

(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2005-500379

(P2005-500379A)

(43) 公表日 平成17年1月6日(2005.1.6)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C 07 C 251/48</b>	C O 7 C 251/48	4 C O 2 2
<b>A 6 1 K 31/15</b>	A 6 1 K 31/15	4 C O 3 1
<b>A 6 1 K 31/343</b>	A 6 1 K 31/343	4 C O 3 7
<b>A 6 1 K 31/36</b>	A 6 1 K 31/36	4 C O 5 5
<b>A 6 1 K 31/4402</b>	A 6 1 K 31/4402	4 C O 8 6
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 180 頁) 最終頁に続く

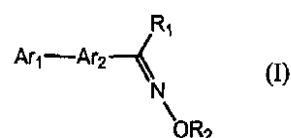
(21) 出願番号	特願2003-521195 (P2003-521195)	(71) 出願人	504058178
(86) (22) 出願日	平成14年8月19日 (2002.8.19)		インサイト サンディエゴ インコーポレ
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月16日 (2004.2.16)		ーテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/026476		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1
(87) 国際公開番号	W02003/016267		2 1, サンディエゴ, スイート 2 5
(87) 国際公開日	平成15年2月27日 (2003.2.27)		O, アルトマン ロード 1 0 8 3 5
(31) 優先権主張番号	60/313,199	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成13年8月17日 (2001.8.17)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 異脂肪血症および高コレステロール血症を治療するオキシム誘導体

## (57) 【要約】

本発明は、代謝障害、異脂肪血症および/または高コレステロール血症のような疾患を治療する際に有用であり得る式 (I) の化合物に関する。Ar<sub>1</sub> は、置換もしくは非置換アリールラジカルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールラジカルであり；Ar<sub>2</sub> は、置換もしくは非置換アリールラジカルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールラジカルであり；A は、原子の結合鎖を含む置換または非置換架橋ラジカルであり、これは、1 個～9 個の炭素原子を含有し、必要に応じて、O、S および N から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有し、ここで、N は、さらに、水素、アルキルまたは置換アルキルで置換されている：

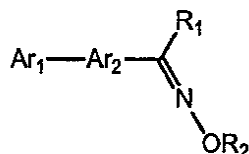


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

次式の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩：

## 【化 1】



ここで、

a)  $Ar_1$  は、置換アリールまたはヘテロアリール環を含み、ここで、2 個の置換基は、 $Ar_1$  の該アリールまたはヘテロアリール環と一緒にあって、追加のシクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニルまたは置換シクロアルケニル環ラジカルを形成し、該環ラジカルは、必要に応じて、O、S、SO、SO<sub>2</sub> および N から選択される 1 個または 2 個の環ヘテロ原子を含有し、ここで、N は、さらに、水素、アルキルまたは置換アルキルで置換される；

b)  $Ar_2$  は、置換もしくは非置換アリールラジカル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールラジカルである；

c)  $R_1$  は、水素、置換もしくは非置換アミノラジカル、または置換もしくは非置換有機ラジカルであり、該有機ラジカルは、1 個～12 個の炭素原子を含有する；そして

d)  $R_2$  は、水素、または置換または非置換有機ラジカルであり、該有機ラジカルは、1 個～12 個の炭素原子を含有する、

化合物。

## 【請求項 2】

前記  $Ar_1$  アリールまたはヘテロアリール環およびそれに結合した前記追加環状環ラジカルが、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個または 7 個の非水素置換基を有し、そして該  $Ar_1$  およびその置換基が、合わせて、6 個と 30 個の間の炭素原子を含む、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

前記非水素置換基が、別個に、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミドまたはアルキルスルホンアミドラジカルからなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

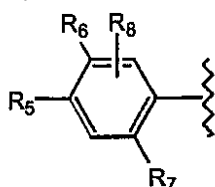
## 【請求項 4】

$Ar_1$  の前記アリールまたはヘテロアリール環に結合した前記追加のシクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニルまたは置換シクロアルケニル環ラジカルが、該アリールまたはヘテロアリール環の環外に 1 個～8 個の追加環炭素原子を含有する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

$Ar_1$  が、次式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

## 【化 2】



ここで、 $R_5$  および  $R_6$  は、該芳香環と一緒にあって、シクロアルキル、置換シクロアル

10

20

30

40

50

キル、シクロアルケニルまたは置換シクロアルケニルを形成し、必要に応じて、O、S、SO、SO<sub>2</sub> およびNから選択される1個または2個のヘテロ原子を含有し、ここで、Nは、さらに、水素、アルキルまたは置換アルキルで置換されている；そしてR<sub>7</sub> およびR<sub>8</sub> は、別個にかまたは一緒に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミドおよびアルキルスルホンアミドラジカルからなる群から選択される、

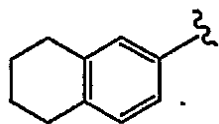
化合物。

10

【請求項6】

Ar<sub>1</sub> が、次式の置換または非置換環ラジカルを含む、請求項1に記載の化合物：

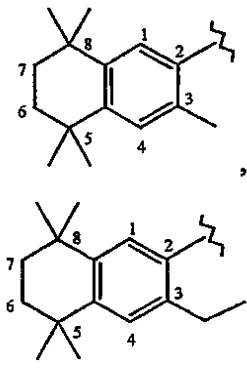
【化3】



【請求項7】

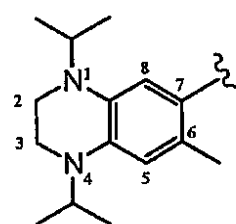
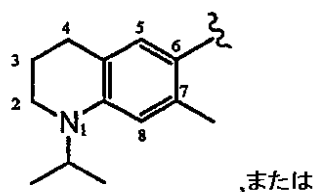
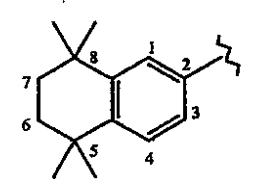
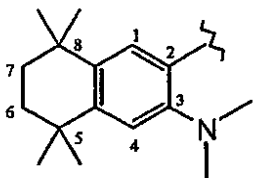
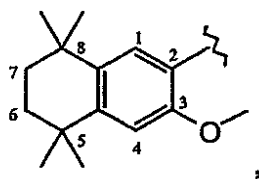
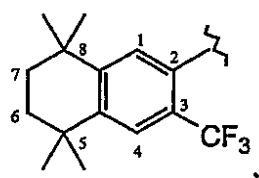
Ar<sub>1</sub> が、次式の1つを有する、請求項1に記載の化合物：

【化4】



20

30



,または

10

20

30

40

## 【請求項 8】

前記  $Ar_2$  アリールまたはヘテロアリール環が、0 個、1 個、2 個または 3 個の非水素置換基を有し、そして  $Ar_2$  およびその置換基が、合わせて、4 個と 20 個の間の炭素原子を含む、請求項 1 に記載の化合物。

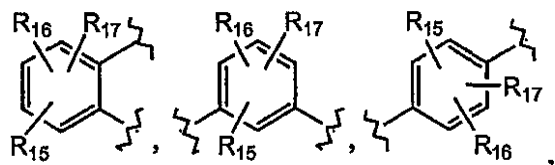
## 【請求項 9】

前記非水素置換基が、別個に、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミドおよびアルキルスルホンアミドラジカルからなる群から選択される、請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

$Ar_2$  が、次式の 1 つを有する、請求項 1 に記載の化合物：

## 【化 5】



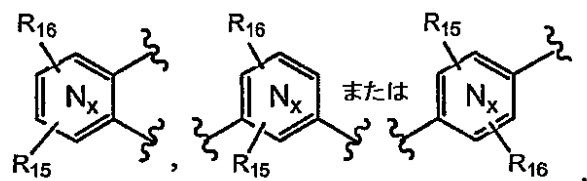
ここで、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$  および  $R_{17}$  は、別個に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミドおよびアルキルスルホンアミドラジカルからなる群から選択される、化合物。

10

## 【請求項 1 1】

$Ar_2$  が、次式の 1 つを有する、請求項 1 に記載の化合物：

## 【化 6】



20

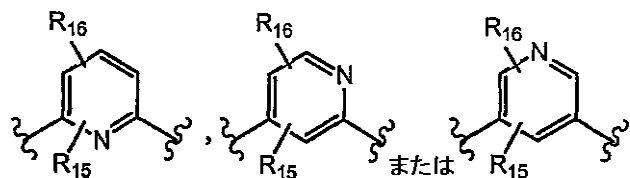
ここで、 $N_x$  は、1 または 2 であり、そして該窒素原子は、非置換環原子であり、 $R_{15}$  および  $R_{16}$  は、別個に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミドおよびアルキルスルホンアミドラジカルからなる群から選択される、化合物。

30

## 【請求項 1 2】

$Ar_2$  が、次式の 1 つを有する、請求項 1 に記載の化合物：

## 【化 7】



40

ここで、 $R_{15}$  および  $R_{16}$  は、別個に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミドおよびアルキルスルホンアミドラジカルからなる群から選択される、化合物。

## 【請求項 1 3】

$R_1$  が、水素、アルキルまたは置換アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 1 4】

50

R<sub>1</sub> が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

R<sub>2</sub> が、水素、アルキルまたは置換アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

次式を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩：

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドオキシム、

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - トリフルオロメトキシベンズアルデヒドオキシム、 10

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ジメチルアミノベンズアルデヒドオキシム、

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 2 - フルオロ - 4 - メトキシベンズアルデヒドオキシム、

5 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジンカルボキシアリドオキシム、

6 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 5 - メトキシ - 2 - ピリジンカルボキシアリドオキシム、

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - メトキシ - 6 - ヒドロキシベンズアルデヒドオキシム、 20

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 , 6 - ジメトキシベンズアルデヒドオキシム、

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 , 6 - ジヒドロキシベンズアルデヒドオキシム、または

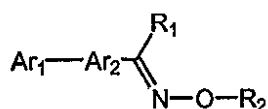
3 - ( 1 , 4 - ジイソプロピル - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キノキサリニル ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドオキシム。

【請求項 18】

次式を有する化合物を調製する方法：

【化 8】

30



式 (XV)

ここで、

a) Ar<sub>1</sub> は、置換アリールまたはヘテロアリール環を含み、ここで、2 個の置換基は、Ar<sub>1</sub> の該アリールまたはヘテロアリール環と一緒に、追加のシクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニルまたは置換シクロアルケニル環ラジカルを形成し、該環ラジカルは、必要に応じて、O、S、SO、SO<sub>2</sub> および N から選択される 1 個または 2 個の環ヘテロ原子を含有し、ここで、N は、さらに、水素、アルキルまたは置換アルキルで置換される； 40

b) Ar<sub>2</sub> は、置換もしくは非置換アリールラジカル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールラジカルである；

c) R<sub>1</sub> は、水素、置換もしくは非置換アミノラジカル、または置換もしくは非置換有機ラジカルであり、該有機ラジカルは、1 個 ~ 12 個の炭素原子を含有する；そして

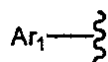
d) R<sub>2</sub> は、水素、または置換もしくは非置換有機ラジカルであり、該有機ラジカルは、1 個 ~ 12 個の炭素原子を含有する；

該方法は、以下の工程：

i) Ar<sub>1</sub> 前駆体化合物を Ar<sub>2</sub> 前駆体化合物とカップリングさせて、ビアリールカルボ 50

ニル含有化合物を得る工程；ここで：

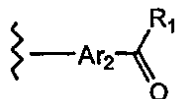
【化 9】



(1) 該  $\text{Ar}_1$  前駆体化合物は、以下の構造を有する：

(2) 該  $\text{Ar}_2$  前駆体化合物は、カルボニル基を有し、そして以下の構造を有する：

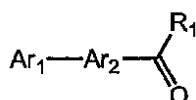
【化 10】



10

(3) ここで、該ビアリールカルボニル含有化合物は、以下の構造を有する：

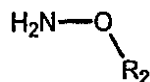
【化 11】



および

i i) 該ビアリールカルボニル含有化合物を、以下の構造を有するヒドロキシアミン誘導体と縮合して、式 (XV) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を得る工程：

【化 12】



を包含する、方法。

【請求項 19】

前記  $\text{Ar}_1$  または  $\text{Ar}_2$  前駆体化合物の一方が、アリールボロン酸またはエステルであり、他の  $\text{Ar}_1$  または  $\text{Ar}_2$  前駆体化合物が、ハロゲン化アリール、トリフレートまたはジアゾニウムテトラフルオロボレートである、請求項 18 に記載の方法。

30

【請求項 20】

前記カップリング工程が、パラジウム触媒の存在下にて、行われる、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

請求項 1 に記載の 1 種またはそれ以上の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物であって、脂質代謝、炭水化物代謝、脂質および炭水化物代謝、または脂肪細胞の分化を変調するために、哺乳動物に投与する薬学的組成物。

【請求項 22】

前記投与が、2 型糖尿病、多嚢胞性卵巣症候群または X 症候群を治療する、請求項 21 に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 23】

哺乳動物において、脂質代謝、炭水化物代謝、脂質および炭水化物代謝、または脂肪細胞の分化を変調する方法であって、請求項 21 に記載の薬学的組成物がないときに起こる脂質または炭水化物の代謝速度または脂肪細胞の分化速度と比べて、脂質または炭水化物の代謝速度を変えるか脂肪細胞の分化速度を変えるのに有効な量で、該薬学的組成物を哺乳動物に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 24】

前記哺乳動物が、ヒトである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

2 型糖尿病を治療する方法であって、2 型糖尿病に罹っていると診断された哺乳動物に、

50

該 2 型糖尿病を治療するのに有効な量の請求項 2 1 に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2 6】

前記哺乳動物が、ヒトである、請求項 2 5 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

(関連出願)

本願は、2001年8月17日に出願された米国仮特許出願第60/313,199号から優先権を主張しており、その出願の開示内容は、本明細書中で参考として援用されている。 10

【0002】

(発明の背景)

脂肪が多い洋食と、いつも座っている生活習慣とが組み合わさると、異脂肪血症 (dyslipidemia)、高コレステロール血症および肥満を含めた多数の代謝疾患を発症するリスクが高まる。肥満は、米国および他の先進国において、また、一部の発展途上国でも、流行伝染病のような勢いに達している。肥満集団の約10%は、最終的に2型糖尿病を発症するのに対して、肥満の人の相対的に高い割合は、高い脂肪酸、トリグリセリドおよびコレステロールを含めて、血液脂質レベルの上昇がある。これらの異脂肪血症または高コレステロール血症の患者は、アテローム性動脈硬化症および心臓病を含めた多数の疾患に罹る危険に晒されている。バランスのとれた食事、カロリー摂取制限および運動は、これらの障害をなくしたり治療するのに有効な解決法であることが認められている。同時に、肥満集団の過半数は、これらの簡単で「自然な」措置を行ったりやり遂げることによって成功できないことが明らかとなっている。従って、食事性または遺伝性の異脂肪血症または高コレステロール血症を制御するのに有効で安全な薬剤は、罹患した患者が重大な疾患を発症または進行するのを阻止し相殺する唯一の代替の解決法である。抗異脂肪血症薬 (例えば、フィブラート) およびコレステロール低下薬が開発されているものの、それらは、最適な安全性を有しないか、食事で誘発される依存性または遺伝的な異脂肪血症または高コレステロール血症の制御には有効性に欠けるか、いずれかである。 20

【発明の開示】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

それゆえ、当該技術分野では、異脂肪血症および高コレステロール血症のような疾患を治療する新しい薬剤が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0004】

(発明の要旨)

本明細書中にて具体化され広く記述されているように、本発明の目的に従って、本発明は、1局面では、代謝に関連した組成物および方法に関する。

【0005】

40

本発明のさらに他の利点は、一部には、以下の記述で述べられており、また、一部には、その記述から明らかであるか、本発明を実行することにより、習得され得る。本発明の利点は、添付の特許請求の範囲で特に指摘された要素および組合せによって、実現され達成される。前述の一般的な記述および以下の詳細な記述の両方は、代表的で説明的であるにすぎず、請求した本発明を制限するものではないことが理解されるべきである。

【0006】

(詳細な説明)

(定義)

本明細書および本明細書で記述した式では、以下の用語をここで定義する。

【0007】

50



「アルキル」との用語は、飽和炭化水素ラジカルを意味する。アルキルラジカルは、分枝または非分枝であり得、1個の水素原子の除去（従って、非水素基または残基の置換）により変性した非環式アルカン化合物と構造的に類似している。アルキルは、非環式で飽和の直鎖または分枝鎖炭化水素残基を包含し、これは、1個～12個の炭素、1個～9個の炭素、1個～8個の炭素、または1個～6個の炭素を有する。低級アルキルラジカルは、1個～4個の炭素原子を有する。アルキルおよび低級アルキルラジカルの例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、アミル、t-アミル、n-ペンチル、n-ヘキシル、i-オクチル、n-ノニルなどのラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0008】

「アルケニル」との用語は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有する不飽和炭化水素ラジカルを意味する。アルケニルラジカルは、1個の水素原子の除去（従って、非水素基または残基の置換）により変性した非環式アルケン化合物と構造的に類似している。アルケニルラジカルは、1個～12個の炭素、1個～9個の炭素、1個～8個の炭素、または1個～6個の炭素を有し得る。低級アルケニルラジカルは、1個～4個の炭素原子を有する。例には、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル（hexenyl）、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、5-ヘプテニル、6-ヘプテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「アルケニル」との用語は、直鎖および分枝鎖のジエンおよびトリエンを含む。

【0009】

「アルキニル」との用語は、少なくとも1個の三重結合を含有する炭化水素ラジカルを意味する。アルキニルラジカルは、1個～12個の炭素、1個～9個の炭素、1個～8個の炭素、または1個～6個の炭素を有し得る。低級アルキニルラジカルは、1個～4個の炭素原子を有する。例には、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「アルキニル」との用語は、ジ-およびトリ-インを含む。

【0010】

「置換アルキル」との用語は、1個またはそれ以上の有機または無機置換基ラジカルに結合したアルキルラジカルを意味する。置換アルキルは、上記定義で参照されたアルキル基であり、これは、さらに、1個、2個またはそれ以上の追加の有機または無機置換基で置換されている。適当な有機および無機置換基には、ヒドロキシル、ハロゲン、シクロアルキル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、アシルオキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキル、チオハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシまたはハロアルコキシが挙げられるが、これらに限定されない。このアルキルが1個より多くの基で置換されているとき、それらは、同一または異なり得る。

【0011】

「置換アルケニル」との用語は、1個またはそれ以上の有機または無機置換基ラジカル、好ましくは、1個、2個またはそれ以上のこのような置換基に結合したアルケニルラジカルを意味する。適当な有機および無機置換基には、ハロゲン、ヒドロキシル、シクロアルキル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、アシルオキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキル、チオハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシまたはハロアルコキシが挙げられるが、これらに限定されない。このアルケニルが1個より多くの基で置換されているとき、それらは、同一または異なり得る。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 2 】

「置換アルキニル」との用語は、1個またはそれ以上の有機または無機置換基ラジカルに結合したアルキニルラジカル（これは、1個～9個の炭素を含有する）を意味する。適当な有機および無機置換基には、ハロゲン、ヒドロキシル、シクロアルキル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、アシルオキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキル、チオハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシまたはハロアルコキシが挙げられるが、これらに限定されない。このアルキニルが1個より多くの基で置換されているとき、それらは、同一または異なり得る。

10

## 【 0 0 1 3 】

「シクロアルキル」との用語は、炭素環式ラジカルを意味し、これは、少なくとも1個の水素原子の除去（従って、非水素基または残基の置換）により変性した環式アルカン化合物と構造的に類似している。シクロアルキル基または残基ラジカルは、1個～8個の環炭素、2個～7個の環炭素、3個～6個の環炭素、4個～5個の環炭素、3個～18個の環炭素、4個～12個の環炭素、または5個～8個の環炭素を含有し得る。シクロアルキルラジカルは、アリールまたはヘテロアリール環に縮合された環外ラジカルを意味し得、この場合、炭素原子の数は、そのアリールまたはヘテロアリール環の一部である芳香族炭素原子を除く。3個～8個の環炭素を含有する。例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

## 【 0 0 1 4 】

「置換シクロアルキル」との用語は、1個またはそれ以上の有機または無機置換基ラジカルに結合した上で定義したシクロアルキルを意味する。適当な有機および無機置換基には、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アミノ、一置換アミノまたは二置換アミノが挙げられるが、これらに限定されない。このシクロアルキルが1個より多くの基で置換されているとき、それらは、同一または異なり得る。

## 【 0 0 1 5 】

「シクロアルケニル」との用語は、上で定義したシクロアルキルラジカルであって、その環内に少なくとも1個の二重結合をさらに有するものを意味する。もし、このシクロアルケニル環がアリールまたはヘテロアリール環に縮合されるなら、その二重結合は、そのアリールまたはヘテロアリール環と一体化したものの「二重」結合とは別である。例には、シクロプロペニル、1-シクロブテニル、2-シクロブテニル、1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキシル、2-シクロヘキシル、3-シクロヘキシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

## 【 0 0 1 6 】

「置換シクロアルケニル」との用語は、1個またはそれ以上の有機または無機置換基ラジカルに結合したシクロアルケニルラジカルを意味する。適当な有機および無機置換基には、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロアルコキシ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アミノ、一置換アミノまたは二置換アミノが挙げられるが、これらに限定されない。このシクロアルケニルが1個より多くの基で置換されているとき、それらは、同一または異なり得る。

40

## 【 0 0 1 7 】

本明細書中で使用する「アルコキシ」との用語は、そこにアルキルラジカルを結合した酸素原子を含む置換基ラジカルを意味する。例には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、イソ-ブトキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

50

## 【 0 0 1 8 】

「置換アルコキシ」との用語は、1個またはそれ以上の有機または無機置換基ラジカルに結合した上で定義したアルコキシラジカルを意味する。適当な有機および無機置換基には、ヒドロキシル、シクロアルキル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、アシルオキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキル、チオハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシまたはハロアルコキシが挙げられるが、これらに限定されない。このアルコキシが1個より多くの基で置換されているとき、それらは、同一または異なり得る。

## 【 0 0 1 9 】

「アミノ」との用語は、置換または非置換の三価窒素含有ラジカルまたは基であり、これは、アンモニア ( $\text{NH}_3$ ) の1個またはそれ以上の水素原子を置換基またはラジカルで置換することにより、アンモニアと構造的に関係している。

## 【 0 0 2 0 】

「一置換アミノ」との用語は、アルキル、置換アルキルまたはアリールアルキル（ここで、これらの用語は、本明細書中で見られる定義と同じ定義を有する）から選択される1個のラジカルで置換されたアミノを意味する。

## 【 0 0 2 1 】

「二置換アミノ」との用語は、アリール、置換アリール、アルキル、置換アルキルまたはアリールアルキル（ここで、これらの用語は、本明細書中で開示した定義と同じ定義を有する）から選択される同一または異なり得る2個のラジカルで置換されたアミノを意味する。例には、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノなどが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【 0 0 2 2 】

「ハロアルキル」との用語は、1個またはそれ以上のハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましくは、フッ素）で置換されたアルキルラジカル（これは、上で定義した）を意味する。例には、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルなどが挙げられる。

## 【 0 0 2 3 】

「ハロアルコキシ」との用語は、酸素に直接結合してトリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシなどを形成するハロアルキル（これは、上で定義した）を意味する。

## 【 0 0 2 4 】

「アシル」との用語は、カルボニル ( $-\text{C}(\text{O})-\text{R}$  基) を含むラジカルを意味し、ここで、そのR基は、水素であるか、または1個～8個の炭素を有する（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイル、イソ-ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、ベンゾイルなど）。

## 【 0 0 2 5 】

「アシルオキシ」との用語は、カルボキシル ( $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$  基) を含むラジカルを意味し、ここで、そのR基は、水素であるか、または1個～8個の炭素を有する。例には、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブタノイルオキシ、イソ-ブタノイルオキシ、ベンゾイルオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【 0 0 2 6 】

「アリール」との用語は、ベンゼンの6員環と類似した少なくとも1個の不飽和の共役6員環を含むラジカルを意味する。このような不飽和の共役環を有するアリールはまた、「芳香族」ラジカルとして、当業者に知られている。好ましいアリールラジカルは、6個～12個の環炭素を有する。アリールラジカルには、フェニルおよびナフチル環ラジカルを含む芳香族ラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【 0 0 2 7 】

「置換アリール」との用語は、芳香環が1個またはそれ以上の有機または無機置換基、ラジカルまたは残基に結合した芳香族ラジカルを意味する。アリールラジカルに適当な有機

10

20

30

40

50

および無機置換基には、ヒドロキシル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、アシルオキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキル、アルコキシ、置換アルコキシまたはハロアルコキシラジカル（ここで、これらの用語は、本明細書中で定義した）が挙げられるが、これらに限定されない。このアリールラジカルが1個より多くの置換基、ラジカルまたは残基で置換されているとき、それらは、同一または異なり得る。

#### 【0028】

「ハロ」または「ハロゲン」との用語は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード基を意味する。 10

#### 【0029】

「アルキルスルホニル」との用語は、1個～8個の炭素を含むスルホンラジカル（直鎖または分枝）を意味する。例には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル（これらは、それぞれ、構造  $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})_2-$  を有する）などが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0030】

「アルキルスルフィニル」との用語は、1個～8個の炭素を含むスルホキシドラジカル（直鎖または分枝）を意味する。例には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル（これらは、それぞれ、構造  $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})-$  を有する）などが挙げられるが、これらに限定されない。 20

#### 【0031】

「チオアルキル」との用語は、1個～8個の炭素を含むスルフィドラジカル（直鎖または分枝）を意味する。例には、メチルスルフィド、エチルスルフィド、イソプロピルスルフィド（これらは、それぞれ、構造  $\text{CH}_3\text{S}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}-$  を有する）などが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0032】

「チオハロアルキル」との用語は、そのアルキル部分を1個またはそれ以上のハロゲンで置換したチオアルキルラジカルを意味する。例には、トリフルオロメチルチオ、1,1-ジフルオロエチルチオ、2,2,2-トリフルオロエチルチオなどが挙げられるが、これらに限定されない。 30

#### 【0033】

「カルボアルコキシ」との用語は、カルボン酸のアルキルエステルを意味し、ここで、アルキルは、上で見られる定義と同じ定義を有する。例には、カルボメトキシ、カルボエトキシ、カルボイソプロポキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0034】

「アルキルカルボキサミド」との用語は、構造  $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-$  または  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-$  を有するラジカルを意味し、ここで、単一のアルキル基 R は、アミドの窒素原子に結合している。例には、N-メチルカルボキサミド、N-エチルカルボキサミド、N-(イソ-プロピル)カルボキサミドなどが挙げられるが、これらに限定されない。 40

#### 【0035】

「置換アルキルカルボキサミド」との用語は、アルキルカルボキサミド残基の窒素原子に結合した「置換アルキル」基を有するラジカルを意味する。

#### 【0036】

「ジアルキルカルボキサミド」との用語は、カルボキサミド  $(-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}')(\text{R}''))$  ラジカルに結合した同一または異なる2個のアルキルまたはアリーラルキル R 基を意味する。例には、N,N-ジメチルカルボキサミド、N-メチル-N-エチルカルボキサミドなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0037】

「置換ジアルキルカルボキサミド」との用語は、そのジアルキルカルボキサミド残基の窒素に結合した2個のアルキル基を有するジアルキルカルボキサミド残基を意味し、この場合、1個または両方の基は、上で定義したような「置換アルキル」である。これらの基は、同一または異なり得ることが分かる。例には、N, N - ジベンジルカルボキサミド、N - ベンジル - N - メチルカルボキサミドなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0038】

「アルキルアミド」との用語は、アミンまたはモノアルキルアミン残基の窒素に結合したアシルラジカルを含む残基を意味し、ここで、アシルとの用語は、上で見られる定義と同じ定義を有する。アルキルアミドの例には、アセトアミド、プロピオンアミドなどが挙げられるが、これらに限定されない。

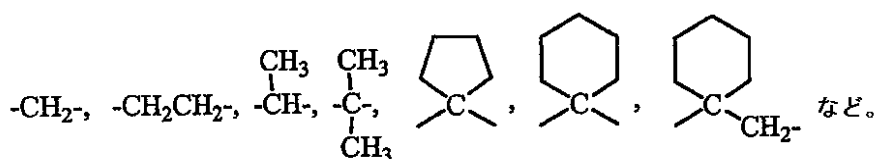
10

【0039】

「アルキレン」との用語は、1個～9個の炭素を含む非環式または環式ヒドロカルビルラジカルを意味し、これは、2個の基（例えば、Ar<sub>1</sub> および Ar<sub>2</sub>）を架橋して、Ar<sub>1</sub> - アルキレン - Ar<sub>2</sub> を生じる。アルキレンラジカル例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【0040】

【化13】



20

【0041】

「置換アルキレン」との用語は、1個～9個の炭素を含む上で定義したアルキレンラジカルであって、少なくとも1個の追加基でさらに置換されたものを意味し、この追加基は、ヒドロキシル、シクロアルキル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、アシルオキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキル、チオハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシまたはハロアルコキシから選択されるが、これらに限定されない。このアルキレンが1個より多くの基で置換されているとき、それらは、同一または異なり得る。

30

【0042】

「複素環」との用語は、少なくとも5員環または6員環を含むラジカルであって、完全または部分的に飽和であり、少なくとも1個の環ヘテロ原子であるが3個以下の環ヘテロ原子（これは、窒素、酸素および/またはイオウから選択される）を含むものを意味する。例には、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフランニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0043】

「置換複素環」との用語は、1個またはそれ以上の有機または無機置換基ラジカルに結合した複素環を意味する。適当な有機および無機置換基には、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、ハロアルキル、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、アシルオキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキル、アルコキシ、置換アルコキシまたはハロアルコキシが挙げられるが、これらに限定されない。この複素環が1個より多くの置換基で置換されているとき、それらは、同一または異なり得る。

40

【0044】

「ヘテロアリール」との用語は、少なくとも5員または6員の不飽和共役環（これは、少

50

なくとも 2 個の環炭素原子および 1 個 ~ 4 個の環ヘテロ原子（これは、窒素、酸素および / またはイオウから選択される）を含有する）を含む芳香族基である。このようなヘテロアリールラジカルは、しばしば、代替的に、当業者により、「ヘテロ芳香族」と呼ばれている。ある実施態様では、これらのヘテロアリールラジカルは、そのヘテロアリール環内にて、2 個 ~ 12 個の環炭素原子、または代替的には、4 個 ~ 5 個の環炭素原子を有する。例には、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、フラニル、テトラゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニルなどのラジカルまたは残基が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0045】

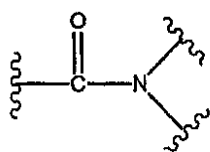
「置換ヘテロアリール」との用語は、ヘテロアリール環が 1 個またはそれ以上の有機または無機置換基、ラジカルまたは残基に結合した上で定義したヘテロアリールラジカルを意味する。ヘテロアリールラジカルに関して、適当な有機および無機置換基には、ヒドロキシル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、アシルオキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキル、アルコキシ、置換アルコキシまたはハロアルコキシラジカル（ここで、これらの用語は、本明細書中で定義した）が挙げられるが、これらに限定されない。このヘテロアリールが 1 個より多い置換基で置換されているとき、それらは、同一または異なり得る。これらの有機置換基ラジカルは、それぞれ、1 個と 18 個の間の炭素原子、1 個と 12 個の間の炭素原子、1 個と 6 個の間の炭素原子、または 1 個と 4 個の間の炭素原子を含有し得る。

#### 【0046】

本明細書中で使用する「アミド」との用語は、ここで定義するように、窒素原子に結合したカルボニル（C=O）基を含有する官能基または残基（すなわち、次式を有する残基）を意味する：

#### 【0047】

#### 【化 14】

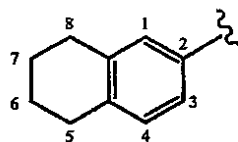


#### 【0048】

本明細書および上記請求の範囲で使用する「ラジカル」との用語は、その化合物がいかにして調製されるかに関係なく、またはそのラジカル上の他の置換基の存在に関係なく、有機化合物の断片、基または下部構造を意味する。例えば、本発明の特定の実施態様は、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチルラジカル、すなわち、以下の構造を有する断片を含む：

#### 【0049】

#### 【化 15】



#### 【0050】

5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチルラジカルそれ自体は、本明細書中の他の箇所を開示しているように、ベンゼンおよびシクロヘキセンラジカルをさらに含むか、また

は 1 個またはそれ以上の他の置換基またはラジカル（これには、例えば、メチルまたは他のラジカルを含めて）でさらに置換され得る。本明細書中で使用する「ラジカル」との用語は、不対電子を有する特定の反応性化学化合物（これは、「遊離ラジカル」として、当業者に知られている）と混同すべきではない。

【 0 0 5 1 】

本明細書および上記請求の範囲で使用する化学種の残基は、その部分が実際に化学種から得られるかどうかに関係なく、特定の化学図式および引き続いた処方または化学生成物で生じる化学種の生成物である部分を意味する。それゆえ、ポリエステル中のエチレングリコール残基は、エチレングリコールがそのポリエステルを調製するのに使用されるかどうかに関係なく、そのポリエステル中の 1 個またはそれ以上の  $-OCH_2CH_2O-$  繰り返し単位を意味する。 10

【 0 0 5 2 】

本明細書中で提供した化合物または組成物の「有効量」との用語は、その化合物または組成物の非毒性であるが所望の機能（例えば、特定の酵素の阻害または活性化、遺伝子発現の調節、または疾患の治療）を生じるのに十分な量である。必要な正確な量は、被験体の種、年齢および一般的な健康状態、治療する疾患の重症度、使用する特定の化合物、その投与様式などに依存して、被験体ごとに変わる。それゆえ、正確な「有効量」を特定することは、可能ではない。しかしながら、適当な有効量は、日常的な実験だけを使用して、当業者により決定され得る。

【 0 0 5 3 】

本明細書および添付の請求の範囲で使用する単数形「a」、「an」および「the」は、他に文脈で明らかに指示がなければ、複数の指示物を含むことに注目しなければならない。それゆえ、例えば、「an aromatic compound」の対象物は、芳香族化合物の混合物を含む。 20

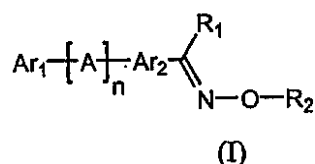
【 0 0 5 4 】

（組成物）

本発明の開示された一部の実施態様は、式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩に関する：

【 0 0 5 5 】

【化 1 6】



【 0 0 5 6 】

ここで、n は、0 または 1 である；

$\text{Ar}_1$  は、置換もしくは非置換アリールラジカルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールラジカルである； 40

$\text{Ar}_2$  は、置換もしくは非置換アリールラジカルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールラジカルである；

A は、原子の結合鎖を含む置換または非置換架橋ラジカルであり、これは、1 個～9 個の炭素原子を含有し、必要に応じて、O、S および N から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有し、ここで、N は、さらに、水素、アルキルまたは置換アルキルで置換されている；

$\text{R}_1$  は、水素、置換もしくは非置換アミノラジカル、または置換もしくは非置換有機ラジカルであり、該有機ラジカルは、1 個～12 個の炭素原子を含有する；そして

$\text{R}_2$  は、水素、または置換もしくは非置換有機ラジカルであり、該有機ラジカルは、1 個～12 個の炭素原子を含有する。 30

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 7 】

ある実施態様では、これらの  $Ar_1$  ラジカルは、以下で必要に応じて置換したアリールまたはヘテロアリールラジカルを含有し得る：水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、アルキル尿素、アリール尿素、カルバミン酸アルキル、カルバミン酸アリール、ヘテロアリール、ハロアルコキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキルまたはチオハロアルキルラジカル。

10

## 【 0 0 5 8 】

他の実施態様では、 $Ar_1$  ラジカルは、置換アリールまたはヘテロアリールラジカルを含み得、ここで、2個の置換基は、 $Ar_1$  の該アリールまたはヘテロアリール環と一緒にあって、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニルまたは置換シクロアルケニルを形成し、これは、必要に応じて、O、S、SO、SO<sub>2</sub> およびNから選択される1個または2個のヘテロ原子を含有し、ここで、Nは、さらに、水素、アルキル、または置換アルキルで置換されている。これらの実施態様では、 $Ar_1$  は、以下で必要に応じて置換され得る：水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、アルキル尿素、アリール尿素、カルバミン酸アルキル、カルバミン酸アリール、ヘテロアリール、ハロアルコキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキルまたはチオハロアルキルラジカル。これらの有機置換基ラジカルは、それぞれ別個に、1個と18個の間の炭素原子、1個と12個の間の炭素原子、1個と6個の間の炭素原子、または1個と4個の間の炭素原子を含有し得る。

20

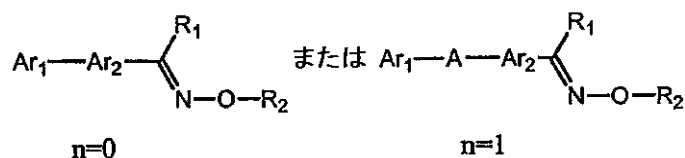
## 【 0 0 5 9 】

本発明の特定の実施態様は、nが0または1である化合物に関し、すなわち、架橋「A」基は、以下で示した構造の化合物を得るために、存在または不在のいずれかであり得る：

30

## 【 0 0 6 0 】

## 【 化 1 7 】



## 【 0 0 6 1 】

架橋基Aは、アルキレン基もしくは置換アルキレン基またはアルキレンラジカルもしくは置換アルキレンラジカルを含有し得、これは、必要に応じて、O、SおよびNから選択される1個または2個のヘテロ原子を含有し、ここで、これらのヘテロ原子は、A基の炭素原子と置換される。N原子は、種々の置換基（水素、アルキルまたは置換アルキルを含めて）でさらに置換され得る。

40

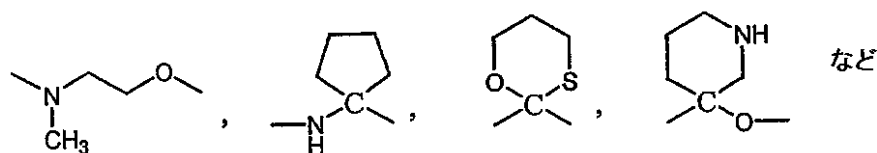
## 【 0 0 6 2 】

本明細書中でヘテロ原子を有する架橋「A」ラジカルの例には、例えば、以下が挙げられる：

## 【 0 0 6 3 】

## 【 化 1 8 】





## 【0064】

ある実施態様では、本発明の化合物の  $Ar_2$  ラジカルは、以下で必要に応じて置換したアリールまたはヘテロアリールであり得る：水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、ヒドロキシル、アシル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、アルキル尿素、アリール尿素、カルバミン酸アルキル、カルバミン酸アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキルまたはチオハロアルキル。

10

## 【0065】

ある実施態様では、 $R_1$  ラジカルは、水素、または置換もしくは非置換有機ラジカルであり得、該有機ラジカルは、1個～12個の炭素原子、1個～6個の炭素原子、または1個～4個の炭素原子を含有する。適当なラジカルには、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アミノ、一置換アミノまたは二置換アミノラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

## 【0066】

ある実施態様では、 $R_2$  ラジカルは、水素、または置換もしくは非置換有機ラジカルであり得、該有機ラジカルは、1個～12個の炭素原子、1個～6個の炭素原子、または1個～4個の炭素原子を含有する。適当なラジカルには、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様では、 $R_2$  ラジカルは、水素である。

## 【0067】

さらに他の実施態様では、 $Ar_1$  は、以下で必要に応じて置換したアリールまたはピリジルラジカルであり得る：水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、アルキル尿素、アリール尿素、カルバミン酸アルキル、カルバミン酸アリール、ヘテロアリール、ハロアルコキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキルまたはチオハロアルキル。

30

## 【0068】

他のある実施態様では、2個の置換基は、それらに結合した  $Ar_1$  と一緒になって、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニルまたは置換シクロアルケニルを形成し、これらは、必要に応じて、O、S、SO、SO<sub>2</sub> およびNから選択される1個または2個のヘテロ原子を含有し、ここで、Nは、水素、または1個と12個の間の炭素原子、または1個と6個の間の炭素原子、または1個と4個の間の炭素原子を有する有機ラジカルでさらに置換される。アルキルまたは置換アルキル、ハロアルキル、アシル、アルキルスルホニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールラジカルを含むN-ラジカルは、ある実施態様では、有益であり得る。

40

## 【0069】

多くの実施態様では、前記  $Ar_1$  アリールまたはヘテロアリール環および/またはそれに結合した前記追加環ラジカルは、1個、2個、3個、4個、5個、6個または7個の非水

50

素置換基を有し、これらは、該アリール、ヘテロアリールまたは追加環ラジカルの 1 個またはそれ以上の環原子に結合されている。多く実施態様では、該追加環ラジカルは、そこに結合した 2 個と 5 個の間の水素置換基を有し得る。

【0070】

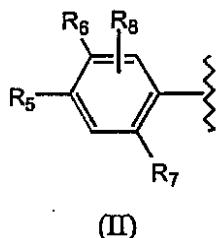
多くの実施態様では、 $Ar_1$  およびその置換基は、合わせて、6 個～30 個の間の炭素原子、または 8 個～25 個の間の炭素原子、または 10 個～20 個の間の炭素原子を含む。

【0071】

1 実施態様では、 $Ar_1$  に結合した 2 個の置換基は、互いに関してオルトであり、それにより、 $Ar_1$  と縮合環を形成し、1 つの具体例は、式 (II) で示す：

【0072】

【化 19】



10

【0073】

ここで、 $R_5$  および  $R_6$  は、該芳香環と一緒にあって、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニルまたは置換シクロアルケニルを形成し、必要に応じて、O、S、SO、SO<sub>2</sub> および N から選択される 1 個または 2 個の環ヘテロ原子を含有し、ここで、N は、さらに、水素、アルキルまたは置換アルキルで置換されている；そして  $R_7$  および  $R_8$  は、別個に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、アルキル尿素、アリール尿素、カルバミン酸アルキル、カルバミン酸アリール、ヘテロアリール、ハロアルコキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキルまたはチオハロアルキル。

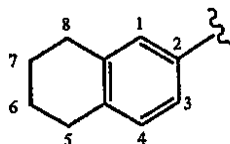
20

【0074】

式 (II) に関連した 1 実施態様では、 $R_5$  および  $R_6$  は、それらに結合した芳香環と一緒にあって、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチルラジカルを形成する：

【0075】

【化 20】



40

【0076】

。

【0077】

式 (II) に関連した他の実施態様では、 $R_5$  および  $R_6$  は、それらに結合した芳香環と一緒にあって、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチルラジカルを形成し、これは、以下で置換されている：アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、カルボキシ

50

、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、アルキル尿素、アリール尿素、カルバミン酸アルキル、カルバミン酸アリール、ヘテロアリール、ハロアルコキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキルまたはチオハロアルキル。

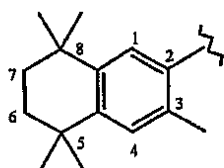
【 0 0 7 8 】

式 ( I I ) に関連した他の実施態様では、 $R_5$  および  $R_6$  は、それらに結合した芳香環と一緒に、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル (例えば、多環式ラジカル) を形成する；ここで、 $R_7$  は、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシまたはジメチルアミノである；そして  $R_8$  は、水素である。ある実施態様では、この多環式ラジカルは、以下である：

1) 3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル

【 0 0 7 9 】

【 化 2 1 】



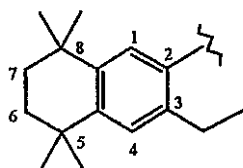
20

【 0 0 8 0 】

2) 3 - エチル - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル、

【 0 0 8 1 】

【 化 2 2 】



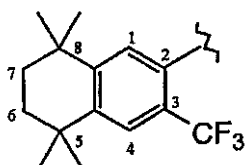
30

【 0 0 8 2 】

3) 3 - トリフルオロメチル - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル、

【 0 0 8 3 】

【 化 2 3 】



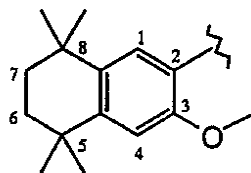
40

【 0 0 8 4 】

4) 3 - メトキシ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル、または

【 0 0 8 5 】

【 化 2 4 】



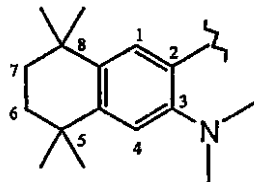
【 0 0 8 6 】

5) 3 - ジメチルアミノ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル。

【 0 0 8 7 】

10

【 化 2 5 】



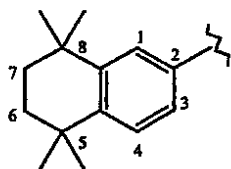
【 0 0 8 8 】

1 実施態様では、 $R_5$  および  $R_6$  は、式 ( I ) の  $Ar_1$  と一緒になって、置換シクロアルキルを形成し、これは、5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチルラジカルを与える：

20

【 0 0 8 9 】

【 化 2 6 】



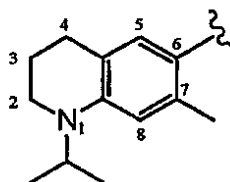
【 0 0 9 0 】

30

さらに他の実施態様では、 $R_5$  および  $R_6$  は、必要に応じて 1 個または 2 個の窒素ヘテロ原子を含む式 ( I ) の  $Ar_1$  と一緒になって、置換シクロアルキルを形成し、これは、1 - イソプロピル - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 6 - キノリニルラジカル；

【 0 0 9 1 】

【 化 2 7 】



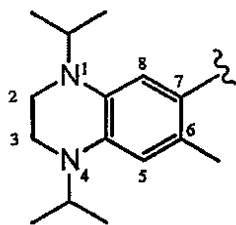
40

【 0 0 9 2 】

または 1 , 4 - ジイソプロピル - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キノリニルラジカルを与える：

【 0 0 9 3 】

【 化 2 8 】



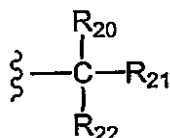
## 【 0 0 9 4 】

式 ( I I ) に関連した他の実施態様では、 $R_5$ 、 $R_6$  および  $R_8$  の少なくとも 1 個は、嵩張った有機置換基（例えば、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールまたは置換アリールラジカル）である。ある好ましい実施態様では、 $R_5$ 、 $R_6$  および  $R_8$  置換基の少なくとも 1 個は、立体的に嵩張ったアルキルまたは置換アルキルであり、次式を有する：

10

## 【 0 0 9 5 】

## 【 化 2 9 】



20

## 【 0 0 9 6 】

ここで、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$  および  $R_{22}$  は、別個に、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環または置換複素環から選択できる。好ましくは、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$  および  $R_{22}$  置換基の少なくとも 2 個は、その中心炭素原子に結合した炭素原子を有し、また、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$  および  $R_{22}$  の 1 個以下は、少なくとも第二級  $R_{12}$  基を形成するように、水素である。例えば、 $R_{20}$  および  $R_{21}$  は、共に、アルキル基を含み得るのに対して、 $R_{22}$  は、水素である。あるいは、 $R_{20}$  および  $R_{21}$  は、例示した炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環を形成し、一方、 $R_{22}$  は、上記のように独立して置換される。他の実施態様では、 $R_{20}$  および  $R_{21}$  は、炭素原子と共に、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール環を形成し得、そして  $R_{22}$  は、存在しない。

30

## 【 0 0 9 7 】

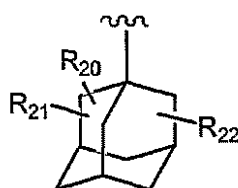
さらにより好ましくは、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$  および  $R_{22}$  のいずれも、水素ではなく、従って、 $R_{12}$  は、第三級炭素原子および / または第三級基を含む。多くの実施態様では、 $R_5$ 、 $R_6$  および  $R_8$  は、少なくとも 4 個の炭素原子を含有するか、または 4 個と 15 個の間の炭素原子、または 4 個と 12 個の間の炭素原子を含有し得る。

## 【 0 0 9 8 】

この嵩張った置換基ラジカルは、次式の置換基ラジカルであり得る：

## 【 0 0 9 9 】

## 【 化 3 0 】



40

## 【 0 1 0 0 】

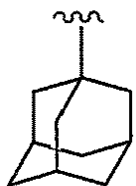
ここで、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$  および  $R_{22}$  は、その環ラジカル上の任意の位置にあり、別個に、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、カルボキシル、アルキルカルボキサミドまた

50

はジアルキルカルボキサミドである。1実施態様では、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$  および  $R_{22}$  は、水素であり、その結果、置換シクロアルキルは、次式のアダマンチルラジカルである：

【0101】

【化31】



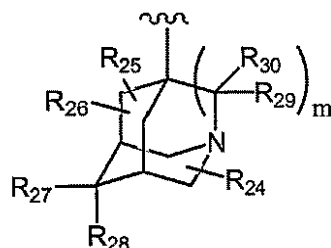
10

【0102】

本発明のある実施態様は、その嵩張った置換基ラジカルが次式の置換複素環ラジカルである化合物に関する：

【0103】

【化32】



20

【0104】

ここで、 $m$ は、0または1である；

$R_{24}$ 、 $R_{25}$  および  $R_{26}$  は、 $R_{27}$  および  $R_{28}$  または  $R_{29}$  および  $R_{30}$  を持っている炭素以外は、置換複素環ラジカル上にある任意の炭素に結合でき、そして別個に、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルカルボキサミドまたはジアルキルカルボキサミドである；

30

$R_{27}$  および  $R_{28}$  は、別個に、水素、ハロゲンまたはヒドロキシである；または  $R_{27}$  および  $R_{28}$  は、一緒になって、カルボニルラジカルを形成する；

$R_{29}$  および  $R_{30}$  は、別個に、水素である；または  $R_{29}$  および  $R_{30}$  は、一緒になって、カルボニルラジカルを形成する。

【0105】

特定の好ましい実施態様では、この嵩張った置換基は、フェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-アルキルシクロヘキシルまたはアダマンチル残基である。

【0106】

前出の数段落で記述した  $Ar_1$  基用の嵩張った置換基を有する非オキシム化合物に関するさらに別の開示は、同時係属中の米国実用新案出願第10/094,142号（これは、2002年3月7日に開示された）で記述されており、その全体は、 $Ar_1$  用の類似の嵩張った置換基の構造に関するさらに別の開示ならびにこのような下部構造断片を含有する前駆体および化合物を製造する方法について、本明細書中で参考として援用されている。

40

【0107】

本発明の化合物では、そのオキシム置換基ラジカルを持っている  $Ar_2$  アリールまたはヘテロアリール芳香族基は、非置換であり得るか、または0個、1個、2個または3個の追加非水素置換基で置換され得る。 $Ar_2$  に適当な置換基ラジカルの例には、以下の1個またはそれ以上が挙げられる：アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、カルボキ

50

シ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、アルキル尿素、アリール尿素、カルバミン酸アルキル、カルバミン酸アリール、ヘテロアリール、ハロアルコキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキルまたはチオハロアルキルの、ラジカル。これらの有機置換基ラジカルは、それぞれ別個に、1個と18個の間の炭素原子、1個と12個の間の炭素原子、1個と6個の間の炭素原子、または1個と4個の間の炭素原子を含有し得る。

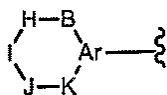
【0108】

ある実施態様では、Ar<sub>1</sub>は、式(200)の残基である：

【0109】

10

【化33】



(200)

【0110】

ここで、

a) B、H、I、JおよびK残基は、別個に、-C(O)-、-C(S)-、-O-、-S-、-N(R<sub>101</sub>)-、-N(R<sub>102</sub>)-、-C(R<sub>103</sub>)(R<sub>104</sub>)-、-C(R<sub>105</sub>)(R<sub>106</sub>)-または-C(R<sub>107</sub>)(R<sub>108</sub>)残基から選択され、B、H、I、JまたはKの0個～2個は、存在し得ない；ここで、

20

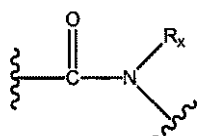
i) R<sub>101</sub>、R<sub>102</sub>、R<sub>103</sub>、R<sub>104</sub>、R<sub>105</sub>、R<sub>106</sub>、R<sub>107</sub>およびR<sub>108</sub>は、別個に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、または1個～12個の炭素原子を含有する有機残基から選択される；またはR<sub>101</sub>、R<sub>102</sub>、R<sub>103</sub>、R<sub>104</sub>、R<sub>105</sub>、R<sub>106</sub>、R<sub>107</sub>およびR<sub>108</sub>残基の2個は、一緒に連結されて、環外置換基残基を形成し、これは、1個～6個の環炭素原子および0個～3個の任意の環ヘテロ原子（これは、O、SまたはNから選択される）を含有する；そして

ii) B、H、I、JまたはKは、Ar<sub>5</sub>と一緒にあって、次式を有する少なくとも1個のアミド残基を含む環を形成する：

30

【0111】

【化34】



【0112】

ここで、R<sub>x</sub>は、R<sub>101</sub>およびR<sub>102</sub>残基である。

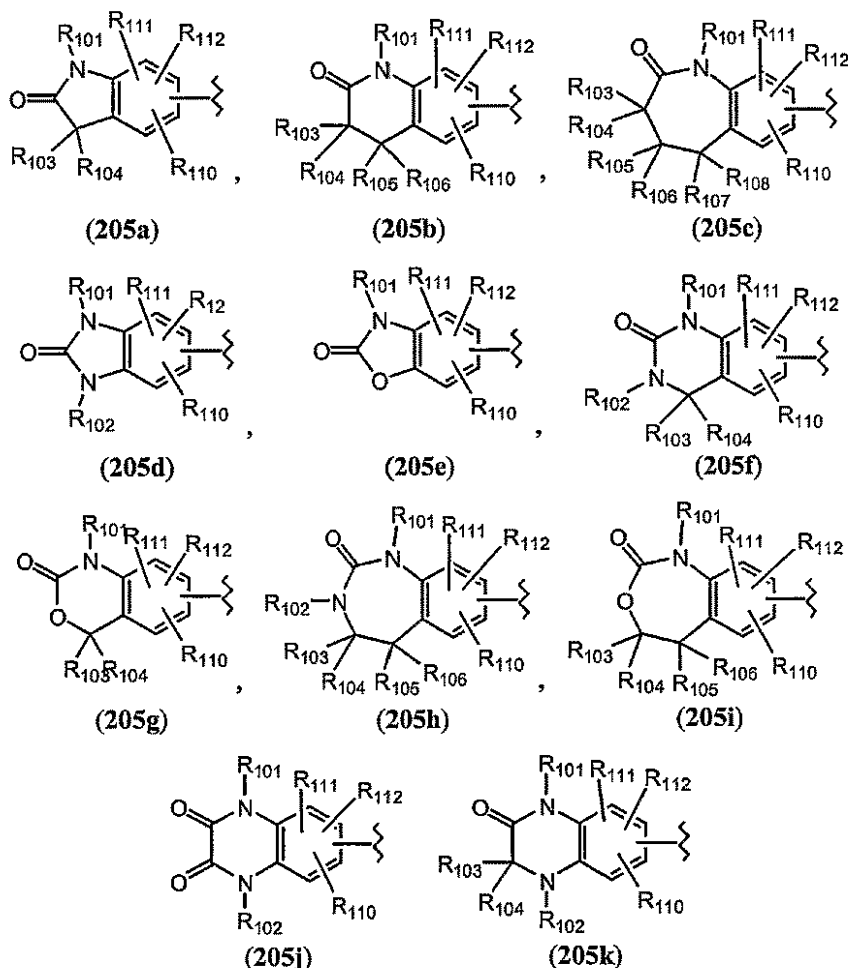
【0113】

40

ある実施態様では、B、H、I、JまたはKは、Ar<sub>1</sub>と一緒にあって、式(205a～k)を有する少なくとも1個のアミド残基を含む環を形成し、そしてAr<sub>1</sub>は、アリールまたは置換アリールである：

【0114】

【化35】



10

20

30

40

50

## 【0115】

ここで、R<sub>101</sub>、R<sub>102</sub>、R<sub>103</sub>、R<sub>104</sub>、R<sub>105</sub>、R<sub>106</sub>、R<sub>107</sub>、R<sub>108</sub>、R<sub>110</sub>、R<sub>111</sub>またはR<sub>112</sub>は、別個に、無機置換基から選択され得、これらには、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシルまたはアミノのような無機置換基が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、R<sub>101</sub>、R<sub>102</sub>、R<sub>103</sub>、R<sub>104</sub>、R<sub>105</sub>、R<sub>106</sub>、R<sub>107</sub>、R<sub>108</sub>、R<sub>110</sub>、R<sub>111</sub>またはR<sub>112</sub>は、有機残基を含有し得る。

## 【0116】

適当な有機残基の例には、アルキル、置換アルキル、ハロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アシルオキシ、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、アルキル尿素、アリール尿素、カルバミン酸アルキル、カルバミン酸アリール、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロアルコキシ、チオアルキル、チオハロアルキル、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミドまたは置換ジアルキルカルボキサミド残基が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様では、好ましいR<sub>101</sub>、R<sub>102</sub>、R<sub>103</sub>、R<sub>104</sub>、R<sub>105</sub>、R<sub>106</sub>、R<sub>107</sub>、R<sub>108</sub>、R<sub>110</sub>、R<sub>111</sub>またはR<sub>112</sub>基は、アルキル、置換アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシまたはハロアルコキシ残基であり、特に、1個～6個の炭素、または1個～4個の炭素を含有するものである。

## 【0117】

前出の数段落で記述したAr<sub>1</sub>基と類似の芳香族下部構造断片を有する非オキシム化合物に関するさらなる開示は、同時係属中の米国仮特許出願第60/362,732号（これは、2002年3月8日に出願された）で記述されており、その全体は、Ar<sub>1</sub>用の類似の芳香族下部構造断片の構造に関するさらなる開示ならびにこのような下部構造断片を含



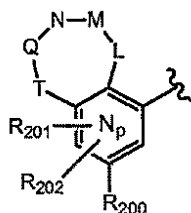
有する前駆体および化合物を製造する方法について、本明細書中で参考として援用されている。

【0118】

一部の他の実施態様では、 $Ar_1$  は、次式の残基である：

【0119】

【化36】



10

【0120】

ここで、a)  $R_{200}$ 、 $R_{201}$  および  $R_{202}$  は、別個に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、または1個～12個の炭素原子を含有する有機残基から選択される；

b)  $N_p$  は、0、1または2から選択されるヘテロアリール環窒素の数である；

c) L、M、N、QおよびT残基は、別個に、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_{203})-$ 、 $-N(R_{204})-$ 、 $-C(R_{205})(R_{206})-$ 、 $-C(R_{207})(R_{208})-$ または $-C(R_{209})(R_{210})$ 残基から選択され、L、N、N、QまたはT残基の0個～2個は、存在し得ない；ここで、

i)  $R_{200}$ 、 $R_{201}$ 、 $R_{202}$ 、 $R_{203}$ 、 $R_{204}$ 、 $R_{205}$ 、 $R_{206}$ 、 $R_{207}$ 、 $R_{208}$ 、 $R_{209}$  および  $R_{210}$  は、別個に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、または1個～12個の炭素原子を含有する有機残基から選択される；または $R_{203}$ 、 $R_{204}$ 、 $R_{205}$ 、 $R_{206}$ 、 $R_{207}$ 、 $R_{208}$ 、 $R_{209}$  および  $R_{210}$  残基の2個は、一緒に連結されて、環外置換基残基を形成し得、これは、1個～6個の環炭素原子および0個～3個の任意の環ヘテロ原子（これは、O、SまたはNから選択される）を含有する。

20

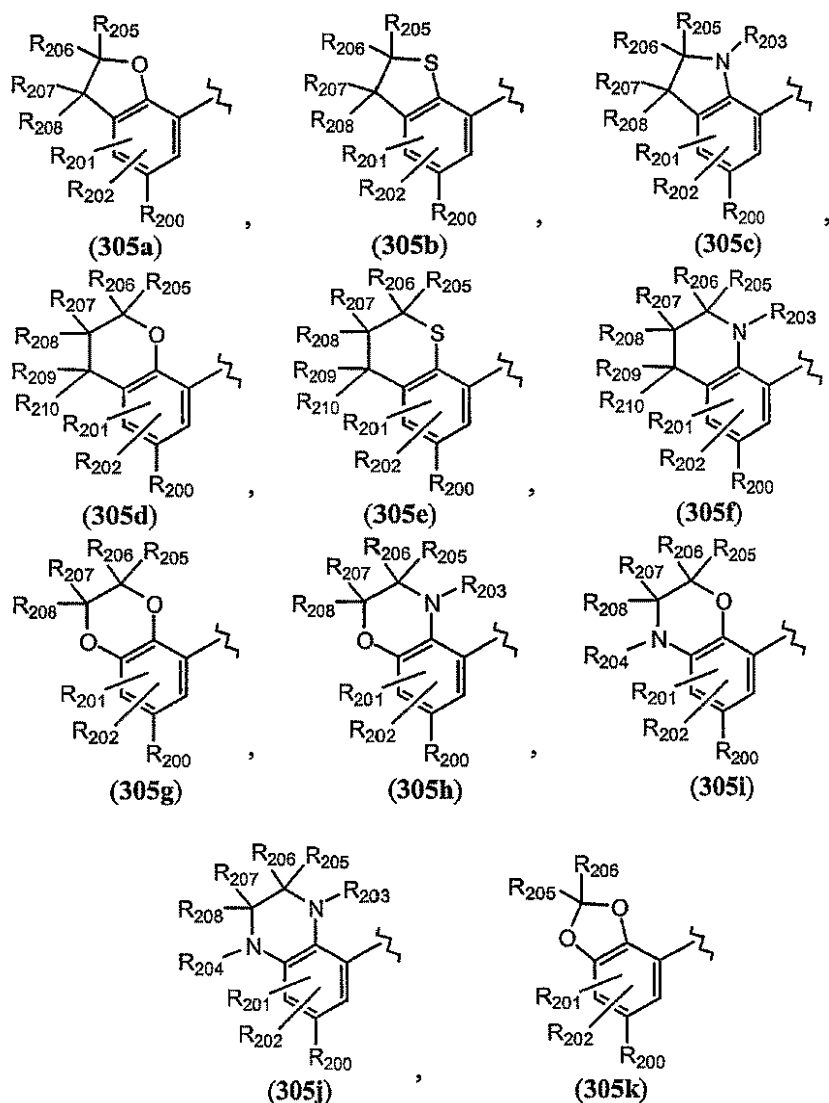
【0121】

例えば、L、M、N、QおよびTは、置換または非置換アリールと一緒にあって、式(305a～k)を有する環を形成し得る：

30

【0122】

【化37】



10

20

30

40

50

## 【 0 1 2 3 】

ここで、

R<sub>200</sub>、R<sub>201</sub>、R<sub>202</sub>、R<sub>203</sub>、R<sub>204</sub>、R<sub>205</sub>、R<sub>206</sub>、R<sub>207</sub>、R<sub>208</sub>、R<sub>209</sub> および R<sub>210</sub> は、別個にまたは一緒になって、水素、アルキル、置換アルキル、ハロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アシルオキシ、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、アルキルスルホンアミド、置換アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、ヘテロアリールスルホンアミド、アルキル尿素、アルキルチオ尿素、アリール尿素、アシル、置換アシル、アルキルカーバメート、カルバミン酸アリール、チオカルバミン酸アルキル、チオカルバミン酸置換アルキル、チオカルバミン酸アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロアルコキシ、チオアルキル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホニル、チオハロアルキル、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミドまたは置換ジアルキルカルボキサミドの置換基の、ラジカルである。

## 【 0 1 2 4 】

前出の数段落で記述した Ar<sub>1</sub> 基と類似した芳香族下部構造断片を有する非オキシム化合物に関する追加の開示は、2002年3月8日に出版された同時係属中の米国仮特許出願第60/362,702号で記述されており、その内容は、全体として、Ar<sub>1</sub> 用の類似の芳香族下部構造断片の構造に関するさらなる開示、ならびにこのような下部構造断片を含む前駆体および化合物を製造する方法について、本明細書中で参考として援用されてい

る。

【 0 1 2 5 】

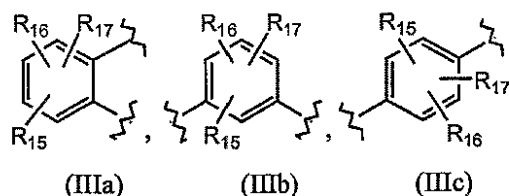
多くの実施態様では、 $Ar_2$  環およびその置換基は、一緒になって、全体で、4 個～20 個の炭素原子、または4 個～15 個の炭素原子、または5 個～10 個の炭素原子を含有する。

【 0 1 2 6 】

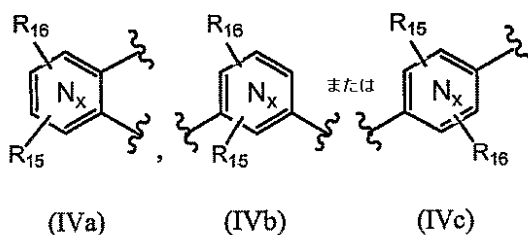
本発明のある実施態様では、 $Ar_2$  は、以下の式である：

【 0 1 2 7 】

【 化 3 8 】



10



20

【 0 1 2 8 】

ここで、 $N_x$  は、1 または 2 であり、そして該窒素原子は、非置換環原子であり、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$  および  $R_{17}$  は、別個にまたは一緒になって、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アミノ、一置換アミノ、二置換アミノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、アルキル尿素、アリール尿素、カルバミン酸アルキル、カルバミン酸アリール、ヘテロアリール、ハロアルコキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキルまたはチオハロアルキルである。

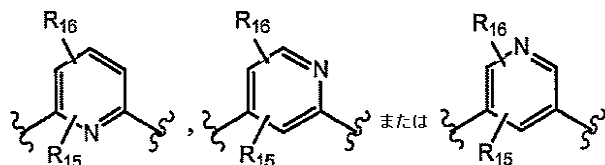
30

【 0 1 2 9 】

式 (IVa)、(IVb) および (IVc) は、 $Ar_2$  用の異なる窒素含有ヘテロアリールラジカルを表わし、ここで、1 個または 2 個の環窒素が存在しており、そして他の基で既に置換されていない任意の位置であり得る。一例として、式 (IVb) で 1 個の環窒素が存在しているとき、以下の構造は、本発明の範囲内である：

【 0 1 3 0 】

【 化 3 9 】



40

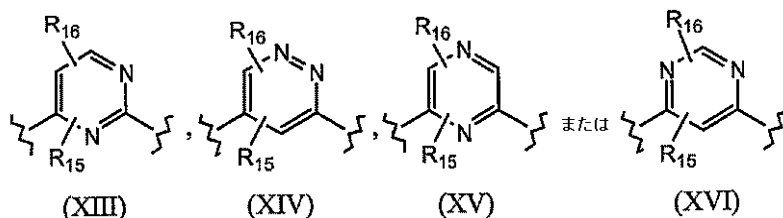
【 0 1 3 1 】

同様に、式 (IVb) で 2 個の環窒素が存在しているとき、以下の構造は、本発明の範囲内である：

【 0 1 3 2 】

50

## 【化 4 0】



## 【 0 1 3 3】

そして  $R_{15}$  および  $R_{16}$  は、上と同じ定義を有する。

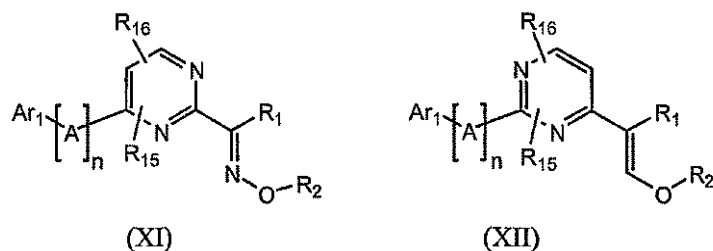
10

## 【 0 1 3 4】

本明細書で開示された式は、一般的な構造であり、適用できる場合、式 (I) の他のラジカルに関して 1 個より多い結合配向を表わすことができ、また、本明細書中で開示された他の実施態様 (例えば、式 (X)) は、式 (XI) または式 (XII) のいずれかを表わすことができることが分かる：

## 【 0 1 3 5】

## 【化 4 1】



20

## 【 0 1 3 6】

ここで、 $Ar_1$ 、 $n$ 、 $R_1$  および  $R_2$  は、上で定義した同じ意味を有する。

## 【 0 1 3 7】

他の実施態様では、 $n$  は、1 であり、そして  $A$  は、 $O$  または  $N$  から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を必要に応じて含有するアルキレンであり、ここで、 $N$  は、さらに、水素またはアルキルで置換される。

30

## 【 0 1 3 8】

1 実施態様では、 $R_1$  は、水素、アルキルまたは置換アルキルである。

## 【 0 1 3 9】

他の実施態様では、 $R_2$  は、水素、アルキルまたは置換アルキルである。

## 【 0 1 4 0】

さらに他の実施態様では、 $R_1$  または  $R_2$  は、水素である。

## 【 0 1 4 1】

本発明はまた、薬学的に受容可能な賦形剤と混合して本明細書中で開示した 1 種またはそれ以上の化合物を含有する医薬品処方に関する。

40

## 【 0 1 4 2】

本発明中で開示された特定の化合物 (特に、本発明のオキシムおよびオキシム誘導体) は、純粋なシンまたは純粋なアンチのいずれかの立体配置またはシン立体配置とアンチ立体配置との混合物で、存在し得る。両方の立体配置および / またはそれらの混合物は、本発明の範囲内である。

## 【 0 1 4 3】

本明細書中で開示された化合物はまた、これらの化合物の塩 (例えば、カチオンとの塩) を含み得る。本発明の化合物が薬学的に受容可能な塩を形成し得るカチオンには、アルカリ金属 (例えば、ナトリウムまたはカリウム) ; アルカリ土類金属 (例えば、カルシウム) ; および三価金属 (例えば、アルミニウム) が挙げられる。このカチオンの選択に関し

50

て唯一の制約は、その毒性を許容できない程に高めるべきではないことである。また、本明細書中で開示された化合物には、その化合物（例えば、アミン、アニリン、置換アニリン、ピリジルなど）に含まれる窒素と酸（例えば、HCl、カルボン酸など）の反応により形成される塩が挙げられ得る。

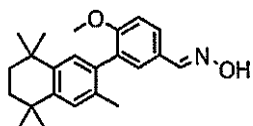
【0144】

本発明は、実施例で述べた特定の化合物だけでなく、以下で述べたものおよびそれらの薬学的に受容可能な塩を提供するが、これらに限定されない：

3 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 4 - メトキシベンズアルデヒドオキシム、

【0145】

【化42】



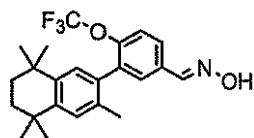
10

【0146】

3 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 4 - トリフルオロメトキシベンズアルデヒドオキシム、

【0147】

【化43】



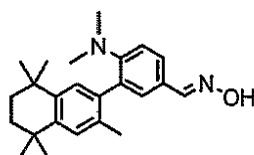
20

【0148】

3 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 4 - ジメチルアミノベンズアルデヒドオキシム、

【0149】

【化44】



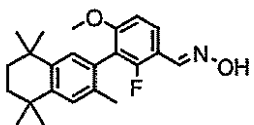
30

【0150】

3 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 2 - フルオロ - 4 - メトキシベンズアルデヒドオキシム、

【0151】

【化45】



40

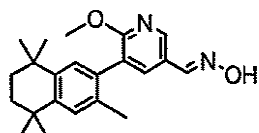
【0152】

5 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジンカルボキシアリドオキシム、

【0153】

50

## 【化 4 6】

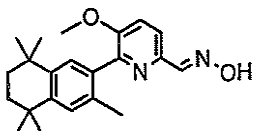


## 【 0 1 5 4】

6 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 5 - メトキシ - 2 - ピリジンカルボキシアルデヒドオキシム、

## 【 0 1 5 5】

## 【化 4 7】

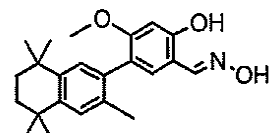


## 【 0 1 5 6】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - メトキシ - 6 - ヒドロキシベンズアルデヒドオキシム、

## 【 0 1 5 7】

## 【化 4 8】

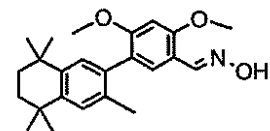


## 【 0 1 5 8】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 , 6 - ジメトキシベンズアルデヒドオキシム、

## 【 0 1 5 9】

## 【化 4 9】

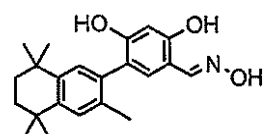


## 【 0 1 6 0】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 , 6 - ジヒドロキシベンズアルデヒドオキシム、

## 【 0 1 6 1】

## 【化 5 0】



## 【 0 1 6 2】

3 - ( 1 , 4 - ジイソプロピル - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キノキサリニル ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドオキシム、

## 【 0 1 6 3】

## 【化 5 1】

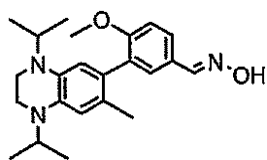
10

20

30

40

50



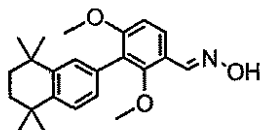
【 0 1 6 4 】

3 - ( 3 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル )  
 - 2 , 4 - ジメトキシベンズアルデヒドオキシム、

【 0 1 6 5 】

【 化 5 2 】

10



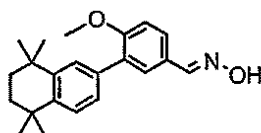
【 0 1 6 6 】

3 - ( 3 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル )  
 - 4 - メトキシベンズアルデヒドオキシム、

【 0 1 6 7 】

【 化 5 3 】

20



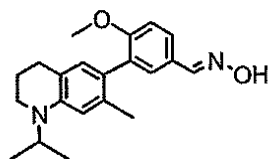
【 0 1 6 8 】

3 - ( 1 - イソプロピル - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 6 - キノリニル )  
 - 4 - メトキシベンズアルデヒドオキシム、

【 0 1 6 9 】

【 化 5 4 】

30



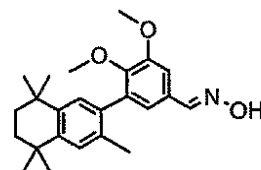
【 0 1 7 0 】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル )  
 - 4 , 5 - ジメトキシベンズアルデヒドオキシム、

【 0 1 7 1 】

【 化 5 5 】

40



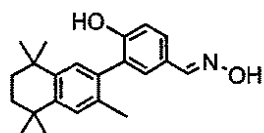
【 0 1 7 2 】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル )  
 - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドオキシム、

【 0 1 7 3 】

50

## 【化 5 6】

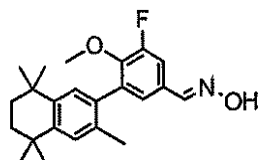


## 【 0 1 7 4】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - メトキシ - 5 - フルオロベンズアルデヒドオキシム、

## 【 0 1 7 5】

## 【化 5 7】

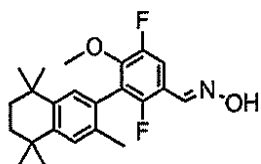


## 【 0 1 7 6】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - メトキシ - 2 , 5 - ジフルオロベンズアルデヒドオキシム、

## 【 0 1 7 7】

## 【化 5 8】

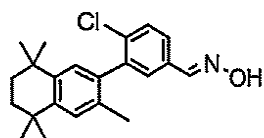


## 【 0 1 7 8】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - クロロベンズアルデヒドオキシム、

## 【 0 1 7 9】

## 【化 5 9】

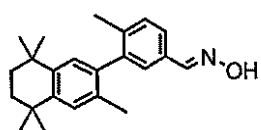


## 【 0 1 8 0】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - メチルベンズアルデヒドオキシム、

## 【 0 1 8 1】

## 【化 6 0】



## 【 0 1 8 2】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - エチルベンズアルデヒドオキシム、

## 【 0 1 8 3】

10

20

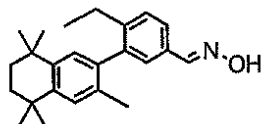
30

40

50



## 【化 6 1】

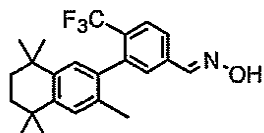


## 【 0 1 8 4】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - トリフルオロメチルベンズアルデヒドオキシム、

## 【 0 1 8 5】

## 【化 6 2】

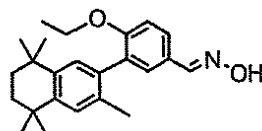


## 【 0 1 8 6】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - エトキシベンズアルデヒドオキシム、

## 【 0 1 8 7】

## 【化 6 3】

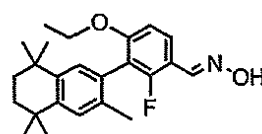


## 【 0 1 8 8】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - エトキシ - 2 - フルオロベンズアルデヒドオキシム、

## 【 0 1 8 9】

## 【化 6 4】

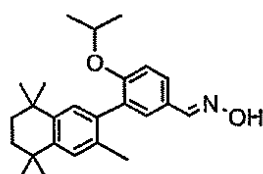


## 【 0 1 9 0】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - イソプロポキシベンズアルデヒドオキシム、

## 【 0 1 9 1】

## 【化 6 5】



## 【 0 1 9 2】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - メチルアミノ - 5 - ブロモベンズアルデヒドオキシム、

10

20

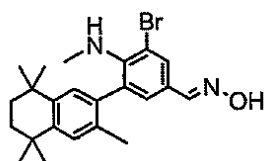
30

40

50

【 0 1 9 3 】

【 化 6 6 】



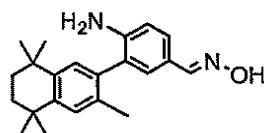
【 0 1 9 4 】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - アミノベンズアルデヒドオキシム、

10

【 0 1 9 5 】

【 化 6 7 】



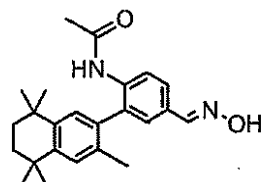
【 0 1 9 6 】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - アセトアミドベンズアルデヒドオキシム、

20

【 0 1 9 7 】

【 化 6 8 】



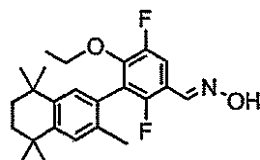
【 0 1 9 8 】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - エトキシ - 2 , 5 - ジフルオロベンズアルデヒドオキシム、

30

【 0 1 9 9 】

【 化 6 9 】



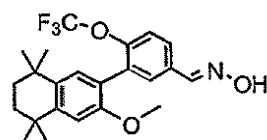
【 0 2 0 0 】

3 - ( 3 - メトキシ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - トリフルオロメトキシベンズアルデヒドオキシム、

40

【 0 2 0 1 】

【 化 7 0 】



【 0 2 0 2 】

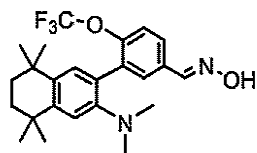
3 - ( 3 - ジメチルアミノ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒ

50

ドロ - 2 - ナフチル) - 4 - トリフルオロメトキシベンズアルデヒドオキシム、

【 0 2 0 3 】

【 化 7 1 】

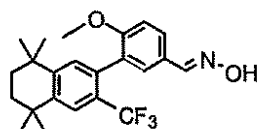


【 0 2 0 4 】

3 - ( 3 - トリフルオロメチル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドオキシム、 10

【 0 2 0 5 】

【 化 7 2 】

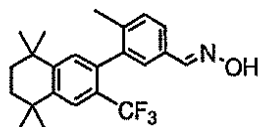


【 0 2 0 6 】

3 - ( 3 - トリフルオロメチル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - メチルベンズアルデヒドオキシム、 20

【 0 2 0 7 】

【 化 7 3 】

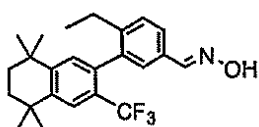


【 0 2 0 8 】

3 - ( 3 - トリフルオロメチル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - エチルベンズアルデヒドオキシム、 30

【 0 2 0 9 】

【 化 7 4 】

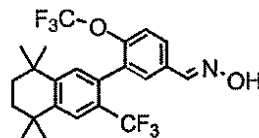


【 0 2 1 0 】

3 - ( 3 - トリフルオロメチル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - トリフルオロメトキシベンズアルデヒドオキシム、 40

【 0 2 1 1 】

【 化 7 5 】



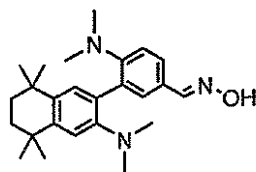
【 0 2 1 2 】

3 - ( 3 - ジメチルアミノ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒ 50

ドロ - 2 - ナフチル) - 4 - ジメチルアミノベンズアルデヒドオキシム、

【 0 2 1 3 】

【 化 7 6 】



【 0 2 1 4 】

10

3 - ( 3 - トリフルオロメチル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - クロロベンズアルデヒドオキシム、

【 0 2 1 5 】

【 化 7 7 】



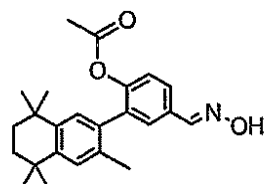
【 0 2 1 6 】

20

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - アセトキシベンズアルデヒドオキシム、

【 0 2 1 7 】

【 化 7 8 】



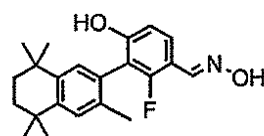
30

【 0 2 1 8 】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドオキシム、

【 0 2 1 9 】

【 化 7 9 】



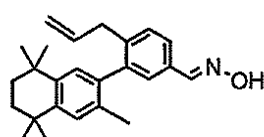
40

【 0 2 2 0 】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ( 1 - プロペン - 3 - イル ) - ベンズアルデヒドオキシム、

【 0 2 2 1 】

【 化 8 0 】



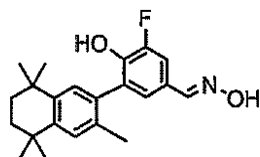
50

【 0 2 2 2 】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - フルオロベンズアルデヒドオキシム、

【 0 2 2 3 】

【 化 8 1 】



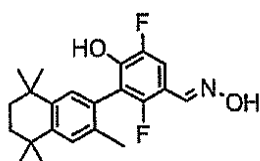
10

【 0 2 2 4 】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジフルオロベンズアルデヒドオキシム、

【 0 2 2 5 】

【 化 8 2 】



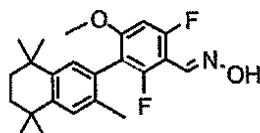
20

【 0 2 2 6 】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - メトキシ - 2 , 6 - ジフルオロベンズアルデヒドオキシム、

【 0 2 2 7 】

【 化 8 3 】



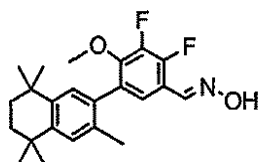
30

【 0 2 2 8 】

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - メトキシ - 5 , 6 - ジフルオロベンズアルデヒドオキシム、

【 0 2 2 9 】

【 化 8 4 】



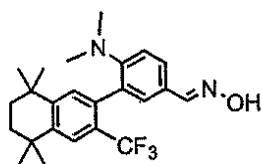
40

【 0 2 3 0 】

3 - ( 3 - トリフルオロメチル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ジメチルアミノベンズアルデヒドオキシム、

【 0 2 3 1 】

【 化 8 5 】



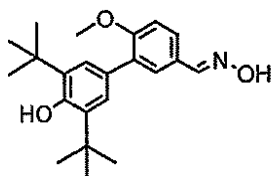
【 0 2 3 2 】

3 - ( 3 , 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドオキシム、

【 0 2 3 3 】

【 化 8 6 】

10



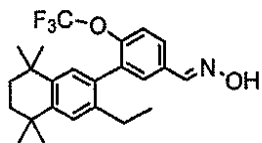
【 0 2 3 4 】

3 - ( 3 - エチル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - トリフルオロメトキシベンズアルデヒドオキシム、

【 0 2 3 5 】

20

【 化 8 7 】



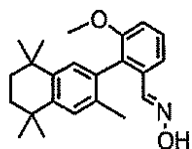
【 0 2 3 6 】

2 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 3 - メトキシベンズアルデヒドオキシム、

【 0 2 3 7 】

30

【 化 8 8 】



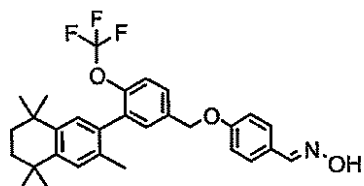
【 0 2 3 8 】

4 - [ 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンジルオキシ ] ベンズアルデヒドオキシム、

【 0 2 3 9 】

40

【 化 8 9 】



【 0 2 4 0 】

または

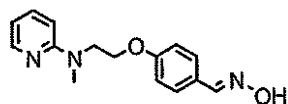
4 - [ 2 - ( メチル - ピリジン - 2 - イル - アミノ ) - エトキシ ] ベンズアルデヒドオキ

50

シム

【 0 2 4 1 】

【 化 1 0 0 】



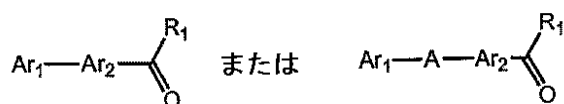
【 0 2 4 2 】

( 組成物の製造 )

本明細書中で開示された化合物および中間体の生成において、当業者により、種々の合成方法が使用され得る。例えば、以下で示すような前駆体カルボニル化合物を提供するために、有機化学の多くの公知方法が使用され得る：

【 0 2 4 3 】

【 化 1 0 1 】



【 0 2 4 4 】

ここで、 $Ar_1$ 、 $Ar_2$  および / または  $R_1$  は、本明細書中の実施態様のいずれかで記述され得る。これらの前駆体カルボニル化合物は、例えば、対応する芳香族化合物のアシル化または他の代替方法により、調製できる。これらの前駆体カルボニル化合物は、次いで、ヒドロキシルアミンまたはその誘導体で処理でき、本発明の所望のオキシムまたはオキシム誘導体化合物を提供する。

【 0 2 4 5 】

$n = 0$  である (すなわち、架橋 A 基が存在しない) とき、合成経路の代表的なセットは、図 4 で示される。1 方法は、例えば、式 (XX) ( $R_{14} = H$ ) のボロン酸を式 (XXI) ( $R_{15} = Br$ ) のカルボニル含有臭化アリールとカップリングして、ビアリール (XXIV) を生じる工程を包含し、このビアリールは、カルボニル基 (例えば、ホルミル基 (すなわち、 $R_1 = H$ )) で置換されている。あるいは、ボロン酸 (XX) は、臭化アリール (XXV) ( $R_{15} = Br$ ) とカップリングされて、ビアリール (XXVI) を生じ得、これは、引き続いて、当該技術分野で公知の技術 (例えば、Vilsmeier 反応または Vilsmeier-Haack 反応、Gatterman 反応、Duff 反応、Reimer-Tiemann 反応などの反応) を使用して、ホルミル化される。ビアリール (XXIV) および (XXVI) の形成について記述されたようなカップリング反応はまた、ボロン酸エステルを使用して行われ得る (例えば、この場合、 $R_{14}$  は、そのホウ素と一緒にあって、ピナコールホウ酸エステルを形成する) (ピナコールエステルの形成: Ishiyama, T. ら、J. Org. Chem. 1995, 60, 7508 ~ 7510, Ishiyama, T. ら、Tetrahedron Letters 1997, 38, 3447 ~ 3450; ピナコールエステルのカップリング: Firooznia, F. ら、Tetrahedron Letters 1999, 40, 213 ~ 216, Manickam, G. ら、Synthesis 2000, 442 ~ 446; 4 つの引用の全ての内容は、本明細書中で参考として援用されている)。それに加えて、 $R_1$  はまた、I、Cl またはトリフレート (これは、フェノールから誘導される) であり得る。ビアリール (XXVI) はまた、例えば、フリーデル-クラフツアルキル化反応などにより、アシル化され得る。1 実施態様では、ビアリール (XXVI) は、ホルミル化される。あるいは、2 段階様式にて、ビアリール (XXVI) は、まず、ハロゲン化工程を実行することによりホルミル化されて、ビアリール (XXVII) が生じ (例えば、臭素化)、引き続いて、アルキルリチウムを使用するハロゲン-金属交換反応および DMF ま

10

20

30

40

50

たは当該技術分野で公知の等価物との反応により、ビアリール（ $XXIX$ ）（ここで、 $R_1$  は、 $H$ である）が生じる。ビアリール（ $XXIV$ ）のカルボニル基は、引き続いて、ヒドロキシルアミン誘導体と縮合されて、ビアリール（ $XV$ ）が生じる。1実施態様では、このヒドロキシルアミン誘導体は、ヒドロキシルアミン（すなわち、 $R_2 = H$ ）である。

#### 【0246】

代替様式では、このカップリングは、アリール（ $XXII$ ）（例えば、ここで、 $R_{15} = Br$ ）とボロン酸（ $XXIII$ 、 $R_{14} = H$ ）との間で起こり、上記ビアリール（ $XXIV$ ）が生じ得る。また、アリール（ $XXII$ ）は、ボロン酸（ $XXXI$ ）とカップリングされ、ビアリール（ $XXVI$ ）が生じ得る。上記と同じ戦略を使用して、ビアリール（ $XXVI$ ）は、ホルミル化またはアシル化され、ビアリール（ $XXIV$ ）が得られ得る。

10

#### 【0247】

アリール（ $XX$ ）は、 $Ar_1$ -ハロゲン化物（例えば、臭化物）とアルキルリチウムとを反応させて $Ar_1$ -リチウムを生じることにより容易に生成され得、これは、引き続いて、ホウ酸エステルと反応され、そして加水分解されて、アリール（ $XX$ ）（ここで、 $R_{14}$  は、水素である）が得られる。他の方法では、アリール（ $XX$ ）は、パラジウム触媒（例えば、 $dppf$ ）の存在下にて、 $Ar_1$ -トリフレートとピナコールニホウ素と反応させることにより調製でき、対応するアリール（ $XX$ ）を生じ、ここで、2個の $R_{14}$ 基は、そのホウ素と一緒にあって、ピナコールエステルを形成する。別の実施態様では、アリール（ $XXIII$ ）は、まず、当該技術分野で公知の方法を使用してそのカルボニル基（例えば、アセタールまたはケタール）を保護することにより、次いで、そのハロゲン化物（例えば、臭化物）をアルキルリチウムと反応させて $Ar_2$ -リチウムを生じることにより、容易に得ることができ、これは、引き続いて、ホウ酸エステルと反応され、そして加水分解されて、そのカルボニル基を脱保護し、アリール（ $XXIII$ ）が生じる（ここで、 $R_{14}$  は、水素である）。別の方法では、アリール（ $XXIII$ ）は、パラジウム触媒（例えば、 $dppf$ ）の存在下にて、 $Ar_2$ -トリフレートとピナコールニホウ素と反応させることにより、そのカルボニル基の保護なしで調製でき、対応するアリール（ $XXIII$ ）が生じる（ここで、2個の $R_{14}$ 基は、そのホウ素と一緒にあって、ピナコールエステルを形成する）。

20

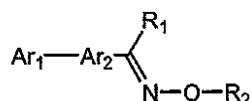
#### 【0248】

本発明のいくつかの実施態様は、式（ $XV$ ）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩およびそれらの調製方法に関する：

30

#### 【0249】

#### 【化102】



(XV)

#### 【0250】

$Ar_1$  は、置換または非置換のアリールラジカルあるいは置換または非置換のヘテロアリールラジカルである；

40

$Ar_2$  は、置換または非置換のアリールラジカルあるいは置換または非置換のヘテロアリールラジカルである；

A は、原子の結合鎖を含む置換または非置換の架橋ラジカルであり、これは、1個～9個の炭素原子を含有し、必要に応じて、O、SおよびNから選択される1個または2個のヘテロ原子を含有し、ここで、Nは、さらに、水素、アルキルまたは置換アルキルで置換されている；

$R_1$  は、水素、置換または非置換のアミノラジカル、あるいは置換または非置換の有機ラジカルであり、該有機ラジカルは、1個～12個の炭素原子を含有する；そして

$R_2$  は、水素、あるいは置換または非置換の有機ラジカルであり、該有機ラジカルは、1

50

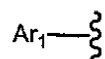


個～12個の炭素原子を含有する；該方法は、以下の工程を包含する：

i)  $Ar_1$  前駆体化合物を  $Ar_2$  前駆体化合物とカップリングさせて、ビアリールカルボニル含有化合物を得る工程；ここで：

【0251】

【化103】



【0252】

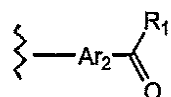
(1) 該  $Ar_1$  前駆体化合物は、以下の構造を有する：

10

(2) 該  $Ar_2$  前駆体化合物は、カルボニル基を有し、そして以下の構造を有する：

【0253】

【化104】



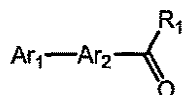
【0254】

(3) ここで、該ビアリールカルボニル含有化合物は、以下の構造を有する：

【0255】

20

【化105】



【0256】

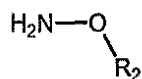
および

ii) 該ビアリールカルボニル含有化合物を、以下の構造を有するヒドロキシアミン誘導体と縮合して、式(XV)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を得る工程：

【0257】

30

【化106】

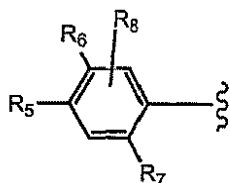


【0258】

本発明の別の実施態様は、 $Ar_1$  ラジカルが次式である方法に関する：

【0259】

【化107】



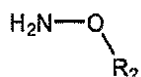
40

【0260】

本発明のさらに別の実施態様は、そのヒドロキシルアミン誘導体が次式である方法に関する：

【0261】

【化108】



## 【0262】

ここで、 $\text{R}_2$  は、水素である。

## 【0263】

本明細書中で利用される種々の有機基変換は、上記手順以外の多数の手順により、実行され得る。本明細書中で開示された化合物を生じる合成工程に利用され得る他の合成手順についての参考文献は、例えば、March, J., Advanced Organic Chemistry, 5版、Wiley-Interscience (2001); または Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Reparatations, 2版、VCH Publishers, Inc. (1999) で見られ得、両方の内容は、本発明の化合物を製造するのに使用され得る有機化学の公知反応および方法の開示について、本明細書中で参考として援用されている。

10

## 【0264】

本発明の1実施態様は、 $n$ が0である式Iの化合物を製造するプロセスに関し、このプロセスは、2個の芳香環をカップリングして、ビアリール（ここで、そのアリール環の1個は、カルボニル部分を含有する）を生じる工程を包含し、別の実施態様では、このカルボニル部分は、アルデヒドである。得られるビアリール生成物は、引き続いて、ヒドロキシルアミン誘導体（例えば、ヒドロキシルアミン）と縮合されて、式（I）の化合物を生じ得る。

20

## 【0265】

本発明の別の実施態様（ここで、 $n$ は、0である）は、式（I）の化合物を製造するプロセスに関し、このプロセスは、2個の芳香環をカップリングしてビアリールを生じる工程を包含し、ここで、これらのアリール環（例えば、 $\text{Ar}_2$ ）の1個は、式（I）の化合物を生じるオキシム部分を含有する。この実施態様では、このヒドロキシルアミン誘導体との縮合は、これらの2個の芳香環のカップリングの前に、起こる。

## 【0266】

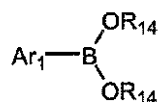
2個のアリール環のカップリングは、それぞれ、以下で記述されているように、アリールボロン酸またはエステルを使用して、ハロゲン化アリール（例えば、ヨード、プロモまたはクロロ）、トリフレートまたはジアゾニウムテトラフルオロボレートと行われ得る; Suzuki, Pure & Applied Chem., 66: 213~222 (1994), MiyauraおよびSuzuki, Chem. Rev. 95: 2457~2483 (1995), Watanabe, MiyauraおよびSuzuki, Synlett, 207~210 (1992), LittkeおよびFu, Angew. Chem. Int. Ed., 37: 3387~3388 (1998), Indolese, Tetrahedron Letters, 38: 3513~3516 (1997), Firoozniaら、Tetrahedron Letters 40: 213~216 (1999)、およびDarsesら、Bull. Soc. Chim. Fr. 133: 1095~1102 (1996); 全ての内容は、本明細書中で参考として援用されている。このカップリング反応によれば、(XX)および(XXI)のような前駆体を使用され得るか、または本発明の別の実施態様では、(XXa)および(XXI)が使用され得る：

30

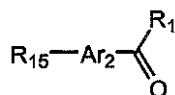
40

## 【0267】

## 【化109】



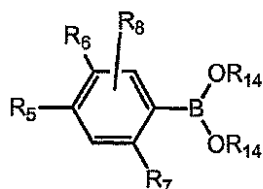
(XX)



(XXI)

【 0 2 6 8 】

10



(XXa)

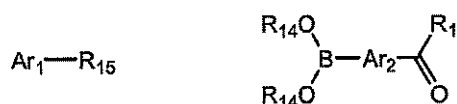
【 0 2 6 9 】

ここで、 $\text{R}_{14}$  は、アルキルまたは水素のいずれかであり、そして  $\text{R}_{15}$  は、ハロゲン化合物（例えば、ヨード、ブromoまたはクロロ）、トリフレートまたはジアゾニウムテトラフルオロボレートである。あるいは、これらのカップリング基は、入れ換えられ得、例えば、(XXIIa) および (XXIII)、または別の実施態様では、(XXIIb) および (XXIII) を使用して、同じカップリング生成物が得られることが分かる：

20

【 0 2 7 0 】

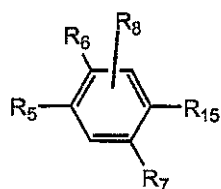
【 化 1 1 0 】



(XXIIa)

(XXIII)

30



(XXIIb)

【 0 2 7 1 】

40

ここで、 $\text{R}_{14}$  および  $\text{R}_{15}$  は、上記と同じ意味を有する。上述の前駆体の沈殿は、当業者に容易に利用できる方法により、調製され得る。例えば、このボロン酸エステルは、対応するアリールリチウムに変換することにより、続いて、ホウ酸トリアルキルで処理することにより、ハロゲン化アリールから調製され得る。好ましくは、このボロン酸エステルは、そのボロン酸に加水分解される。

【 0 2 7 2 】

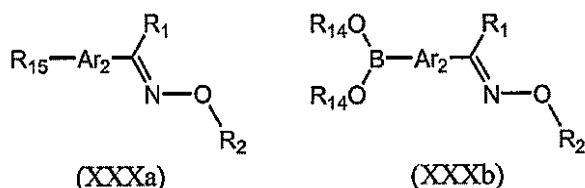
これらの2個の芳香環のカップリングは、化合物 (XXXa) および化合物 (XXa) または (XXb) を使用して、類似の様式で達成され得、式 (I) の化合物（ここで、 $n = 0$  である）が生じる。あるいは、化合物 (XXXb) および化合物 (XXIIa) または (XXIIb) は、カップリングされ得、式 (I) の化合物（ここで、 $n = 0$  である）が

50

生じる。このプロセスでは、その縮合は、これらの2個の芳香環のカップリング前に、起こる。

【0273】

【化111】



10

【0274】

このカップリング反応はまた、ハロゲン化アリール亜鉛とハロゲン化アリールまたはトリフレートとの間で、起こり得る。あるいは、このカップリング反応はまた、アリールトリアルキルスズ誘導体およびハロゲン化アリールまたはトリフレートを使用して、実行され得る。これらのカップリング方法は、Stanforth, Tetrahedron 54:263~303(1998)で概説されており、その内容は、本明細書中で参考として援用されている。一般に、特定のカップリング手順の利用は、入手可能な前駆体、化学選択性、位置選択性および立体的要件に関して、選択される。

【0275】

これらのピアリールカルボニル含有誘導体（例えば、図4、化合物(XXIV)）の適当なヒドロキシルアミン誘導体（例えば、ヒドロキシルアミン）との縮合は、当該技術分野で公知の方法を使用することにより、達成され得る。例えば、このカップリング反応から得られるピアリールカルボニル生成物は、ヒドロキシルアミン誘導体と縮合され得、式(I)の化合物が生じる。この種の縮合は、溶媒およびpHに依存し得、特定の塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミンなど）に最適な溶媒、およびアルコール（例えば、エタノールなど；またはそれらの混合物）のような溶媒を確認するために、日常的な実験が必要であり得ることが分かる。

20

【0276】

（組成物の使用）

本明細書中で開示した化合物は、例えば、抗糖尿病性分子、脂質代謝および/または炭水素代謝の変調剤として、機能できる。この活性は、異脂肪血症および2型糖尿病（例えば、Zucker脂肪ラットまたはKKAYマウス）の動物モデルで立証できる。これらのモデルでは、化合物は、コントロールに比べてグルコースを減らすかグルコース許容度を高める性能を示すことができるなら、活性であると見なされる。本明細書中で開示された化合物は、例えば、代謝（例えば、脂質代謝および炭水化物代謝）を変調するのに有用であり得、また、2型糖尿病を処置するのに使用できる。脂質代謝物の変調には、また、細胞内または細胞外の脂質含量の低下を上げることができる。脂質代謝物の変調には、また、脂質含有粒子（例えば、高密度リポタンパク質(HDL)）の1種の増加および/またはそれと同時に起こる低密度リポタンパク質(LDL)の減少を上げることができる。このような活性をインビボで測定する適当な1動物モデルでは、若いSprague Dawleyラットに、コレステロールが高い餌を与えた。代謝の変調は、例えば、本明細書中で開示された化合物をその同族核レセプタ（これは、脂質代謝に関与している遺伝子の上方制御または下方制御により、脂質含量の増減に直接的に影響を与える）と結合することにより、直接的に起こり得る。変調は、例えば、脂質代謝の増加であり得、その結果、その脂質代謝は、コントロールのものより大きくなる。変調には、また、例えば、脂質代謝の増加が挙げられ、その結果、その脂質代謝は、コントロールのものに近くなる。同様に、脂質代謝の変調は、脂質代謝の低下であり得、その結果、その脂質代謝は、コントロールより低くなり減少する。炭水化物代謝もまた、上方制御または下方制御でき、コントロールでの炭水化物代謝レベルに近づくか、コントロールでの炭水化物代謝から逸脱する

30

40

50

か、いずれかである。炭水化物代謝レベルの変化はまた、直接的または間接的に、脂質代謝の変化を生じ得、同様に、脂質代謝の変化は、炭水化物代謝の変化を引き起こし得る。一例には、2型糖尿病があり、この場合、患者における遊離脂肪酸の増加は、グルコースの細胞取り込みおよび代謝の減少を引き起こす。

#### 【0277】

種々の脂質分子が変調できることが分かる。本明細書中で開示された化合物は、単一の種類の脂質分子（例えば、コレステロール）を変調できるか、または本明細書中で開示された化合物は、複数の種類の脂質分子を変調できる。本明細書中で開示された化合物はまた、単一または種々の炭水化物分子を変調できる。本明細書中で開示された化合物は、代謝障害（例えば、異脂肪血症）を変調できる。代謝は、本明細書中で開示された化合物により、例えば、異脂肪血症または高コレステロール血症に罹った哺乳動物が示す血清コレステロールおよび/またはトリグリセリドレベルを有するコントロールと比べて、血清コレステロールおよび/または血清トリグリセリドのレベルの減少により、変調できる。血清コレステロールおよび/またはトリグリセリドレベルが少し減少することは、異脂肪血症に罹った哺乳動物に有益であり得ることが認められている。

10

#### 【0278】

これらの化合物は、それらの低い分子量および生理活性により特徴付けられ得、従って、脂質および炭水化物の代謝障害（例えば、肥満、異脂肪血症、2型糖尿病、および2型糖尿病に関連した他の疾患）を予防し、軽減し、および/または処置するために実行できる種類に相当する。2型糖尿病の処置および予防には、脂質または炭水化物の代謝の変調（例えば、血清グルコースまたは血清トリグリセリドレベルの変調）が関与し得ることが分かる。

20

#### 【0279】

本発明の1実施態様は、本明細書中で開示された化合物の使用に関する。本明細書中で開示された化合物およびその薬学的組成物は、哺乳動物の疾患（特に、ヒトに関連したもの）を処置するために、単数または複数のいずれかで使用できる。本明細書中で開示された化合物およびそれらの組成物は、脂質代謝に関連した疾患（例えば、異脂肪血症および高コレステロール血症）、炭水化物の代謝、脂質および炭水化物の代謝に関連した疾患（例えば、多嚢胞性卵巣症候群、X症候群、2型糖尿病（2型糖尿病に関連した障害（例えば、糖尿病性網膜症、神経障害、マクロ血管病または脂肪細胞分化）を含めて））を処置するために、種々の方法（例えば、経口的、内部的、非経口的、局所的、鼻内的、腔的、眼内的または舌下的、または吸入を含めて）で投与できる。当該技術分野で公知の投与経路および投薬量は、Comprehensive Medicinal Chemistry, Volume 5, Hansch, C. Pergamon Press, 1990で見られ得る；その内容は、本明細書中で参考として援用されている。

30

#### 【0280】

本明細書中で開示された化合物は、純粋な化学物質として投与され得るものの、その活性成分は、薬学的組成物として存在しているのが好ましい。それゆえ、開示された化合物の別の実施態様は、その1種またはそれ以上の薬学的に受容可能なキャリア、および必要に応じて、他の治療成分および/または予防成分と共に、1種またはそれ以上の化合物および/またはその薬学的に受容可能な塩を含有する薬学的組成物の使用である。これらのキャリアは、その組成物の他の成分と相溶性であり、それをレシピエントに過度に有害ではないという意味で、「受容可能」でなければならない。

40

#### 【0281】

これらの薬学的組成物には、典型的には、経口、腸内、非経口（筋肉内、皮下および静脈内を含めて）、局所、鼻内、腔内、眼内、舌下または吸入投与に適当なものが挙げられる。これらの組成物は、適当な場合、好都合には、個々の単位剤形で提示され得、薬学分野で周知の方法のいずれかにより、調製され得る。このような方法は、その活性化合物を、液状キャリア、固形マトリックス、半固形キャリア、細かく分割した固形キャリアまたはそれらの組合せと会合させる工程、次いで、必要に応じて、その生成物を所望の送達系に

50

成形する工程を包含する。

【0282】

経口投与に適当な薬学的組成物は、個別の単位剤形（例えば、硬質または軟質ゼラチンカプセル剤、カシュ剤または錠剤（各々は、所定量の活性成分を含有する））として；粉末または顆粒として；溶液、懸濁液または乳濁液として、提示され得る。この活性成分はまた、ボーラス、舐剤またはペーストとして、提示され得る。経口投与用の錠剤およびカプセル剤は、通常の賦形剤（例えば、結合剤、充填剤、潤滑剤、崩壊剤または湿潤剤）を含有し得る。これらの錠剤は、当該技術分野で周知の方法（例えば、腸溶性被覆）で被覆され得る。

【0283】

経口液状製剤は、例えば、水性または油性の懸濁液、溶液、乳濁液、シロップまたはエリキシル剤の形態であり得るか、使用前に水または他の適当なビヒクルと構成する乾燥製品として、提示され得る。このような液状製剤は、従来の添加剤（例えば、懸濁剤、乳化剤、非水性ビヒクル（これは、食用油を含有し得る）、または1種またはそれ以上の防腐剤）を含有し得る。

【0284】

これらの化合物はまた、非経口投与（例えば、注射、例えば、ボーラス注射または連続注入）用に処方され得、アンプル、予め満たした注射器、小さいボーラス注入容器、または防腐剤を加えた複数用量容器にて、単位用量形態で、提示され得る。これらの組成物は、油性または水性ビヒクル中にて、懸濁液、溶液または乳濁液の形態をとり得、処方剤（例えば、懸濁剤、安定化剤および/または分散剤）を含有し得る。あるいは、この活性成分は、粉末形態であり得、使用前に、適当なビヒクル（例えば、無菌の発熱物質なしの水）と構成するために、滅菌固形物の無菌単離または溶液からの凍結乾燥により、得ることができる。

【0285】

表皮に局所投与するためには、これらの化合物は、軟膏、クリームまたはローションとして、または経皮パッチの活性成分として、処方され得る。適当な経皮送達系は、例えば、Fisherら、（米国特許第4,788,063号；その内容は、本明細書中で参考として援用されている）またはBawarら、（米国特許第4,931,279号、第4,668,506号および第4,713,224号；全ての内容は、本明細書中で参考として援用されている）で開示されている。軟膏およびクリームは、例えば、適当な増粘剤および/またはゲル化剤を加えた水性または油性塩基で処方され得る。ローションは、水性または油性塩基で処方され得、一般に、また、1種またはそれ以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤または着色剤を含有する。この活性成分はまた、米国特許第4,140,122号、第4383,529号または第4,051,842号（これらの内容は、本明細書中で参考として援用されている）で開示されているように、イオン泳動によって、送達され得る。

【0286】

口での局所投与に適当な組成物は、単位剤形、例えば、薬用ドロップ（これは、風味を付けた基剤（通常、スクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカント）内に活性成分を含む）；香錠（これは、不活性基剤（例えば、ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアラビアゴム）内に活性成分を含む）；粘膜付着ゲル、およびうがい薬（これは、適当な液状キャリア内に、活性成分を含む）を含有する。

【0287】

望ましい場合、上記組成物は、例えば、それを特定の親水性重合体マトリックス（これは、例えば、天然ゲル、合成重合体ゲルまたはそれらの混合物を含む）と混ぜ合わせることで、使用する活性成分の持続的な放出を与えるように改造され得る。

【0288】

本発明による薬学的組成物はまた、他の補助剤（例えば、香料、着色剤、抗菌剤または防腐剤）を含有し得る。

10

20

30

40

50

## 【0289】

処置で使用するのに必要な化合物またはその活性塩または誘導体の量は、選択される特定の塩だけでなく、その投与経路、処置される状態の性質および患者の年齢および健康状態と共に変わり、最終的には、担当医または臨床医が決定する。

## 【0290】

一般に、当業者は、モデルとなる生物体（例えば、マウス、ラットなど）で得られたインビボデータを他の動物（例えば、ヒト）にいかにして外挿するかを理解している。これらの外挿は、単に、2種の生物体の重量に基づいているのではなく、代謝の差、薬理学的送達差の差、および投与経路を組み込む。これらの種類の要件に基づいて、適当な用量は、代替実施態様では、典型的には、約0.5～約100mg/kg/日、約1～約75mg/体重1kg/日、約3～約50mg/レシピエントの体重1kg/日の範囲、または6～90mg/kg/日の範囲、典型的には、15～60mg/kg/日の範囲である。

10

## 【0291】

この化合物は、好都合には、単位剤形で投与される；例えば、代替実施態様では、これは、単位剤形あたり、典型的には、0.5～1000mg、5～750mg、最も好都合には、10～500mgの活性成分を含有する。

## 【0292】

当業者は、これらの典型的な範囲の外側の投薬量および剤形が試験でき、適当な場合、本発明の方法で使用できることを認識する。

## 【0293】

別の実施態様では、この活性成分は、典型的には、約0.5～約75μM、約1～50μM、または約2～約30μMの活性化合物のピーク血漿濃度を達成するために、投与され得る。これは、例えば、必要に応じて、生理食塩水中での活性成分の0.05～5%溶液を静脈内注入することにより達成され得るか、または約0.5～500mgの活性成分を含有するボラスとして、経口投与され得る。望ましい血液レベルは、連続注入で約0.01～5.0mg/kg/時間を得ることにより、または約0.4～15mg/kgの活性成分を含有する断続的注入により、維持され得る。

20

## 【0294】

所望の用量は、好都合には、単一用量または分割用量（これらは、適当な間隔で、例えば、1日あたり、2回、3回、4回またはそれ以上の副用量として、投与される）で、提示され得る。この副用量それ自体は、さらに、例えば、多数の個別の大まかに間隔を開けた投与（例えば、吸入器からの複数回の吸入または目への複数滴の適用）に分割され得る。

30

## 【0295】

本発明は、その特定の実施態様に関連して記述されているものの、それは、さらに改良でき、本願は、一般に、本発明の原理に従って、本発明の任意の変更、使用または適合を含むと解釈され、これらには、本発明が属する技術分野の範囲内の公知または通例の実施に入るような本発明からの逸脱および先に述べた必須の特徴に適用され得るような本発明からの逸脱、および添付の請求の範囲に従うような本発明からの逸脱を含む。

## 【0296】

以下の実施例は、本発明の例示のために示されており、いずれの様式でも、包括的であるとは解釈されない。

40

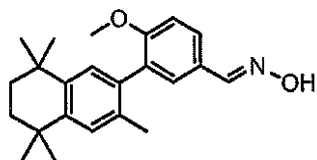
## 【実施例】

## 【0297】

（実施例1：3-（3，5，5，8，8-ペンタメチル-5，6，7，8-テトラヒドロ-2-ナフチル）-4-メトキシベンズアルデヒドオキシム；これはまた、本明細書中で、化合物1とも呼ぶ）

## 【0298】

## 【化112】



## 【0299】

4 - メトキシ - 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒド ( 0 . 3 0 0 g 、 0 . 8 9 m m o l 、 1 当量 ) のエタノール ( 1 0 m L ) 溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 0 . 0 6 5 g 、 0 . 8 9 m m o l 、 1 当量 ) およびピリジン ( 0 . 3 0 0 m L 、 約 5 当量 ) を加えた。得られた溶液を、2 時間にわたって、還流状態まで加熱した。この溶液を室温まで冷却して、減圧下にて溶媒を除去し、その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 9 : 1 のヘキサン : E t O A c ) にかけて、0 . 1 8 0 g ( 収率 5 7 % ) の 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドオキシムを得た ; 融点 1 5 2 °。

10

## 【0300】

## 【化113】

$^1\text{H NMR}$  ( 500 MHz;  $\text{CDCl}_3$  ):  $\delta$  [ 1.27 ( s , 12 H ) , 1.69 ( s , 4 H ) , 2.09 ( s , 3 H ) , 3.81 ( s , 3 H ) , 6.96 ( d ,  $J = 8.3$  Hz , 1 H ) , 7.10 ( s , 1 H ) , 7.14 ( s , 1 H ) , 7.39 ( d ,  $J = 2.0$  Hz , 1 H ) , 7.56 ( q ,  $J = 8.3$  Hz ,  $J = 2.0$  Hz , 1 H ) , 8.11 ( s , 1 H ) .

20

## 【0301】

その中間体である 4 - メトキシ - 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒドを、以下のようにして調製した :

a . ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - ボロン酸。

## 【0302】

この ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - ボロン酸を、D a w s o n ら、( J . M e d . C h e m . 1 9 9 5 , 3 8 , 3 3 6 8 ~ 3 3 8 3 ) で報告された様式と類似の様式で、調製した。

30

## 【0303】

b . 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒド。

## 【0304】

1 , 2 - ジメトキシエタン ( 5 0 0 m L ) および水 ( 4 0 m L ) 中の 3 - ブロモ - 4 - メトキシベンズアルデヒド ( 1 9 . 0 g 、 8 8 . 4 m m o l ) 、 ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ボロン酸 ( 2 3 . 8 g 、 9 7 . 2 m m o l ) および炭酸カリウム ( 4 8 . 8 g 、 3 5 3 . 6 m m o l ) の混合物を、6 0 分間にわたって、アルゴンで脱気した。テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 5 . 0 g 、 4 . 3 m m o l ) を加え、その混合物を、還流状態で、アルゴン下にて、1 6 時間加熱した。その溶液を室温まで冷却し、酢酸エチル ( 2 0 0 m L ) で希釈し、そして水 ( 1 0 0 m L ) およびブライン ( 1 0 0 m L ) で連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 溶離液 : 酢酸エチル / ヘキサン、1 : 9 ) にかけて、2 6 . 8 g の 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 9 0 % ) を得た。

40

## 【0305】

50



## 【化 1 1 4】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (s, 6 H); 1.32 (s, 6 H); 1.70 (s, 4 H); 2.08 (s, 3 H); 3.89 (s, 3 H); 7.06 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H); 7.09 (s, 1 H); 7.16 (s, 1 H); 7.71 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H); 7.88 (dd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 8.5$  Hz, 1 H), 9.91 (s, 1 H).

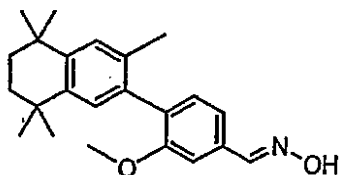
## 【0 3 0 6】

(実施例 2 : 4 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 3 - メトキシベンズアルデヒド)

10

## 【0 3 0 7】

## 【化 1 1 5】



## 【0 3 0 8】

これは、3 - メトキシ - 4 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) ベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 と類似の様式で、調製され得る。

20

## 【0 3 0 9】

その中間体である 3 - メトキシ - 4 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) ベンズアルデヒドは、以下のようにして調製した：

a. バニリン (1.0 g、6.57 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、ピリジン (0.6 mL、7.76 mmol) を加え、その溶液を 0 °C まで冷却した。無水トリフルック酸 (1.3 mL、7.76 mmol) をゆっくりと加え、その反応混合物を室温までゆっくりと暖め、そして室温で、一晩攪拌した。その溶液を水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲル (溶離液：酢酸エチル / ヘキサン、1 : 9) で精製して、1.38 g の 3 - メトキシ - 4 - トリフルオロメタンスルホニルベンズアルデヒド (収率 74 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 4.00 (s, 3 H); 7.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H); 7.50 (dd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz, 1 H); 7.56 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H); 9.98 (s, 1 H)。

30

## 【0 3 1 0】

b. 1, 2 - ジメトキシエタン (15 mL) および水 (1 mL) 中の 3 - メトキシ - 4 - トリフルオロメタンスルホニルベンズアルデヒド (0.50 g、1.76 mmol)、(3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) ボロン酸 (0.43 g、1.76 mmol) および炭酸カリウム (0.97 g、7.04 mmol) の混合物を、30 分間にわたって、アルゴンで脱気した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.20 g、0.17 mmol) を加え、その混合物を、還流状態で、アルゴン下にて、5 時間加熱した。その溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (Biotage、溶離液：ヘキサン中の 0 ~ 30 % の酢酸エチル) にかけて、0.40 g の 4 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフタレン) - 3 - メトキシベンズアルデヒド (67 %) を得た。

40

## 【0 3 1 1】

50

## 【化 1 1 6】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (s, 6 H), 1.32 (s, 6 H), 1.70 (s, 4 H), 2.09 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 7.09 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.35 (d,  $J=7.5$  Hz, 1 H); 7.47 (s, 1 H), 7.50 (d,  $J=7.5$  Hz, 1 H), 10.02 (s, 1 H).

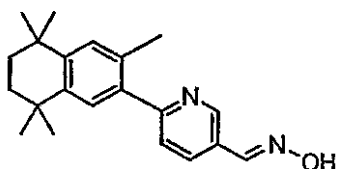
## 【0 3 1 2】

(実施例 3 : 2 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 5 - ピリジンカルボキシアルデヒドオキシム)

10

## 【0 3 1 3】

## 【化 1 1 7】



## 【0 3 1 4】

これは、2 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル)ピリジン - 5 - カルボキシアルデヒドを使用して、実施例 1 と類似の様式で、調製され得る。

20

## 【0 3 1 5】

その中間体である 2 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル)ピリジン - 5 - カルボキシアルデヒドは、以下のようにして調製した：

a . 2 - ブロモ - ピリジン - 5 - カルボキシアルデヒド  
2, 5 - ジブロモピリジン (10.28 g、0.043 mmol) の無水エーテル (150 mL) 懸濁液 (これは、アルゴン下にて、-78 まで冷却した) に、内部反応温度を -78 未満で維持しつつ、n - BuLi の溶液 (17.4 mL、0.043 mol、ヘキサン中で 2.5 M) を滴下した。得られた暗赤色懸濁液を 30 分間攪拌し、DMF (4.0 mL、0.0521 mol) の無水エーテル (5 mL) 溶液を滴下した。45 分後、浴を取り除き、その混合物を室温まで暖めた。この混合物を 0 まで冷却し、1 N HCl を加え、そして 15 分間攪拌した。得られた層を分離し、その水層をエーテルで洗浄し (2 回)、そして初期有機物と合わせた。これらの有機物を水、ブラインで洗浄し、そして乾燥した ( $\text{MgSO}_4$ )。この混合物を濾過し、そして蒸発させて、固形物を得、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) で精製して、白色固形物 (5.23 g、収率 64.8%) として、その生成物を得た。

30

## 【0 3 1 6】

## 【化 1 1 8】

40

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 8.03 (dd,  $J_1=8.0$  Hz,  $J_2=2.0$  Hz, 1 H), 8.84 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 10.10 (s, 1 H).

## 【0 3 1 7】

b . 2 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル)ピリジン - 5 - カルボキシアルデヒド  
トルエン (5 mL)、EtOH (1 mL) および水 (0.75 mL) 中の 2 - ブロモ - ピリジン - 5 - カルボキシアルデヒド (0.50 g、2.69 mmol)、(3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル)ボロン

50

酸 ( 0 . 7 9 5 g 、 3 . 2 3 m m o l ) および炭酸カリウム ( 0 . 7 4 5 g 、 5 . 3 8 m m o l ) の混合物を、 3 0 分間にわたって、アルゴンで脱気した。テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 0 6 2 g 、 0 . 0 5 4 m m o l ) を加え、その混合物を、還流状態で、アルゴン下にて、出発物質が完全に消費されるまで加熱した。その溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( B i o t a g e 、溶離液 : ヘキサン中の 1 0 % の酢酸エチル ) にかけて、 0 . 7 4 4 g の 2 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ピリジン - 5 - カルボキシアルデヒド ( 9 3 % ) を得た。

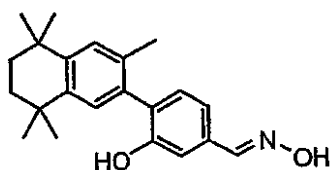
10

## 【 0 3 1 8 】

( 実施例 4 : 4 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 3 - ヒドロキシベンズアルデヒドオキシム )

## 【 0 3 1 9 】

## 【 化 1 1 9 】



20

## 【 0 3 2 0 】

これは、 3 - ヒドロキシ - 4 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 と類似の様式で、調製され得る。

## 【 0 3 2 1 】

その中間体である 3 - ヒドロキシ - 4 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒドは、以下のようにして調製した :

a . 3 - メトキシ - 4 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒド ( 2 . 0 g 、 5 . 9 4 m m o l ; これは、実施例 1 で記述のようにして調製した ) のジクロロメタン ( 6 0 m L ) 溶液 ( これは、 - 7 8 まで冷却した ) に、アルゴン下にて、B B r <sub>3</sub> ( 1 . 1 2 m L ) を加えた。この溶液を室温まで暖め、そして氷水に注いだ。その混合物を E t O A c で抽出し、水およびブラインで洗浄し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、そして蒸発させて、粗生成物を得た。この粗生成物を D M F ( 1 5 m L ) および N a O A c ( 2 . 5 g ) に吸収させ、その溶液を還流状態まで加熱し、その温度を一晩維持した。この溶液を室温まで冷却し、E t O A c で希釈し、そして水およびブラインで連続的に洗浄し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲル ( 溶離液 : 酢酸エチル / ヘキサン、1 : 9 ) で精製して、1 . 1 9 g の 3 - ヒドロキシ - 4 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒド ( 収率 6 2 % ) を得た。

30

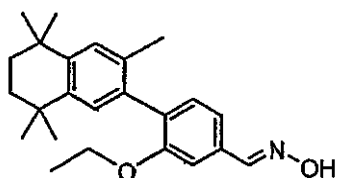
40

## 【 0 3 2 2 】

( 実施例 5 : 4 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 3 - エトキシベンズアルデヒドオキシム )

## 【 0 3 2 3 】

## 【 化 1 2 0 】



## 【0324】

これは、3 - エトキシ - 4 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 と類似の様式で、調製され得る。

10

## 【0325】

その中間体である 3 - エトキシ - 4 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒドは、実施例 2 と類似の様式で以下のようにして調製した：

a . 3 - エトキシ - 4 - トリフルオロメタンスルホニルベンズアルデヒド

4 - ヒドロキシ - 3 - エトキシベンズアルデヒド ( 5 . 0 g 、 3 0 . 0 9 m m o l ) のジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) 溶液に、ピリジン ( 2 . 9 2 m L 、 3 6 . 1 1 m m o l ) を加え、その溶液を 0 まで冷却した。無水トリフリック酸 ( 6 . 0 1 m L 、 3 6 . 1 1 m m o l ) をゆっくりと加え、その反応混合物を室温までゆっくりと暖め、そして一晩攪拌した。この混合物を水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲル ( 溶離液：酢酸エチル / ヘキサン、5 : 9 5 ) で精製して、4 . 8 9 g の 3 - エトキシ - 4 - トリフルオロメタンスルホニルベンズアルデヒドを得た ( 収率 5 8 % ) 。

20

## 【0326】

b . 3 - エトキシ - 4 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒド

トルエン ( 5 m L ) 、 E t O H ( 1 m L ) および水 ( 0 . 7 5 m L ) 中の 3 - メトキシ - 4 - トリフルオロメタンスルホニルベンズアルデヒド ( 0 . 5 1 g 、 1 . 8 1 m m o l ) 、 ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ボロン酸 ( 0 . 5 3 4 g 、 2 . 1 7 m m o l ) および炭酸カリウム ( 0 . 5 0 g 、 3 . 6 2 m m o l ) の混合物を、3 0 分間にわたって、アルゴンで脱気した。テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 0 4 2 g 、 0 . 0 3 6 m m o l ) を加え、その混合物を、還流状態で、アルゴン下にて、一晩加熱した。その溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( B i o t a g e 、溶離液：ヘキサン中の 1 0 % の酢酸エチル ) にかけて、0 . 4 0 g の 4 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 3 - エトキシベンズアルデヒド ( 6 7 % ) を得た。

30

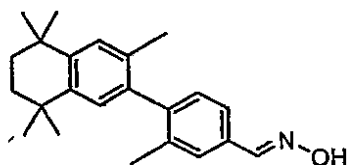
## 【0327】

( 実施例 6 : 4 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 3 - メトキシベンズアルデヒドオキシム )

40

## 【0328】

## 【化 1 2 1】



## 【0329】

50

これは、中間体である 3 - メチル - 4 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 で記述した様式と類似の様式で、調製され得る。

【 0 3 3 0 】

この中間体である 3 - メチル - 4 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒドを、4 - ヒドロキシ - 3 - メチルベンズアルデヒドを使用して、実施例 2 で記述した様式と類似の様式で、調製した；工程 a ) 3 - メチル - 4 - トリフルオロメタンスルホニルベンズアルデヒド ( 収率 4 7 % ) および工程 b ) 3 - メチル - 4 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒド ( 収率 8 3 % ) 。

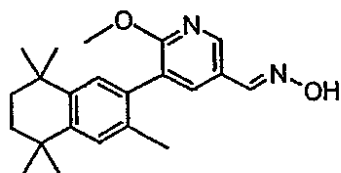
10

【 0 3 3 1 】

( 実施例 7 : 5 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 6 - メトキシ - 3 - ピリジンカルボキシアリデヒドオキシム )

【 0 3 3 2 】

【 化 1 2 2 】



20

【 0 3 3 3 】

これは、2 - メトキシ - 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ピリジン - 5 - カルボキシアリデヒドを使用して、実施例 1 で記述した様式と類似の様式で、調製され得る。

【 0 3 3 4 】

この中間体である 2 - メトキシ - 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ピリジン - 5 - カルボキシアリデヒドは、以下のようにして、調製した：

30

a . 5 - プロモ - 2 - メトキシ - ピリジン

2 - メトキシピリジン ( 1 0 . 0 0 g 、 0 . 0 9 m o l ) および酢酸ナトリウム ( 8 . 2 7 g 、 0 . 1 0 m m o l ) の氷酢酸 3 0 m L 懸濁液に、その反応温度を 5 0 未満で維持しつつ、臭素の氷酢酸 2 0 m L 溶液を加えた。3 時間後、H<sub>2</sub>O ( 1 0 0 m L ) を加え、得られた溶液を冷 2 . 5 M NaOH で中和した。その懸濁液をエーテル ( 2 × 2 0 0 m L ) で抽出し、合わせた有機物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その粗製物質をシリカゲル ( 溶離液 : ヘキサン ~ ヘキサン : 酢酸エチル 9 7 : 3 ) で精製し、そして蒸留して ( 3 4 ~ 3 6 . 5 / 0 . 0 5 m m H g ) 、透明で無色の液体として、8 . 8 4 g ( 5 1 . 3 % ) の 5 - プロモ - 2 - メトキシピリジンを得た。

【 0 3 3 5 】

40

b . 2 - メトキシ - ピリジン - 5 - カルボキシアリデヒド

5 - プロモ - 2 - メトキシ - ピリジン ( 8 . 5 0 g 、 4 5 . 2 m m o l ) の無水エーテル 1 0 0 m L 溶液に、アルゴン下にて、- 6 4 で、ヘキサン中の 1 . 6 M n - B u L i を加えた。得られた混合物を、- 6 4 で、4 0 分間攪拌し、そして - 3 5 まで暖めた。得られた懸濁液に、1 0 分間にわたって、無水 DMF ( 7 . 0 m L ) を加えた。1 5 分後、この混合物を 0 まで暖め、そして 5 % NH<sub>4</sub>Cl ( 7 5 m L ) を加えた。得られた混合物を分離し、その水層を EtOAc ( 3 × 7 5 m L ) で抽出した。それらの有機物を合わせ、乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> ) 、濾過し、そして減圧下にて蒸発させて、黄褐色固形物 ( これは、ヘキサンから再結晶した ) 3 . 7 6 g ( 6 0 . 6 % ) として、2 - メトキシ - ピリジン - 5 - カルボキシアリデヒドを得た；融点 4 8 . 5 ~ 5 0 。

【 0 3 3 6 】

50

c. 2 - メトキシ - 3 - ブロモ - ピリジン - 5 - カルボキシアリデヒド

2 - メトキシピリジン - 5 - カルボキシアリデヒド (3.50 g、25.5 mmol) および酢酸ナトリウム (2.30 g、28.1 mmol) の氷酢酸 15 mL 懸濁液に、臭素 (1.45 mL、28.1 mmol) の氷酢酸 20 mL 溶液を加え、得られた混合物を、アルゴン下にて、18 時間にわたって、100 °C まで加熱した。その混合物を冷却し、水 (50 mL) で希釈し、そして 2.0 M NaOH で中和した。得られた混合物をエーテル (4 × 200 mL) で抽出し、合わせた有機物を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして蒸発させた。その粗製物質をシリカゲル [勾配、ヘキサン：酢酸エチル (99 : 1) ~ ヘキサン：酢酸エチル (92 : 8)] で精製して、白色固形物 0.97 g (17.6 %) として、2 - メトキシ - 3 - ブロモ - ピリジン - 5 - カルボキシアリデヒドを得た。

10

【0337】

【化123】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.11

(s, 3 H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.92 (s, 1 H).

【0338】

d. 2 - メトキシ - 3 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) ピリジン - 5 - カルボキシアリデヒド

無水 1, 2 - ジメトキシエタン (30 mL) 中の 2 - メトキシ - 3 - ブロモ - ピリジン - 5 - カルボキシアリデヒド (319 mg、1.48 mmol)、(3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) ボロン酸 (545 mg、2.22 mmol)、炭酸カリウム (817 mg、5.91 mmol) および水 (2 mL) の混合物を、15 分間にわたって、アルゴンで脱気した後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (342 mg、0.30 mmol) を加えた。その反応混合物を、還流下にて、15 時間加熱し、室温まで冷却させ、そして酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。それらの有機抽出物を、水 (100 mL)、NH<sub>4</sub>Cl の飽和水溶液 (100 mL)、NaCl の飽和水溶液 (100 mL) で連続的に洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濾過した。減圧下にて溶媒を除去すると、オイルが得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (これは、Biotage 12 M カートリッジを使用し、5 % 酢酸エチル / 95 % ヘキサンで溶出する) で精製した。定量収率で、表題化合物を単離した。

20

30

【0339】

【化124】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.24 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H), 1.70 (s, 4 H), 2.09 (s, 3 H),

4.09 (s, 3 H), 7.07 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz,

1 H), 10.01 (s, 1 H).

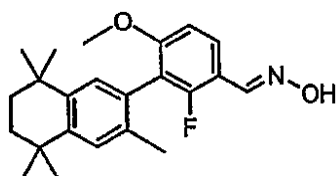
【0340】

(実施例 8 : 3 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 2 - フルオロ - 4 - メトキシベンズアルデヒドオキシム)

40

【0341】

【化125】



【0342】

50

これは、3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 2 - フルオロ - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用して、収率 57 % で、実施例 1 で記述した様式と類似の様式で、調製され得る。

【 0 3 4 3 】

この中間体である 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 2 - フルオロ - 4 - メトキシベンズアルデヒドは、以下のようにして、調製した：

a . 2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド

ヘキサメチレンテトラミン ( 2 . 8 g 、 2 0 m m o l ) のトリフルオロ酢酸 ( 1 0 m L ) 加熱 ( 8 0 ) 溶液に、50 分間にわたって、トリフルオロ酢酸 ( 1 0 m L ) 中の 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェノール ( 1 . 4 2 g 、 1 0 m m o l ) を滴下した。その混合物をさらに 1 時間加熱し、濃縮し、そして水 ( 5 0 m l ) を加えた。その溶液を 1 0 分間攪拌し、そして溶液が中性になるまで、固形炭酸ナトリウムを加えた。形成された固形物を集めて、1 . 1 g の 2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド ( 6 5 % ) を得た。

【 0 3 4 4 】

【 化 1 2 6 】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.90 (s, 3

H); 6.98 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H); 7.31 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H); 9.66 (br, 1 H); 10.02 (s, 1 H).

【 0 3 4 5 】

b . 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメタンスルホンニルベンズアルデヒド 2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド ( 1 . 1 g 、 6 . 4 7 m m o l ) のジクロロメタン ( 5 0 m L ) 溶液に、ピリジン ( 0 . 6 m L 、 7 . 7 6 m m o l ) を加え、その溶液を 0 まで冷却した。無水トリフリック酸 ( 1 . 3 m L 、 7 . 7 6 m m o l ) をゆっくりと加え、その反応混合物を室温までゆっくりと暖め、そして室温で一晩攪拌した。この溶液を水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲルのクロマトグラフ ( 溶離液 : 酢酸エチル / ヘキサン、1 : 4 ) にかけて、1 . 2 1 g の 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメタンスルホンニルベンズアルデヒドを得た ( 収率 6 2 % ) 。

【 0 3 4 6 】

【 化 1 1 7 】

$^1\text{H NMR}$  (500

MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.03 (s, 3 H), 6.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.89 (dd,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 9.0$

Hz, 1 H), 10.20 (s, 1 H).

【 0 3 4 7 】

c . 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメタンスルホンニルベンズアルデヒド 1 , 2 - ジメトキシエタン ( 3 0 m L ) および水 ( 2 m L ) 中の 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメタンスルホンニルベンズアルデヒド ( 1 . 2 1 g 、 4 . 0 1 m m o l ) 、 ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ボロン酸 ( 1 . 0 8 g 、 4 . 4 1 m m o l ) および炭酸カリウム ( 2 . 2 2 g 、 1 6 . 0 4 m m o l ) の混合物を、30 分間にわたって、アルゴンで脱気した。テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 2 3 g 、 0 . 2 m m o l ) を加え、その混合物を、還流状態で、アルゴン下にて、16 時間加熱した。その溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( B i o t a g e 、 溶離液 : 酢酸エチル / ヘキサン、0 . 5 : 8 . 5 ) にか

けて、0.87 g の 4 - メトキシ - 2 - フルオロ - 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒドを得た ( 62% ) 。

【 0 3 4 8 】

【 化 1 2 8 】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (s, 6 H), 1.32 (s, 6 H),

1.69 (s, 4 H), 2.07 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 7.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.19

(s, 1 H), 7.90 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 10.25 (s, 1 H).

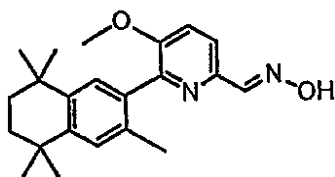
10

【 0 3 4 9 】

( 実施例 9 : 6 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 5 - メトキシ - 2 - ピリジンカルボキシアリデヒドオキシム )

【 0 3 5 0 】

【 化 1 2 9 】



20

【 0 3 5 1 】

これは、6 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフチル - 2 - イル ) - 5 - メトキシ - ピリジン - 2 - カルボキシアリデヒドを使用して、実施例 1 で記述した様式と類似の様式で、調製され得る。

【 0 3 5 2 】

この中間体である 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフチル - 2 - イル ) - 5 - メトキシ - ピリジン - 2 - カルボキシアリデヒドは、以下のようにして、調製した：

30

a . 2 - プロモ - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチル - ピリジン

5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン ( 8.80 g、80.6 mmol ) のピリジン 125 mL 溶液に、臭素 ( 14.18 g、88.7 mmol ) のピリジン 50 mL 溶液を滴下した。添加が完了すると、その反応混合物の温度を 40℃ まで上げた。1 時間後、このピリジンを減圧下にて除去し、得られた固形物を水 ( 200 mL ) に懸濁し、そして一晩攪拌した。その固形物を集め、そして乾燥して、茶色がかった固形物 ( 8.05 g、収率 53.1% ) として、所望生成物を得た。

【 0 3 5 3 】

【 化 1 3 0 】

$^1\text{H NMR}$

(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.21 (s, 3 H), 6.73 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 6.94 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H),

9.36 (brs, 1 H).

40

【 0 3 5 4 】

b . 2 - プロモ - 3 - メトキシ - 6 - メチル - ピリジン

アセトン ( 100 mL ) 中の 2 - プロモ - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチル - ピリジン ( 7.89 g、42.0 mmol )、炭酸カリウム ( 11.60 g、83.9 mmol ) およびヨードメタン ( 8.93 g、62.9 mmol、3.92 mL ) の攪拌混合物を、還流下にて、一晩加熱した。その混合物を濾過し、蒸発させ、そしてシリカゲル ( ヘキサン : 酢酸エチル、95 : 5 ~ 9 : 1 ) で精製して、白色固形物 ( 7.49 g、88.3% ) とし

50



て、所望生成物を得た。

【 0 3 5 5 】

【 化 1 3 1 】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  2.46 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 7.04 (s, 2 H).

【 0 3 5 6 】

c . 5 - メトキシ - 6 - ブロモ - ピリジン - 2 - カルボキシアルデヒド  
アセトニトリル /  $\text{H}_2\text{O}$  ( 1 : 1 ) 8 0 m L 中の 2 - ブロモ - 3 - メトキシ - 6 - メチル  
- ピリジン ( 2 . 0 0 g 、 9 . 9 m m o l ) 、 硫酸  $\text{Cu}$  ( I I ) 五水和物 ( 2 . 4 7 g 、  
9 . 9 m m o l ) およびペルオキシ二硫酸カリウムの攪拌混合物を、還流下にて、加熱し  
た。1 時間後、その濃緑色混合物を室温まで冷却し、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を加えた。層分  
離し、その水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  でさらに抽出した。その有機物を合わせて、乾燥し (  $\text{Mg}$   
 $\text{SO}_4$  ) 、濾過し、そして蒸発させた。得られた粗生成物をシリカゲル [  $\text{Bio tag e}$   
、ヘキサン : 酢酸エチル ( 4 : 1 ) ] で精製して、白色固形物 ( 0 . 5 1 g 、収率 2 4 %  
 ) を得た。

【 0 3 5 7 】

d . 6 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフト -  
2 - イル ) - 5 - メトキシ - ピリジン - 2 - カルボキシアルデヒド  
1 , 2 - ジメトキシエタン ( 2 2 m L ) および水 ( 2 m L ) 中の 6 - ブロモ - 5 - メトキ  
シピリジン - 2 - カルボキシアルデヒド ( 5 1 2 m g 、 2 . 3 7 m m o l ) 、 ( 3 , 5 ,  
5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ボロ  
ン酸 ( 7 0 0 m g 、 2 . 8 4 m m o l ) および炭酸カリウム ( 1 . 3 1 g 、 9 . 5 m m o  
1 ) の混合物を、アルゴンで脱気した。テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウ  
ム ( 0 ) ( 5 5 0 m g 、 0 . 4 8 m m o l ) を加え、その混合物を、還流状態で、アルゴ  
ン下にて、2 4 時間加熱した。その溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして  
水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸  
発させた。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (  $\text{Bio tag e}$  、ヘキサン :  $\text{EtOAc}$  9 : 1 )  
にかけて、6 0 3 m g ( 収率 7 5 % ) の 6 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペ  
ンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフト - 2 - イル ) - 5 - メトキシ - ピリジ  
ン - 2 - カルボキシアルデヒドを得た。

【 0 3 5 8 】

【 化 1 3 2 】

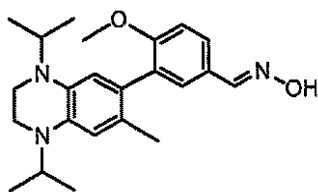
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.29 (s, 6 H), 1.31 (s, 6 H), 1.70 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H),  
3.90 (s, 3 H), 7.20 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.37 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 8.00 (d,  $J$  = 8.5 Hz,  
1 H), 10.04 (s, 1 H).

【 0 3 5 9 】

( 実施例 1 0 : 3 - ( 1 , 4 - ジイソプロピル - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒ  
ドロ - 7 - キノキサリニル ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドオキシム )

【 0 3 6 0 】

【 化 1 3 3 】



## 【 0 3 6 1 】

これは、3 - ( 1 , 4 - ジイソプロピル - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キノキサリニル ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 で記述した様式と類似の様式で、調製され得る。 10

## 【 0 3 6 2 】

この中間体である 3 - ( 1 , 4 - ジイソプロピル - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キノキサリニル ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドを、以下のようにして、調製した：

a . 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン

6 - メチルキノキサリン ( 2 g 、 1 3 . 8 7 m m o l ) および塩化ニッケル ( I I ) 六水和物 ( 6 . 6 g 、 2 7 . 7 4 m m o l ) の無水メタノール ( 7 0 m L ) 溶液に、その温度を 0 と 5 の間で維持しつつ、ホウ水素化ナトリウム ( 1 0 . 5 g 、 2 7 7 . 4 3 m m o l ) を少しずつ加えた。その反応混合物を、0 で、2 0 分間、そして室温で、4 時間 20 攪拌した。その残留物を 2 N H C l ( 6 0 0 m L ) で酸性化によって、減圧下にて、溶媒を除去した。その混合物を、室温で、1 6 時間攪拌し、そして濾過した。その緑色の濾液を、濃 N H <sub>4</sub> O H ( 1 5 0 m L ) を使用して塩基性にし ( p H 1 0 ~ 1 1 ) 、そしてジエチルエーテル ( 3 × 2 0 0 m L ) で抽出した。その含エーテル抽出物を、水 ( 2 × 3 0 0 m L ) 、N a C l 飽和水溶液 ( 1 5 0 m L ) で連続的に洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、そして濾過した。減圧下にて溶媒を除去し、固形物 ( 8 8 0 m g 、 4 3 % ) として、6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリンが得た。

<sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z ; C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 1 7 ( s , 3 H ) , 3 . 3 9 - 3 . 4 0 ( m , 4 H ) , 6 . 4 1 - 6 . 3 3 ( m , 3 H ) 。

## 【 0 3 6 3 】

b . 1 , 4 - ジイソプロピル - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン乾燥ジメチルホルムアミド ( 1 0 m L ) 中の 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン ( 8 5 1 m g 、 5 . 7 5 m m o l ) 、炭酸カリウム ( 3 . 1 8 g 、 2 3 m m o l ) および 2 - ヨードプロパン ( 4 . 6 m L 、 4 6 m m o l ) の混合物を、還流下にて、1 9 時間加熱し、水 ( 1 0 0 m L ) を加える前に室温まで冷却させ、そして酢酸エチル ( 2 × 7 5 m L ) で抽出した。それらの有機抽出物を、N H <sub>4</sub> C l の飽和水溶液 ( 1 0 0 m L ) 、N a C l の飽和水溶液 ( 1 0 0 m L ) で連続的に洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、そして濾過した。減圧下にて溶媒を除去すると、暗橙色オイルが得られ、これを、カラムクロマトグラフィー ( これは、B i o t a g e 4 0 S カートリッジを使用し、5 % 酢酸エチル / 9 5 % ヘキサンで溶出する ) で精製して、固形物 ( 8 7 0 m g 、 6 6 % ) として 40、1 , 4 - ジイソプロピル - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリンを得た。

## 【 0 3 6 4 】

## 【 化 1 3 4 】

<sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z ; C D C l <sub>3</sub> ) : δ 1.19-1.16 ( m , 12 H ) , 2.24 ( s , 3 H ) , 3.16-3.14 ( m , 2 H ) , 3.23-3.21 ( m , 2 H ) , 4.02 ( 五重 , J = 6.5 Hz , 1 H ) , 4.08 ( 五重 , J = 6.5 Hz , 1 H ) , 6.44 ( d , J = 8.0 Hz , 1 H ) , 6.49 ( s , 1 H ) , 6.56 ( d , J = 8.1 Hz , 1 H ) 。

## 【 0 3 6 5 】

c. 7 - ブロモ - 1, 4 - ジイソプロピル - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン

無水ジクロロメタン (20 mL) 中の 1, 4 - ジイソプロピル - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン (516 mg、2.22 mmol) およびテトラブチルアンモニウムトリブロマイド (1.18 g、2.45 mmol) の混合物を、室温で、4 時間攪拌した。この溶液を、NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液 (150 mL)、水 (150 mL)、NaCl の飽和水溶液 (150 mL) で連続的に洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濾過した。減圧下にて溶媒を除去すると、固形物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (これは、Bio tag e 40 S カートリッジを使用し、5 % 酢酸エチル / 95 % ヘキサンで溶出する) で精製して、白色固形物 (480 mg、70 %) として、7 -

10

【0366】

【化135】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.16-1.15 (m, 12 H), 2.25 (s, 3 H), 3.16 (s, 4 H), 3.95

(<sub>五重</sub>, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.00 (<sub>五重</sub>, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H).

【0367】

d. 3 - (1, 4 - ジイソプロピル - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キノキサリニル) - 4 - メトキシベンズアルデヒド

20

無水 1, 2 - ジメトキシエタン (30 mL) 中の 7 - ブロモ - 1, 4 - ジイソプロピル - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン (469 mg、1.51 mmol)、2 - メトキシ - 5 - ホルミルフェニルボロン酸 (407 mg、2.26 mmol)、炭酸カリウム (834 mg、6.03 mmol) および水 (2.5 mL) の混合物を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (349 mg、0.30 mmol) を加える前に、15 分間にわたって、アルゴンで脱気した。その反応混合物を、還流下にて、8.5 時間加熱し、室温まで冷却し、そして酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。その有機抽出物を、水 (100 mL)、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (100 mL)、飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) で連続的に洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濾過した。減圧下にて溶媒を除去すると、オイルが得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (これは、Bio tag e 40 S カートリッジを使用し、10 % 酢酸エチル / 90 % ヘキサンで溶出する) で精製した。淡黄色固形物 (315 mg、57 %) として、表題化合物を単離した。

30

【0368】

【化136】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 2.01

(s, 3 H), 3.19-3.17 (m, 2 H), 3.27-3.25 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.99 (<sub>五重</sub>, J = 6.6 Hz,

1 H), 4.11 (<sub>五重</sub>, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1

H), 7.72 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.90 (s, 1 H).

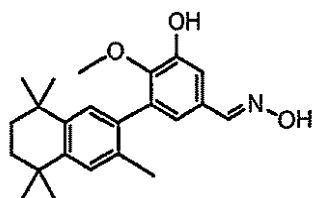
40

【0369】

(実施例 11: 3 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 4 - メトキシ - 6 - ヒドロキシベンズアルデヒドオキシム)

【0370】

【化137】



## 【0371】

これは、3-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-4-メトキシ-6-ヒドロキシベンズアルデヒドを使用して、実施例1で記述した様式と類似の様式で、調製され得る。 10

## 【0372】

この中間体である3-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-4-メトキシ-6-ヒドロキシベンズアルデヒドを、以下のようにして、調製した：

a. 3-ブromo-6-ヒドロキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド

無水ジクロロメタン(200 mL)中の2-ヒドロキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド(3.04 g、20 mmol)およびテトラブチルアンモニウムトリブロマイド(6.40 g、20 mmol)の混合物を、室温で、24時間攪拌した。この溶液を、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(150 mL)、水(150 mL)、NaClの飽和水溶液(150 mL)で連続的に洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濾過した。減圧下にて溶媒を除去すると、固形物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー(これは、Biotage 40 Mカートリッジを使用し、5%酢酸エチル/95%ヘキサンで溶出する)で精製して、白色固形物(3.50 g、76%)として、6-ブromo-6-ヒドロキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒドを得た。 20

## 【0373】

## 【化138】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 3.94 (s, 3 H), 6.47 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H),

11.43 (s, 1 H). 30

## 【0374】

b. 3-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフト-2-ナフチル)-4-メトキシ-6-ヒドロキシベンズアルデヒド

無水1,2-ジメトキシエタン(140 mL)中の3-ブromo-6-ヒドロキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド(2 g、8.66 mmol)、(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ボロン酸(3.18 g、12.99 mmol)、炭酸カリウム(4.79 g、34.63 mmol)および水(4 mL)の混合物を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.0 g、1.73 mmol)を加える前に、15分間にわたって、アルゴンで脱気した。その反応混合物を、還流下にて、15時間加熱し、室温まで冷却し、そして酢酸エチル(2×100 mL)で抽出した。その有機抽出物を、水(100 mL)、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(100 mL)、飽和NaCl水溶液(100 mL)で連続的に洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濾過した。減圧下にて溶媒を除去すると、オイルが得られ、これを、カラムクロマトグラフィー(これは、Biotage 40 Mカートリッジを使用し、5%酢酸エチル/95%ヘキサンで溶出する)で精製して、白色固形物(2.2 g、73%)として、3-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-4-メトキシ-6-ヒドロキシベンズアルデヒドを得た。 40

## 【0375】

## 【化139】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.28 (s, 6 H), 1.33 (s, 6 H), 1.70 (s, 4 H), 2.08 (s, 3 H),  
3.84 (s, 3 H), 6.51 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 9.73 (s, 1 H),  
11.53 (s, 1 H).

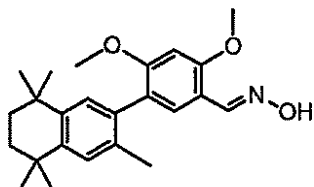
【 0 3 7 6 】

( 実施例 1 2 : 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 , 6 - ジメトキシベンズアルデヒドオキシム )

【 0 3 7 7 】

【 化 1 4 0 】

10



【 0 3 7 8 】

これは、3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 , 6 - ジメトキシベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 で記述した様式と類似の様式で、調製され得る。

20

【 0 3 7 9 】

この中間体である 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 , 6 - ジメトキシベンズアルデヒドを、以下のようにして、調製した：

3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - メトキシ - 6 - ヒドロキシベンズアルデヒド ( 1 . 0 4 g 、 2 . 9 5 m m o l ) のアセトン ( 2 0 m L ) 溶液に、硫酸ジメチル ( 0 . 3 7 m L 、 3 . 8 4 m m o l ) および炭酸カリウム ( 4 9 0 m g 、 3 . 5 5 m m o l ) を加えた。その反応混合物を、室温で、15 時間攪拌し、そして酢酸エチル ( 2 × 5 0 m L ) で抽出した。その有機抽出物を、水 ( 1 0 0 m L ) および飽和  $\text{NaCl}$  水溶液 ( 1 0 0 m L ) で連続的に洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濾過した。減圧下にて溶媒を除去して、3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 , 6 - ジメトキシベンズアルデヒド ( 1 . 0 5 g 、 9 7 % ) を得た。

30

【 0 3 8 0 】

【 化 1 4 1 】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (s, 6 H), 1.31 (s, 6 H), 1.69 (s, 4 H), 2.06 (s, 3 H),  
3.87 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 6.50 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H),  
10.35 (s, 1 H).

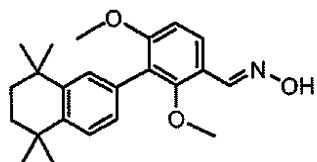
40

【 0 3 8 1 】

( 実施例 1 3 : 3 - ( 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 2 , 4 - ジメトキシベンズアルデヒドオキシム )

【 0 3 8 2 】

【 化 1 4 2 】



## 【0383】

これは、3-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチレン(tetrahydronaphthylene)-2-イル)-2,4-ジメトキシベンズアルデヒドを使用して、実施例1で記述した様式と類似の様式で、調製され得る。 10

## 【0384】

この中間体である3-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-2,4-ジメトキシベンズアルデヒドを、以下のようにして、調製した：

a. 6-(2,6-ジメトキシフェニル)-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(tetrahydronaphthlene) 1,2-ジメトキシエタン(20 mL)および水(1.0 mL)中の2,6-ジメトキシフェニルボロン(1.0 g、5.48 mmol)、6-ブromo-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(0.73 g、2.74 mmol)および炭酸カリウム(1.50 g、10.96 mmol)の混合物を、15分間にわたって、アルゴンで脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.60 g、0.54 mmol)を加え、その混合物を、還流状態で、アルゴン下にて、5時間加熱した。その溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液：酢酸エチル/ヘキサン、1:9)にかけて、0.92 gの6-(2,6-ジメトキシフェニル)-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(tetrahydronaphthlene)を得た。 20

## 【0385】

b. 6-(5-ブromo-2,6-ジメトキシフェニル)-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(tetrahydronaphthlene) 30  
6-(2,6-ジメトキシフェニル)-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(tetrahydronaphthlene)(340 mg、1.05 mmol)のジクロロメタン(10 mL)溶液に、ピリジニウムトリブロマイド(335 mg、1.05 mmol)を加え、その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。その溶液を酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲル(溶離液：酢酸エチル/ヘキサン、0.5:9.5)で精製して、0.24 g(57%)の6-(5-ブromo-2,6-ジメトキシフェニル)-1,1,4,4-テトラメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(tetrahydronaphthlene)を得た。 40

## 【0386】

## 【化143】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.28 (s, 6 H); 1.31 (s, 6 H); 1.70 (s, 4 H); 3.35 (s, 3 H); 3.73 (s, 3 H); 7.14 (dd,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 8.5$  Hz, 1 H); 7.15 (dd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 8.5$  Hz, 1H); 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H); 7.36 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H); 7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.95 (br, 1 H).

## 【0387】

c. 3 - (5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 2, 4 - ジメトキシ - ベンズアルデヒド  
 6 - (5 - プロモ - 2, 6 - ジメトキシフェニル) - 1, 1, 4, 4 - テトラメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン (tetrahydronaphthalene) (0.24 g、0.55 mmol) の無水 THF (6 mL) 溶液に、- 78 で、アルゴン下にて、n - BuLi (ヘキサン中で 1.6 M、0.7 mL、1.1 mmol) を加えた。その溶液を、- 78 で、5 分間攪拌し、そして N, N - ジメチルホルムアミド (0.13 mL、1.65 mmol) を加えた。その反応混合物を、- 78 で、2 時間攪拌し、次いで、塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、そして室温にした。その溶液を酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲル (溶離液: 酢酸エチル / ヘキサン、1 : 9) でクロマトグラフィーにかけて、0.14 g (72%) の 3 - (5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 2, 4 - ジメトキシ - ベンズアルデヒドを得た。

10

## 【0388】

## 【化144】

<sup>1</sup>H NMR

(500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29 (s, 6 H); 1.32 (s, 6 H); 1.72 (s, 4 H); 3.37 (s, 3 H); 3.83 (s, 3 H); 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 1 H); 7.14 (dd, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz, J<sub>2</sub> = 8.5 Hz, 1 H); 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1 H); 7.36 (s, 1 H); 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1 H); 10.29 (s, 1 H).

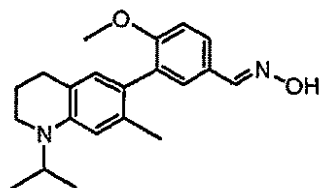
20

## 【0389】

(実施例 14 : 3 - (1 - イソプロピル - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - キノリニル) - 4 - メトキシベンズアルデヒドオキシム)

## 【0390】

## 【化145】



30

## 【0391】

これは、3 - (1 - イソプロピル - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - キノリニル) - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 で記述した様式と類似の様式で、調製され得る。

## 【0392】

この中間体である 3 - (1 - イソプロピル - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - キノリニル) - 4 - メトキシベンズアルデヒドは、以下のようにして、調製した:

40

a. 1 - イソプロピル - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - プロモキノリン

7 - メチルキノリン (5.00 g、35 mmol) および塩化ニッケル (II) 六水和物 (1.40 g、6 mmol) の冷メタノール (130 mL) 溶液に、ホウ水素化ナトリウム (5.50 g、140 mmol) を少しずつ加えた。その反応混合物を、0 で、1 時間、次いで、室温で、3 時間攪拌した。その黒色残留物に、塩酸 (2 N、200 mL) を加え、その混合物を、この黒色沈殿物が消失するまで、室温で攪拌した。この酸性溶液を濃水酸化アンモニウムで中和し、そしてエーテルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、5.28 g の

50

7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン ( 1 0 0 % ) を得、これを、さらに精製することなく、使用した。N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 m L ) 中の 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン ( 1 . 2 0 g 、 8 . 2 m m o l ) 、炭酸カリウム ( 2 . 3 g 、 1 6 . 4 m m o l ) およびヨウ化イソプロピル ( 3 . 3 m L 、 3 2 . 8 m m o l ) の混合物を、6 0 ° で、2 4 時間にわたって、攪拌しつつ加熱した。その溶液を室温まで冷却し、そして水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、1 . 2 8 g ( 8 2 % ) の 1 - イソプロピル - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリンを得た。1 - イソプロピル - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン ( 1 . 0 4 g 、 5 . 5 m m o l ) のジクロロメタン溶液に、テトラブチルアンモニウムトリブロマイド ( 2 . 6 5 g 、 5 . 5 m m o l ) を加え、その溶液を、室温で、5 時間攪拌した。この溶液を水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲル ( 酢酸エチル / ヘキサン、1 : 9 ) でクロマトグラフィーにかけて、1 . 0 0 g の 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリンを得た ( 6 7 % ) 。

10

【 0 3 9 3 】

【 化 1 4 6 】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.10 (s, 3 H); 1.11 (s, 3 H); 1.81 (m, 2 H); 2.20 (s, 3 H); 2.64 (m, 2 H); 3.0.8 (m, 2 H); 3.5 (m, 1 H); 6.94 (s, 1 H); 6.54 (s, 1 H); 7.08 (s, 1 H).

20

【 0 3 9 4 】

b . 3 - ( 1 - イソプロピル - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 6 - キノリニル ) - 4 - メトキシベンズアルデヒド

1 , 2 - ジメトキシエタン ( 3 0 m L ) および水 ( 1 . 5 m L ) 中の 6 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン ( 0 . 8 5 g 、 3 . 1 6 m m o l ) 、 2 - メトキシ - 5 - ホルミルボロン酸 ( 1 . 1 3 g 、 6 . 3 1 m m o l ) および炭酸カリウム ( 1 . 7 0 g 、 1 2 . 6 4 m m o l ) の混合物を、1 5 分間にわたって、アルゴンで脱気した。テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 8 0 g 、 0 . 6 3 m m o l ) を加え、その混合物を、還流状態で、アルゴン下にて、3 5 時間加熱した。その溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 溶離液 : 酢酸エチル / ヘキサン、1 : 9 ) にかけて、0 . 8 1 g の 3 - ( 1 - イソプロピル - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 6 - キノリニル ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドを得た ( 7 9 % ) 。

30

【 0 3 9 5 】

【 化 1 4 7 】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.18 (s, 3 H); 1.20 (s, 3 H); 1.94 (m, 2 H); 2.06 (s, 3 H); 2.72 (m, 2 H); 3.18 (m, 2 H); 3.85 (s, 3

40

【 0 3 9 6 】

H); 4.16 (m, 1 H); 6.57 (s, 1 H); 6.78 (s, 1 H); 7.02 (d, 1 H); 7.69 (d, 1 H); 7.34 (s, 1 H); 7.84 (m, 1 H); 9.89 (s, 1 H).

【 0 3 9 7 】

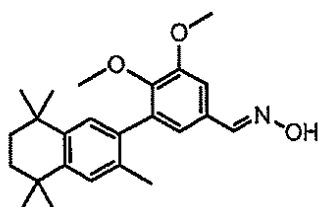
( 実施例 1 5 : 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 , 5 - ジメトキシベンズアルデヒドオキシム )

【 0 3 9 8 】

【 化 1 4 8 】

50





## 【0399】

これは、3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 , 5 - ジメトキシベンズアルデヒド ( これは、3 - ブロモ - 4 , 5 - ジメトキシベンズアルデヒドから調製した ) を使用して、実施例 1 で記述した様式と類似の 10  
様式で、調製され得る。

## 【0400】

この中間体である 3 - ブロモ - 4 , 5 - ジメトキシベンズアルデヒドを、以下のようにして、調製した：

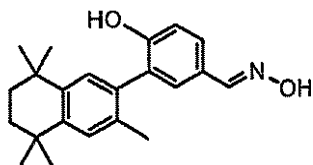
5 - ブロモバニリン ( 2 . 0 0 g 、 8 . 6 5 m m o l ) のアセトン ( 5 0 m L ) 溶液に、炭酸カリウム ( 1 . 4 g 、 1 0 . 3 8 m m o l ) および硫酸ジメチル ( 1 m L 、 1 0 . 3 8 m m o l ) を加えた。その溶液を、室温で、16 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その有機層を水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、1 . 8 8 g の 3 - ブロモ - 4 , 5 - ジメトキシ 20  
ベンズアルデヒドを得た ( 8 9 % ) 。

## 【0401】

( 実施例 1 6 : 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドオキシム )

## 【0402】

## 【化 1 4 9】



30

## 【0403】

これは、4 - ヒドロキシ - 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 で記述した様式と類似の様式で、調製され得る。

## 【0404】

この中間体である 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒドを、以下のようにして、調製した：

4 - メトキシ - 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒド ( 0 . 3 0 g 、 0 . 8 9 m m o l ) の無水ジクロロメタン ( 1 0 m L ) 溶液に、- 7 8 で、アルゴン下にて、ホウ酸トリプロマイド ( 0 . 1 7 m L 、 1 . 7 8 m m o l ) を加えた。その溶液を室温までゆっくりと暖め、そして 2 4 時間攪拌した。この溶液を氷水上に慎重に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層を、水およびブラインでさらに洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲル ( これは、B i o t a g e 、溶離液：酢酸エチル / ヘキサン、1 : 9 ) でクロマトグラフィーにかけて、0 . 2 4 g の生成物 ( 8 4 % ) を得た。 40

## 【0405】

## 【化 1 5 0】

50

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ

1.26 (s, 6 H), 1.32 (s, 6 H), 1.71 (s, 4 H), 2.10 (s, 3 H), 5.46 (s, 1 H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H); 7.26 (s, 1 H); 7.69 (d, J = 1.8 Hz, 1 H); 7.83 (dd, J<sub>1</sub> = 6.8 Hz, J<sub>2</sub> = 1.8 Hz, 1 H), 9.89 (s, 1 H).

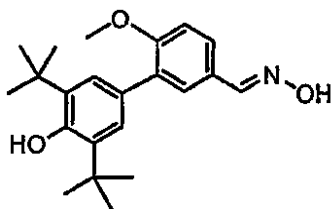
【 0 4 0 6 】

( 実施例 17 : 3 - ( 3 , 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドオキシム )

【 0 4 0 7 】

10

【 化 1 5 1 】



【 0 4 0 8 】

これは、3 - ( 3 , 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 で記述した様式と類似の様式で、調製され得る。 20

【 0 4 0 9 】

この中間体である 3 - ( 3 , 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドは、以下を使用して、実施例 1 b で記述した手順と類似の様式で、調製した：4 - プロモ - 2 , 6 - ジ - t - ブチルフェノール ( 0 . 5 0 g 、 1 . 7 5 m m o l ) 、 2 - メトキシ - 5 - ホルミルフェニルボロン酸 ( 0 . 3 1 5 g 、 1 . 7 5 m m o l ) 、 テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 2 0 g 、 0 . 1 7 5 m m o l ) 、 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 9 5 g 、 7 . 0 m m o l ) 、 ジメトキシエタン ( 1 5 m L ) および H<sub>2</sub>O ( 1 m L ) ; 3 6 7 m g 、 収率 6 1 % 。

【 0 4 1 0 】

30

【 化 1 5 2 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (s, 18 H), 3.93 (s, 3 H), 5.30 (s, 1 H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.36 (s, 2 H), 7.80-7.85 (m, 2 H), 9.94 (s, 1 H).

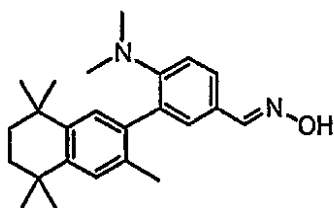
【 0 4 1 1 】

( 実施例 18 : 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - ジメチルアミノベンズアルデヒド )

【 0 4 1 2 】

40

【 化 1 5 3 】



【 0 4 1 3 】

これは、4 - ジメチルアミノ - 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 で記述 50

した様式と類似の様式で、調製され得る。

【0414】

この中間体である 4 - ジメチルアミノ - 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒドは、以下のようにして、調製した：

a . 3 - ブロモ - 4 - ( ジメチルアミノ ) - ベンズアルデヒド

4 - ( ジメチルアミノ ) - ベンズアルデヒド ( 10 . 0 g、67 . 03 mmol ) のジクロロメタン ( 250 mL ) 溶液に、ピリジニウムトリブロマイド ( 21 . 4 g、67 . 03 mmol ) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。その溶液を水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中の 15 % EtOAc ) により、14 . 06 g の 3 - ブロモ - 4 - ( ジメチルアミノ ) - ベンズアルデヒドを得た ( 92 % ) 。

【0415】

b . 4 - ジメチルアミノ - 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒド

トルエン ( 50 mL )、エタノール ( 10 mL ) および水 ( 7 . 5 mL ) の混合物中の 3 - ブロモ - 4 - ( ジメチルアミノ ) - ベンズアルデヒド ( 5 g、21 . 92 mmol )、( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) ボロン酸 ( 6 . 5 g、26 . 30 mmol ) の溶液に、炭酸カリウム ( 6 . 0 g、43 . 83 mmol ) を加えた。この溶液を、30 分間にわたって、アルゴンで脱気した。テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 50 g、0 . 438 mmol ) を加え、その混合物を、還流状態で、アルゴン下にて、一晩加熱した。その溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中の 8 % 酢酸エチル ) にかけて、7 . 08 g の 4 - ジメチルアミノ - 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒドを得た ( 92 % ) 。

【0416】

【化154】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz; DMSO)  $\delta$  1.22 (s, 3H); 1.28 (s, 3H); 1.29

(s, 3H); 1.31 (s, 3H); 1.69 (s, 4H); 2.07 (s, 3H); 2.64 (s, 6H); 6.93 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H);

7.13 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.58 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H); 7.75 (dd,  $J_1=8.7$  Hz,  $J_2=2.1$  Hz,

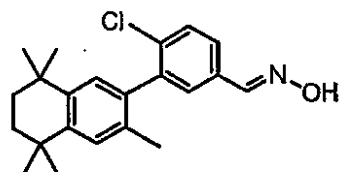
1H); 9.80 (s, 1H).

【0417】

( 実施例 19 : 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 4 - クロロベンズアルデヒドオキシム )

【0418】

【化155】



【0419】

これは、4 - クロロ - 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 で記述した様式と類似の様式で、調製され得る。

## 【 0 4 2 0 】

この中間体である 4 - クロロ - 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフチル - 2 - イル ) ベンズアルデヒドは、以下のようにして、調製した：

a . 3 - ブロモ - 4 - クロロ安息香酸エチル

3 - ブロモ - 4 - クロロ安息香酸 ( 3 . 0 0 g 、 1 2 . 7 4 m m o l ) および炭酸セシウム ( 6 . 2 3 g 、 1 9 . 1 1 m m o l ) のアセトニトリル ( 7 0 m L ) 溶液に、ヨードエタン ( 5 . 1 m L 、 6 3 . 7 m m o l ) を加えた。反応混合物を一晩加熱還流した。室温まで冷却した後、その溶液を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー ( b i o t a g e 、 ヘキサン中の 5 % 酢酸エチル ) にかけると、3 . 5 g の 3 - ブロモ - 4 - クロロ安息香酸エチルが得られた ( 9 7 % ) 。 10

## 【 0 4 2 1 】

【 化 1 5 6 】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (t, 3H); 4.37 (q, 2H); 7.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H); 7.91 (dd,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 1.8$  Hz, 1H); 8.28 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H).

## 【 0 4 2 2 】

20

b . 3 - ブロモ - 4 - クロロ - ベンジルアルコール

3 - ブロモ - 4 - クロロ安息香酸エチル ( 3 . 2 5 g 、 1 2 . 3 4 m m o l ) のトルエン ( 7 0 m L ) 溶液に、 - 7 8 で、アルゴン下にて、水素化ジイソブチルアルミニウム ( トルエン中で 1 . 5 M 、 2 4 m L 、 3 7 . 0 1 m m o l ) を加えた。その反応混合物を、 - 7 8 で、1時間攪拌し、次いで、メタノール ( 9 m L ) および水 ( 1 8 m L ) を加えた。その溶液を室温まで暖め、そして粗酢酸エチルで抽出した。その有機層を水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、2 . 7 3 g の 3 - ブロモ - 4 - クロロ - ベンジルアルコールを得た。

## 【 0 4 2 3 】

30

c . 3 - ブロモ - 4 - クロロ - ベンズアルデヒド

3 - ブロモ - 4 - クロロ - ベンジルアルコール ( 2 . 7 3 g 、 1 2 . 3 4 m m o l ) のジクロロメタン ( 7 5 m L ) 溶液に、室温で、クロロクロム酸ピリジニウム ( 2 . 6 6 g 、 1 2 . 3 4 m m o l ) を加えた。その反応混合物を、室温で、1時間攪拌し、次いで、セリットで濾過した。減圧下にて溶媒を除去し、その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中の 1 0 % 酢酸エチル ) にかけて、2 . 5 2 g の 3 - ブロモ - 4 - クロロ - ベンズアルデヒドを得た ( 収率 9 3 % ) 。

## 【 0 4 2 4 】

【 化 1 5 7 】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $^1\text{H NMR}$

(300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H); 7.78 (dd,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 2.1$  Hz, 1H); 8.12 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H).

40

## 【 0 4 2 5 】

d . 4 - クロロ - 3 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ベンズアルデヒド

トルエン ( 2 5 m L ) 、エタノール ( 5 m L ) および水 ( 4 m L ) の混合物中の 3 - ブロモ - 4 - クロロベンズアルデヒド ( 2 . 5 g 、 1 1 . 3 9 m m o l ) 、 ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ボロン酸 ( 3 . 1 g 、 1 2 . 5 3 m m o l ) の溶液に、炭酸カリウム ( 3 . 1 5 g 、 2 2 . 7 8 m m 50

o 1) を加えた。この溶液を、30 分間にわたって、アルゴンで脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.26 g、0.23 mmol)を加え、その混合物を、還流状態で、アルゴン下にて、一晚加熱した。その溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(biotage: 溶離液: 酢酸エチル/ヘキサン、5:95)にかけて、3.0 g の 4-クロロ-3-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ベンズアルデヒドを得た(77%)。

【0426】

【化158】

10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz; DMSO)  $\delta$  1.18 (s, 3H); 1.20 (s, 3H); 1.24 (s, 3H); 1.26 (s, 3H); 1.36 (s, 4H); 1.98 (s, 3H); 7.04 (s, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.75 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H); 7.80 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H); 7.88 (dd,  $J_1=7.8$  Hz,  $J_2=1.8$  Hz, 1H); 9.99 (s, 1H).

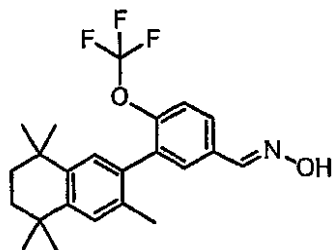
【0427】

(実施例20: 3-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒドオキシム)

【0428】

【化159】

20



【0429】

これは、4-トリフルオロメトキシ-3-(3,5,5,8,7-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ベンズアルデヒドを使用して、実施例1で記述した様式と類似の様式で、調製され得る。

【0430】

この中間体である4-トリフルオロメトキシ-3-(3,5,5,8,7-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ベンズアルデヒドは、以下のようにして、調製した:

a. 3-ブromo-4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド

TFA (300 mL)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) および  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (150 mL) の混合物中の4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド(215 g、1.13 mol)の溶液に、室温で、7時間にわたって、均等部分で、N-ブromosuccinimide (402 g、2.26 mol)を加えた。その混合物を、室温で、4日間攪拌し、氷水に注ぎ、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。その有機層を水で洗浄し、次いで、2時間にわたって、飽和  $\text{NaHCO}_3$  (1.5 L) で処理した。層分離し、その有機層を、水およびブラインでさらに洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をヘキサンで粉砕し、そして濾過した。溶媒を蒸発させた後、その残留物を蒸留して、3-ブromo-4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒドを得た(190.2 g、81%、1.0 mmHg、62%)。

【0431】

b. 4-トリフルオロメトキシ-3-(3,5,5,8,7-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ベンズアルデヒド

50

トルエン (100 mL)、エタノール (20 mL) および水 (15 mL) の混合物中の 3-ブロモ-4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド (10.0 g、37.2 mmol)、(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ボロン酸 (11 g、44.68 mmol、1.2 当量) の溶液に、炭酸カリウム (10.28 g、74.4 mmol、2 当量) を加えた。この溶液を、40 分間にわたって、アルゴンで脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.86 g、0.74 mmol、0.02 当量) を加え、その混合物を、還流状態で、アルゴン下にて、22 時間加熱した。その溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで連続的に洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカ: 70 ~ 230 メッシュ、60 A、400 g、溶離液: 酢酸エチル/ヘキサン、5:95) にかけて、4-トリフルオロメトキシ-3-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ベンズアルデヒドを得た (11.1 g、76%)。

10

【0432】

【化160】

 $^1H$  NMR (300 MHz;

$CDCl_3$ )  $\delta$  1.25 (s, 6H); 1.32 (s, 6H); 1.70 (s, 4H); 2.08 (s, 3H); 7.06 (s, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.48 (dd,  $J_1=8.4$  Hz,  $J_2=1.5$  Hz, 1H); 7.84 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H); 7.88 (dd,  $J_1=2.0$  Hz,  $J_2=8.5$  Hz, 1H), 9.91 (s, 1H).

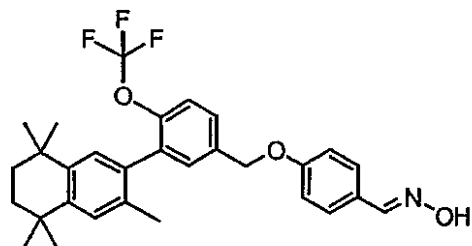
20

【0433】

(実施例 21: 4-[3-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ] ベンズアルデヒドオキシム)

【0434】

【化161】



30

【0435】

これは、4-[3-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ] ベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 で記述した様式と類似の様式で、調製され得る。

【0436】

40

この中間体である 4-[3-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ] ベンズアルデヒドは、以下のようにして、調製した:

a. 3-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-4-トリフルオロメトキシベンジルアルコール

4-トリフルオロメトキシ-3-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ベンズアルデヒド (1.76 g、4.51 mmol、実施例 20 を参照) のメタノール溶液に、0 で、 $NaBH_4$  (0.170 g、4.51 mmol) を少しずつ加えた。30 分後、その反応を 10% 酢酸でクエンチし、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。それらの有機物を、 $NaHCO_3$ 、水およびブライ

50

ンで連続的に洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濾過した。蒸発させた後、その残留物をシリカゲル（9：1～7：3、ヘキサン：酢酸エチル）で精製して、0.400 g（22%）の3-（3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル）-4-トリフルオロメトキシベンジルアルコールを得た。

【0437】

【化162】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [1.25 (s), 1.31 (s), 12 H], 1.70 (s, 4H); 2.08 (s, 3H); 4.73 (s, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 7.15 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 2 H), 7.38 (dd,  $J_1=2.0$  Hz,  $J_2=8.9$  Hz 1H).

10

【0438】

b. 4- [3-（3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル）-4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ]ベンズアルデヒド  
3-（3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル）-4-トリフルオロメトキシベンジルアルコール（0.400 g、1 mmol）のDMF溶液に、NaH（0.30 mg、鉱油中で80%）を加えた。水素ガスの発生が停止した後、4-フルオロベンズアルデヒド（0.128 mL、1.2当量）を加え、その混合物を、80 で、4時間加熱した。その溶液を室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで連続的に洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲル（ヘキサン～7：3のヘキサン：酢酸エチル）で精製して、0.80 g（16%）の4- [3-（3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル）-4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ]ベンズアルデヒドを得た。

20

【0439】

【化163】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [1.25 (s), 1.31 (s), 12 H], 1.70 (s, 4H); 2.06 (s, 3H); 5.17 (s, 2 H), 7.08 (d,  $J_1=9.0$  Hz, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.16 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 2 H), 7.44 (dd,  $J_1=3.0$  Hz,  $J_2=8.5$  Hz 1H), 9.90 (s, 1 H).

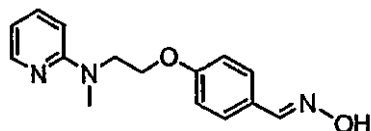
30

【0440】

（実施例22：4- [2-（メチル-ピリジン-2-イル-アミノ）-エトキシ]ベンズアルデヒドオキシム）

【0441】

【化164】



40

【0442】

これは、4- [2-（メチル-ピリジン-2-イル-アミノ）-エトキシ]ベンズアルデヒドを使用して、実施例1で記述した様式と類似の様式で、調製され得る。

【0443】

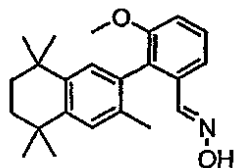
この中間体である4- [2-（メチル-ピリジン-2-イル-アミノ）-エトキシ]ベンズアルデヒドは、Cantelloら、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1994, 4, 1181～1184で記述されているようにして、調製した

50

(実施例 23 : 2 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 3 - メトキシベンズアルデヒドオキシム)

【0444】

【化165】



10

【0445】

これは、3 - メトキシ - 2 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) ベンズアルデヒドを使用して、実施例 1 で記述した様式と類似の様式で、調製され得る。

【0446】

この中間体である 3 - メトキシ - 2 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) ベンズアルデヒドは、以下のようにして、調製した：

a. o - バニリン (0.5 g、3.28 mmol；すなわち、3 - メトキシ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、ピリジン (0.3 mL、1.2 当量) を加え、その溶液を 0℃ まで冷却した。無水トリフルリック酸 (triflic anhydride) (0.65 mL、1.2 当量) をゆっくりと加え、得られた反応混合物を室温までゆっくりと暖め、そして室温で、3 時間攪拌した。この溶液を水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲル (酢酸エチル / ヘキサン、1 : 9) で精製して、0.437 g の 3 - メトキシ - 2 - トリフルオロメタンスルホニルベンズアルデヒドを得た (収率 47%)。その生成物を、さらに精製することなく使用した。

20

【0447】

b. 1, 2 - ジメトキシエタン (20 mL) および水 (1 mL) 中の 3 - メトキシ - 2 - トリフルオロメタンスルホニルベンズアルデヒド (0.430 g、1.51 mmol)、(3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) ボロン酸 (0.740 g、3.00 mmol) および炭酸カリウム (0.835 g) の混合物を、15 分間にわたって、アルゴンで脱気した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.35 g、0.3 mmol) を加え、その得られた混合物を、還流状態で、アルゴン下にて、4 時間加熱した。その溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン、1 : 9) にかけて、0.48 g の 3 - メトキシ - 2 - (3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) ベンズアルデヒドを得た。

30

40

【0448】

(実施例 24 : 高コレステロールのアテローム生成的な食餌で維持した SD ラットの高コレステロール血症の処置における化合物 1 の経口投与)

(方法)

(動物および収容)

6 週齢の雄性 SD ラット (HSD、Harlan) を、12 時間 - 12 時間で固定した人工光 - 暗黒サイクルに収容し、そして高コレステロールのアテローム生成的な食餌で自由に維持した (#C13002, Research Diets, NJ)。

【0449】

この研究過程の初めから終わりまで、動物を、この食餌で維持した。

50



## 【0450】

(投薬群および処置)

この高コレステロールの食餌を6日間維持したのに続いて、これらの動物の血を尾静脈から抜き取り(100~200 $\mu$ Lの全血)、全コレステロールの血清レベルを2回測定した(Infinity Cholesterol Kit; Sigma, St. Louis, MO)。これらの初期測定に基づいて、動物を、ほぼ同じ平均血清コレステロールレベルの群に仕分けした。一旦、仕分けすると、これらの動物を1個のカゴあたり3匹で収容し、そして高コレステロールの食餌で自由に維持した。

## 【0451】

実験I:(化合物1)

処置群(n=6匹/群)

1) 痩せたSDコントロール(ゴマ油)

2) 高コレステロール給餌コントロール(ゴマ油)

3) ゴマ油中の化合物I(10mg/kg; 1日1回)

薬剤は、化合物1をゴマ油で混合することにより調製し、そして3ml/kg/用量の容量で、動物に投与する。薬剤は、5日間連続で、毎日、経口胃管栄養法により、投与する。

## 【0452】

(血清測定)

化合物1の効果をモニターするために、経口処置の開始の5日後に、動物の血を尾静脈から抜き取った。血清コレステロールを2連で測定した。その血液を室温で凝固させ、その後、血清を分離し、そして全コレステロールレベルおよび低密度リポタンパク質コレステロールレベルについて、アッセイする。図1で示すように、化合物1は、同じアテローム生成的な食餌で維持したコントロール動物と比較して、全血清コレステロールを著しく低下させた(ANOVA、Fisherの最小有意差試験、p=0.01)。同様に、化合物1は、コントロールと比較して、LDLコレステロールレベルを低下させた(図2)(ANOVA、Fisherの最小有意差試験、p=0.01)。

## 【0453】

(実施例25:肥満でグルコースに不耐性のZFラット(fa/fa)の処置における化合物1の経口投与)

(方法)

(動物および収容)

10週齢のオスZucker Fattyラット(fa/fa、Harlan)を、12時間-12時間で固定した人工光-暗黒サイクルで収容し、そして標準の食餌を自由に与えて維持した。研究を開始する前に、動物を、この実験環境に2日間慣らした。

## 【0454】

(投薬群および治療)

治療の開始前、これらの動物の血を尾静脈から抜き取り(100~200 $\mu$ Lの全血)、トリグリセリドの血清レベルを2連で測定した(Infinityキット; Sigma, St. Louis, MO)。これらの初期測定に基づいて、動物を、ほぼ同じ平均血清トリグリセリドレベルの群に仕分けした。一旦、仕分けすると、これらの動物を1個のケージあたり1匹で収容し、そして標準的な齧歯類の食餌を自由に与えた。

## 【0455】

治療群(n=5匹/群):

1) コントロール(ゴマ油)

2) ゴマ油中の化合物I(10mg/kg; 1日1回)

薬剤は、化合物1をゴマ油で混合することにより調製し、そして3ml/kg/用量の容量で、動物に投与する。薬剤は、1日1回、経口胃管栄養法により、投与する。

## 【0456】

(血清測定)

化合物1の効果をモニターするために、動物をグルコース耐性試験で試験した。この耐性

10

20

30

40

50

試験の1日前、これらの動物を一晩絶食させた（12時間の絶食）。次いで、0時間で、動物の血を抜き取り、ベースライングルコースレベルを確立した。この初期血液抜き取りに続いて、これらの動物に、経口胃管栄養法により、2 g / kg のグルコース（これは、40 % グルコース溶液で投与した）を与えた。次いで、0.5 時間、1 時間および2 時間後、これらの動物の血を抜き取り、血清グルコースレベルを2 連で測定した。血液を、室温で維持して凝固させ、その後、血清を分離し、そしてグルコースレベルについてアッセイする。図3で示すように、化合物1は、1週間の治療に続いて、グルコースクリアランス速度の著しい上昇を引き起こした（ $^* p < 0.05$  および  $^{**} p < 0.01$  ; ANOVA および Fisher の最小有意差試験；図3）。

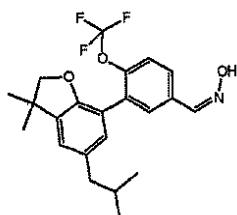
【0457】

10

（実施例26：3 - （5 - イソブチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 7 - イル） - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンズアルデヒドオキシム）

【0458】

【化166】



20

【0459】

3 - （5 - イソブチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 7 - イル） - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンズアルデヒドおよび硫酸ヒドロキシルアミンの混合物を、塩基性溶液中にて反応させて、シン異性体およびアンチ異性体の混合物として、図示した化合物を形成する。

【0460】

中間体3 - （5 - イソブチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 7 - イル） - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンズアルデヒドは、以下のようにして、調製した：

a . 3 - （5 - イソブチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 7 - イル） - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンズアルデヒド  
トルエン（39 mL）、エタノール（7.5 mL）および水（2.5 mL）中の3 - ブロモ - 4 - トリフルオロメトキシベンズアルデヒド（4.24 g、15.75 mmol）、5 - イソブチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 7 - ボロン酸（4.3 g、17.33 mmol）および炭酸カリウム（4.35 g、31.5 mmol）の混合物を、15分間にわたって、アルゴンで脱気した。

30

【0461】

テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.728 g、0.63 mmol）を加え、その混合物を、還流状態で、アルゴン下にて、20時間加熱した。その溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲル（ヘキサン中の0 ~ 5 % の酢酸エチル）で精製して、5.76 g の3 - （5 - イソブチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 7 - イル） - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンズアルデヒドを得た（93 %）。

40

【0462】

【化167】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 0.92 (d,  $J=6.9$  Hz, 6 H), 1.36 (s, 6 H), 1.84 (m, 1 H), 2.47 (d,  $J=7.5$  Hz, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 6.92 (d,  $J=4.8$  Hz, 2 H), 7.46 (dd,  $J=1.5$  Hz および 8.7 Hz, 1 H), 7.90 (dd,  $J=2.1$  Hz および 8.7 Hz, 1 H), 8.03 (d,  $J=2.1$  Hz, 1 H), 10.03 (s, 1 H).

## 【 0 4 6 3 】

b . 5 - イソブチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 7 - ボロン酸

THF (50 mL) 中の 7 - ブロモ - 5 - イソブチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン (9.9 g、34.96 mmol) の混合物 (これは、アルゴン雰囲気下にて、-78 °C まで冷却した) に、 $n\text{-BuLi}$  (25.17 mL、2.5 M、62.93 mmol) を滴下した。その反応混合物を 5 分間攪拌し、そしてトリイソプロピルボレート (24.2 mL、104.87 mmol) を滴下した。この混合物を、-50 °C で、2 時間攪拌し、次いで、室温まで暖め、そして室温で、一晩攪拌した。この反応混合物に、1.0 N  $\text{HCl}$  (100 mL) をゆっくりと加えた。1 時間後、その混合物を酢酸エチルで希釈し、層分離した。その有機層を、水、ブラインでさらに洗浄し、乾燥し ( $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中の 0 ~ 20 % 酢酸エチル) にかけて、4.3 g の 5 - イソブチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 7 - ボロン酸を得た (46 %)。

## 【 0 4 6 4 】

## 【 化 1 6 8 】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (d,  $J=6.6$  Hz, 6 H), 1.33 (s, 6 H), 1.81 (m, 1 H), 2.43 (d,  $J=7.5$  Hz, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 5.86 (br s, 2 H), 6.98 (d,  $J=2.1$  Hz, 1 H), 7.33 (d,  $J=2.1$  Hz, 1 H).

## 【 0 4 6 5 】

c . 7 - ブロモ - 5 - イソブチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン 5 - イソブチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン (1.59 g、7.78 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 溶液に、三臭化ピリジニウム (2.49 g、7.78 mmol) を加え、その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。この溶液を、水およびブラインで洗浄し、乾燥し ( $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲル (ヘキサン中の 0 % ~ 2 % 酢酸エチル) で精製して、1.51 g の 7 - ブロモ - 5 - イソブチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフランを得た (68 %)。

## 【 0 4 6 6 】

## 【 化 1 6 9 】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (d,  $J=6.3$  Hz, 6 H), 1.33 (s, 6 H), 1.77 (m, 1 H), 2.39 (d,  $J=7.5$  Hz, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 6.80 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H).

## 【 0 4 6 7 】

d . 5 - イソブチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン 1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール (1.97 g、8.93 mmol) の冷 (0 °C) 無水ジクロロメタン (40 mL) 溶液に、トリエチルシラン (2.85 mL、17.86 mmol) を加えた。10 分後、トリフルオロ酢酸を加え、その反応混合物を、0 °C で、30 分間攪拌した。この反応混合物に水を注ぎ、層分離した。その有機層を、水、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液およびブラインでさらに洗浄し、乾燥し ( $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そして蒸発させた。その

残留物をシリカゲル（ヘキサン中の0%～5%酢酸エチル）で精製して、1.6 gの5-イソブチル-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフランを得た（87%）。

【0468】

【化170】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.90 (d,

$J=6.3$  Hz, 6 H), 1.32 (s, 6 H), 1.79 (m, 1 H), 2.40 (d,  $J=6.9$  Hz, 2 H), 4.20 (s, 2 H),

6.68 (dd,  $J=1.2$  Hz および 7.5 Hz, 1 H), 6.87 (m, 2 H).

【0469】

10

e. 1-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-プロパン-1-オール

5-ブロモ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン（2.03 g、8.93 mmol）の乾燥THF（10 mL）溶液に、-78℃で、アルゴン下にて、n-BuLi（ヘキサン中で1.6 M、13.4 mmol、8.38 mL）を滴下した。その混合物を5分間攪拌し、次いで、イソブチルアルデヒド（1.22 mL、8.38 mmol）を加え、この混合物を、室温までゆっくりと暖め、そして室温で、一晩攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、その溶液を酢酸エチルで抽出し、その有機抽出物を乾燥し（ $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ ）、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲル（ヘキサン中の0%～20%酢酸エチル）で精製して、1.97 gの1-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-2-メチル-プロパン-1-オールを得た（100%）。

20

【0470】

【化171】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.77

(d,  $J=6.6$  Hz, 3 H), 0.90 (d,  $J=6.6$  Hz, 3 H), 1.33 (s, 6 H), 1.95 (m, 1 H), 4.23 (s, 2

H), 4.28 (d,  $J=7.2$  Hz, 2 H), 6.72 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.03 (dd,  $J=8.1$  Hz および 1.8

Hz, 1 H), 7.06 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H).

30

【0471】

f. 5-ブロモ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン  
4-ブロモ-2-(2-クロロ-1,1-ジメチル-エチル)-1-メトキシ-ベンゼン（65 g、0.234 mol）、ピリジン塩酸塩（121.8 g、1.054 mol）およびキノリン（110.67 mL、0.936 mol）の混合物を、164～167℃で、アルゴン下にて、5時間還流した。室温まで冷却した後、その反応混合物を氷冷6 N HClで処理し、そしてエーテルで2回抽出した。その有機層を合わせ、乾燥し（ $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ ）、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲル（ヘキサン中の10%酢酸エチル）で精製して、52 gの5-ブロモ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフランを得た（98%）。

40

【0472】

【化172】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  1.32 (s, 6 H), 4.23 (s, 2 H), 6.67 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.19 (m, 2 H).

【0473】

g. 4-ブロモ-2-(2-クロロ-1,1-ジメチル-エチル)-1-メトキシ-ベンゼン

アルゴン下にて、4-ブロモアニソール（14.6 mL、0.117 mol）に、硫酸（2 mL、0.033 mol）を滴下した。その混合物を40～43℃（温水浴）に暖め、

50

そして2時間にわたって、4つの均等部分で、3-クロロ-2-メチルプロペンを滴下した。40～43で2時間後、その溶液をジクロロメタンで希釈し、水、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液、水およびブラインで連続的に洗浄し、乾燥し(Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をヘキサンから再結晶して、14.1gの4-ブromo-2-(2-クロロ-1,1-ジメチル-エチル)-1-メトキシ-ベンゼンを得た。その母液をシリカゲル(ヘキサン中の10%酢酸エチル)でさらに精製して、さらに4.8gの生成物を得た。収率58%。

【0474】

【化173】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 (s, 6 H), 3.82 (s, 3 H), 3.93 (s,

10

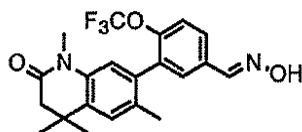
2 H), 6.75 (dd, *J*=2.4 Hz および 7.2 Hz, 1 H), 7.32 (m, 2 H).

【0475】

(実施例27: 3-(1,4,4,6-テトラメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル)-4-トリフルオロメトキシ-ベンズアルデヒドオキシム)

【0476】

【化174】



20

【0477】

3-(1,4,4,6-テトラメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル)-4-トリフルオロメトキシ-ベンズアルデヒドおよび硫酸ヒドロキシルアミンの混合物を、塩基性溶液中にて反応させて、図示したオキシム化合物を形成する。

【0478】

中間体3-(1,4,4,6-テトラメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル)-4-トリフルオロメトキシ-ベンズアルデヒドは、以下のよう

30

にして、調製した:  
a. 3-(1,4,4,6-テトラメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル)-4-トリフルオロメトキシ-ベンズアルデヒド

トルエン(35 mL)、エタノール(11.8 mL)および水(7.3 mL)中の3-ホルミル-6-トリフルオロメトキシ-1-フェニルボロン酸(3.14 g、13.42 mmol)、7-ブromo-1,4,4,6-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-キノリン-2-オン(3.15 g、11.19 mmol)および炭酸カリウム(3.1 g、22.38 mmol)の混合物を、15分間にわたって、アルゴンで脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.259 g、0.02 mmol)を加え、その混合物を、還流状態で、アルゴン下にて、一晚加熱した。その溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲル(ヘキサン中の20～30%酢酸エチル)で精製して、2.34 gの3-(1,4,4,6-テトラメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル)-4-トリフルオロメトキシ-ベンズアルデヒドを得た(54%)。

40

【0479】

【化175】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 1.35 (s, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.55 (s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 6.79 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.54 (dd,  $J=3$  および 8.4 Hz, 1 H), 7.85 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H), 7.90 (dd,  $J=2.1$  および 8.7 Hz, 1 H), 10.04 (s, 1 H).

## 【 0 4 8 0 】

b . 3 - ホルミル - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 - フェニルボロン酸

T H F ( 7 0 m L ) 中の 2 - ( 3 - ブロモ - 4 - トリフルオロメトキシ - 1 - フェニル ) - 1 , 3 - ジオキソラン ( 7 . 2 0 g 、 2 2 . 9 m m o l ) の混合物 (これは、アルゴン雰囲気下にて、 - 7 8 まで冷却した) に、 n - B u L i ( 1 3 . 8 m L 、 2 . 5 M 、 3 4 . 4 m m o l ) を滴下した。得られた懸濁液を 5 分間攪拌し、そして注射器を経由して、トリイソプロピルボレート ( 1 5 . 9 m L 、 6 8 . 7 m m o l ) を滴下した。この混合物を、 - 5 0 で、2 時間攪拌し、次いで、室温まで暖め、そして室温で、一晩攪拌した。この反応混合物に、 1 . 0 N H C l ( 5 0 m L ) をゆっくりと加えた。3 時間後、その混合物を酢酸エチルで希釈し、層分離し、その有機層を酢酸エチルで 1 回抽出し、2 層の有機層を合わせた。得られた有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥した (  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  ) 。この混合物を濾過し、蒸発させ、その残留物を、ヘキサン中にて、攪拌した。得られた白色懸濁液を濾過し、その白色固形物を高減圧下にて乾燥して、 3 . 0 0 g の 3 - ホルミル - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 - フェニルボロン酸を得た ( 5 6 % ) 。

10

## 【 0 4 8 1 】

20

## 【 化 1 7 6 】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42 (d,  $J=7.0$  Hz, 1 H), 8.07 (dd,  $J_1=2.1$  Hz,  $J_2=8.7$  Hz, 1 H), 8.47 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 10.05 (s, 1 H).

## 【 0 4 8 2 】

c . 2 - ( 3 - ブロモ - 4 - トリフルオロメトキシ - 1 - フェニル ) - 1 , 3 - ジオキソラン

3 - ブロモ - 4 - トリフルオロメトキシベンズアルデヒド ( 2 0 g 、 7 4 . 0 m m o l ) のトルエン ( 2 0 0 m L ) 溶液に、エチレングリコール ( 8 2 . 6 m L 、 1 . 4 8 m o l ) および p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 0 . 8 4 g 、 4 . 4 4 m m o l ) を加えた。その反応混合物を、還流状態で、一晩加熱し、ティーン - スターク装置を使用して、水を除去した。その溶液を室温まで冷却し、炭酸カリウム水溶液 ( 1 0 % ) に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥した (  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  ) 。その残留物をシリカゲル ( 溶離液 : ヘキサン中の 1 0 % 酢酸エチル ) で精製して、 1 5 . 4 g の 2 - ( 3 - ブロモ - 4 - トリフルオロメトキシ ) - 1 , 3 - ジオキソランを得た ( 6 6 % ) 。

30

## 【 0 4 8 3 】

## 【 化 1 7 7 】

$^1\text{H NMR}$  (500

MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.05 (m, 2 H), 4.11 (m, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.77 (d,  $J=1.1$  Hz, 1 H).

40

## 【 0 4 8 4 】

d . 7 - ブロモ - 1 , 4 , 4 , 6 - テトラメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

D M S O ( 1 5 0 m L ) 中の粉末化 K O H ( 1 4 . 0 6 g 、 0 . 2 5 0 m o l ) の混合物を、 0 で、1 0 分間攪拌した。7 - ブロモ - 4 , 4 , 6 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ( 3 3 . 5 9 g 、 0 . 1 2 5 m o l ) を慎重に加え、続いて、直ちに、ヨウ化メチル ( 3 9 m L 、 0 . 6 2 5 m o l ) を加えた。その反応混合物を、 0 で、3 0 分間保持し、次いで、室温までゆっくりと暖めて、室温で、一晩攪拌した

50

。この反応混合物を水に注ぎ、そしてジクロロメタンで抽出し、水およびブラインで洗浄し、乾燥し ( $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そして蒸発させて、35.74 g の 7 - ブロモ - 1, 4, 4, 6 - テトラメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オンを得 (99%)、これを、スズキカップリング (工程 a) にて、さらに精製することなく使用した。

【0485】

【化178】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;

$\text{CDCl}_3$ ): 1.27 (s, 6 H), 2.37 (s, 3 H), 2.48 (s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 7.12 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H).

10

【0486】

e. 7 - ブロモ - 4, 4, 6 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

3 - メチル - ブト - 2 - エン酸 (3 - ブロモ - 4 - メチル - フェニル) - アミド (70.0 g、261 mmol) の溶液に、90 で、アルゴン下にて、激しく攪拌しつつ、1.5 時間にわたって、塩化アルミニウム (52.3 g、391 mmol) を少しずつ加えた。その反応混合物を、110 ~ 120 で、2 時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして氷水を慎重に加えた。その溶液をジクロロメタンで抽出し、その有機物を、2 N  $\text{HCl}$ 、水、 $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液、水およびブラインで洗浄し、乾燥し ( $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をジクロロメタン / ヘキサンから結晶化して、46 g の 7 - ブロモ - 4, 4, 6 - トリメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オンを得た。その母液を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20% 酢酸エチル) にかけて、さらに 6.2 g の生成物を得た (75%)。

20

【0487】

【化179】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;

$\text{CDCl}_3$ ): 1.30 (s, 6 H), 2.33 (s, 3 H), 2.46 (s, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 9.87 (br s, 1 H).

30

【0488】

f. 3 - メチル - ブト - 2 - エン酸 (3 - ブロモ - 4 - メチル - フェニル) - アミド 3 - ブロモ - 4 - メチルアニリン (50 g、0.269 mol)、10%  $\text{NaOH}$  (270 mL) およびジクロロメタン (160 mL) の 2 相混合物に、2 時間にわたって、ジクロロメタン (95 mL) 中の 3, 3 - ジメチルアクリロイルクロライド (36 mL、0.322 mol) を滴下した。その溶液を、室温で、48 時間攪拌し、次いで、水 (100 mL) で希釈した。その水層を、ジクロロメタンでさらに抽出した。有機層を合わせ、そして水およびブラインで洗浄し、乾燥し ( $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そして蒸発させた。その白色固形物をヘキサンで粉碎し、そして集めて、70 g (97%) の 3 - メチル - ブト - 2 - エン酸 (3 - ブロモ - 4 - メチル - フェニル) - アミドを得た。

40

【0489】

【化180】

$^1\text{H NMR}$  (300

MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 1.89 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 5.68 (s, 1 H), 7.14 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.17 (br s, 1 H), 7.33 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H).

【0490】

g. 3 - ブロモ - 4 - メチルアニリン

2 - ブロモ - 4 - ニトロトルエン (50 g、0.231 mol) の酢酸エチル (330 mL) およびエタノール (150 mL) 溶液に、塩化スズ (II) 二水和物 (208 g、0

50

． 9 2 4 m o l ) を少しずつ加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。次いで、この溶液を、pH = 7 まで、炭酸カリウムで処理し、そしてセライトで濾過した。その濾液を、水、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、水およびブラインで洗浄し、乾燥し (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして蒸発させて、42.71 g (100%) の 3 - ブロモ - 4 - メチルアニリンを得た。

【 0 4 9 1 】

【 化 1 8 1 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 2.27 (s, 3 H), 3.57 (br s, 2 H), 6.54 (dd, *J* = 2.7 Hz および 8.1 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H).

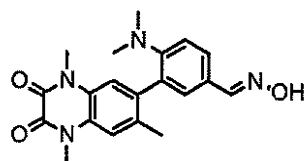
10

【 0 4 9 2 】

( 実施例 2 8 : 4 - ジメチルアミノ - 3 - ( 1 , 4 , 7 - トリメチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 6 - イル ) - ベンズアルデヒドオキシム )

【 0 4 9 3 】

【 化 1 8 2 】



20

【 0 4 9 4 】

この化合物は、塩基性溶液中にて、4 - ジメチルアミノ - 3 - ( 1 , 4 , 7 - トリメチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 6 - イル ) - ベンズアルデヒドと硫酸ヒドロキシルアミンとを反応させることにより、調製される。

【 0 4 9 5 】

中間体 4 - ジメチルアミノ - 3 - ( 1 , 4 , 7 - トリメチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 6 - イル ) - ベンズアルデヒドは、6 - ジメチルアミノ - 3 - ホルミル - 1 - フェニルボロン酸 ( 実施例 3 b ) および 6 - ブロモ - 1 , 4 , 7 - トリメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - キノキサリン - 2 , 3 - ジオン ( 18% ) を使用して、実施例 3 a と類似の様式で、調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ) : 2.12 ( s , 3 H ) 、 2.69 ( s , 6 H ) 、 3.65 ( s , 6 H ) 、 7.1 - 7.6 ( m , 5 H ) 、 9.84 ( s , 1 H ) 。

30

【 0 4 9 6 】

a . 6 - ブロモ - 1 , 4 , 7 - トリメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - キノキサリン - 2 , 3 - ジオン

1 , 4 , 6 - トリメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - キノキサリン - 2 , 3 - ジオン ( 0.66 g 、 3.2 mmol ) の酢酸 ( 40 mL ) 溶液に、臭素 ( 0.52 g 、 3.2 mmol ) を加え、その溶液を、50 で、一晚攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして水に注いだ。この溶液を NaOH 水溶液で pH = 7 まで中和し、ジクロロメタンで抽出し、そしてブラインで洗浄し、乾燥し ( Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、濾過し、そして蒸発させて、0.9 g の 6 - ブロモ - 1 , 4 , 7 - トリメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - キノキサリン - 2 , 3 - ジオンを得、これを、スズキカップリング ( 工程 a ) にて、さらに精製することなく使用した。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ) : 2.47 ( s , 3 H ) 、 3.64 ( s , 6 H ) 、 7.09 ( s , 1 H ) 、 7.40 ( s , 1 H ) 。

40

【 0 4 9 7 】

b . 1 , 4 , 6 - トリメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - キノキサリン - 2 , 3 - ジオン

6 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - キノキサリン - 2 , 3 - ジオン ( 5.3 g 、 30 mmol ) の THF ( 150 mL ) 溶液に、0 で、アルゴン下にて、水素化ナトリウム ( 3.68 g 、 鋳油中で 80% 、 120 mmol ) に続いてヨウ化メチル ( 7.5 mL 、 120 mmol ) を加えた。この溶液を、0 で、3 時間、そして室温で、一晚攪拌した。その

50



反応混合物を0℃まで冷却し、そして1N HClで酸性化した。その溶液をジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し(Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン中の10~25%)にかけて、1.1gの1,4,6-トリメチル-1,4-ジヒドロ-キノキサリン-2,3-ジオンを得た(18%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz; CDCl<sub>3</sub>): 2.44(s, 3H)、3.66(s, 6H)、7.06-7.15(m, 3H)。

【0498】

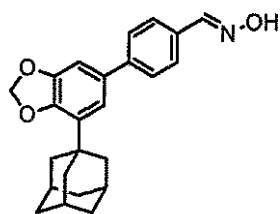
c. 6-メチル-1,4-ジヒドロ-キノキサリン-2,3-ジオン  
3,4-ジアミノトルエン(24.4g、0.2mmol)を2N HCl(300mL)に溶解し、シュウ酸二水和物(27.7g、0.22mmol)を加えて、その混合物を、還流状態で、3.5時間加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、水で洗浄し、乾燥し(Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして蒸発させて、34gの6-メチル-1,4-ジヒドロ-キノキサリン-2,3-ジオンを得た(96%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz; CDCl<sub>3</sub>): 2.25(s, 3H)、6.87-6.99(m, 3H)、11.87(br s, 2H)。

【0499】

(実施例29: 4-(7-アダマンタン-1-イル-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-ベンズアルデヒドオキシム)

【0500】

【化183】



【0501】

4-[3-(1-アダマンチル)-4,5-メチレンジオキシフェニル]-ベンズアルデヒドおよび硫酸ヒドロキシアミンの溶液を反応させて、図示した化合物を精製する。

【0502】

中間体4-[3-(1-アダマンチル)-4,5-メチレンジオキシフェニル]-ベンズアルデヒドは、以下のようにして、調製した:

a. 4-[3-(1-アダマンチル)-4,5-メチレンジオキシフェニル]-ベンズアルデヒド

1,2-ジメトキシエタン(50mL)および水(2.5mL)中の3-(1-アダマンチル)-4,5-メチレンジオキシ-1-プロモベンゼン(2.00g、5.97mmol)、4-ホルミルフェニルボロン酸(1.07g、7.16mmol)および炭酸カリウム(1.86g、13.42mmol)の混合物を、30分間にわたって、アルゴンで脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.34g、0.298mmol)を加え、その混合物を、還流状態で、アルゴン下にて、一晚加熱した。その溶液を室温まで冷却し、酢酸エチル(200mL)で希釈し、そして水(100mL)およびブライン(100mL)で連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲル(溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル、95:5)で精製して、1.82gの4-[3-(1-アダマンチル)-4,5-メチレンジオキシフェニル]-ベンズアルデヒドを得た(85%)。

【0503】

【化184】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.79 (s, 6 H); 2.08 (s, 9 H); 6.01 (s, 2 H); 7.00 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H); 7.04 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H); 7.68 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H); 7.91 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H); 10.03 (s, 1 H).

【0504】

b. 3 - (1 - アダマンチル) - 4, 5 - メチレンジオキシ - 1 - ブロモベンゼン  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 中の 3, 4 - メチレンジオキシ - 1 - ブロモベンゼン (5.00 g、24.87 mmol) および 1 - アダマンタノール (3.79 g、24.87 mmol) の混合物に、アルゴン雰囲気下にて、室温で、硫酸 (2.0 mL) を加えた。3 日間攪拌した後、得られた混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、そして水で洗浄した。その水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、合わせた有機物を、水、ブラインで連続的に洗浄し、そして乾燥した ( $\text{MgSO}_4$ )。その混合物を濾過し、蒸発させ、その残留物をシリカゲル (ヘキサン) で精製して、白色固形物として、4.41 g の 3 - (1 - アダマンチル) - 4, 5 - メチレンジオキシ - 1 - ブロモベンゼンを得た (53%)。融点 135.5 ~ 136.0。

【0505】

本発明の範囲も精神も逸脱することなく、本発明において、種々の改良および変更を行うことができることは、当業者に明らかである。本発明の他の実施態様は、本明細書および本明細書中で開示された発明の実施を考慮して、当業者に明らかとなる。本明細書および実施例は、代表的なものに見なされるにすぎず、本発明の真の範囲および精神は、上記特許請求の範囲で示されると解釈される。

【図面の簡単な説明】

【0506】

【図1】図1は、化合物1で治療した後にアテローム生成的な食餌で維持した HSD ラットの全コレステロールレベルを示す。

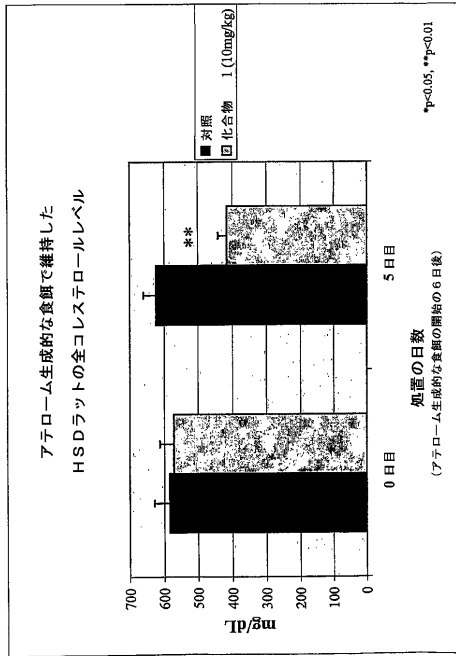
【図2】図2は、化合物1で治療した後にアテローム生成的な食餌で維持した HSD ラットの LDL コレステロールレベルを示す。

【図3】図3は、化合物1で1週間治療した Zucker 脂肪ラットのグルコース耐性の改善を示す。

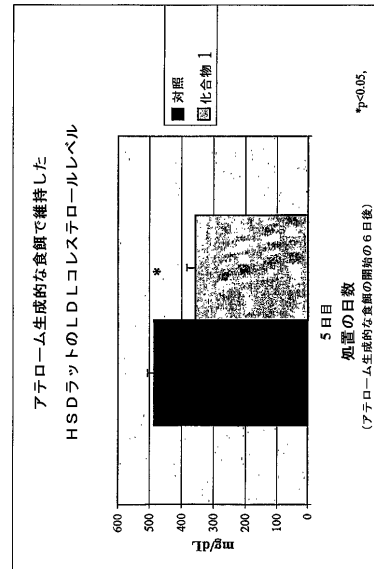
【図4】図4は、本明細書中で開示された化合物の合成方法の代表的な例を示す。

30

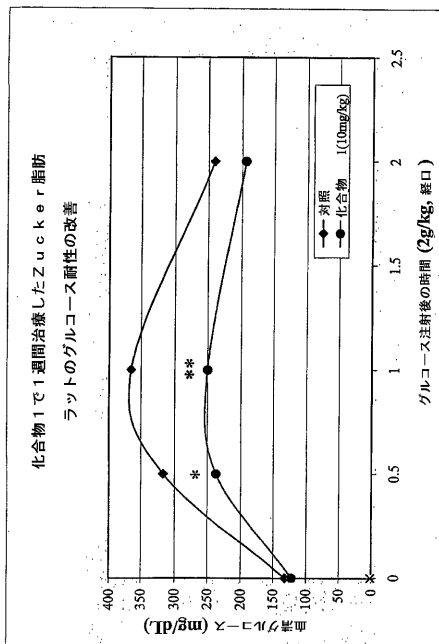
【図 1】



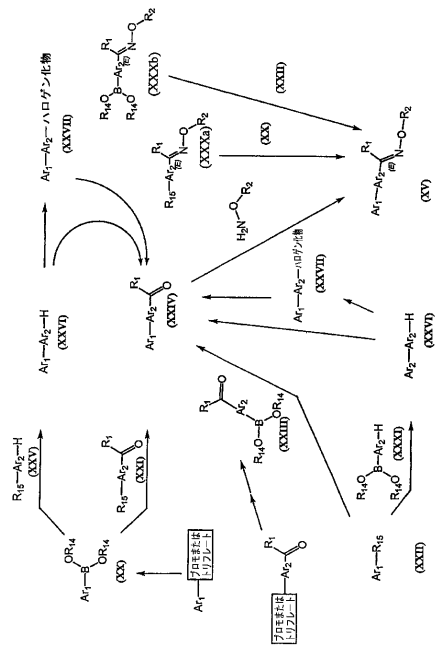
【図 2】



【図 3】



【図 4】



## 【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  
27 February 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/016267 A1(51) International Patent Classification: C07C 249/08,  
251/48, C07D 213/30, 215/06, 215/14, 241/42, 307/81,  
317/54, 471/02, A01N 33/24, 43/08, 43/30, 43/40, 43/58,  
43/60(74) Agents: PERRYMAN, David, G. et al.; Needle & Rosen-  
berg, P.C., 127 Peachtree Street, NE, The Candler Building,  
Atlanta, GA 30303-1811 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/26476

(22) International Filing Date: 19 August 2002 (19.08.2002)

(25) Filing Language: English

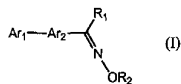
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/313,199 17 August 2001 (17.08.2001) US

(71) Applicant: MAXIA PHARMACEUTICALS, INC.  
[US/US]; 10835 Altman Road, Suite 250, San Diego, CA  
92121 (US).(72) Inventors: PFAHL, Magnus; 605 North Rice Avenue,  
Solana Beach, CA 92075 (US); TACHDJIAN, Cather-  
ine; 3905 Caminito Torviso, San Diego, CA 92122 (US);  
AL-SHAMMA, Hussien, A.; 134 Townwood Way,  
Encinitas, CA 92024 (US).(81) Designated States (national): All, 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, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,  
YT, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KI, LS, MW, MY, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,  
TR), OAPI patent (BI, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).Published:  
— with international search reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/016267 A1

(54) Title: OXIME DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA AND HYPERCHOLESTEREMIA



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of Formula (I) which may  
be useful in the treatment of diseases, such as, metabolic disorders, dyslipidemia and/or  
hypercholesterolemia: (I).

WO 03/016267

PCT/US02/26476

**OXIME DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA  
AND HYPERCHOLESTEREMIA**

RELATED APPLICATIONS

5        This application claims priority to the U.S. Provisional Application Serial  
Number 60/313,199, filed August 17, 2001, the disclosure of which application is  
hereby incorporated in its entirety by this reference.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10        Western diets that are rich in fats combined with sedentary lifestyles have led to  
increased risks for the development of a number of metabolic disorders including  
dyslipidemia, hypercholesteremia and obesity. Obesity has reached epidemic  
proportions in the U.S. and other developed countries and even in several developing  
countries. While approximately 10% of the obese population eventually develops Type  
15        2 diabetes, a significantly larger percentage of obese persons have elevated levels of  
blood lipids, including elevated fatty acids, triglycerides and cholesterol. These  
dyslipidemic or hypercholesteremic patients are at risk for a number of diseases  
including atherosclerosis and heart disease. Well balanced diets, restricted calorie  
intake and exercise have been well accepted as effective approaches to the  
20        reversal/treatment of these disorders. At the same time, it has become apparent that  
these simple "natural" regimens cannot be successfully employed or managed by a  
majority of the obese population. Drugs that are safe and effective in controlling  
dietary or genetically based dyslipidemia or hypercholesteremia are therefore the only  
alternative solution to prevent and counteract serious disease development or  
25        progression in the affected patients. While anti-dyslipidemic drugs (for instance the  
fibrates) and cholesterol lowering drugs have been developed, they either do not have  
optimal safety profiles, or lack in efficacy for the control of dietary induced and  
dependant or genetically based dyslipidemia and hypercholesteremia. Thus, there is a  
30        need in the art for new drugs for the treatment of diseases such as dyslipidemia and  
hypercholesteremia.

WO 03/016267

PCT/US02/26476

#### SUMMARY OF THE INVENTION

In accordance with the purposes of this invention, as embodied and broadly described herein, this invention, in one aspect, relates to compositions and methods related to metabolism.

5 Additional advantages of the invention will be set forth in part in the description which follows, and in part will be obvious from the description, or may be learned by practice of the invention. The advantages of the invention will be realized and attained by means of the elements and combinations particularly pointed out in the appended claims. It is to be understood that both the foregoing general description and the  
10 following detailed description are exemplary and explanatory only and are not restrictive of the invention, as claimed.

#### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 shows the total cholesterol levels in HSD Rats maintained on an  
15 atherogenic diet after treatment with Compound 1.

Figure 2 shows the LDL cholesterol levels in HSD Rats maintained on an atherogenic diet after treatment with Compound 1.

Figure 3 shows the improvement of glucose tolerance in Zucker Fatty Rats treated for one week with Compound 1.

20 Figure 4 shows representative examples of methods for the synthesis of compounds disclosed herein.

#### DETAILED DESCRIPTION

##### Definitions

25 In the specification and Formulae described herein the following terms are hereby defined.

The term "alkyl" denotes a saturated hydrocarbon radical. Alkyl radicals may be branched or unbranched, and are structurally similar to a non-cyclic alkane compound modified by the removal of one hydrogen from the non-cyclic alkane  
30 and the substitution therefore of a non-hydrogen group or residue. Alkyls comprise a noncyclic, saturated, straight or branched chain hydrocarbon residue having from 1 to 12 carbons, 1 to 9 carbons, 1 to 8 carbons, or 1 to 6 carbons. Lower alkyl radicals have

WO 03/016267

PCT/US02/26476

1 to 4 carbon atoms. Examples of alkyl and lower alkyl radicals include but are not limited to methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *t*-butyl, amyl, *t*-amyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, *i*-octyl, *n*-nonyl and like radicals.

The term "alkenyl" denotes an unsaturated hydrocarbon radical containing at least one carbon-carbon double bond. Alkenyl radicals are structurally similar to a non-cyclic alkene compound modified by the removal of one hydrogen from the non-cyclic alkene and the substitution therefore of a non-hydrogen group or residue. Alkenyl radicals may have 1 to 12 carbons, 1 to 9 carbons, 1 to 8 carbons, or 1 to 6 carbons. Lower alkenyl radicals have 1 to 4 carbon atoms. Examples include but are not limited to vinyl, allyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 4-heptenyl, 5-heptenyl, 6-heptenyl and the like. The term "alkenyl" includes dienes and trienes of straight and branch chains.

The term "alkynyl" denotes a hydrocarbon radical containing at least one triple bond. Alkynyl radicals may have 1 to 12 carbons, 1 to 9 carbons, 1 to 8 carbons, or 1 to 6 carbons. Lower alkynyl radicals have 1 to 4 carbon atoms. Examples include but are not limited to ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl and the like. The term "alkynyl" includes di- and tri-ynes.

The term "substituted alkyl" denotes an alkyl radical bonded to one or more organic or inorganic substituent radicals. Substituted alkyls are an alkyl radical as referenced in the above definition that is further substituted with one, two, or more additional organic or inorganic substituent groups. Suitable organic and inorganic substituents include but are not limited to hydroxyl, halogen, cycloalkyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, acyloxy, nitro, cyano, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl, thiohaloalkyl, alkoxy, substituted alkoxy or haloalkoxy. When the alkyl is substituted with more than one group then they may be the same or different.

The term "substituted alkenyl" denotes an alkenyl radical bonded to one or more organic or inorganic substituent radicals, or preferably one, two, or more such substituents. Suitable organic and inorganic substituents include but are not limited to

WO 03/016267

PCT/US02/26476

halogen, hydroxyl, cycloalkyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, acyloxy, nitro, cyano, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl, thiohaloalkyl, alkoxy, substituted alkoxy or haloalkoxy. When the alkenyl is substituted with more than one group then they may be the same or different.

The term "substituted alkynyl" denotes an alkynyl radical containing 1 to 9 carbons bonded to one or more organic or inorganic substituent radicals. Suitable organic and inorganic substituents include but are not limited to halogen, hydroxyl, cycloalkyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, acyloxy, nitro, cyano, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl, thiohaloalkyl, alkoxy, substituted alkoxy or haloalkoxy. When the alkynyl is substituted with more than one group then they may be the same or different.

The term "cycloalkyl" denotes a carbocyclic radical which is structurally similar to a cyclic alkane compound modified by the removal of at least one hydrogen from the cyclic alkane and substitution therefore of a non-hydrogen group or residue. Cycloalkyl groups, or residues radical may contain 1 to 8 ring carbons, 2 to 7 ring carbons, 3 to 6 ring carbons, 4 to 5 ring carbons, 3 to 18 ring carbons, 4 to 12 ring carbons, or 5 to 8 ring carbons. A cycloalkyl radical may refer to an exocyclic radical fused to an aryl or heteroaryl ring, in which case the number of carbon atoms excludes the aromatic carbon atoms that are part of the aryl or heteroaryl ring. containing 3 to 8 ring carbons. Examples include but are not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and the like.

The term "substituted cycloalkyl" denotes a cycloalkyl as defined above bonded to one or more organic or inorganic substituent radicals. Suitable organic and inorganic substituents include but are not limited to halogen, alkyl, hydroxyl, alkoxy, substituted alkoxy, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, amino, mono-substituted amino or di-substituted amino. When the cycloalkyl is substituted with more than one group, they may be the same or different.



WO 03/016267

PCT/US02/26476

The term "cycloalkenyl" denotes a cycloalkyl radical as defined above additionally having at least one double bond in the ring. If the cycloalkenyl ring is fused to an aryl or heteroaryl ring, the double bond is in addition to the "double" bond of that is integral to the aryl or heteroaryl ring. Examples include but are not limited to cyclopropenyl, 1-cyclobutenyl, 2-cyclobutenyl, 1-cyclopentenyl, 2-cyclopentenyl, 3-cyclopentenyl, 1-cyclohexyl, 2-cyclohexyl, 3-cyclohexyl and the like.

The term "substituted cycloalkenyl" denotes a cycloalkenyl radical bonded to one or more organic or inorganic substituent radicals. Suitable organic and inorganic substituents include but are not limited to halogen, alkyl, hydroxyl, alkoxy, substituted alkoxy, haloalkoxy, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, amino, mono-substituted amino or di-substituted amino. When the cycloalkenyl is substituted with more than one group, they may be the same or different.

The term "alkoxy" as used herein denotes a substituent radical comprising an oxygen atom with an alkyl radical bound thereto. Examples include but are not limited to methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, *iso*-propoxy, *n*-butoxy, *t*-butoxy, *iso*-butoxy and the like.

The term "substituted alkoxy" denotes an alkoxy radical as defined above bonded to one or more organic or inorganic substituent radicals. Suitable organic and inorganic substituents include but are not limited to hydroxyl, cycloalkyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, acyloxy, nitro, cyano, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl, thiohaloalkyl, alkoxy, substituted alkoxy or haloalkoxy. When the alkoxy is substituted with more than one group is present then they may be the same or different.

The term amino denotes a substituted or unsubstituted trivalent nitrogen-containing radical or group that is structurally related to ammonia (NH<sub>3</sub>) by the substitution of one or more of the hydrogen atoms of ammonia by a substituent group or radical.

The term "mono-substituted amino" denotes an amino substituted with one radicals selected from alkyl, substituted alkyl or arylalkyl wherein the terms have the same definitions found herein.

WO 03/016267

PCT/US02/26476

The term "di-substituted amino" denotes an amino substituted with two radicals that may be same or different selected from aryl, substituted aryl, alkyl, substituted alkyl or arylalkyl wherein the terms have the same definitions as disclosed herein. Examples include but are not limited to dimethylamino, methylethylamino,

5 diethylamino and the like.

The term "haloalkyl" denotes an alkyl radical, as defined above, substituted with one or more halogens, such as fluorine, chlorine, bromine, or iodine preferably fluorine. Examples include trifluoromethyl, pentafluoroethyl and the like.

10 The term "haloalkoxy" denotes a haloalkyl, as defined above, that is directly attached to an oxygen to form trifluoromethoxy, pentafluoroethoxy and the like.

The term "acyl" denotes a radical containing a carbonyl (-C(O)-R group) wherein the R group is hydrogen or has 1 to 8 carbons, such as, for example, formyl, acetyl, propionyl, butanoyl, *iso*-butanoyl, pentanoyl, hexanoyl, heptanoyl, benzoyl and the like.

15 The term "acyloxy" denotes a radical containing a carboxyl (-O-C(O)-R) group wherein the R group comprises hydrogen or 1 to 8 carbons. Examples include but are not limited to acetyloxy, propionyloxy, butanoyloxy, *iso*-butanoyloxy, benzoyloxy and the like.

20 The term "aryl" denotes a radical comprising at least one unsaturated and conjugated six membered ring analogous to the six membered ring of benzene. Aryl radicals having such unsaturated and conjugated rings are also known to those of skill in the art as "aromatic" radicals. Preferred aryl radicals have 6 to 12 ring carbons. Aryl radicals include but are not limited to aromatic radicals comprising phenyl and naphthyl ring radicals.

25 The term "substituted aryl" denotes an aromatic radical whose aromatic ring is bonded to one or more organic or inorganic substituent groups, radicals, or residues. Suitable organic and inorganic substituents for aryl radicals include but are not limited to hydroxyl, cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, heterocyclic ring, substituted heterocyclic ring, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, acyloxy, nitro, 30 cyano, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl, alkoxy, substituted alkoxy or haloalkoxy radicals, wherein the terms are

WO 03/016267

PCT/US02/26476

defined herein. When an aryl radical is substituted with more than one substituent group radical, or residue then they may be the same or different.

The term "halo" or "halogen" refers to a fluoro, chloro, bromo or iodo group.

The term "alkylsulfonyl" refers to a sulfone radical containing 1 to 8 carbons, linear or branched. Examples include but are not limited to methylsulfonyl, ethylsulfonyl, isopropylsulfonyl having the structures  $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2$ -,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ -,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})_2$ - respectively and the like.

The term "alkylsulfinyl" refers to a sulfoxide radical containing 1 to 8 carbons, linear or branched. Examples include but are not limited to methylsulfinyl, ethylsulfinyl, isopropylsulfinyl having the structures  $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})$ -,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$ -,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})$ - respectively and the like.

The term "thioalkyl" refers to a sulfide radical containing 1 to 8 carbons, linear or branched. Examples include but are not limited to methylsulfide, ethyl sulfide, isopropylsulfide having the structures  $\text{CH}_3\text{S}$ -,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$ -,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}$ - respectively and the like.

The term "thiohaloalkyl" denotes a thioalkyl radical wherein the alkyl moiety is substituted with one or more halogens. Examples include but are not limited to trifluoromethylthio, 1,1-difluoroethylthio, 2,2,2-trifluoroethylthio and the like.

The term "carboalkoxy" refers to an alkyl ester of a carboxylic acid, wherein alkyl has the same definition as found above. Examples include but are not limited to carbomethoxy, carboethoxy, carboisopropoxy and the like.

The term "alkylcarboxamide" denotes a radical having the structure  $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})$ - or  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})$ - wherein a single alkyl group R is attached to the nitrogen atom of an amide, i.e. . Examples include but are not limited to *N*-methylcarboxamide, *N*-ethylcarboxamide, *N*-(*iso*-propyl)carboxamide and the like.

The term "substituted alkylcarboxamide" denotes a residue having "substituted alkyl" group attached to the nitrogen atom of an alkylcarboxamide residue.

The term "dialkylcarboxamide" denotes two alkyl or arylalkyl R groups that are the same or different attached to the nitrogen atom of a carboxamide ( $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}')(\text{R}'')$ ) radical. Examples include but are not limited to *N,N*-dimethylcarboxamide, *N*-methyl-*N*-ethylcarboxamide and the like.

WO 03/016267

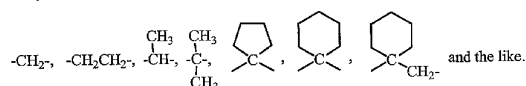
PCT/US02/26476

The term "substituted dialkylcarboxamide" denotes dialkylcarboxamide residue having two alkyl groups attached to the nitrogen of the dialkylcarboxamide residue, where one or both groups is a "substituted alkyl", as defined above. It is understood that these groups may be the same or different. Examples include but are not limited to

5 *N,N*-dibenzylcarboxamide, *N*-benzyl-*N*-methylcarboxamide and the like.

The term "alkylamide" denotes a residue comprising an acyl radical attached to the nitrogen of an amine or monoalkylamine residue, wherein the term acyl has the same definition as found above. Examples of an alkylamide include but are not limited to acetamido, propionamido and the like.

10 The term "alkylene" denotes an acyclic or cyclic hydrocarbyl radical containing one to nine carbons that bridges two groups, such as, for example, Ar<sub>1</sub> and Ar<sub>2</sub>, to give Ar<sub>1</sub>-alkylene-Ar<sub>2</sub>. Examples of alkylene radicals include but are not limited to:



15 The term "substituted alkylene" denotes an alkylene radical defined above containing one to nine carbons that is further substituted with at least one additional group, selected from but not limited to hydroxyl, cycloalkyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, acyloxy, nitro, cyano, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted

20 dialkylcarboxamide, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl, thiohaloalkyl, alkoxy, substituted alkoxy or haloalkoxy. When the alkylene is substituted with more than one group then they may be the same or different.

The term "heterocyclic ring" is a radical that comprises at least a five-membered or six-membered ring that are completely or partially saturated and comprise

25 at least one ring heteroatom but no more than three ring heteroatoms, selected from nitrogen, oxygen and/or sulfur. Examples include but are not limited to morpholino, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl and the like.

The term "substituted heterocyclic ring" refers to a heterocyclic ring bonded to one or more organic or inorganic substituent radicals. Suitable organic and inorganic

30 substituents include but are not limited to halogen, hydroxyl, alkyl, substituted alkyl,

WO 03/016267

PCT/US02/26476

haloalkyl, phenyl, substituted phenyl, heteroaryl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, acyloxy, nitro, cyano, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl, alkoxy, substituted alkoxy or haloalkoxy. When the heterocyclic ring is substituted with more than one group then the groups may be the same or different.

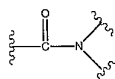
The term "heteroaryl" is an aromatic radical that comprises at least a five-membered or six-membered unsaturated and conjugated ring containing at least two ring carbon atoms and 1 to 4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and/or sulfur. Such heteroaryl radicals are often alternatively termed "heteroaromatic" by those of skill in the art. In some embodiments the heteroaryl radicals have from two to twelve ring carbon atoms, or alternatively 4 to 5 ring carbon atoms in the heteroaryl ring. Examples include, but are not limited to, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolyl, furanyl, tetrazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, quinolinyl, isoquinolinyl and like radicals or residues.

The term "substituted heteroaryl" denotes a heteroaryl radical as defined above wherein the heteroaryl ring is bonded to one or more organic or inorganic substituent radicals. Suitable organic and inorganic substituent radicals for heteroaryl radicals include but are not limited to hydroxyl, cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, heterocyclic ring, substituted heterocyclic ring, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, acyloxy, nitro, cyano, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl, alkoxy, substituted alkoxy or haloalkoxy radicals, wherein the terms are defined herein. When the heteroaryl is substituted with more than one substituent group then they may be the same or different. The organic substituent radicals may each comprise between 1 and 18 carbon atoms, 1 and 12 carbon atoms, 1 and 6 carbon atoms, or between 1 and 4 carbon atoms.

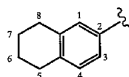
The term "amide" as defined hereby and used in the instant specification refers to a functional group or residue that contains a carbonyl (CO) group bound to a nitrogen atom, i.e. a residue having the formula:

WO 03/016267

PCT/US02/26476



The term radical, as used in the specification and concluding claims, refers to a fragment, group, or substructure of an organic compound regardless of how the compound is prepared, or the presence of other substituent groups on the radical. For example, certain embodiments of the invention comprise 5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl radicals, i.e. fragments having the structure:



A 5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl radical itself further comprises a benzene radical and a cyclohexene radical, or may be further substituted with one or more other substituent groups or radicals, including, for example, methyl or other radicals, as disclosed elsewhere herein. The term "radical" as used herein is not to be confused with certain reactive chemical compounds having unpaired electrons, known to those of skill in the art as "free radicals."

A residue of a chemical species, as used in the specification and concluding claims, refers to the moiety that is the resulting product of the chemical species in a particular reaction scheme or subsequent formulation or chemical product, regardless of whether the moiety is actually obtained from the chemical species. Thus, an ethylene glycol residue in a polyester refers to one or more  $-OCH_2CH_2O-$  repeat units in the polyester, regardless of whether ethylene glycol is used to prepare the polyester.

By the term "effective amount" of a compound or composition as provided herein is meant a nontoxic but sufficient amount of the compound or composition to provide the desired function, such as the inhibition or activation of a particular enzyme, a regulation of gene expression, or the treatment of a disease condition. The exact amount required will vary from subject to subject, depending on the species, age, and general condition of the subject, the severity of the disease that is being treated, the particular compound used, its mode of administration, and the like. Thus, it is not possible to specify an exact "effective amount." However, an appropriate effective

WO 03/016267

PCT/US02/26476

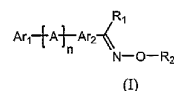
amount may be determined by one of ordinary skill in the art using only routine experimentation.

It must be noted that, as used in the specification and the appended claims, the singular forms "a," "an" and "the" can include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to "an aromatic compound" includes mixtures of aromatic compounds.

#### Compositions

Some disclosed embodiments of the invention relate to compounds of Formula

(I):



wherein n is 0 or 1;

Ar<sub>1</sub> is a substituted or unsubstituted aryl radical or a substituted or unsubstituted heteroaryl radical;

Ar<sub>2</sub> is a substituted or unsubstituted aryl radical or a substituted or unsubstituted heteroaryl radical;

A is a substituted or unsubstituted bridging radical comprising a connected chain of atoms comprising from one to nine carbon atoms and optionally comprising one or two heteroatoms selected from O, S and N, wherein N is further substituted with hydrogen, alkyl or substituted alkyl;

R<sub>1</sub> is hydrogen, a substituted or unsubstituted amino radical, or a substituted or unsubstituted organic radical comprising from one to 12 carbon atoms; and

R<sub>2</sub> is hydrogen, or a substituted or unsubstituted organic radical comprising from one to 12 carbon atoms; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In some embodiments, the Ar<sub>1</sub> radicals may comprise an aryl or heteroaryl radical optionally substituted with hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, halogen, cyano, nitro, hydroxyl, acyloxy, alkoxy, substituted alkoxy, acyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted

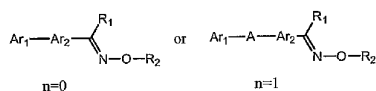
WO 03/016267

PCT/US02/26476

alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, alkylsulfonamide, arylsulfonamide, alkylurea, arylurea, alkylcarbamate, arylcarbamate, heteroaryl, haloalkoxy, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl or thiohaloalkyl radicals.

In other embodiments, the Ar<sub>1</sub> radical may comprise a substituted aryl or heteroaryl radical wherein two substituents together with the aryl or heteroaryl ring of Ar<sub>1</sub> form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl or substituted cycloalkenyl optionally comprising 1 or 2 heteroatoms selected from O, S, SO, SO<sub>2</sub> and N, wherein N is further substituted with hydrogen, alkyl or substituted alkyl. In these embodiments, Ar<sub>1</sub> may be optionally substituted with hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, halogen, cyano, nitro, hydroxyl, acyloxy, alkoxy, substituted alkoxy, acyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, alkylsulfonamide, arylsulfonamide, alkylurea, arylurea, alkylcarbamate, arylcarbamate, heteroaryl, haloalkoxy, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl or thiohaloalkyl radicals. The organic substituent radicals may each independently comprise between 1 and 18 carbon atoms, 1 and 12 carbon atoms, 1 and 6 carbon atoms, or between 1 and 4 carbon atoms.

Certain embodiments of the invention relate to compounds wherein n is 0 or 1; i.e. the bridging "A" group may be either present or absent, so as to give compounds of the structures indicated below.



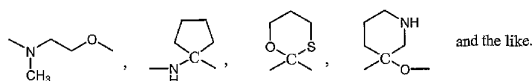
The bridging A groups may comprise an alkylene or substituted alkylene group or radical optionally comprising 1 or 2 heteroatoms selected from O, S and N, wherein the heteroatoms are substituted for a carbon atom of an A group. N atoms may be further substituted with a variety of substituent groups, including hydrogen, alkyl or substituted alkyl.

Examples of bridging "A" radicals having heteroatoms therein include, for example:



WO 03/016267

PCT/US02/26476



In some embodiments, the  $Ar_2$  radical of the compounds of the invention may be an aryl or heteroaryl optionally substituted with hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, halogen, cyano, nitro, hydroxyl, acyloxy, alkoxy, substituted alkoxy, hydroxyl, acyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, alkylsulfonamide, arylsulfonamide, alkylurea, arylurea, alkylcarbamate, arylcarbamate, heteroaryl, alkoxy, substituted alkoxy, haloalkoxy, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl or thiohaloalkyl.

In some embodiments, the  $R_1$  radical may be hydrogen, or a substituted or unsubstituted organic radical comprising from one to 12 carbon atoms, from one to 6 carbon atoms, or from one to four carbon atoms. Suitable radicals include but are not limited to an alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, amino, mono-substituted amino or di-substituted amino radical.

In some embodiments, the  $R_2$  radical may be hydrogen, or a substituted or unsubstituted organic radical comprising from one to 12 carbon atoms, from one to 6 carbon atoms, or from one to four carbon atoms. Suitable radicals include but are not limited to an alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl or substituted cycloalkyl. In some embodiments, the  $R_2$  radical is hydrogen.

In still other embodiments  $Ar_1$  is an aryl or pyridyl radical optionally substituted with hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, halogen, cyano, nitro, hydroxyl, acyloxy, alkoxy, substituted alkoxy, acyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, alkylsulfonamide, arylsulfonamide, alkylurea, arylurea, alkylcarbamate, arylcarbamate, heteroaryl, haloalkoxy, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl or thiohaloalkyl.

In some other embodiments two substituents together with  $Ar_1$  bonded thereto form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl or substituted cycloalkenyl

WO 03/016267

PCT/US02/26476

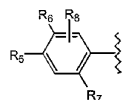
optionally comprising 1 or 2 heteroatoms selected from O, S, SO, SO<sub>2</sub> and N, wherein N is further substituted with hydrogen, or an organic radical having between 1 and 12, or 1 and 6, or 1 and 4 carbon atoms. N- radicals comprising an alkyl or substituted alkyl, haloalkyl, acyl, alkylsulfonyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, or substituted heteroaryl radical may be beneficial in some embodiments.

In many embodiments, the Ar<sub>1</sub> aryl or heteroaryl ring and/or the additional cyclic ring radical bonded thereto may have 1, 2, 3, 4, 5, 6, or 7 non-hydrogen substituent radicals bonded to one or more ring atoms of the aryl, heteroaryl, or additional cyclic ring radicals. In many embodiments, the additional cyclic ring radical may have between 2 and 5 non-hydrogen substituent radicals bonded thereto.

In many embodiments Ar<sub>1</sub> and its substituent groups together comprise a total of between 6 to 30 carbon atoms, or 8 to 25 carbon atoms, or 10 to 20 carbon atoms.

In one embodiment the two substituents bonded to Ar<sub>1</sub> are *ortho* with respect to each other thereby forming a fused ring with Ar<sub>1</sub>, one specific example is shown in

Formula (II):



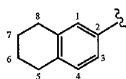
(II)

wherein: R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> together with the aromatic ring form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl or substituted cycloalkenyl optionally comprising 1 or 2 heteroatoms selected from O, S, SO, SO<sub>2</sub> and N, wherein N is further substituted with hydrogen, alkyl or substituted alkyl; and R<sub>7</sub> and R<sub>8</sub> are independently or together hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, halogen, cyano, nitro, hydroxyl, acyloxy, alkoxy, substituted alkoxy, acyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, alkylsulfonamide, arylsulfonamide, alkylurea, arylurea, alkylcarbamate, arylcarbamate, heteroaryl, haloalkoxy, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl or thiohaloalkyl.

WO 03/016267

PCT/US02/26476

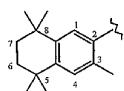
In one embodiment related to Formula (II),  $R_5$  and  $R_6$  together with the aromatic ring bonded thereto form a 5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl radical:



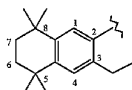
In another embodiment related to Formula (II),  $R_5$  and  $R_6$  together with the aromatic ring bonded thereto form a 5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl radical substituted with alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, halogen, cyano, nitro, hydroxyl, acyloxy, alkoxy, substituted alkoxy, acyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, alkylsulfonamide, arylsulfonamide, alkylurea, arylurea, alkylcarbamate, arylcarbamate, heteroaryl, haloalkoxy, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl or thiohaloalkyl.

In other embodiments related to Formula (II)  $R_5$  and  $R_6$  together with the aromatic ring bonded thereto form a cycloalkyl or substituted cycloalkyl, such as a polycyclic radical; wherein  $R_7$  is methyl, ethyl, trifluoromethyl, methoxy or dimethylamino; and  $R_8$  is hydrogen. In some embodiments the polycyclic radical is:

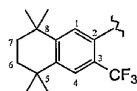
- 1) 3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl,



- 2) 3-ethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl,



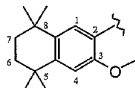
- 3) 3-trifluoromethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl,



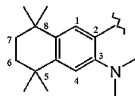
WO 03/016267

PCT/US02/26476

- 4) 3-methoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl, or

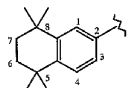


- 5) 3-dimethylamino-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl.

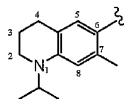


5

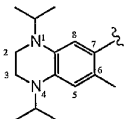
In one embodiment,  $R_5$  and  $R_6$  together with the  $Ar_1$  of Formula (I) form a substituted cycloalkyl with to give the 5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl radical:



- 10 and in still another embodiment,  $R_5$  and  $R_6$  together form a substituted cycloalkyl with the  $Ar_1$  of Formula (I) optionally comprising 1 or 2 nitrogen heteroatoms to give 1-isopropyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny radical;



or the 1,4-diisopropyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinoxaliny radical:



15

In other embodiments related to Formula (II), at least one of  $R_5$ ,  $R_6$  and  $R_8$  is an bulky organic substituent, such as an alkyl, a substituted alkyl, a cycloalkyl, a

WO 03/016267

PCT/US02/26476

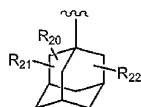
substituted cycloalkyl, a heterocyclic, a substituted heterocyclic, a heteroaryl, a substituted heteroaryl, an aryl, or a substituted aryl radical. In some preferred embodiments, at least one the  $R_5$ ,  $R_6$  and  $R_8$  substituents are sterically bulky alkyl or substituted alkyl radicals have the formula



5 wherein  $R_{20}$ ,  $R_{21}$ , and  $R_{22}$  can be independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclic or substituted heterocyclic ring. Preferably, at least two of the  $R_{20}$ ,  $R_{21}$ , and  $R_{22}$  substituents have carbon atoms bound to the central carbon atom, and no more than one of  $R_{20}$ ,  $R_{21}$ , and  $R_{22}$  are hydrogen, so as to form at least a secondary  $R_{12}$  group. For example,  $R_{20}$  and  $R_{21}$  may both comprise alkyl groups, while  $R_{22}$  is hydrogen. Alternatively,  $R_{20}$  and  $R_{21}$  may, together with the illustrated carbon atom, form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclic or substituted heterocyclic ring, while  $R_{22}$  is an independent substituent as defined above. In another embodiment,  $R_{20}$  and  $R_{21}$  together with the carbon atom may form an aryl, a substituted aryl, a heteroaryl, or a substituted heteroaryl ring, and  $R_{22}$  would be absent.

Even more preferably, none of  $R_{20}$ ,  $R_{21}$ , and  $R_{22}$  are hydrogen, and  $R_{12}$  therefore comprises a tertiary carbon atom and/or a tertiary group. In many embodiments, the  $R_5$ ,  $R_6$  and  $R_8$  groups comprises at least 4 carbon atoms, or may comprise between 4 and 15 carbon atoms, or between 4 and 12 carbon atoms.

The bulky substituent radical may be a substituted radical of the Formula:

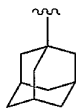


wherein:

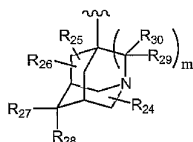
25  $R_{20}$ ,  $R_{21}$  and  $R_{22}$  are at any position on the ring radical and are independently hydrogen, halogen, alkyl, hydroxy, carboxyl, alkylcarboxamide or dialkylcarboxamide. In one embodiment  $R_{20}$ ,  $R_{21}$  and  $R_{22}$  are hydrogen, such that the substituted cycloalkyl is an adamantyl radical of the Formula :

WO 03/016267

PCT/US02/26476



Some embodiments of the invention relate to compounds wherein the bulky substituent radical is a substituted heterocyclic radical of the formula:



5 wherein:

m is 0 or 1;

R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> and R<sub>26</sub> can be attached to any carbon on the substituted heterocyclic radical except for the carbons bearing R<sub>27</sub> and R<sub>28</sub> or R<sub>29</sub> and R<sub>30</sub> and are independently hydrogen, halogen, alkyl, hydroxy, carboxyl, alkylcarboxamide or dialkylcarboxamide;

10

R<sub>27</sub> and R<sub>28</sub> are independently hydrogen, halogen, or hydroxy; or R<sub>27</sub> and R<sub>28</sub> together form a carbonyl radical;

R<sub>29</sub> and R<sub>30</sub> are independently hydrogen; or R<sub>29</sub> and R<sub>30</sub> together form a carbonyl radical.

15

In certain preferred embodiments, the bulky substituent group is a phenyl, a 2-pyridyl, a 3-pyridyl, a 4-pyridyl, a 1-alkylcyclohexyl, or an adamantyl residue.

Additional disclosures regarding non-oxime compounds having bulky substituents for the Ar<sub>1</sub> groups described in the preceeding several paragraphs are described in co-pending U.S. Utility Application Serial No. 10/094,142, filed March 7, 2002, which is hereby incorporated herein by this reference, in its entirety, for its additional disclosures relating to the structures of similar bulky substituents for Ar<sub>1</sub>, and for methods of making precursors and compounds containing such substructure fragments.

20

WO 03/016267

PCT/US02/26476

In the compounds of the invention, the Ar<sub>2</sub> aryl or heteroaryl aromatic group bearing the oxime substituent radical may be unsubstituted, or substituted with 0, 1, 2, or 3 additional non-hydrogen substituent groups. Examples of suitable substituent radicals for Ar<sub>2</sub> include one or more of alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, halogen, cyano, nitro, hydroxyl, acyloxy, alkoxy, substituted alkoxy, acyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, alkylsulfonamide, arylsulfonamide, alkylurea, arylurea, alkylcarbamate, arylcarbamate, heteroaryl, haloalkoxy, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl or thiohaloalkyl radicals. The organic substituent radicals may each independently comprise between 1 and 18 carbon atoms, 1 and 12 carbon atoms, 1 and 6 carbon atoms, or between 1 and 4 carbon atoms.

In some embodiments, Ar<sub>1</sub> is a residue of Formula (200):



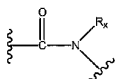
wherein:

- a) the B, H, I, J and K residues are independently selected from -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -N(R<sub>101</sub>)-, -N(R<sub>102</sub>)-, -C(R<sub>103</sub>)(R<sub>104</sub>)-, -C(R<sub>105</sub>)(R<sub>106</sub>)-, or -C(R<sub>107</sub>)(R<sub>108</sub>)- residues, and from zero to two of the B, H, I, J or K residues may be absent; wherein:

- i) R<sub>101</sub>, R<sub>102</sub>, R<sub>103</sub>, R<sub>104</sub>, R<sub>105</sub>, R<sub>106</sub>, R<sub>107</sub> and R<sub>108</sub> are independently selected from hydrogen, hydroxyl, a halogen, amino, or an organic residue comprising 1 to 12 carbon atoms; or two of the R<sub>101</sub>, R<sub>102</sub>, R<sub>103</sub>, R<sub>104</sub>, R<sub>105</sub>, R<sub>106</sub>, R<sub>107</sub> and R<sub>108</sub> residues may be connected together to form an exocyclic substituent residue comprising 1 to 6 ring carbon atoms and from 0 to 3 optional ring heteroatoms selected from O, S, or N; and
- ii) B, H, I, J and K together with the Ar<sub>2</sub> form a ring containing at least one amide residue having the formula

WO 03/016267

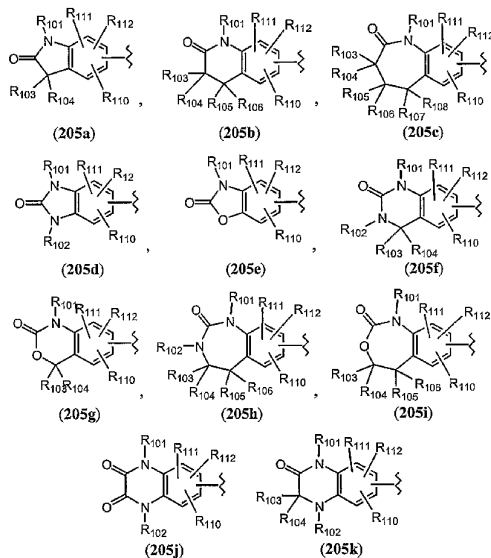
PCT/US02/26476



wherein  $R_k$  is a  $R_{101}$  or  $R_{102}$  residue.

In some embodiments B, H, I, J and K together with  $Ar_1$  form a ring containing at least one amide residue having the Formulae (205a-k) and  $Ar_1$  is an aryl or

5 substituted aryl:



10 wherein  $R_{101}$ ,  $R_{102}$ ,  $R_{103}$ ,  $R_{104}$ ,  $R_{105}$ ,  $R_{106}$ ,  $R_{107}$ ,  $R_{108}$ ,  $R_{110}$ ,  $R_{111}$  or  $R_{112}$  may be independently selected from inorganic substituents, which include but are not limited to inorganic substituents such as hydrogen, halogen, cyano, nitro, hydroxyl, or amino. Alternatively,  $R_{101}$ ,  $R_{102}$ ,  $R_{103}$ ,  $R_{104}$ ,  $R_{105}$ ,  $R_{106}$ ,  $R_{107}$ ,  $R_{108}$ ,  $R_{110}$ ,  $R_{111}$  or  $R_{112}$  may



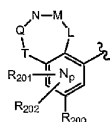
WO 03/016267

PCT/US02/26476

comprise an organic residue. Examples of suitable organic residues include but are not limited to an alkyl, substituted alkyl, haloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, acyloxy, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, alkylsulfonamide, arylsulfonamide, alkylurea, arylurea, alkylcarbamate, arylcarbamate, aryl, heteroaryl, alkoxy, substituted alkoxy, haloalkoxy, thioalkyl, thiohaloalkyl, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide or substituted dialkylcarboxamide residue. In some embodiments, preferred  $R_{101}$ ,  $R_{102}$ ,  $R_{103}$ ,  $R_{104}$ ,  $R_{105}$ ,  $R_{106}$ ,  $R_{107}$ ,  $R_{108}$ ,  $R_{110}$ ,  $R_{111}$  or  $R_{112}$  groups are an alkyl, substituted alkyl, haloalkyl, alkoxy, substituted alkoxy, or haloalkoxy residues, particularly those comprising from 1 to 6 carbons, or 1 to four carbons.

Additional disclosures regarding non-oxime compounds having aromatic substructure fragments analogous to the  $Ar_1$  groups described in the preceding several paragraphs are described in co-pending U.S. Provisional Application Serial No. 60/362,732, filed March 8, 2002, which is hereby incorporated herein by this reference, in its entirety, for its additional disclosures relating to the structures of similar aromatic substructure fragments for  $Ar_1$ , and for methods of making precursors and compounds containing such substructure fragments.

In some other embodiments,  $Ar_1$  is a residue of the formula



wherein:

- a)  $R_{200}$ ,  $R_{201}$  and  $R_{202}$  are independently selected from hydrogen, hydroxyl, a halogen, amino, or an organic residue comprising 1 to 12 carbon atoms;
- b)  $N_p$  are the number of heteroaryl ring nitrogens selected from 0, 1 or 2;
- c) L, M, N, Q and T residues are independently selected from  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R_{203})-$ ,  $-N(R_{204})-$ ,  $-C(R_{205})(R_{206})-$ ,  $-C(R_{207})(R_{208})-$ , or  $-C(R_{209})(R_{210})-$  residues, and from zero to two of the L, M, N, Q or T residues may be absent;

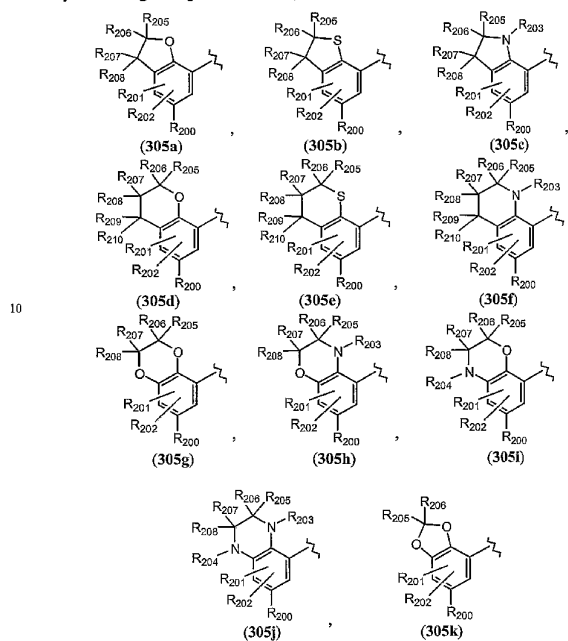
wherein:

WO 03/016267

PCT/US02/26476

- i)  $R_{200}$ ,  $R_{201}$ ,  $R_{202}$ ,  $R_{203}$ ,  $R_{204}$ ,  $R_{205}$ ,  $R_{206}$ ,  $R_{207}$ ,  $R_{208}$ ,  $R_{209}$ , and  $R_{210}$  are independently selected from hydrogen, hydroxyl, a halogen, amino, or an organic residue comprising 1 to 12 carbon atoms; or two of the  $R_{203}$ ,  $R_{204}$ ,  $R_{205}$ ,  $R_{206}$ ,  $R_{207}$ ,  $R_{208}$ ,  $R_{209}$  and  $R_{210}$  residues may be connected together to form an exocyclic substituent residue comprising 1 to 6 ring carbon atoms and from 0 to 3 optional ring heteroatoms selected from O, S, or N.

For example, L, M, N, Q and T together with a substituted or unsubstituted aryl may form a ring having the Formulae (305a-k):



WO 03/016267

PCT/US02/26476

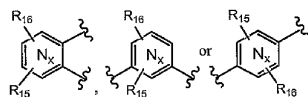
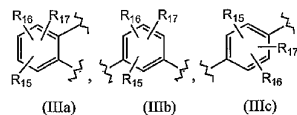
wherein

$R_{200}$ ,  $R_{201}$ ,  $R_{202}$ ,  $R_{203}$ ,  $R_{204}$ ,  $R_{205}$ ,  $R_{206}$ ,  $R_{207}$ ,  $R_{208}$ ,  $R_{209}$ , and  $R_{210}$  are independently or together hydrogen, alkyl, substituted alkyl, haloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, halogen, cyano, nitro, hydroxyl, acyloxy, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, alkylsulfonamide, substituted alkylsulfonamide, arylsulfonamide, heteroarylsulfonamide, alkylurea, alkylthiourea, arylurea, acyl, substituted acyl, alkylcarbamate, arylcarbamate, alkylthiocarbamate, substituted alkylthiocarbamate, arylthiocarbamate, heteroaryl, substituted heteroaryl, alkoxy, substituted alkoxy, haloalkoxy, thioalkyl, alkylsulfoxide, alkylsulfonyl, thiohaloalkyl, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide or substituted dialkylcarboxamide substituent radicals.

Additional disclosures regarding non-oxime compounds having aromatic substructure fragments analogous to the  $Ar_1$  groups described in the preceding several paragraphs are described in co-pending U.S. Provisional Application Serial No. 60/362,702, filed March 8, 2002, which is hereby incorporated herein by this reference, in its entirety, for its additional disclosures relating to the structures of similar aromatic substructure fragments for  $Ar_1$ , and for methods of making precursors and compounds containing such substructure fragments.

In many embodiments  $Ar_2$  ring and its substituent groups together comprise a total of between 4 to 20 carbon atoms, or 4 to 15 carbon atoms, or 5 to 10 carbon atoms.

In some embodiments of the invention  $Ar_2$  is of the following formulas:



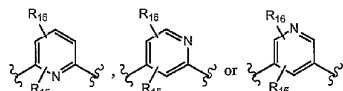
WO 03/016267

PCT/US02/26476

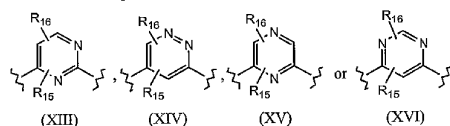
(IVa) (IVb) (IVc)

wherein wherein  $N_x$  is 1 or 2 and the nitrogen atoms are unsubstituted ring atoms,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  and  $R_{17}$  are independently or together hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, halogen, cyano, nitro, hydroxyl, acyloxy, alkoxy, substituted alkoxy, acyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, alkylsulfonamide, arylsulfonamide, alkylurea, arylurea, alkylcarbamate, arylcarbamate, heteroaryl, haloalkoxy, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl or thiohaloalkyl.

Formulae (IVa), (IVb) and (IVc) represent different nitrogen containing heteroaryl radicals for  $Ar_2$ , wherein one or two ring nitrogens are present and can be at any position not already substituted with another group. By way of an example, when one ring nitrogen is present in Formula (IVb) the following structures are within the scope of the invention:



Similarly, when two ring nitrogens are present in Formula (IVb) the following structures are within the scope of the invention:

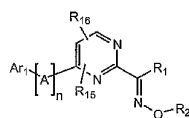


and  $R_{15}$  and  $R_{16}$  have the same definition as above.

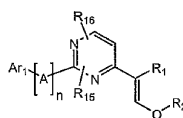
It is understood that the Formulae disclosed herein are general structures and where applicable can represent more than one bonding orientation with respect to other radicals in Formula (I) and other embodiments disclosed herein, such as, for example, Formula (X), can represent either Formula (XI) or Formula (XII):

WO 03/016267

PCT/US02/26476



(XI)



(XII)

wherein Ar<sub>1</sub>, A, n, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> have the same meaning as defined above.

In other embodiments n is 1 and A is an alkylene optionally comprising 1 or 2  
 5 heteroatoms selected from O or N, wherein N is further substituted with hydrogen or  
 alkyl.

In one embodiment R<sub>1</sub> is hydrogen, alkyl or substituted alkyl.

In another embodiment R<sub>2</sub> is hydrogen, alkyl or substituted alkyl.

In still another embodiment R<sub>1</sub> or R<sub>2</sub> are hydrogen.

10 This invention also relates to a pharmaceutical formulation comprising one or  
 more compounds disclosed herein in an admixture with a pharmaceutically acceptable  
 excipient.

Certain compounds disclosed herein (especially the oxime and oxime  
 derivatives of the invention) may exist in either the pure *syn* or pure *anti* configuration  
 15 or a mixture of *syn* and *anti* configurations. Both configurations and/or mixtures  
 thereof are within the scope of the invention.

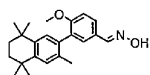
The compounds disclosed herein may also include salts of the compounds, such  
 as salts with cations. Cations with which the compounds of the invention may form  
 pharmaceutically acceptable salts include alkali metals, such as sodium or potassium;  
 20 alkaline earth metals, such as calcium; and trivalent metals, such as aluminum. The  
 only constraint with respect to the selection of the cation is that it should not  
 unacceptably increase the toxicity. Also, compounds disclosed herein may include  
 salts formed by reaction of a nitrogen contained within the compound, such as an  
 amine, aniline, substituted aniline, pyridyl and the like, with an acid, such as HCl,  
 25 carboxylic acid and the like.

The present invention provides, but is not limited to, the specific compounds set  
 forth in the Examples as well as those set forth below, and a pharmaceutically  
 acceptable salt thereof:

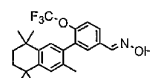
WO 03/016267

PCT/US02/26476

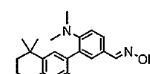
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxybenzaldehyde oxime,



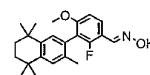
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-trifluoromethoxybenzaldehyde oxime,



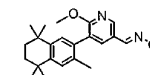
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-dimethylaminobenzaldehyde oxime,



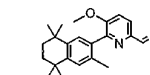
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-2-fluoro-4-methoxybenzaldehyde oxime,



5-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-6-methoxy-3-pyridinecarboxaldehyde oxime,



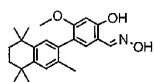
6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-5-methoxy-2-pyridinecarboxaldehyde oxime,



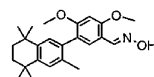
WO 03/016267

PCT/US02/26476

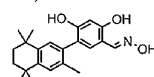
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxy-6-hydroxybenzaldehyde oxime,



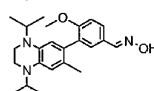
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4,6-dimethoxybenzaldehyde oxime,



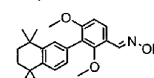
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4,6-dihydroxybenzaldehyde oxime,



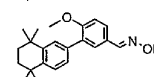
3-(1,4-Diisopropyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinoxaliny)-4-methoxybenzaldehyde oxime,



3-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-2,4-dimethoxybenzaldehyde oxime,



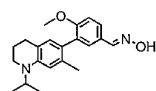
3-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxybenzaldehyde oxime,



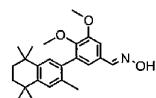
WO 03/016267

PCT/US02/26476

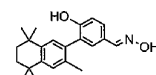
3-(1-Isopropyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny)-4-methoxybenzaldehyde oxime,



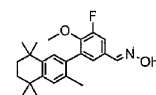
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4,5-dimethoxybenzaldehyde oxime,



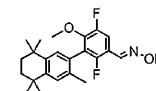
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-hydroxybenzaldehyde oxime,



3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxy-5-fluorobenzaldehyde oxime,



3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxy-2,5-difluorobenzaldehyde oxime,

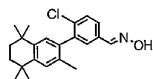


3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-chlorobenzaldehyde oxime,

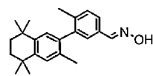


WO 03/016267

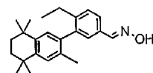
PCT/US02/26476



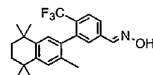
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-  
methylbenzaldehyde oxime,



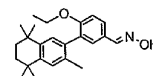
5 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-  
ethylbenzaldehyde oxime,



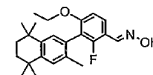
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-  
trifluoromethylbenzaldehyde oxime,



10 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-  
ethoxybenzaldehyde oxime,



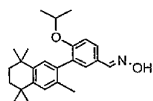
15 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-ethoxy-2-  
fluorobenzaldehyde oxime,



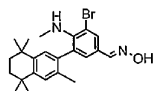
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-  
isopropoxybenzaldehyde oxime,

WO 03/016267

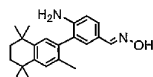
PCT/US02/26476



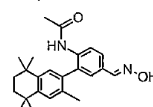
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methylamino-5-bromobenzaldehyde oxime,



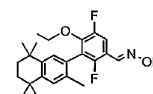
5 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-aminobenzaldehyde oxime,



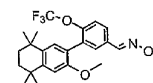
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-acetamidobenzaldehyde oxime,



10 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-ethoxy-2,5-difluorobenzaldehyde oxime,



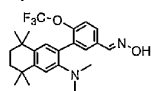
15 3-(3-Methoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-trifluoromethoxybenzaldehyde oxime,



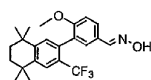
WO 03/016267

PCT/US02/26476

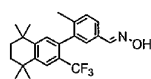
3-(3-Dimethylamino-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-  
4-trifluoromethoxybenzaldehyde oxime,



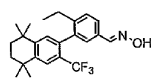
5 3-(3-Trifluoromethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-  
naphthyl)-4-methoxybenzaldehyde oxime,



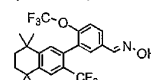
3-(3-Trifluoromethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-  
naphthyl)-4-methylbenzaldehyde oxime,



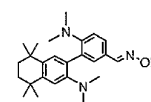
10 3-(3-Trifluoromethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-  
naphthyl)-4-ethylbenzaldehyde oxime,



3-(3-Trifluoromethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-  
naphthyl)-4-trifluoromethoxybenzaldehyde oxime,



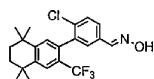
15 3-(3-Dimethylamino-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-  
4-dimethylaminobenzaldehyde oxime,



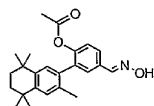
WO 03/016267

PCT/US02/26476

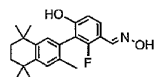
3-(3-Trifluoromethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-chlorobenzaldehyde oxime,



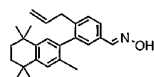
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-acetoxybenzaldehyde oxime,



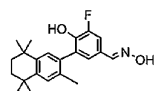
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-2-fluoro-4-hydroxybenzaldehyde oxime,



3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-(1-propen-3-yl)-benzaldehyde oxime,



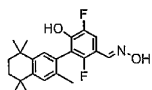
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-hydroxy-5-fluorobenzaldehyde oxime,



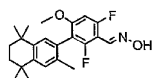
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-hydroxy-2,5-difluorobenzaldehyde oxime,

WO 03/016267

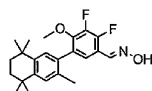
PCT/US02/26476



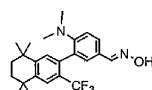
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxy-2,6-difluorobenzaldehyde oxime,



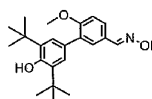
5 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxy-5,6-difluorobenzaldehyde oxime,



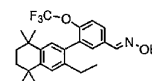
3-(3-(3-Trifluoromethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-dimethylaminobenzaldehyde oxime,



10 3-(3,5-Di-*t*-butyl-4-hydroxyphenyl)-4-methoxybenzaldehyde oxime,



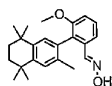
3-(3-Ethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-trifluoromethoxybenzaldehyde oxime,



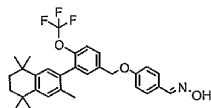
15 2-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-3-methoxybenzaldehyde oxime,

WO 03/016267

PCT/US02/26476



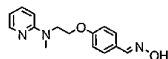
4-[3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-trifluoromethoxy-benzyloxy] benzaldehyde oxime



5

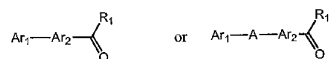
or

4-[2-(Methyl-pyridin-2-yl-amino)-ethoxy] benzaldehyde oxime



### Making the Compositions

10 Various synthetic methods may be employed by those of skill in the art in the production of the compounds and intermediates disclosed herein. For example, the many known methods of organic chemistry may be employed to provide precursor carbonyl compounds as shown below,



15 wherein Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, and/or R<sub>1</sub> may be as described in any of the embodiments herein. These precursor carbonyl compounds could be prepared, for example, by acylation of the corresponding aromatic compounds, or other alternative methods. The precursor carbonyl compounds could then be treated with hydroxylamine, or a derivative thereof, to provide the desired oxime or oxime derivative compounds of the invention

20 A representative set of synthetic pathways are shown in Figure 4 when n = 0 (i.e. no bridging A group is present. One method, for example, includes coupling a boronic acid of Formula (XX), R<sub>14</sub> = H, with a carbonyl-containing aryl bromide of Formula (XXI), R<sub>15</sub> = Br, to give biaryl (XXIV) that is substituted with a carbonyl group, such as, for example, a formyl group (i.e., R<sub>1</sub> = H). Alternatively, boronic acid (XX) may be

WO 03/016267

PCT/US02/26476

coupled with aryl bromide (XXV),  $R_{15} = \text{Br}$ , to give biaryl (XXVI) that is subsequently formylated using techniques known in the art, such as the Vilsmeier-Haack reaction, the Gatterman reaction, the Duff reaction, the Reimer-Tiemann reaction or a like reaction. Coupling reactions such as that described for the formation of Biaryl (XXIV) and (XXVI) may also be conducted using boronic esters, such as where  $R_{14}$  together with the boron form a pinacol borate ester (formation of pinacol esters: Ishiyama, T., et al., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510, Ishiyama, T., et al., *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 3447-3450; coupling pinacol esters: Firooznia, F. et al., *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 213-216, Manickam, G. et al., *Synthesis* **2000**, 442-446; all four citations incorporated herein by reference). In addition,  $R_{15}$  may also be I, Cl or triflate (derived from a phenol). Biaryl (XXVI) may also be acylated, for example by the Friedel-Crafts Acylation reaction or the like. In one embodiment, the biaryl (XXVI) is formylated. Alternatively, in a two step manner, biaryl (XXVI) is formylated by first performing a halogenation step to give biaryl (XXVII), such as a bromination, followed by a halogen-metal exchange reaction using an alkyl lithium and reaction with DMF or equivalent known in the art to give biaryl (XXIV) where  $R_1$  is H. The carbonyl group of biaryl (XXIV) may subsequently be condensed with a hydroxylamine derivative to give biaryl (XV). In one embodiment the hydroxylamine derivative is hydroxylamine (i.e.,  $R_2 = \text{H}$ ).

In an alternative manner, the coupling may take place between aryl (XXII), such as, for example, where  $R_{15} = \text{Br}$ , and boronic acid (XXIII,  $R_{14} = \text{H}$ ) to give the above mention biaryl (XXIV). Also aryl (XXII) may be coupled with boronic acid (XXXI) to give biaryl (XXVI). Employing the same strategy as described above biaryl (XXVI) may be either formylated or acylated to achieve biaryl (XXIV).

Aryl (XX) can be readily produced by reaction of  $\text{Ar}_1$ -Halide, such as bromide, with an alkyl lithium to give the  $\text{Ar}_1$ -lithium that is subsequently allowed to react with a borate ester and hydrolyzed to give aryl (XX) wherein  $R_{14}$  is hydrogen. In another method, aryl (XX) can be prepared by reacting  $\text{Ar}_1$ -Triflate with a pinacoldiboron in the presence of a palladium catalyst, such as, dppf, to give the corresponding aryl (XX) wherein the two  $R_{14}$  groups together with the boron form a pinacol ester. In another embodiment, aryl (XXIII) can be readily obtained by first protecting the carbonyl group using methods known in the art, such as, for example, an acetal or ketal, and then

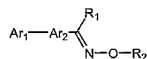
WO 03/016267

PCT/US02/26476

reacting the halide, such as a bromide, with an alkyl lithium to give the Ar<sub>2</sub>-lithium that is subsequently allowed to react with a borate ester and hydrolyzed to deprotect the carbonyl group and give aryl (XXIII) wherein R<sub>14</sub> is hydrogen. In another method, aryl (XXIII) can be prepared without protection of the carbonyl group by reacting Ar<sub>2</sub>-

- 5     Triflate with a pinacoldiboron in the presence of a palladium catalyst, such as, dppf, to give the corresponding aryl (XXIII) wherein the two R<sub>14</sub> groups together with the boron form a pinacol ester.

Some embodiments of the invention relate to compound of Formula (XV):



10

and processes for their preparation, wherein:

Ar<sub>1</sub> is a substituted or unsubstituted aryl radical or a substituted or unsubstituted heteroaryl radical;

- Ar<sub>2</sub> is a substituted or unsubstituted aryl radical or a substituted or unsubstituted heteroaryl radical;

15

A is a substituted or unsubstituted bridging radical comprising a connected chain of atoms comprising from one to nine carbon atoms and optionally comprising one or two heteroatoms selected from O, S and N, wherein N is further substituted with hydrogen, alkyl or substituted alkyl;

20

R<sub>1</sub> is hydrogen, a substituted or unsubstituted amino radical, or a substituted or unsubstituted organic radical comprising from one to 12 carbon atoms; and

R<sub>2</sub> is hydrogen, or a substituted or unsubstituted organic radical comprising from one to 12 carbon atoms;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

25

comprising the steps of:

- i) coupling an Ar<sub>1</sub> precursor compound with an Ar<sub>2</sub> precursor compound to give a biaryl carbonyl containing compound; wherein:



(1) the Ar<sub>1</sub> precursor compound has the structure:



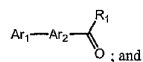
WO 03/016267

PCT/US02/26476

(2) and the Ar<sub>2</sub> precursor compound has a carbonyl group and has the structure:



(3) and wherein the biaryl carbonyl containing compound has the structure:



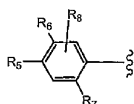
5

ii) condensing the biaryl carbonyl containing compound with a hydroxylamine derivative having the structure:



10 to give a compound of Formula (XV), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment of the invention relates to a process wherein the Ar<sub>1</sub> radical is of the Formula:



15 In still another embodiment of the invention relates to a process wherein the hydroxylamine derivative is of the formula:



wherein R<sub>2</sub> is hydrogen.

20 The various organic group transformations utilized herein may be performed by a number of procedures other than those described above. References for other synthetic procedures that may be utilized for the synthetic steps leading to the compounds disclosed herein may be found in, for example, March, J., *Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition*, Wiley-Interscience (2001); or Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations*,

WO 03/016267

PCT/US02/26476

2<sup>nd</sup> Edition, VCH Publishers, Inc. (1999), both incorporated herein by reference, for their disclosures of the known reaction and methods of organic chemistry that might be employed to make the compounds of the invention.

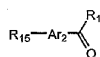
One embodiment of the invention relates to the processes for making compounds of Formula I, wherein n is 0, which comprises coupling two aromatic rings to give a biaryl wherein one of the aryl rings contains a carbonyl moiety, in another embodiment the carbonyl moiety is an aldehyde. The resulting biaryl product may be subsequently condensed with an hydroxylamine derivative, such as hydroxylamine to give a compound of Formula (I).

In another embodiment of the invention, wherein n is 0, relates to the process of making compounds of Formula (I) which comprises coupling two aromatic rings to give a biaryl wherein one of the aryl rings, such as Ar<sub>2</sub>, contains an oxime moiety to give a compound of Formula (I). In this embodiment the condensation with the hydroxylamine derivative takes place prior to the coupling of two aromatic rings.

Coupling of two aryl rings may be conducted using an aryl boronic acid or esters with an aryl halide (such as, iodo, bromo, or chloro), triflate or diazonium tetrafluoroborate; as described respectively in Suzuki, *Pure & Applied Chem.*, 66:213-222 (1994), Miyaura and Suzuki, *Chem. Rev.* 95:2457-2483 (1995), Watanabe, Miyaura and Suzuki, *Synlett*, 207-210 (1992), Littke and Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:3387-3388 (1998), Indolese, *Tetrahedron Letters*, 38:3513-3516 (1997), Firooznia, et. al., *Tetrahedron Letters* 40:213-216 (1999), and Darses, et. al., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 133:1095-1102 (1996); all incorporated herein by reference. According to this coupling reaction, precursors such as (XX) and (XXI) may be used or in another embodiment of the invention (XXa) and (XXI) may be used:



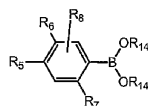
(XX)



(XXI)

WO 03/016267

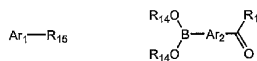
PCT/US02/26476



(XXa)

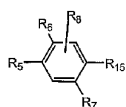
wherein  $R_{14}$  is either alkyl or hydrogen and  $R_{15}$  is a halide (such as, iodo, bromo, or chloro), triflate or diazonium tetrafluoroborate. Alternately, it is understood that the coupling groups may be reversed, such as, for example, the use of (XXIIa) and (XXIII),

5 or, in another embodiment, (XXIIb) and (XXIII) to achieve the same coupling product:



(XXIIa)

(XXIII)



(XXIIb)

wherein  $R_{14}$  and  $R_{15}$  have the same meaning as described above. The preparation of the above mentioned precursors may be prepared by methods readily available to those

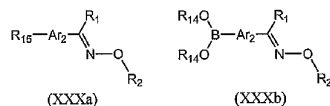
10 skilled in the art. For example, the boronic ester may be prepared from an aryl halide by conversion into the corresponding aryl lithium, followed by treatment with a trialkyl borate. Preferably, the boronic ester is hydrolyzed to the boronic acid.

The coupling of the two aromatic rings may be accomplished in a similar manner using compound (XXXa) and compound (XXa) or (XXb) to give a compound

15 of Formula (I) wherein  $n = 0$ . Alternatively, compound (XXXb) and compound (XXIIa) or (XXIIb) may be coupled to give a compound of Formula (I) wherein  $n = 0$ . In this process, the condensation takes place prior to the coupling of the two aromatic rings.

WO 03/016267

PCT/US02/26476



The coupling reaction may also be conducted between an arylzinc halide and an aryl halide or triflate. Alternately, the coupling reaction may also be executed using an aryl trialkyltin derivative and an aryl halide or triflate. These coupling methods are reviewed by Stanforth, *Tetrahedron* 54:263-303 (1998) and incorporated herein by reference. In general, the utilization of a specific coupling procedure is selected with respect to available precursors, chemoselectivity, regioselectivity and steric considerations.

Condensation of the biaryl carbonyl containing derivatives (e.g., Figure 4, compound (XXIV)) with a suitable hydroxylamine derivative, such as, hydroxylamine, may be accomplished by the use of methods known in the art. For example, the biaryl carbonyl product from the coupling reaction may be condensed with a hydroxylamine derivative to give a compound of Formula (I). This type of condensation may be solvent and pH dependent and it is understood that routine experimentation may be necessary to identify the optimal solvent with a particular base, for example, pyridine, triethylamine and the like, and a solvent such as an alcohol, for example, ethanol and the like, or mixtures thereof.

#### Using the Compositions

The compounds disclosed herein can function, for example, as antidiabetic molecules, modulators of lipid metabolism, and/or carbohydrate metabolism. This activity can be demonstrated in animal models of dyslipidemia and type 2 diabetes, such as in the Zucker fatty rat or the KKA<sup>y</sup> mouse. In these models a compound is considered active if it is able to exhibit the ability to reduce glucose or increase glucose tolerance compared to controls. Compounds disclosed herein can be useful, for example, to modulate metabolism (such as, for example, lipid metabolism and carbohydrate metabolism) and can be used to treat type 2 diabetes. Modulation of lipid metabolism could also include a decrease of lipid content intracellularly or extracellularly. Modulation of lipid metabolism could also include the increase of one

WO 03/016267

PCT/US02/26476

type of lipid containing particle such as high density lipoprotein (HDL) and or simultaneous decrease in low density lipoprotein (LDL). In one suitable animal model to measure such activity *in vivo*, young Sprague Dawley rats fed a high cholesterol diet. Modulation of metabolism may occur directly for example, through binding of the  
5 compounds disclosed herein with its cognate nuclear receptor, which directly affects an increase or decrease in lipid content by up-regulation or down-regulation of a gene involved in lipid metabolism. Modulation, for example, could be an increase in lipid metabolism, such that lipid metabolism is greater than that of a control. Modulation, also includes, for example, an increase in lipid metabolism, such that the lipid  
10 metabolism approaches that of a control. Likewise, modulation of lipid metabolism could be a decrease in lipid metabolism, such that the lipid metabolism is less than or decreasing towards a control. Carbohydrate metabolism can also be up-regulated or down-regulated to either approach the level of carbohydrate metabolism in a control or to deviate from the level of carbohydrate metabolism in a control. Changes in  
15 carbohydrate metabolism can directly or indirectly also result in changes of lipid metabolism and, similarly, changes in lipid metabolism can lead to changes in carbohydrate metabolism. An example is type 2 diabetes where an increase in free fatty acids in the patients leads to decreased cellular uptake and metabolism of glucose.

It is understood that a variety of lipid molecules can be modulated. The  
20 compounds disclosed herein can modulate a single type of lipid molecule, such as cholesterol, or the compounds disclosed herein can modulate multiple types of lipid molecules. The compounds disclosed herein can also modulate a single or variety of carbohydrate molecules. The compounds disclosed herein can modulate metabolism disorders, such as dyslipidemia. Metabolism can be modulated by the compounds  
25 disclosed herein by, for example, decreasing the serum cholesterol and/or the serum triglyceride levels, relative to a control having serum cholesterol and/or triglyceride levels indicative of a mammal having dyslipidemia or hypercholesterolemia. It is recognized that any decrease in serum cholesterol and/or triglyceride levels can benefit the mammal having dyslipidemia.

30 These compounds may be characterized by their low molecular weights and physiological stability, and therefore, represent a class that can be implemented to prevent, alleviate, and/or otherwise, treat disorders of lipid and carbohydrate

WO 03/016267

PCT/US02/26476

metabolism, such as obesity, dyslipidemia, type 2 diabetes and other diseases related to type 2 diabetes. It is understood that treatment or prevention of type 2 diabetes can involve modulation of lipid or carbohydrate metabolism, such as the modulation of serum glucose or serum triglyceride levels.

5 An embodiment of the invention relates to the use of the compounds disclosed herein. The compounds disclosed herein can be either used singularly or plurally, and pharmaceutical compositions thereof for the treatment of mammalian diseases, particularly those related to humans. Compounds disclosed herein and compositions thereof can be administered by various methods including, for example, orally,  
10 internally, parentally, topically, nasally, vaginally, ophthalmically, sublingually or by inhalation for the treatment of diseases related to lipid metabolism, such as dyslipidemia and hypercholesteremia, carbohydrate metabolism, lipid and carbohydrate metabolism such as polycystic ovary syndrome, syndrome X, type 2 diabetes, including disorders related to type 2 diabetes such as, diabetic retinopathy, neuropathy,  
15 macrovascular disease or differentiation of adipocytes. Routes of administration and dosages known in the art may be found in *Comprehensive Medicinal Chemistry, Volume 5*, Hansch, C. Pergamon Press, 1990; incorporated herein by reference.

Although the compounds described herein may be administered as pure chemicals, it is preferable to present the active ingredient as a pharmaceutical  
20 composition. Thus another embodiment of the disclosed compounds is the use of a pharmaceutical composition comprising one or more compounds and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers thereof and, optionally, other therapeutic and/or prophylactic ingredients. The carrier(s) must be 'acceptable' in the sense of being compatible with  
25 the other ingredients of the composition and not overly deleterious to the recipient thereof.

Pharmaceutical compositions typically include those suitable for oral, enterable, parental (including intramuscular, subcutaneous and intravenous), topical, nasal, vaginal, ophthalmic, sublingually or by inhalation administration. The compositions  
30 may, where appropriate, be conveniently presented in discrete unit dosage forms and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. Such methods include the step of bringing into association the active compound with liquid

WO 03/016267

PCT/US02/26476

carriers, solid matrices, semi-solid carriers, finely divided solid carriers or combination thereof, and then, if necessary, shaping the product into the desired delivery system.

Pharmaceutical compositions suitable for oral administration may be presented as discrete unit dosage forms such as hard or soft gelatin capsules, cachets or tablets  
5 each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or as granules; as a solution, a suspension or as an emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste. Tablets and capsules for oral administration may contain conventional excipients such as binding agents, fillers, lubricants, disintegrants, or wetting agents. The tablets may be coated according to methods well  
10 known in the art, e.g., with enteric coatings.

Oral liquid preparations may be in the form of, for example, aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups or elixirs, or may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents,  
15 emulsifying agents, non-aqueous vehicles (which may include edible oils), or one or more preservative.

The compounds may also be formulated for parenteral administration (e.g., by injection, for example, bolus injection or continuous infusion) and may be presented in unit dose form in ampules, pre-filled syringes, small bolus infusion containers or in  
20 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, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form, obtained by aseptic isolation of sterile solid or by lyophilization from solution, for constitution with a  
25 suitable vehicle, e.g., sterile, pyrogen-free water, before use.

For topical administration to the epidermis, the compounds may be formulated as ointments, creams or lotions, or as the active ingredient of a transdermal patch. Suitable transdermal delivery systems are disclosed, for example, in Fisher et al. (U.S. Patent (No. 4,788,063, incorporated herein by reference) or Bawa et al. (U.S. Patent  
30 No. 4,931,279, 4,668,506 and 4,713,224; all incorporated herein by reference). Ointments and creams may, for example, be formulated with an aqueous or oily base with the addition of suitable thickening and/or gelling agents. Lotions may be

WO 03/016267

PCT/US02/26476

formulated with an aqueous or oily base and will in general also contain one or more emulsifying agents, stabilizing agents, dispersing agents, suspending agents, thickening agents, or coloring agents. The active ingredient may also be delivered via iontophoresis, e.g., as disclosed in U.S. Patent Nos. 4,140,122, 4383,529, or 4,051,842; incorporated herein by reference.

Compositions suitable for topical administration in the mouth include unit dosage forms such as lozenges comprising active ingredient in a flavored base, usually sucrose and acacia or tragacanth; pastilles comprising the active ingredient in an inert base such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia; mucoadherent gels, and mouthwashes comprising the active ingredient in a suitable liquid carrier.

When desired, the above-described compositions may be adapted to provide sustained release of the active ingredient employed, e.g., by combination thereof with certain hydrophilic polymer matrices, e.g., comprising natural gels, synthetic polymer gels or mixtures thereof.

The pharmaceutical compositions according to the invention may also contain other adjuvants such as flavorings, coloring, antimicrobial agents, or preservatives.

It will be further appreciated that the amount of the compound, or an active salt or derivative thereof, required for use in treatment will vary not only with the particular salt selected but also with the route of administration, the nature of the condition being treated and the age and condition of the patient and will be ultimately at the discretion of the attendant physician or clinician.

In general, one of skill in the art understands how to extrapolate in vivo data obtained in a model organism, such as mouse, rat and the like, to another mammal, such as a human. These extrapolations are not simply based on the weights of the two organisms, but rather incorporate differences in metabolism, differences in pharmacological delivery, and administrative routes. Based on these types of considerations, a suitable dose will, in alternative embodiments, typically be in the range of from about 0.5 to about 100 mg/kg/day, from about 1 to about 75 mg/kg of body weight per day, from about 3 to about 50 mg per kilogram body weight of the recipient per day, or in the range of 6 to 90 mg/kg/day, or typically in the range of 15 to 60 mg/kg/day.



WO 03/016267

PCT/US02/26476

The compound is conveniently administered in unit dosage form; for example, in alternative embodiments, containing typically 0.5 to 1000 mg, 5 to 750 mg, most conveniently, or 10 to 500 mg of active ingredient per unit dosage form.

One skilled in the art will recognize that dosage and dosage forms outside these  
5 typical ranges can be tested and, where appropriate, be used in the methods of this invention.

In separate embodiments, the active ingredient may be administered to achieve peak plasma concentrations of the active compound of from typically about 0.5 to about 75  $\mu$ M, about 1 to 50  $\mu$ M, or about 2 to about 30  $\mu$ M. This may be achieved, for  
10 example, by the intravenous injection of a 0.05 to 5% solution of the active ingredient, optionally in saline, or orally administered as a bolus containing about 0.5-500 mg of the active ingredient. Desirable blood levels may be maintained by continuous infusion to provide about 0.01-5.0 mg/kg/hr or by intermittent infusions containing about 0.4-15 mg/kg of the active ingredients.

The desired dose may conveniently be presented in a single dose or as divided doses administered at appropriate intervals, for example, as two, three, four or more sub-doses per day. The sub-dose itself may be further divided, e.g., into a number of discrete loosely spaced administrations; such as multiple inhalations from an insufflator or by application of a plurality of drops into the eye.

While the invention has been described in connection with specific  
20 embodiments thereof, it will be understood that it is capable of further modifications and this application is intended to cover any variations, uses, or adaptations of the invention following, in general, the principles of the invention and including such departures from the present disclosure as come within known or customary practice  
25 within the art to which the invention pertains and as may be applied to the essential features hereinbefore set forth, and as follows in the scope of the appended claims.

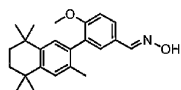
The following examples are given to illustrate the invention and are not intended to be inclusive in any manner:

#### 30 EXAMPLES

**Example 1:** 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxybenzaldehyde oxime, also referred to Compound 1 herein:

WO 03/016267

PCT/US02/26476



To a solution of 4-methoxy-3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)benzaldehyde (0.300 g, 0.89 mmol, 1 eq) in ethanol (10 mL) was added hydroxylamine hydrochloride (0.065 g, 0.89 mmol, 1 eq) and pyridine (0.300 mL, approximately 5 eq). The resulting solution was heated to reflux for 2 hours. The solution was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure and the residue was chromatographed on silica gel (9:1, hexane: EtOAc) to give 0.180 g (57% yield) of 3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxybenzaldehyde oxime; mp 152°C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ [1.27 (s), 1.32 (s), 12 H], 1.69 (s, 4 H), 2.09 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.56 (q, J = 8.3 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H).

The intermediate 4-methoxy-3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)benzaldehyde was prepared as follows:

a. (3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) boronic acid.

The (3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) boronic acid, was prepared in an analogous manner as reported by Dawson et al. (*J. Med. Chem.* 1995, 38, 3368-3383).

b. 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-4-methoxybenzaldehyde.

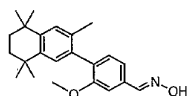
A mixture of 3-bromo-4-methoxybenzaldehyde (19.0 g, 88.4 mmol), (3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) boronic acid (23.8 g, 97.2 mmol) and potassium carbonate (48.8 g, 353.6 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (500 mL) and water (40 mL) was degassed with argon for 60 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (5.0 g, 4.3 mmol) was added and the mixture heated at reflux under argon for 16 hours. The solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (200 mL) and washed successively with water (100 mL) and brine (100 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (eluent: ethyl acetate/ hexane, 1:9) to give 26.8 g of 3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-4-methoxy-benzaldehyde

WO 03/016267

PCT/US02/26476

(90%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (s, 6 H); 1.32 (s, 6 H); 1.70 (s, 4 H); 2.08 (s, 3 H); 3.89 (s, 3 H); 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1 H); 7.09 (s, 1 H); 7.16 (s, 1 H); 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1 H); 7.88 (dd, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz, J<sub>2</sub> = 8.5 Hz, 1 H), 9.91 (s, 1 H).

- 5 **Example 2:** 4-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-3-methoxybenzaldehyde.



may be prepared in a similar manner to Example 1 using 3-methoxy-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)benzaldehyde.

- 10 The intermediate 3-methoxy-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)benzaldehyde was prepared as follows:

a. To a solution of vanillin (1.0 g, 6.57 mmol) in dichloromethane (50 mL) was added pyridine (0.6 mL, 7.76 mmol) and the solution cooled to 0°C. Triflic anhydride (1.3 mL, 7.76 mmol) was added slowly and the reaction mixture warmed slowly to room temperature and stirred overnight at room temperature. The solution was washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified on silica gel (eluent: ethyl acetate/hexane, 1:9) to give 1.38 g of 3-methoxy-4-trifluoromethanesulfonyl benzaldehyde (yield 74%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 4.00 (s, 3 H); 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1 H); 7.50 (dd, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz, J<sub>2</sub> = 8.0 Hz, 1 H); 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1 H); 9.98 (s, 1H).

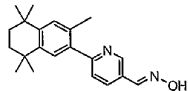
b. A mixture of 3-methoxy-4-trifluoromethanesulfonyl benzaldehyde (0.50 g, 1.76 mmol), (3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) boronic acid (0.43 g, 1.76 mmol) and potassium carbonate (0.97 g, 7.04 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (15 mL) and water (1 mL) was degassed with argon for 30 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.20 g, 0.17 mmol) was added and the mixture heated at reflux under argon for 5 hours. The solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (Biotage, eluent: 0-30% ethyl acetate in hexane) to give

WO 03/016267

PCT/US02/26476

0.40 g of 4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-3-methoxybenzaldehyde (67 %). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (s, 6 H), 1.32 (s, 6 H), 1.70 (s, 4 H), 2.09 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 7.09 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1 H); 7.47 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 10.02 (s, 1 H).

**Example 3:** 2-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-5-pyridinecarboxyaldehyde oxime;



may be prepared in a similar manner to Example 1 using 2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)pyridine-5-carboxaldehyde.

The intermediate 2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)pyridine-5-carboxaldehyde was prepared as follows:

a. 2-Bromo-pyridine-5-carboxaldehyde.

To a suspension of 2,5-dibromopyridine (10.28 g, 0.043 mol) in dry ether (150 mL) cooled to -78°C under argon was added dropwise a solution of *n*-BuLi (17.4 mL, 0.043 mol, 2.5 M in hexanes) while maintaining an internal reaction temperature below -78°C. The resulting dark red suspension was stirred for 30 min. and a solution of DMF (4.0 mL, 0.0521 mol) in 5 mL dry ether was added dropwise. After 45 min. the bath was removed and the mixture was allowed to warm to RT. The mixture was cooled to 0°C and 1 N HCl was added and stirred for 15 min. The resulting layers were separated and the aqueous layer washed with ether (twice) and combined with the original organics. The organics were washed with water, brine and dried (MgSO<sub>4</sub>). The mixture was filtered and evaporated to give a solid that was purified by column chromatography (silica gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the product as a white solid, 5.23 g (64.8% yield). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J<sub>1</sub> = 8.0 Hz, J<sub>2</sub> = 2.0 Hz, 1 H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 10.10 (s, 1 H).

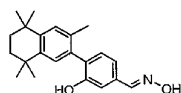
b. 2-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)pyridine-5-carboxaldehyde.

WO 03/016267

PCT/US02/26476

A mixture of 2-Bromo-pyridine-5-carboxaldehyde (0.50 g, 2.69 mmol), (3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) boronic acid (0.795 g, 3.23 mmol) and potassium carbonate (0.745 g, 5.38 mmol) in toluene (5 mL), EtOH (1 mL) and water (0.75 mL) was degassed with argon for 30 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.062 g, 0.054 mmol) was added and the mixture heated at reflux under argon until complete consumption of starting material. The solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (Biotage, eluent: 10% ethyl acetate in hexane) to give 0.744 g of 2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)pyridine-5-carboxaldehyde (93 %).

**Example 4:** 4-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-3-hydroxybenzaldehyde oxime;



may be prepared in a similar manner to Example 1 using 3-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)benzaldehyde.

The intermediate 3-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)benzaldehyde was prepared as follows:

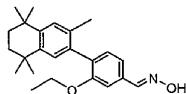
a. To a solution of 3-methoxy-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)benzaldehyde (2.0 g, 5.94 mmol, prepared as described in Example 1) in dichloromethane (60 mL) cooled to  $-78^{\circ}\text{C}$  was added  $\text{BBr}_3$  (1.12 mL) under argon. The solution was slowly warmed to RT and poured into iced-water. The mixture was extracted with EtOAc, washed with water and brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and evaporated to give the crude product. The crude product was taken up into DMF (15 mL) and NaOAc (2.5 g) and the solution was heated to reflux and the temperature maintained overnight. The solution was cooled to RT, diluted with EtOAc and washed successively with water and brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and evaporated. The residue was purified on silica gel (eluent: ethyl acetate/ hexane, 1:9) to give 1.19 g

WO 03/016267

PCT/US02/26476

of 3-hydroxy-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)benzaldehyde (yield 62%).

**Example 5:** 4-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-3-ethoxybenzaldehyde oxime;



may be prepared in a similar manner to Example 1 using 3-ethoxy-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)benzaldehyde.

The intermediate 3-ethoxy-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)benzaldehyde was prepared in a similar manner as described in Example 2:

a. 3-Ethoxy-4-trifluoromethanesulfonyl benzaldehyde.

To a solution of 4-hydroxy-3-ethoxybenzaldehyde (5.0 g, 30.09 mmol) in dichloromethane (100 mL) was added pyridine (2.92 mL, 36.11 mmol) and the solution cooled to 0°C. Triflic anhydride (6.01 mL, 36.11 mmol) was added slowly and the reaction mixture warmed slowly to room temperature and stirred overnight. The mixture was washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified on silica gel (eluent: ethyl acetate/ hexane, 5:95) to give 4.89 g of 3-ethoxy-4-trifluoromethanesulfonyl benzaldehyde (yield 58%).

b. 3-ethoxy-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)benzaldehyde.

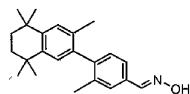
A mixture of 3-methoxy-4-trifluoromethanesulfonyl benzaldehyde (0.51 g, 1.81 mmol), (3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) boronic acid (0.534 g, 2.17 mmol) and potassium carbonate (0.50 g, 3.62 mmol) in toluene (5 mL), EtOH (1 mL) and water (0.75 mL) was degassed with argon for 30 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.042 g, 0.036 mmol) was added and the mixture heated at reflux under argon overnight. The solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed successively with water and brine, dried over anhydrous

WO 03/016267

PCT/US02/26476

magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (Biotage, eluent: 10% ethyl acetate in hexane) to give 0.40 g of 4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-3-ethoxybenzaldehyde (67 %).

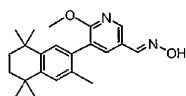
- 5 **Example 6:** 4-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-3-methylbenzaldehyde oxime;



may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using the intermediate 3-methyl-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl) benzaldehyde.

- 10 The intermediate 3-methyl-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)benzaldehyde was prepared in a similar manner as described in Example 2 utilizing 4-hydroxy-3-methylbenzaldehyde; step a) 3-methyl-4-trifluoromethanesulfonyl benzaldehyde (yield 47%) and step b) 3-methyl-4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)benzaldehyde (yield 83%).

- 15 **Example 7:** 5-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-6-methoxy-3-pyridinecarboxaldehyde oxime;



may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using 2-methoxy-3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)pyridine-5-carboxaldehyde.

- 20 The intermediate 2-methoxy-3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)pyridine-5-carboxaldehyde was prepared as follows:

a. 5-Bromo-2-methoxy-pyridine.

- To a suspension of 2-methoxypyridine (10.00 g, 0.09 mol) and sodium acetate (8.27 g, 0.10 mmol) in 30 mL of glacial acetic acid was added a solution of bromine in 20 mL glacial acetic acid while maintaining the reaction temperature below 50°C.
- 25

WO 03/016267

PCT/US02/26476

After 3 hours, 100 mL of H<sub>2</sub>O was added and the resulting solution neutralized with cold 2.5 M NaOH. The suspension was extracted with ether (2 x 200 mL), the combined organics were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated. The crude material was purified on silica gel (eluent: hexane to hexane:ethyl acetate 97:3) and distilled (34–36.5°C/0.05 mm Hg) to give 8.84 g (51.3%) of 5-bromo-2-methoxy-pyridine as a clear colorless liquid.

b. 2-methoxy-pyridine-5-carboxaldehyde.

To a solution of 5-bromo-2-methoxy-pyridine (8.50 g, 45.2 mmol) in 100 mL dry ether under argon at -64°C was added 1.6 M *n*-BuLi in hexanes. The resulting mixture was stirred at -64°C for 40 minutes and allowed to warm to -35°C. To the resulting suspension was added 7.0 mL of dry DMF over 10 minutes. After 15 minutes, the mixture was allowed to warm to 0°C and 75 mL of 5% NH<sub>4</sub>Cl was added. The resulting mixture was separated and the aqueous layer extracted with EtOAc (3 x 75 mL). The organics were combined, dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and evaporated under vacuum to give 2-methoxy-pyridine-5-carboxaldehyde as a tannish solid (recrystallized from hexane), 3.76 g (60.6%); m.p. 48.5–50°C.

c. 2-methoxy-3-bromo-pyridine-5-carboxaldehyde.

To a suspension of 2-methoxypyridine-5-carboxaldehyde (3.50 g, 25.5 mmol) and sodium acetate (2.30 g, 28.1 mmol) in 15 mL of glacial acetic acid was added a solution of bromine (1.45 mL, 28.1 mmol) in 20 mL glacial acetic acid and the resulting mixture heated to 100°C for 18 hours under argon. The mixture was cooled, diluted with water (50 mL) and neutralized with 2.0 M NaOH. The resulting mixture was extracted with ether (4 x 200 mL), the combined organics dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and evaporated. The crude material was purified on silica gel [gradient, hexane:ethyl acetate (99:1) to hexane:ethyl acetate (92:8)] to give 2-methoxy-3-bromo-pyridine-5-carboxaldehyde as a white solid, 0.97 g (17.6%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.11 (s, 3 H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.92 (s, 1 H).

d. 2-Methoxy-3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)pyridine-5-carboxaldehyde.

A mixture of 2-methoxy-3-bromo-pyridine-5-carboxaldehyde (319 mg, 1.48 mmol), (3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) boronic acid (545 mg, 2.22 mmol), potassium carbonate (817 mg, 5.91 mmol) and water (2 mL) in



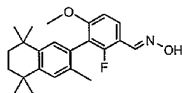
WO 03/016267

PCT/US02/26476

anhydrous 1,2-dimethoxyethane (30 mL) was degassed with argon for 15 minutes prior to the addition of tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (342 mg, 0.30 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 15 hours, allowed to cool to room temperature and extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The organic extracts were successively washed with water (100 mL), a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL), a saturated aqueous solution of  $\text{NaCl}$  (100 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. Removal of the solvent under reduced pressure gave an oil which was purified by column chromatography, using a Biotage 12M cartridge, eluting with 5% ethyl acetate/95% hexane. The title compound was isolated in quantitative yield.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.24 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H), 1.70 (s, 4 H), 2.09 (s, 3 H), 4.09 (s, 3 H), 7.07 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.94 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 8.64 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 10.01 (s, 1 H).

**Example 8:** 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-2-fluoro-4-methoxybenzaldehyde oxime;



may be prepared in a similar manner as described in Example 1 in a 57% yield using 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-2-fluoro-4-methoxybenzaldehyde.

The intermediate 3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-2-fluoro-4-methoxybenzaldehyde was prepared as follows:

a. 2-Fluoro-3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde.

To a heated solution (80°C) of hexamethylenetetramine (2.8 g, 20 mmol) in trifluoroacetic acid (10 mL) was added dropwise over a 50 minutes period 2-fluoro-6-methoxyphenol (1.42 g, 10 mmol) in trifluoroacetic acid (10 mL). The mixture was heated for an additional 1 hour, concentrated and water (50 ml) was added. The solution was stirred for 10 minutes and solid potassium carbonate was added until the solution was neutral. The solid that formed was collected to afford 1.1 g of 2-fluoro-3-

WO 03/016267

PCT/US02/26476

hydroxy-4-methoxybenzaldehyde (65%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.90 (s, 3 H); 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1 H); 7.31 (t, J = 8.5 Hz, 1 H); 9.66 (br, 1 H); 10.02 (s, 1 H).

b. 2-Fluoro-4-methoxy-3-trifluoromethanesulfonyl benzaldehyde.

To a solution of 2-fluoro-3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde (1.1 g, 6.47 mmol) in dichloromethane (50 mL) was added pyridine (0.6 mL, 7.76 mmol) and the solution cooled to 0°C. Triflic anhydride (1.3 mL, 7.76 mmol) was added slowly and the reaction mixture warmed slowly to room temperature and stirred overnight at room temperature. The solution was washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was chromatographed and silica gel (eluent: ethyl acetate/ hexane, 1:4) to give 1.21 g of 2-fluoro-4-methoxy-3-trifluoromethanesulfonyl benzaldehyde (62%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 4.03 (s, 3 H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J<sub>1</sub> = 8.0 Hz, J<sub>2</sub> = 9.0 Hz, 1 H), 10.20 (s, 1 H).

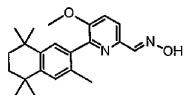
c. 2-Fluoro-4-methoxy-3-trifluoromethanesulfonyl benzaldehyde.

A mixture of 2-fluoro-4-methoxy-3-trifluoromethanesulfonyl benzaldehyde (1.21 g, 4.01 mmol), (3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) boronic acid (1.08 g, 4.41 mmol) and potassium carbonate (2.22 g, 16.04 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (30 mL) and water (2 mL) was degassed with argon for 30 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.23 g, 0.2 mmol) was added and the mixture heated at reflux under argon for 16 hours. The solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (Biotage, eluent: ethyl acetate/ hexane, 0.5:8.5) to give 0.87 g of 4-methoxy-2-fluoro-3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) benzaldehyde (62%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (s, 6 H), 1.32 (s, 6 H), 1.69 (s, 4 H), 2.07 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.90 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 10.25 (s, 1 H).

**Example 9:** 6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-5-methoxy-2-pyridinecarboxaldehyde oxime;

WO 03/016267

PCT/US02/26476



may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using 6-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carboxaldehyde.

The intermediate 6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carboxaldehyde was prepared as follows:

a. 2-Bromo-3-hydroxy-6-methyl-pyridine.

To a solution of 5-hydroxy-2-methylpyridine (8.80 g, 80.6 mmol) in 125 mL of pyridine was added a solution of bromine (14.18 g, 88.7 mmol) in 50 mL pyridine dropwise. The temperature of the reaction mixture rose to 40°C upon completion of addition. After 1 hour the pyridine was removed under vacuum and the resulting solid was suspended into water (200 mL) and stirred overnight. The solid was collected and dried to give the desired product as a brownish solid (8.05 g, 53.1% yield). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.21 (s, 3 H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.36 (brs, 1 H).

b. 2-Bromo-3-methoxy-6-methyl-pyridine.

A stirred mixture of 2-bromo-3-hydroxy-6-methyl-pyridine (7.89 g, 42.0 mmol), potassium carbonate (11.60 g, 83.9 mmol) and iodomethane (8.93 g, 62.9 mmol, 3.92 mL) in acetone (100 mL) was heated under reflux overnight. The mixture was filtered, evaporated and purified on silica gel (hexane:ethyl acetate, 95:5 to 9:1) to give the desired product as a white solid (7.49 g, 88.3%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.46 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 7.04 (s, 2 H).

c. 5-Methoxy-6-bromo-pyridine-2-carboxaldehyde.

A stirred mixture of 2-bromo-3-methoxy-6-methyl-pyridine (2.00 g, 9.9 mmol), Cu(II) sulfate pentahydrate (2.47 g, 9.9 mmol), and potassium peroxydisulfate (8.03 g, 29.7 mmol) in 80 mL of acetonitrile/H<sub>2</sub>O (1:1) was heated under reflux. After 1 hour, the dark green mixture was cooled to room temperature and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added. The layers were separated and the aqueous layer further extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organics were combined, dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and evaporated. The resulting crude

WO 03/016267

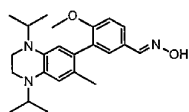
PCT/US02/26476

product was purified on silica gel [Biotage, hexane:ethyl acetate (4:1)] to give a white solid (0.51 g, 24% yield).

d. 6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carboxaldehyde.

- 5 A mixture of 6-bromo-5-methoxypyridine-2-carboxaldehyde (512 mg, 2.37 mmol), (3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) boronic acid (700 mg, 2.84 mmol) and potassium carbonate (1.31 g, 9.5 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (22 mL) and water (2 mL) was degassed with argon. Tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (550 mg, 0.48 mmol) was added and the mixture heated under reflux  
10 under argon for 24 hours. The solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (Biotage hexane:EtOAc 9:1) to give 603 mg (75% yield) of 6-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carboxaldehyde.  
15 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29 (s, 6 H), 1.31 (s, 6 H), 1.70 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 7.20 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 10.04 (s, 1 H).

- Example 10:** 3-(1,4-Diisopropyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinoxaliny)-4-methoxybenzaldehyde oxime;  
20



may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using 3-(1,4-diisopropyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinoxaliny)-4-methoxybenzaldehyde.

- 25 The intermediate 3-(1,4-diisopropyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinoxaliny)-4-methoxybenzaldehyde was prepared as follows:

a. 6-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline.

To a solution of 6-methylquinoxaline (2 g, 13.87 mmol) and nickel (II) chloride hexahydrate (6.6 g, 27.74 mmol) in anhydrous methanol (70 mL) was added in

WO 03/016267

PCT/US02/26476

portions, sodium borohydride (10.5 g, 277.43 mmol) while maintaining the temperature between 0°C and 5°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 20 minutes and at room temperature for 4 hours. Removal of the solvent under reduced pressure was ensued by acidification of the residue with 2N HCl (600 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 hours and filtered. The green filtrate was made basic (pH 10-11) using concentrated NH<sub>4</sub>OH (150 mL) and extracted with diethylether (3 x 200 mL). The ethereal extracts were successively washed with water (2 x 300 mL), a saturated aqueous solution of NaCl (150 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent under reduced pressure gave 6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline as a solid (880 mg, 43%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 2.17 (s, 3 H), 3.39-3.40 (m, 4 H), 6.41-6.33 (m, 3 H).

b. 1,4-diisopropyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline.

A mixture of 6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline (851 mg, 5.75 mmol), potassium carbonate (3.18 g, 23 mmol) and 2-iodopropane (4.6 mL, 46 mmol) in dry dimethylformamide (10 mL) was heated under reflux for 19 hours, allowed to cool to room temperature prior to the addition of water (100 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 75 mL). The organic extracts were successively washed with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (100 mL), a saturated aqueous solution of NaCl (100 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent under reduced pressure gave a dark orange oil which was purified by column chromatography, using a Biotage 40S cartridge, eluting with 5% ethyl acetate / 95% hexane, to give 1,4-diisopropyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline as a solid (870 mg, 66%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19-1.16 (m, 12 H), 2.24 (s, 3 H), 3.16-3.14 (m, 2 H), 3.23-3.21 (m, 2 H), 4.02 (quintet, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.08 (quintet, J = 6.5 Hz, 1 H), 6.44 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1 H).

c. 7-Bromo-1,4-diisopropyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline.

A mixture of 1,4-diisopropyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline (516 mg, 2.22 mmol) and tetrabutylammonium tribromide (1.18 g, 2.45 mmol) in anhydrous dichloromethane (20 mL) was stirred at room temperature for 4 hours. The solution was washed successively with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (150 mL), water (150 mL), a saturated aqueous solution of NaCl (150 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent under reduced pressure gave a solid which was

WO 03/016267

PCT/US02/26476

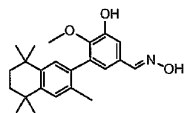
purified by column chromatography, using a Biotage 40S cartridge, eluting with 5% ethyl acetate / 95% hexane, to give 7-bromo-1,4-diisopropyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline as a white solid (480 mg, 70%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.16-1.15 (m, 12 H), 2.25 (s, 3 H), 3.16 (s, 4 H), 3.95 (quintet, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.00 (quintet, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H).  
d. 3-(1,4-Diisopropyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolaliny)-4-methoxybenzaldehyde.

A mixture of 7-bromo-1,4-diisopropyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline (469 mg, 1.51 mmol), 2-methoxy-5-formylphenylboronic acid (407 mg, 2.26 mmol), potassium carbonate (834 mg, 6.03 mmol) and water (2.5 mL) in anhydrous 1,2-dimethoxyethane (30 mL) was degassed with argon for 15 minutes prior to the addition of tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (349 mg, 0.30 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 8.5 hours, allowed to cool to room temperature and extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The organic extracts were successively washed with water (100 mL), saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (100 mL), saturated aqueous NaCl (100 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent under reduced pressure gave an oil which was purified by column chromatography, using a Biotage 40S cartridge, eluting with 10% ethyl acetate / 90% hexane. The title compound was isolated as bright yellow solid (315 mg, 57%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 2.01 (s, 3 H), 3.19-3.17 (m, 2 H), 3.27-3.25 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.99 (quintet, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.11 (quintet, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.90 (s, 1 H).

**Example 11:** 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxy-6-hydroxybenzaldehyde oxime;



WO 03/016267

PCT/US02/26476

may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using 3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxy-6-hydroxybenzaldehyde.

The intermediate 3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxy-6-hydroxybenzaldehyde was prepared as follows:

5 a. 3-Bromo-6-hydroxy-4-methoxy-benzaldehyde.

A mixture of 2-hydroxy-4-methoxy-benzaldehyde (3.04 g, 20 mmol) and tetrabutylammonium tribromide (6.40 g, 20 mmol) in anhydrous dichloromethane (200 mL) was stirred at room temperature for 24 hours. The solution was washed successively with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (150 mL), water (150 mL),  
10 a saturated aqueous solution of NaCl (150 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent under reduced pressure gave a solid which was purified by column chromatography, using a Biotage 40M cartridge, eluting with 5% ethyl acetate / 95% hexane to give 3-bromo-6-hydroxy-4-methoxy-benzaldehyde as a white solid (3.50 g, 76%).

15 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 3.94 (s, 3 H), 6.47 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H), 11.43 (s, 1 H).

b. 3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxy-6-hydroxybenzaldehyde.

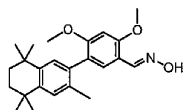
A mixture of 3-bromo-6-hydroxy-4-methoxy-benzaldehyde (2 g, 8.66 mmol),  
20 (3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) boronic acid (3.18 g, 12.99 mmol), potassium carbonate (4.79 g, 34.63 mmol) and water (4 mL) in anhydrous 1,2-dimethoxyethane (140 mL) was degassed with argon for 15 minutes prior to the addition of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (2.0 g, 1.73 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 15 hours, allowed to cool to room temperature and  
25 extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The organic extracts were successively washed with water (100 mL), a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (100 mL), a saturated aqueous solution of NaCl (100 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent under reduced pressure gave an oil which was purified by column chromatography, using a Biotage 40M cartridge, eluting with 5% ethyl acetate / 95%  
30 hexane, to give 3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxy-6-hydroxybenzaldehyde as a white solid (2.2 g, 73%).

WO 03/016267

PCT/US02/26476

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.28 (s, 6 H), 1.33 (s, 6 H), 1.70 (s, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 6.51 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 9.73 (s, 1 H), 11.53 (s, 1 H).

- 5 **Example 12:** 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4,6-dimethoxybenzaldehyde oxime;



may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using 3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4,6-dimethoxybenzaldehyde.

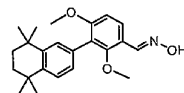
- 10 The intermediate 3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4,6-dimethoxybenzaldehyde was prepared as follows:

To a solution of 3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxy-6-hydroxybenzaldehyde (1.04 g, 2.95 mmol) in acetone (20 mL) was added dimethylsulfate (0.37 mL, 3.84 mmol) and potassium carbonate (490 mg, 3.55 mmol).

- 15 The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 hours and extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The organic extracts were successively washed with water (100 mL) and a saturated aqueous solution of NaCl (100 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. Removal of the solvent under reduced pressure gave 3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4,6-dimethoxybenzaldehyde (1.05 g, 97%).

- 20 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (s, 6 H), 1.31 (s, 6 H), 1.69 (s, 4 H), 2.06 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 6.50 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 10.35 (s, 1 H).

- 25 **Example 13:** 3-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-2,4-dimethoxybenzaldehyde oxime;





WO 03/016267

PCT/US02/26476

may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using 3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthyl-2-yl)-2,4-dimethoxy-benzaldehyde.

The intermediate 3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-2,4-dimethoxy-benzaldehyde was prepared as follows:

a. 6-(2,6-Dimethoxyphenyl)-1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthylene.

A mixture of 2,6-dimethoxy-phenylboronic acid (1.0 g, 5.48 mmol), 6-bromo-1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (0.73 g, 2.74 mmol) and potassium carbonate (1.50 g, 10.96 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (20 mL) and water (1.0 mL) was degassed with argon for 15 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.60 g, 0.54 mmol) was added and the mixture heated at reflux under argon for 5 hours. The solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (eluent: ethyl acetate/hexane, 1:9) to give 0.92 g of 6-(2,6-Dimethoxyphenyl)-1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthylene.

b. 6-(5-Bromo-2,6-dimethoxyphenyl)-1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthylene.

To a solution of 6-(2,6-dimethoxyphenyl)-1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthylene (340 mg, 1.05 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added pyridinium tribromide (335 mg, 1.05 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. The solution was diluted with ethyl acetate and washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified on silica gel (eluent: ethyl acetate/hexane, 0.5:9.5) to give 0.24 g (57%) of 6-(5-bromo-2,6-dimethoxyphenyl)-1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthylene. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.28 (s, 6 H); 1.31 (s, 6 H); 1.70 (s, 4 H); 3.35 (s, 3 H); 3.73 (s, 3 H); 7.14 (dd, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 8.5 Hz, 1 H); 7.15 (dd, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz, J<sub>2</sub> = 8.5 Hz, 1H); 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.95 (br, 1 H).

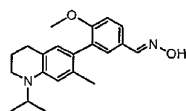
WO 03/016267

PCT/US02/26476

c. 3-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-2,4-dimethoxybenzaldehyde.

To a solution of 6-(5-bromo-2,6-dimethoxyphenyl)-1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (0.24 g, 0.55 mmol) in anhydrous THF (6 mL) was added at -78°C under argon n-BuLi (1.6 M in hexane, 0.7 mL, 1.1 mmol). The solution was stirred for 5 minutes at -78°C and N,N-dimethylformamide (0.13 mL, 1.65 mmol) was added. The reaction mixture was stirred 2 hours at -78°C then quenched with aqueous ammonium chloride and brought to room temperature. The solution was diluted with ethyl acetate and washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was chromatographed and silica gel (eluent: ethyl acetate/hexane, 1:9) to give 0.14 g (72%) of 3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-2,4-dimethoxybenzaldehyde. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29 (s, 6 H); 1.32 (s, 6 H); 1.72 (s, 4 H); 3.37 (s, 3 H); 3.83 (s, 3 H); 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 1 H); 7.14 (dd, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz, J<sub>2</sub> = 8.5 Hz, 1 H); 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1 H); 7.36 (s, 1 H); 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1 H); 10.29 (s, 1 H).

**Example 14:** 3-(1-Isopropyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny)-4-methoxybenzaldehyde oxime;



may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using 3-(1-Isopropyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny)-4-methoxybenzaldehyde.

The intermediate 3-(1-Isopropyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny)-4-methoxybenzaldehyde was prepared as follows:

a. 1-Isopropyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-bromoquinoline.

To a cooled solution of 7-methyl quinoline (5.00 g, 35 mmol) and nickel (II) chloride hexahydrate (1.40 g, 6 mmol) in methanol (130 mL) was added sodium borohydride (5.50 g, 140 mmol) portionwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hour and then at room temperature for 3 hours. Hydrochloric acid (2N, 200 mL) was added to the black residue and the mixture stirred at room temperature until

WO 03/016267

PCT/US02/26476

disappearance of the black precipitate. The acidic solution was neutralized with concentrated ammonium hydroxide and extracted with ether. The organic layer was washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated to give 5.28 g of 7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (100%), used without further purification. A mixture of 7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (1.20 g, 8.2 mmol), potassium carbonate (2.3 g, 16.4 mmol) and isopropyl iodide (3.3 mL, 32.8 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 mL) was heated at 60°C with stirring for 24 hours. The solution was cooled to room temperature and washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated to give 1.28 g (82%) of 1-isopropyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline. To a solution of 1-isopropyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (1.04 g, 5.5 mmol) in dichloromethane was added tetrabutylammonium tribromide (2.65 g, 5.5 mmol) and the solution stirred at room temperature for 5 hours. The solution was washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was chromatographed and silica gel (ethyl acetate/ hexane, 1:9) to give 1.00 g of 6-bromo-1-isopropyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (67%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.10 (s, 3 H); 1.11 (s, 3 H); 1.81 (m, 2 H); 2.20 (s, 3 H); 2.64 (m, 2 H); 3.0.8 (m, 2 H); 3.5 (m, 1 H); 6.94 (s, 1 H); 6.54 (s, 1 H); 7.08 (s, 1 H).

b. 3-(1-isopropyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny)-4-methoxybenzaldehyde.

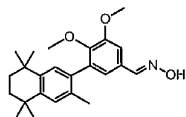
A mixture of 6-bromo-1-isopropyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (0.85 g, 3.16 mmol), 2-methoxy-5-formyl boronic acid (1.13 g, 6.31 mmol) and potassium carbonate (1.70 g, 12.64 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (30 mL) and water (1.5 mL) was degassed with argon for 15 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.80 g, 0.63 mmol) was added and the mixture heated at reflux under argon for 35 hours. The solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was chromatographed and silica gel (eluent; ethyl acetate/ hexane, 1:9) to give 0.81 g of 3-(1-isopropyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinoliny)-4-methoxybenzaldehyde (79%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.18 (s, 3 H); 1.20 (s, 3 H); 1.94 (m, 2 H); 2.06 (s, 3 H); 2.72 (m, 2 H); 3.18 (m, 2 H); 3.85 (s, 3

WO 03/016267

PCT/US02/26476

H); 4.16 (m, 1 H); 6.57 (s, 1 H); 6.78 (s, 1 H); 7.02 (d, 1 H); 7.69 (d, 1 H); 7.34 (s, 1 H); 7.84 (m, 1 H); 9.89 (s, 1 H).

**Example 15:** 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4,5-dimethoxybenzaldehyde oxime;

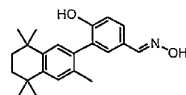


may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using 3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4,5-dimethoxybenzaldehyde prepared from 3-bromo-4,5-dimethoxybenzaldehyde.

The intermediate 3-bromo-4,5-dimethoxybenzaldehyde was prepared as follows:

To a solution of 5-bromovanillin (2.00 g, 8.65 mmol) in acetone (50 mL) was added potassium carbonate (1.4 g, 10.38 mmol) and dimethylsulfate (1 mL, 10.38 mmol). The solution was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and the organic layer was washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated to afford 1.88 g of 3-bromo-4,5-dimethoxybenzaldehyde (89%).

**Example 16:** 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-hydroxybenzaldehyde oxime;



may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using 4-hydroxy-3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)benzaldehyde.

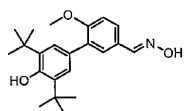
The intermediate 4-hydroxy-3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)benzaldehyde was prepared as follows:

WO 03/016267

PCT/US02/26476

To a solution of 4-methoxy-3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)benzaldehyde (0.30 g, 0.89 mmol) in anhydrous dichloromethane (10 ml) at  $-78^{\circ}\text{C}$  under argon was added boron tribromide (0.17 mL, 1.78 mmol). The solution was slowly warmed to room temperature and stirred for 24 hrs. The solution was carefully  
 5 poured onto ice water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was further washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (Biotage, eluent: ethyl acetate/ hexane, 1:9) to give 0.24 g of product (84%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (s, 6 H), 1.32 (s, 6H), 1.71 (s, 4 H), 2.10 (s, 3 H), 5.46 (s, 1 H), 7.11 (d,  $J$  = 8.3  
 10 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H); 7.26 (s, 1 H); 7.69 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H); 7.83 (dd,  $J_1$  = 6.8 Hz,  $J_2$  = 1.8 Hz, 1 H), 9.89 (s, 1 H).

**Example 17:** 3-(3,5-Di-*t*-butyl-4-hydroxyphenyl)-4-methoxybenzaldehyde oxime;



15 may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using 3-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxyphenyl)-4-methoxybenzaldehyde.

The intermediate 3-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxyphenyl)-4-methoxybenzaldehyde was prepared in a manner similar to the procedure described in Example 1 b using 4-bromo-2,6-di-*t*-butylphenol (0.50 g, 1.75 mmol), 2-methoxy-5-formylphenyl boronic  
 20 acid (0.315 g, 1.75 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.20 g, 0.175 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.95 g, 7.0 mmol), dimethoxyethane (15 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL); 367 mg, 61 % yield.

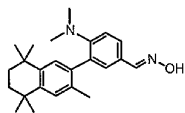
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (s, 18 H), 3.93 (s, 3 H), 5.30 (s, 1 H), 7.08 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 7.36 (s, 2 H), 7.80-7.85 (m, 2 H), 9.94 (s, 1 H).

25

**Example 18:** 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-dimethylaminobenzaldehyde;

WO 03/016267

PCT/US02/26476



may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using 4-dimethylamino-3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)benzaldehyde.

5 The intermediate 4-dimethylamino-3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)benzaldehyde was prepared as follows:

a. 3-Bromo-4-(dimethylamino)-benzaldehyde.

To a solution of 4-(dimethylamino)-benzaldehyde (10.0 g, 67.03 mmol) in dichloromethane (250 mL) was added pyridinium tribromide (21.4 g, 67.03 mmol).

10 The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solution was washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. Chromatography on silica gel (15% EtOAc in hexane) afforded 14.06 g of 3-bromo-4-(dimethylamino)-benzaldehyde (92%).

b. 4-Dimethylamino-3-(3,5,5,8,7-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) benzaldehyde.

To a solution of 3-bromo-4-(dimethylamino)-benzaldehyde (5 g, 21.92 mmol), (3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) boronic acid (6.5 g, 26.30 mmol) in a mixture of toluene (50 mL), ethanol (10 mL) and water (7.5 mL) was added potassium carbonate (6.0 g, 43.83 mmol). The solution was degassed with argon for 30

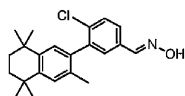
20 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.50 g, 0.438 mmol) was added and the mixture heated at reflux under argon overnight. The solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (8% ethyl acetate in hexane) to give 7.08 g of 4-dimethylamino-3-(3,5,5,8,7-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)

25 benzaldehyde (92 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; DMSO) δ 1.22 (s, 3H); 1.28 (s, 3H); 1.29 (s, 3H); 1.31 (s, 3H); 1.69 (s, 4H); 2.07 (s, 3H); 2.64 (s, 6H); 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.75 (dd, J<sub>1</sub> = 8.7 Hz, J<sub>2</sub> = 2.1 Hz, 1H); 9.80 (s, 1H).

WO 03/016267

PCT/US02/26476

**Example 19:** 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-chlorobenzaldehyde oxime;



5 may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using 4-chloro-3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)benzaldehyde.

The intermediate 4-chloro-3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)benzaldehyde was prepared as follows:

a. Ethyl 3-bromo-4-chlorobenzoate.

10 To a solution of 3-bromo-4-chlorobenzoic acid (3.00 g, 12.74 mmol) and cesium carbonate (6.23 g, 19.11 mmol) in acetonitrile (70 mL) was added iodoethane (5.1 mL, 63.7 mmol). The reaction mixture was heated at reflux overnight. After cooling to room temperature, the solution was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. Chromatography on silica gel (biotage, 5% EtOAc in hexane) afforded 3.5 g of ethyl 3-bromo-4-chlorobenzoate (97%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (t, 3H); 4.37 (q, 2H); 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.91 (dd, J<sub>1</sub> = 8.4 Hz, J<sub>2</sub> = 1.8 Hz, 1H); 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

b. 3-Bromo-4-chloro-benzyl alcohol.

20 To a solution of ethyl-3-bromo-4-chlorobenzoate (3.25 g, 12.34 mmol) in toluene (70 mL) was added, at -78°C under argon, diisobutylaluminum hydride (1.5M in toluene, 24 mL, 37.01 mmol). The reaction mixture was stirred at -78°C for 1 hr then methanol (9 mL) and water (18 mL) was added. The solution was warmed up to room temperature and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated to give 2.73 g of 3-bromo-4-chloro-benzyl alcohol.

c. 3-Bromo-4-chloro-benzaldehyde.

25 To a solution of 3-bromo-4-chlorobenzyl alcohol (2.73 g, 12.34 mmol) in dichloromethane (75 mL) was added, at room temperature, pyridinium chlorochromate

WO 03/016267

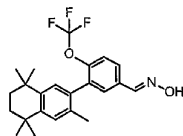
PCT/US02/26476

(2.66 g, 12.34 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr then filtered over celite. The solvent was removed under reduced pressure and the residue chromatographed on silica gel (10% ethyl acetate in hexane) to afford 2.52 g of 3-bromo-4-chloro-benzaldehyde (93% yield). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.78 (dd, J<sub>1</sub> = 8.4 Hz, J<sub>2</sub> = 2.1 Hz, 1H); 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

d. 4-chloro-3-(3,5,5,8,7-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) benzaldehyde.

To a solution of 3-bromo-4-chlorobenzaldehyde (2.5 g, 11.39 mmol), (3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) boronic acid (3.1 g, 12.53 mmol) in a mixture of toluene (25 mL), ethanol (5 mL) and water (4 mL) was added potassium carbonate (3.15 g, 22.78 mmol). The solution was degassed with argon for 30 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.26 g, 0.23 mmol) was added and the mixture heated at reflux under argon overnight. The solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (biotage: eluant: ethyl acetate/ hexane, 5:95) to give 3.0 g of 4-chloro-3-(3,5,5,8,7-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) benzaldehyde (77%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; DMSO) δ 1.18 (s, 3H); 1.20 (s, 3H); 1.24 (s, 3H); 1.26 (s, 3H); 1.36 (s, 4H); 1.98 (s, 3H); 7.04 (s, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 7.88 (dd, J<sub>1</sub> = 7.8 Hz, J<sub>2</sub> = 1.8 Hz, 1H); 9.99 (s, 1H).

**Example 20:** 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-trifluoromethoxybenzaldehyde oxime;



may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using 4-trifluoromethoxy-3-(3,5,5,8,7-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) benzaldehyde.



WO 03/016267

PCT/US02/26476

The intermediate 4-trifluoromethoxy-3-(3,5,5,8,7-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) benzaldehyde was prepared as follows:

a. 3-Bromo-4-trifluoromethoxybenzaldehyde.

To a solution of 4-trifluoromethoxybenzaldehyde (215 g, 1.13 mol) in a mixture of TFA (300 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL) and H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (150 mL) was added at room temperature N-bromosuccinimide (402 g, 2.26 mol) in equal portion over 7 hours. The reaction mixture was stirred for 4 days at room temperature, poured into ice-water and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed with water then treated with saturated NaHCO<sub>3</sub> (1.5 L) for 2 hrs. The layers were separated and the organic layer further washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated. The residue was triturated with hexane and filtered. After evaporation of the solvent, the residue was distilled to give 3-bromo-4-trifluoromethoxybenzaldehyde (190.2 g, 81%<sup>o</sup>C, 1.0 mm/Hg, 62%).

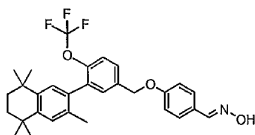
b. 4-Trifluoromethoxy-3-(3,5,5,8,7-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) benzaldehyde.

To a solution of 3-bromo-4-trifluoromethoxybenzaldehyde (10.0 g, 37.2 mmol), (3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) boronic acid (11 g, 44.68 mmol, 1.2 eq) in a mixture of toluene (100 mL), ethanol (20 mL) and water (15 mL) was added potassium carbonate (10.28 g, 74.4 mmol, 2 eq). The solution was degassed with argon for 40 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.86 g, 0.74 mmol, 0.02 eq) was added and the mixture heated at reflux under argon for 22 hours. The solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed successively with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (silica: 70-230 mesh, 60A, 400 g, eluant: ethyl acetate/ hexane, 5:95) to give 4-trifluoromethoxy-3-(3,5,5,8,7-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) benzaldehyde (11.1 g, 76 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (s, 6H); 1.32 (s, 6H); 1.70 (s, 4H); 2.08 (s, 3H); 7.06 (s, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.48 (dd, J<sub>1</sub> = 8.4 Hz, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 1H); 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 7.88 (dd, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz, J<sub>2</sub> = 8.5 Hz 1H), 9.91 (s, 1H).

**Example 21:** 4-[3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-trifluoromethoxy-benzyloxy] benzaldehyde oxime;

WO 03/016267

PCT/US02/26476



may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using 4-[3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-trifluoromethoxy-benzyloxy] benzaldehyde.

5 The intermediate 4-[3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-trifluoromethoxy-benzyloxy] benzaldehyde was prepared as follows:

a. 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-trifluoromethoxy benzyl alcohol.

To a solution of 4-trifluoromethoxy-3-(3,5,5,8,7-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) benzaldehyde (1.76 g, 4.51 mmol, see Example 20) in methanol at 0°C was added NaBH<sub>4</sub> (0.170 g, 4.51 mmol) portionwise. After 30 minutes, the reaction was quenched with 10% acetic acid and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organics were washed sequentially with NaHCO<sub>3</sub>, water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. After evaporation, the residue was purified on silica gel (9:1 to 7:3, hexane:ethyl acetate) to afford 0.400 g (22%) of 3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-trifluoromethoxy benzyl alcohol. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ [1.25 (s), 1.31 (s), 12 H], 1.70 (s, 4H); 2.08 (s, 3H); 4.73 (s, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 7.15 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 2 H), 7.38 (dd, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz, J<sub>2</sub> = 8.9 Hz 1H).

20 b. 4-[3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-trifluoromethoxy-benzyloxy] benzaldehyde.

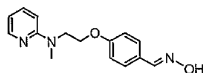
To a solution of 3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-trifluoromethoxy benzyl alcohol (0.400 g, 1 mmol) in DMF was added NaH (0.30 mg, 80% in mineral oil). After the evolution of hydrogen gas had stopped then 4-fluorobenzaldehyde (0.128 mL, 1.2 eq) was added and the mixture heat at 80°C for 4 hours. The solution was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate and washed successively with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated. The residue was purified on silica gel (hexane to 7:3 hexane:ethyl acetate) to afford 0.80 g

WO 03/016267

PCT/US02/26476

(16%) of 4-[3-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-trifluoromethoxy-benzyloxy] benzaldehyde. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ [1.25 (s), 1.31 (s), 12 H], 1.70 (s, 4H); 2.06 (s, 3H); 5.17 (s, 2 H), 7.08 (d, J<sub>1</sub> = 9.0 Hz, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.16 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 2 H), 7.44 (dd, J<sub>1</sub> = 3.0 Hz, J<sub>2</sub> = 8.5 Hz 1H), 9.90 (s, 1 H).

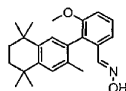
**Example 22:** 4-[2-(Methyl-pyridin-2-yl-amino)-ethoxy] benzaldehyde oxime;



may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using 4-[2-(methyl-pyridin-2-yl-amino)-ethoxy] benzaldehyde.

The intermediate 4-[2-(methyl-pyridin-2-yl-amino)-ethoxy] benzaldehyde was prepared as described by Cantello, et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1994**, 4, 1181-1184).

**Example 23:** 2-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-3-methoxybenzaldehyde oxime;



may be prepared in a similar manner as described in Example 1 using 3-methoxy-2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)benzaldehyde.

The intermediate 3-methoxy-2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)benzaldehyde was prepared as follows:

a. To a solution of *o*-vanillin (0.5 g, 3.28 mmol; i.e., 3-methoxy-2-hydroxybenzaldehyde) in dichloromethane (20 mL) was added pyridine (0.3 mL, 1.2 eq) and the solution cooled to 0°C. Triflic anhydride (0.65 mL, 1.2 eq) was added slowly and the resulting reaction mixture was allowed to warm slowly to room temperature and stirred for 3 hr. at room temperature. The solution was washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered

WO 03/016267

PCT/US02/26476

and evaporated. The residue was purified on silica gel (ethyl acetate/ hexane, 1:9) to give 0.437 g of 3-methoxy-2-trifluoromethanesulfonyl benzaldehyde (yield 47%). The product was used without further purification.

- b. A mixture of 3-methoxy-2-trifluoromethanesulfonyl benzaldehyde  
5 (0.430 g, 1.51 mmol), (3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) boronic acid (0.740 g, 3.00 mmol) and potassium carbonate (0.835 g) in 1,2-dimethoxyethane (20 mL) and water (1 mL) was degassed with argon for 15 minutes. To this mixture was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.35 g, 0.3 mmol) and the  
10 resulting mixture was heated at reflux under argon for 4 hours. The solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (ethyl acetate/ hexane, 1:9) to give 0.48 g of 3-methoxy-2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)benzaldehyde.

- 15 **Example 24:** Oral Administration of Compound 1 in the Treatment of Hypercholesterolemia in Sprague Dawley Rats Maintained on a High Cholesterol Atherogenic Diet

#### METHODS

##### Animals and Housing

- 20 Six week-old male Sprague Dawley rats (HSD, Harlan) were housed in a fixed 12-12- hr artificial light-dark cycle, and maintained on a high cholesterol, atherogenic diet *ad libitum* (# C13002, Research Diets, NJ).

Animals were maintained on this diet throughout the course of the study.

##### Dosage Groups and Treatment

- 25 Following six days of maintenance on the high cholesterol diet, the animals were bled from the tail vein (100-200  $\mu$ L of whole blood) and serum levels of total cholesterol were measured in duplicate (Infinity Cholesterol Kit; Sigma, St. Louis, MO). Based on these initial measures, animals were sorted into groups with approximately the same average serum cholesterol levels. Once sorted, the animals  
30 were housed three per cage and maintained on the high cholesterol diet *ad libitum*.

##### **Experiment I: (Compound 1)**

WO 03/016267

PCT/US02/26476

Treatment groups(*n*=6/group):

- 1) Lean Sprague Dawley control (sesame oil)
- 2) High cholesterol fed control (sesame oil)
- 3) Compound 1 in sesame oil (10mg/kg; once daily)

5 Drug is prepared by mixing Compound 1 in sesame oil, and administered to animals in a volume of 3ml/kg/dose. Drug is administered by oral gavage daily for five consecutive days.

#### Serum Measurements

To monitor the effect of Compound 1, animals were bled from the tail vein five  
10 days after commencement of oral treatment. Serum cholesterol levels were measured in duplicate. The blood is kept at room temperature to allow coagulation, after which the serum is separated and assayed for total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. As shown in Figure 1, Compound 1 significantly reduced total serum cholesterol compared to control animals maintained on the same atherogenic diet  
15 (ANOVA, Fisher's Least significant difference test,  $p \leq 0.01$ ). Similarly, compound 1 reduced LDL cholesterol levels (Figure 2) compared to controls (ANOVA, Fisher's Least significant difference test,  $p \leq 0.01$ ).

20 **Example 25:** Oral Administration of Compound 1 in the Treatment of obese, glucose intolerant Zucker Fatty Rats (*fa/fa*).

### **METHODS**

#### Animals and Housing

Ten week-old male Zucker Fatty Rats (*fa/fa*; Harlan) were housed in a fixed 12-  
12- hr artificial light-dark cycle, and maintained on a standard diet provided ad libitum.  
25 Animals were allowed two days to acclimate in this experimental environment prior to the initiation of the study.

#### Dosage Groups and Treatment

Prior to initiation of treatment, the animals were bled from the tail vein (100-  
200  $\mu$ L of whole blood) and serum levels of triglycerides were measured in duplicate  
30 (Infinity kits; Sigma, St. Louis, MO). Based on these initial measures, animals were sorted into groups with approximately the same average serum triglyceride levels.

WO 03/016267

PCT/US02/26476

Once sorted, the animals were housed one per cage and provided standard rodent diet *ad libitum*.

Treatment groups ( $n=5/\text{group}$ ):

1) Control (sesame oil)

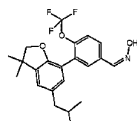
5 2) Compound 1 in sesame oil (10mg/kg once daily)

Drug is prepared by mixing Compound 1 in sesame oil, and administered to animals in a volume of 3ml/kg/dose. Drug is administered by oral gavage once daily.

#### Serum Measurements

To monitor the effect of Compound 1, animals were tested in a glucose tolerance test. One day prior to the tolerance test, the animals were fasted overnight (12hr fast). Animals were then bled at 0 hours to establish baseline glucose levels. Following this initial bleed the animals were given 2g/kg glucose administered in a 40% glucose solution by oral gavage. The animals were then bled 0.5, 1, and 2 hours later and serum glucose levels were measured in duplicate. The blood is kept at room temperature to allow coagulation, after which the serum is separated and assayed for glucose levels. As shown in Figure 3, Compound 1 produced a significant increase in glucose clearance rate following 1 week of treatment (\* $p<0.05$  and \*\* $p<0.01$ ; ANOVA and Fisher's Least Significant Difference; Figure 3).

20 **Example 26:** 3-(5-Isobutyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-4-trifluoromethoxy-benzaldehyde oxime



A mixture of 3-(5-isobutyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-4-trifluoromethoxy-benzaldehyde and hydroxylamine sulfate is reacted in a basic solution to form the illustrated compound, as a mixture of syn and anti isomers.

The intermediate 3-(5-isobutyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-4-trifluoromethoxy-benzaldehyde was prepared as follows:

WO 03/016267

PCT/US02/26476

a. 3-(5-isobutyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-4-trifluoromethoxy-benzaldehyde.

A mixture of 3-bromo-4-trifluoromethoxy benzaldehyde (4.24 g, 15.75 mmol), 5-isobutyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-boronic acid (4.3 g, 17.33 mmol) and potassium carbonate (4.35 g, 31.5 mmol) in toluene (39 mL), ethanol (7.5 mL) and water (2.5 mL) was degassed with argon for 15 minutes.

Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.728 g, 0.63 mmol) was added and the mixture heated at reflux under argon for 20 hrs. The solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified on silica gel (0 to 5% ethyl acetate in hexane) to give 5.76 g of 3-(5-isobutyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-4-trifluoromethoxy-benzaldehyde (93 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 1.36 (s, 6 H), 1.84 (m, 1 H), 2.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 6.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 7.46 (dd, *J* = 1.5 Hz and 8.7 Hz, 1 H), 7.90 (dd, *J* = 2.1 Hz and 8.7 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 10.03 (s, 1 H).

b. 5-isobutyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-boronic acid.

To a mixture of 7-bromo-5-isobutyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran (9.9 g, 34.96 mmol) in THF (50 mL) cooled to -78°C under an atmosphere of argon was added *n*-BuLi (25.17 mL, 2.5 M, 62.93 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred for 5 minutes and triisopropylborate (24.2 mL, 104.87 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at -50°C for 2 hours then warmed up to room temperature and stirred overnight at room temperature. 1.0 N HCl (100 mL) was slowly added to the reaction mixture. After 1 hour the mixture was diluted with ethyl acetate and the layers separated. The organic layer was further washed with water, brine, dried (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (0 to 20% ethyl acetate in hexane) to give 4.3 g of 5-isobutyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-boronic acid (46 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H), 1.33 (s, 6 H), 1.81 (m, 1 H), 2.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 5.86 (br s, 2 H), 6.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H).

c. 7-bromo-5-isobutyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran.

WO 03/016267

PCT/US02/26476

To a solution of 5-isobutyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran (1.59 g, 7.78 mmol) in dichloromethane (40 mL) was added pyridinium tribromide (2.49 g, 7.78 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. The solution was washed with water and brine, dried ( $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ ), filtered and evaporated. The residue was purified on silica gel (0% to 2 % ethyl acetate in hexane) to give 1.51 g of 7-bromo-5-isobutyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran (68 %).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.90 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6 H), 1.33 (s, 6 H), 1.77 (m, 1 H), 2.39 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 6.80 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H).

d. 5-isobutyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran.

To a cold solution ( $0^\circ\text{C}$ ) of 1-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-2-methyl-propan-1-ol (1.97 g, 8.93 mmol) in dry dichloromethane (40 mL) was added triethylsilane (2.85 mL, 17.86 mmol). After 10 minutes, trifluoroacetic acid was the reaction mixture stirred at  $0^\circ\text{C}$  for 30 minutes. Water was poured into the reaction mixture and the layers separated. The organic layer was further washed with water, aqueous  $\text{NaHCO}_3$  and brine, dried ( $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ ), filtered and evaporated. The residue was purified on silica gel (0% to 5 % ethyl acetate in hexane) to give 1.6 g of 5-isobutyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran (87 %).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.90 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6 H), 1.32 (s, 6 H), 1.79 (m, 1 H), 2.40 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 4.20 (s, 2 H), 6.68 (dd,  $J = 1.2$  Hz and 7.5 Hz, 1 H), 6.87 (m, 2 H).

e. 1-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-2-methyl-propan-1-ol.

To a solution of 5-bromo-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran (2.03 g, 8.93 mmol) in dry THF (10 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ , under argon, was added dropwise  $n\text{-BuLi}$  (1.6 M in hexane, 13.4 mmol, 8.38 mL). The mixture was stirred for 5 minutes then isobutyraldehyde (1.22 mL, 8.38 mmol) was added and the mixture was slowly warmed up to room temperature and stirred overnight at room temperature. Aqueous ammonium chloride was added and the solution extracted with ethylacetate and the organic extract was dried ( $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ ), filtered and evaporated. The residue was purified on silica gel (0% to 20 % ethyl acetate in hexane) to give 1.97 g of 1-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-2-methyl-propan-1-ol (100 %).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.77 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H), 1.33 (s, 6 H), 1.95 (m, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 4.28 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 6.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.03 (dd,  $J = 8.1$  Hz and 1.8 Hz, 1 H), 7.06 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H).



WO 03/016267

PCT/US02/26476

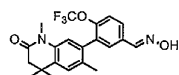
## f. 5-bromo-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran

A mixture of 4-bromo-2-(2-chloro-1,1-dimethyl-ethyl)-1-methoxy-benzene (65 g, 0.234 mol), pyridine hydrochloride (121.8 g, 1.054 mol) and quinoline (110.67 mL, 0.936 mol) was refluxed at 164°C-167°C under argon for 5 hrs. After cooling to room temperature the reaction mixture was treated with ice-cold 6N HCl and extracted twice with ether. The organic layers were combined, dried (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and evaporated. The residue was purified on silica gel (10 % ethyl acetate in hexane) to give 52 g of 5-bromo-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran (98 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.32 (s, 6 H), 4.23 (s, 2 H), 6.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.19 (m, 2 H).

## g. 4-bromo-2-(2-chloro-1,1-dimethyl-ethyl)-1-methoxy-benzene.

Sulfuric acid (2 mL, 0.033 mol) was added dropwise under argon to 4-bromoanisole (14.6 mL, 0.117 mol). The mixture was warmed to 40-43°C (warm water bath) and 3-chloro-2-methyl propene was added dropwise in 4 equal portions over 2 hrs. After 2 hrs at 40-43°C the solution was diluted with dichloromethane and washed successively with water, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, water and brine, dried (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and evaporated. The residue was crystallized from hexanes to give 14.1 g of 4-bromo-2-(2-chloro-1,1-dimethyl-ethyl)-1-methoxy-benzene. The mother liquor was further purified on silica gel (10% ethyl acetate in hexane) to afford additional 4.8 g of product. 58 % yield. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 (s, 6 H), 3.82 (s, 3 H), 3.93 (s, 2 H), 6.75 (dd, *J* = 2.4 Hz and 7.2 Hz, 1 H), 7.32 (m, 2 H).

**Example 27:** 3-(1,4,4,6-Tetramethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-4-trifluoromethoxy-benzaldehyde oxime.



A mixture of 3-(1,4,4,6-Tetramethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-4-trifluoromethoxy-benzaldehyde and hydroxylamine sulfate is reacted in a basic solution to form the illustrated oxime compound.

The intermediate 3-(1,4,4,6-tetramethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-4-trifluoromethoxy-benzaldehyde was prepared as follows:

WO 03/016267

PCT/US02/26476

a. 3-(1,4,4,6-Tetramethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-4-trifluoromethoxy-benzaldehyde.

A mixture of 3-formyl-6-trifluoromethoxy-1-phenyl boronic acid (3.14 g, 13.42 mmol), 7-bromo-1,4,4,6-tetramethyl-3,4-dihydro-1H-quinoline-2-one (3.15 g, 11.19 mmol) and potassium carbonate (3.1 g, 22.38 mmol) in toluene (35 mL), ethanol (11.8 mL) and water (7.3 mL) was degassed with argon for 15 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.259 g, 0.02 mmol) was added and the mixture heated at reflux under argon overnight. The solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed successively with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified on silica gel (20 to 30% ethyl acetate in hexane) to give 2.34 g of 3-(1,4,4,6-tetramethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl)-4-trifluoromethoxy-benzaldehyde (54 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 1.35 (s, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 2.55 (s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 6.79 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.54 (dd, *J* = 3 and 8.4 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.90 (dd, *J* = 2.1 and 8.7 Hz, 1 H), 10.04 (s, 1 H).

b. 3-formyl-6-trifluoromethoxy-1-phenyl boronic acid.

To a mixture of 2-(3-bromo-4-trifluoromethoxy-1-phenyl)-1,3-dioxolane (7.20 g, 22.9 mmol) in THF (70 mL) cooled to -78°C under an atmosphere of argon was added *n*-BuLi (13.8 mL, 2.5 M, 34.4 mmol) dropwise. The resulting suspension was stirred for 5 minutes and triisopropylborate (15.9 mL, 68.7 mmol) was added dropwise via syringe. The mixture was stirred at -50°C for 2 hours then warmed up to room temperature and stirred overnight at room temperature. 1.0 N HCl (50 mL) was slowly added to the reaction mixture. After 3 hours the mixture was diluted with ethyl acetate and the layers separated, the aqueous layer was extracted once with ethyl acetate and the two organic layers combined. The resulting organic layer was washed with water, brine and dried (MgSO<sub>4</sub>). The mixture was filtered, evaporated and the residue stirred in hexane. The resulting white suspension was filtered and the white solid dried under high vacuum to afford 3.00 g of 3-formyl-6-trifluoromethoxy-1-phenyl boronic acid (56 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 8.07 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2.1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.7 Hz, 1 H), 8.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 10.05 (s, 1 H).

c. 2-(3-bromo-4-trifluoromethoxy-1-phenyl)-1,3-dioxolane.

WO 03/016267

PCT/US02/26476

To a solution of 3-bromo-4-trifluoromethoxybenzaldehyde (20 g, 74.0 mmol) in toluene (200 mL) was added ethylene glycol (82.6 mL, 1.48 mol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (0.84 g, 4.44 mmol). The reaction mixture was heated at reflux overnight and the water was removed using a Dean Stark apparatus. The solution was cooled to room temperature, poured into aqueous potassium carbonate (10%) and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, brine and dried ( $\text{MgSO}_4$ ). The residue was purified on silica gel (eluent: 10% ethyl acetate in hexane) to give 15.4 g of 2-(3-bromo-4-trifluoromethoxy)-1,3-dioxolane (66 %).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.05 (m, 2 H), 4.11 (m, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.77 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1 H).

d. 7-bromo-1,4,4,6-tetramethyl-3,4-dihydro-1H-quinoline-2-one.

A mixture of powdered KOH (14.06 g, 0.250 mol) in DMSO (150 mL) was stirred at  $0^\circ\text{C}$  for 10 min. 7-Bromo-4,4,6-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinoline-2-one (33.59 g, 0.125 mol) was added cautiously, followed immediately by the addition of methyl iodide (39 mL, 0.625 mol). The reaction mixture was kept at  $0^\circ\text{C}$  for 30 min then slowly warmed up to room temperature and stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was poured into water and extracted with dichloromethane washed with water and brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and evaporated to give 35.74 g of 7-bromo-1,4,4,6-tetramethyl-3,4-dihydro-1H-quinoline-2-one (99%) and used without further purification in the Suzuki coupling (step a).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 1.27 (s, 6 H), 2.37 (s, 3 H), 2.48 (s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 7.12 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H).

e. 7-bromo-4,4,6-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinoline-2-one.

To a solution of 3-methyl-but-2-enoic acid (3-bromo-4-methyl-phenyl)-amide (70.0 g, 261 mmol) at  $90^\circ\text{C}$  was added portion wise, under argon, with vigorous stirring aluminum chloride (52.3 g, 391 mmol) over 1.5 hr. The reaction mixture was stirred for 2 hours at  $110\text{--}120^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was cooled to room temperature and ice-water was carefully added. The solution was extracted with dichloromethane and the organic washed with 2N HCl, water, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , water and brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and evaporated. The residue was crystallized from dichloromethane/hexane to give 46 g of 7-bromo-4,4,6-trimethyl-3,4-dihydro-1H-quinoline-2-one. The mother liquor was further chromatographed on silica gel (20%

WO 03/016267

PCT/US02/26476

ethyl acetate in hexane) to give 6.2 g more of product. (75%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (s, 6 H), 2.33 (s, 3 H), 2.46 (s, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 9.87 (br s, 1 H).

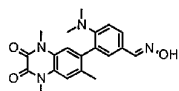
f. 3-Methyl-but-2-enoic acid (3-bromo-4-methyl-phenyl)-amide.

5 To a biphasic mixture of 3-bromo-4-methylaniline (50 g, 0.269 mol), 10% NaOH (270 mL) and dichloromethane (160 mL) was added dropwise over a period of 2 hours 3,3-dimethylacryloyl chloride (36 mL, 0.322 mol) in dichloromethane (95 mL). The solution was stirred at room temperature for 48 hours then diluted with water (100 mL). The aqueous layer was further extracted with dichloromethane. The organic layers  
10 were combined and washed with water and brine, dried (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and evaporated. The white solid was triturated with hexane and collected to give 70 g (97 %) of 3-Methyl-but-2-enoic acid (3-bromo-4-methyl-phenyl)-amide. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 1.89 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 5.68 (s, 1 H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.17 (br s, 1 H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H).

15 g. 3-bromo-4-methylaniline.

To a solution of 2-bromo-4-nitrotoluene (50 g, 0.231 mol in ethylacetate (330 mL) and Ethanol (150 mL) was added Tin(II)chloride dihydrate (208 g, 0.924 mol) portionwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solution was then treated with potassium carbonate until pH=7 and filtered over celite.  
20 The filtrate was washed with water, aqueous NaHCO<sub>3</sub>, water and brine, dried (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and evaporated to give 42.71 g (100 %) of 3-bromo-4-methylaniline. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 2.27 (s, 3 H), 3.57 (br s, 2 H), 6.54 (dd, *J* = 2.7 Hz and 8.1 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H).

25 **Example 28:** 4-Dimethylamino-3-(1,4,7-trimethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalin-6-yl)-benzaldehyde oxime.



WO 03/016267

PCT/US02/26476

The compound is prepared by reacting 4-Dimethylamino-3-(1,4,7-trimethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalin-6-yl)-benzaldehyde and hydroxylamine sulfate in a basic solution.

The intermediate 4-Dimethylamino-3-(1,4,7-trimethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalin-6-yl)-benzaldehyde was prepared in a similar manner to example 3a using 6-dimethylamino-3-formyl-1-phenyl boronic acid (example 3b) and 6-bromo-1,4,7-trimethyl-1,4-dihydro-quinoxaline-2,3-dione (18%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 2.12 (s, 3 H), 2.69 (s, 6 H), 3.65 (s, 6 H), 7.1-7.6 (m, 5 H), 9.84 (s, 1 H).

a. 6-bromo-1,4,7-trimethyl-1,4-dihydro-quinoxaline-2,3-dione.

To a solution of 1,4,6-trimethyl-1,4-dihydro-quinoxaline-2,3-dione (0.66 g, 3.2 mmol) in acetic acid (40 mL) was added bromine (0.52 g, 3.2 mmol) and the solution stirred at 50 °C overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and poured into water. The solution was neutralized with aqueous NaOH to pH = 7, extracted with dichloromethane and washed with brine, dried (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and evaporated to give 0.9 g of 6-bromo-1,4,7-trimethyl-1,4-dihydro-quinoxaline-2,3-dione used without further purification in the Suzuki coupling (step a). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 2.47 (s, 3 H), 3.64 (s, 6 H), 7.09 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H).

b. 1,4,6-trimethyl-1,4-dihydro-quinoxaline-2,3-dione.

To a solution of 6-methyl-1,4-dihydro-quinoxaline-2,3-dione (5.3 g, 30 mmol) in THF (150 mL) was added, at 0 °C under argon, sodium hydride (3.68 g, 80% in mineral oil, 120 mmol) followed by methyl iodide (7.5 mL, 120 mmol). The solution was stirred at 0 °C for 3 hrs and at room temperature overnight. The reaction mixture was cooled to 0 °C and acidified with 1N HCl. The solution was extracted with dichloromethane washed with brine, dried (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (10 to 25% acetonitrile in dichloromethane) to give 1.1 g of 1,4,6-trimethyl-1,4-dihydro-quinoxaline-2,3-dione (18%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 2.44 (s, 3 H), 3.66 (s, 6 H), 7.06-7.15 (m, 3 H).

c. 6-methyl-1,4-dihydro-quinoxaline-2,3-dione.

3,4-Diaminotoluene (24.4 g, 0.2 mmol) was dissolved in 2N HCl (300 mL), oxalic acid dihydrate (27.7 g, 0.22 mmol) was added and the mixture was heated at reflux for 3.5 hrs. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered, washed with water, dried (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and evaporated to give 34 g of 6-methyl-

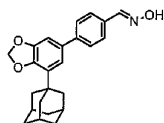
WO 03/016267

PCT/US02/26476

1,4-dihydro-quinoxaline-2,3-dione (96 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 2.25 (s, 3 H), 6.87-6.99 (m, 3 H), 11.87 (br s, 2H).

**Example 29:** 4-(7-Adamantan-1-yl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-benzaldehyde oxime

5



A solution of 4-[3-(1-adamantyl)-4,5-methylenedioxyphenyl]-benzaldehyde and hydroxylamine sulfate is reacted to produce the illustrated compound.

The intermediate 4-[3-(1-Adamantyl)-4,5-methylenedioxyphenyl]-

10 benzaldehyde was prepared as follows:

a. 4-[3-(1-Adamantyl)-4,5-methylenedioxyphenyl]-benzaldehyde.

A mixture of 3-(1-adamantyl)-4,5-methylenedioxy-1-bromobenzene (2.00 g, 5.97 mmol), 4-formylphenylboronic acid (1.07 g, 7.16 mmol) and potassium carbonate (1.86 g, 13.42 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (50 mL) and water (2.5 mL) was  
 15 degassed with argon for 30 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.34 g, 0.298 mmol) was added and the mixture heated at reflux under argon overnight. The solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (200 mL) and washed successively with water (100 mL) and brine (100 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified on silica gel  
 20 (eluent: hexane:ethyl acetate, 95:5) to give 1.82 g of 4-[3-(1-Adamantyl)-4,5-methylenedioxy phenyl]-benzaldehyde (85 %). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.79 (s, 6 H); 2.08 (s, 9 H); 6.01 (s, 2 H); 7.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H); 7.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H); 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H); 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H); 10.03 (s, 1 H).

WO 03/016267

PCT/US02/26476

## b. 3-(1-Adamantyl)-4,5-methylenedioxy-1-bromobenzene.

To a mixture of 3,4-methylenedioxy-1-bromobenzene (5.00 g, 24.87 mmol) and 1-adamantanol (3.79 g, 24.87 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) under an atmosphere of argon was added sulfuric acid (2.0 mL) at room temperature. After stirring for 3 days the resulting mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and washed with water. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the combined organics were washed successively with water, brine and dried ( $\text{MgSO}_4$ ). The mixture was filter, evaporated and the residue purified on silica gel (hexane) to give 4.41 g of 3-(1-adamantyl)-4,5-methylenedioxy-1-bromobenzene (53 %) as a white solid, mp 135.5-136.0°C.

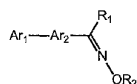
It will be apparent to those skilled in the art that various modifications and variations can be made in the present invention without departing from the scope or spirit of the invention. Other embodiments of the invention will be apparent to those skilled in the art from consideration of the specification and practice of the invention disclosed herein. It is intended that the specification and examples be considered as exemplary only, with a true scope and spirit of the invention being indicated by the following claims.

WO 03/016267

PCT/US02/26476

We claim:

- 1) Compounds of the formula



wherein

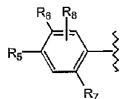
- a)  $\text{Ar}_1$  comprises a substituted aryl or heteroaryl ring wherein two substituents together with the aryl or heteroaryl ring of  $\text{Ar}_1$  together form an additional cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl or substituted cycloalkenyl ring radicals optionally comprising 1 or 2 ring heteroatoms selected from O, S, SO, SO<sub>2</sub> and N, wherein N is further substituted with hydrogen, alkyl or substituted alkyl;
  - b)  $\text{Ar}_2$  is a substituted or unsubstituted aryl radical or a substituted or unsubstituted heteroaryl radical;
  - c)  $\text{R}_1$  is hydrogen, a substituted or unsubstituted amino radical, or a substituted or unsubstituted organic radical comprising from one to 12 carbon atoms; and
  - d)  $\text{R}_2$  is hydrogen, or a substituted or unsubstituted organic radical comprising from one to 12 carbon atoms;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 2) The compound of claim 1, wherein the  $\text{Ar}_1$  aryl or heteroaryl ring and the additional cyclic ring radical bonded thereto have 1, 2, 3, 4, 5, 6, or 7 non-hydrogen substituent groups, and  $\text{Ar}_1$  and its substituent groups together comprise between 6 and 30 carbon atoms.
  - 3) The compound of claim 2, wherein the non-hydrogen substituent groups are independently selected from the group consisting of an alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, halogen, hydroxyl, acyloxy, alkoxy, substituted alkoxy, acyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, or alkylsulfonamide radical.



WO 03/016267

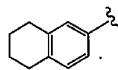
PCT/US02/26476

- 4) The compound of claim 1, wherein the additional cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl or substituted cycloalkenyl ring radical bonded to the aryl or heteroaryl ring of Ar<sub>1</sub> comprises from 1 to 8 additional ring carbon atoms exocyclic to the aryl or heteroaryl ring.
- 5) The compound of claim 1, wherein Ar<sub>1</sub> has the formula:

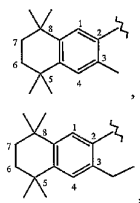


wherein: R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> together with the aromatic ring form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl or substituted cycloalkenyl optionally comprising 1 or 2 heteroatoms selected from O, S, SO, SO<sub>2</sub> and N, wherein N is further substituted with hydrogen, alkyl or substituted alkyl; and R<sub>7</sub> and R<sub>8</sub> are independently or together selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, halogen, hydroxyl, acyloxy, alkoxy, substituted alkoxy, acyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, and alkylsulfonamide radical.

- 6) The compound of claim 1, wherein Ar<sub>1</sub> comprises a substituted or unsubstituted ring radical of the formula:

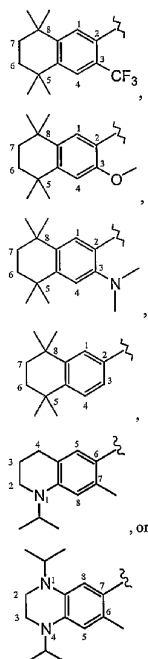


- 7) The compound of claim 1, wherein Ar<sub>1</sub> has one of following the formulas:



WO 03/016267

PCT/US02/26476



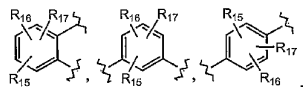
- 8) The compound of claim 1, wherein the Ar<sub>2</sub> aryl or heteroaryl ring has 0, 1, 2, or 3 non-hydrogen substituent groups, and Ar<sub>2</sub> and its substituent groups together comprise between 4 and 20 carbon atoms.
- 9) The compound of claim 8, wherein the non-hydrogen substituent groups are independently selected from the group consisting of an alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, halogen, hydroxyl,

WO 03/016267

PCT/US02/26476

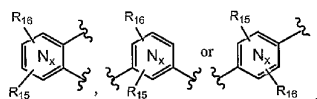
acyloxy, alkoxy, substituted alkoxy, acyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, and alkylsulfonamide radical.

10) The compound of claim 1, wherein Ar<sub>2</sub> has one of the formulas:



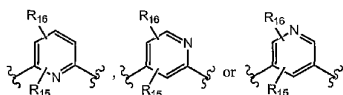
wherein R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> and R<sub>17</sub> are independently selected from the group consisting of a hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, halogen, hydroxyl, acyloxy, alkoxy, substituted alkoxy, acyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, and alkylsulfonamide radical.

11) The compound of claim 1, wherein Ar<sub>2</sub> has one of the formulas:



wherein N<sub>x</sub> is 1 or 2 and the nitrogen atoms are unsubstituted ring atoms, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> are independently selected from the group consisting of a hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, halogen, hydroxyl, acyloxy, alkoxy, substituted alkoxy, acyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, and alkylsulfonamide radical.

12) The compound of claim 1, wherein Ar<sub>2</sub> has one of the formulas:



WO 03/016267

PCT/US02/26476

wherein R<sub>15</sub>, and R<sub>16</sub> are independently selected from the group consisting of a hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, halogen, hydroxyl, acyloxy, alkoxy, substituted alkoxy, acyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, and alkylsulfonamide radical.

- 13) The compound of claim 1, wherein R<sub>1</sub> is hydrogen, alkyl or substituted alkyl.
- 14) The compound of claim 1, wherein R<sub>1</sub> is hydrogen.
- 15) The compound of claim 1, wherein R<sub>2</sub> is hydrogen, alkyl or substituted alkyl.
- 16) The compound of claim 1, wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are hydrogen.
- 17) A compound having the formula:

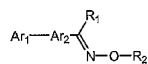
3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxybenzaldehyde oxime,  
 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-trifluoromethoxybenzaldehyde oxime,  
 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-dimethylaminobenzaldehyde oxime,  
 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-2-fluoro-4-methoxybenzaldehyde oxime,  
 5-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-6-methoxy-3-pyridinecarboxaldehyde oxime,  
 6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-5-methoxy-2-pyridinecarboxaldehyde oxime,  
 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4-methoxy-6-hydroxybenzaldehyde oxime,  
 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4,6-dimethoxybenzaldehyde oxime,  
 3-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-4,6-dihydroxybenzaldehyde oxime,  
 3-(1,4-Diisopropyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinoxaliny)-4-methoxybenzaldehyde oxime, or

WO 03/016267

PCT/US02/26476

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18) A process for preparing a compound having the formula:



Formula (XV)

wherein:

- a)  $\text{Ar}_1$  comprises a substituted aryl or heteroaryl ring wherein two substituents together with the aryl or heteroaryl ring of  $\text{Ar}_1$  together form an additional cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl or substituted cycloalkenyl ring radical optionally comprising 1 or 2 ring heteroatoms selected from O, S,  $\text{SO}$ ,  $\text{SO}_2$  and N, wherein N is further substituted with hydrogen, alkyl or substituted alkyl;
- b)  $\text{Ar}_2$  is a substituted or unsubstituted aryl radical or a substituted or unsubstituted heteroaryl radical;
- c)  $\text{R}_1$  is hydrogen, a substituted or unsubstituted amino radical, or a substituted or unsubstituted organic radical comprising from one to 12 carbon atoms; and
- d)  $\text{R}_2$  is hydrogen, or a substituted or unsubstituted organic radical comprising from one to 12 carbon atoms;

comprising the steps of:

- i) coupling an  $\text{Ar}_1$  precursor compound with an  $\text{Ar}_2$  precursor compound to give a biaryl carbonyl containing compound; wherein:



(1) the  $\text{Ar}_1$  precursor compound has the structure:

(2) and the  $\text{Ar}_2$  precursor compound has a carbonyl group and has the

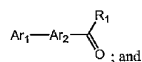


structure:

(3) and wherein the biaryl carbonyl containing compound has the structure:

WO 03/016267

PCT/US02/26476



- ii) condensing the biaryl carbonyl containing compound with a hydroxylamine derivative having the structure:



to give a compound of Formula (XV), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 19) The process of claim 18 wherein one of the Ar<sub>1</sub> or Ar<sub>2</sub> precursor compounds is an aryl boronic acid or ester, and the other Ar<sub>1</sub> or Ar<sub>2</sub> precursor compound is an aryl halide, triflate, or diazonium tetrafluoroborate.
- 20) The process of claim 18, wherein the coupling is conducted in the presence of a palladium catalyst.
- 21) A pharmaceutical composition comprising one or more compounds of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, for administration in mammals for modulating lipid metabolism, carbohydrate metabolism, lipid and carbohydrate metabolism, or adipocyte differentiation.
- 22) A pharmaceutical composition of claim 21 wherein the administration treats type 2 diabetes, polycystic ovary syndrome or syndrome X.
- 23) A method of modulating lipid metabolism, carbohydrate metabolism, lipid and carbohydrate metabolism, or adipocyte differentiation in a mammal, comprising administering the pharmaceutical composition of claim 21 to a mammal in an amount that is effective to change the rate of lipid or carbohydrate metabolism, or change the rate of adipocyte differentiation, as compared to the rate of lipid or carbohydrate metabolism, or the rate of adipocyte differentiation that occurs in the absence of the pharmaceutical composition.
- 24) The method of claim 23 wherein the mammal is a human.
- 25) A method of treating type 2 diabetes comprising administering to a mammal diagnosed as having type 2 diabetes an amount of the pharmaceutical composition of claim 21 that is effective to treat the type 2 diabetes.
- 26) The method of claim 25 wherein the mammal is a human.

WO 03/016267

PCT/US02/26476

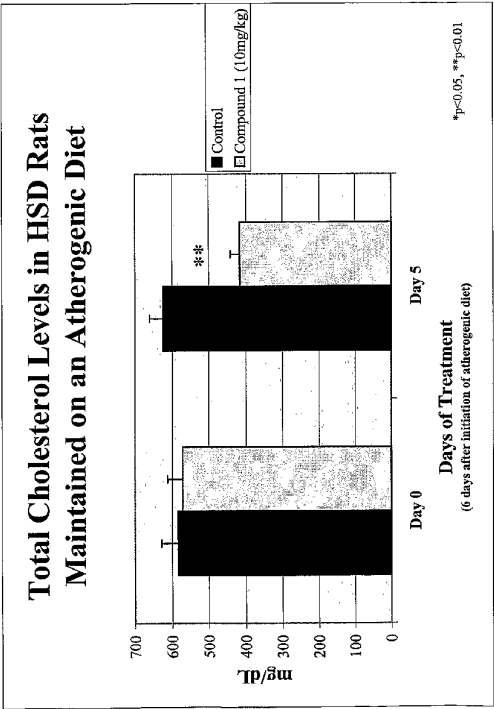


Figure 1

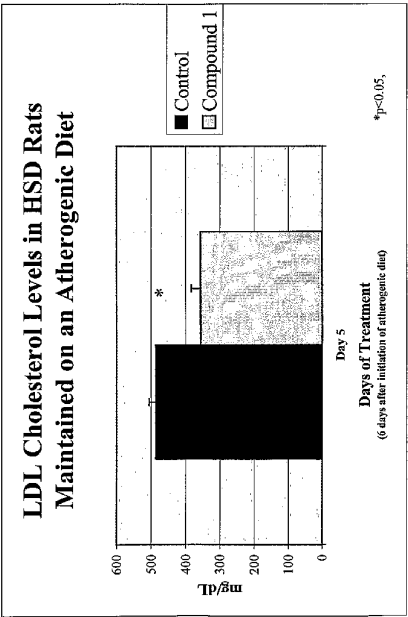


Figure 2



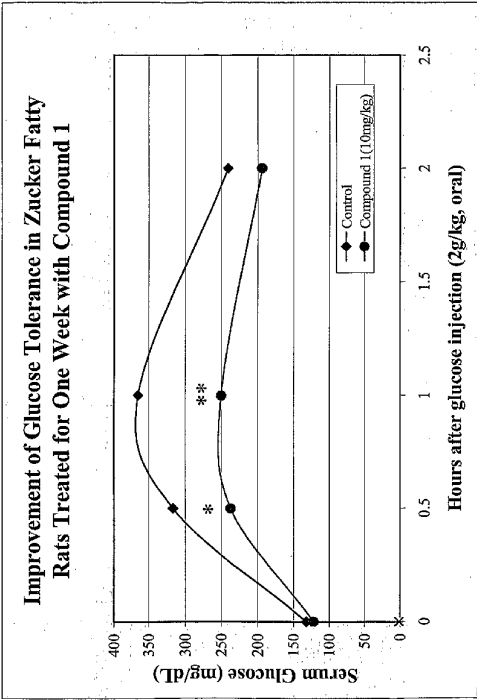


Figure 3

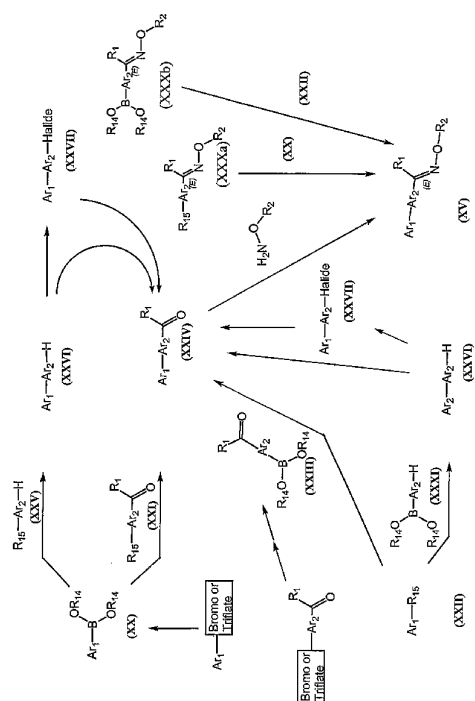


Figure 4

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US02/26476
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : C07C 249/08, 251/46; C07D 213/30, 215/06, 215/14, 241/42, 307/81, 317/54, 471/02; A01N 33/24, 43/08, 43/30, 43/40, 43/38, 43/60. US CL : 544/353; 546/122, 158, 165, 166, 338; 549/442, 467; 514/249, 323, 351, 466, 469, 640; 564/259, 265.		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 544/353; 546/122, 158, 165, 166, 338; 549/442, 467; 514/249, 323, 351, 466, 469, 640; 564/259, 265. 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 practicable, search terms used) CAPLUS on STN		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	Database CAPLUS on STN, Acc. No. 2002:716245, PFAHL et al., 'RXR agonists, computer-based method for their selection, and their use in treatment of diabetes, atherosclerosis, and hypercholesterolemia.' WO 200072543 (abstract).	1-26
X	Database CAPLUS on STN, Acc. No. 2000:790350, GRUBB et al., 'Preparation of oxospiro[cycloalkane-1,3'-indoline] derivatives and analogs as progesterone receptor antagonists.' WO 200066167 (abstract).	1, 2, 4, 5, 8-10, 13-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier application or patent 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 claim 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 *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 November 2002 (11.11.2002)		Date of mailing of the international search report 04 DEC 2002
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer <i>Brian J. Davis</i> Brian J. Davis Telephone No. (703) 308-0196

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## 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 K 31/4418	A 6 1 K 31/4418	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/47	A 6 1 K 31/47	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/4704	A 6 1 K 31/4704	
A 6 1 K 31/498	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 P 3/00	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 15/08	A 6 1 P 15/08	
C 0 7 D 213/53	C 0 7 D 213/53	
C 0 7 D 213/64	C 0 7 D 213/64	
C 0 7 D 213/74	C 0 7 D 213/74	
C 0 7 D 215/14	C 0 7 D 215/14	
C 0 7 D 215/22	C 0 7 D 215/22	
C 0 7 D 241/42	C 0 7 D 241/42	
C 0 7 D 241/44	C 0 7 D 241/44	
C 0 7 D 307/81	C 0 7 D 307/81	
C 0 7 D 317/58	C 0 7 D 317/58	

(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,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,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,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ファール, マグナス  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 7 5, ソラナ ビーチ, ノース リオス アベニュー 6 0 5

(72)発明者 タジジアン, キャサリン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 2, サンディエゴ, カミニト テルビソ 3 9 0 5

(72)発明者 アルーシャマ, フセイン, エイ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 2 4, エンチニタス, タウンウッド ウェイ 1 3 4

F ターム(参考) 4C022 CA07  
4C031 BA06 EA08  
4C037 PA03  
4C055 AA01 BA02 BA08 BA42 BA52 BB02 BB08 CA01 CA02 CA03  
CA08 CA30 CB15 DA01  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA06 BC17 BC28 BC52 MA01 MA04  
NA14 ZA81 ZC33 ZC35  
4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 HA08 MA01 MA04 ZA81 ZC33 ZC35  
4H006 AA01 AA03 AB20 AB23 AB27