ZR<sub>6</sub>;  
 R<sub>3</sub> is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or [CH(R<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>]<sub>n</sub>ZR<sub>6</sub>;  
 R<sub>4</sub> is C3-C7 cycloalkyl, which may contain one or more double bonds; aryl; or a 5-6 membered heterocycle;  
 20 wherein each of the above groups R<sub>4</sub> may be substituted by one or more groups selected from: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, and cyano;  
 R<sub>5</sub> is hydrogen, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>ZR<sub>6</sub>;  
 R<sub>6</sub> is C1-C6 alkyl, which may be substituted by one or more groups selected from halogen, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono or dialkylamino, nitro, cyano and a group R<sub>4</sub>;  
 25 Y and X are independently carbon or nitrogen;  
 m and n are independently 0 or 1;  
 30 p is 0 or an integer from 1 to 4;  
 q is 1 or 2;  
 Z is a bond, O, NH or S.

2. Compounds, according to claim 1, of general formula (II)  
 35

WO 02/087573

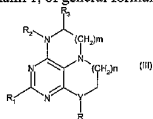
PCT/GB02/01981

64



in which R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, m, n and Y are defined as in claim 1.

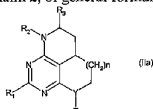
3. Compounds, according to claim 1, of general formula (III)



5

in which R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, m, n and Y are defined as in claim 1.

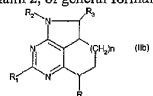
4. Compounds, according to claim 2, of general formula (IIa)



10

in which R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, n and Y are defined as in claim 1.

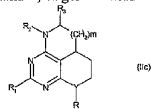
5. Compounds, according to claim 2, of general formula (IIb)



15

in which R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, n and Y are defined as in claim 1.

6. Compounds, according to claim 2, of general formula (IIc)



in which R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, m and Y are defined as in claim 1.

20

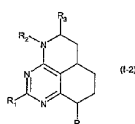
7. Compounds, according to claim 2, of general formula (IId)



WO 02/087573

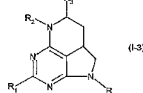
PCT/GB02/01981

66



in which R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> are defined as in claim 1.

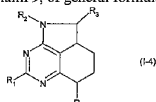
13. Compounds, according to claim 7, of general formula (I-3),



5

in which R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> are defined as in claim 1.

14. Compounds, according to claim 9, of general formula (I-4),



10

in which R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> are defined as in claim 1.

15. Compounds, according to any of claims from 1 to 14, wherein R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are not simultaneously hydrogen.

15 16. Compounds, according to any of claims from 1 to 15, wherein R<sub>1</sub> is C1-C3 alkyl group or halo C1-C3 alkyl group.

17. Compounds, according to any of claims from 1 to 16, wherein R is an aryl group selected from: 2,4-dichlorophenyl, 2-chloro-4-methylphenyl, 2-chloro-4-trifluoromethyl, 2-chloro-4-methoxyphenyl, 2,4,5-trimethylphenyl, 2,4-dimethyl-phenyl, 2-methyl-4-methoxyphenyl, 2-methyl-4-chlorophenyl, 2-methyl-4-trifluoromethyl, 2,4-dimethoxyphenyl, 2-methoxy-4-trifluoromethylphenyl, 2-methoxy-4-chlorophenyl, 3-methoxy-4-chlorophenyl, 2,5-dimethoxy-4-chlorophenyl, 2-methoxy-4-isopropylphenyl, 2-methoxy-4-trifluoromethylphenyl, 2-methoxy-4-isopropylphenyl 2-methoxy-4-methylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-chlorophenyl, 2,4-trifluoromethylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-methylphenyl, 2-trifluoromethyl-4-methoxyphenyl, 2-bromo-4-isopropylphenyl, 4-methyl-6-dimethylaminopyridin-3-yl, 4-dimethylamino-6-methyl-pyridin-3-yl, 6-dimethylamino-pyridin-3-yl and 4-dimethylamino-pyridin-3-yl.

30 18. A compound, according to any of claims from 1 to 17, selected in a group consisting from:

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

67

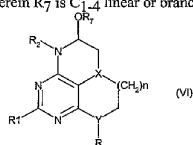
- 5-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;  
 5-(2,4-dichlorophenyl)-1-(2-ethylbutyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
- 5 5-(2,4-dichlorophenyl)-1-(2-methoxy-1-methoxymethylethyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;  
 7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluoroethyl)-2-trifluoromethylphenyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;  
 7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluoroethyl)-2-trifluoromethylphenyl]-1,2,2a(5)-3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
- 10 7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluoroethyl)-2-trifluoromethylphenyl]-1,2,2a-(R),3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;  
 5-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
- 15 5-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a-(S),3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;  
 5-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a-(R),3,4,5,5a,8b-octahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
- 20 9-(2,4-dichlorophenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4H-1,3,4-triazaphenylene (isomer 1) and 9-(2,4-dichlorophenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4H-1,3,4-triazaphenylene (isomer 2);  
 5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
- 25 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(2-methoxyethyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;  
 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
- 30 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(2-ethylbutyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
- 35 1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-5-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;  
 7-methyl-5-(1-propylbutyl)-1-[4-(1,1,2-trifluoroethyl)-2-trifluoromethylphenyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;  
 5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-4-propyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
- 40 4-butyl-5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;  
 5-cyclopropylmethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-4-propoxy-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;
- 45 4,5-dibutyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaphthylene;  
 5-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,6,8-triazaacenaphthylene.

WO 02/087573

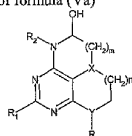
PCT/GB02/01981

68

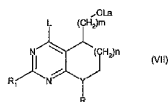
19. A process for the preparation of a compound of formula (I) as claimed in claim 1, wherein  $R_3$  is different from hydrogen and  $m$  is 1, which comprises the reaction of a compound of formula (VI), wherein  $R_7$  is  $C_{1-4}$  linear or branched alkyl group,



5 with the organo metallic compound GM, wherein G is C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl or  $[CH(R_5)(CH_3)]_nZR_6$  as defined in claim 1, and M is a metal; a process for the preparation of a compound of formula (I) wherein  $R_3$  is hydrogen which comprises a reduction of a compound of formula (Va)



10 or a process for the preparation of a compound of formula (I), wherein X is carbon, which comprises the reaction by heating of a compound of formula (VII),



wherein

- 15 L is a leaving group selected in a group consisted from halogens, and reactive residue of sulphonic acid and
- La represents a suitable reactive group able to render OLa a good leaving group with the amine  $R_2NH_2$  (IX).
- 20 20. The use of a compound according to any of claims 1 to 18, in the preparation of a medicament for use in the treatment of conditions mediated by CRF (corticotropin-releasing factor).
- 25 21. The use of a compound according to claim 20, in the preparation of a medicament for use in the treatment of depression and anxiety.

WO 02/087573

PCT/GB02/01981

69

22. The use of a compound according to claim 20, in the preparation of a medicament for use in the treatment of IBS (irritable bowel disease) and IBD (inflammatory bowel disease).
23. A compound according to any of claims 1 to 18, for use in the treatment of  
5 conditions mediated by CRF (corticotropin-releasing factor).
24. A compound according to any of claims 1 to 18, for use in the treatment of depression and anxiety.
- 10 25. A compound according to any of claims 1 to 18, for use in the treatment of IBS (irritable bowel disease) and IBD (inflammatory bowel disease).
26. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1 to 18 in admixture with one or more physiologically acceptable carriers or excipients.  
15
27. A method for the treatment of a mammal, including man, in particular in the treatment of conditions mediated by CRF, comprising administration of an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 18.
- 20 28. A method, according to claim 27, in the treatment of depression and anxiety, comprising administration of an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 18.
- 25 29. A method, according to claim 27, in the treatment of IBS (irritable bowel disease) and IBD (inflammatory bowel disease), comprising administration of an effective amount of a compound according to any of claims 1 to 18.
30. A compound according to any of claims 1 to 18, for use in therapy.

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/GB 02/01981
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/4353 A61K31/437 A61K31/4375 A61K31/519 C07D471/06 C07D471/16 C07D487/06 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 44038 A (DU PONT MERCK PHARMA) 27 November 1997 (1997-11-27) page 22, line 19 - line 32; claims; examples 518-523; table 3 ---	1-30
Y	WO 00 27846 A (DYCK BRIAN P ; GUO ZHIQIANG (US); HUANG CHARLES Q (US); NELSON JODI) 18 May 2000 (2000-05-18) cited in the application page 52; claims 5,6 ---	1-30
Y	US 2001/000340 A1 (CHEN YUHPYNG L ET AL) 19 April 2001 (2001-04-19) page 1, paragraph 8; claim 1 ---	1-30
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24 July 2002		31/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentstr. 2 NL - 2201 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 549-5490, Tx. 21 651 epo nl, Fax: (+31-70) 540-3016		Authorized officer Härtinger, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB 02/01981

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 27850 A (GUO ZHIQIANG ;HADDACH MUSTAPHA (US); MCCARTHY JAMES R (US); NEUROCC) 18 May 2000 (2000-05-18) *compound I-1* claims 3,11; example 3	1-30

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB 02/01981

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos. _____ because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 27-29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos. _____ because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. <input type="checkbox"/>	Claims Nos. _____ because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
<b>Remark on Protest</b>	
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB 02/01981

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9744038	A	27-11-1997	AU 739269 B2	11-10-2001
			AU 3131697 A	09-12-1997
			EP 0901374 A1	17-03-1999
			JP 200051183 T	29-08-2000
			NZ 332704 A	26-05-2000
			WO 9744038 A1	27-11-1997
			US 6399609 B1	04-06-2002
			US 6083948 A	04-07-2000
			ZA 9703684 A	06-11-1998
			WO 0027846	A
BR 9915130 A	07-08-2001			
CN 1328559 T	26-12-2001			
EP 1129091 A2	05-09-2001			
NO 20012194 A	03-05-2001			
WO 0027846 A2	18-05-2000			
US 2001000340	A1	19-04-2001		
			CA 2189830 A1	09-05-1997
			EP 0773023 A1	14-05-1997
			JP 9132528 A	20-05-1997
WO 0027850	A	18-05-2000	AU 1819900 A	29-05-2000
			BR 9915129 A	07-08-2001
			CN 1326458 T	12-12-2001
			EP 1129096 A2	05-09-2001
			NO 20012228 A	04-05-2001
			TR 200102178 T2	21-01-2002
			WO 0027850 A2	18-05-2000
			US 6348466 B1	19-02-2002

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 471/16	C 0 7 D 471/16	

(31)優先権主張番号 0203203.5

(32)優先日 平成14年2月11日(2002.2.11)

(33)優先権主張国 英国(GB)

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

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100116311

弁理士 元山 忠行

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 ロマノ・ディ・ファビオ

イタリア、イ - 3 7 1 0 0 ヴェローナ、ヴィア・アレッシンドロ・フレミング2番、グラクソスミスクライン・ソシエタ・ベル・アチオニ

(72)発明者 ファブリツィオ・ミケーリ

イタリア、イ - 3 7 1 0 0 ヴェローナ、ヴィア・アレッシンドロ・フレミング2番、グラクソスミスクライン・ソシエタ・ベル・アチオニ

(72)発明者 アレッシンドラ・パスクアレット

イタリア、イ - 3 7 1 0 0 ヴェローナ、ヴィア・アレッシンドロ・フレミング2番、グラクソスミスクライン・ソシエタ・ベル・アチオニ

(72)発明者 イヴ・サン - デニ

イタリア、イ - 3 7 1 0 0 ヴェローナ、ヴィア・アレッシンドロ・フレミング2番、グラクソスミスクライン・ソシエタ・ベル・アチオニ

Fターム(参考) 4C065 AA04 BB04 BB11 CC06 CC09 DD03 DD04 EE02 EE03 HH01

JJ01 KK02 KK08 KK09 PP01 QQ01

4C086 AA01 AA03 AA04 CB05 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA05 ZA12

ZA68 ZC08 ZC42

## 【要約の続き】

- C 6アルキル、ハロC 1 - C 6アルコキシ、NH<sub>2</sub>、ハロゲンまたはシアノであり；R<sub>2</sub>は水素またはC(H)<sub>n</sub>(R<sub>5</sub>)<sub>q</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>ZR<sub>6</sub>であり；R<sub>3</sub>は水素、C 2 - C 6アルケニル、C 2 - C 6アルキニルまたは[CH(R<sub>5</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>]<sub>m</sub>ZR<sub>6</sub>であり；R<sub>4</sub>は、1以上の二重結合を含有していてもよいC 3 - C 7シクロアルキル、アリール、または5 - 6員複素環であり、ここに、上記R<sub>4</sub>基の各々は、ハロゲン、C 1 - C 6アルキル、C 1 - C 6アルコキシ、ハロC 1 - C 6アルキル、C 2 - C 6アルケニル、C 2 - C 6アルキニル、ハロC 1 - C 6アルコキシ、C 1 - C 6モノまたはジアルキルアミノ、ニトロおよびシアノからなる群から選択される1以上の基によって置換されていてもよく；R<sub>5</sub>は水素、C 2 - C 6アルケニル、C 2 - C 6アルキニルまたは(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>ZR<sub>6</sub>であ

り； $R_6$  は、ハロゲン、ハロC1 - C6アルキル、C2 - C6アルケニル、C2 - C6アルキニル、ハロC1 - C6アルコキシ、C1 - C6アルコキシ、C1 - C6モノまたはジアルキルアミノ、ニトロ、シアノおよび $R_4$  基からなる群から選択される1以上の基によって置換されていてもよいC1 - C6アルキルであり；YおよびXは独立して炭素または窒素であり；mおよびnは独立して0または1であり；pは0または1～4の整数であり；Zは結合、O、NHまたはSである]

で示される三環式ピリミジン化合物ならびにその立体異性体、プロドラッグおよび医薬上許容される塩または溶媒和物；その製法、それを含有する医薬組成物および副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)によって媒介される状態の治療におけるその使用に関する。