

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-524297

(P2004-524297A)

(43) 公表日 平成16年8月12日(2004.8.12)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 209/44	C O 7 D 209/44	4 C O 3 4
A61K 31/496	A 6 1 K 31/496	4 C O 6 3
A61K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	4 C O 8 4
A61K 38/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 6
A61K 45/00	A 6 1 P 3/04	4 C 2 O 4
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 922 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2002-559397 (P2002-559397)	(71) 出願人	590005922
(86) (22) 出願日	平成14年1月23日 (2002.1.23)		イーライ・リリー・アンド・カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成15年7月23日 (2003.7.23)		E L I L L Y A N D C O M P A N Y
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/000518		アメリカ合衆国46285インディアナ州
(87) 国際公開番号	W02002/059095		インディアナポリス市、リリー・コーポ
(87) 国際公開日	平成14年8月1日 (2002.8.1)		レイト・センター
(31) 優先権主張番号	60/263, 380	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成13年1月23日 (2001.1.23)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100103230
			弁理士 高山 裕貢
		(74) 代理人	100087114
			弁理士 齋藤 みの里

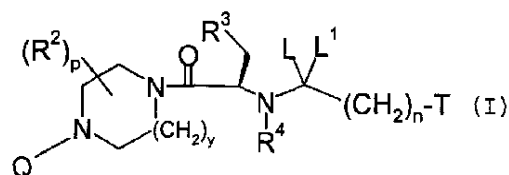
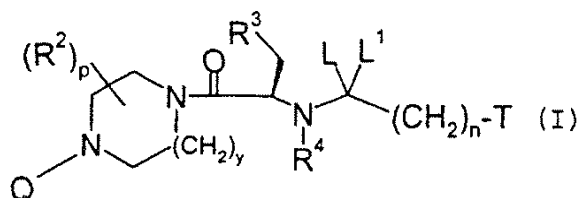
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メラノコルチン受容体アゴニスト

(57) 【要約】

本発明は、肥満、糖尿病、および男性および／または女性の性的機能不全の治療に有用な式 (I) :

【化1】



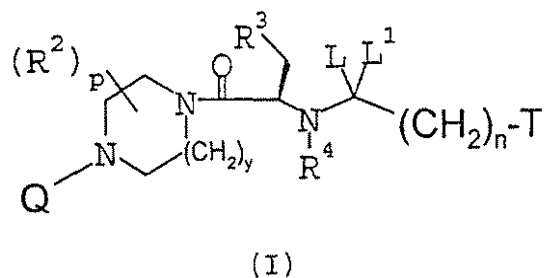
により表されるメラノコルチン受容体アゴニストに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

〔式中、

L および L^1 は両方とも水素であるか、またはいっしょになってオキソ基を形成し、
 R^2 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CONHC_1 - C_4$ アルキル、(D) フェニル、オキソまたは (D) $C_3 - C_7$ シクロアルキルである。ただし、 R^2 がオキソである場合、 R^2 は Q を保有する窒素原子に隣接した環炭素原子のうちの 1 つの上にある。

R^3 は、フェニル、アリールまたはチエニル（ここで、フェニル、アリールおよびチエニルは、場合により、シアノ、過フルオロアルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されている）であり、

R^4 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキルまたは (D) フェニルであり、

Q は、 $-C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})$

（式中、 R^{a1} は $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ アルコキシ、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、(D) フェニル、アリール、5 ~ 7 員ベンゾ縮合 2 環式環またはヘテロアリールであり、ここで $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルキニル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、フェニル、アリール、5 - または 7 - 員ベンゾ縮合 2 環式環およびヘテロアリールは、場合により各々、R から独立して選択される置換基で 1 ~ 5 回置換されている）であり、

R は、以下：

ヒドロキシ、

ハロ、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

$C_1 - C_8$ アルコキシ、

$C_1 - C_4$ ハロアルキル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

(D) アリール、

(D) ヘテロアリール、

(D) $C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

(D) $C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、

(D) $C(O)$ ヘテロアリール、

$(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4$ アルキル)、

(D) $OC_1 - C_4$ アルキル、

(D) $OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、

40

50

(D) ヘテロ環、

(D) $\text{SC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、または

(D) $\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^8)_2$

(ここで、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、場合により R^8 から独立して選択される置換基で 1～5 回置換されている。ただし、R がハロまたはヒドロキシである場合、ヘテロ原子に隣接する炭素上は置換されていない) であり、

$\text{R}^{\text{a}2}$ は、

$\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、

$\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、

$\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、

(D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、

フェニル、

アリール、

$(\text{CH}_2)_m \text{N}(\text{R}^8)_2$ 、

$(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{C}(\text{O}) \text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、

$(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{C}(\text{O}) \text{OC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、

$(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{SO}_2 (\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、

$(\text{CH}_2)_m \text{OC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、

$(\text{CH}_2)_m \text{OC}(\text{O}) \text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、

$\text{CON}(\text{R}^8)_2$

(ここで、基またはサブグループ $\text{N}(\text{R}^8)_2$ に関して、各 R^8 は他のものといっしょになって、場合により置換されている、飽和または不飽和の 5、6 または 7 員窒素含有ヘテロ環を形成し得る) であり、

$\text{R}^{\text{a}3}$ は、水素、メチル、エチルおよびプロピルからなる群から選択され、

各 R^8 は、独立して、

水素、

オキソ、

$\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、

$\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、

(D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、

フェニル、

アリールまたは

ヘテロアリール (ここで、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、場合により $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、ハロ、およびヒドロキシからなる群から選択される基で 1～3 回置換されているが、これはハロおよびヒドロキシ基がヘテロ原子に隣接した炭素上で置換されていない場合である。) であり、

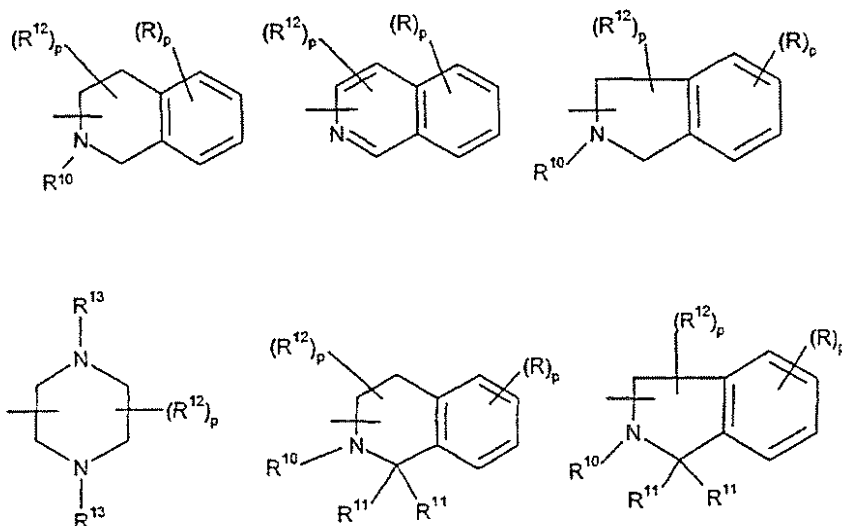
T は、以下：

10

20

30

【化 2】



10

(R^{10} は、水素、($C_1 - C_8$) アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、 R^{11} は、独立して、水素、($C_1 - C_8$) アルキルまたは (D) フェニルまたはアリールであり、

20

R^{12} は、独立して、

$C_1 - C_8$ アルキル、

フェニル、

アリール、

ヘテロアリール、

(CH_2)_n $N(R^8)_2$ 、

(CH_2)_n $NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

(CH_2)_n $NR^8 C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、

(CH_2)_n $[O]_q (CH_2)_n N(R^8)_2$ 、

(CH_2)_n $[O]_q (CH_2)_n NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

30

(CH_2)_n $[O]_q (CH_2)_n NR^8 SO_2 (C_1 - C_4$ アルキル)、

(CH_2)_n $[O]_q$ - ヘテロ環、

(CH_2)_n $[O]_q (C_1 - C_8)$ アルキル - ヘテロ環であり、

R^{12} に関しては、 n は 2 ~ 8 であり、

R^{13} は、独立して、

水素、

$C_1 - C_8$ アルキル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

(D) フェニル、

$C(O)C_1 - C_8$ アルキル、

40

$SO_2 C_1 - C_8$ アルキル、または

SO_2 - フェニルであり、

D は、結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

y は、1 または 2 であり、

m は、1 ~ 4 であり、

n は、0 ~ 8 であり、

p は、0 ~ 4 であり、

q は、0 ~ 1 である。)]

である]

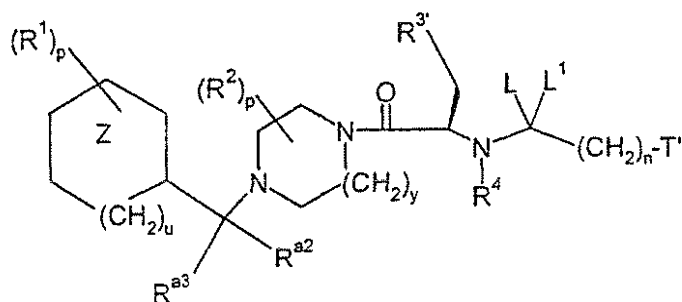
で表される化合物またはその製薬上許容されるその塩、溶媒和物または立体異性体。

50

【請求項 2】

式 I I :

【化 3】



(II)

10

〔式中、

L および L^1 は両方とも水素であるか、またはいっしょになってオキソ基を形成し、
 R^1 は、

水素、

ハロ、

 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

フェニル、

アリール、

(D) $N(R^8)_2$ 、(D) $NR^8C(O)C_1 - C_4$ アルキル、(D) $NR^8C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、(D) $OC_1 - C_4$ アルキル、

20

(式中、基またはサブグループ $N(R^8)_2$ に関して、各 R^8 は、他のものといっしょになって 5、6 または 7 員飽和または不飽和の、場合により置換されている窒素含有ヘテロ環を形成する)

からなる群から選択され、

R^2 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CONHC_1 - C_4$ アルキル、(D) フェニル、オキソまたは (D) $C_3 - C_7$ シクロアルキルである。ただし、 R^2 がオキソである場合、 R^2 は基 CR^{a2} を保有する窒素原子に隣接した環炭素原子のうちの 1 つの上にある。

$R^{3'}$ は、フェニル、アリール (ここで、フェニルおよびアリールは、場合により、各々、シアノ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルおよび過フルオロアルコキシからなる群から独立して

30

40

選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されている) であり、
 R^4 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニルまたは (D) フェニルであり、

 R^{a2} は、以下： $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

フェニル、

アリール、

50

$(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、
 $(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1-C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m NR^8 C(O)OC_1-C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m NR^8 SO_2(C_1-C_4$ アルキル)、
 $(CH_2)_m OC_1-C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m OC(O)C_1-C_4$ アルキル、
 $CON(R^8)_2$

(ここで、基またはサブグループ $-N(R^8)_2$ に関して、各 R^8 は、他のものといっしょになって 4、5、6 または 7 員飽和または不飽和の、場合により置換されている窒素含有ヘテロ環を形成する)

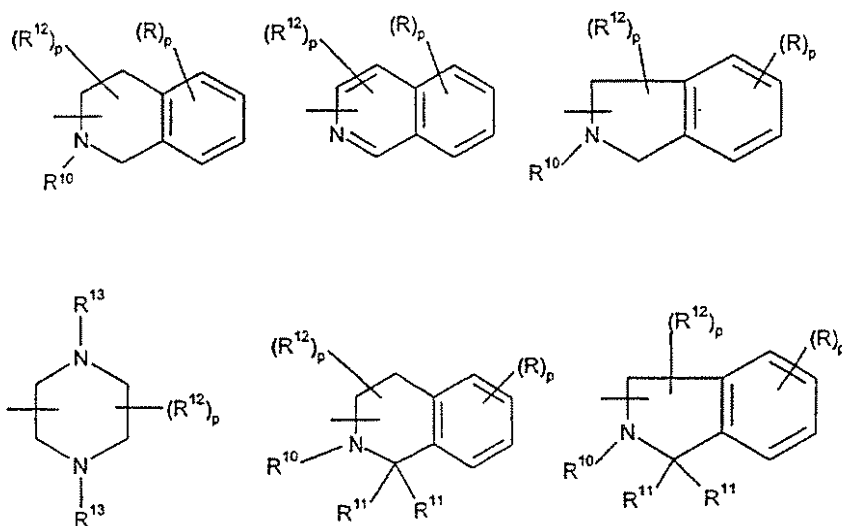
10

であり、

R^{a3} は、水素、メチル、エチルおよびプロピルからなる群から選択され、

T' は、以下：

【化 4】



20

から選択され、

30

R は、

ヒドロキシ、

ハロ、

C_1-C_8 アルキル、

C_2-C_8 アルケニル、

C_1-C_8 アルコキシ、

C_1-C_4 ハロアルキル、

(D) C_3-C_7 シクロアルキル、

(D) アリール、

(D) ヘテロアリール；

40

(D) $C(O)C_1-C_4$ アルキル、

(D) $C(O)OC_1-C_4$ アルキル、

(D) $C(O)$ ヘテロアリール、

$(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1-C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m NR^8 SO_2(C_1-C_4$ アルキル)、

(D) OC_1-C_4 アルキル、

(D) $OC(O)C_1-C_4$ アルキル、

(D) ヘテロ環、

(D) SC_1-C_4 アルキル、または

50

(D) $\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^8)_2$

(ここで、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環、およびヘテロアリールは、場合により、 R^8 から独立して選択される置換基で1～5回置換されている。ただし、Rがハロまたはヒドロキシである場合、ヘテロ原子に隣接する炭素上は置換されていない。)

であり、

各 R^8 は、独立して、

水素、

オキソ、

$\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、

$\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、

(D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、

フェニル、

アリールまたは

ヘテロアリール

(ここで、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される置換基で1～3回置換されている。ただし、ヘテロ原子に隣接した炭素上ではハロおよびヒドロキシ基は置換されていない)

であり、

R^{10} は、水素、($\text{C}_1 - \text{C}_8$) アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{11} は、独立して、水素、($\text{C}_1 - \text{C}_8$) アルキル、フェニルまたはアリールであり、

R^{12} は、独立して、

$\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、

フェニル、

アリール、

ヘテロアリール、

(CH_2)_n $\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、

(CH_2)_n $\text{NR}^8 \text{C}(\text{O}) \text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、

(CH_2)_n $\text{NR}^8 \text{C}(\text{O}) \text{OC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、

(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n $\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、

(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n $\text{NR}^8 \text{C}(\text{O}) \text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、

(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n $\text{NR}^8 \text{SO}_2$ ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル)、

(CH_2)_n [O]_q -ヘテロ環、

(CH_2)_n [O]_q ($\text{C}_1 - \text{C}_8$) アルキル-ヘテロ環

(ここで、 R^{12} に関しては、nは2～8である)

であり、

R^{13} は、独立して、

水素、

$\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、

(D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、

(D) フェニル、

$\text{C}(\text{O}) \text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、

$\text{SO}_2 \text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、または

SO_2 -フェニルであり、

Dは結合または $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり、

yは1または2であり、

uは0、1または2であり、

mは1～4であり、

10

20

30

40

50

n は 0 ～ 8 であり、
p は 0 ～ 4 であり、
q は 0 ～ 1 である]

で表される化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物または立体異性体に関する。

【請求項 3】

C₃ - C₇ シクロアルキルが、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはシクロヘプタンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

ヘテロ環が、窒素原子を少なくとも 1 個および O または S から選択される原子を 0 ～ 3 個含有する 5 または 6 員環であって、ここで窒素は水素、C₁ - C₈ アルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル、フェニルおよびベンジルからなる群から選択される置換機で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。 10

【請求項 5】

ヘテロ環がピペリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、またはオキサジアゾリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R が独立して、水素、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₃ - C₇ シクロアルキル、(D) ヘテロ環、(D) C(O) アリール、C(O) N(R⁸)₂、(D) N(R⁸)₂ であり、ここで、R⁸ は独立して、水素、C₁ - C₈ アルキルまたはフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。 20

【請求項 7】

R³ が場合により、クロロ、ブロモ、ベンジルオキシまたはメチルフェニルでパラ置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R³ がクロロでパラ置換されているフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

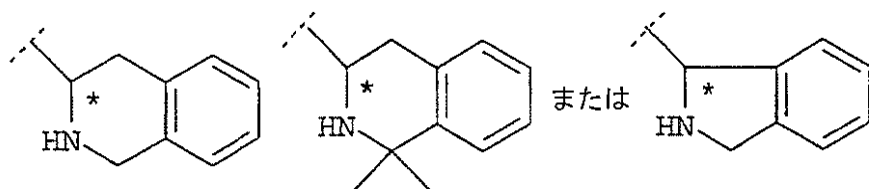
【請求項 9】

R⁴ が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

T が、以下：

【化 5】



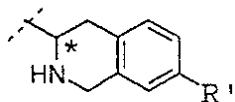
[ここで、* は、R または S 配置を有するキラル炭素原子を示す。]

である、請求項 1 に記載の化合物。 40

【請求項 11】

T が以下の式の部分：

【化 6】

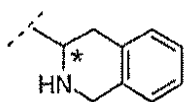


[式中、R' は H または OH であり、ここで * の印のついた炭素原子はキラルである] である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 12】

L および L 1 が各々水素であり、T が以下の式：

【化 7】



により表される部分である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

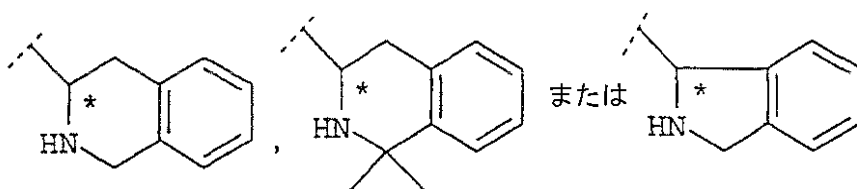
* の印のついた炭素原子は R または S 配置を有する、請求項 1 0 または 1 1 に記載の化合物。

10

【請求項 1 4】

T ' が以下からなる群：

【化 8】



[式中、* はキラル炭素原子を示し、これは R または S 配置を有する]
から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

20

【請求項 1 5】

R^{a 3} が、水素、メチル、エチルまたはプロピルである、請求項 1、2 または 3 に記載の化合物。

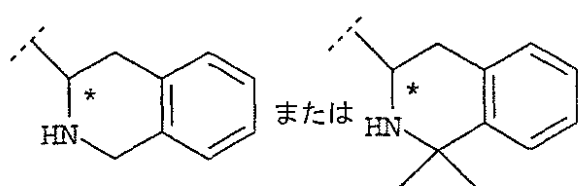
【請求項 1 6】

R^{a 3} が、水素である、請求項 1、2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

T が以下：

【化 9】



30

であり、

R² が水素であり、

R³ が 4-クロロフェニルメチルであり、

R⁴ が水素であり、

R^{a 3} が水素であり、

40

R^{a 1} が n-ブチル、イソブチル、トリフルオロメチルフェニル、4-メチルフェニルシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、フェニルおよびベンジルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R^{a 2} が、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、イソプロピル、イソブチル、N-メチルメタンスルホンアミド、N, N-ジエチルメチルアミノ、N-メチルピロリジニル、N-ベンジルメタンスルホンイルアミド、N-メチルフタルイミド、メチルアセトアミド、N-メチルモルホリノ、N-メチルピペリジニル、N-メチルアセトアミド、N-メチルマレイミド、2-オキソ-N-メチルピロリジニル、カルボキシー-N, N-ジエチルアミノ、N-エチルメタンスルホンイルアミド、N-イソブチルメタンスルホンイルアミドおよび

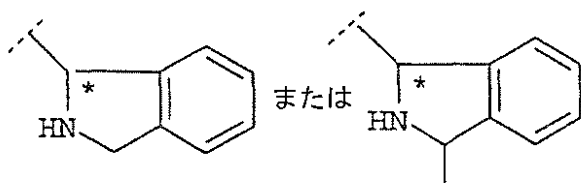
50

N-イソブチル、N-カルボキシメチルアミンからなる群から選択される基である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

T が以下：

【化 10】



10

であり、

R^2 が水素であり、

R^3 が 4-クロロフェニルメチルであり、

R^4 が水素であり、

R^{a3} が水素であり、

R^{a1} が n-ブチル、イソブチル、トリフルオロメチルフェニル、4-メチルフェニルシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、フェニルおよびベンジルである、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 20】

R^{a2} が、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、イソプロピル、イソブチル、N-メチルメタンスルホンアミド、N, N-ジエチルメチルアミノ、N-メチルピロリジニル、N-ベンジルメタンスルホンアミド、N-メチルフタルイミド、メチルアセトアミド、N-メチルモルホリノ、N-メチルピペリジニル、N-メチルアセトアミド、N-メチルマレイミド、2-オキソ-N-メチルピロリジニル、カルボキシーN, N-ジエチルアミノ、N-エチルメタンスルホンアミド、N-イソブチルメタンスルホンアミドおよびN-イソブチル、N-カルボキシメチルアミンからなる群から選択される基である、請求項 19 に記載の化合物。

20

【請求項 21】

請求項 1～20 のいずれかに記載の化合物および薬学的なキャリアを含有する、医薬組成物。

30

【請求項 22】

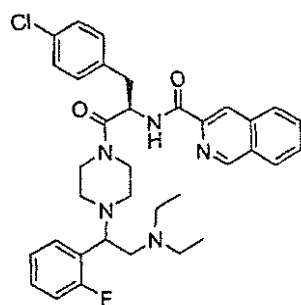
インスリンセンシタイザー、インスリン模倣物、スルホニルウレア、 α -グルコシダーゼインヒビター、HMG-CoA レダクターゼインヒビター、封鎖剤、コレステロール低下剤、 β 3 アドレナリン受容体アゴニスト、ニューロペプチド Y アンタゴニストおよびホスホジエステール V インヒビターからなる群から選択される第 2 の活性成分をさらに含有する、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

以下からなる群から選択される化合物ならびにその製薬上許容される塩、立体異性体および溶媒和物：

40

【化 11】

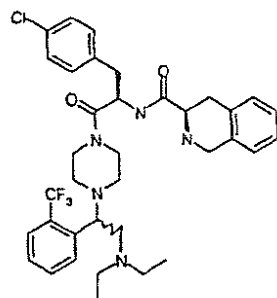


50

「A」異性体 2

イソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド、

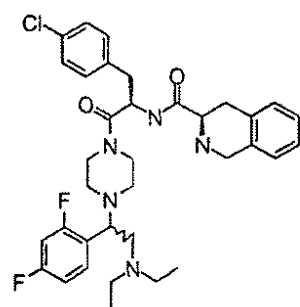
【化 1 2】



10

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド、

【化 1 3】

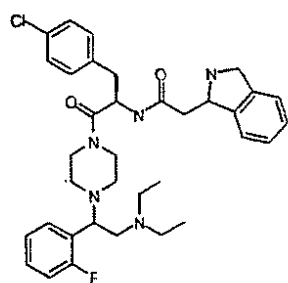


20

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド、

30

【化 1 4】

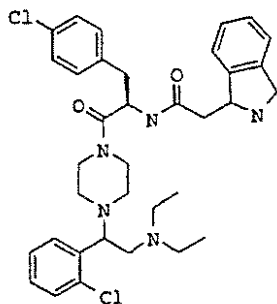


40

「A」異性体 2

N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド、

【化 1 5】

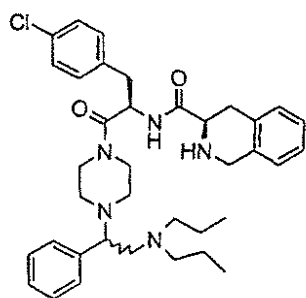


10

「A」異性体 2

N-(1-(4-クロロベンジル)-2-〔4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノエチル]-ピペラジン-1-イル〕-2-オキソエチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド、

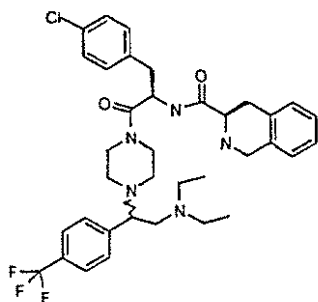
【化 1 6】



20

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-ジプロピルアミノ-1-フェニルエチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}-アミド、

【化 1 7】

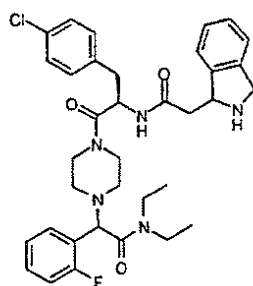


30

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-〔4-[2-ジエチルアミノ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-ピペラジン-1-イル〕-2-オキソエチル)-アミド、

40

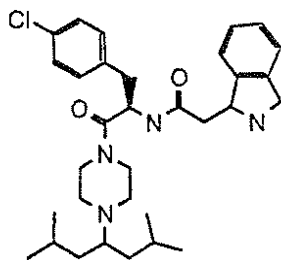
【化 1 8】



50

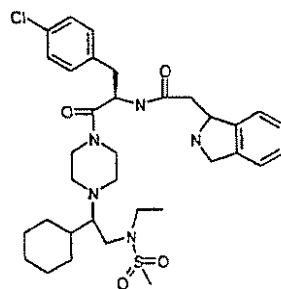
「A」異性体 2

2 - { 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル - アセチルアミノ) - プロピオニル] - ピペラジン - 1 - イル } - N, N - ジエチル - 2 - (2 - フルオロフェニル) - アセトアミド、
【化 19】



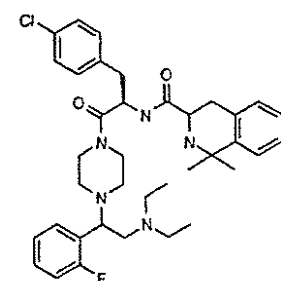
10

N - { 1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - [4 - (1 - イソブチル - 3 - メチルブチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル } - 2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミド、
【化 20】



20

N - (1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - { 4 - [1 - シクロヘキシル - 2 - (エチルメタンスルホニルアミノ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソエチル) - 2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミド、
【化 21】



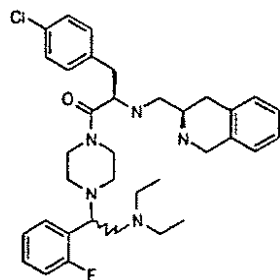
30

「A」異性体 2、「C」異性体 2

1, 1 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 (1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - { 4 - [2 - ジエチルアミノ - 1 - (2 - フルオロフェニル) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソエチル) - アミド、

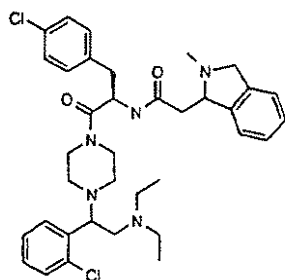
40

【化 2 2】



3-(4-クロロフェニル)-1-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]-プロパン-1-オン、

【化 2 3】

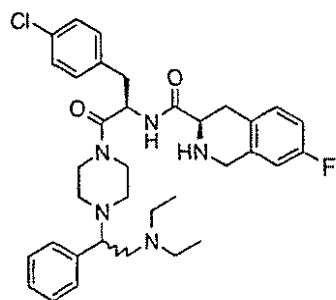


20

「A」異性体 2、「C」異性体 2

N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド、

【化 2 4】

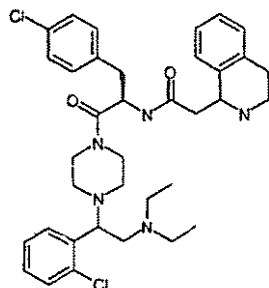


30

7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-ジエチルアミノ-1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド、

【化 2 5】

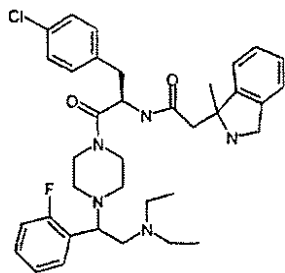
40



「A」異性体 2、「C」異性体 2

50

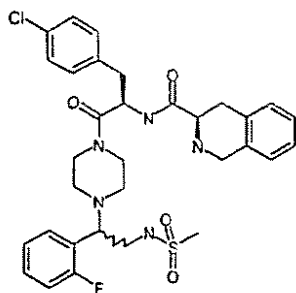
N- (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [1- (2-クロロフェニル) -2-ジエチルアミノ-エチル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-イル) -アセトアミド、
【化26】



10

「A」異性体2、「C」異性体1

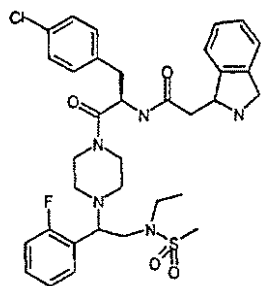
N- (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2-ジエチルアミノ-1- (2-フルオロフェニル) -エチル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2- (1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -アセトアミド、
【化27】



20

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [1- (2-フルオロフェニル) -2-メタンスルホニルアミノ-エチル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -アミド、
【化28】

30

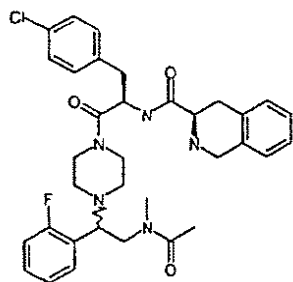


「A」異性体2、「C」異性体2

40

N- (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (エチル-メタンスルホニル-アミノ) -1- (2-フルオロフェニル) -エチル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -アセトアミド、

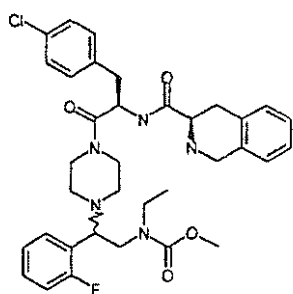
【化 29】



10

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2- {4- [2- (アセチル-メチル-アミノ) -1- (2-フルオロフェニル) -エチル] -ピペラジーン-1-イル} -1- (4-クロロベンジル) -2-オキソ-エチル] -アミド、

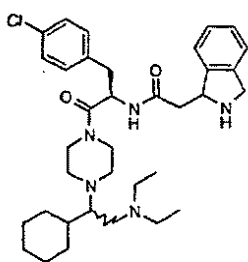
【化 30】



20

[2- (4- {3- (4-クロロフェニル) -2- [(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボニル) -アミノ] -プロピオニル} -ピペラジーン-1-イル) -2- (2-フルオロフェニル) -エチル] -エチル-カルバミン酸メチルエステル、

【化 31】

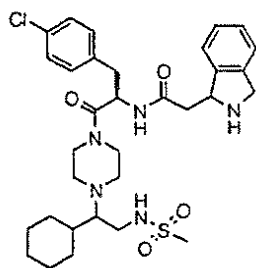


30

N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- (1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノ-エチル) -ピペラジーン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -アセトアミド、

【化 32】

40



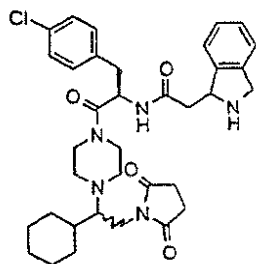
「C」異性体 2

N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- (1-シクロヘキシル-2-メタンス

50

ルホニルアミノエチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル} - 2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミド、および

【化 3 3】



10

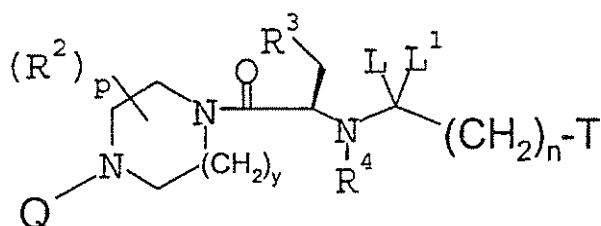
「C」異性体 2

N - (1 - (4 - クロロベンジル) 2 - {4 - [1 - シクロヘキシル - 2 - (2, 5 - ジオキソピロリジン - イル) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル} - 2 - オキソエチル] - 2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミド。

【請求項 2 4】

肥満および／または糖尿病の治療用医薬の製造に有用な、式 I：

【化 3 4】



20

(I)

[式中、

L および L¹ は両方とも水素であるか、またはいっしょになってオキソ基を形成し、
R² は、水素、C₁ - C₈ アルキル、CONHC₁ - C₄ アルキル、(D) フェニル、オキソまたは (D) C₃ - C₇ シクロアルキルである。ただし、R² がオキソである場合、R² は Q を保有する窒素原子に隣接した環炭素原子のうちの 1 つの上にある。 30

R³ は、フェニル、アリールまたはチエニル（ここで、フェニル、アリールおよびチエニルは、場合により、シアノ、過フルオロアルコキシ、ハロ、C₁ - C₈ アルキル、(D) C₃ - C₇ シクロアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルキルからなる群から独立して選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されている）であり、

R⁴ は、水素、C₁ - C₈ アルキル、C₃ - C₈ アルケニル、C(O)C₁ - C₈ アルキルまたは (D) フェニルであり、

Q は、-C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})

(式中、R^{a1} は C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルケニル、C₁ - C₈ アルキニル、C₃ - C₈ アルコキシ、(D) C₃ - C₇ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、(D) フェニル、アリール、5 ~ 7 員ベンゾ縮合 2 環式環またはヘテロアリールであり、ここで C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルケニル、C₁ - C₈ アルキニル、(D) C₃ - C₇ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、フェニル、アリール、5 - または 7 - 員ベンゾ縮合 2 環式環およびヘテロアリールは、場合により各々、R から独立して選択される置換基で 1 ~ 5 回置換されている）であり、 40

R は、以下：

ヒドロキシ、

ハロ、

C₁ - C₈ アルキル、

50

$C_2 - C_8$ アルケニル、
 $C_1 - C_8$ アルコキシ、
 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、
(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、
(D) アリール、
(D) ヘテロアリール、
(D) $C(O)C_1 - C_4$ アルキル、
(D) $C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、
(D) $C(O)$ ヘテロアリール、
 $(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、
 $(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、
(D) $OC_1 - C_4$ アルキル、
(D) $OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、
(D) ヘテロ環、
(D) $SC_1 - C_4$ アルキル、または
(D) $SO_2 N(R^8)_2$

10

(ここで、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、場合により R^8 から独立して選択される置換基で 1～5 回置換されている。ただし、 R がハロまたはヒドロキシである場合、ヘテロ原子に隣接する炭素上は置換されていない) であり、

20

R^{a2} は、

$C_1 - C_8$ アルキル、
 $C_2 - C_8$ アルケニル、
 $C_2 - C_8$ アルキニル、
(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、
フェニル、
アリール、

$(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、
 $(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m NR^8 C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、
 $(CH_2)_m OC_1 - C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、
 $CON(R^8)_2$

30

(ここで、基またはサブグループ $-N(R^8)_2$ に関して、各 R^8 は他のものといっしょになって、場合により置換されている、飽和または不飽和の 5、6 または 7 員窒素含有ヘテロ環を形成し得る) であり、

R^{a3} は、水素、メチル、エチルおよびプロピルからなる群から選択され、

各 R^8 は、独立して、

40

水素、

オキソ、

$C_1 - C_8$ アルキル、
 $C_2 - C_8$ アルケニル、
(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、
フェニル、

アリールまたは

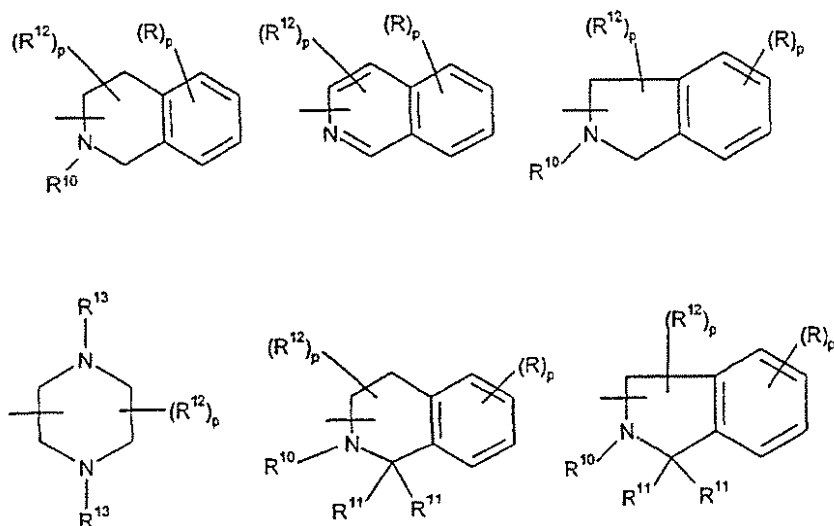
ヘテロアリール (ここで、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、場合により $C_1 - C_8$ アルキル、ハロ、およびヒドロキシからなる群から選択される基で 1～3 回置換されているが、

50

これはハロおよびヒドロキシ基がヘテロ原子に隣接した炭素上で置換されていない場合である。)であり、

Tは、以下：

【化35】



10

20

(R^{10} は、水素、($C_1 - C_8$) アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、 R^{11} は、独立して、水素、($C_1 - C_8$) アルキルまたは(D)フェニルまたはアリールであり、

R^{12} は、独立して、

$C_1 - C_8$ アルキル、

フェニル、

アリール、

ヘテロアリール、

$(CH_2)_n N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_n NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_n NR^8 C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n NR^8 SO_2 (C_1 - C_4$ アルキル)、

$(CH_2)_n [O]_q$ -ヘテロ環、

$(CH_2)_n [O]_q (C_1 - C_8)$ アルキル-ヘテロ環であり、

R^{12} に関しては、 n は2~8であり、

R^{13} は、独立して、

水素、

$C_1 - C_8$ アルキル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

(D) フェニル、

$C(O)C_1 - C_8$ アルキル、

$SO_2 C_1 - C_8$ アルキル、または

SO_2 -フェニルであり、

Dは、結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

yは、1または2であり、

mは、1~4であり、

nは、0~8であり、

30

40

50

p は、0～4 であり、
q は、0～1 である。）
である]

で表される化合物またはその製薬上許容されるその塩、溶媒和物または立体異性体。

【請求項 25】

請求項 1～16 のいずれかに記載の化合物、および薬学的なキャリアを含有する医薬組成物。

【請求項 26】

インスリンセンシタイザー、インスリン模倣物、スルホニルウレア、 α -グルコシダーゼインヒビター、HMG-CoA レダクターゼインヒビター、封鎖剤コレステロール低下剤、 β 3 アドレナリン受容体アゴニスト、ニューロペプチド Y アンタゴニストおよびホスホジエステール V インヒビターからなる群から選択される第 2 の活性成分をさらに含有する、請求項 17 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 27】

哺乳動物における肥満を予防または治療する方法であって、請求項 1 に記載の式 I の化合物を治療的に有効な量で投与することを含む方法。

【請求項 28】

哺乳動物における真性糖尿病を予防または治療する方法であって、請求項 1 に記載の式 I の化合物を治療的に有効な量で投与することを含む方法。

20

【請求項 29】

哺乳動物における男性または女性の性的機能不全を予防または治療する方法であって、請求項 1 に記載の式 I の化合物を治療的に有効な量で投与することを含む方法。

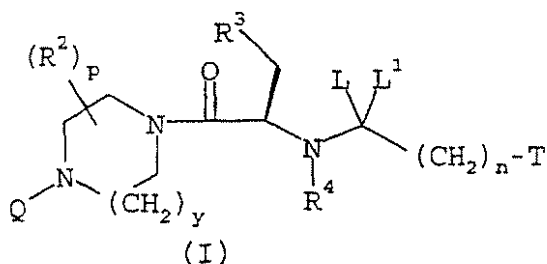
【請求項 30】

男性の性的機能不全が勃起不全である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 31】

式 I :

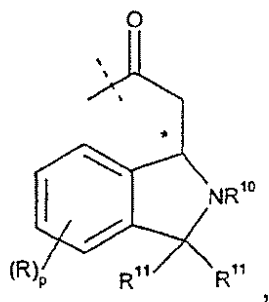
【化 36】



30

[式中、 $-L L' (CH_2)_n - T$ は、以下の基：

【化 37】



40

(式中、 R^{10} は、CBz または Boc 保護基、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリール) である)

を表し、

50

R^2 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CONHC_1 - C_4$ アルキル、(D) フェニル、オキソまたは (D) $C_3 - C_7$ シクロアルキルである。ただし、 R^2 がオキソである場合、 R^2 は Q を保有する窒素原子に隣接した環炭素原子のうちの 1 つの上にある。

R^3 は、フェニル、アリールまたはチエニルであり、ここで、フェニル、アリールおよびチエニルは、場合により、シアノ、過フルオロアルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されており、

R^4 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキルまたは (D) フェニルであり、

Q は、 $-C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})$ であり、

10

Q は、 $-C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})$

(式中、 R^{a1} は $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ アルコキシ、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、(D) フェニル、アリール、5 ~ 7 員ベンゾ縮合 2 環式環またはヘテロアリールであり、ここで $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルキニル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、フェニル、アリール、5 - または 7 員ベンゾ縮合 2 環式環およびヘテロアリールは、場合により各々、R から独立して選択される置換基で 1 ~ 5 回置換されている) であり、

R は、以下：

ヒドロキシ、

20

ハロ、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

$C_1 - C_8$ アルコキシ、

$C_1 - C_4$ ハロアルキル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

(D) アリール、

(D) ヘテロアリール、

(D) $C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

(D) $C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、

30

(D) $C(O)$ ヘテロアリール、

$(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4$ アルキル)、

(D) $OC_1 - C_4$ アルキル、

(D) $OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、

(D) ヘテロ環、

(D) $SC_1 - C_4$ アルキル、または

(D) $SO_2 N(R^8)_2$

(ここで、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、場合により R^8 から独立して選択される置換基で 1 ~ 5 回置換されている。ただし、R がハロまたはヒドロキシである場合、ヘテロ原子に隣接する炭素上は置換されていない) であり、

40

R^{a2} は、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

$C_2 - C_8$ アルキニル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

フェニル、

アリール、

50

$(\text{CH}_2)_m \text{N}(\text{R}^8)_2$ 、
 $(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、
 $(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{C}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、
 $(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{SO}_2 (\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、
 $(\text{CH}_2)_m \text{OC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、
 $(\text{CH}_2)_m \text{OC}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、
 $\text{CON}(\text{R}^8)_2$

(ここで、基またはサブグループ $\text{N}(\text{R}^8)_2$ に関して、各 R^8 は他のものといっしょになって、場合により置換されている、飽和または不飽和の 5、6 または 7 員窒素含有ヘテロ環を形成し得る) であり、

R^a は、水素、メチル、エチルおよびプロピルからなる群から選択され、
 各 R^8 は、独立して、

水素、

オキソ、

$\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、

$\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、

(D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、

フェニル、

アリールまたは

ヘテロアリール (ここで、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、場合により $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、ハロ、およびヒドロキシからなる群から選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されているが、これはハロおよびヒドロキシ基がヘテロ原子に隣接した炭素上で置換されていない場合である。) であり、

R^1 は、独立して、水素、($\text{C}_1 - \text{C}_8$) アルキル、(D) フェニルまたはアリールであり、

D は結合または $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり、

y は 1 または 2 であり、

m は 1 ~ 4 であり、

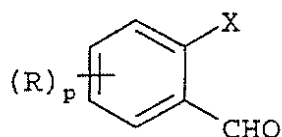
n は 0 ~ 8 であり、

p は 0 ~ 4 である]

で示される化合物の製造方法であって、以下の工程：

a) 構造式 1：

【化 3 8】



(1)

により表される化合物を、 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ (式中、 R^a は水素または $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルであり、X はハロである) と、適切な有機溶媒中、触媒および塩基の存在下で反応させて式 2：

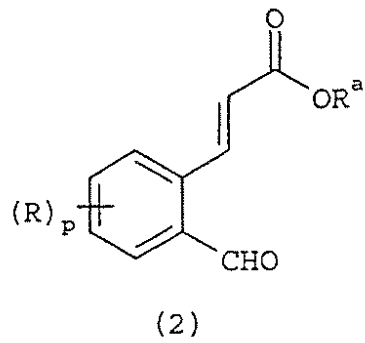
10

20

30

40

【化 3 9】

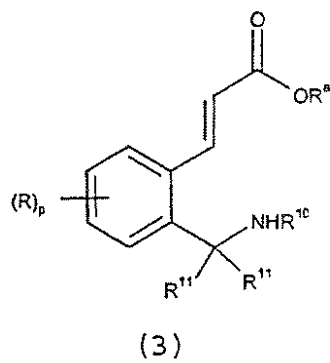


10

により表される化合物を得ること、

b) アミンの存在下で式 2 の化合物を還元的にアミノ化して式 3 :

【化 4 0】

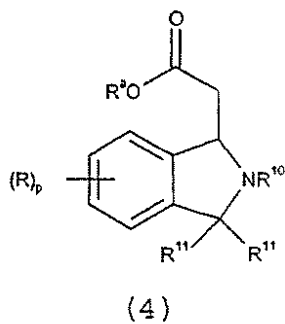


20

により表される化合物を得ること、

c) ミカエル付加により式 3 の化合物を環形成させて式 4 :

【化 4 1】

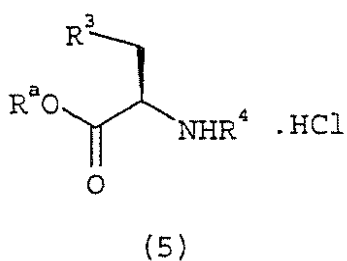


30

により表される化合物またはその立体異性体を得ること、

d) 式 4 の化合物 (式中、R^a は H である) またはその立体異性体を式 5 :

【化 4 2】



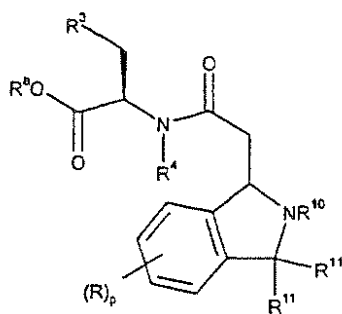
40

[式中、R^a は C₁ - C₈ アルキルである]

50

により表される化合物とカップリングさせて式 6 :

【化 4 3】



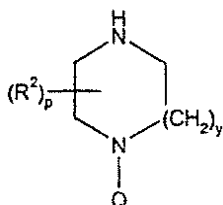
(6)

10

により表される化合物を得ること、

e) 式 6 の化合物 (式中、 R^a は H である) を以下の構造式 :

【化 4 4】



20

で表される化合物とカップリングさせて式 1 の化合物を得ることを含む方法。

【請求項 3 2】

工程 (a) における $CH_2CH=C(O)OR^a$ がメチルアクリレートである、請求項 3 1 に記載のプロセス。

【請求項 3 3】

工程 (a) における触媒が、 $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ 、 $Pd(Ph_3P)_4Cl_2$ 、 $Pd(Ph_3P)_4$ 、 $Pd(Ph_3P)_2Cl_2/CuI$ 、 $Pd(OAc)_2/Ph_3P-Bu_4NBr$ 、 $Pd(Ph_3P)_4Cl_2/H_2$ および $Pd(OAc)_2/P(O-tol)_3$ から選択され、工程 (a) における塩基が $N(R)_3$ であり、ここで R が水素または C_1-C_8 アルキルである、請求項 3 2 に記載の方法。

30

【請求項 3 4】

工程 (b) におけるアミンがベンジルアミン、 α -メチルベンジルアミンおよび $BocNH_2$ からなる群から選択される、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

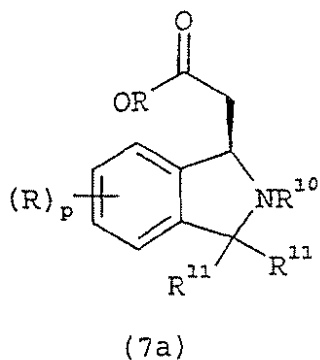
工程 (b) が、さらに、還元剤の存在下で中間体イミン化合物を還元する工程を含み、ここで還元剤が、 CH_3CN または CH_2Cl_2 中の $NaCNBH_3$ 、 $Na(OAc)_3BH$ 、 $NaBH_4/H^+$ 、ならびに、 Et_3SiH および TFA の組み合わせから選択される、請求項 3 4 に記載の方法。

40

【請求項 3 6】

工程 (c) における式 (7) の立体異性体が式 7 a :

【化 4 5】

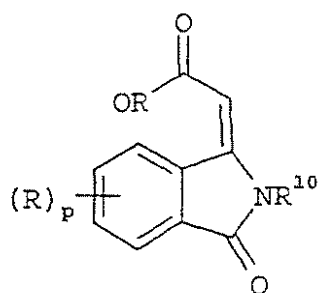


10

により表される化合物である、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 7】

【化 4 6】



20

で表される化合物の非対称水素化により、式 7 a の化合物が製造される、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

工程 (c) のミカエル付加が、塩基性後処理条件下で行なわれる、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 9】

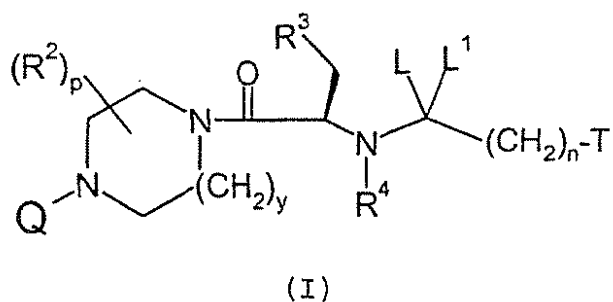
30

工程 (e) がさらに、式 (4) の化合物の NR^{10} での脱保護を含む、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 4 0】

以下の式：

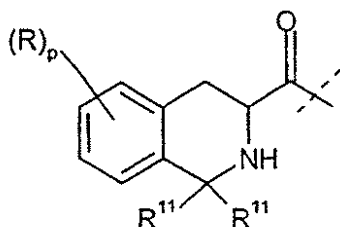
【化 4 7】



40

[式中、 $-\text{L L}' (\text{CH}_2)_n - \text{T}$ は、基：

【化 48】



により表され、

R^2 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CONHC_1 - C_4$ アルキル、(D) フェニル、オキソまたは (D) $C_3 - C_7$ シクロアルキルである。ただし、 R^2 がオキソである場合、 R^2 は Q を保有する窒素原子に隣接した環炭素原子の 1 つの上にある。

R^3 は、フェニル、アリールまたはチエニルであり、ここで、フェニル、アリールおよびチエニルは、場合により、シアノ、過フルオロアルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されており、

R^4 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキルまたは (D) フェニルであり、

Q は、 $-C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})$ であり、

Q は、 $-C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})$

(式中、 R^{a1} は $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ アルコキシ、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、(D) フェニル、アリール、5 ~ 7 員ベンゾ縮合 2 環式環またはヘテロアリールであり、ここで $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルキニル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、フェニル、アリール、5 - または 7 - 員ベンゾ縮合 2 環式環およびヘテロアリールは、場合により各々、R から独立して選択される置換基で 1 ~ 5 回置換されている) であり、

R は、以下：

ヒドロキシ、

ハロ、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

$C_1 - C_8$ アルコキシ、

$C_1 - C_4$ ハロアルキル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

(D) アリール、

(D) ヘテロアリール、

(D) $C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

(D) $C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、

(D) $C(O)$ ヘテロアリール、

$(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4$ アルキル)、

(D) $OC_1 - C_4$ アルキル、

(D) $OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、

(D) ヘテロ環、

(D) $SC_1 - C_4$ アルキル、または

(D) $SO_2 N(R^8)_2$

(ここで、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、場合により R^8 から独立して選択

10

20

30

40

50

される置換基で1～5回置換されている。ただし、Rがハロまたはヒドロキシである場合、ヘテロ原子に隣接する炭素上は置換されていない)であり、

R^{a2} は、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

$C_2 - C_8$ アルキニル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

フェニル、

アリール、

$(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m NR^8 C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4$ アルキル)、

$(CH_2)_m OC_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$CON(R^8)_2$

(ここで、基またはサブグループ $N(R^8)_2$ に関して、各 R^8 は他のものといっしょになって、場合により置換されている、飽和または不飽和の5、6または7員窒素含有ヘテロ環を形成し得る)であり、

R^{a3} は、水素、メチル、エチルおよびプロピルからなる群から選択され、

各 R^8 は、独立して、

水素、

オキソ、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

フェニル、

アリールまたは

ヘテロアリール(ここで、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、場合により $C_1 - C_8$ アルキル、ハロ、およびヒドロキシからなる群から選択される置換基で1～3回置換されているが、これはハロおよびヒドロキシ基がヘテロ原子に隣接した炭素上で置換されていない場合である。)であり、

R^{10} は、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{11} は、独立して、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、(D) フェニルまたはアリールであり、

Dは結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

yは1または2であり、

mは1～4であり、

nは0～8であり、

pは0～4である]

で表される化合物の製造方法であって、以下の工程：

a) 式1：

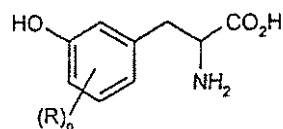
10

20

30

40

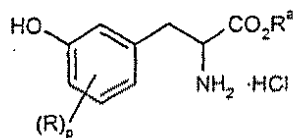
【化 4 9】



1

で表される化合物をアルコール R^a OH でエステル化して式 2 :

【化 5 0】

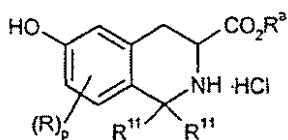


10

[式中、 R^a は $C_1 - C_4$ アルキルおよび (D) フェニルから選択される基である]
で表される化合物を形成すること、

b) 式 2 の化合物を $R^{11} CO R^{11}$ と反応させて式 :

【化 5 1】



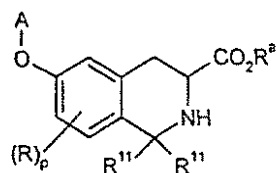
3

20

[式中、 R^{11} は、独立して、水素、 $C_1 - C_4$ アルキルである]
によりあらわされる化合物を形成すること、

c) 式 3 の化合物を活性化剤と反応させて式 4

【化 5 2】



4

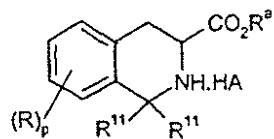
30

[式中、A は活性化剤である]

で示される化合物を形成すること、

d) 式 4 の化合物を水素化により脱酸素化させて式 5 :

【化 5 3】



5

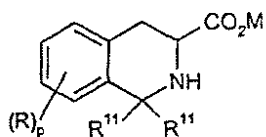
40

により表される化合物を得ること、

e) 場合により、式 5 の化合物 (式中、HA は酸性である) を無機塩基と反応させて式 6 :

50

【化 5 4】



6

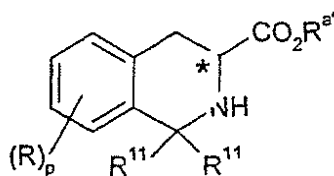
〔Mは、1価のカチオンである〕

により表される化合物を形成すること、

10

f) 式 5 の化合物または式 6 の化合物（式中、Mは水素である）を分割して、式 7：

【化 5 5】



7

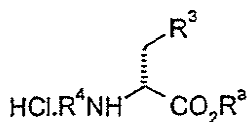
〔式中、R^a はHまたはR^aである〕

20

により表されるキラル化合物を得ること、

g) 式 7 の化合物を式 8：

【化 5 6】

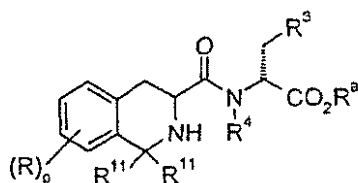


8

で表される化合物とカップリングさせて式 9：

30

【化 5 7】



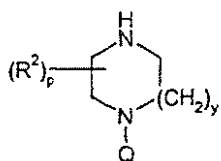
9

により表される化合物を得ること、

h) 式 9 により表される化合物を式 10：

40

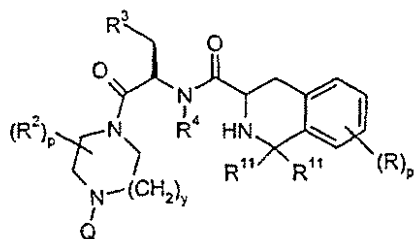
【化 5 8】



10

により表される化合物と反応させて式 I：

【化 5 9】



I

10

により表される化合物を得ること、を含む方法。

【請求項 4 1】

エステル化が、化合物（1）と塩化チオニルまたは塩化オキサリルとの反応により形成される、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

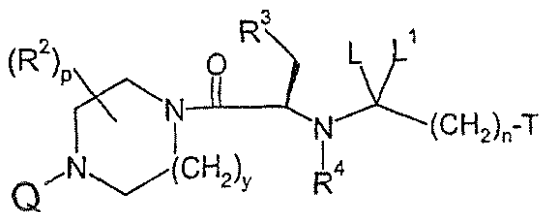
トリフラートを形成するための活性化剤が、トリフルオロメタンスルホン酸無水物である、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 3】

式 I :

【化 6 0】

20

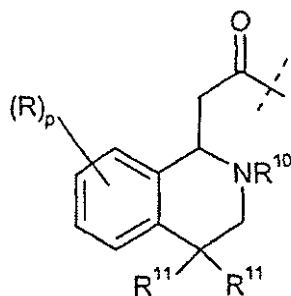


(I)

[式中、 $-L-L^1-(CH_2)_n-T$ は、基：

【化 6 1】

30



により表され、

40

R^{10} は、CBZ または Boc 保護基、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^2 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CONHC_1 - C_4$ アルキル、(D) フェニル、オキソまたは (D) $C_3 - C_7$ シクロアルキルである。ただし、 R^2 がオキソである場合、 R^2 は Q を保有する窒素原子に隣接した環炭素原子の 1 つの上にある。

R^3 は、フェニル、アリールまたはチエニルであり、ここで、フェニル、アリールおよびチエニルは、場合により、シアノ、過フルオロアルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されており、

50

R^4 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキルまたは (D) フェニルであり、

Q は、 $-C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})$

(式中、 R^{a1} は $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ アルコキシ、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、(D) フェニル、アリール、5～7 員ベンゾ縮合 2 環式環またはヘテロアリールであり、ここで $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルキニル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、フェニル、アリール、5-または 7-員ベンゾ縮合 2 環式環およびヘテロアリールは、場合により各々、R から独立して選択される置換基で 1～5 回置換されている) であり、

10

R は、以下：

ヒドロキシ、

ハロ、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

$C_1 - C_8$ アルコキシ、

$C_1 - C_4$ ハロアルキル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

(D) アリール、

(D) ヘテロアリール、

20

(D) $C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

(D) $C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、

(D) $C(O)$ ヘテロアリール、

$(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4$ アルキル)、

(D) $OC_1 - C_4$ アルキル、

(D) $OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、

(D) ヘテロ環、

(D) $SC_1 - C_4$ アルキル、または

30

(D) $SO_2 N(R^8)_2$

(ここで、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、場合により R^8 から独立して選択される置換基で 1～5 回置換されている。ただし、R がハロまたはヒドロキシである場合、ヘテロ原子に隣接する炭素上は置換されていない) であり、

R^{a2} は、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

$C_2 - C_8$ アルキニル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

40

フェニル、

アリール、

$(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m NR^8 C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4$ アルキル)、

$(CH_2)_m OC_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$CON(R^8)_2$

(ここで、基またはサブグループ $-N(R^8)_2$ に関して、各 R^8 は他のものといっしょ

50

になって、場合により置換されている、飽和または不飽和の 5、6 または 7 員窒素含有ヘテロ環を形成し得る) であり、

R^{a3} は、水素、メチル、エチルおよびプロピルからなる群から選択され、

各 R^8 は、独立して、

水素、

オキソ、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

フェニル、

アリールまたは

ヘテロアリール (ここで、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、場合により $C_1 - C_8$ アルキル、ハロ、およびヒドロキシからなる群から選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されているが、これはハロおよびヒドロキシ基がヘテロ原子に隣接した炭素上で置換されていない場合である。) であり、

R^{11} は、独立して、水素、($C_1 - C_8$) アルキル、(D) フェニルまたはアリールであり、

D は結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

y は 1 または 2 であり、

m は 1 ~ 4 であり、

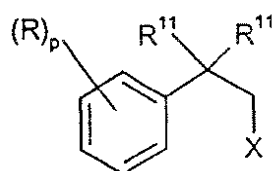
n は 0 ~ 8 であり、

p は 0 ~ 4 である]

で表される化合物の製造方法であって、以下の工程：

a) 化合物式 1：

【化 6 2】



1

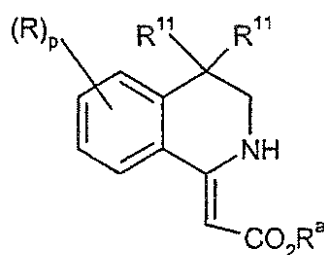
[式中、X はハロであり、 R^{11} は独立して、水素または $C_1 - C_4$ アルキルである]

で表される化合物を、 $CNCH_2CO_2R^a$

(ここで、 R^a は $C_1 - C_8$ アルキルまたはベンジルである)

と反応させて、式 2：

【化 6 3】



2

であらされる化合物を得ること、

b) 式 2 の化合物を保護して式 3：

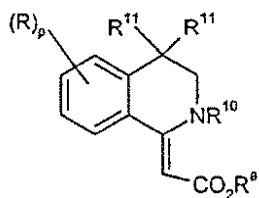
10

20

30

40

【化 6 4】

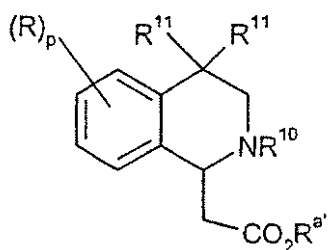


3

で表される化合物を形成する工程、
c) 式 3 の化合物を水素化して式 4 :

10

【化 6 5】



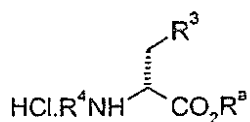
4

20

[式中、 $R^{a'}$ は H または R^a である]

で表される化合物を得る工程、
d) 式 4 の化合物 ($R^{a'}$ は水素である) を式 5 :

【化 6 6】

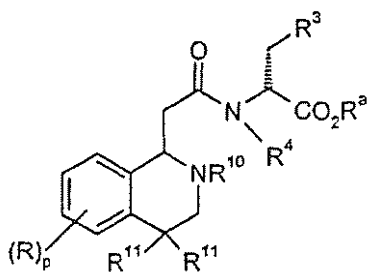


5

30

で表される化合物とカップリングさせて式 6 :

【化 6 7】

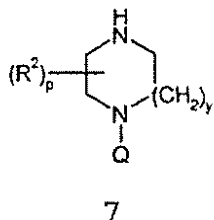


6

40

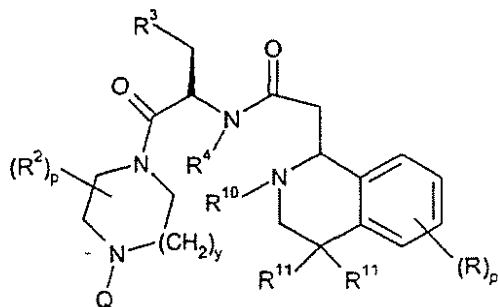
で表され溜香号物を得る工程、
e) 式 6 の化合物を式 7

【化 6 8】



で表される化合物とカップリングさせて式 I :

【化 6 9】



I.

で表される化合物を得る工程を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、例えば、メラノコルチン受容体の活性化に応答する障害（例えば、肥満、糖尿病および雄性および／または雌性性的機能不全）の治療に有用な、メラノコルチン受容体アゴニストの活性化に関する。

【0002】

プロオピオメラノコルチン（POMC）誘導ペプチドは、食物摂取に影響を及ぼすことが知られている。幾つかの系統の証拠が、メラノコルチン受容体（MC-R）ファミリー（これらの中には、脳で発現されるものもある）のGタンパク質共役受容体（GPCR）が、食物摂取および代謝のコントロールに関与するPOMC誘導ペプチドの標的であるという見解を支持している。

【0003】

MC-Rが肥満に関与しているという証拠として、以下の事柄が挙げられる：i) MC-1R、MC-3RおよびMC-4Rのアンタゴニストを異所性で発現するアグーチ（A^y）マウスが肥満であり、このことは、これらの3つのMC-Rの活動を遮断すると過食および代謝障害を導きうることを示す；ii) MC-4Rノックアウトマウス（Huszarら、Cell、88：131-141、1997）が、アグーチマウスの表現型を繰り返しており、これらのマウスが肥満であること；iii) げっ歯類において脳室内注入された環式ヘプタペプチドMC-1R、MC-3R、MC-4RおよびMC-5Rアゴニストであるメラノタニン-I I（MT-I I）は、幾つかの動物摂食モデル（NPY、ob／ob、アグーチ、空腹）において食物摂取を減少させるが、ICV注入されたSHU-9119（MC-3R、MC-4Rアンタゴニスト；MC-1RおよびMC-5Rアゴニスト）は、この効果を逆行させ、過食を誘発しうること；iv) α-NDP-MSH誘导体（HP228）によるZucker肥満ラットの慢性腹腔内処置が、MC-1R、MC-3R、MC-4RおよびMC-5Rを活性化させ、12週間にわたって食物摂取および体重増加を減らすことが報告されている。

【0004】

このように、5つのMC-Rが広い範囲で確認されており、これらは、異なる組織に発現

10

20

30

40

50

される。MC-1Rは、チロシナーゼのコントロールを介してフェオメラニンからユーメラニンへの変換をコントロールすることによって毛色に影響を及ぼす延長座 (extension locus) における機能突然変異の優性獲得によって最初に特徴付された。MC-1Rは、主としてメラノサイトにおいて発現される。MC-2Rは、副腎において発現され、ACTH受容体を提示する。MC-3Rは、脳、腸および胎盤において発現され、食物摂取および熱産生のコントロールに関与する。MC-4Rは、脳においてのみ発現され、その不活性化が、肥満を引き起こすことが明らかにされた。MC-5Rは、白色脂肪、胎盤および外分泌腺などを含む多くの組織において発現される。また、脳においても、低レベルの発現が見られる。MC-5Rノックアウトマウスは、皮脂腺の脂質産生が低下している (Chenら、Cell、91:789-798、1997)。

10

【0005】

男性および／または女性の性的機能不全におけるMC Rの関与の証拠は、WO 00/74670に詳述されている。

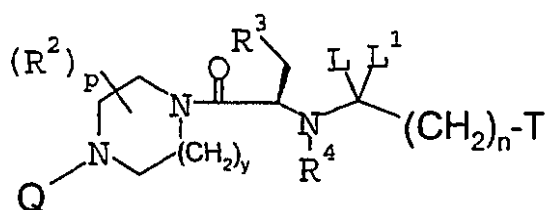
【0006】

メラノコルチン受容体アゴニスト化合物はWO 99/64002に開示されている。

【0007】

本発明は、式 I :

【化1】



(I)

20

[式中、

LおよびL¹は両方とも水素であるか、またはいっしょになってオキソ基を形成し、
R²は、水素、C₁-C₈アルキル、CONHC₁-C₄アルキル、(D)フェニル、オキソまたは(D)C₃-C₇シクロアルキルである。ただし、R²がオキソである場合、R²はQを保有する窒素原子に隣接した環炭素原子のうちの1つの上にある。

R³は、フェニル、アリールまたはチエニル(ここで、フェニル、アリールおよびチエニルは、場合により、シアノ、過フルオロアルコキシ、ハロ、C₁-C₈アルキル、(D)C₃-C₇シクロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄ハロアルキルからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されている)であり、

R⁴は、水素、C₁-C₈アルキル、C₃-C₈アルケニル、C(O)C₁-C₈アルキルまたは(D)フェニルであり、

Qは、-C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})

(式中、R^{a1}はC₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルケニル、C₁-C₈アルキニル、C₃-C₈アルコキシ、(D)C₃-C₇シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、(D)フェニル、アリール、5~7員ベンゾ縮合2環式環またはヘテロアリールであり、ここでC₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルケニル、C₁-C₈アルキニル、(D)C₃-C₇シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、フェニル、アリール、5-または7-員ベンゾ縮合2環式環およびヘテロアリールは、場合により各々、Rから独立して選択される置換基で1~5回置換されている)であり、

Rは、以下:

ヒドロキシ、

ハロ、

C₁-C₈アルキル、

50

$C_2 - C_8$ アルケニル、
 $C_1 - C_8$ アルコキシ、
 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、
(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、
(D) アリール、
(D) ヘテロアリール、
(D) $C(O)C_1 - C_4$ アルキル、
(D) $C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、
(D) $C(O)$ ヘテロアリール、
 $(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、
 $(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、
(D) $OC_1 - C_4$ アルキル、
(D) $OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、
(D) ヘテロ環、
(D) $SC_1 - C_4$ アルキル、または
(D) $SO_2 N(R^8)_2$

10

(ここで、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、場合により R^8 から独立して選択される置換基で 1～5 回置換されている。ただし、 R がハロまたはヒドロキシである場合、ヘテロ原子に隣接する炭素上は置換されていない) であり、
 R^{a2} は、

20

$C_1 - C_8$ アルキル、
 $C_2 - C_8$ アルケニル、
 $C_2 - C_8$ アルキニル、
(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、
フェニル、
アリール、

$(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、
 $(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m NR^8 C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、
 $(CH_2)_m OC_1 - C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、
 $CON(R^8)_2$

30

(ここで、基またはサブグループ $-N(R^8)_2$ に関して、各 R^8 は他のものといっしょになって、場合により置換されている、飽和または不飽和の 5、6 または 7 員窒素含有ヘテロ環を形成し得る) であり、

R^{a3} は、水素、メチル、エチルおよびプロピルからなる群から選択され、
各 R^8 は、独立して、

40

水素、
オキソ、

$C_1 - C_8$ アルキル、
 $C_2 - C_8$ アルケニル、
(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、
フェニル、
アリールまたは

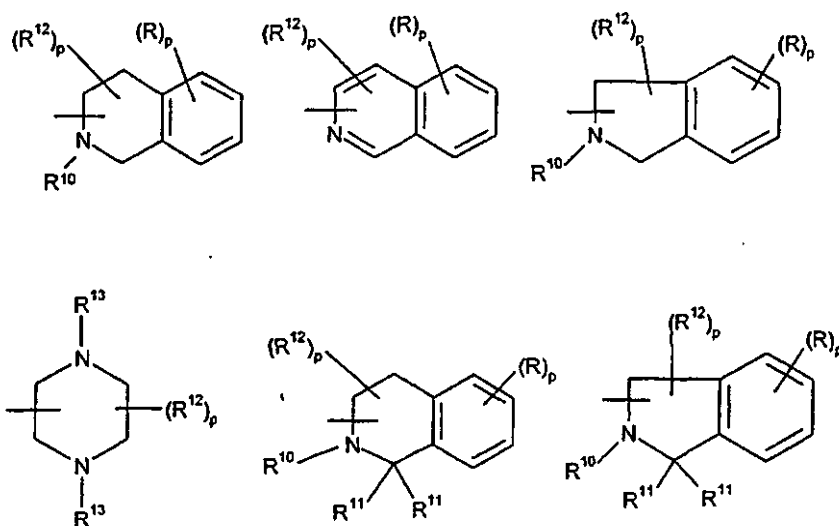
ヘテロアリール (ここで、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、場合により $C_1 - C_8$ アルキル、ハロ、およびヒドロキシからなる群から選択される基で 1～3 回置換されているが、

50

これはハロおよびヒドロキシ基がヘテロ原子に隣接した炭素上で置換されていない場合である。)であり、

Tは、以下：

【化2】



10

(R^{10} は、水素、($C_1 - C_8$) アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、 R^{11} は、独立して、水素、($C_1 - C_8$) アルキルまたは(D) フェニルまたはアリールであり、

R^{12} は、独立して、

$C_1 - C_8$ アルキル、

フェニル、

アリール、

ヘテロアリール、

(CH_2)_n N(R^8)₂、

(CH_2)_n NR⁸ C(O) $C_1 - C_4$ アルキル、

(CH_2)_n NR⁸ C(O) OC_{1 - C₄} アルキル、

(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n N(R^8)₂、

(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n NR⁸ C(O) $C_1 - C_4$ アルキル、

(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n NR⁸ SO₂ ($C_1 - C_4$ アルキル)、

(CH_2)_n [O]_q - ヘテロ環、

(CH_2)_n [O]_q ($C_1 - C_8$) アルキル-ヘテロ環であり、

R^{12} に関しては、n は 2 ~ 8 であり、

R^{13} は、独立して、

水素、

$C_1 - C_8$ アルキル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

(D) フェニル、

C(O) $C_1 - C_8$ アルキル、

SO₂ $C_1 - C_8$ アルキル、または

SO₂ - フェニルであり、

Dは、結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

yは、1 または 2 であり、

mは、1 ~ 4 であり、

nは、0 ~ 8 であり、

pは、0 ~ 4 であり、

30

40

50

q は、0 ～ 1 である。）

であり、

アリールは、ベンジルまたはナフチルとして定義され、

ヘテロアリールは、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子を1～3個含有する5～10個の炭素原子の、単環または二環式の芳香族環として定義され、そして

ヘテロ環は、芳香族または非芳香族であり得、N、OまたはSから選択されるヘテロ原子を1～3個含有する5～14個の炭素原子の、単環、二環または三環式環として定義される]

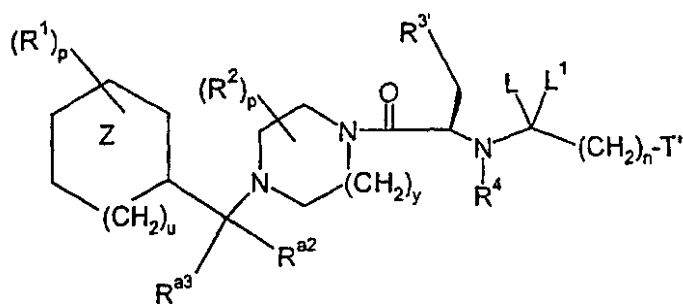
で表される化合物またはその製薬上許容されるその塩、溶媒和物または立体異性体に関する。

10

【0008】

また、本発明は式 I I :

【化3】



(II)

20

[式中、

LおよびL¹は両方とも水素であるか、またはいっしょになってオキソ基を形成し、R¹は、

水素、

ハロ、

C₁ - C₈ アルキル、

C₁ - C₄ ハロアルキル

C₂ - C₈ アルケニル、

C₂ - C₈ アルキニル、

(D) C₃ - C₇ シクロアルキル、

フェニル、

アリール、

(D) N(R⁸)₂、

(D) NR⁸ C(O) C₁ - C₄ アルキル、

(D) NR⁸ C(O) OC₁ - C₄ アルキル、

(D) OC₁ - C₄ アルキル、

30

(式中、基またはサブグループ-N(R⁸)₂に関して、各R⁸は、他のものといっしょになって5、6または7員飽和または不飽和の、場合により置換されている窒素含有ヘテロ環を形成する)

からなる群から選択され、

R²は、水素、C₁ - C₈ アルキル、CONHC₁ - C₄ アルキル、(D) フェニル、オキソまたは(D) C₃ - C₇ シクロアルキルである。ただし、R²がオキソである場合、R²は基CR^{a2}を保有する窒素原子に隣接した環炭素原子のうちの1つの上にある。

R^{3'}は、フェニル、アリール(ここで、フェニルおよびアリールは、場合により、各々、シアノ、ハロ、C₁ - C₈ アルキル、(D) C₃ - C₇ シクロアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルキルおよび過フルオロアルコキシからなる群から独立して

40

50

選択される置換基で1～3回置換されている)であり、

R^4 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニルまたは (D) フェニルであり、

R^{a2} は、以下：

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

$C_2 - C_8$ アルキニル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

フェニル、

アリール、

10

$(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m NR^8 C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4$ アルキル)、

$(CH_2)_m OC_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$CON(R^8)_2$

(ここで、基またはサブグループ $-N(R^8)_2$ に関して、各 R^8 は、他のものといっしょになって4、5、6または7員飽和または不飽和の、場合により置換されている窒素含有ヘテロ環を形成する)

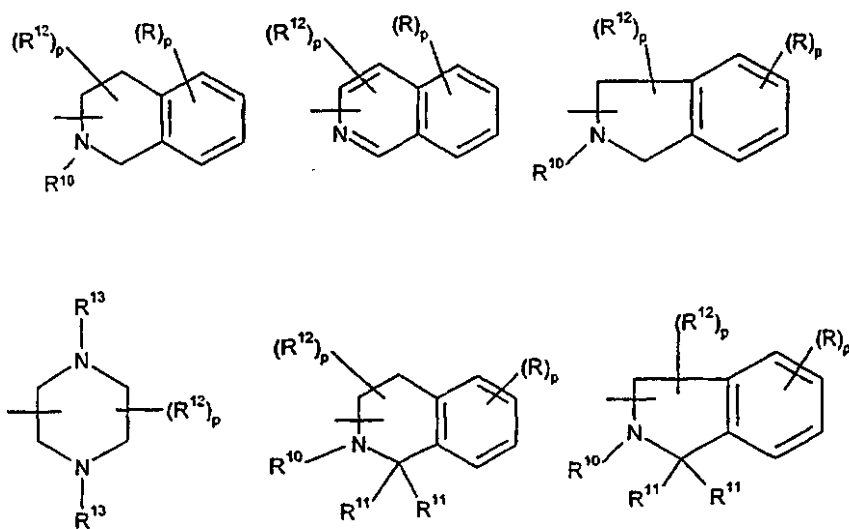
20

であり、

R^{a3} は、水素、メチル、エチルおよびプロピルからなる群から選択され、

T' は、以下：

【化4】



30

から選択され、

40

R は、

ヒドロキシ、

ハロ、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

$C_1 - C_8$ アルコキシ、

$C_1 - C_4$ ハロアルキル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

(D) アリール、

(D) ヘテロアリール；

50

(D) C (O) C₁ - C₄ アルキル、
 (D) C (O) O C₁ - C₄ アルキル、
 (D) C (O) ヘテロアリール、
 (CH₂)_m N (R⁸)₂、
 (CH₂)_m NR⁸ C (O) C₁ - C₄ アルキル、
 (CH₂)_m NR⁸ SO₂ (C₁ - C₄ アルキル)、
 (D) O C₁ - C₄ アルキル、
 (D) O C (O) C₁ - C₄ アルキル、
 (D) ヘテロ環、
 (D) S C₁ - C₄ アルキル、または
 (D) SO₂ N (R⁸)₂

10

(ここで、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₃ - C₇ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環、およびヘテロアリールは、場合により、R⁸ から独立して選択される置換基で 1 ~ 5 回置換されている。ただし、R がハロまたはヒドロキシである場合、ヘテロ原子に隣接する炭素上は置換されていない。)

であり、

各 R⁸ は、独立して、

水素、

オキシ、

C₁ - C₈ アルキル、

20

C₂ - C₈ アルケニル、

(D) C₃ - C₇ シクロアルキル、

フェニル、

アリールまたは

ヘテロアリール

(ここで、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルケニル、C₃ - C₇ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、C₁ - C₈ アルキル、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されている。ただし、ヘテロ原子に隣接した炭素上ではハロおよびヒドロキシ基は置換されていない)

であり、

30

R^{1 0} は、水素、(C₁ - C₈) アルキル、C₃ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{1 1} は、独立して、水素、(C₁ - C₈) アルキル、フェニルまたはアリールであり、

R^{1 2} は、独立して、

C₁ - C₈ アルキル、

フェニル、

アリール、

ヘテロアリール、

(CH₂)_n N (R⁸)₂、

(CH₂)_n NR⁸ C (O) C₁ - C₄ アルキル、

40

(CH₂)_n NR⁸ C (O) O C₁ - C₄ アルキル、

(CH₂)_n [O]_q (CH₂)_n N (R⁸)₂、

(CH₂)_n [O]_q (CH₂)_n NR⁸ C (O) C₁ - C₄ アルキル、

(CH₂)_n [O]_q (CH₂)_n NR⁸ SO₂ (C₁ - C₄ アルキル)、

(CH₂)_n [O]_q - ヘテロ環、

(CH₂)_n [O]_q (C₁ - C₈) アルキル - ヘテロ環

(ここで、R^{1 2} に関しては、n は 2 ~ 8 である)

であり、

R^{1 3} は、独立して、

水素、

50

$C_1 - C_8$ アルキル、
 (D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、
 (D) フェニル、
 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、
 $SO_2C_1 - C_8$ アルキル、または
 SO_2 - フェニルであり、
 D は結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり、
 y は 1 または 2 であり、
 u は 0、1 または 2 であり、
 m は 1 ~ 4 であり、
 n は 0 ~ 8 であり、
 p は 0 ~ 4 であり、
 q は 0 ~ 1 であり、

10

アリールは、ベンジルまたはナフチルとして定義され、
 ヘテロアリールは、O、N または S から選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個含有する 5 ~ 10 個の炭素原子の、単環または二環式の芳香族環として定義され、そして
 ヘテロ環は、芳香族または非芳香族であり得、N、O または S から選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個含有する 5 ~ 14 個の炭素原子の、単環、二環または三環式環として定義される]

で表される化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物または立体異性体に関する 20

【0009】

本発明の別の局面は、患者における肥満または真性糖尿病を治療する方法に関し、この方法は、患者に式 I または II の化合物、またはその薬学的な塩、溶媒和物、エナンチオマーまたはプロドラッグを有効量投与することを含む方法であり、この化合物は、メラノコルチン-4 受容体のアゴニストである。

【0010】

本発明の別の局面は、男性または女性の性的機能不全の治療方法に関し、この方法は、男性または女性に、式 I または II の化合物、またはその薬学的な塩、溶媒和物、エナンチオマーまたはプロドラッグを有効量投与することを含む方法であり、この化合物は、メラノコルチン-4 受容体のアゴニストである。 30

【0011】

さらに、本発明は、患者における肥満または真性糖尿病を治療するための式 I または II の化合物の使用、ならびに男性または女性の性的機能不全（勃起不全を含む）の治療の際の式 I または II の化合物の使用に関し、この化合物は、メラノコルチン-4 受容体のアゴニストである。

【0012】

さらに、本発明は、ペット（companion animal）（すなわち、イヌ、ネコなど）における肥満および／または糖尿病の治療における使用のための、式 I または II の化合物に関し、この化合物はメラノコルチン-4 受容体のアゴニストである。 40

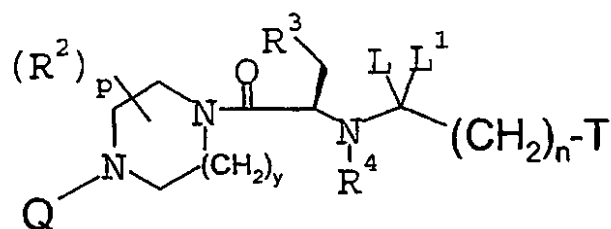
【0013】

本発明のさらに別の局面は、式 I または II の化合物またはその製薬上許容される塩、ならびに薬学的キャリアを含有する医薬組成物に関する。

【0014】

また、本発明は、肥満および／または糖尿病の治療のための医薬の製造に有用な、式 I

【化 5】



(I)

10

[式中、
 L および L^1 は両方とも水素であるか、またはいっしょになってオキシ基を形成し、
 R^2 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CONHC_1 - C_4$ アルキル、(D) フェニル、オキシまたは (D) $C_3 - C_7$ シクロアルキルである。ただし、 R^2 がオキシである場合、 R^2 は Q を保有する窒素原子に隣接した環炭素原子のうちの 1 つの上にある。
 R^3 は、フェニル、アリールまたはチエニル（ここで、フェニル、アリールおよびチエニルは、場合により、シアノ、過フルオロアルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、(D) $C_3 - C_7$ シクロノアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されている）であり、
 R^4 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキルまたは (D) フェニルであり、
 Q は、 $-C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})$

20

(式中、 R^{a1} は $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ アルコキシ、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、(D) フェニル、アリール、5 ~ 7 員ベンゾ縮合 2 環式環またはヘテロアリールであり、ここで $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルキニル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、フェニル、アリール、5 - または 7 - 員ベンゾ縮合 2 環式環およびヘテロアリールは、場合により各々、 R から独立して選択される置換基で 1 ~ 5 回置換されている）であり、

R は、以下：

ヒドロキシ、

30

ハロ、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

$C_1 - C_8$ アルコキシ、

$C_1 - C_4$ ハロアルキル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

(D) アリール、

(D) ヘテロアリール、

(D) $C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

(D) $C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、

40

(D) $C(O)$ ヘテロアリール、

$(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4$ アルキル)、

(D) $OC_1 - C_4$ アルキル、

(D) $OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、

(D) ヘテロ環、

(D) $SC_1 - C_4$ アルキル、または

(D) $SO_2 N(R^8)_2$

(ここで、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フ

50

エニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、場合により R^8 から独立して選択される置換基で 1～5 回置換されている。ただし、 R がハロまたはヒドロキシである場合、ヘテロ原子に隣接する炭素上では置換されていない) であり、

R^{a2} は、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

$C_2 - C_8$ アルキニル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

フェニル、

アリール、

10

$(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m NR^8 C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4$ アルキル)、

$(CH_2)_m OC_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$CON(R^8)_2$

(ここで、基またはサブグループ $-N(R^8)_2$ に関して、各 R^8 は他のものといっしょになって、場合により置換されている、飽和または不飽和の 5、6 または 7 員窒素含有ヘテロ環を形成し得る) であり、

20

R^{a3} は、水素、メチル、エチルおよびプロピルからなる群から選択され、

各 R^8 は、独立して、

水素、

オキソ、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

フェニル、

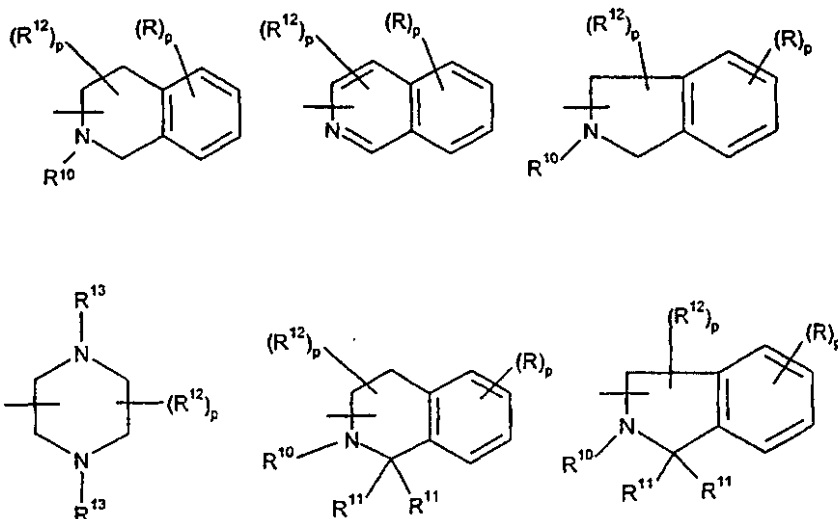
アリールまたは

ヘテロアリール (ここで、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、場合により $C_1 - C_8$ アルキル、ハロ、およびヒドロキシからなる群から選択される基で 1～3 回置換されているが、これはハロおよびヒドロキシ基がヘテロ原子に隣接した炭素上で置換されていない場合である。) であり、

30

T は、以下：

【化 6】



10

(R^{10} は、水素、($C_1 - C_8$) アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、 R^{11} は、独立して、水素、($C_1 - C_8$) アルキルまたは (D) フェニルまたはアリールであり、

20

R^{12} は、独立して、
 $C_1 - C_8$ アルキル、
 フェニル、
 アリール、
 ヘテロアリール、

30

(CH_2)_n $N(R^8)_2$ 、
 (CH_2)_n $NR^8C(O)C_1 - C_4$ アルキル、
 (CH_2)_n $NR^8C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、
 (CH_2)_n $[O]_q (CH_2)_n N(R^8)_2$ 、
 (CH_2)_n $[O]_q (CH_2)_n NR^8C(O)C_1 - C_4$ アルキル、
 (CH_2)_n $[O]_q (CH_2)_n NR^8SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、
 (CH_2)_n $[O]_q$ -ヘテロ環、
 (CH_2)_n $[O]_q (C_1 - C_8)$ アルキル-ヘテロ環であり、

R^{12} に関しては、n は 2 ~ 8 であり、

R^{13} は、独立して、
 水素、

$C_1 - C_8$ アルキル、
 (D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、
 (D) フェニル、

$C(O)C_1 - C_8$ アルキル、
 $SO_2C_1 - C_8$ アルキル、または
 SO_2 -フェニルであり、

40

D は、結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり、
 y は、1 または 2 であり、
 m は、1 ~ 4 であり、
 n は、0 ~ 8 であり、
 p は、0 ~ 4 であり、
 q は、0 ~ 1 である。)

である]

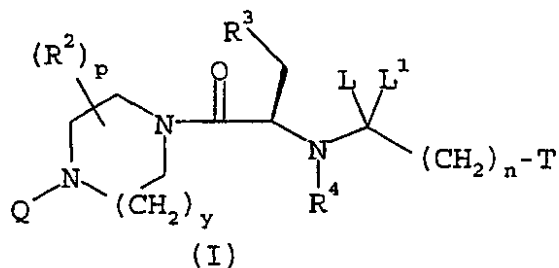
で表される化合物またはその製薬上許容される塩、溶媒和物または立体異性体の使用に関する。

50

【0015】

また、本発明は、式 I :

【化 7】

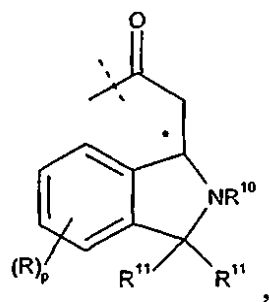


10

〔式中、

-C L L' - (CH₂)_n - T は、以下 :

【化 8】



20

〔式中、

R¹⁰ は C B z または B o c 保護基、水素、(C₁ - C₈) アルキル、C₃ - C₈ アルケニル、C(O)C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールである)

であり、

R² は、水素、C₁ - C₈ アルキル、CONHC₁ - C₄ アルキル、(D) フェニル、オキソまたは (D) C₃ - C₇ シクロアルキルである。ただし、R² がオキソである場合、R² は Q を保有する窒素原子に隣接した環炭素原子のうちの 1 つの上にある。

R³ は、フェニル、アリールまたはチエニル (ここで、フェニル、アリールおよびチエニルは、場合により、シアノ、過フルオロアルコキシ、ハロ、C₁ - C₈ アルキル、(D) C₃ - C₇ シクロアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルキルからなる群から独立して選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されている) であり、

R⁴ は、水素、C₁ - C₈ アルキル、C₃ - C₈ アルケニル、C(O)C₁ - C₈ アルキルまたは (D) フェニルであり、

Q は、-C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})

(式中、R^{a1} は C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルケニル、C₁ - C₈ アルキニル、C₃ - C₈ アルコキシ、(D) C₃ - C₇ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、(D) フェニル、アリール、5 ~ 7 員ベンゾ縮合 2 環式環またはヘテロアリールであり、ここで C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルケニル、C₁ - C₈ アルキニル、(D) C₃ - C₇ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、フェニル、アリール、5 - または 7 - 員ベンゾ縮合 2 環式環およびヘテロアリールは、場合により各々、R から独立して選択される置換基で 1 ~ 5 回置換されている) であり、

R は、以下 :

ヒドロキシ、

ハロ、

C₁ - C₈ アルキル、

50

$C_2 - C_8$ アルケニル、
 $C_1 - C_8$ アルコキシ、
 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、
(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、
(D) アリール、
(D) ヘテロアリール、
(D) $C(O)C_1 - C_4$ アルキル、
(D) $C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、
(D) $C(O)$ ヘテロアリール、
 $(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、
 $(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、
(D) $OC_1 - C_4$ アルキル、
(D) $OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、
(D) ヘテロ環、
(D) $SC_1 - C_4$ アルキル、または
(D) $SO_2 N(R^8)_2$

10

(ここで、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、場合により R^8 から独立して選択される置換基で 1～5 回置換されている。ただし、R がハロまたはヒドロキシである場合、ヘテロ原子に隣接する炭素上では置換されていない) であり、

20

R^{a2} は、

$C_1 - C_8$ アルキル、
 $C_2 - C_8$ アルケニル、
 $C_2 - C_8$ アルキニル、
(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、
フェニル、
アリール、

$(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、
 $(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m NR^8 C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、
 $(CH_2)_m OC_1 - C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、
 $CON(R^8)_2$

30

(ここで、基またはサブグループ $-N(R^8)_2$ に関して、各 R^8 は他のものといっしょになって、場合により置換されている、飽和または不飽和の 5、6 または 7 員窒素含有ヘテロ環を形成し得る) であり、

R^{a3} は、水素、メチル、エチルおよびプロピルからなる群から選択され、

各 R^8 は、独立して、

40

水素、

オキソ、

$C_1 - C_8$ アルキル、
 $C_2 - C_8$ アルケニル、
(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、
フェニル、

アリールまたは

ヘテロアリール

(ここで、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、 $C_1 - C_8$ アルキル、ハロおよびヒドロキシ

50

からなる群から選択される置換基で 1 ～ 3 回置換されている。ただし、ヘテロ原子に隣接した炭素上ではハロおよびヒドロキシ基は置換されていない) であり、

R^{11} は、独立して、水素、($C_1 - C_8$) アルキルまたは (D) フェニルまたはアリールであり、

D は、結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

y は、1 または 2 であり、

m は、1 ～ 4 であり、

n は、0 ～ 8 であり、

p は、0 ～ 4 であり、

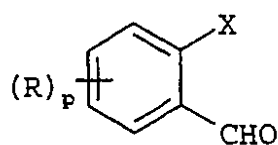
q は、0 ～ 1 である。]

10

により表される化合物またはその製薬上許容される塩または立体異性体の製造方法を提供し、この方法は、

a) 構造式 1 :

【化 9】

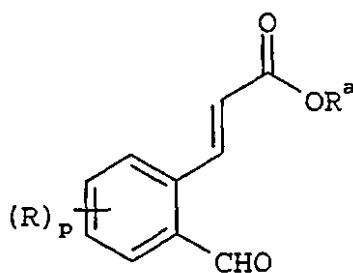


(1)

20

により表される化合物を、 $CH_2CH=C(O)OR^a$ (式中、 R^a は水素または $C_1 - C_8$ アルキルであり、X はハロである) と、適切な有機溶媒中、触媒および塩基の存在下で反応させて式 2 :

【化 10】



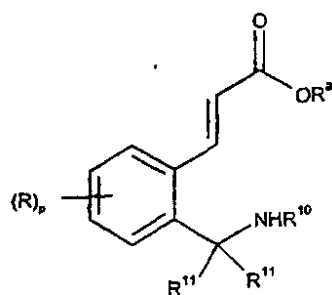
(2)

30

により表される化合物を得ること、

b) アミンの存在下で式 2 の化合物を還元的にアミノ化して式 3 :

【化 11】



(3)

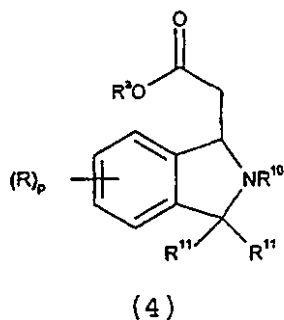
40

により表される化合物を得ること、

c) ミカエル付加により式 3 の化合物を環形成させて式 4 :

50

【化 1 2】

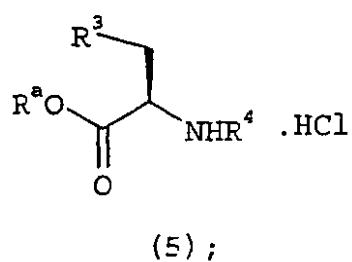


10

により表される化合物またはその立体異性体を得ること、

d) 式 4 の化合物（式中、 R^a は H である）またはその立体異性体を式 5 :

【化 1 3】

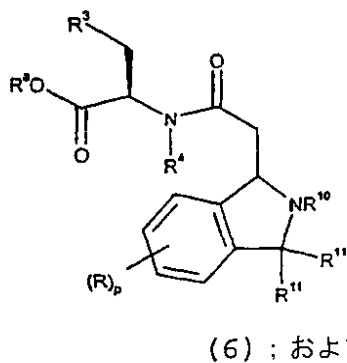


20

〔式中、 R^a は $C_1 - C_8$ アルキルである〕

により表される化合物とカップリングさせて式 6 :

【化 1 4】

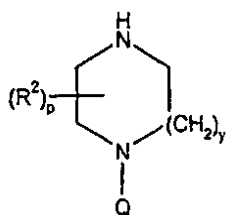


30

により表される化合物を得ること、

e) 式 6 の化合物（式中、 R^a は H である）を以下の構造式 :

【化 1 5】

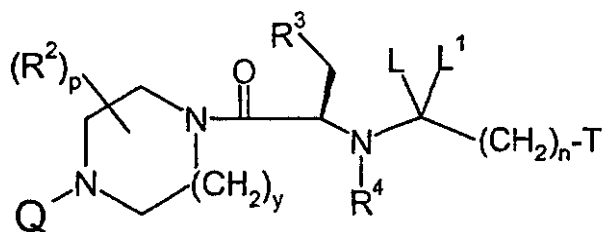


40

で表される化合物とカップリングさせて式 1 の化合物を得ること、を含む。

また、本発明は、式 I :

【化 1 6】

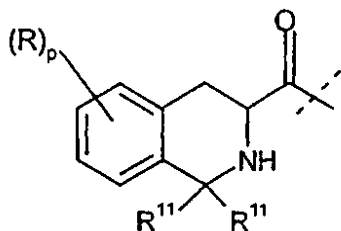


(I)

[式中、 $-L L' (CH_2)_n - T$ は、基：

10

【化17】



により表され、

20

R^2 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CONHC_1 - C_4$ アルキル、(D) フェニル、オキソまたは (D) $C_3 - C_7$ シクロアルキルである。ただし、 R^2 がオキソである場合、 R^2 はQを保有する窒素原子に隣接した環炭素原子の1つの上にある。

R^3 は、フェニル、アリールまたはチエニルであり、ここで、フェニル、アリールおよびチエニルは、場合により、シアノ、過フルオロアルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されており、

R^4 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキルまたは (D) フェニルであり、

Qは、 $-C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})$

30

(式中、 R^{a1} は $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ アルコキシ、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、(D) フェニル、アリール、5～7員ベンゾ縮合2環式環またはヘテロアリールであり、ここで $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルキニル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、フェニル、アリール、5または7員ベンゾ縮合2環式環およびヘテロアリールは、場合により各々、Rから独立して選択される置換基で1～5回置換されている)であり、

Rは、以下：

ヒドロキシ、

ハロ、

40

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

$C_1 - C_8$ アルコキシ、

$C_1 - C_4$ ハロアルキル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

(D) アリール、

(D) ヘテロアリール、

(D) $C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

(D) $C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、

(D) $C(O)$ ヘテロアリール、

50

$(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、
 $(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4$ アルキル)、
 $(D) OC_1 - C_4$ アルキル、
 $(D) OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、
 (D) ヘテロ環、
 $(D) SC_1 - C_4$ アルキル、または
 $(D) SO_2 N(R^8)_2$
 (ここで、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、場合により R^8 から独立して選択される置換基で 1～5 回置換されている。ただし、 R がハロまたはヒドロキシである場合、ヘテロ原子に隣接する炭素上は置換されていない) であり、
 R^{a2} は、
 $C_1 - C_8$ アルキル、
 $C_2 - C_8$ アルケニル、
 $C_2 - C_8$ アルキニル、
 $(D) C_3 - C_7$ シクロアルキル、
 フェニル、
 アリール、
 $(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、
 $(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m NR^8 C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4$ アルキル)、
 $(CH_2)_m OC_1 - C_4$ アルキル、
 $(CH_2)_m OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、
 $CON(R^8)_2$
 (ここで、基またはサブグループ $-N(R^8)_2$ に関して、各 R^8 は他のものといっしょになって、場合により置換されている、飽和または不飽和の 5、6 または 7 員窒素含有ヘテロ環を形成し得る) であり、
 R^{a3} は、水素、メチル、エチルおよびプロピルからなる群から選択され、
 各 R^8 は、独立して、
 水素、
 オキソ、
 $C_1 - C_8$ アルキル、
 $C_2 - C_8$ アルケニル、
 $(D) C_3 - C_7$ シクロアルキル、
 フェニル、
 アリールまたは
 ヘテロアリール (ここで、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、場合により $C_1 - C_8$ アルキル、ハロ、およびヒドロキシからなる群から選択される置換基で 1～3 回置換されているが、これはハロおよびヒドロキシ基がヘテロ原子に隣接した炭素上で置換されていない場合である。) であり、
 R^{10} は、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、
 R^{11} は、独立して、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 (D) フェニルまたはアリールであり、
 D は結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり、
 y は 1 または 2 であり、
 m は 1～4 であり、

10

20

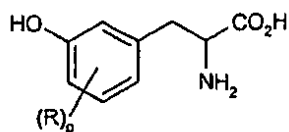
30

40

50

n は 0 ～ 8 であり、
 p は 0 ～ 4 である]
 で表される化合物の製造方法を提供し、この方法は、
 a) 式 1 :

【化 1 8】

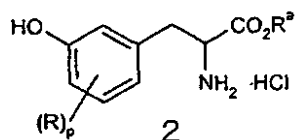


1;

10

で表される化合物をアルコール R^a OH でエステル化して式 2 :

【化 1 9】



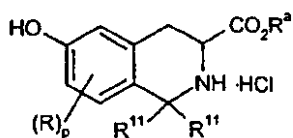
2

[式中、 R^a は $C_1 - C_4$ アルキルおよび (D) フェニルから選択される基である]
 で表される化合物を形成すること、

20

b) 式 2 の化合物を $R^{11}COR^{11}$ と反応させて式 :

【化 2 0】



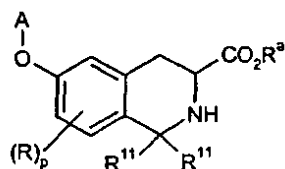
3

[式中、 R^{11} は、独立して、水素、 $C_1 - C_4$ アルキルである]
 によりあらわされる化合物を形成すること、

30

c) 式 3 の化合物を活性化剤と反応させて式 4

【化 2 1】

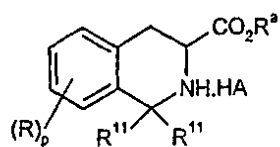


4

40

[式中、A は活性化剤である]
 で示される化合物を形成すること、
 d) 式 4 の化合物を水素化により脱酸素化させて式 5 :

【化 2 2】



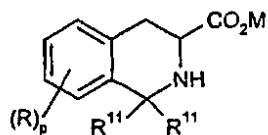
5;

により表される化合物を得ること、

e) 場合により、式 5 の化合物（式中、H A は酸性である）を無機塩基と反応させて式 6
:

10

【化 2 3】



6

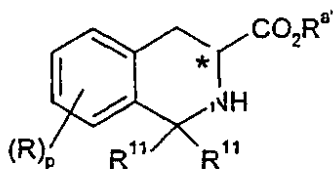
[Mは、1価のカチオンである]

により表される化合物を形成すること、

20

f) 式 5 の化合物または式 6 の化合物（式中、M は水素である）を分割して、式 7 :

【化 2 4】



7

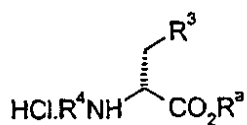
[式中、 R^a は H または R^a である]

30

により表されるキラル化合物を得ること、

g) 式 7 の化合物を式 8 :

【化 2 5】

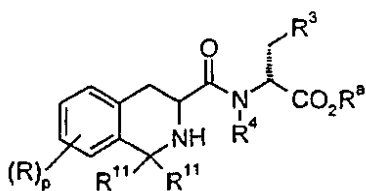


8

で表される化合物とカップリングさせて式 9 :

40

【化 2 6】



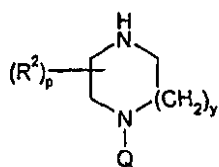
9

により表される化合物を得ること、

50

h) 式 9 により表される化合物を式 10 :

【化 27】

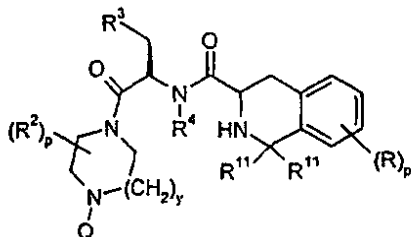


10

により表される化合物と反応させて式 I :

10

【化 28】



I

20

により表される化合物を得ること。

【0016】

本出願を通して、以下の用語は下記の意味を有する。

【0017】

用語「C₁ - C₈ アルキル」は、直鎖または分枝鎖の、1 ~ 8 個の炭素原子を含む飽和炭化水素部分を意味する。用語「C₁ - C₄ アルキル」は、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルを意味する。「C₁ - C₈ ハロアルキル」は、1 個以上のハロ原子で置換されている C₁ - C₈ アルキル部分を意味する。ハロアルキル基の 1 例は、トリフルオロメチルである。「C₁ - C₈ アルコキシ」基または「C₁ - C₈ アルコシアルキル」基は、酸素リンカーを介して結合した C₁ - C₈ アルキル基を意味する。

30

【0018】

本明細書中で用いる用語「ベンゾ縮合 2 環 (式)」は、二環式の環系、または環のうちの 1 つがベンゼン環であり、本発明の化合物の骨格への結合点がベンゼン環以外にある基を意味する。特記しない限り、ベンゾ縮合 2 環の各環は、場合により、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、アルコシアルキル、アミノ、置換アミノ、チオール、ホルミル、カルボキシアルキル、カルボキシエステル、カルボキサミドおよびスルホンアミド基から選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されていることが理解される。

【0019】

本明細書中で使用する用語「過フルオロアルコキシ」は、1 ~ 5 個のフッ素元素を有する C₁ - C₄ アルコキシ基を意味し、これには、たとえば、トリフルオロメトキシおよびペンタフルオロエトキシがあげられる。

40

【0020】

用語「C₃ - C₇ シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを意味する。

【0021】

用語「炭化水素ジラジカル」は、場合により 2 ヶ所以上の炭素で飽和していないかもしれない直鎖または分枝鎖の炭素原子を意味する。したがって、本発明の炭化水素ジラジカルとしては、アルキレン、アルケニレンおよびアルキリデン部分が挙げられる。例として

50

は、以下のものが挙げられる（しかし、これらに限定するわけではない）：メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CCH}_2-$ など。

【0022】

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。

【0023】

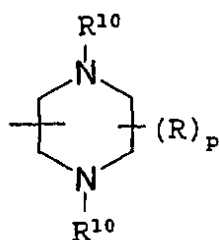
用語、ハロアルキルは、少なくとも1つの炭素原子および水素原子ありまたは無しで、化学的に理にかなう数だけのハロゲン原子を有する基、ならびにその位置異性体を意味する。従って、用語、ハロアルキルには以下のような基が挙げられる（しかし、これらに限定するわけではない）：トリフルオロメチル、メチルクロリド、ジクロロメチル、ペンチルクロリド、ブチルクロリド、イソプロピルクロリドなど。

10

【0024】

本明細書中で用いる、分子の構造式、部分的な構造式またはそのフラグメントに結合している、基無しで末端に結合している線「 $-$ 」は、特に記載しない限り、別の分子、フラグメントまたはラジカルへの結合点をあらわす。たとえば、基：

【化29】



20

は、結合手が許すピペラジン環の任意の位置（すなわち、炭素原子）で別の分子またはフラグメントに結合可能であるピペラジン基を示す。

【0025】

特に記載しない限り、「ヘテロ環」または「ヘテロ環式」基は、5、6または7員の飽和、または部分的に不飽和、または芳香族の、N、SまたはOから選択される1～5個のヘテロ原子を有する単環またはベンゾ縮合した二環式環を意味し、このヘテロ環は、場合により、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、(D) (C_3-C_7 シクロアルキル)、置換されていない単環式窒素含有ヘテロ環、(D) NR^8R^8 、(D) $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル、(D) $\text{NR}^8\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル)、(D) $\text{SO}(\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル)、 $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^8$ または (D) フェニルで1～4回置換されており、 R^8 は本明細書中に記載のものであり、2個の R^8 基が同一の窒素原子に結合している場合、この R^8 基は、それらが結合して窒素原子とともに、いっしょになって窒素含有ヘテロ環を形成し得る。

30

【0026】

変数「D」は、独立して、結合または C_1-C_4 炭化水素ジラジカルである。

【0027】

特に記載しない限り、「窒素含有ヘテロ環」は、窒素原子1～4個および場合により、OまたはSから選択される他のヘテロ原子1個を含有するヘテロ環をである。窒素含有ヘテロ環の例としては、以下のものが挙げられる（しかし、これらに限定するわけではない）：1、1-ジオキソ-1λ⁶-イソチアゾリジン-2-イル、ピロール、チアゾール、オキサゾリル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、1、2、3-オキサジアゾリル、ピペリジニル、ポイペラジニル (p o i p e r a z i n y l)、ピラジニル、ピリミジニル、1、3、5-トリアジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリダジニル、1、3-4チアジアゾリル、イソチアゾリル。これらは各々、場合により、ハロ、オキソ、カルボキシエステル、カルボキシアミド、 C_1-C_8 アルキルを含む置換基で1～3回置換されている。

40

50

【0028】

本明細書中で用いる用語「オキソ」は、酸素への二重結合を生じる単結合の組合せにより形成される酸素原子を意味する。例えば、炭素原子上の一对の置換基により形成される「オキソ」基は、カルボニル基（すなわち、炭素へと結合したオキソ基）を示す。

【0029】

したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物および製薬上許容されるキャリアを混合することにより作製される任意の組成物を含む。

【0030】

医薬組成物における用語「組成物」は、活性成分、およびキャリアを構成する不活性成分を含む生成物を包含することを企図している。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明化合物および薬学的に許容されるキャリアを混合することによって製造される任意の組成物を包含する。

10

【0031】

本明細書中、形容詞として用いる用語「製薬上（薬学的）」は、実質的にレシピエント患者に対して有害ではないことを意味する。

【0032】

用語「単位投与剤形」は、ヒト患者および他の非ヒト動物に対する1回投与量として適当な物理的に分離した単位を意味し、各単位は、所望の治療効果を生み出すように計算された予め決定された量の活性物質を、適切な医薬キャリアと共に含む。

【0033】

本明細書で用いる用語「治療（する）」または「処置（する）」は、その一般的に容認された意味、すなわち、病的状態の進行、重篤度またはその後遺症を防止、予防、抑制、緩和、改善、遅延、停止または逆行させることを含む。

20

【0034】

「勃起不全」は、男性の（雄性）哺乳動物が勃起、射精またはその両方に到達できないという不全に関与する障害である。勃起不全の症状として、勃起到達または維持不能、射精不全、早発射精およびオルガスム到達不能が挙げられる。勃起不全の増加は、年齢に関連することが多く、一般に身体疾患によって、あるいは薬物療法の副作用として引き起こされる。

【0035】

「女性の（雌性）性的機能不全」には、性欲の欠乏および関連する性的興奮障害、抑制されたオルガスム、陰潤滑困難および陰痙攣のような状態が含まれるが、これらに限定されるものではない。

30

【0036】

本発明の特定の化合物には、酸性部分（カルボキシなど）を含むものがあるので、式Iの化合物は、その薬学的塩基付加塩として存在することができる。このような塩として、アンモニウム、アルカリおよびアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩などの無機塩基から誘導される塩ならびに脂肪族および芳香族アミン、脂肪族ジアミン、ヒドロキシアルカミンなどの塩基性有機アミンから誘導される塩が挙げられる。

【0037】

本発明化合物には、塩基性部分（アミノなど）を含むものがあるので、式Iの化合物は、薬学的な酸付加塩として存在することができる。

40

【0038】

このような塩として、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、蔞酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、2-ブチン-1,4ジオン酸塩、3-ヘキシン-2,5ジオン酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピ

50

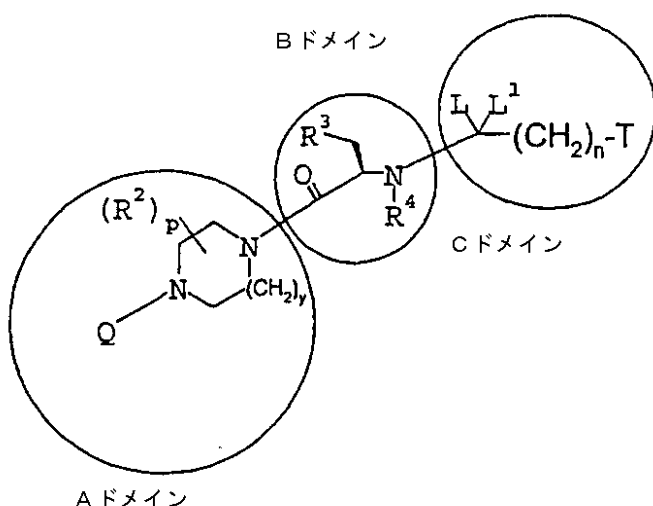
オン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、馬尿酸塩、β-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩などが挙げられる。好ましい酸付加塩としては、塩酸塩が挙げられる。

【0039】

本明細書中で用いる場合、式 I または I I の化合物への参照は、薬学的な塩をも含むようが意図されていることが理解される。本明細書に記載の化合物には、ケト-エノール互変異性体などの互変異性体として存在するものもある。個々の互変異性体ならびにその混合物は、本発明の範囲に包含される。本発明の化合物の種々の局面を記載する場合、用語「Aドメイン」、「Bドメイン」および「Cドメイン」を以下で使用する。このドメインという概念を、以下に例示する。

10

【化30】



20

【0040】

有用性

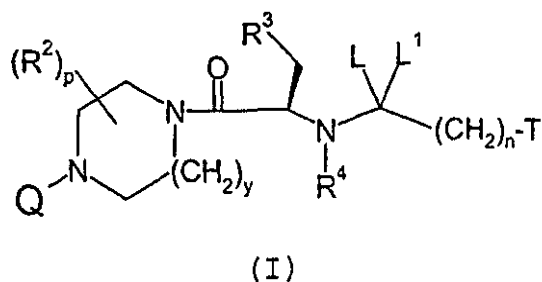
式 I または I I の化合物は、メラノコルチン受容体アゴニスト、特に、ヒト MC-4 受容体のアゴニストとして有効である。メラノコルチン受容体アゴニストとして、式 I または I I の化合物は、MC-1、MC-2、MC-3、MC-4 または MC-5（これらに限定されるものではない）を含む、1 以上のメラノコルチン受容体の活性化に原因のある疾患、障害または身体状態の治療に有用である。MC-4 アゴニストでの治療が受け入れられる疾患、障害または身体状態として、上述したものおよび WO 00/74679（この教示を本明細書中に参照して組み込む）に記載のものが挙げられる。

30

【0041】

本発明の 1 態様は、式 I :

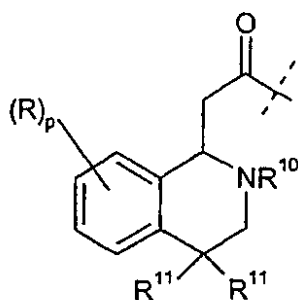
【化31】



40

[式中、-L L' (CH₂)ₙ-T は、以下の基:]

【化32】



(式中、 R^{10} は、C B z または B o c 保護基、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリール)である)

を表し、

R^2 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CONHC_1 - C_4$ アルキル、(D) フェニル、オキソまたは (D) $C_3 - C_7$ シクロアルキルである。ただし、 R^2 がオキソである場合、 R^2 は Q を保有する窒素原子に隣接した環炭素原子のうちの 1 つの上にある。

R^3 は、フェニル、アリールまたはチエニルであり、ここで、フェニル、アリールおよびチエニルは、場合により、シアノ、過フルオロアルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されており、

R^4 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキルまたは (D) フェニルであり、

Q は、 $-C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})$

(式中、 R^{a1} は $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ アルコキシ、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、(D) フェニル、アリール、5 ~ 7 員ベンゾ縮合 2 環式環またはヘテロアリールであり、ここで $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルキニル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロ環、アルキルヘテロ環、フェニル、アリール、5 - または 7 - 員ベンゾ縮合 2 環式環およびヘテロアリールは、場合により各々、R から独立して選択される置換基で 1 ~ 5 回置換されている)であり、

R は、以下：

ヒドロキシ、

ハロ、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

$C_1 - C_8$ アルコキシ、

$C_1 - C_4$ ハロアルキル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

(D) アリール、

(D) ヘテロアリール、

(D) $C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

(D) $C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、

(D) $C(O)$ ヘテロアリール、

$(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1 - C_4$ アルキル)、

(D) $OC_1 - C_4$ アルキル、

(D) $OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、

(D) ヘテロ環、

(D) $SC_1 - C_4$ アルキル、または

10

20

30

40

50

(D) $\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^8)_2$

(ここで、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、場合により R^8 から独立して選択される置換基で 1～5 回置換されている。ただし、R がハロまたはヒドロキシである場合、ヘテロ原子に隣接する炭素上は置換されていない) であり、

R^{a2} は、

$\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、

$\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、

$\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、

(D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、

フェニル、

アリール、

$(\text{CH}_2)_m \text{N}(\text{R}^8)_2$ 、

$(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{C}(\text{O}) \text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、

$(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{C}(\text{O}) \text{OC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、

$(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{SO}_2 (\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、

$(\text{CH}_2)_m \text{OC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、

$(\text{CH}_2)_m \text{OC}(\text{O}) \text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、

$\text{CON}(\text{R}^8)_2$

(ここで、基またはサブグループ $\text{N}(\text{R}^8)_2$ に関して、各 R^8 は他のものといっしょになって、場合により置換されている、飽和または不飽和の 5、6 または 7 員窒素含有ヘテロ環を形成し得る) であり、

R^{a3} は、水素、メチル、エチルおよびプロピルからなる群から選択され、

各 R^8 は、独立して、

水素、

オキソ、

$\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、

$\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、

(D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、

フェニル、

アリールまたは

ヘテロアリール (ここで、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、場合により $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、ハロ、およびヒドロキシからなる群から選択される置換基で 1～3 回置換されているが、これはハロおよびヒドロキシ基がヘテロ原子に隣接した炭素上で置換されていない場合である。) であり、

R^{11} は、独立して、水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、(D) フェニルまたはアリールであり、

D は結合または $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり、

y は 1 または 2 であり、

m は 1～4 であり、

n は 0～8 であり、

p は 0～4 である]

で示される化合物の新規な製造方法を提供し、この方法は、以下の工程：

a) 化合物式 1：

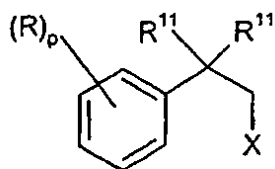
【化 33】

10

20

30

40



1

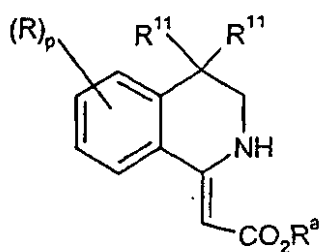
[式中、Xはハロであり、 R^{11} は独立して、水素または $C_1 - C_4$ アルキルである]
で表される化合物を、 $CNCH_2CO_2R^a$

10

(ここで、 R^a は $C_1 - C_8$ アルキルまたはベンジルである)

と反応させて、式2：

【化34】



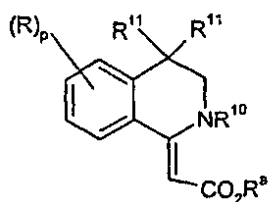
2;

20

であらされる化合物を得ること、

b) 式2の化合物を保護して式3：

【化35】



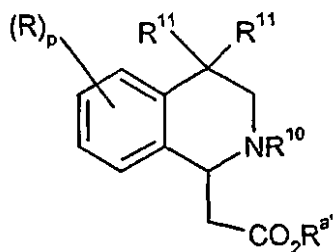
3;

30

で表される化合物を形成する工程、

c) 式3の化合物を水素化して式4：

【化36】



4

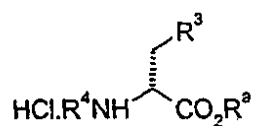
40

[式中、 $R^{a'}$ はHまたは R^a である]

で表される化合物を得る工程、

d) 式4の化合物($R^{a'}$ は水素である)を式5：

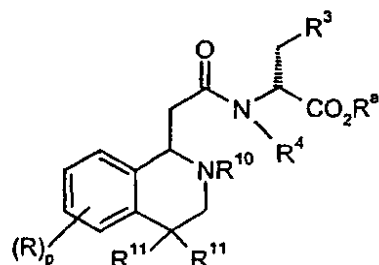
【化37】



5

で表される化合物とカップリングさせて式 6 :

【化 3 8】

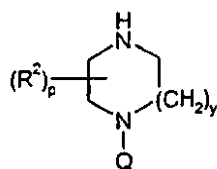


6;

で表され溜香号物を得る工程、

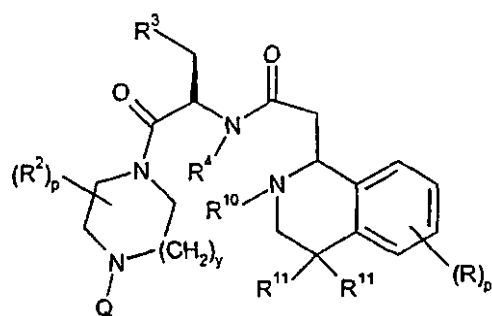
e) 式 6 の化合物を式 7

【化 3 9】



で表される化合物とカップリングさせて式 I :

【化 4 0】



I.

で表される化合物を得る工程を包含する。

【0042】

本発明の好ましい化合物

以下の列挙は、ドメインにより系統立てた、種々のグループの好ましい化合物を記載する。この列挙は各々、他の列挙と組み合わせてさらなるグループの好ましい化合物が作製されることが理解される。

【0043】

A ドメイン

Q は $-C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})$

[式中、 R^{a1} は $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、シクロアルキル、ヘテロ

10

20

30

40

50

環、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、シクロアルキル、ヘテロ環、フェニル、アリールまたはヘテロアリールは、各々、場合により、R から独立して選択される置換基で 1 ～ 5 回置換されており、R は先に記載している]

である。

【0044】

a) Q は $-C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})$

[式中、 R^{a1} はフェニル、ベンジル、シクロヘキサン、シクロペンタンまたはシクロヘプタンであり、各々、場合により、 $C_1 - C_8$ アルキル、ハロおよびハロアルキルからなる群から選択される置換基 (R) で 1 ～ 3 回置換されている。

10

b) R^{a2} は、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_1 - C_8$ アルケニル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

(D) $N(R^8)_2$ 、

(D) $NR^8C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

(D) NR^8COOR^8 、

(D) $NR^8SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、

(D) $CON(R^8)_2$

(ここで、基またはサブグループ $N(R^8)_2$ に関して、各 R^8 は他のものといっしょになって窒素含有ヘテロ環を形成する)

20

である]

c) R^{a3} は水素、メチル、エチルおよびプロピルからなる群から選択される。

d) R^{a3} は水素である。

e) 式 I の化合物に関しては、Z 環が飽和環であるか、または Z はフェニルである。

f) A ドメインは、製造例および実施例のセクションに、以下の例示のものから選択される。

g) R^2 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、(D) フェニル、 $CONHC_1 - C_4$ アルキル、オキソまたは (D) $C_3 - C_7$ シクロアルキルである]

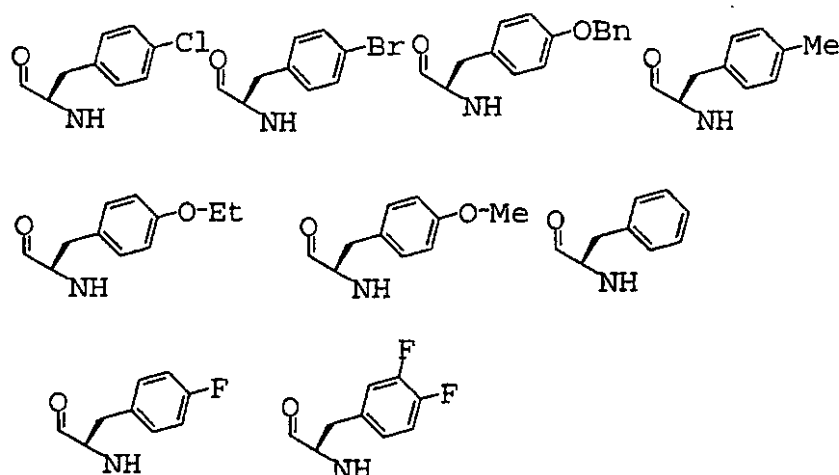
30

B ドメイン

h) R^3 は、ハロ、トリフルオロメチル、ベンジル、ベンジルオキシ、 $C_1 - C_2$ アルキルまたは $C_1 - C_2$ アルコキシでパラ置換されているフェニルである。 i) R^3 はクロロでパラ置換されているフェニルである。

j) B ドメインは、A 末端に結合する C 末端と、C ドメインに結合する N 末端を有するジラジカルであり、以下：

【化 41】



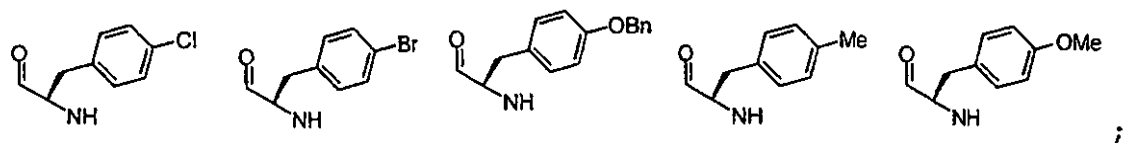
40

50

からなる群から選択される。

k) BドメインはA末端に結合するC末端と、Cドメインに結合するN末端を有するジラジカルであり、以下：

【化42】



からなる群から選択される。

10

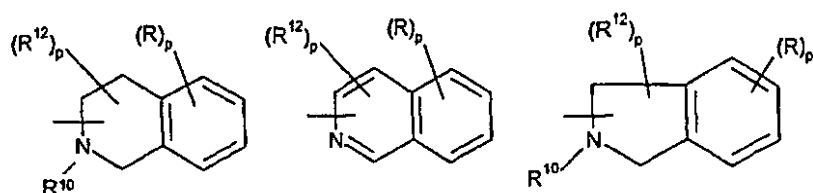
【0045】

Cドメイン

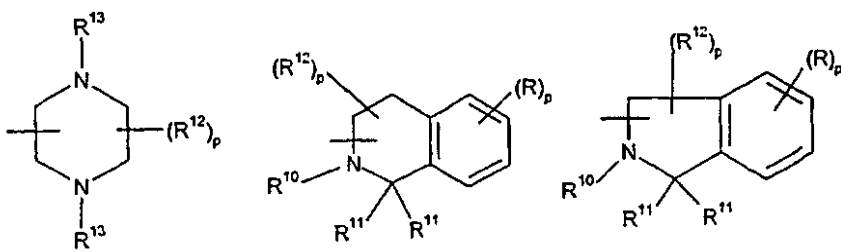
Cドメインは、式 $-CLL^1-(CH_2)_n-T$ または $-CLL^1-(CH_2)_n-T'$ により表される。Cドメインの好ましい態様またはその局面としては、以下のものが挙げられる。

l) TまたはT'が以下の式：

【化43】



20

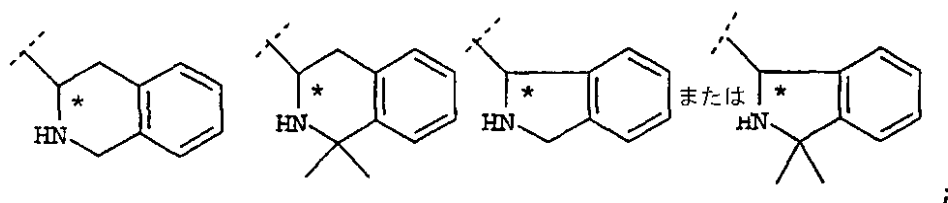


30

[式中、R、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、先の定義に従う]で表される部分であるCドメイン。

m) Cドメインに関してTまたはT'は、以下の式：

【化44】

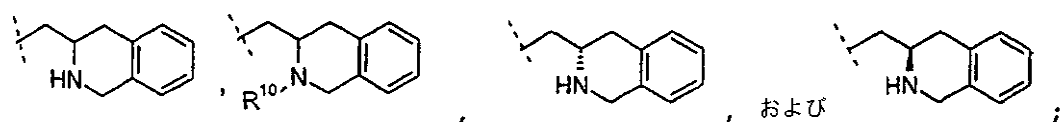


40

で表される部分である。

n) Cドメインが以下：

【化45】



50

からなる群から選択される部分である。

最も好ましい R^4 基としては、水素および $C_1 - C_8$ アルキルが挙げられる。

「C」ドメインに関して、LおよびL'の両方が水素であるか、またはいっしょになってオキシ基を形成することが好ましい。

【0046】

塩形態

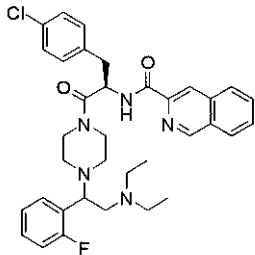
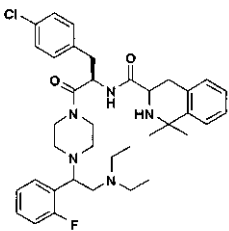
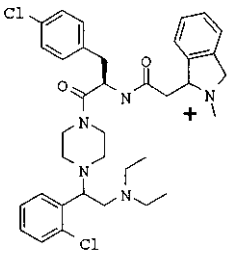
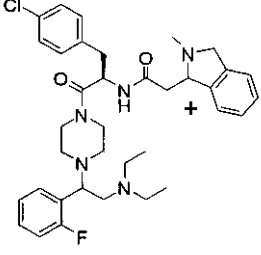
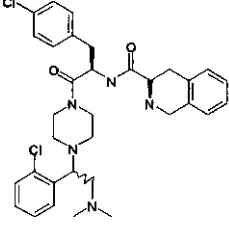
o) 式 I の化合物は酸付加塩である。

p) 式 I の化合物は塩酸塩である。

【0047】

本発明の好ましい化合物は、以下の表 A の化合物からなる群から選択される化合物である 10

【表 1 - 1】

構造式	追加の情報	名称
	「A」異性体2	イソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド
	「A」および「C」に対する異性体2	1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド
	「A」異性体2	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
	「A」異性体2	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド

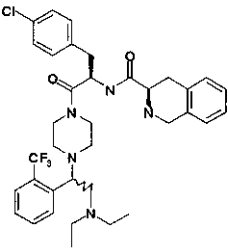
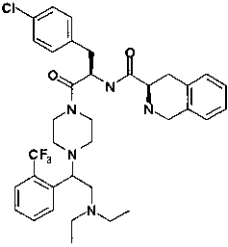
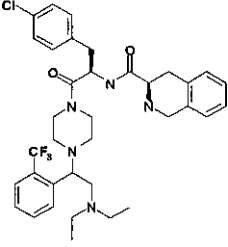
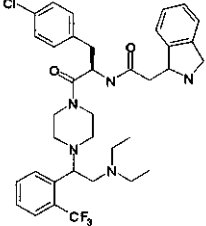
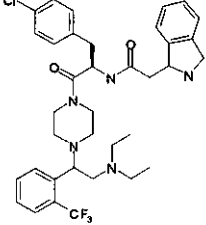
10

20

30

40

【表 1 - 2】

構造式	追加の情報	名称
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド
	異性体 1 (2-HPLC)	1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド
	異性体 2 (2-HPLC)	1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド
	異性体 2-UNK (4-HPLC)	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
	異性体 4-UNK (4-HPLC)	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド

10

20

30

40

【表 1 - 3】

構造式	追加の情報	名称
 A chemical structure featuring a 4-chlorobenzyl group connected to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a 2-ethyl-2-phenylethyl group and a 2-((2-ethylamino-1-oxo-2-phenylethyl)amino)ethyl group. The amide group is connected to a 2-ethyl-2-phenylethyl group.	異性体 2 (4-HPLC)	N- { 1- [4- (2-ジエチルアミノ-1-フェニル-エチル) -ピペラジン-1-カルボニル] -3-メチレン-ヘキサ-4-エニル } -2- (4-メチル-3-ピニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-2-イル) -アセトアミド
 A chemical structure similar to Isomer 2, but the amide group is connected to a 2-ethyl-2-(trifluoromethyl)phenylethyl group.	異性体 1 (2-HPLC)	N- (1- (4-クロロ-ベンジル) -2- { 4- [2-ジエチルアミノ-1- (2-トリフルオロメチル-フェニル) -エチル] -ピペラジン-1-イル } -2-オキソ-エチル) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル) -アセトアミド
 A chemical structure similar to Isomer 1, but the amide group is connected to a 2-ethyl-2-(trifluoromethyl)phenylethyl group.	異性体 2 (2-HPLC)	N- (1- (4-クロロ-ベンジル) -2- { 4- [2-ジエチルアミノ-1- (2-トリフルオロメチル-フェニル) -エチル] -ピペラジン-1-イル } -2-オキソ-エチル) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル) -アセトアミド
 A chemical structure similar to Isomer 1, but the amide group is connected to a 2-ethyl-2-(trifluoromethyl)phenylethyl group.	異性体 1 (2-HPLC)	N- (1- (4-クロロ-ベンジル) -2- { 4- [2-ジエチルアミノ-1- (2-トリフルオロメチル-フェニル) -エチル] -ピペラジン-1-イル } -2-オキソ-エチル) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル) -アセトアミド
 A chemical structure similar to Isomer 1, but the amide group is connected to a 2-ethyl-2-(trifluoromethyl)phenylethyl group.	異性体 2 (2-HPLC)	N- (1- (4-クロロ-ベンジル) -2- { 4- [2-ジエチルアミノ-1- (2-トリフルオロメチル-フェニル) -エチル] -ピペラジン-1-イル } -2-オキソ-エチル) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル) -アセトアミド

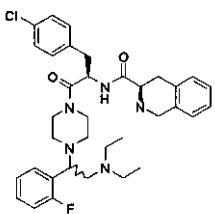
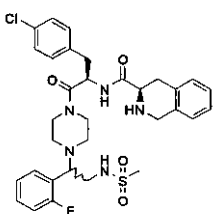
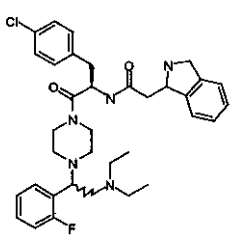
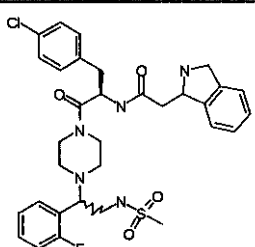
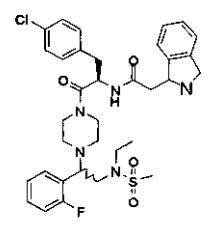
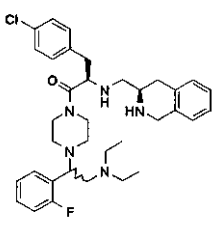
10

20

30

40

【表 1-4】

構造式	追加の情報	名称
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(2-フルオロフェニル)-2-メタンスルホニルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド
		N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(エチルメタンスルホニルアミノ)-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		3-(4-クロロフェニル)-1-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メチル]-アミノ]-プロパン-1-オン

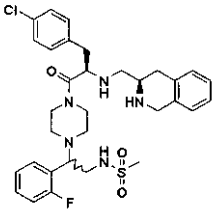
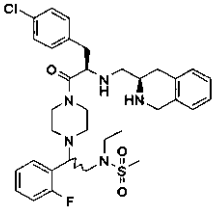
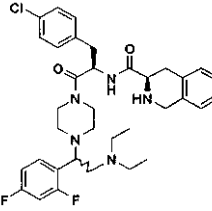
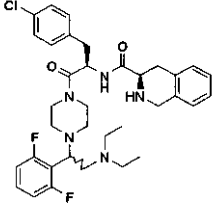
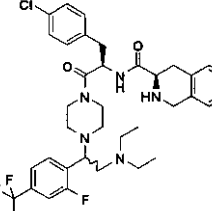
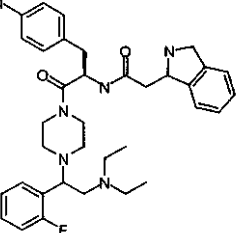
10

20

30

40

【表 1 - 5】

構造式	追加の情報	名称
		N-[2-(4-{3-(4-クロロフェニル)-2-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]-プロピオニル}-ピペラジン-1-イル)-2-(2-フルオロフェニル)-エチル]-メタンスルホンアミド
		N-[2-(4-{3-(4-クロロフェニル)-2-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]-プロピオニル}-ピペラジン-1-イル)-2-(2-フルオロフェニル)-エチル]-N-エチルメタンスルホンアミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2, 6-ジフルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド
	「A」異性体2	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド

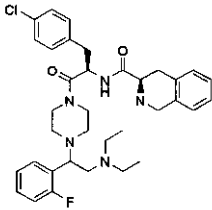
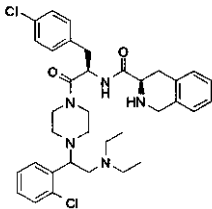
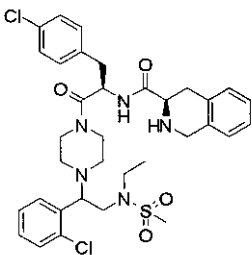
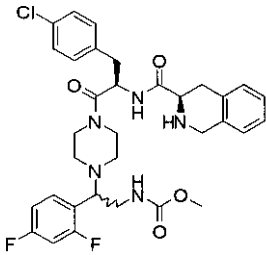
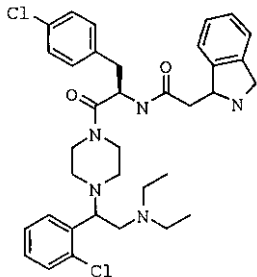
10

20

30

40

【表 1 - 6】

構造式	追加の情報	名称
	「A」異性体2	1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル)-アミド
	「A」異性体2	1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル)-アミド
	「A」異性体2	1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-(2-クロロフェニル)-2-(エチル-メタンサルホニル-アミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル)-アミド
		[2-(4-{3-(4-クロロフェニル)-2-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオニル}-ピペラジン-1-イル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル
	「A」異性体2	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド

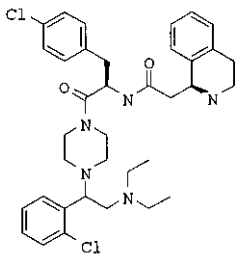
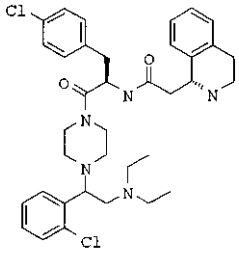
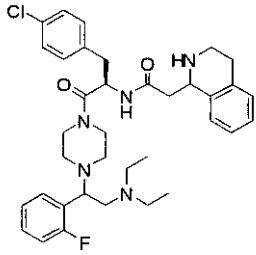
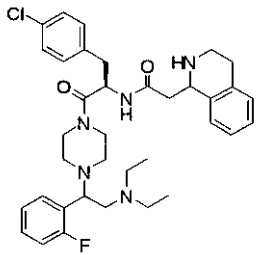
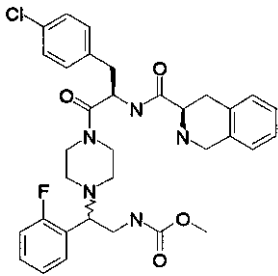
10

20

30

40

【表 1 - 7】

構造式	追加の情報	名称
	「A」異性体2	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノエチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-アセトアミド
	「A」異性体2	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノエチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-アセトアミド
	「A」異性体2, 「C」異性体1	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-アセトアミド
	「A」異性体2, 「C」異性体1	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-アセトアミド
		[2-(4-{3-(4-クロロフェニル)-2-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオニル}-ピペラジン-1-イル)-2-(2-フルオロフェニル)エチル]-カルバミン酸メチルエステル

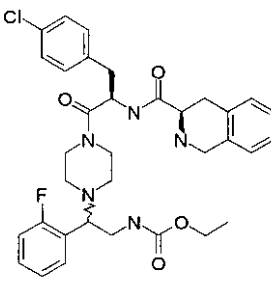
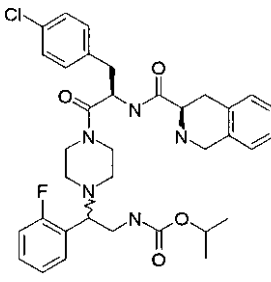
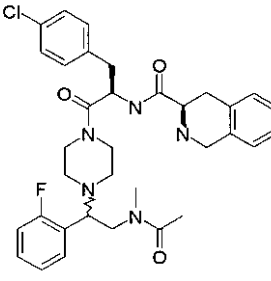
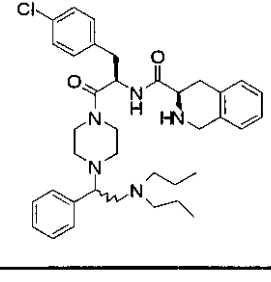
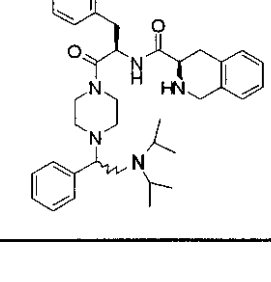
10

20

30

40

【表 1 - 8】

構造式	追加の情報	名称
		[2-(4-{3-(4-クロロフェニル)-2-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオニル}-ピペラジン-1-イル)-2-(2-フルオロフェニル)-エチル]-カルバミン酸エチルエステル
		[2-(4-{3-(4-クロロフェニル)-2-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオニル}-ピペラジン-1-イル)-2-(2-フルオロフェニル)-エチル]-カルバミン酸イソプロピルエステル
		1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-{4-[2-(アセチル-メチル-アミノ)-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド
		1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-ジプロピルアミノ-1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-ジイソプロピルアミノ-1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

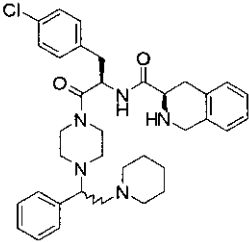
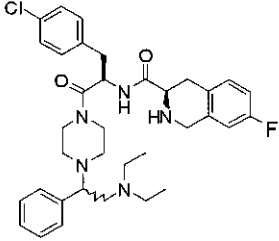
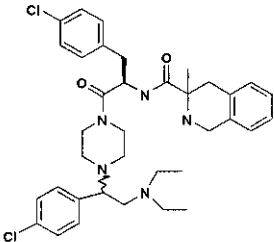
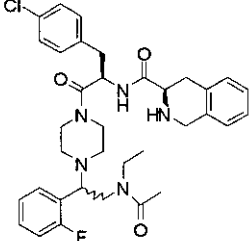
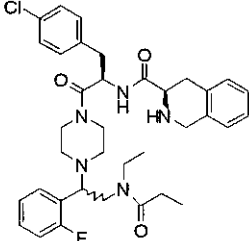
10

20

30

40

【表 1 - 9】

構造式	追加の情報	名称
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-2-[4-(1-フェニル-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-アミド
		7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-ジエチルアミノ-1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
	「C」異性体1	3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-(4-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル)-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[4-[2-(アセチル-エチル-アミノ)-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[2-(エチル-プロピオニル-アミノ)-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル)-アミド

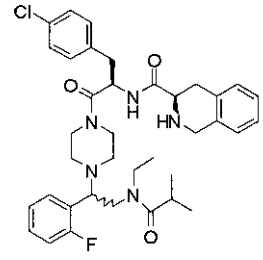
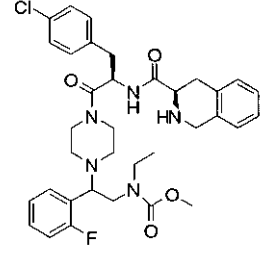
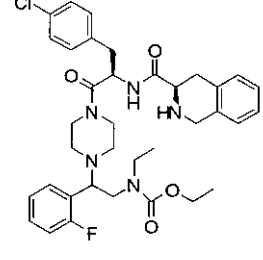
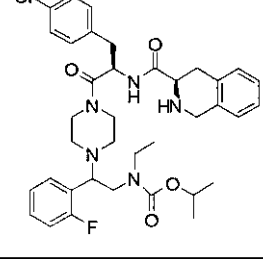
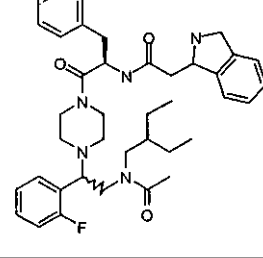
10

20

30

40

【表 1-10】

構造式	追加の情報	名称
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(エチルイソブチリル-アミノ)-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド
		[2-(4-{3-(4-クロロフェニル)-2-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオニル}-ピペラジン-1-イル)-2-(2-フルオロフェニル)-エチル]-エチル-カルバミン酸メチルエステル
		[2-(4-{3-(4-クロロフェニル)-2-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオニル}-ピペラジン-1-イル)-2-(2-フルオロフェニル)-エチル]-エチル-カルバミン酸 エチル エステル
		[2-(4-{3-(4-クロロフェニル)-2-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオニル}-ピペラジン-1-イル)-2-(2-フルオロフェニル)-エチル]-エチル-カルバミン酸イソプロピルエステル
		N-[2-{4-[2-[アセチル-(2-エチルブチル)-アミノ]-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル]-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-アセトアミド

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

構造式	追加の情報	名称
		N-[2-{4-[2-(アセチルシクロヘキシルメチル-アミノ)-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル]-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
	「A」異性体2	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-(エチル-メタンスルホニル-アミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
	「A」異性体2	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-(エチル-メタンスルホニル-アミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-イル)-アセトアミド
	「A」異性体2	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-イル)-アセトアミド
	「A」異性体2	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(2-フルオロフェニル)-2-(メタンスルホニルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド

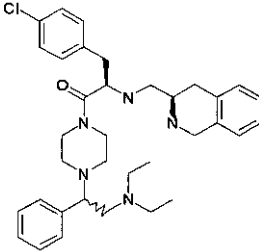
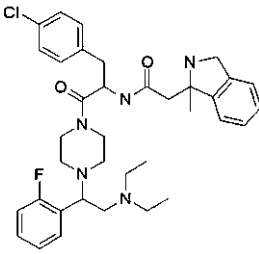
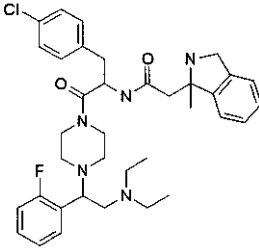
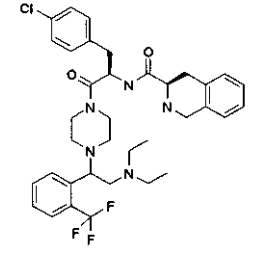
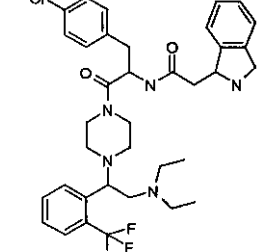
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

構造式	追加の情報	名称
		3-(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-ジエチルアミノ-1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]-プロパン-1-オン
	「A」異性体 2、「C」異性体 1	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
	「A」異性体 2、「C」異性体 2	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
	「A」異性体 2	1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド
	「A」異性体 2	1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド

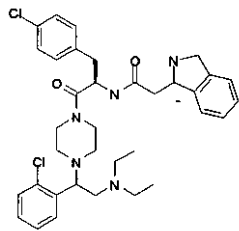
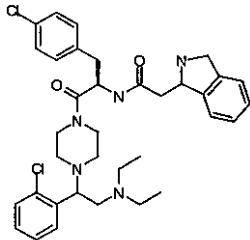
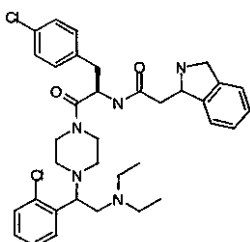
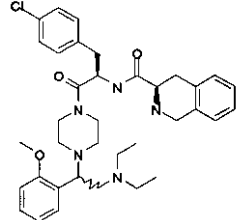
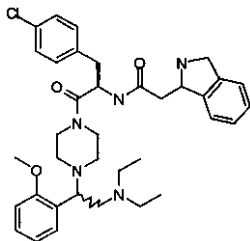
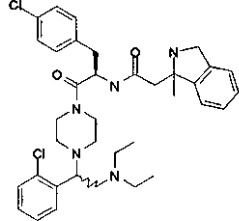
【表 1-13】

10

20

30

40

構造式	追加の情報	名称
	「A」異性体2	N-[2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル}-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソ-エチル]-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
	「A」異性体1	N-[2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル}-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソ-エチル]-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
	「A」異性体2	N-[2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル}-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソ-エチル]-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-メトキシフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド
		N-[2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-メトキシフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソ-エチル]-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
	「C」異性体1	N-[2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル}-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソ-エチル]-2-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド

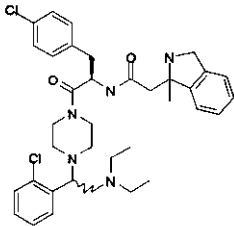
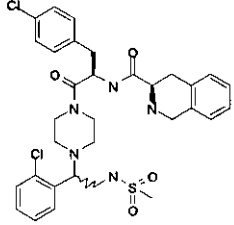
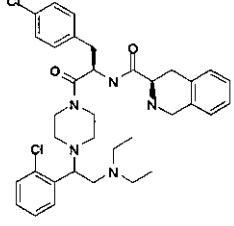
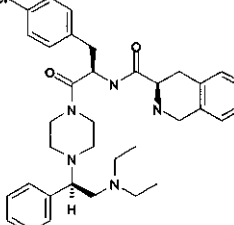
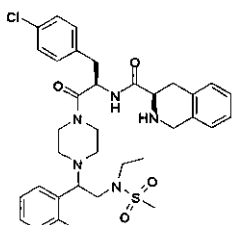
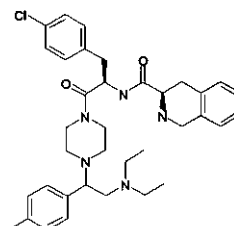
10

20

30

40

【表 1 - 15】

構造式	追加の情報	名称
	「C」異性体2	N-[2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノエチル]-ピペラジン-1-イル}-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソエチル]-2-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-メタンスルホニルアミノエチル]-ピペラジン-1-イル}-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソエチル]-アミド
		1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノエチル]-ピペラジン-1-イル}-1-(4-メチルベンジル)-2-オキソエチル]-アミド
		1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-ジエチルアミノ-1-フェニルエチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}-アミド
	「A」異性体2	1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(エチルメタンスルホニルアミノ)-1-(2-フルオロフェニル)エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド
	「A」異性体1	1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(4-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノエチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド

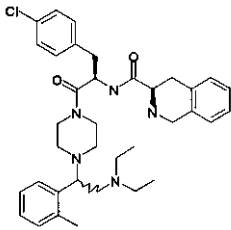
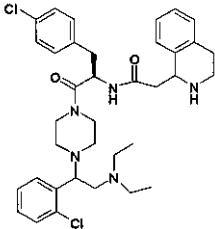
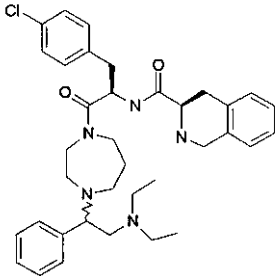
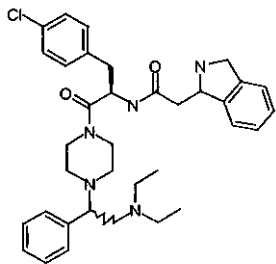
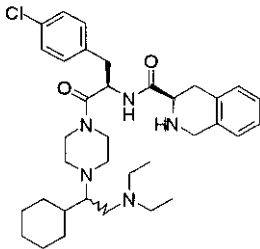
10

20

30

40

【表1-16】

構造式	追加の情報	名称
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-ジエチルアミノ-1-オトリル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
	「A」異性体 2、「C」異性 体2	N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-イル)-アセトアミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-ジエチルアミノ-1-フェニル-エチル)-[1, 4]ジアゼピン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		N-{1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-ジエチルアミノ-1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

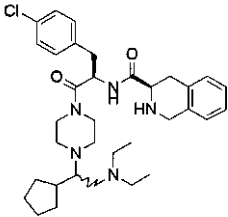
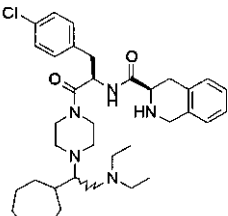
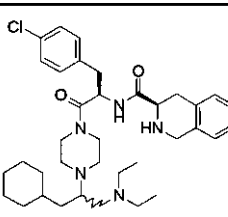
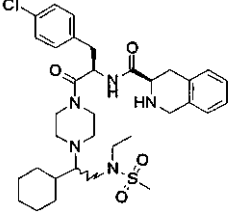
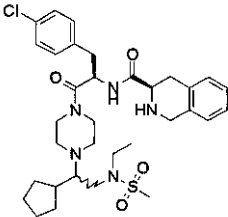
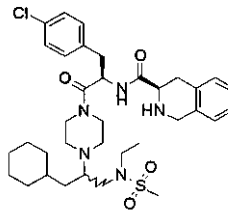
10

20

30

40

【表 1 - 17】

構造式	追加の情報	名称
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロペンチル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘプチル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシルメチル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-シクロヘキシル-2-(エチル-メタンシルホニル-アミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-シクロペンチル-2-(エチル-メタンシルホニル-アミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-シクロヘキシルメチル-2-(エチル-メタンシルホニル-アミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

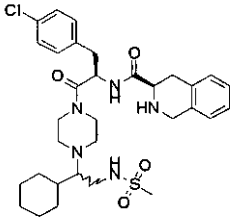
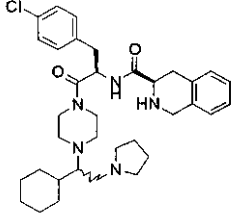
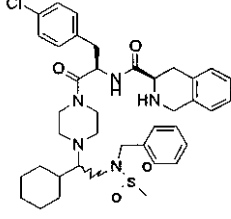
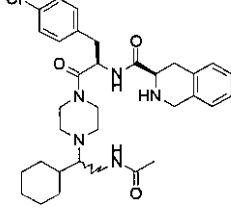
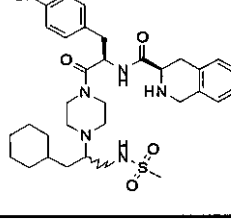
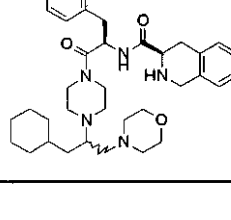
10

20

30

40

【表 1 - 18】

構造式	追加の情報	名称
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-シクロヘキシル-2-メタンスルホニルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 [2-[4-[2-(ベンジル-メタンスルホニル-アミノ)-1-シクロヘキシル-エチル]-ピペラジン-1-イル]-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 [2-[4-[2-(アセチルアミノ-1-シクロヘキシル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-シクロヘキシルメチル-2-メタンスルホニルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-シクロヘキシルメチル-2-モルホリン-4-イル-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド

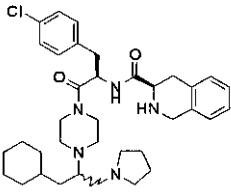
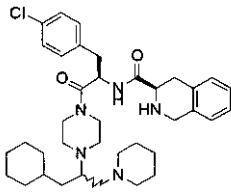
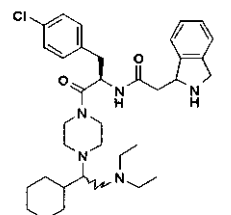
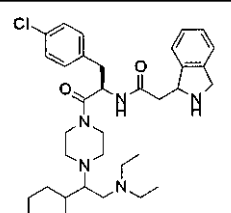
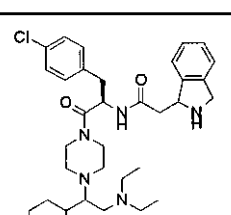
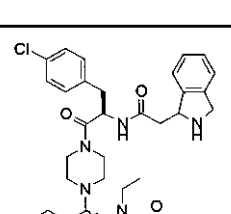
10

20

30

40

【表 1 - 19】

構造式	追加の情報	名称
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-シクロヘキシルメチル-2-ピロリジン-1-イル-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-シクロヘキシルメチル-2-ピペリジン-1-イル-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		N-{1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノエチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		N-{1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノエチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		N-{1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノエチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		N-{1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-シクロヘキシル-2-(エチルメタンスルホニル-アミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド

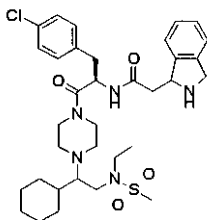
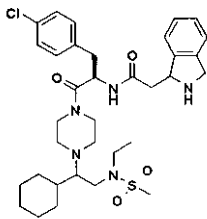
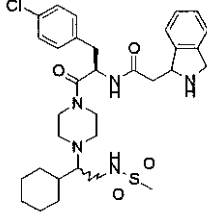
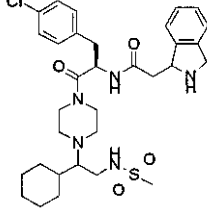
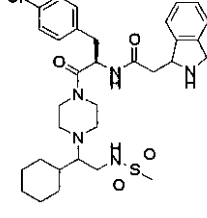
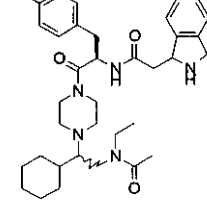
10

20

30

40

【表 1 - 2 0】

構造式	追加の情報	名称
		N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- [1-シクロヘキシル-2- (エチル -メタンサルホニル-アミノ) -エチル] - ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチ ル) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソ インドール-1-イル) -アセトアミド
		N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- [1-シクロヘキシル-2- (エチル -メタンサルホニル-アミノ) -エチル] - ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチ ル) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソ インドール-1-イル) -アセトアミド
		N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- (1-シクロヘキシル-2-メタンス ルホニルアミノ-エチル) -ピペラジン-1 -イル] -2-オキソ-エチル] -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール -1-イル) -アセトアミド
		N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- (1-シクロヘキシル-2-メタンス ルホニルアミノ-エチル) -ピペラジン-1 -イル] -2-オキソ-エチル] -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール -1-イル) -アセトアミド
		N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- (1-シクロヘキシル-2-メタンス ルホニルアミノ-エチル) -ピペラジン-1 -イル] -2-オキソ-エチル] -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール -1-イル) -アセトアミド
		N- [2- {4- (アセチル-エチル-アミ ノ) -1-シクロヘキシル-エチル] -ピペ ラジン-1-イル] -1- (4-クロロ-ベ ンジル) -2-オキソ-エチル] -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール -1-イル) -アセトアミド

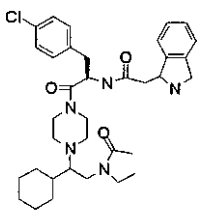
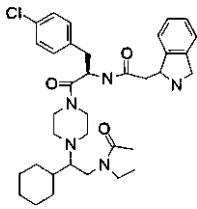
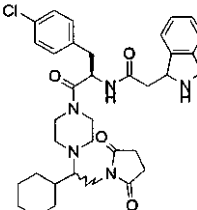
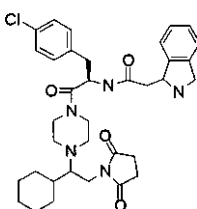
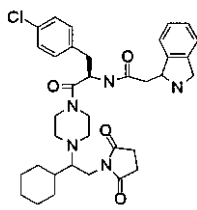
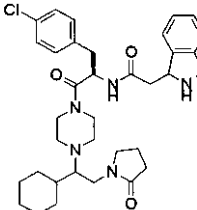
10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

構造式	追加の情報	名称
		N-[2-{4-(アセチル-エチル-アミノ)-1-シクロヘキシル-エチル}-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル]-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		N-[2-{4-(アセチル-エチル-アミノ)-1-シクロヘキシル-エチル}-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル]-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		N-(1-(4-クロロベンジル)2-{4-[1-シクロヘキシル-2-(2,5-ジオキソ-ピロリジン-イル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		N-(1-(4-クロロベンジル)2-{4-[1-シクロヘキシル-2-(2,5-ジオキソ-ピロリジン-イル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		N-(1-(4-クロロベンジル)2-{4-[1-シクロヘキシル-2-(2,5-ジオキソ-ピロリジン-イル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		N-(1-(4-クロロベンジル)2-{4-[1-シクロヘキシル-2-(2-オキソ-ピロリジン-イル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド

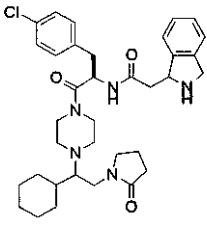
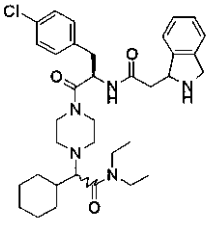
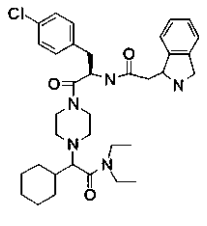
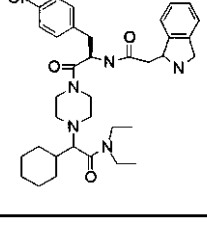
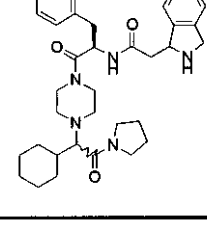
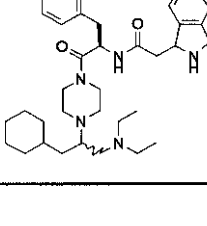
10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

構造式	追加の情報	名称
		N-(1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-シクロヘキシル-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		2-[4-[3-(4-クロロベンジル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセチルアミノ]-ピペラジン-1-イル]-3-シクロヘキシル-N,N-ジエチルプロピオンアミド
		2-[4-[3-(4-クロロベンジル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセチルアミノ]-ピペラジン-1-イル]-3-シクロヘキシル-N,N-ジエチルプロピオンアミド
		2-[4-[3-(4-クロロベンジル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセチルアミノ]-ピペラジン-1-イル]-3-シクロヘキシル-N,N-ジエチルプロピオンアミド
		N-(1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		N-[1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシルメチル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド

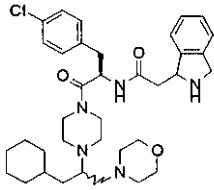
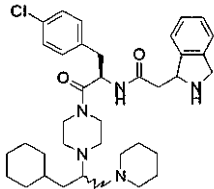
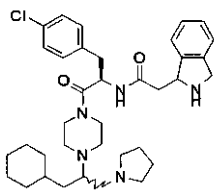
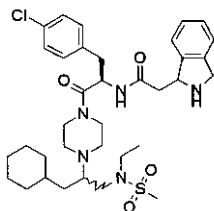
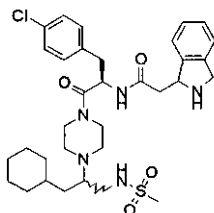
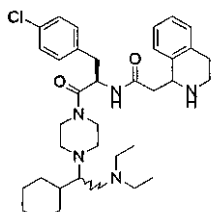
10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

構造式	追加の情報	名称
		N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- (1-シクロヘキシルメチル-2-モルホリン-4-イル-エチル) -ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -アセトアミド
		N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- (1-シクロヘキシルメチル-2-ピペリジン-1-イル-エチル) -ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -アセトアミド
		N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- (1-シクロヘキシルメチル-2-ピロリジン-1-イル-エチル) -ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -アセトアミド
		N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- [1-シクロヘキシルメチル-2- (エチル-メタンスルホニル-アミノ) -エチル] -ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -アセトアミド
		N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- (1-シクロヘキシルメチル-2-メタンスルホニルアミノ-エチル) -ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -アセトアミド
		N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- (1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノ-エチル) -ピペラジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-イル) -アセトアミド

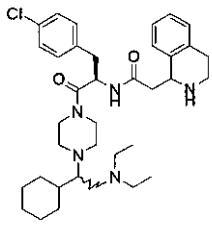
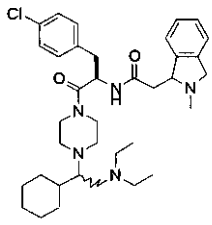
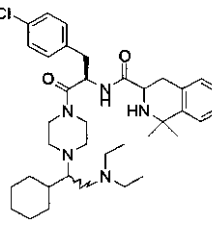
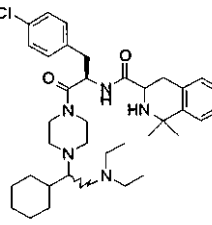
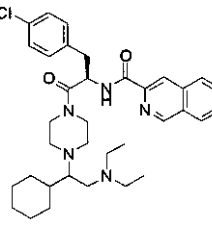
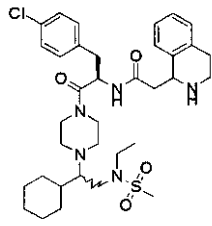
10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

構造式	追加の情報	名称
		N-〔1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル〕-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-イル)-アセトアミド
		N-〔1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル〕-2-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		N-〔1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-(エチル-メタンスルホニル-アミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル〕-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-イル)-アセトアミド

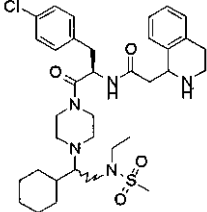
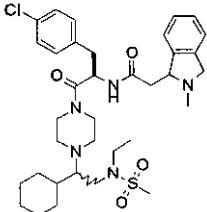
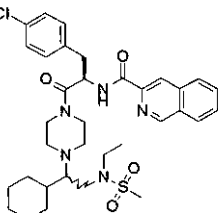
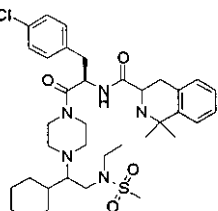
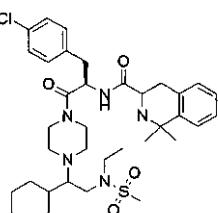
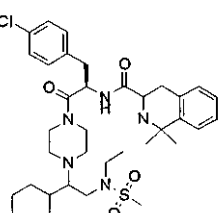
10

20

30

40

【表 1 - 2 5】

構造式	追加の情報	名称
		N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- (1-シクロヘキシル-2- (エチル-メタンスルホニル-アミノ) -エチル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル} -2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-イル) -アセトアミド
		N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- [1-シクロヘキシル-2- (エチル-メタンスルホニル-アミノ) -エチル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル} -2- (2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -アセトアミド
		イソキノリン-3-カルボン酸 {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- [1-シクロヘキシル-2- (エチル-メタンスルホニル-アミノ) -エチル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル} -アミド
		1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 (1- (4-クロロベンジル) -2- [4- [1-シクロヘキシルメチル-2- (エチル-メタンスルホニル-アミノ) -エチル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -アミド
		1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 (1- (4-クロロベンジル) -2- [4- [1-シクロヘキシルメチル-2- (エチル-メタンスルホニル-アミノ) -エチル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -アミド
		1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 (1- (4-クロロベンジル) -2- [4- [1-シクロヘキシルメチル-2- (エチル-メタンスルホニル-アミノ) -エチル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -アミド

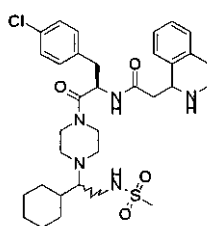
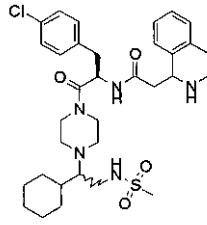
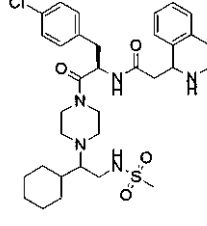
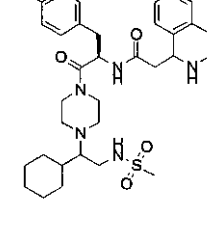
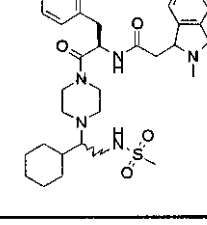
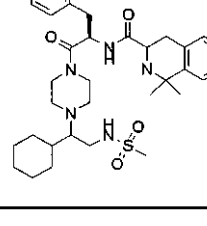
10

20

30

40

【表 1 - 2 6】

構造式	追加の情報	名称
		N- { 1- (4-クロロベンジル) - 2- [4- (1-シクロヘキシル-2-メタンスルホニル-アミノ-エチル) - ピペラジン-1-イル] - 2-オキソ-エチル } - 2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-イル) - アセトアミド
		N- { 1- (4-クロロベンジル) - 2- [4- (1-シクロヘキシル-2-メタンスルホニル-アミノ-エチル) - ピペラジン-1-イル] - 2-オキソ-エチル } - 2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-イル) - アセトアミド
		N- { 1- (4-クロロベンジル) - 2- [4- (1-シクロヘキシル-2-メタンスルホニル-アミノ-エチル) - ピペラジン-1-イル] - 2-オキソ-エチル } - 2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-イル) - アセトアミド
		N- { 1- (4-クロロベンジル) - 2- [4- (1-シクロヘキシル-2-メタンスルホニル-アミノ-エチル) - ピペラジン-1-イル] - 2-オキソ-エチル } - 2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-イル) - アセトアミド
		N- { 1- (4-クロロベンジル) - 2- [4- [1-シクロヘキシル-2-メタンスルホニル-アミノ-エチル] - ピペラジン-1-イル] - 2-オキソ-エチル } - 2- (2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル) - アセトアミド
		1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 { 1- (4-クロロベンジル) - 2- [4- [1-シクロヘキシル-2-メタンスルホニル-アミノ-エチル] - ピペラジン-1-イル] - 2-オキソ-エチル } - アミド

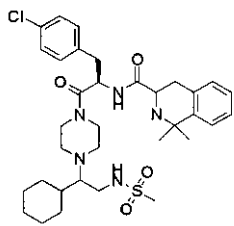
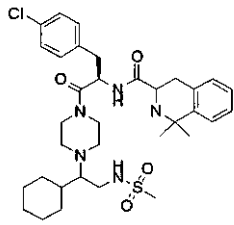
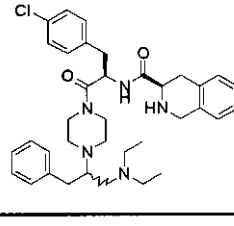
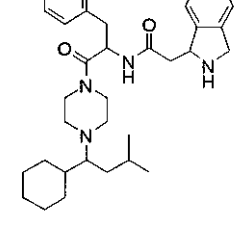
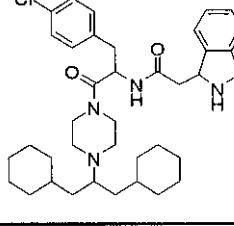
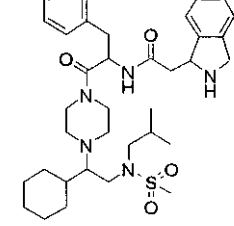
10

20

30

40

【表 1 - 27】

構造式	追加の情報	名称
		1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラ ヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4 -[1-シクロヘキシル-2-メタンスルホ ニルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イ ル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラ ヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4 -[1-シクロヘキシル-2-メタンスルホ ニルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イ ル]-2-オキソ-エチル}-アミド
		1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリ ン-3-カルボン酸 [2-[4-(1-ベン ジル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピ ペラジン-1-イル]-1-(4-クロロ ベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド
		N-(1-(4-クロロベンジル)-2- [4-(1-シクロヘキシル-3-メチル- b u t y l)-ピペラジン-1-イル]-2 -オキソ-エチル)-2-(2, 3-ジヒド ロ-1H-イソインドール-1-イル)-ア セトアミド
		N-(1-(4-クロロベンジル)-2- [4-(2-シクロヘキシル-1-シクロヘ キシルメチル-エチル)-ピペラジン-1- イル]-2-オキソ-エチル)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1- イル)-アセトアミド
		N-(1-(4-クロロベンジル)-2- [4-[1-シクロヘキシル-2-(イソプ チル-メタンスルホニル-アミノ)-エチ ル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキシ -エチル)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H -イソインドール-1-イル)-アセトアミ ド

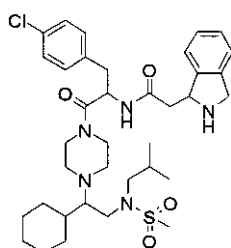
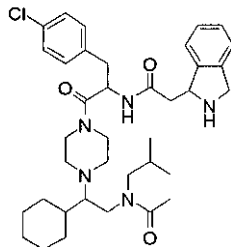
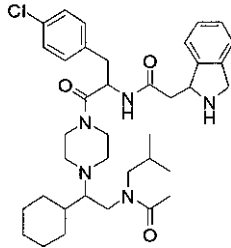
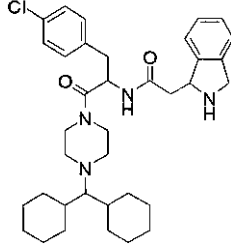
10

20

30

40

【表 1 - 2 8】

構造式	追加の情報	名称
		N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-シクロヘキシル-2-(イソブチル-メタンサルホニル-アミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		N-[2-{4-[2-(アセチル-イソブチル-アミノ)-1-シクロヘキシル-エチル]-ピペラジン-1-イル}-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル]-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		N-[2-{4-[2-(アセチル-イソブチル-アミノ)-1-シクロヘキシル-エチル]-ピペラジン-1-イル}-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル]-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド
		N-[1-(4-クロロベンジル)-2-(4-ジシクロヘキシルメチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド

10

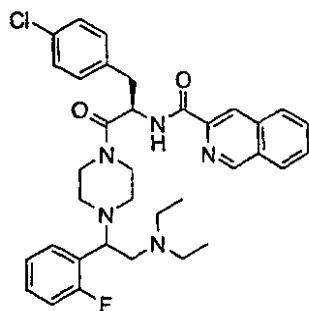
20

30

【0048】

以下からなる群から選択される化合物がより好ましい。

【化46】



40

【0049】

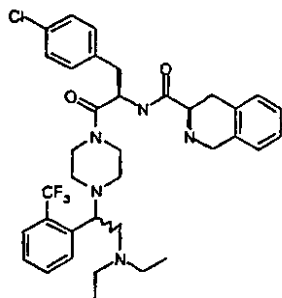
「A」異性体2

イソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエ

50

チルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド、

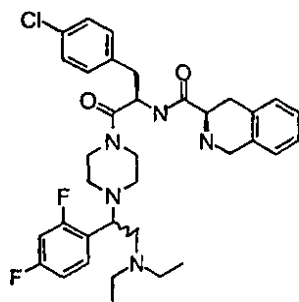
【化47】



10

1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド、

【化48】

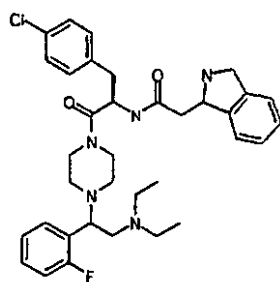


20

1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド、

【化49】

30

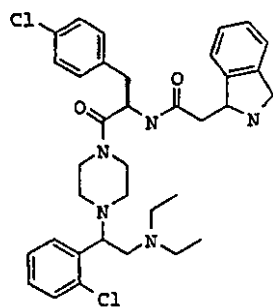


「A」異性体2

40

N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド、

【化50】

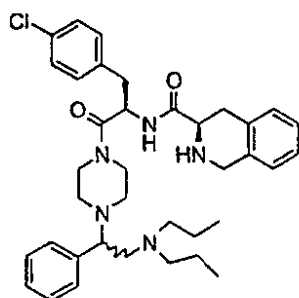


10

「A」異性体 2

N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノエチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド、

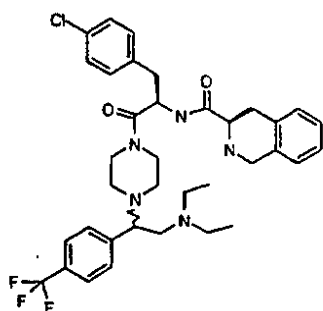
【化51】



20

1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-ジプロピルアミノ-1-フェニルエチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}-アミド、

【化52】

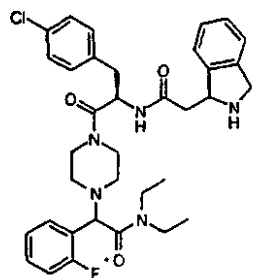


30

1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド、

40

【化53】

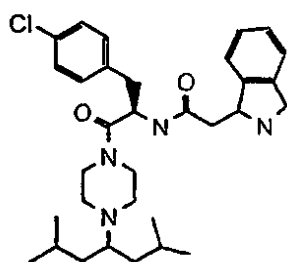


「A」異性体 2

10

2 - { 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル - アセチルアミノ) - プロピオニル] - ピペラジン - 1 - イル } - N , N - ジエチル - 2 - (2 - フルオロフェニル) - アセトアミド、

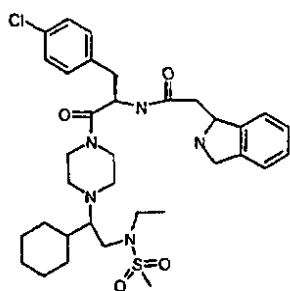
【化 5 4】



20

N - { 1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - [4 - (1 - イソブチル - 3 - メチルブチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミド、

【化 5 5】

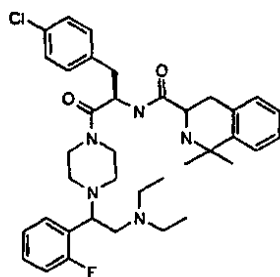


30

N - (1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - { 4 - [1 - シクロヘキシル - 2 - (エチルメタンスルホニル - アミノ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソエチル) - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミド、

【化 5 6】

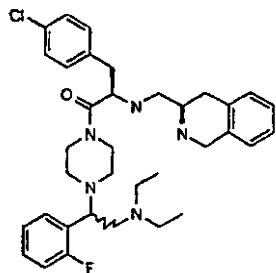
40



「A」異性体 2、「C」異性体 2

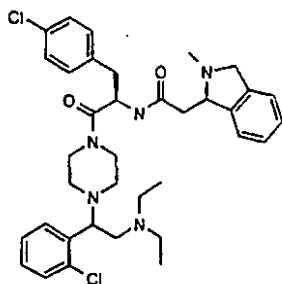
1、1 - ジメチル - 1、2、3、4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 (50

1 - (4-クロロベンジル) - 2 - { 4 - [2 - ジエチルアミノ - 1 - (2-フルオロフェニル) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - アミド、
【化 5 7】



10

3 - (4-クロロフェニル) - 1 - { 4 - [2 - ジエチルアミノ - 1 - (2-フルオロフェニル) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - [(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン - 3 - イルメチル) - アミノ] - プロパン - 1 - オン、
【化 5 8】

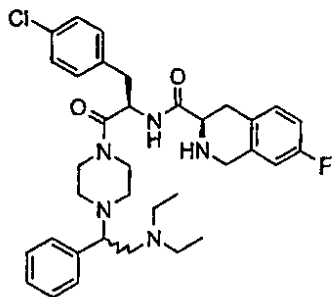


20

「A」異性体 2、「C」異性体 2

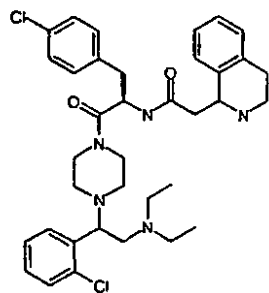
N - (1 - (4-クロロベンジル) - 2 - { 4 - [1 - (2-クロロフェニル) - 2 - ジエチルアミノ - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - (2 - メチル - 2, 3-ジヒドロ - 1H-イソインドール - 1 - イル) - アセトアミド、
【化 5 9】

30



40

7-フルオロ - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン - 3-カルボン酸 { 1 - (4-クロロベンジル) - 2 - [4 - (2-ジエチルアミノ - 1-フェニル - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - アミド、
【化 6 0】

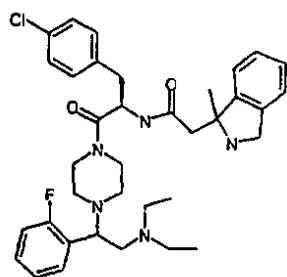


「A」異性体 2、「C」異性体 2

10

N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(2-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノエチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-アセトアミド、

【化 6 1】

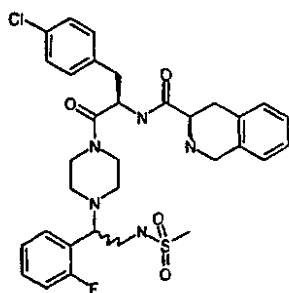


20

「A」異性体 2、「C」異性体 1

N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド、

【化 6 2】

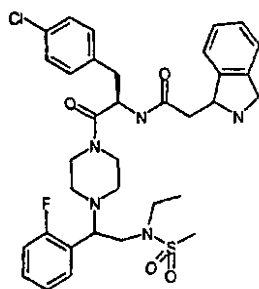


30

1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(2-フルオロフェニル)-2-メタンスルホニルアミノエチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド、

【化 6 3】

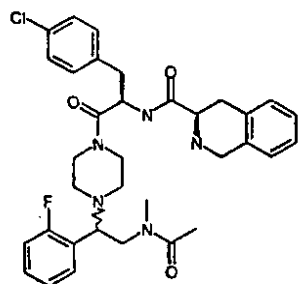
40



「A」異性体 2、「C」異性体 2

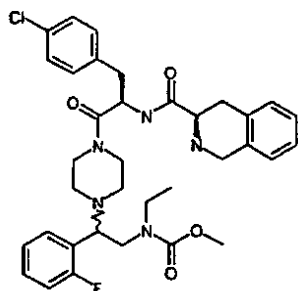
50

N- (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [2- (エチルメタンスルホニルアミノ) -1- (2-フルオロフェニル) -エチル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソエチル) -2- (2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -アセトアミド、
【化64】



10

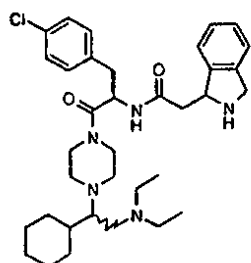
1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2- {4- [2- (アセチルメチルアミノ) -1- (2-フルオロフェニル) -エチル] -ピペラジン-1-イル} -1- (4-クロロベンジル) -2-オキソエチル] -アミド、
【化65】



20

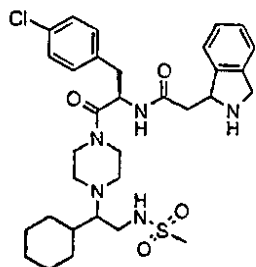
[2- (4- {3- (4-クロロフェニル) -2- [(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボニル) -アミノ] -プロピオニル} -ピペラジン-1-イル) -2- (2-フルオロフェニル) -エチル] -エチルカルバミン酸メチルエステル
【化66】

30



N- {1- (4-クロロベンジル) -2- [4- (1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノエチル) -ピペラジン-1-イル] -2-オキソエチル} -2- (2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -アセトアミド、
【化67】

40

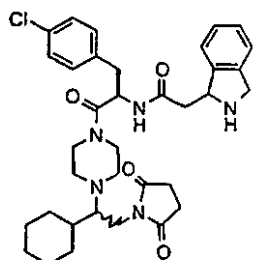


「C」異性体 2

10

N- { 1- (4-クロロベンジル) - 2- [4- (1-シクロヘキシル-2-メタンスルホニルアミノ-エチル) -ピペラジン-1-イル] - 2-オキソ-エチル } - 2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -アセトアミド、ならびに

【化68】



20

「C」異性体 2

N- (1- (4-クロロベンジル) 2- { 4- [1-シクロヘキシル-2- (2, 5-ジオキソ-ピロリジン-y1) -エチル] -ピペラジン-1-イル } - 2-オキソ-エチル) - 2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -アセトアミド、およびその薬学的に許容される塩、立体異性体および溶媒和物。

【0050】

本発明化合物の製造

本発明化合物の製造は、順次または収束的合成経路を経て行うことができる。当業者であれば、一般に、式 I または II の化合物の 3 つのドメインが、アミド結合を介して連結されることを理解するであろう。したがって、当業者であれば、標準的ペプチドカップリング反応条件を介して 3 つのドメインを連結する多くの経路および方法を容易に思いつうことができる。

30

【0051】

語句「標準的ペプチドカップリング反応条件」とは、DCMなどの不活性溶媒中、HOBtなどの触媒の存在下、EDC、DCCおよびHATUなどの活性化剤を用いてカルボン酸をアミンとカップリングさせることを意味する。所望の反応を促進し、望ましくない反応を最少化するためのアミンおよびカルボン酸に対する保護基の使用は、数多く報告されている。存在し得る保護基の除去に必要な条件は、Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、Inc.、New York、NY 1991に見出すことができる。CBZおよびBOC保護基が、合成において広範に用いられ、それらの除去条件は、当業者には公知である。たとえば、CBZ基の除去は、エタノールのようなプロトン性溶媒中、パラジウム担持炭素などの金属の存在下、水素での触媒的水素化によって達成することができる。他の反応性の可能性のある官能基の存在によって触媒水素化が禁忌である場合、CBZ基の除去は、酢酸中、臭化水素の溶液での処理により達成され得る。BOC保護基の除去は、DCM、メタノールまたは酢酸エチルのような溶媒中、TFAまたはHClまたはHClガスのような強酸を用いて行われる。しかし、製造した場合、式 I または II の化合物は、ジアステレオマー混合物で存在する場合、メタノール、酢酸エチルまたはそれ

40

50

らの混合物などの適当な溶媒からの分別結晶によってエナンチオマーからなる一対のジアステレオマーに分離することができる。このようにして得られる一対のエナンチオマーは、分割剤試薬として光学的に活性な酸を用いることによる一般的な手段によって個々の立体異性体に分離することができる。別法として、光学的に純粋な出発物質または立体配置のわかっている試薬を用いる立体特異的合成によって、式 I の化合物のいずれかのエナンチオマーを得ることができる。さらに、任意のエナンチオマーの化合物をキラルクロマトグラフィーにより製造することができる。

【0052】

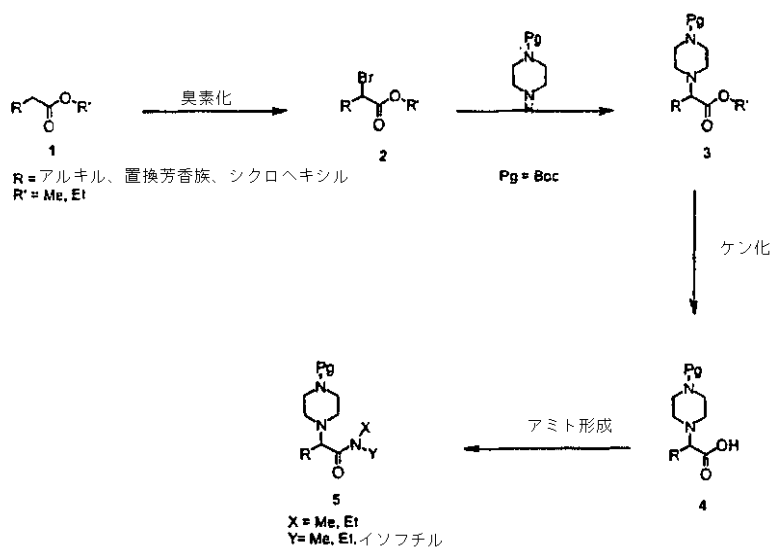
本発明の A ドメインは、市販の出発物質をから、公知の化学変換を介して製造することができる。例えば、本発明の特定の「A」ドメインの合成を、以下の反応式 1 ～ 2 に例示する。

10

【0053】

反応式 1

【化 6 9】

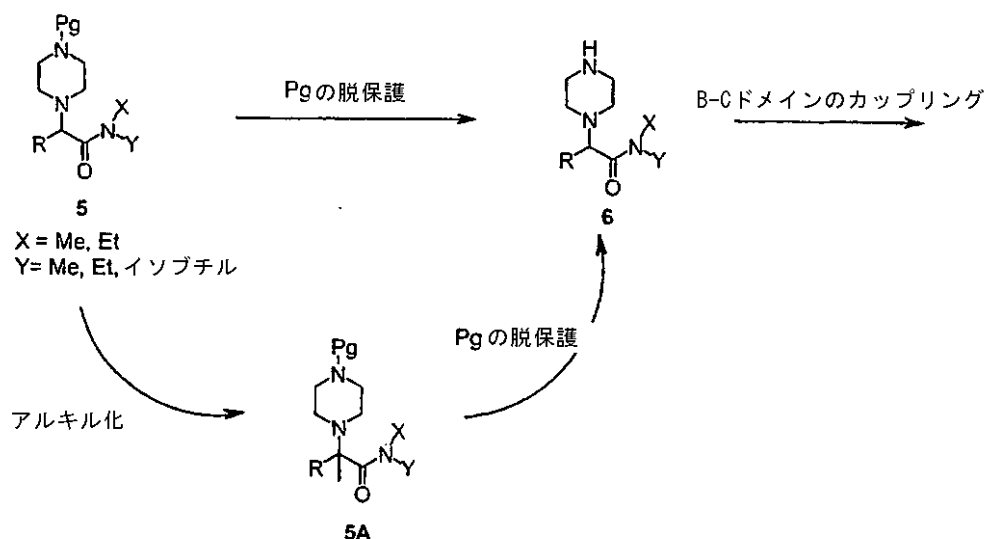


20

【0054】

反応式 2

【化 7 0】



40

反応式 1 および 2 に示すように、内部アミド「A」ドメインの合成は化合物 1 の適切なエステルを用いてはじめることができる。化合物 1 は、N-ブロモスクシンイミドを用いる臭素処理または LDA での処理、続いて臭素での反応停止により、化合物 2 の α ブロモエ

50

ステルを得ることができる。化合物 3 の例は、化合物 2 を N-Boc ピペラジンおよび炭酸カリウムと反応させることにより製造する。EtOH 中 NaOH のような塩基を用いるエステル化は、化合物 2 の酸、化合物 5 のジアルキルアミドを生じ、これは化合物 4、適切なアミンおよびジエチルシアノホスフェートまたは EDC のようなカップリング剤から製造した。次いで、アミドを TFA で脱保護して化合物 6 を得るか、またはアミド（化合物 5A）へと α をアルキル化し、次いで脱保護する。次いで、化合物 6 のピペラジンアミンを、標準的なカップリング試薬（EDC または HATU）を用いて適切な BC ドメインへとカップリングさせる。

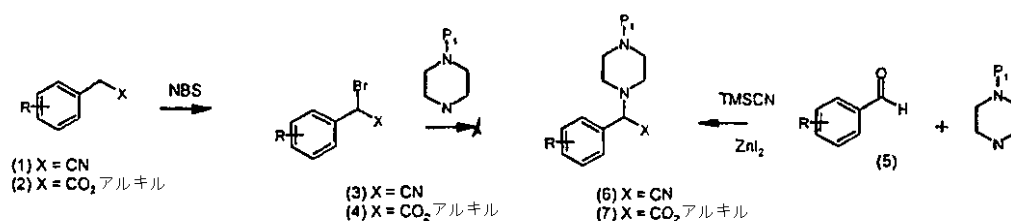
【0055】

具体的には、本発明の特定の化合物の A ドメインは、以下の反応式 3 に示すように製造され得る。 10

【0056】

反応式 3

【化 7 1】



20

【0057】

適切に置換されているベンジルニトリルまたはエステル（反応式 3 中の（1）または（2））に、N-ブロモスクシンイミドを添加して臭化ベンジルまたは例えばのハロゲン化誘導体（3 または 4）を形成する。次いで、ハロゲン化物を、N-Boc-ピペラジンとの置換反応に供してそれぞれ、化合物 6 または 7 を形成する。あるいは、化合物 6 または 7 は、化合物 5 および適切に保護されているピペラジン誘導体を用いるシュトレッカー（Strecker）合成から形成することができる。

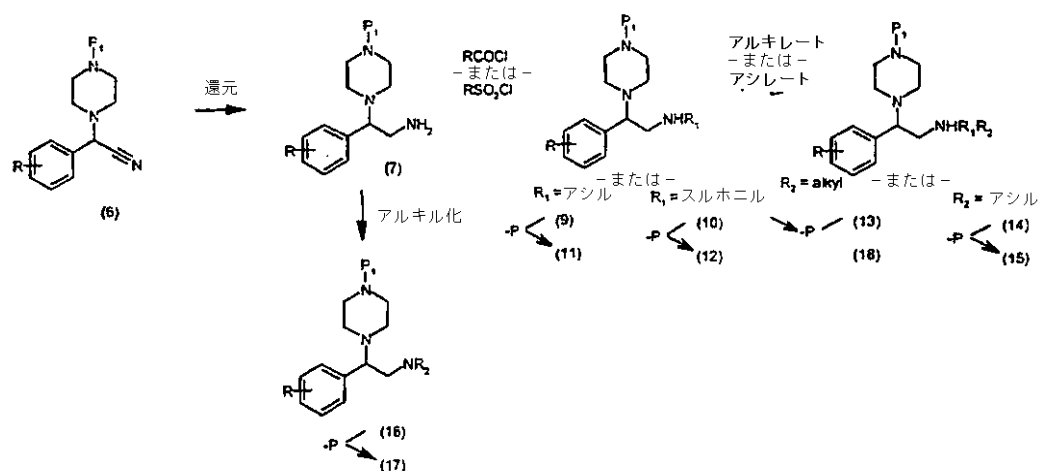
【0058】

また、本発明の特定の化合物は、以下の反応式 4 のような反応式にしたがって製造することができる。 30

【0059】

反応式 4

【化 7 2】



40

6 のニトリル（反応式 4）を、LAH または他の適切な還元剤を用いて還元して第 1 アミン（7）を形成し得る。次いで、このアミンをビスアルキル化し、次いで保護基を除去し 50

て(16)または(17)を形成することができる。また、第1アミン(7)をアシル化またはスルホニル化して、それぞれ、(9)または(10)を形成することができる。スルホニル化アミン(10)をアルキル化して(13)を形成し、アシル化化合物(9)を還元して次いでスルホニル化して(14)を形成することができる。式9、10、13および14を脱保護して、それぞれ、式11、12、13および15の化合物を得ることができる。特に記載しない限り、本明細書中に記載の反応を達成するための試薬および方法は当業者に公知であり、Advanced Organic Chemistry by J. March、5th edition、Wiley Interscience Publishers、New York、NYおよびその中の参考文献のような一般的な参照本に見出すことができる。

10

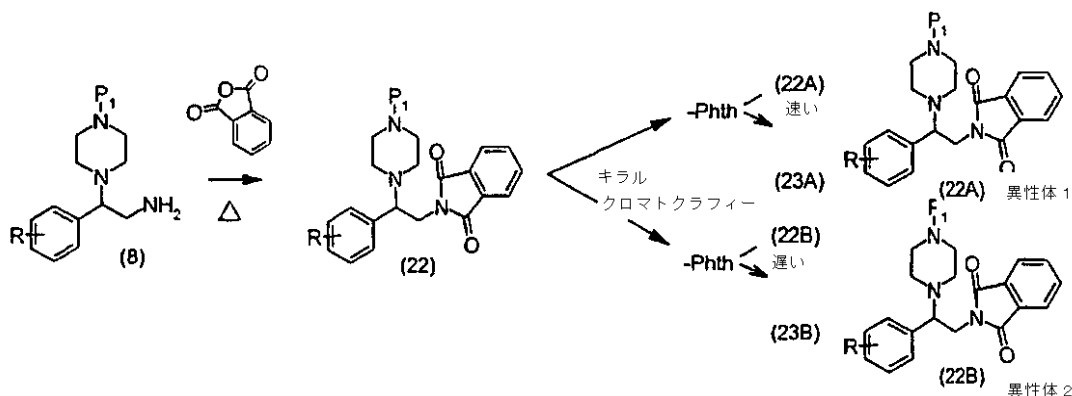
【0060】

反応式5は、式Iの化合物のAドメイン片により形成されるエナンチオマーを分割する方法を示す。

【0061】

反応式5

【化73】



20

適切に置換されているフェニルグリシン誘導体（すなわち、化合物(8)）。反応式5)のキラル分割は、フタルイミド(22)の形成、次いでキラルクロマトグラフィーにより達成することができる。早く溶出する異性体は、標識されている異性体1であり、次に異性体2が溶出する。フタル酸無水物を介する第1アミンのフタルイミド誘導体の製造方法は、当業者に公知である。同様に、キラルクロマトグラフィーおよび他の分割方法のプロトコルは、当業者に公知である。

30

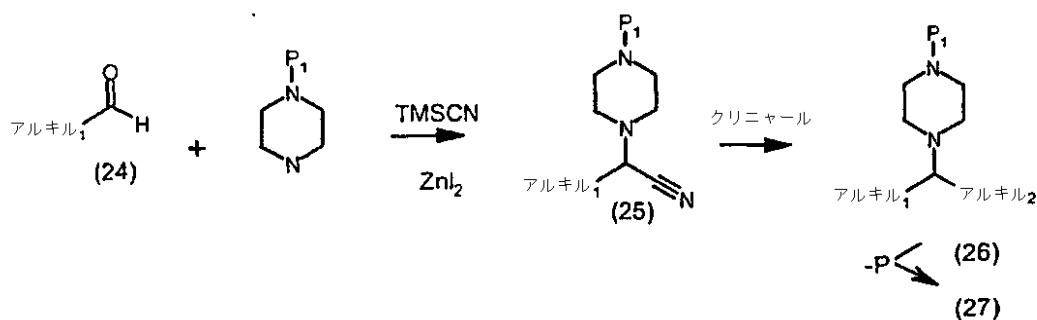
【0062】

非グリシン誘導体Aードメインの別の製造プロトコルを、以下の反応式6に示す。

【0063】

反応式6

【化74】



40

例えば、ジアルキルピペラジン誘導体(26)または(27)(反応式6)は、ニトリル(25)へのグリニャール付加から製造される。次いで、ニトリル(25)は、適切なア

50

ルキルアルデヒド（すなわち、化合物（24））およびN-Bocピペラジンをを用いるシュトレッカー反応から製造され得る。

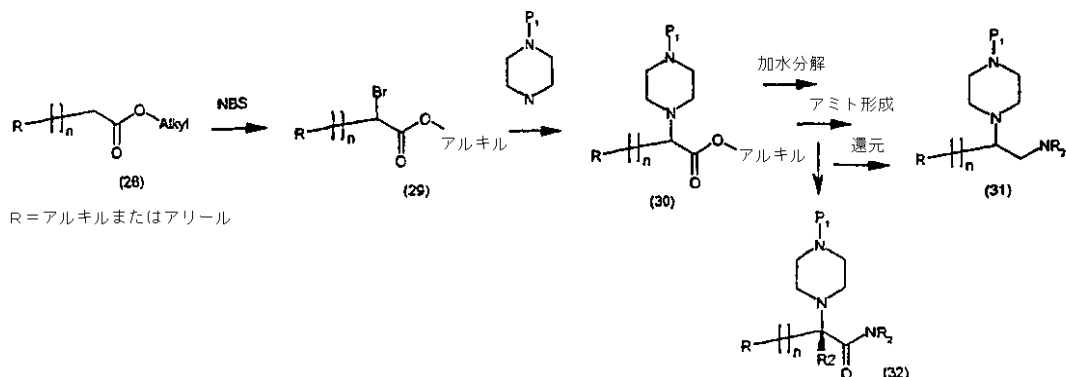
【0064】

Aードメインを製造するための別法を以下の反応式7に示す。

【0065】

反応式7

【化75】



10

反応式7に示すように、適切に置換されているエステル（すなわち、化合物（28））を、N-ブロモスクシンイミド（NBS）プロトコルを用いて臭素処理して化合物（29）を得ることができる。（29）の臭化物をBoc-ピペラジンで置換して「A」ドメインエステル（30）を得る。次いで、エステル（30）を加水分解してカルボン酸を得、続いて、これを標準的なアミド形成法を用いて適切なアミンで処理してジアルキルアミドを形成する（32）。アミド（32）を還元してジアルキルアミン（31）を得ることができる。臭素処理、ピペラジン置換およびアルキル化プロトコルは当業者に公知である。

20

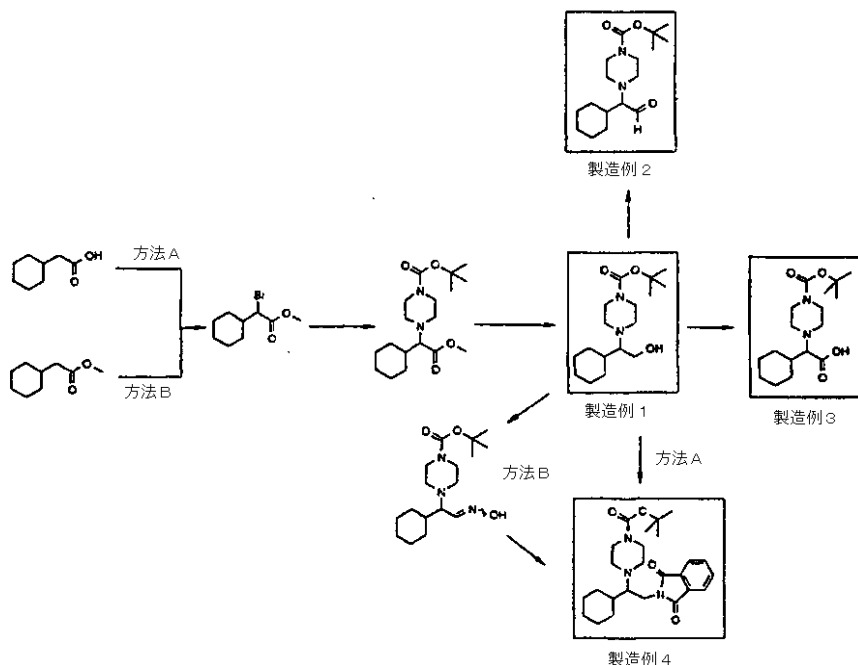
【0066】

Aードメインに飽和を有する化合物は、以下の一般的な反応式8に示すように、製造することができる。

【0067】

反応式8

【化76】



40

50

合成は、市販のシクロヘキシル酢酸の臭素処理ではじめ、これにより対応する α -ブロモ誘導体を得る。この物質は、モノ保護ピペラジンと反応させて α -ピペラジノエステルを得ることができる。この分子中のエステル部分は、一級アルコールまで還元され、次いで当業者に公知の標準的な反応条件下でフタルイミドとカップリングさせることができる。あるいは、フタルイミド化合物は、最初にアルデヒドへと還元し、次いでオキシム形成、アミンへの還元およびフタル酸無水物との縮合により、 α -ピペラジノエステルから形成することができる。この中間体は、キラルクロマトグラフィーを用いて、各対照体 (a n t i p o d e) へと簡単に分割される。フタルイミド中間体の過剰のヒドラジンを用いる還元によるアミンの遊離、続いてのさらなる官能基化により、アシル、スルホニル、アルキル-アシル、アルキル-スルホニルおよびイミド誘導体を得る。これらの物質は、次いで標準的なペプチドカップリング方法を用いてBおよびC断片へとカップリングすることにより所望の最終生成物へと変換される。本明細書中に記載の反応プロトコルは当業者に公知であり、標準的な有機化学参照本 (すなわち、J. M a r c h、上述) に見出され、実験の節に記載されている。

10

【0068】

アリールグリシンのアナログを含む化合物は、フェニル酢酸の類似物ではじめることにより、類似の様式で製造することができる。臭素処理により、 α -ブロモ物質 (フェニル酢酸のホモログ) を得、これはピペラジン誘導体と反応して、 α -ピペラジノ酸誘導体を生じ得る。これらの物質は、上記の飽和アナログに関して記載したプロトコルと類似のプロトコルを用いて、所望のアミン置換物質へと変換することができる。上記の方法の詳細は、実験のセクションに示し、また、標準的な参考文献においても示されている。

20

【0069】

「A」ドメイン片 (ここで、「y」は1または2である) は、対応するモノ- β -ホモピペラジンアナログ (すなわち、ジアゼピン (yは2である)) を用いて製造する。これは、 α -ブロモ物質と反応させると対応する「A」ドメイン片を生じる。A-ドメイン片をさらに処理して、本明細書中にピペラジン「A」ドメイン化合物に関して記載したように、式IまたはIIの化合物を得る。

【0070】

本明細書中で用いる「B」ドメイン片は、購入するか、または市販の出発物質から簡単に製造することができる。好ましい「B」ドメイン片は、市販の4-クロロ-D-P h eである。

30

【0071】

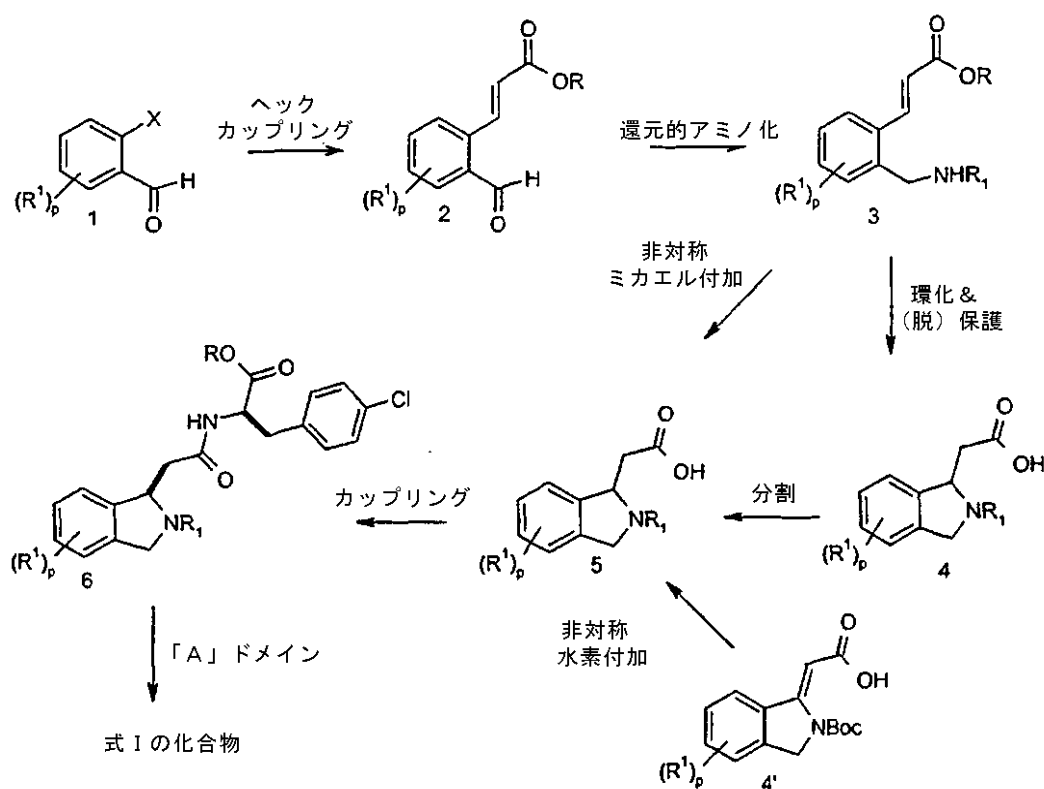
また、本発明は本発明の特定の間mediateおよび/または化合物を製造する新規な方法を提供する。例えば、ヘックカップリング、次いで、還元的アミノ化、環形成および分割を介する重要な中間体イソインドリン (5) の収束的合成が開発されている (以下の反応式9を参照)。また、不斉マイケル付加および不斉水素化を含む別の不斉アプローチも本発明化合物および/またはその中間体を製造するために開発されている。

【0072】

反応式9

【化77】

40



10

20

反応式 9 に示すように、本発明のイソインドリン化合物は、2-ハロベンズアルデヒド 1 またはその置換アナログから製造することができる（反応式 9）。好ましい出発物質は、2-ブロモベンズアルデヒドまたはその置換アナログである。2-ブロモベンズアルデヒド（1）の、例えば、メチルアクリレートとの Pd-媒介性ヘックカップリングから、 α 、 β -非置換メチルエステル 2 が得られ、これを還元的アミノ化に付して、アミン（または R_1 がたとえば Boc である場合、カルバメート）3 を得る。カップリング反応を達成するのに適した種々のヘックカップリング試薬および条件が見出された。有用な触媒およびリガンドとして、 $Pd(OAc)_2 / PPh_3$ 、 $Pd(OAc)_2 PPh_3 / BU_4NBr$ 、 $Pd(PPh_3)_2 Cl_2 / CUI$ 、 $Pd(OAc)_2 / P(O-Tol)_3$ が挙げられる。ヘックカップリング反応に適した溶媒または溶媒系として、DMF、トルエンおよび酢酸エチルが挙げられる。最も好ましい塩基はトリエチルアミンである。

30

【0073】

2 のアルデヒド官能基のアミンへの還元的アミノ化は、酸性条件下、ベンジルアミンまたは α -メチルベンジルアミンとの反応、およびそれに続く、pH 約 5 における $NaCNBH_3$ との開始イミンのインサイチュ還元によって、良好な収率で行われる。 $Na(OAc)_3BH$ および $NaBH_4 / H$ などの他の還元剤を用いて開始イミンの還元を達成してもよい。興味深いことには、得られるアミンは、還元のための同じ酸性条件下でイソインドリン化合物へすばやく環化した。還元的アミノ化工程において、ベンジルアミンの代わりに、 $BocNH_2$ を用いても、化合物 4 の直接製造を達成することができる。種々の還元剤のスクリーニングから、 CH_3CN 中の Et_3SiH および TFA の組合せが、 $BocNH_2$ を用いる還元的アミノ化を達成する方法にとって好ましいことが明らかになった。

40

【0074】

N-Boc イソインドリンカルボン酸 5 を、分子内マイケル付加およびエステル加水分解によって、カルバメートとして 3 から製造することもできる。結晶化によるイソインドリンカルボン酸 4 の分割から、エナンチオ純粋な化合物 5 が得られる。

【0075】

イソインドリンカルボン酸 5 の合成のために、2つの別の不斉アプローチ、すなわち、不斉マイケル付加および不斉水素添加も開発されている。不斉マイケル付加アプローチにおいては、 α -メチルベンジルアミンをエナンチオ選択性を誘発するためのキラル補助とし

50

て用いる。不斉水素添加アプローチにおいては、キラルリガンドの存在下、化合物 4' を立体選択的に 5 に変換することができる。

【0076】

最終的に、化合物 6 (BC 片) を得るための「B」ドメイン片、すなわち D-C1-Phe とのイソインドリン 5 のカップリングは、適切なジメチルアミノピリジン (DMAPI) の存在下、たとえば、EDC または EDCI または他の活性化剤の使用などの標準的のアミノ酸カップリング反応によって達成される。次いで、生成物 (6) を、本明細書に記載のように「A」ドメイン片 (例えば、4-[2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 207、表 V)) と当業者に公知のカップリング反応によってカップリングさせて、式 I の標的 MC 4 R アゴニスト化合物を得る。

10

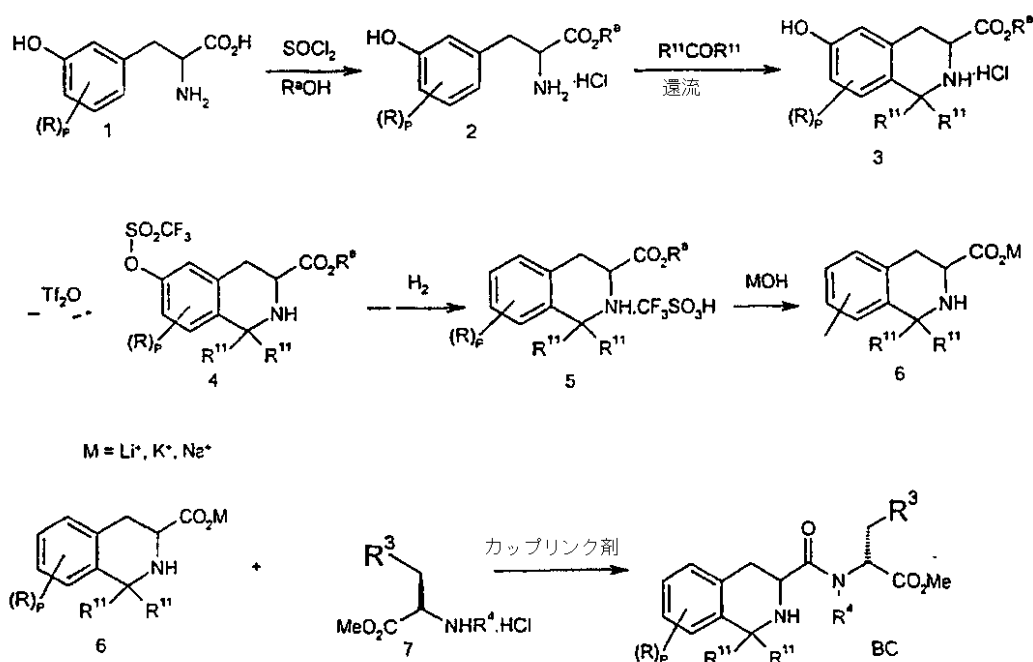
【0077】

好ましくは、イソインドールまたは他の「C」ドメイン片を「AB」カップリングドメイン片にカップリングさせて式 I の化合物を得る。

【0078】

反応式 10

【化 78】



20

30

反応式 10 に示すように、酸ハライドを形成し、次いで、アルコール、すなわち、メタノールまたはエタノールなどからのアルコキシ基によるハライドの求核性置換を行うことによって、*m*-チロシンエステルまたはその置換アナログを含むアナログをエステル化することができる。塩化チオニルまたは他のハライド源を用いる場合、生成物を酸付加塩 (2) として単離してもよい。得られるエステル (2) を還流条件下で適当なケトンまたはアルデヒドと加熱することにより、ピクテットスペンダラー (Pictet-Spengler) 反応に付す。たとえば、ピクテットスペンダラー反応において、ホルムアルデヒドを採用することにより、置換されていないイソキノリン骨格 (3) を形成することができる。他方、ケトン源および溶媒としてアセトンを用いることにより、*gem*-ジメチル置換イソキノリン (ここで、R¹¹ はメチルである) を形成することができる。本発明の実施について、他のより反応性の低い置換基を R¹¹ 基と置換してもよい。

40

【0079】

生成物イソキノリン (3) を好ましくは酸付加塩として単離する。*m*-チロシンを出発物質として用いる場合、たとえば、トリフリック (triflic) 無水物 (トリフルオロメタンスルホン酸無水物) またはメタンスルホン酸との反応のような良好な脱離基での保

50

護／活性化により、遊離のヒドロキシル基を最初に除去して、塩基の存在下でトリフレートまたはメシレートを形成する。トリフルオロメタン置換基の特別の電子吸引効果ゆえに、脱酸素化のために化合物（３）をセットアップするのに用いる好ましい基は、トリフレートである。脱酸素化反応は、約 50 p s i の圧力における水素化によって達成される。生成物（４）を酸付加塩として単離する。生成物（４）を塩基性条件下で加水分解して、酸塩を得る。上記の加水分解のための適切な塩基として、水性水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水酸化リチウムナトリウムが挙げられる。反応を水性および有機溶媒の混合液中で行うのが好ましい。過熱または「暴走反応」を回避するために塩基の添加中の発熱を調節してもよい（すなわち、約 35 °C 以下に）。反応生物を水性処理によって単離することができる。別法として、全混合物を濃縮し、有機溶媒で洗浄して、結晶化して、所望生成物（６）を得る。

10

【0080】

次いで、生成物（６）をたとえば、先述し、かつ実施例セクションに記載する 4-クロロ-D-フェニルアラニンなどの「B」ドメイン基質と反応させる。次いで、得られる「BC」組合せ生成物を「A」ドメイン部分（例えば、4-[2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 207、表 V））と反応させて、それぞれの式 I の化合物を形成する。別法として、生成物（６）を「AB」ドメイン組合せ生成物と反応させて、式 I の化合物を得ることができる。

【0081】

当業者であれば、イソキノリニル窒素においてカルバメート、置換アミンまたは遊離アミンを形成するための反応式 10 における中間体の特定の保護および脱保護が可能であり、本発明の範囲内であることが企図されることがわかる。他に特記しない限り、本明細書に記載の反応を達成するための試薬および手順は、当業者に周知であり、Advanced Organic Chemistry by J. March, 5th edition, Wiley Interscience Publishers, New York, NY などの一般的参考テキストおよびその参考文献に見出すことができる。

20

【0082】

別の手順において、たとえば、L-酒石酸、デヒドロアビエチルアミンまたは他の当業者に公知の分割剤などの分割剤を用いる反応によって、イソキノリン生成物、すなわち、化合物（３）または（５）ならびにその N-アナログを分割することができる。

30

【0083】

別法として、不斉出発物質を用いることによって、生成物（６）の不斉アナログを製造することができる。たとえば、反応工程式 10 および実施例において記載し、説明したものと本質的に同じ反応において、m-チロシンエステルの代わりに L-DOPA を用いて、化合物（６）の不斉アナログを得ることができる。

【0084】

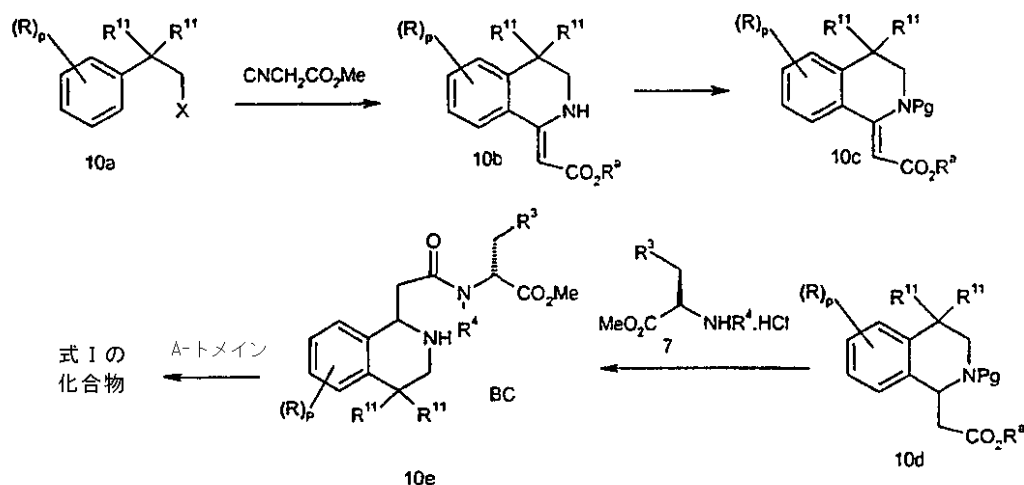
テトラヒドロイソキノリン酢酸誘導体を製造し、下記反応式 5 に示すように利用することができる。

【0085】

反応式 10 a

【化 79】

40



反応式 10 a に示すように、X がハロゲン、好ましくはブロモまたはクロロであり、R および R^{11} が先の定義に従う式 10 a の化合物（これは、市販のものを入手するか、または市販の出発物質から製造する）をシアノメチルエチルアセテートと反応させて、式 10 b の化合物を得る。式 10 b の化合物を式 10 c の化合物のように適当な保護基（Pg）で保護し、次いで、たとえば、不斉水素化などの水素添加条件に付して、キラルでありうる（水素添加条件、すなわち、水素化が不斉であるか非不斉であるかに依存する）式 10 d の化合物を得る。式 10 d の化合物またはその立体異性体をたとえば、4-クロロ-D-Ph e などの B-ドメイン片と反応させて、BC 片（10 e）を得る。次いで、式 10 e の化合物を A-ドメイン片と反応させて、式 I の化合物を得る。特定の反応工程の詳細は、本明細書中および実施例部分に教示した反応と同様あるいは類似である。さらに、当業者であれば、前記反応式のある工程において、加水分解および脱保護のような中間反応が、最適収量に到達するのに必要であることがわかる。当業者であれば、他の式（I）の化合物を得るための N-アルキル化または N-アシル化およびベンゼン環におけるアルキル化などのさらに一般的な操作についても承知している。

【0086】

製剤

式 I または II の化合物は、投与前に単位投薬形態で製剤化するのが好ましい。したがって、本発明のさらに別の態様は、式 I または II の化合物および製薬上許容されるキャリア、希釈剤または賦形剤を含有する医薬組成物である。

【0087】

本発明の医薬組成物は、周知かつ容易に入手可能な成分を用いて公知の方法により製造される。本発明の製剤の製造においては、通常、活性成分（式 I または II の化合物）をキャリアと混合するか、またはキャリアで希釈するか、またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形体であるかもしれないキャリア内に封入する。キャリアが希釈剤として働く場合、活性成分のためのビヒクル、賦形剤または媒体として作用する固体、半固体または液体物質である。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液剤、乳液剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体として、または液体媒体中で）、ゼラチン軟および硬カプセル剤、坐剤、滅菌注射液および滅菌包装散剤の形態であり得る。

【0088】

適切なキャリア、賦形剤および希釈剤の幾つかの例として、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水性シロップ、メチルセルロース、メチルおよびプロピルヒドロキシ安息香酸塩、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびミネラルオイルが挙げられる。製剤にはさらに、滑沢剤、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、保存剤、甘味料ま

たは香料料を含めることができる。本発明の組成物は、患者への投与後の活性成分の即放性、徐放性または遅延放出性を提供するように製剤化することができる。

【0089】

用量

投与される具体的な用量は、それぞれの状況を取り巻く特定の環境によって決定される。これらの環境として、投与経路、レシピエントのこれまでの病歴、治療中の病気の状態または症状、治療中の状態／症状の重篤度ならびにレシピエントの年齢および性別が挙げられる。しかし、患者またはレシピエントの特定の環境を考慮して、医師 (c a r e g i v e r) が治療投与用量を決定することが理解される。

【0090】

一般に、式 I または I I の化合物の有効最小日用量は、約 1、5、10、15 または 20 mg である。代表的には、有効最大用量は、約 500、100、60、50 または 40 mg である。的確な用量は、最初に低用量の化合物を投与し、次いで、所望の治療効果が見られるまで徐々に用量を増量するというレシピエントの「用量力価決定」に関する医学または獣医学分野における標準的実践にしたがって、決定され得る。

10

【0091】

投与経路

化合物は、経口、直腸、経皮、皮下、局所、静脈内、筋肉内または鼻腔内経路を含む種々の経路によって投与することができる。

【0092】

併用療法

式 I または I I の化合物は、式 I または I I の化合物が有用である疾患または身体状態の治療に用いられる他の薬物と併用して使用することができる。このような他の薬物は、通例用いられる経路および量で、式 I または I I の化合物と同時にまたは連続的に投与することができる。式 I または I I の化合物を 1 種またはそれ以上の他の薬物と同時に用いる場合、式 I または I I の化合物に加えて、このような他の薬物を含む医薬組成物が好ましい。したがって、本発明の医薬組成物には、1 種以上の他の活性成分も含む組成物が包含される。別々に、あるいは同じ医薬組成物中、式 I または I I の化合物と併用することができる他の活性成分の例として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない：

20

- (a) (i) グリタゾン (たとえば、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、BRL49653 など) および WO97/27857、WO97/28115、WO97/28137 および WO97/27847 に記載の化合物のような PPAR- γ アゴニスト；および (ii) メトホルミンおよびフェンホルミンのようなビグアニド、を含むインスリンセンシタイザー (i n s u l i n s e n s i t i z e r)；
- (b) インスリンまたはインスリン模倣薬；
- (c) トルブタミドおよびグリピジド (g l i p i z i d e) などのスルホニルウレア；
- (d) α -グルコシダーゼインヒビター (アカルボース (a c a r b o s e) など)；
- (e) (i) HMG-CoA レダクターゼインヒビター (ロバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチンおよび他のスタチン類)； (ii) 封鎖剤 (セキストラント) (コレステラミン、コレステポールおよび架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)； (iii) ニコチンアルコールニコチン酸またはその塩； (iv) フェノフィブリン酸誘導体 (ジェムフィブロジル (g e m f i b r o z i l)、クロフィブラート、フェノフィブレートおよびベンザフィブレート) などのプロリフェレーター (増殖薬：p r o l i f e r a t o r) - アクチベーター受容体 α アゴニスト； (v) β -シトステロールなどのコレステロール吸収のインヒビターおよびメリナミドなどのアシル Co-A：コレステロールアシルトランスフェラーゼインヒビター； (vi) プロブコール； (vii) ビタミン E；および (viii) サイロミメティック (t h y r o m i m e t i c) などのコレステロール低下剤；
- (f) WO97/28149 に開示のものなどの PPAR- δ アゴニスト；

30

40

50

(g) フェンフルラミン、デキシフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタットおよび他の β -3 アドレナリン受容体アゴニスト (例えば、米国特許出願第 60/217,965 号、同第 60/241,614 号および同第 60/247,304 号に記載のもの) などの抗肥満化合物;

(h) WO97/19682、WO97/20820、WO97/20821、WO97/20822 および WO97/20823 に開示の神経ペプチド Y アンタゴニスト (たとえば、神経ペプチド Y5) などの節食行動改変剤;

(i) WO97/36579 に記載のもの (Glaxo) のような PPAR- α アゴニスト;

(j) WO97/10813 に記載の PPAR- γ アゴニスト;

10

(k) フルオキセチンおよびセルトラリンなどのセロトニン再取り込みインヒビター;

(l) MK-0677 などの成長ホルモン分泌促進薬; および

(m) シルデナフィルおよび IC1-351 などのホスホジエステール V インヒビター、フェントールアミンメシレートなどの α -2 アドレナリン受容体アンタゴニストおよびアポモルフィンなどのドーパミン受容体アゴニストのような男性および/または女性の性的機能不全の治療に有用な薬剤、ならびにアポモルフィンのようなドーパミン受容体アゴニスト。

【0093】

機能の実証

A. 結合アッセイ

20

クローニングされたヒト MCR への ^{125} I-NDP- α -MSH 結合の競合的インヒビターを同定するために、安定にトランスフェクトされたヒト胚腎臓 (HEK) 293 細胞膜を用いて放射リガンド結合アッセイを行う。

【0094】

ヒトまたはラットメラノコルチン受容体でトランスフェクトした HEK 293 細胞を付着単層または懸濁培養のいずれかで増殖させる。37°C および 5% CO₂/空気雰囲気にて、ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) と 25 mM の L-グルコース、100 ユニット/ml のペニシリン G、100 μ g/ml のストレプトマイシン、250 ナノグラム/ml のアンホテリン B、300 μ g/ml のゲンシチンを含み、5% のウシ胎仔血清を加えた Ham F12 の 3:1 混合物中で、単層細胞を回転ボトル内で増殖させる。単層細胞を懸濁培養に付し (Berg ら、Biotechniques Vol. 14、No. 6、1993)、0.1 mM CaCl₂、2% ウマ血清および細胞-細胞凝集を防ぐために 100 μ g/ml のナトリウムヘパリンを含む改変 DME/F12 培地中、スピナまたは振とうフラスコ (37°C および 7.5% CO₂/空気オーバレイ) のいずれかにおいて増殖させる。遠心分離によって細胞を採集し、PBS で洗浄し、膜調製まで、ペレットを -80°C にて凍結保存する。

30

【0095】

以下の組成、50 mM Tris、pH 7.5、4°C、250 mM のスクロース、1 mM MgCl₂、Complete (登録商標) EDTA-フリープロテアーゼインヒビタータブレット (Boehringer Mannheim) および 24 μ g/ml DNase I (Sigma、St. Louis、MO) を有する 10 倍体積の膜調製緩衝液 (すなわち、緩衝液 10 ml に対してペレット 1 g) にペレットを再懸濁する。20 ストロークを用いる電動摩砕機 (dounce) で細胞をホモジナイズし、ホモジネートを 4°C、38,000 x g にて 40 分間遠心分離に付す。ペレットを 2.5-7.5 mg/ml の濃度で膜調製緩衝液に再懸濁し、膜ホモジネートの 1 ml のアリコートに液体窒素ですばやく凍結し、次いで、-80°C で貯蔵する。

40

【0096】

式 I の化合物 (300 ピコモル~30 マイクロモル) または非標識 NDP- α -MSH (1 ピコモル~100 ナノモル) の溶液を 150 μ L の膜結合緩衝液に加えて、最終濃度 (括弧内) を得る。膜結合緩衝液の組成は、次の通りである: 25 mM HEPES、pH

50

7.5 ; 10 mM CaCl_2 ; 0.3 % BSA。0.5 – 5.0 μg の膜タンパク質を含む膜結合緩衝液 150 μL 、次いで、50 ナノモルの ^{125}I -NDP- α -MSH を加え、最終濃度 100 ピコモルにする。さらに 15 μL の SPA ビーズ (5 mg / ml) を加え、得られる混合物を短時間振とうし、室温にて 10 時間インキュベートする。Wallace Trilux マイクロプレートシンチレーションカウンターで放射活性を定量する。Cheng-Prusoff 等式: $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + D / K_d)$ を用いて、競合アッセイにおいて得た IC_{50} 値を親和定数 (K_i 値) に換算する。

【0097】

B. 機能アッセイ

アゴニストおよびアンタゴニストを識別するために機能細胞ベースアッセイを展開する。10
アゴニストアッセイ: トリプシン / EDTA 溶液 (0.25 % ; Life Technologies、ロックビル、MD) を用いてヒトメラノコルチン受容体を安定して発現している HEK 293 細胞 (たとえば、Yang ら、Mol-Endocrinol.、11 (3) : 274 – 80、1997 を参照) を組織培養フラスコから分離する。遠心分離によって細胞を集め、1 % L-グルタミンおよび 0.5 % ウシ胎仔血清を補充した DMEM (Life Technologies、Rockville、MD) に再懸濁する。細胞を計数し、 4.5×10^5 / ml に希釈する。

【0098】

式 I の化合物を DMSO (最終濃度 $3 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-10}$ M) で希釈し、0.05 体積の化合物溶液を 0.95 体積の細胞懸濁液に加える ; DMSO の最終濃度は 0.5 20
% である。37 °C / 5 % CO_2 にて 5 時間インキュベートした後、ルシフェリン溶液 (50 mM Tris、1 mM MgCl_2 、0.2 % Triton-X100、5 mM DTT、500 マイクロモル 補酵素 A、150 マイクロモル ATP および 440 マイクロモルルシフェリン) を加えて細胞を溶解し、レポーター遺伝子ルシフェラーゼの活性を定量して、細胞内 cAMP 産生の間接測定を行う。

【0099】

Wallace Victor 2 照度計を用いて、細胞溶解液からのルシフェラーゼの活性を測定する。式 I の化合物から得られるルーメン産生の量を、100 % アゴニストとして定義する NDP- α -MSH に応答して産生されたルーメンの量と比較して、化合物の相対的効力を得る。それ自体の最大レベルの刺激と比較して、最大刺激の半分が得ら 30
れる化合物濃度として EC_{50} を決定する。

【0100】

メラノコルチン受容体全細胞 cAMP 蓄積アッセイ

化合物の調製

アゴニストアッセイにおいて、化合物を 10 mM ストック溶液として、NDP- α -MSH (コントロール) を 33.3 μM ストック溶液として、100 % DMSO 中で調製する。これらを 100 % DMSO で系列希釈する。化合物プレートを化合物希釈緩衝液 (HBSS-092、1 mM アスコルビン酸、1 mM IBMX、0.6 % DMSO、0.1 % BSA) 中、さらに 1 : 200 に希釈する。最終濃度範囲は、0.5 % DMSO 中、化合物については 10 μM ~ 100 pM であり、コントロールについては 33.33 nM ~ 40
0.3 pM である。このプレートから 4 つの PET 96 ウェルプレートに 20 μL 移す (すべてのアッセイは、各受容体について 2 回行う)。

【0101】

細胞培養および細胞刺激

MC 3 R および MC 4 R を安定してトランスフェクトされた HEK 293 細胞を、10 % FBS および 1 % 抗生物質 / 抗真菌薬物質溶液を含む DMEM 中で増殖させる。アッセイ当日、酵素フリーの細胞解離溶液 (HBSS-092、0.1 % BSA、10 mM HEPES) で細胞を除去し、 1×10^6 細胞 / ml にて細胞緩衝液 (HBSS-092、0.1 % BSA、10 mM HEPES) に再懸濁する。20 μL の希釈化合物およびコントロールを含む PET 96 ウェルプレートに 40 μL の細胞 / ウェルを加える。水浴中、 50

37℃にて20分間インキュベートする。50μLのクエンチ緩衝液(50mM酢酸ナトリウム、0.25%Triton X-100)を加えてアッセイを停止する。

放射性リガンド結合アッセイ

【0102】

S P A緩衝液(50mM酢酸ナトリウム、0.1%BSA)中で放射性リガンド結合アッセイを行う。ビーズ、抗体および放射性リガンドをS P A緩衝液で希釈して、96ウェルプレートに対して十分な量を得る。各反応停止ウェルに33.33μLのビーズ、33.33μLの抗体および33.33μLの¹²⁵I-cAMPを含む100μLのカクテルを加える。これは、最終アッセイ体積210μL中、6.3mg/mlのビーズ、0.65%の抗ヤギ抗体および61pMの¹²⁵I-cAMP(25000~30000CPM)という最終濃度に基づく。12時間インキュベートした後、Wallac Micro Betaカウンターでプレートを計数する。 10

【0103】

同じ条件下でアッセイした標準曲線を用いて、データをピコモルのcAMPに換算する。Activity Baseソフトウェアを用いてデータを分析して、アゴニスト効力(EC₅₀)およびNDP-α-MSHに対する相対効力%データを作成する。

【0104】

C. インビボ食物摂取モデル

1) 一夜食物摂取

暗サイクル(12時間)の開始の1時間前に、スプラッグ・ドーリーラットに50%プロピレングリコール/人工脳脊髄液400nL中の試験化合物の脳血管注射を行う。各ラットの食物をコンピューターでモニターされた秤に置くコンピューター化システムを用いて、食物摂取を測定する。化合物投与後16時間の累積食物摂取を測定する。 20

【0105】

2) 食餌誘発性肥満マウスにおける食物摂取

4週齢から6.5ヶ月間高脂肪食餌(60%脂肪カロリー)で維持した雄性C57/B16Jマウスに式IまたはIIの化合物を腹腔内投与する。食物摂取および体重を8日間にわたって測定する。レプチン、インスリン、トリグリセリド、遊離脂肪酸、コレステロールおよび血清グルコースレベルなどの肥満に関連する生化学的パラメーターを測定する。

【0106】

D. ラットEx Copulaアッセイ

ex copula評価中のペニス鞘へのペニスの収縮を防止するために提鞅帯を外科的に除去した性的に成熟した雄性帝王切開分娩(Caesarian Derived:CD)スプラッグ・ドーリーラット(60日齢)を用いる。動物は、食物および水を自由に摂取することができ、正常の明暗サイクルに維持する。実験は明サイクル中に行う。

【0107】

1) Ex Copula反射試験のための仰臥拘束の条件付け

この順化を約4日間行う。第1日、動物を暗い拘束器に入れ、15~30分間放置する。第2日、拘束器内で仰臥位に動物を15~30分間拘束する。第3日、ペニス鞘収縮状態の仰臥位に動物を15~30分間拘束する。第4日、ペニスの応答が見られるまで、ペニス鞘収縮状態の仰臥位に動物を拘束する。動物の中には、手順に対して完全に順化するまで、さらに条件付けの日数を必要とするものもある;無応答のものは、続いての評価から除去する。いずれかの取り扱いまたは評価後、動物は、ポジティブ強化を確実にするために褒美を与えられる。 40

【0108】

2) Ex Copula反射試験

正常な頭部および足の毛繕いをさせるのに適切な大きさのシリンダーの内側に上部胴体を入れた仰臥位にラットを緩やかに拘束する。400~500gのラットに対して、シリンダーの直径は、約8cmである。下部胴体および後ろ足は非接着性の材料(ベトラップ)で拘束する。鞘を永続的に収縮位置に維持するために陰茎亀頭を通す穴をあけた一片のベ 50

トラップを動物の上に固定する。代表的には、ex copu生殖器反射試験と呼ばれるペニスの応答が見られる。代表的には、鞘収縮後、2, 3分以内に一連のペニスの勃起が自発的に起こる。正常な反射原的勃起応答のタイプとして、伸長、充血、カップおよびフリップが挙げられる。伸長は、ペニス本体が伸びることとして分類される。充血は、陰茎亀頭の膨張である。カップは、陰茎亀頭の末端の縁が一瞬張り出してカップを形成するような強い勃起として定義される。フリップは、ペニス本体の背屈である。

【0109】

どのように動物が応答するか、および応答するかどうかを決定するためにベースラインおよび／またはビヒクル評価を行う。動物には、最初の応答までに長い期間があるものがあり、また、全く無応答のものもある。このベースライン評価中、最初の応答までの潜伏期間、応答の数およびタイプを記録する。試験時間枠は、最初の応答後15分間である。 10

【0110】

評価中、最小で1日後、これらの同じ動物に式Iの化合物を20mg/kgで投与し、ペニスの応答を評価する。すべての評価は、ビデオテープに記録し、後で評点する。個々の動物に関して、データを集め、薬物処置評価に対して比較されたベースラインおよび／またはビヒクル評価についてペアード両側t-検定を用いて分析する。最少4匹の動物群を用いて変動を減少させる。

【0111】

ポジティブ参照コントロールを各実験に含めて、実験の妥当性を確実にする。動物には、行う実験の性質に応じて、多くの投与経路によって投薬することができる。投与経路として、静脈内(IV)、腹腔内(IP)、皮下(SC)、および脳血管内(ICV)が挙げられる。 20

【0112】

E. 女性の性的機能不全のモデル

女性の性的感受性に関連するげっ歯類のアッセイとして、前湾姿勢挙動モデルおよび交尾活動の直接観察が挙げられる。また、雄性および雌性ラットの両方におけるオルガスムを測定するための麻酔した脊髓横切開を施したラットにおける尿道生殖器反射モデルがある。これらおよび他の確立された女性の性的機能不全の動物モデルは、McKennaら、Am. J. Physiol.、(Regulatory Integrative Comp. Physiol. 30):R1276-R1285、1991; McKennaら、Pharm. Bioch. Behav.、40:151-156、1991; およびTakahashiら、Brain Res.、359:194-207、1985に記載されている。 30

【0113】

結果

MC4アゴニスト効力(EC₅₀)、MC4結合および本発明の化合物の相対効力を示すサンプルアッセイの結果を、以下の結果の表に示す。

【表2】

結果：

化合物番号または実施例番号	MC4結合Ki (nM)	MC4 EC ₅₀ (nM)	相対的な有効性
実施例N38	10.0	69.3	115.6
実施例N71	11.3	8.4	102.6
化合物814	18.1	127.0	108.6
化合物3251	5.8	76.7	67.0

10

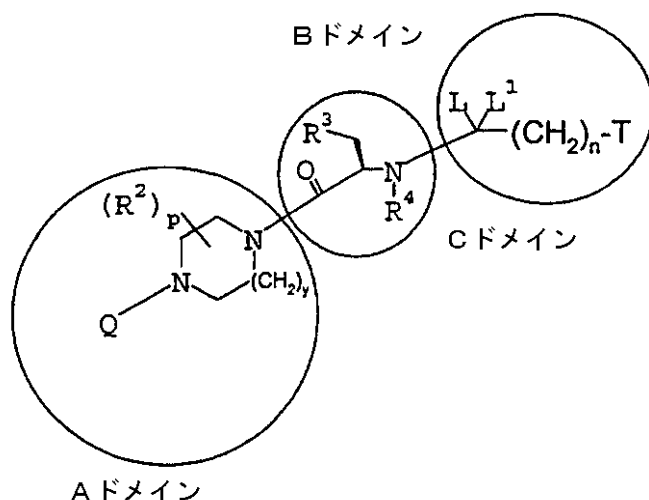
【0114】

実験の章

本出願において、簡潔のために以下の略語を用いる。：

B I N A P	2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル	
B o c	t-ブトキシカルボニル	
C B Z	ベンジルオキシカルボニル	
D C M	(MeCl ₂) ジクロロメタン	20
D E A D	アジジカルボン酸ジエチル	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン(またはD I E A)	
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン	
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
a q.	水性	
e q.	当量	
E D C	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドH	
C l		
E S I - M S	電子スプレーイオン質量分析	30
E t	エチル	
E t O A c	酢酸エチル	
H A T U	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'	
'テトラメチルウロ	ニウムヘキサフルオロホスフェート	
H O A T	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール	
H O B T	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
H P L C	高性能液体クロマトグラフィー	
H R M S	高分解能質量分析	
M S	質量分析	
L R M S	低分解能質量分析	40
M e	メチル	
M s	メチルスルホニル	
P d ₂ (d b a) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)	
P h	フェニル	
P h e	フェニルアラニン	
P r	プロピル	
T B S	t e r t ブチルジメチルシリル	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T E A	トリエチルアミン	
T H F	テトラヒドロフラン	50

T i c 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸
 T L C 薄層クロマトトグラフィー
 h 時間
 r t 室温（または、R Tまたはr. t.）。
 【0115】
 【化80】



10

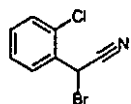
20

以下の実験は上記のモチーフのm c 4アゴニストの合成を記載し、ここで「a」ドメインはアミド結合により「b」ドメインへと連結されており、「b」ドメインはアミドまたはアミン連結により「c」ドメインへと連結されている。

化合物1～19（以下の表Iに列挙）は、それぞれ市販の物質から、以下の手段と実質的に類似する手段で製造した。

【0116】

【化81】



30

手段A

ブローモ（2-クロロフェニル）-アセトニトリル（1）の製造。

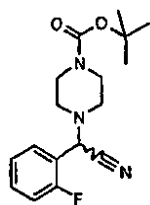
2-クロロベンジルシアニド（1.0 g, 6.60 mmol）のCCl₄（25 mL）溶液に、N-ブロモスクシンアミド（bromosuccinamide）（1.29 g, 7.26 mmol）および2,2'-アゾビス（2-メチルプロピオニトリル）（0.05 g, 0.33 mmol）を加えた。反応混合物を48時間、還流させた。次いで、反応混合物をEtOAc（50 mL）で希釈し、0.1 M NaOH（50 mL）で洗浄した。有機相を濃縮乾固させて生成物を得た（1.0 g, 66%）。

MS（ES）N/A（M+1）。

40

【0117】

【化82】



手段C

50

4-〔シアノ-(2-フルオロフェニル)-メチル]-ピペラジン-1-カルボン酸
tert-ブチルエステル(7)の製造

エーテル(10 mL)中の2-フルオロベンズアルデヒド(10.0 g, 80.57 mmol)に、TMSCN(9.97 g, 100.72 mmol)を加え、続いて触媒量のZnI₂を加え、必要であれば溶液を氷浴で冷却しながら、触媒が溶解し、再度析出するまで攪拌した。次いで、MeOH(60 mL)中のBoc-ピペラジン(14.9 g, 80.57 mmol)を加え、得られた溶液を還流下で4時間攪拌し、次いで室温で18時間攪拌した。次いで、反応混合物を0℃まで冷却し、生成物をろ過により回収した。母液の濃縮およびメタノールからの再結晶化により、生成物を得た(20.0 g, 78%)。

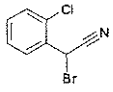
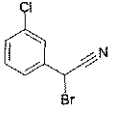
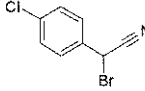
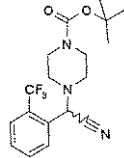
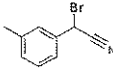
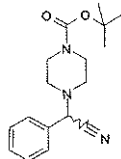
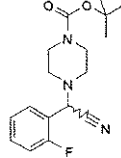
MS N/A [M+1]。

10

【0118】

【表3-1】

表 I

表 I				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1		A	N/A	
2		A	N/A	
3		A	N/A	
4		C	368.1	
5		A	N/A	
6		C	N/A	
7		C	N/A	

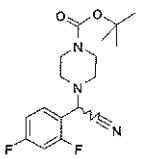
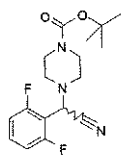
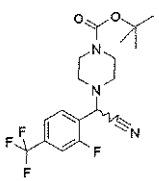
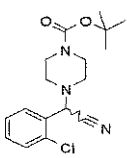
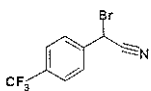
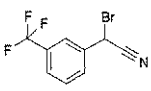
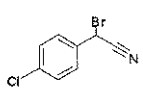
10

20

30

40

【表 3 - 2】

表 I				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
8		C	N/A	
9		C	N/A	
10		C	N/A	
11		C	N/A	
12		A	N/A	
13		A	N/A	
14		A	N/A	

10

20

30

40

【表 3 - 3】

表 I				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
15		A	N/A	
16		A	N/A	
17		A	N/A	
18		C	320.1	
19		C	334.1	

10

20

30

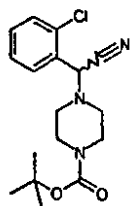
40

【0119】

化合物101-110（以下の表IIIに列挙）を、実質的に類似する手段を用いて、個々のプロモベンジルニトリルから製造した。

【0120】

【化83】



手段B

4-[(2-クロロフェニル)-シアノメチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t e 50

tert-ブチルエステル (101) の製造

ブロモ- (2-クロロフェニル) -アセトニトリル (1) (1.5 g, 6.45 mmol) の MeCN (25 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (1.78 g, 12.91 mmol)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.32 g, 7.10 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.02 g, 0.06 mmol) を加えた。反応混合物を24時間、還流させた。次いで、反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (100 mL) で洗浄した。有機相を濃縮乾固させた。粗物質をクロマトグラフィー (シリカゲル 60 メッシュ、ヘキサン中 5% EtOAc ~ 1:1 ヘキサン / EtOAc) により精製して純粋な生成物を得た (1.4 g, 65%)。

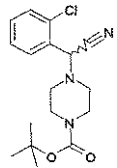
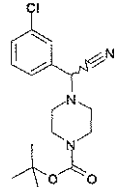
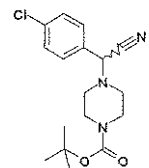
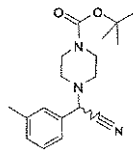
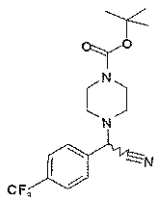
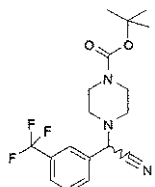
MS (ES) 336.1 (M+1)。

10

【0121】

【表4-1】

表 I I I

化合物番号	構造式	類似する製造方法	MS (ES) [M+1]
101		B	336.1
102		B	336.1
103		B	336.1
104		B	N/A
105		B	368.1
106		B	368.1

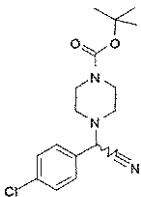
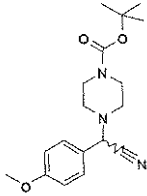
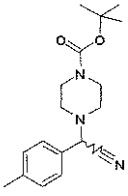
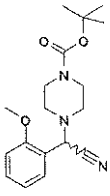
【表 4 - 2】

10

20

30

40

化合物番号	構造式	類似する製造方法	MS (ES) [M+1]
107		B	336.1
108		B	334.1
109		B	N/A
110		B	334.1

10

20

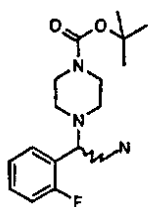
30

【0122】

化合物201-223（以下の表Vに列挙）を、ニトリル、アミドまたはフタルイミド保護アミンの還元に関して、それぞれ、実質的に類似する手段を用いて製造した。

【0123】

【化84】



40

手段D

4-[2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(207)の製造

THF中1M LAH(250mL, 250mmol)を-40℃まで冷却し、THF(100mL)中4-[シアノ-(2-フルオロフェニル)-メチル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(7)(20g, 62.66mmol)を、添加漏斗をかいしてゆっくりと加えた。反応混合物を2時間、-40℃で攪拌し、次いで0℃まで昇温させた。反応の進行を ^1H NMRによりモニターした。次いで、反応混合物を

50

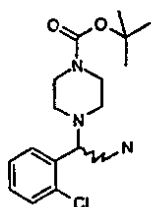
再度 -40°C まで冷却し、 H_2O (9.5 mL) を加えた。次いで、反応混合物を THF (1 L) で希釈し、続いて 15% NaOH (9.5 mL) および H_2O (28.5 mL) を加えた。次いで、溶液を室温まで昇温させた。アルミニウム塩をろ過により取り除き、ろ液を濃縮乾固させた。得られた残渣を EtOAc (500 mL) および H_2O (500 mL) に採取し、25% KHSO_4 水溶液を用心深く加えることにより水層を酸性 ($\text{pH} = 4$) にした。次いで、水相を 5N NaOH を用いて塩基性 ($\text{pH} = 10$) にし、生成物を EtOAc (500 mL) で抽出し、濃縮乾固させた。出発物質 (ニトリル) は、最初の有機相の濃縮により回収し、MeOH からの再結晶により精製することができる。収量は、純粋な生成物が 9.2 g (46%) である。

MS (ES) 324.2 [M+1]。

10

【0124】

【化85】



手段 E

20

4-[2-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (201) の製造

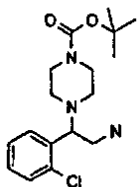
NaBH_4 (0.79 g, 20.84 mmol) の THF (20 mL) 溶液 (0°C) に、TFA (2.38 g, 20.84 mmol) を滴下した。この冷却した混合物に、THF (10 mL) 中 4-[2-(2-クロロフェニル)-シアノメチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (101) (1.40 g, 4.17 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間、攪拌した。反応系を H_2O (50 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL) で希釈した。有機相を H_2O (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。粗物質をクロマトグラフィー (シリカゲル 60 メッシュ、EtOAc 中 10% TEA / 10% MeOH) により精製して純粋な生成物を得た (0.49 g, 34%)。

30

MS (ES) N/A [M+1]。

【0125】

【化86】



40

手段 G

4-[2-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (213) の製造

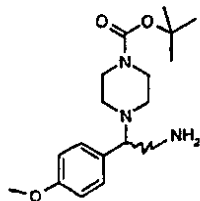
EtOH (5 mL) 中の 4-[1-(2-クロロフェニル)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (302) (1.0 g, 2.15 mmol) に、ヒドラジン (0.67 mL, 21.5 mmol) を加え、溶液を 60°C で 1 時間、加熱した。次いで、反応混合物を EtOAc (50 mL) 中に採取し、1N NaOH (50 mL) で洗浄した。有機相を濃縮乾固させて純粋な生成物を得た (0.73 g, 100%)。

50

MS (ES) 340. 2 [M+1].

【0126】

【化87】



10

手段 B B

4-[2-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (218) の製造

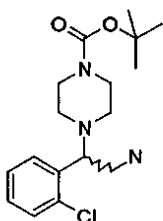
メタノール中 2 M アンモニア (100 mL) における 4-[2-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (108) (1.01 g, 3.01 mmol) に、ラネーニッケル (0.50 g) を加えた。溶液を 40 °C で水素雰囲気 (60 psi) で 18 時間、攪拌した。次いで、反応混合物をセライトを通してろ過した。ろ液を濃縮乾固させた。粗物質をクロマトグラフィー (シリカゲル 60 メッシュ、EtOAc 中 % TEA / 5 % MeOH の勾配で溶出) により精製して純粋な精製物を得た (0.38 g, 38%)。

20

MS (ES) 336. 2 (M+1)。

【0127】

【化88】



30

手段 J

4-[2-アミノ-1-(2-クロロフェニル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (212) の製造

THF (10 mL) 中の 4-[カルバモイル-(2-クロロフェニル)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 462 (0.45 g, 1.27 mmol) に、0 °C で THF 中 1.0 M BH₃ (5.1 mL) を加えた。反応系を還流下で 18 時間攪拌した。MeOH (5.0 mL) を反応混合物に加え、次いで、混合物を濃縮乾固させた。得られた残渣を MeOH (10 mL) 中に採取し、1 時間、還流した。反応混合物を濃縮乾固させ、得られた残渣を EtOAc (30 mL) 中に採取し、飽和 NaHCO₃ (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄した。有機相を濃縮乾固させて生成物を得た (0.18 g, 43%)。

40

MS (ES) 340. 1 [M+1].

【0128】

【表5-1】

表V

表V				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
201		E	340.1	
202		E	340.1	
203		E	340.1	
204		E	374.2	
205		BB	320.3	
206		E	N/A	
207		D	324.2	

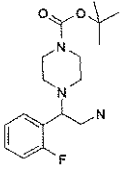
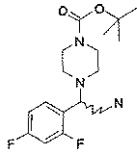
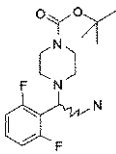
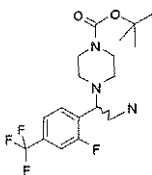
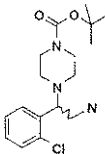
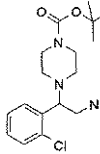
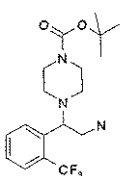
10

20

30

40

【表5-2】

表 V				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
208		G	324.2	「A」異性体2
209		D	342.2	
210		D	342.2	
211		D	392.3	
212		D	340.1	
213		G	340.0	「A」異性体2
214		G	374.1	「A」異性体2

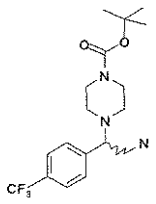
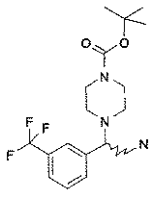
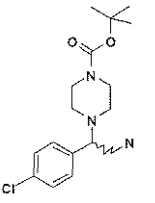
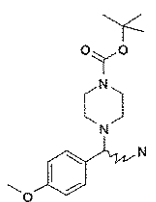
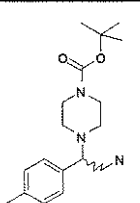
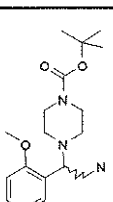
10

20

30

40

【表 5 - 3】

表 V				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
215		E	374.1	
216		E	374.1	
217		E	340.1	
218		BB	336.2	
219		E	320.2	
220		BB	336.2	

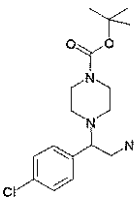
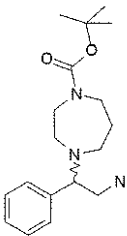
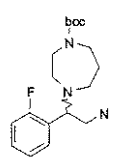
10

20

30

40

【表 5 - 4】

表V				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
221		G	340.0	「A」異性体1
222		G	275.1	
223		G	338.1	

10

20

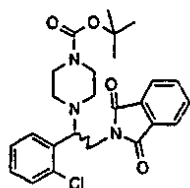
【0129】

化合物301～303（表VIに列挙。以下）を、以下の手段Fに実質的に類似する手段で製造した。

【0130】

【化89】

30



40

手段F

4-[1-(2-クロロフェニル)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(302)の製造および分割

4-2[-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-エチル]-1-Boc-ピペラジン(201)(4.34g, 12.7mmol)に、無水フタル酸(1.89g, 12.7mmol)を加えた。混合物を130℃で1時間加熱し、次いで室温まで冷却した。得られた固体をMeOHから再結晶化した。フタルイミド-保護生成物エナンチオマーを、キラルクロマトグラフィー(Chiralcel OD(4.6×250mm)カラム、ヘプタン中5%3Aアルコール、1mL/分)により分離した。最初に溶離する異性体を異性体1と分類し、第2に溶離する異性体を異性体2と分類した。混合物(5.6g, 95%)を単離し、分離した。

MS(ES)470.3[M+1]。

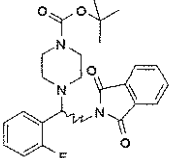
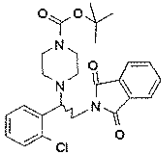
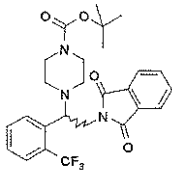
【0131】

50

挿入表 V I

【表 6】

挿入表 V I

表 V I			
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]
301		F	454. 2
302		F	470. 3
303		F	504. 3

10

20

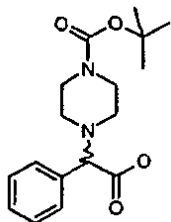
【0132】

化合物 351 - 352 (表 V I I に列挙。以下) を、以下の手段 G G に実質的に類似する手段で製造した。

【0133】

【化 90】

30



手段 G G

4 - (カルボキシフェニルメチル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (351) の製造

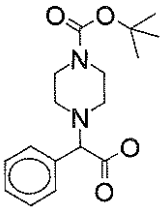
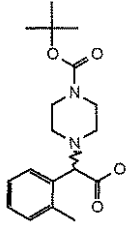
40

EtOH (200 mL) 中の 4 - (メトキシカルボニルフェニルメチル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (151) (30.4 g, 87.25 mmol) に、1N NaOH (192 mL) を加え、反応混合物を室温で 18 時間、攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。得られた残渣を H₂O に採取し、10% NaHSO₄ でゆっくりと酸性化 (pH = 5 ~ 6) した。次いで、所望の生成物を EtOAc で抽出した。次いで、有機相を濃縮乾固させて生成物を得た (24.3 g, 86%)。MS (ES) 319. 4 [M - 1]。

表 V I I

【表 7】

表V I I

表V I I				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
351		GG	N/A	
352		GG	N/A	

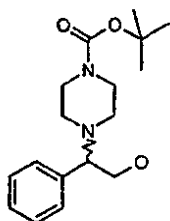
10

20

化合物 361 (表V I I Iに列挙。以下) を、以下の手段HHに実質的に類似する手段で製造した。

【0134】

【化91】



30

手段HH

4-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(361)の製造

THF(120mL)中の4-(カルボキシーフェニル-メチル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(351)(10.7g, 33.43mmol)に、0℃でゆっくりとBH₃-SMe₂(6.69mL, 66.86mmol)を加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、次いで室温で96時間、攪拌した。次いで、反応混合物を0℃で飽和NaHCO₃(120mL)でクエンチし、Et₂Oで希釈した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、次いで濃縮乾固させた。粗物質をクロマトグラフィー(シリカゲル60メッシュ、50%EtOAc/50%ヘキサンで溶出)により精製し、純粋な生成物を得た(3.78g, 86%)。

40

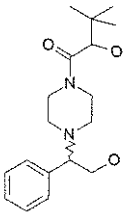
MS(ES) 307.3 [M+1]。

【0135】

表V I I I

【表8】

表VIII

表VIII			
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]
361		HH	307.3

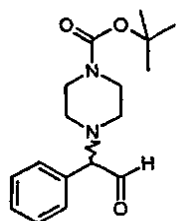
10

【0136】

化合物371（表IXに列挙。以下）を、以下の手段IIに実質的に類似する手段で製造した。

【0137】

【化92】



20

手段II

4-（2-オキソ-1-フェニル-エチル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（371）の製造

MeCl₂（40mL）中DMSO（2.19mL）に、-78℃で（COCl）₂（1.29mL，Xmmol）を滴下した。反応混合物を-78℃で15分間攪拌し、次いで、MeCl₂（8mL）中4-（2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（364）（3.78g，12.34mmol）を加えた。反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで、TEA（8.6mL）アミンを加えた。反応混合物を-78℃でさらに3時間攪拌し、次いで室温まで昇温させ、18時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和NH₄Cl（55mL）でクエンチした。所望の生成物をEtOAc（100mL）で抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物質をクロマトグラフィー（シリカゲル60メッシュ、ヘキサン中30% EtOAcで溶離）により精製して純粋な生成物を得た（2.37g，63%）。MS (ES) 303.4 [M-1]。

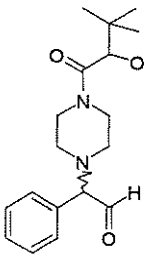
40

【0138】

表IX

【表9】

表 I X

表 V I I I			
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]
371		II	

10

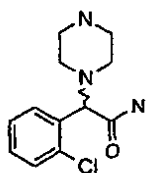
【0139】

化合物 401～463（表 X に列挙。以下）を、以下の、個々の 1° アミンまたは酸のアルキル化、スルホニル化、アシル化などに関する手段 HH に実質的に類似する手段で製造した。

【0140】

20

【化 93】



手段 H

2-（2-クロロフェニル）-2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド（461）の製造

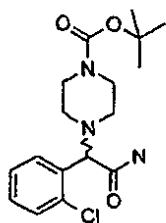
30

4-〔（2-クロロフェニル）-シアノ-メチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（11）（1.0 g, 2.98 mmol）を H₂SO₄（5.0 mL）に溶解し、室温で 18 時間、攪拌した。反応混合物を用心深く氷（50 mL）に注ぎ、5 N NaOH（50 mL）で塩基性にした。所望の生成物を EtOAc（100 mL）で抽出した。有機相を濃縮乾固させて生成物を得た（0.64 g, 85%）。

MS (ES) 254.1 [M+1]。

【0141】

【化 94】



40

手段 I

4-〔カルバモイル-（2-クロロフェニル）-メチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（462）の製造

THF/H₂O の 1：1 混合物（5.0 mL）中 2-（2-クロロフェニル）-2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド（461）（0.64 g, 2.52 mmol）を、

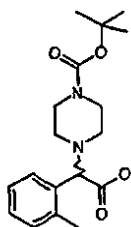
50

K_2CO_3 (0.77 g, 5.55 mmol) に加えた。混合物を室温で15分間、攪拌した。次いで、Boc-無水物 (0.60 g, 2.72 mmol) を加え、反応系を室温で18時間、攪拌した。次いで、反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。粗物質をクロマトグラフィー (シリカゲル 60 メッシュ、 $CHCl_3$ 中 5% MeOH で溶離) により精製し、純粋な生成物を得た (0.50 g, 56%)。

MS (ES) 354.2 [M+1]。

【0142】

【化95】



10

手段 K

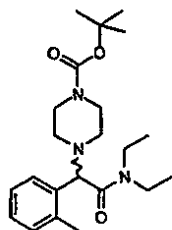
4-(カルボキシ-オトリル-メチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (456) の製造

EtOH (10 mL) 中の 4-(エトキシカルボニル-オトリル-メチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (152) (0.83 g, 2.27 mmol) に、NaOH (0.46 g, 11.38 mmol) を加え、混合物を室温で18時間、攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。得られた残渣を H_2O (100 mL) 中に採取し、25% $KHSO_4$ で酸性化 (pH = 4~6) し、所望の酸を EtOAc (100 mL) で抽出した。有機相を H_2O (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、濃縮乾固させて純粋な生成物を得た (0.66 g, 86%)。

MS (ES) 279.1 [M+1]。

【0143】

【化96】



20

30

手段 L

4-(ジエチルカルバモイル-オトリル-メチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (457) の製造

DMF (5 mL) 中の 4-(カルボキシ-オトリル-メチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (352) (0.654 g, 1.95 mmol) に、ジエチルシアノホスホネート (0.29 mL, 1.95 mmol)、ジエチルアミン (0.24 mL, 2.35 mmol) および TEA (0.32 mL, 2.35 mmol) を加えた。混合物を室温で12時間攪拌し、次いで EtOAc (50 mL) で希釈した。反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ (50 mL)、 H_2O (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機相を濃縮乾固させた。粗物質をクロマトグラフィー (シリカゲル 60 メッシュ、50% ヘキサン/50% EtOAc) により精製して純粋な生成物を得た (0.60 g, 79%)。

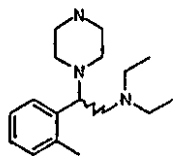
40

50

【0144】

MS (ES) 390.3 [M+1]。

【化97】



手段M

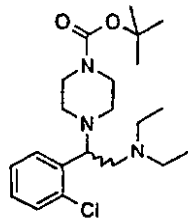
ジエチル- (2-ピペラジン-1-イル-2-オートリル-エチル) -アミン (459) の製造

THF (10 mL) 中の LAH (0.08 g, 2.23 mmol) に、N, N-ジエチル-2-ピペラジン-1-イル-2-オートリル-アセトアミド (548) (0.22 g, 0.74 mmol) を加えた。反応混合物を還流下で8時間、攪拌した。反応系を室温まで冷却し、次いで、H₂O (0.08 mL)、15% NaOH (0.25 mL) および再度 H₂O (0.08 mL) の添加によりクエンチした。得られたアルミニウム塩を室温で1時間攪拌し、次いで、ろ過により取り除いた。ろ液を濃縮乾固させて生成物を得た (0.20 g, 98%)。

MS (ES) 190.1 [M+1]。

【0145】

【化98】



手段N

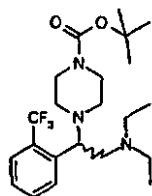
4- [1- (2-クロロフェニル) -2-ジエチルアミノ-エチル] -ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (449) の製造

DMF (15 mL) 中 4- [2-アミノ-1- (2-クロロフェニル) -エチル] -ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (201) (2.15 g, 6.34 mmol) に、K₂CO₃ (4.38 g, 31.71 mmol) および臭化エチル (2.07 g, 19.03 mmol) を加えた。反応混合物を室温で18時間、攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、H₂O (100 mL) で洗浄した。有機相を濃縮乾固させた。粗物質をクロマトグラフィー (シリカゲル 60 メッシュ、eluting with 5% MeOH in CHCl₃) により精製して純粋な生成物を得た (1.55 g, 62%)。

MS (ES) 396.2 [M+1]。

【0146】

【化99】



10

20

30

40

50

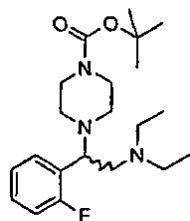
手段O

4-〔2-ジエチルアミノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-エチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(404)の製造

4-〔2-アミノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-エチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(204)(0.75g, 2.01mmol)のEtOH(50mL)溶液に、アセトアルデヒド(3.37mL, 60.3mmol)を、RT蒸留を介して(フラスコを手で昇温させる)加えた。アセトアルデヒドの添加の半ばで、シアノホウ化水素ナトリウム(0.631g, 10.05mmol)を加えた。反応系を室温で18時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させた。得られた残渣をEtOAc(50mL)中に採取し、飽和NaHCO₃(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄した。有機相を濃縮乾固させて生成物を得た(0.860g, 99%)。MS(ES) 430.2 [M+1]。

【0147】

【化100】



20

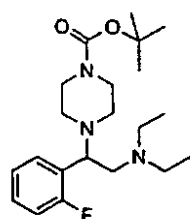
手段P

4-〔2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(407)の製造

DMSO(8.0mL)中の4-〔2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(207)(0.10g, 0.309mmol)に、K₂CO₃(0.02g, 0.111mmol)および臭化エチル(0.07g, 0.618mmol)を加えた。反応系を室温で18時間攪拌した。触媒量のBu₄N⁺I⁻を添加し、反応系をさらに4時間攪拌した。反応混合物をCHCl₃(30mL)で希釈し、H₂O(30mL)およびブライン(30mL)で洗浄した。有機相を濃縮乾固させた。粗物質をクロマトグラフィー(シリカゲル60メッシュ、100%EtOAc~EtOAc中5%MeOH/5%TEAの勾配で溶離)により精製して純粋な生成物を得た(0.06g, 50%)。MS(ES) 380.3 [M+1]。

【0148】

【化101】



40

手段Q

4-〔2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(413)の製造

酢酸(3.0mL)中の4-〔2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(208)(0.10g, 0.309mmol)に、0℃で、NaBH₄を注意深く加えた。反応系を室温で2時間攪拌した。反応混合物を還流下で18時間、攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、冷却し

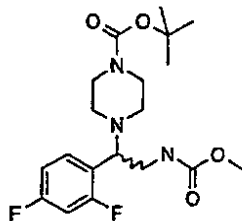
50

た 35% NaOH (30 mL) を加えた。所望の生成物を MeCl₂ (30 mL) で抽出し、H₂O (30 mL) で洗浄した。有機相を濃縮乾固させて生成物を得た (0.11 g, 94%)。

MS (ES) 380.3 [M+1]。

【0149】

【化102】



10

手段 R

4-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシカルボニルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (420) の製造

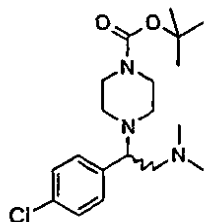
THF/H₂O の 1:1 混合物 (30 mL) 中の 4-[2-アミノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (209) (0.38 g, 1.13 mmol) に、NaOH (0.05 g, 1.24 mmol) およびクロロギ酸メチル (0.11 g, 1.13 mmol) を加えた。反応系を室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、H₂O (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機相を濃縮乾固させた。粗物質をクロマトグラフィー (シリカゲル 60 メッシュ、50% ヘキサン/50% EtOAc で溶離) により精製して純粋な生成物を得た (0.23 g, 50%)。

20

MS (ES) 400.2 [M+1]。

【0150】

【化103】



30

手段 S

4-[1-(4-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (403) の製造

MeCN (3.0 mL) 中の 4-[2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (203) (0.18 g, 0.529 mmol) に、0℃でホルムアルデヒド (0.64 g, 21.18 mmol) および NaCNBH₃ (0.17 g, 2.65 mmol) を加えた。反応系を 1 時間かけて、室温まで昇温させた。反応混合物を濃縮乾固させた。得られた残渣を EtOAc (50 mL) 中に採取し、飽和 NaHCO₃ (50 mL) および H₂O (50 mL) で洗浄した。次いで、所望の生成物を 1N HCl (50 mL) に抽出し、EtOAc で洗浄した。この水相を、5N NaOH (25 mL) を用いてアルカリ性にし、所望の生成物を EtOAc (100 mL) で抽出した。有機相を濃縮乾固させて生成物を得た (0.10 g, 53%)。

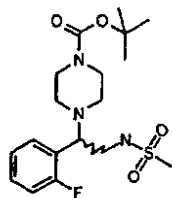
40

MS (ES) 368.1 [M+1]。

【0151】

50

【化 1 0 4】



手段 T

4-[1-(2-フルオロフェニル)-2-メタンスルホニルアミノエチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (408) の製造

10

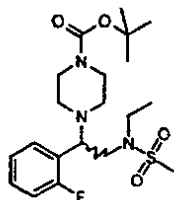
4-[2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (207) (0.71 g, 2.19 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、0 °C でジイソプロピルエチルアミン (0.42 mL, 2.42 mmol) を加えた。溶液を 10 分間、攪拌した。次いで、メタンスルホニルクロリド (0.17 mL, 2.19 mmol) を加え、溶液を室温で 18 時間、攪拌した。反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (50 mL) および H₂O (50 mL) で洗浄した。有機相を濃縮乾固させて生成物を得た (0.86 g, 98%)。

MS (ES) 402.2 [M+1]。

【0 1 5 2】

【化 1 0 5】

20



手段 U

4-[2-(エチルメタンスルホニルアミノ)-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (409) の製造

30

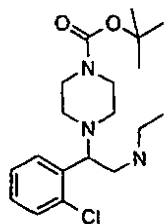
THF (30 mL) 中の 4-[1-(2-フルオロフェニル)-2-メタンスルホニルアミノエチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (408) (1.43 g, 3.56 mmol) に、NaH (油中 60%) (0.16 g, 3.92 mmol) を加え、溶液を室温で 1 時間攪拌した。次いで、ヨードエタン (0.31 mL, 3.92 mmol) を加え、反応系を 18 時間、攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、H₂O (100 mL) で洗浄した。有機相を濃縮乾固させた。粗物質をクロマトグラフィー (シリカゲル 60 メッシュ、CHCl₃ 中 10% MeOH で溶離) により精製して純粋な生成物を得た (0.54 g, 36%)。

MS (ES) 430.2 [M+1]。

【0 1 5 3】

40

【化 1 0 6】



手段 V

4-[1-(2-クロロフェニル)-2-エチルアミノエチル]-ピペラジン-1-

50

カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (418) の製造

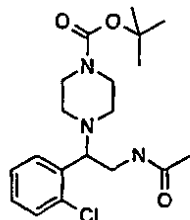
THF (5.0 mL) 中の 4-[2-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-エチル]-
 -ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (201) (0.64 g, 1.
 68 mmol) に、THF (15.02 mL, 5.03 mmol) 中の 1 M ボラン-
 THF 錯体を加えた。反応系を 60℃で 1 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却した。次い
 で、MeOH (6.0 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (3.0 mL) を加え、
 次いで THF (10 mL) 中の I₂ (0.84 g, 3.35 mmol) を加えた。混合物
 を室温で 30 分間、攪拌した。次いで、混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、1 N
 チオ硫酸ナトリウム (50 mL) および H₂O (50 mL) で洗浄した。有機相を濃縮乾
 固させて純粋な生成物を得た (0.53 g, 86%)。

10

MS (ES) 368.2 [M+1]。

【0154】

【化107】



20

手段 W

4-[2-アセチルアミノ-1-(2-クロロフェニル)-エチル]-
 -ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (416) の製造

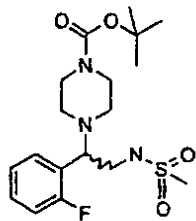
ピリジン (5 mL) 中の 4-[2-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-エチル]-
 -ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (201) (0.75 g, 2.2
 1 mmol) に、Ac₂O (5 mL) を加えた。反応系を 60℃で 1 時間攪拌し、室温ま
 で冷却した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (10
 0 mL)、H₂O (100 mL) および ブライン (100 mL) で洗浄した。有機相を濃
 縮乾固させて生成物を得た (0.85 g, 99%)。

MS (ES) 388.2 [M+1]。

30

【0155】

【化108】



手段 C C

40

4-[1-(2-フルオロフェニル)-2-メタンスルホニルアミノ-エチル]-
 -ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (408) の製造

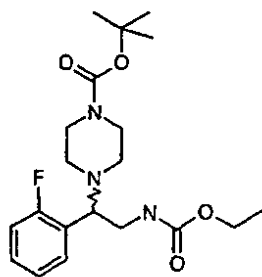
MeCl₂ (10 mL) 中の 4-[2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-
 -ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (207) (1.45 g,
 4.48 mmol) に、メタンスルホニルクロリド (0.51 g, 4.48 mmol) お
 よびピリジンを加えた。反応系を室温で 18 時間、攪拌した。次いで、反応混合物を Et
 OAc (50 mL) で希釈し、H₂O (50 mL) および ブライン (50 mL) で洗浄し
 た。有機相を濃縮乾固させて生成物を得た (1.43 g, 80%)。

MS (ES) 402.2 [M+1]。

【0156】

50

【化 1 0 9】



10

手段 D D

4- [2-エトキシカルボニルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (424) の製造

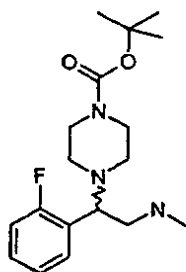
4- [2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (207) (1.0 g, 3.09 mmol) にエチルクロロホルメート (15 mL) を加え、反応混合物を 18 時間、還流する。次いで、反応混合物を濃縮乾固させて生成物を得る (1.05 g, 97%)。

MS (ES) 352.2 [M+1]。

【0157】

【化 1 1 0】

20



手段 E E

4- [1-(2-フルオロフェニル)-2-メチルアミノエチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (425) の製造 30

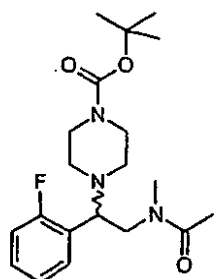
THF (10 mL) 中のエトキシカルボニルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (207) (1.05 g, 3 mmol) に、-78℃で THF (4.5 mL) 中 1 M ボランを加えた。反応系を -78℃で 1 時間攪拌し、次いで室温まで昇温させた (2 時間)。次いで、5 N 水性水酸化ナトリウムを加え、反応系を 2 時間、攪拌した。次いで、反応混合物を EtOAc で希釈し、層を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固させて生成物を得た (0.95 g, 94%)。

MS (ES) X [M+1]。

【0158】

40

【化 1 1 1】



手段 F F

50

4-〔2-(アセチル-メチル-アミノ)-1-(2-フルオロ-フェニル)-エチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (426) の製造

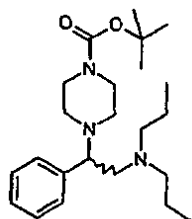
MeCl₂ (10 mL) 中の 4-〔1-(2-フルオロ-フェニル)-2-メチルアミノ-エチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (425) (0.95 g, 2.81 mmol) に、TEA (0.43 mL, 3.10 mmol) を加えた。溶液を 0℃ まで冷却し、15 分間攪拌した。次いで、塩化アセチル (0.20 mL, 2.81 mmol) を加えた。反応系を 0℃ で 35 分間、攪拌し、次いで室温で 132 時間攪拌した。追加のトリエチルアミン (0.39 mL, 2.81 mmol) および塩化アセチル (0.2 mL, 2.81 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を 10% 水性重硫酸ナトリウム (20 mL) で希釈した。有機層を分離し、水性部分をジクロロメタンで抽出した (3×)。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固させる。粗物質をクロマトグラフィー (シリカゲル 60 メッシュ、MeCl₂ 中 2% (MeOH 中 2 M NH₃) で溶離) により精製して純粋な生成物を得た (0.17 g, 16%)。

10

MS (ES) 380.3 [M+1]。

【0159】

【化112】



20

手段 J J

4-(2-ジプロピルアミノ-1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (427) の製造

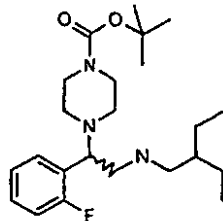
ジクロロエタン (5 mL) 中 4-(2-オキソ-1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (206) (0.47 g, 1.56 mmol) に、ジイソプロピルアミン (0.21 mL, 1.56 mmol) およびトリアセトキシボロヒドリドナトリウム (0.45 g, 2.15 mmol) を加えた。反応系を室温で 18 時間、攪拌した。次いで、反応混合物を 5 N NaOH (5.6 mL) でクエンチし、EtOAc で希釈した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物質をクロマトグラフィー (シリカゲル 60 メッシュ、100% EtOAc で溶離) により精製して純粋な生成物を得た (0.30 g, 49%)。

30

MS (ES) 390.4 [M+1]。

【0160】

【化113】



40

手段 K K

4-〔2-(2-エチル-ブチルアミノ)-1-(2-フルオロ-フェニル)-エチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (438) の製造

DMF (3 mL) 中 4-〔2-アミノ-1-(2-フルオロ-フェニル)-エチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (207) (0.18 g, 0.56 mmol) に、1-ブロモ-2-エチル-ブタン (0.083 mL, 0.59 mmol)

50

および炭酸カリウム（0.093 g, 0.68 mmol）を加えた。反応系を室温で18時間、攪拌した。次いで、反応混合物をEtOAc（30 mL）およびH₂O（30 mL）で希釈した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物質をクロマトグラフィー（シリカゲル60メッシュ、MeCl₂中3%（MeOH中2 M NH₃））により精製して純粋な生成物を得た（0.13 g, 59%）。

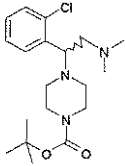
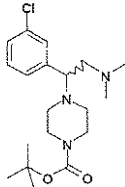
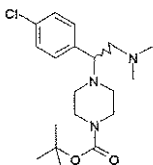
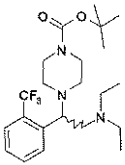
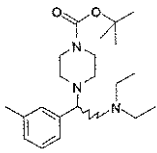
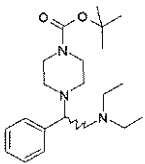
MS（ES）408.4 [M+1]。

【0161】

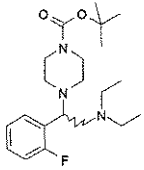
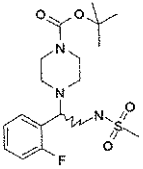
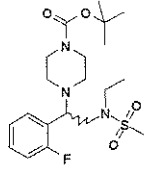
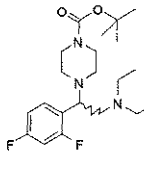
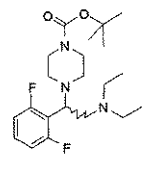
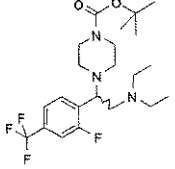
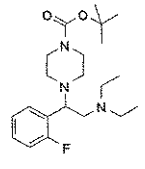
表 X

【表10-1】

表 X

表 X				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS（ES） [M+1]	追加の情報
401		S	368.1	
402		S	368.1	
403		S	368.1	
404		O	430.2	
405		O	376.3	
406		O	N/A	

【表10-2】

表 X				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
407		N	380.3	
408		T	402.2	
409		U	430.2	
410		N	398.2	
411		N	398.2	
412		N	448.4	
413		N	380.3	

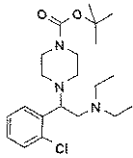
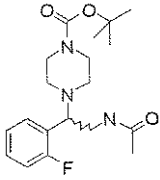
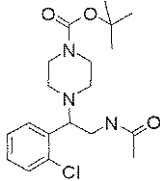
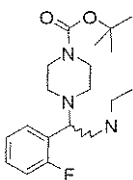
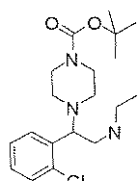
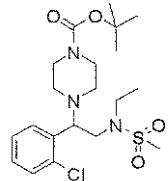
10

20

30

40

【表 10-3】

	表 X			
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
4 1 4		N	3 9 6. 3	
4 1 5		F F	3 6 6. 2	
4 1 6		W	3 8 8. 2	
4 1 7		V	3 5 2. 3	
4 1 8		V	3 6 8. 2	
4 1 9		T	4 4 6. 2	

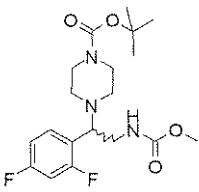
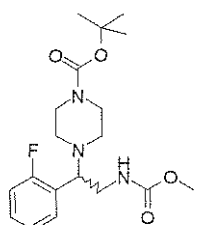
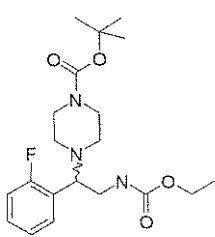
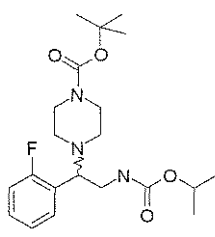
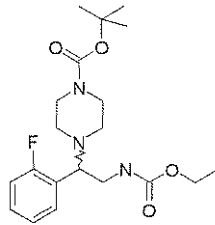
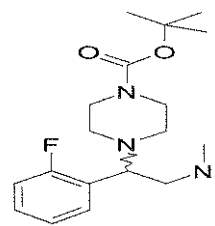
10

20

30

40

【表 1 0 - 4】

表 X				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
420		R	400.2	
421		R	382.1	
422		R*	396.2	w/EtCl-ホルメート
423		R*	410.2	w/iPrCl-ホルメート
424		DD	352.2	
425		EE	N/A	

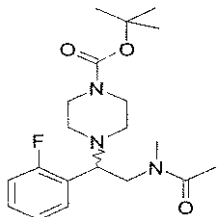
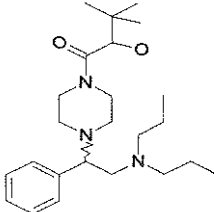
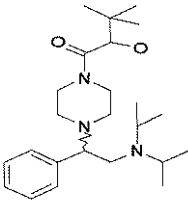
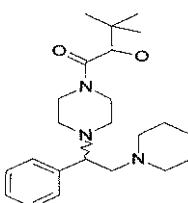
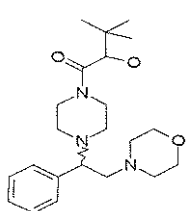
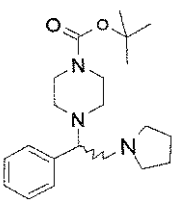
10

20

30

40

【表 10-5】

表 X				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
426		FF	380.3	
427		JJ	390.4	
428		JJ*	390.4	w/iPrアミン
429		JJ*	374.3	w/Pip
430		JJ*	376.3	w/Morph
431		JJ*	360.4	w/pyrr

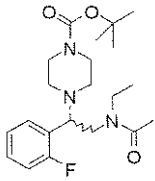
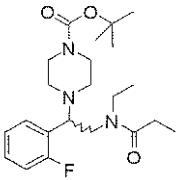
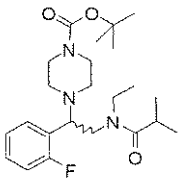
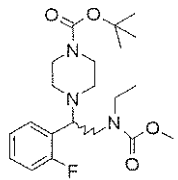
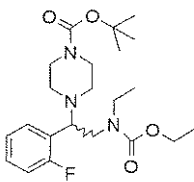
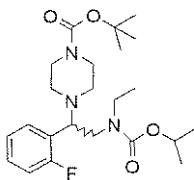
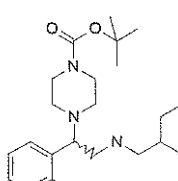
10

20

30

40

【表 10-6】

表 X				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
432		FF	394.2	
433		FF	408.2	
434		FF	422.2	
435		DD	410.3	
436		DD	424.3	
437		DD	438.4	
438		KK	408.4	

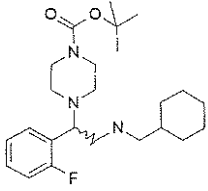
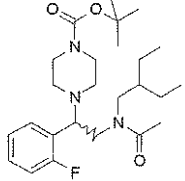
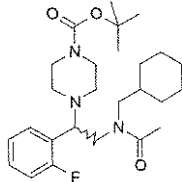
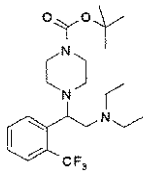
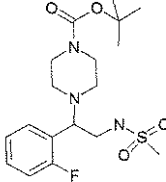
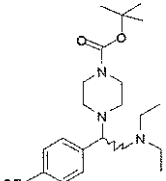
10

20

30

40

【表 10-7】

	表 X			
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
4 3 9		KK	4 2 0. 4	
4 4 0		FF	4 5 0. 4	
4 4 1		FF	4 6 2. 4	
4 4 2		N	4 3 0. 2	「A」異性体 2
4 4 3		T	4 0 2. 2	「A」異性体 2
4 4 4		O	4 2 9. 2	

10

20

30

40

【表 1 0 - 8】

表 X				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
4 4 5		O	4 2 9 . 2	
4 4 6		O	3 9 6 . 3	
4 4 7		O	3 9 2 . 3	
4 4 8		O	3 7 6 . 3	
4 4 9		O	3 9 6 . 3	
4 5 0		O	3 9 2 . 3	

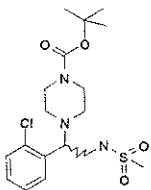
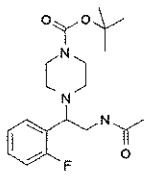
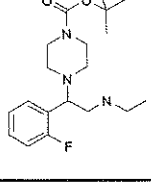
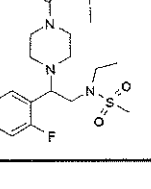
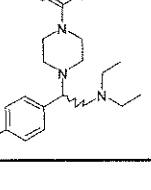
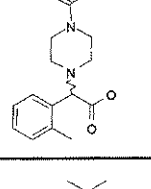
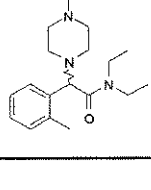
10

20

30

40

【表 10 - 9】

表 X				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
4 5 1		T	4 1 8. 2	
4 5 2		W	3 6 6. 2	「A」異性体 2
4 5 3		V	3 5 2. 3	「A」異性体 2
4 5 4		T	4 3 0. 3	「A」異性体 2
4 5 5		N	3 9 6. 3	「A」異性体 1
4 5 6		K	2 7 9. 1	
4 5 7		L	3 9 0. 3	

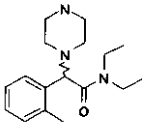
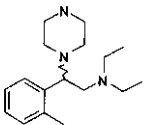
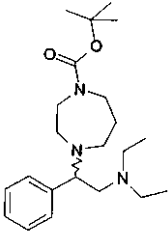
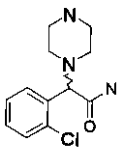
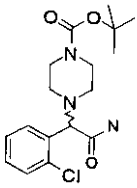
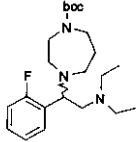
10

20

30

40

【表 1 0 - 1 0】

表 X				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
458		X	290.3	
459		M	N/A	
460		N	375.1	
461		H	254.1	
462		I	354.2	
463		N	394.1	

10

20

30

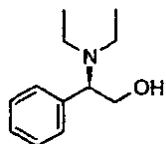
40

【0162】

化合物491～492（表X Iに列挙。以下）を、適切な市販の材料からの「A」片のキラル合成に関する以下の手段に実質的に類似する手段で製造した。

【0163】

【化114】



手段 L L

2-ジエチルアミノ-1-フェニル-エタノール (491) の製造

THF (15 mL) 中の (R)-フェニルグリシノール (0.50 g, 3.60 mmol) に、 Na_2CO_3 (1.14 g, 10.80 mmol)、テトラブチルアンモニウムヨウ化物 (0.66 g, 1.80 mmol) およびヨウ化エチル (0.60 g, 7.3 mmol) を加えた。反応系を24時間、還流させた。反応混合物を室温まで冷却し、析出物をろ過により取り除いた。ろ液を濃縮乾固させた。得られた残渣を EtOAc (50 mL) 中に採取し、 H_2O (50 mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗物質をクロマトグラフィー (シリカゲル 60 メッシュ、EtOAc 中 5% TEA / 5% MeOH を用いて溶離) により精製して純粋な生成物を得た (0.67 g, 96%)。

MS (ES) 194.2 [M+1]。

【0164】

表 X I

【表 11】

表 X I

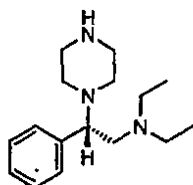
表 X I				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
491		LL	194.2	
492		LL	194.2	

【0165】

化合物 501 ~ 549 (XII に列挙。以下) を、適切な「A」片の Boc-脱保護またはキラル合成に関する以下の手段に実質的に類似する手段で製造した。

【0166】

【化 115】



手段MM

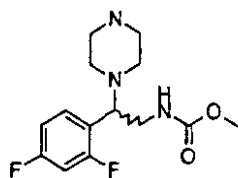
ジエチル- (2-フェニル-2-ピペラジン-1-イル-エチル)-アミン (545) の製造

Et₂O (10 mL) 中の2-ジエチルアミノ-1-フェニル-エタノール (491) (0.68 g, 3.50 mmol) に、TEA (1.40 mL, 10.50 mmol) を加えた。反応混合物を0℃まで冷却し、塩化メタンスルホニル (0.40 mL, 4.90 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で30分間、攪拌した。次いで、N-Boc-ピペラジン (1.30 g, 7.20 mmol) を加え、反応系を室温で18時間、攪拌した。反応混合物をEtOAc (10 mL) で希釈し、H₂O (5 mL) で洗浄した。有機相をNa₂SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固させた。残渣を中圧クロマトグラフィー (EtOAc 中5% TEA / 5% MeOH で溶離) により精製してN-Boc保護精製物を>98% EEで得た (キラルHPLC Chiralpak AD, ヘキサン-TFA 0.05%, 1 mL / 分、t = 9.748 により決定)。N-Boc誘導体 (0.68 g, 1.88 mmol) の1N HCl / EtOAc (25 mL) 溶液を室温で18時間、攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させ、得られた残渣をEt₂O (100 mL) で洗浄して生成物を得た (0.48 g, 52%)。

MS (ES) 262.2 [M+1]。

【0167】

【化116】



手段X

[2- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2-ピペラジン-1-イル-エチル]-カルバミン酸メチルエステル (516) の製造

MeCl₂ (2.0 mL) 中の4- [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2-メトキシカルボニルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (420) (0.225 g, 0.564 mmol) に、TFA (2.0 mL) を加えた。反応系を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させた。得られた残渣を1N HCl (30 mL) 中に採取し、EtOAc (30 mL) で洗浄した。水層を5N NaOH (10 mL) でアルカリ性にし、所望の生成物をEtOAcで抽出した。有機相を濃縮乾固させて純粋な生成物を得た (0.14 g, 83%)。

MS (ES) 300.2 [M+1]。

【0168】

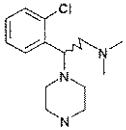
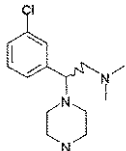
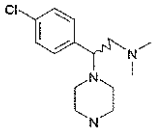
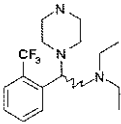
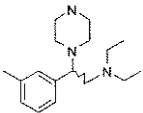
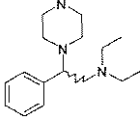
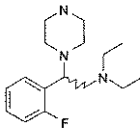
【表12-1】

10

20

30

表 X I I

表 X I I				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
501		X	268.1	
502		X	268.1	
503		X	268.1	
504		X	330.2	
505		X	276.3	
506		X	N/A	
507		X	287.1	

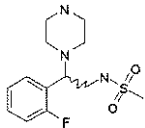
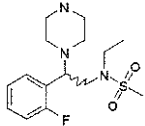
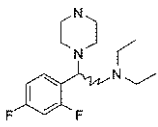
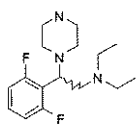
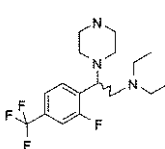
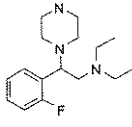
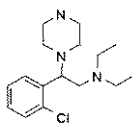
10

20

30

40

【表 12-2】

表 X I I				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
508		X	302.2	
509		X	330.2	
510		X	298.2	
511		X	298.2	
512		X	348.2	
513		X	287.1	「A」異性体2
514		X	296.3	「A」異性体2

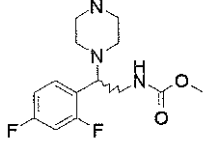
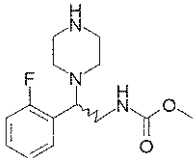
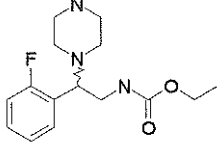
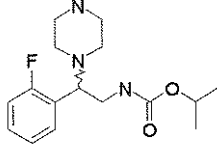
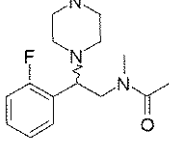
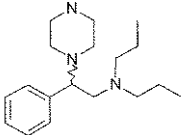
10

20

30

40

【表 12-3】

表 X I I				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
515		X	346.1	「A」異性体2
516		X	300.2	
517		X	282.1	
518		X	296.1	
519		X	310.1	
520		X	280.1	
521		X	290.3	

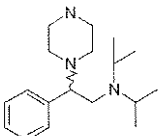
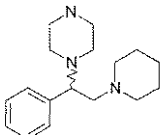
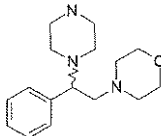
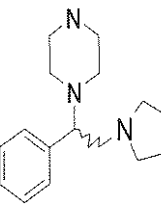
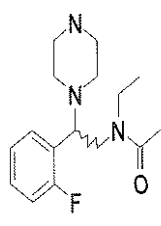
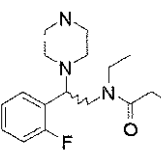
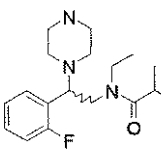
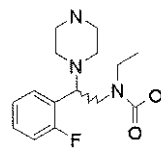
10

20

30

40

【表 12-4】

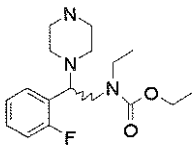
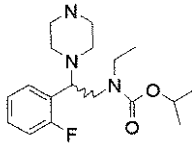
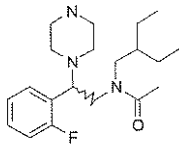
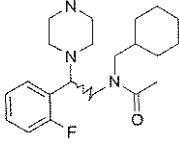
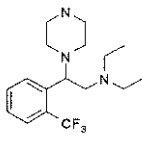
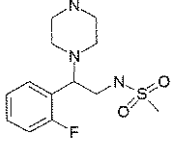
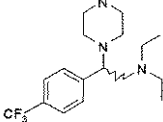
表 X I I				
化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
5 2 2		X	2 9 0. 3	
5 2 3		X	2 7 4. 2	
5 2 4		X	2 7 6. 2	
5 2 5		X	2 6 0. 2	
5 2 6		X	2 9 4. 2	
5 2 7		X	3 0 8. 2	
5 2 8		X	3 2 2. 2	
5 2 9		X	3 1 0. 3	

10

20

30

40

表 X I I				
化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
530		X	324.3	
531		X	328.3	
532		X	350.4	
533		X	362.4	
534		X	330.1	「A」異性 体2
535		X	302.2	「A」異性 体2
536		X	330.1	

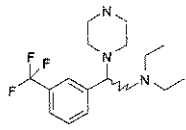
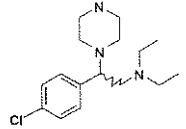
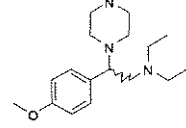
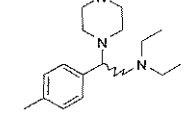
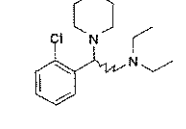
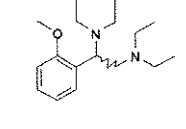
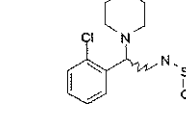
10

20

30

40

【表 12-6】

表 X I I				
化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
537		X	330.1	
538		X	296.3	
539		X	292.3	
540		X	276.3	
541		X	296.3	
542		X	292.3	
543		X	318.1	

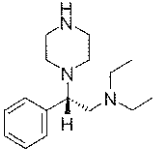
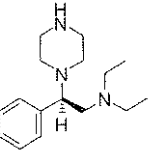
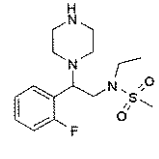
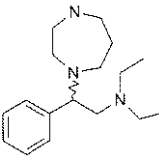
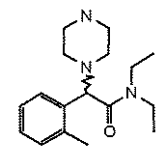
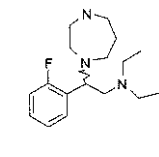
10

20

30

40

【表 12-7】

表X I I				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
5 4 4		MM	2 6 2. 2	
5 4 5		MM	2 6 2. 2	
5 4 6		X	3 3 0. 2	「A」異性体1
5 4 7		X	2 7 5. 1	
5 4 8		X	2 9 0. 2	
5 4 9		X	2 9 4. 1	

10

20

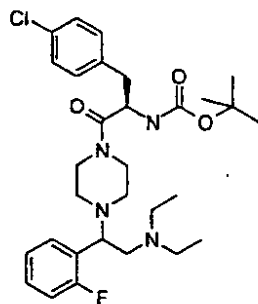
30

【0169】

化合物601～622（表X I I Iに列挙。以下）を、以下の、個々の脱保護「A」片の
B o c 保護「B」片（すなわち、4 - C l - D - P h e）に対するアミドカップリング手
段に実質的に類似する手段で製造した。

40

【化117】



手段 Y

10

(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (608) の製造

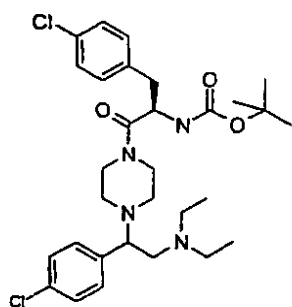
ジエチル-[2-(2-フルオロフェニル)-2-ピペラジン-1-イル-エチル]-アミン (513) (0.206 g, 0.738 mmol) に、Boc-4-クロロ-D-Phe (0.221 g, 0.738 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (0.141 g, 0.738 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.099 g, 0.738 mmol)、DCM (5.0 mL) および 4-メチルモルホリン (0.243 mL, 2.215 mmol) を加えた。反応系を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させ、得られた残渣を EtOAc (30 mL) 中に採取し、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。粗物質をクロマトグラフィー (シリカゲル 60 メッシュ、EtOAc 中 5% MeOH / 5% TEA で溶離) により精製して純粋な生成物を得た (0.41 g, 99%)。

20

MS 561.2 [M+1]。

【0170】

【化118】



30

手段 NN

(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(4-クロロフェニル)-2-ジエチルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (621) の製造

[2-(4-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イル-エチル]-ジエチルアミン (538) から、手段 Y に実質的に類似する手段で 621 を合成し、Chiralpak AD (4.6 × 250 mm) カラムでのキラルクロマトグラフィー (5% 3A アルコール, 95% ヘプタン (0.2% DMEA 含有)、1 mL / 分) によりジアステレオマーを分離した。2 番目に溶離した異性体を異性体 2 と分類した。

40

MS (ES) 627.1 [M+1]。

【0171】

【表13-1】

表X I I I

表X I I I				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
601		Y	557.4	
602		Y	N/A	
603		Y	611.2	
604		Y	611.2	
605		Y	561.3	

【表 13-2】

表 X I I I				
化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
606		Y	583.3	
607		Y	611.4	
608		Y	561.3	「A」異性 体2
609		Y	577.2	「A」異性 体2
610		Y	577.2	

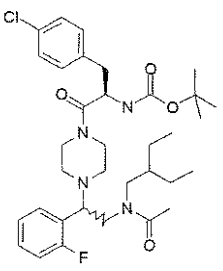
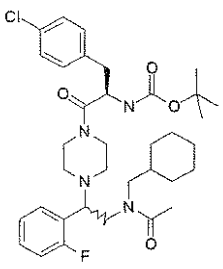
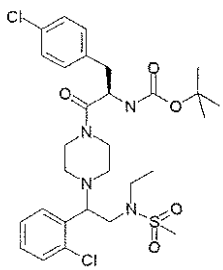
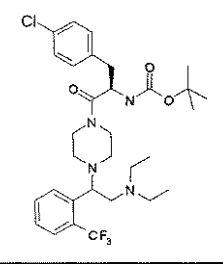
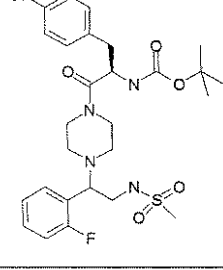
【表 13-3】

10

20

30

40

表 X I I I				
化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
611		Y	N/A	
612		Y	N/A	
613		Y	627.1	「A」異性体2
614		Y	611.1	「A」異性体2
615		Y	583.1	「A」異性体2

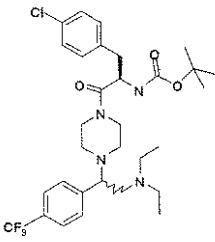
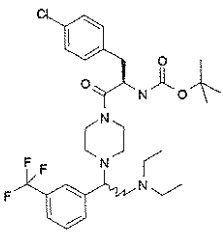
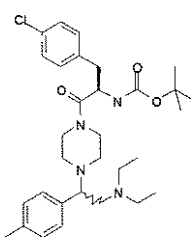
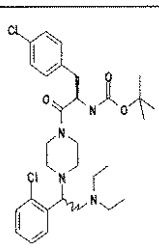
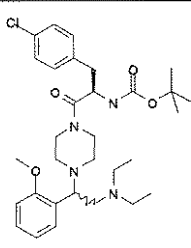
10

20

30

40

【表 13-4】

表XIII				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
616		Y	611.1	
617		Y	611.1	
618		Y	557.3	
619		Y	627.1	
620		Y	573.4	

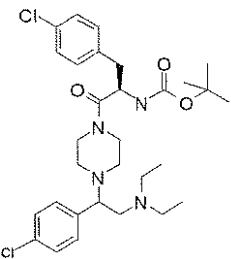
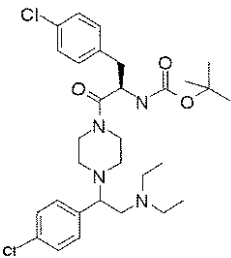
【表13-5】

10

20

30

40

表 X I I I				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
6 2 1		NN	6 2 7. 1	「A-B」異性体2
6 2 2		NN	6 2 7. 1	「A-B」異性体1

10

20

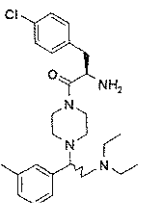
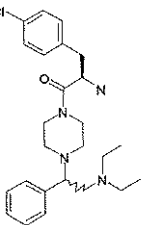
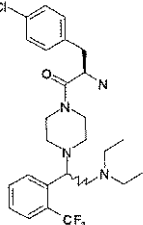
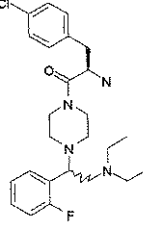
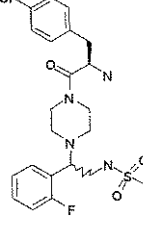
【0172】

化合物701～721（表XIVに列挙。以下）を、個々のBoc-保護連結型「A-B」片のBoc-脱保護に関する上記の手段Xに実質的に類似する手段で製造した。

【0173】

【表14-1】

表XIV

表XIV				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
701		X	457.4	
702		X	N/A	
703		X	511.3	
704		X	461.3	
705		X	583.3	

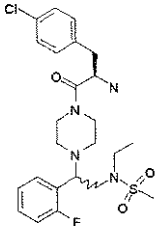
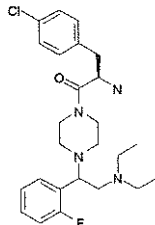
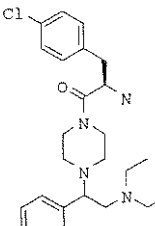
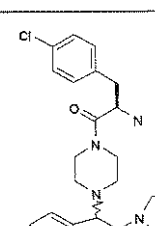
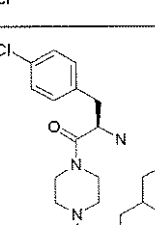
10

20

30

40

【表14-2】

表XIV				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
706		X	511.3	
707		X	461.3	「A」異性体2
708		X	477.2	「A」異性体2
709		X	477.2	
710		X	N/A	

10

20

30

40

【表14-3】

表 X I V				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
711		X	N/A	
712		X	527.1	「A」異性体2
713		X	511.1	「A」異性体2
714		X	483.1	「A」異性体2
715		X	511.1	

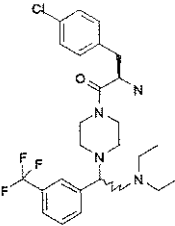
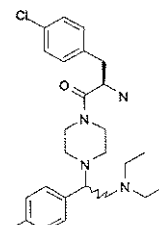
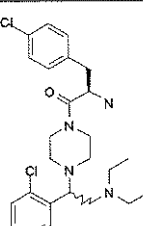
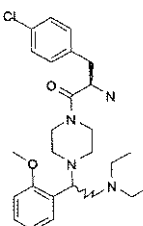
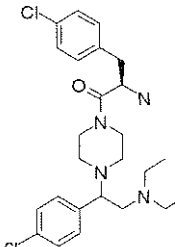
10

20

30

40

【表 14-4】

表 X I V				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
716		X	511.1	
717		X	457.3	
718		X	527.1	
719		X	473.3	
720		X	527.1	「A」異性体2

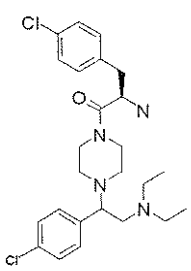
10

20

30

40

【表 14-5】

表 X I V				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
721		X	527.1	「A」異性体1

10

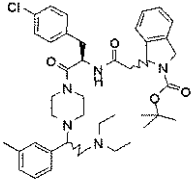
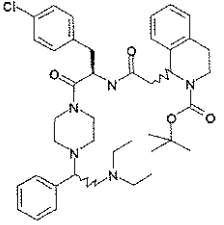
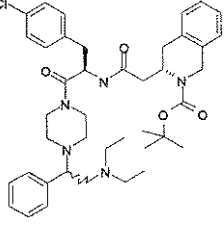
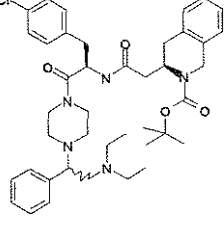
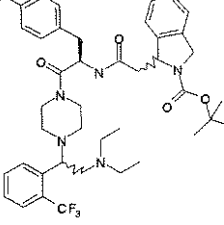
【0174】

化合物801～849（表XVに列挙。以下）を、個々の脱保護「A－B」片の、個々の「C」片へのアミドカップリングに関する上記の手段Yに実質的に類似する手段で製造した（市販されていない各「C」片の合成は、本明細書中の「新規な「C」および「B－C」片の製造」と題した章および他の章に記載されている）。

【0175】

【表15－1】

表 X V

表 X V					
化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報	記載されている 製造例 C
801		Y	716.4		製造例 C2
802		Y	716.5		製造例 C3
803		Y	716.3		「C」カルボン酸は市販されている
804		Y	716.3		「C」カルボン酸は市販されている
805		Y	770.5		製造例 C2

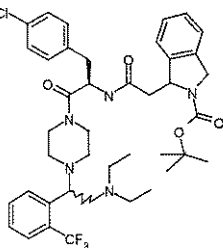
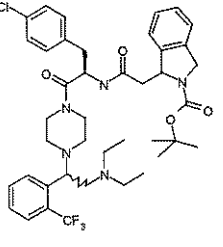
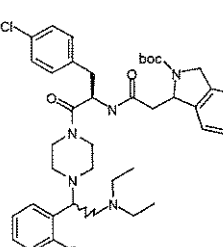
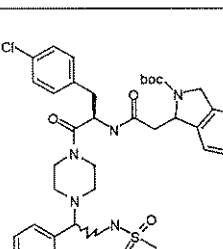
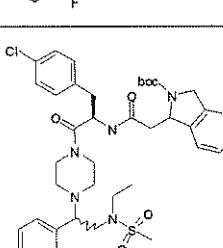
【表 15-2】

10

20

30

40

表 X V					
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報	記載されている製造例 C
806		Y	770.5		製造例 C 2 cis 異性体 1
807		Y	770.5		製造例 C 2 cis 異性体 2
808		Y	720.4		製造例 C 2 異性体 2
809		Y	742.4		製造例 C 2 異性体 2
810		Y	770.4		製造例 C 2

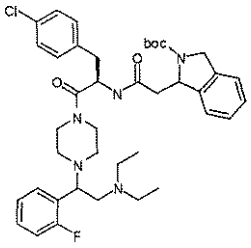
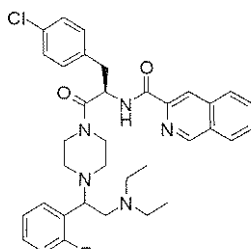
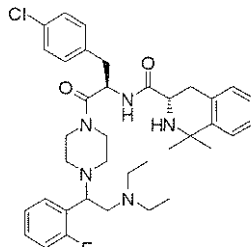
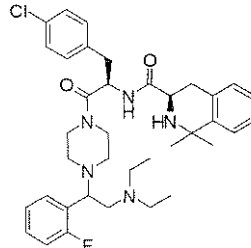
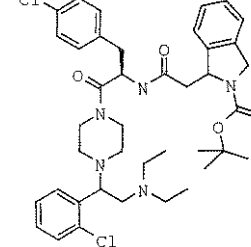
10

20

30

40

【表 15-3】

表 XV					
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報	記載されている製造例 C
811		Y	720.4	「A」異性体 2	製造例 C 2 異性体 2
812		Y, A A	616.2	「A」異性体 2	「C」カルボン酸は市販されている
813		Y, A A	648.6	「A」異性体 3	
814		Y, A A	648.6	「A」異性体 4	
815		Y	736.6	「A」異性体 2	製造例 C 2 異性体 2

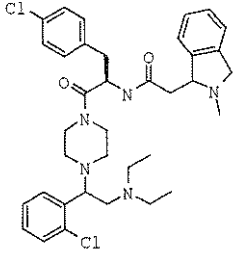
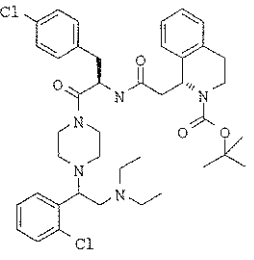
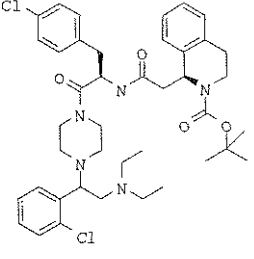
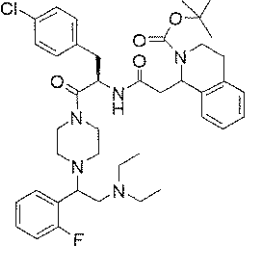
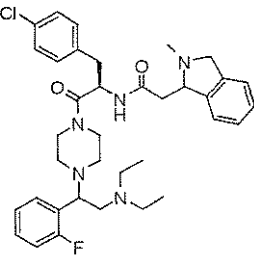
10

20

30

40

【表 15 - 4】

表 X V					
化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報	記載されている 製造例 C
816		Y	650.3	「A」異 性体 2	製造例 C5 異 性体 2
817		Y	750.3	「A」異 性体 2	製造例 C3
818		Y	750.3	「A」異 性体 2	製造例 C3
819		Y	734.3	「A」異 性体 2、 「C」異 性体 2	製造例 C3
820		Y	634.3	「A」異 性体 2	製造例 C6 異 性体 2

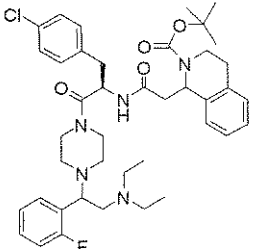
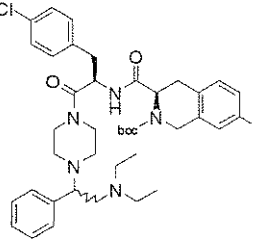
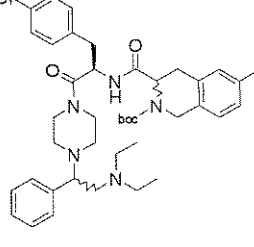
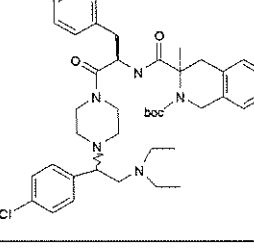
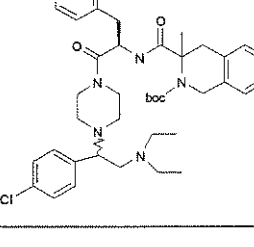
10

20

30

40

【表 15 - 5】

表 X V					
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報	記載されている製造例 C
8 2 1		Y	7 3 4. 4	「A」異性体 2, 「C」異性体 1	製造例 C 3
8 2 2		Y	7 2 0. 3		製造例 C 9
8 2 3		Y	7 2 0. 3		製造例 C 1 5
8 2 4		Y	7 5 0. 6	「C」異性体 1	製造例 C 9
8 2 5		Y	7 5 0. 6	「C」異性体 2	製造例 C 1 0

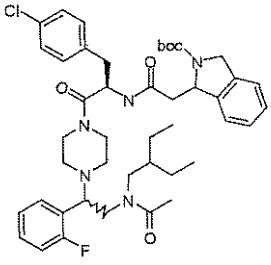
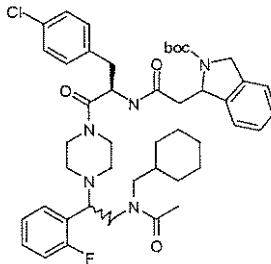
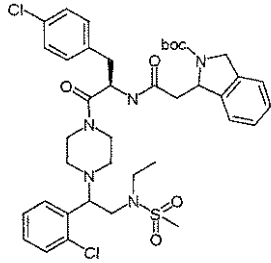
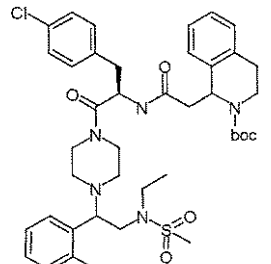
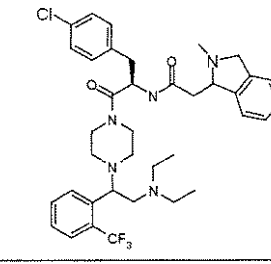
10

20

30

40

【表 1 5 - 6】

表 X V					
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報	記載されている製造例 C
826		Y	790.5		製造例 C 2 異性体 2
827		Y	802.4		製造例 C 2 異性体 2
828		Y	786.1	「A」異性体 2	製造例 C 2 異性体 2
829		Y	800.1	「A」異性体 2	製造例 C 3 異性体 2
830		Y	684.1	「A」異性体 2	製造例 C 6 異性体 2

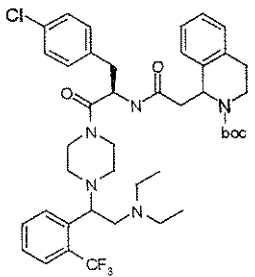
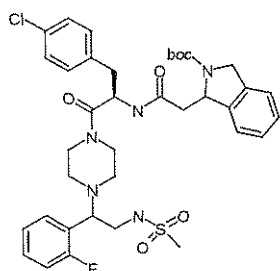
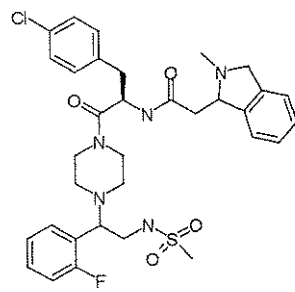
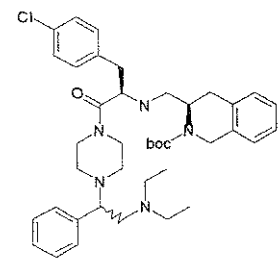
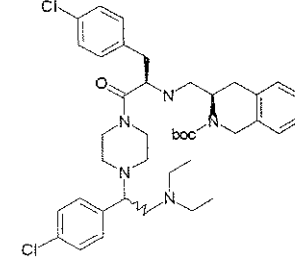
10

20

30

40

【表 15 - 7】

表 X V					
化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報	記載されている 製造例 C
831		Y	784.1	「A」異 性体 2	製造例 C 3 異 性体 2
832		Y	742.1	「A」異 性体 2	製造例 C 2 異 性体 2
833		Y	656.1	「A」異 性体 2	製造例 C 6 異 性体
834		製造例 BC 3 -Cを 参照の こと	688.1		製造例 BC 3
835		製造例 BC 3 -Cを 参照の こと	722.1		製造例 BC 3

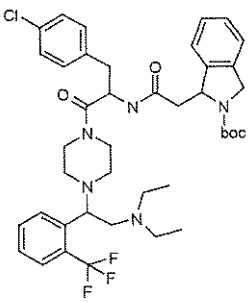
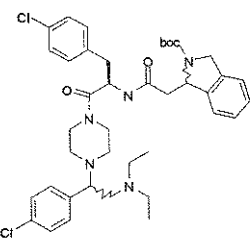
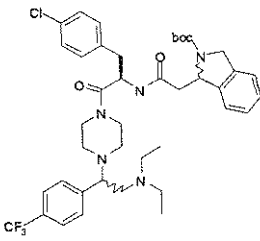
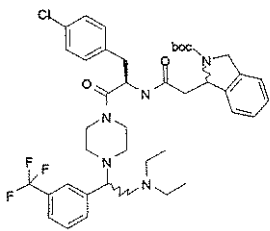
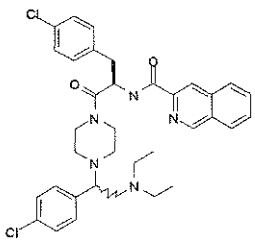
10

20

30

40

【表 15 - 8】

表 X V					
化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報	記載されている 製造例 C
836		Y	770.3	「A」異 性体 2	製造例 C 2 異 性体 2
837		Y	736.3		製造例 C 2
838		Y	770.3		製造例 C 2
839		Y	770.3		製造例 C 2
840		Y, A A	632.2		「C」カルボ ン酸は市販さ れている

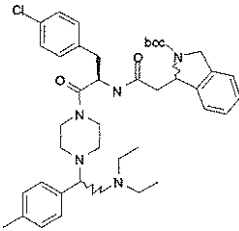
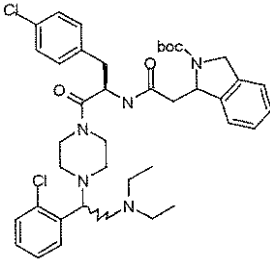
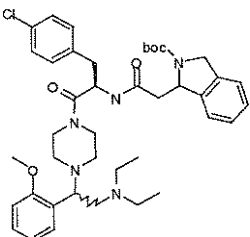
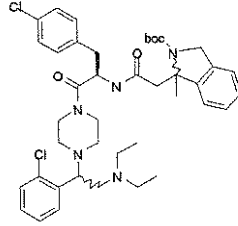
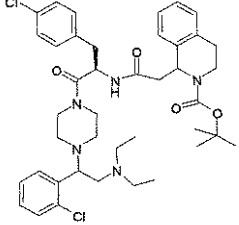
10

20

30

40

【表 15-9】

表 X V					
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報	記載されている製造例 C
841		Y	716.4		製造例 C 2
842		Y	736.3		製造例 C 2 異性体 1
843		Y	732.2		製造例 C 2 異性体 2
844		Y	750.5		製造例 C 1 4
845		Y	750.4	「A」異性体 2, 「C」異性体 2	製造例 C 3

10

20

30

40

【表 15 - 10】

表 X V					
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報	記載されている製造例 C
846		Y	736.4	「A」異性体1	「C」カルボン酸は市販されている
847		Y	736.4	「A」異性体2	「C」カルボン酸は市販されている
848		Y			製造例 C 2 異性体2
849		Y			製造例 C 2 異性体1

10

20

30

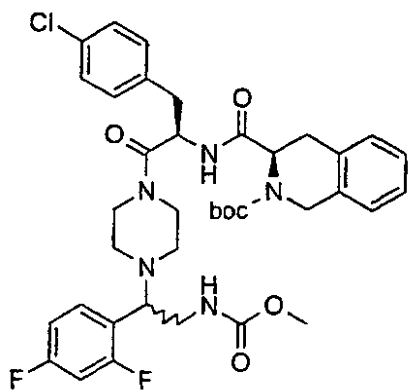
【0176】

化合物901～902（表XVIに列挙。以下）を、個々の脱保護「A」片の、個々の予めカップリングさせた「B-C」片へのアミドカップリングに関する上記の手段Yに実質的に類似する手段で製造した（市販されていない各「B-C」片の合成は、本明細書中の「新規な「C」および「B-C」片の製造」と題した章および他の章に記載されている）

40

【0177】

【化119】



10

手段 Z

3 - (1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - {4 - [1 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - エチル] - ピペラジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - エチルカルバモイル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (917) の製造

[2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - エチル] - カルバミン酸メチルエステル (516) (0.14 g, 0.47 mmol)、3 - [1 - カルボキシ - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - エチルカルバモイル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.22 g, 0.47 mmol) および O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.178 g, 0.47 mmol) に、MeCl₂ (1.0 mL) および DMF (0.2 mL)、続いて DIPEA (0.82 mL, 4.7 mmol) を加えた。反応系を室温で 4 時間、攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。得られた残渣を EtOAc (30 mL) 中に採取し、飽和 NaHCO₃ (30 mL) および ブライン (30 mL) で洗浄した。有機相を濃縮乾固させた。粗物質をクロマトグラフィー (シリカゲル 60 メッシュ、100% EtOAc ~ EtOAc 中 5% TEA / 5% MeOH の勾配で溶離) により精製して純粋な生成物を得た (0.34 g, 98%)。

20

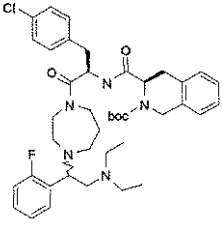
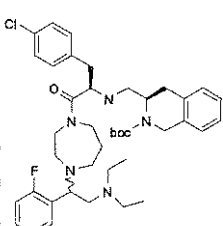
MS (ES) 740.2 [M + 1]。

30

【0178】

【表 16】

表XVI

化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MSES (M +1)	追加の情報
951		Z	734.7	
952		Z	720.7	

10

20

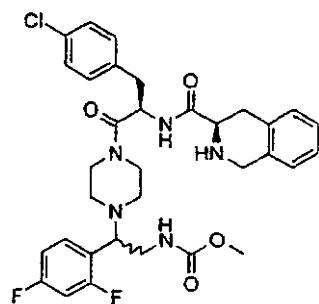
【0179】

化合物1001～1105のTFAまたはHCl塩（表XVIIに列挙。以下）を、それらの個々のBoc保護「A-B-C」前駆体の脱保護および精製に関する以下の手段に実質的に類似する手段で製造した。記載のHPLC精製により、ラセミ化合物の分割を可能とすることができる。

【0180】

30

【化120】



40

手段AA

5 [2-(4-{3-(4-クロロフェニル)-2-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオニル}-ピペラジーン-1-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル(1035)の製造

MeCl₂ (1.0 mL) 中の3-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシカルボニルアミノ-エチル]-ピペラジーン-1-イル}-2-オキソ-エチルカルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(917) (0.340 g, 0.461 mmol) に、TFA (1.0 mL) を加え、反応系を室温で1時間、攪拌した。

50

次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。生成物を Et_2O でのトリチュレーションおよびろ過により TFA 塩として単離した。化合物を HPLC (Waters Symmetry カラム - Part # WAT066245、流速：20 mL/分、勾配：10% MeCN (TFA 重合調整剤 (modifier) 中) ~ H_2O 中 40% MeCN) によりさらに精製した。所望の生成物の純粋な TFA 塩 (0.320 g, 80%) を単離した。

MS (ES) 640.2 [M+1]。

TFA 塩は、HPLC 実行の間に HCl 重調整剤/緩衝液を用いることにより、または TFA 塩を 1N HCl 中に溶解し、必要に応じて一晩凍結乾燥することにより、HCl 円に変換することができる。

【0181】

10

【表 17-1】

表XVII

表XVII				
化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1001		AA	608.1	
1002		AA	608.1	
1003		AA	608.1	
1004		AA	660.3	
1005		AA	660.3	異性体1 (2-HPLC)

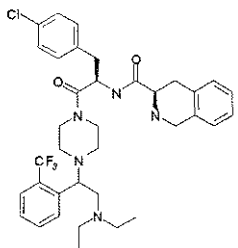
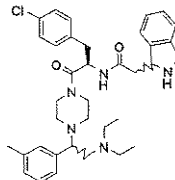
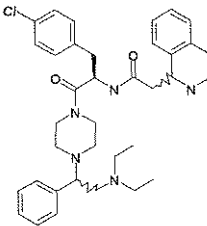
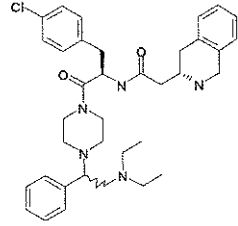
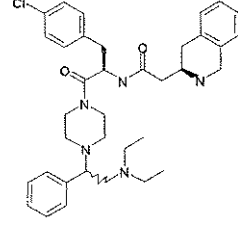
10

20

30

40

【表17-2】

表XVII				
化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1006		AA	660.3	異性体2 (2-HPLC)
1007		AA	616.4	
1008		AA	616.4	
1009		AA	616.4	
1010		AA	616.4	

【表17-3】

10

20

30

40

表 X V I I				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1011		AA	616.4	
1012		AA	670.2	異性体2-U NK (4-H PLC)
1013		AA	670.2	異性体4-U NK (4-H PLC)
1014		AA	616.4	異性体1 (4 -HPLC)
1015		AA	616.4	異性体2 (4 -HPLC)

【表 17-4】

10

20

30

40

表 X V I I				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1016		AA	670.2	異性体1 (2-HPLC) Cドメイン異性体2
1017		AA	670.2	異性体2 (2-HPLC) Cドメイン異性体1
1018		AA	670.2	異性体1 (2-HPLC) Cドメイン異性体2
1019		AA	670.2	異性体2 (2-HPLC) Cドメイン異性体2
1020		AA	620.3	

10

20

30

40

【表 17-5】

表XVII				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1021		AA	640.4	
1022		AA	620.4	Cドメイン異性体2
1023		AA	642.4	Cドメイン異性体2
1024		AA	670.3	
1025		AA	606.4	
1026		AA	628.1	

10

20

30

40

【表17-6】

表XVII				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1027		AA	656.4	
1028		AA	638.2	
1029		AA	638.2	
1030		AA	688.2	
1031		AA	620.3	「A」異性体 2Cドメイン 異性体2
1032		AA	620.4	「A」異性体 2

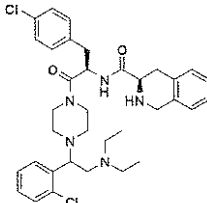
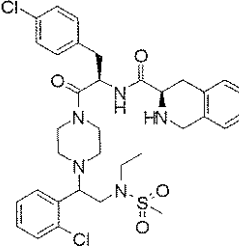
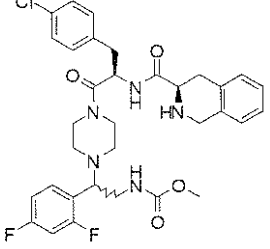
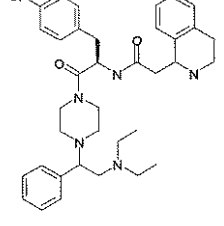
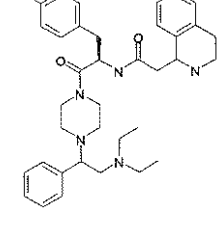
10

20

30

40

【表17-7】

表 X V I I				
化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1033		AA	636.3	「A」異性体 2
1034		AA	686.2	「A」異性体 2
1035		AA	640.2	
1036		AA	616.4	異性体3 (4 -HPLC)
1037		AA	616.4	異性体4 (4 -HPLC)

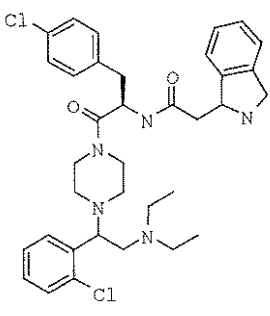
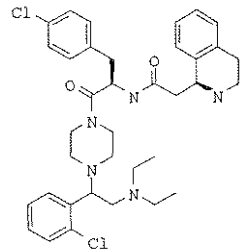
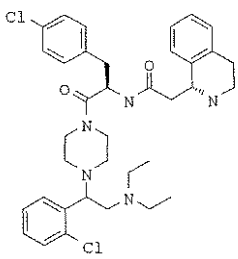
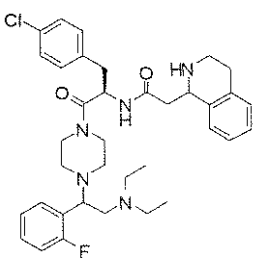
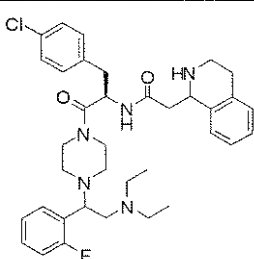
10

20

30

40

【表 17-8】

表XVII				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1038		AA	636.2	「A」異性体 2Cドメイン 異性体2
1039		AA	650.3	「A」異性体 2
1040		AA	650.3	「A」異性体 2
1041		AA	635.1	「A」異性体 2, 「C」異性体1
1042		AA	634.1	「A」異性体 2, 「C」異性体1

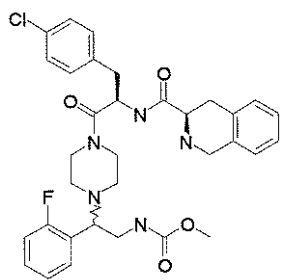
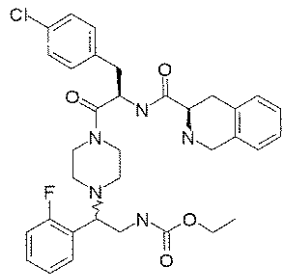
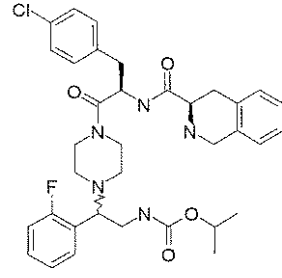
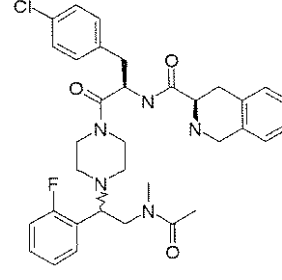
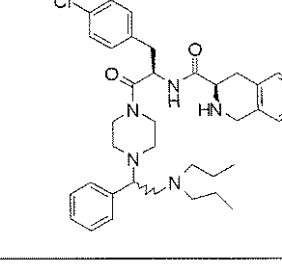
10

20

30

40

【表17-9】

表XVII				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1043		AA	622.1	
1044		AA	636.2	
1045		AA	650.2	
1046		AA	620.2	
1047		AA	630.3	

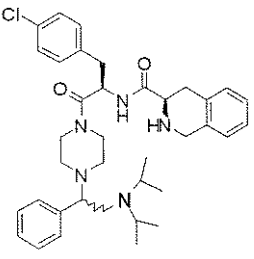
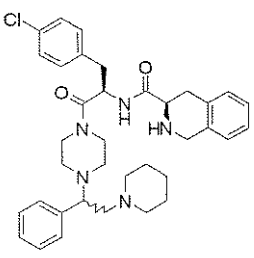
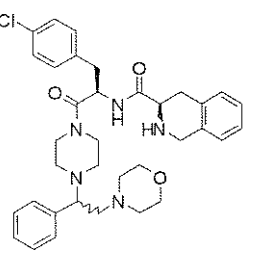
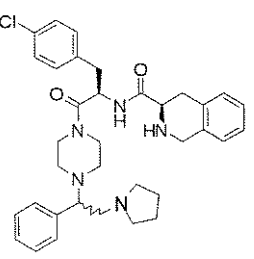
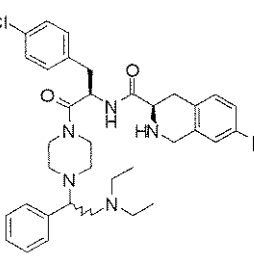
10

20

30

40

【表17-10】

表 X V I I				
化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1048		AA	630.3	
1049		AA	614.2	
1050		AA	616.2	
1051		AA	600.2	
1052		AA	620.3	

10

20

30

40

【表 17-11】

表XVII				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1053		AA	620.3	
1054		AA	650.3	「C」異性体 1
1055		AA	651.3	「C」異性体 2
1056		AA	634.2	
1057		AA	648.2	

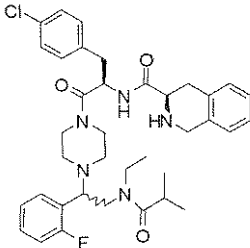
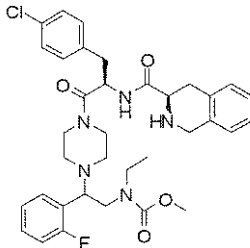
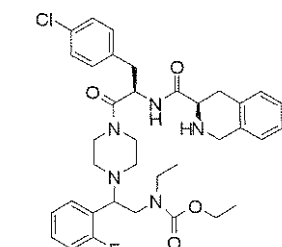
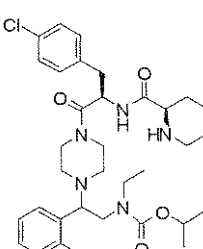
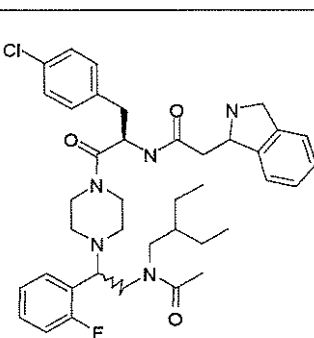
10

20

30

40

【表17-12】

表 X V I I				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1058		AA	662.2	
1059		AA	650.3	
1060		AA	664.4	
1061		AA	678.4	
1062		AA	690.5	Cドメイン異性体2

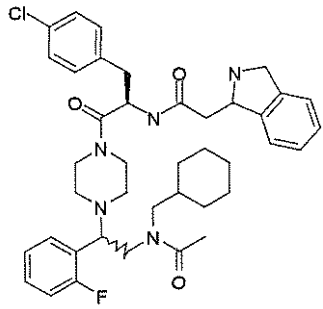
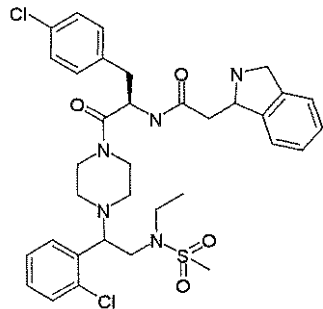
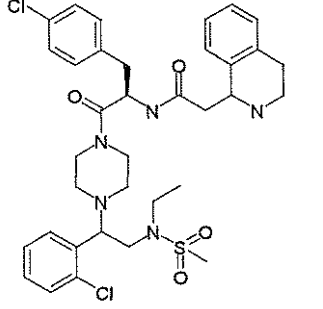
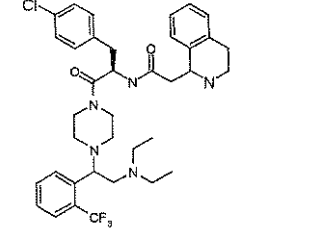
10

20

30

40

【表 17-13】

表XVII				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1063		AA	702.3	Cドメイン異性体2
1064		AA	686.1	「A」異性体2 Cドメイン異性体2
1065		AA	700.1	「A」異性体2
1066		AA	684.1	「A」異性体2

10

20

30

40

【表17-14】

表XVII				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1067		AA	642.1	「A」異性体 2ドメインC 異性体2
1068		AA	588.1	
1069		AA	622.1	
1070		AA	634.3	「A」異性体 2, 「C」異 性体1
1071		AA	634.3	「A」異性体 2, 「C」異 性体2

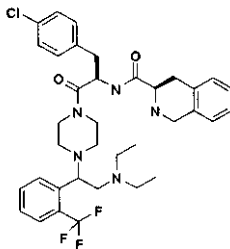
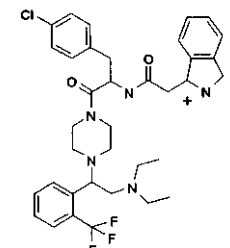
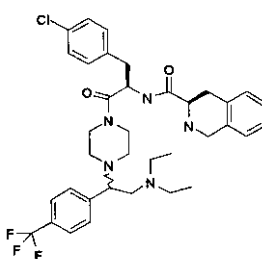
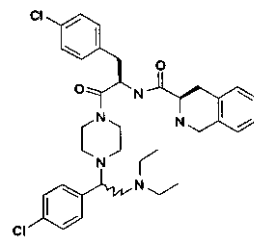
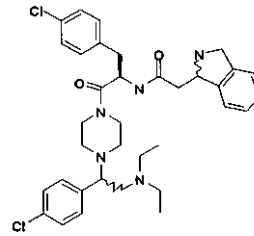
10

20

30

40

【表17-15】

表XVII				
化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1072		AA	670.3	「A」異性体 2
1073		AA	670.3	「A」異性体 2
1074		AA	670.2	
1075		AA	636.1	
1076		AA	636.0	

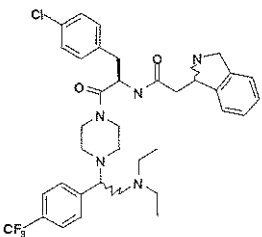
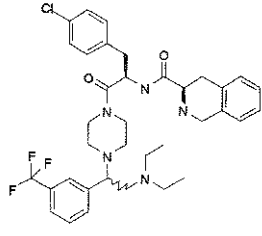
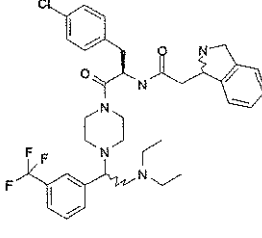
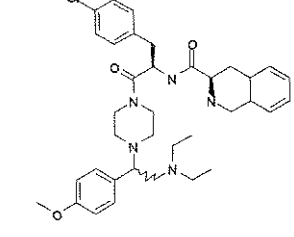
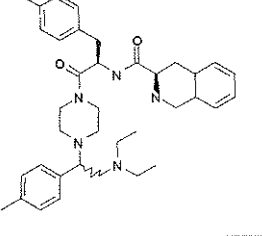
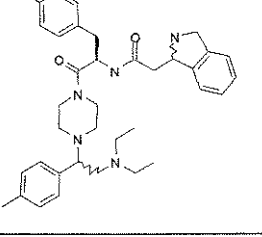
10

20

30

40

【表17-16】

表XVII				
化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1077		AA	670.2	
1078		AA	670.2	
1079		AA	670.2	
1080		AA	632.4	
1081		AA	616.4	
1082		AA	616.4	

10

20

30

40

【表17-17】

表XVII				
化合物番号	構造式	類似する 製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1083		AA	636.0	「A」異性体 1Cドメイン 異性体1
1084		AA	636.0	「A」異性体 2Cドメイン 異性体1
1085		AA	636.0	「A」異性体 1
1086		AA	636.0	「A」異性体 2Cドメイン 異性体2
1087		AA	632.3	

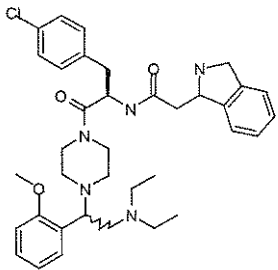
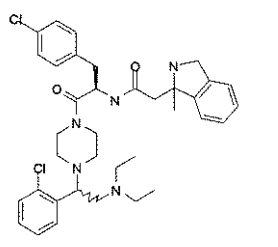
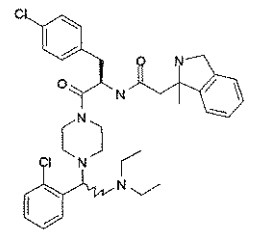
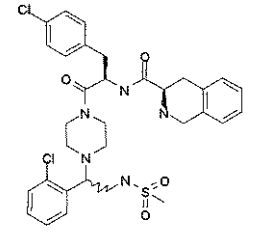
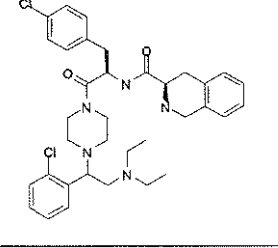
10

20

30

40

【表17-18】

表XVII				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1088		AA	632.3	Cドメイン異性体2
1089		AA	650.3	「C」異性体1
1090		AA	650.3	「C」異性体2
1091		AA	658.2	
1092		AA	620.3	

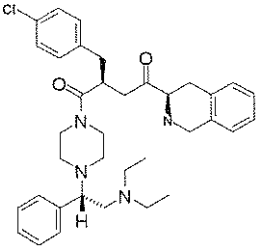
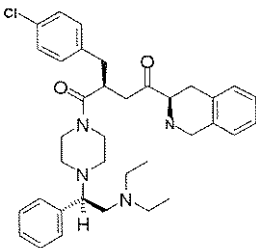
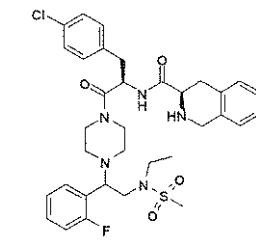
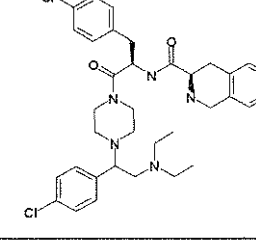
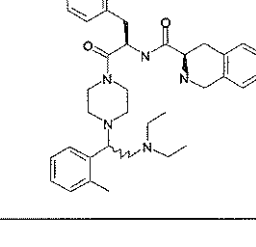
10

20

30

40

【表17-19】

表XVI I				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1093		AA	602.3	
1094		AA	602.3	
1095		AA	670.3	「A」異性体 2
1096		AA	636.3	「A」異性体 1
1097		AA	616.4	

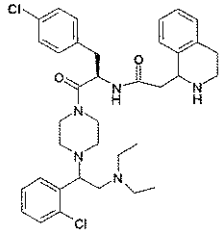
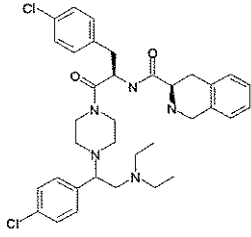
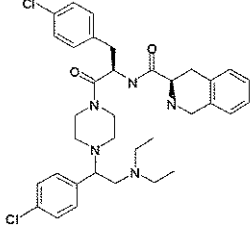
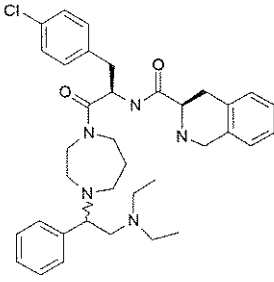
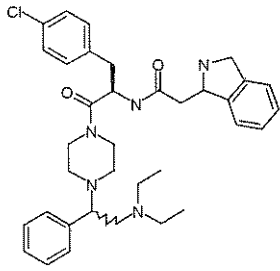
10

20

30

40

【表17-20】

表 X V I I				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1098		AA	650.3	「A」異性体2, 「C」異性体2
1099		AA	636.3	「A-B」異性体1
1100		AA	636.3	「A-B」異性体2
1101		AA	616.3	
1102		AA	602.0	Cドメイン異性体2

10

20

30

40

【表 17-21】

表XVII				
化合物番号	構造式	類似する製造手順	MS (ES) [M+1]	追加の情報
1103		AA	602.0	Cドメイン異性体1
1104		AA	634.4	
1105		AA	620.5	

10

20

30

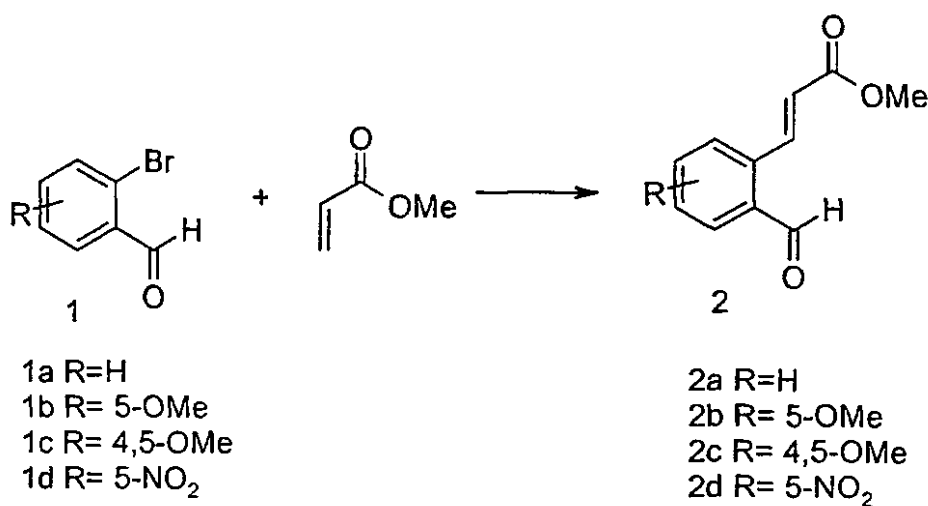
40

50

【0182】

新規Cドメイン片の製造
ヘックカップリング：

【化121】



製造例 P P 1

2-ブロモベンズアルデヒド (1a) のアクリル酸メチル (触媒として Pd(OAc)₂ / PPh₃) とのヘックカップリングによる化合物 (2a) の合成：

2-ブロモベンズアルデヒド (1a) (24.5 g, 132 mmol)、アクリル酸メチル (17.9 mL, 199 mmol)、Pd(OAc)₂ (590 mg, 2.65 mmol)

, 2 mol %), PPh_3 (1.39 g, 5.30 mmol, 4 mol %) および Et_3N (46 mL, 331 mmol) の混合物を 80 °C で 15 時間、攪拌した。反応を行なった後、黄色固体が大量に生じた。混合物を室温まで冷却し、濃縮し、 H_2O (200 mL) と混合する。有機固体をろ過により回収し、次いで、シリカゲルのプラグ (25 g) (EtOAc / ヘキサン 1 : 1) にかけて暗黄色の固体を得た。固体を結晶化 (100 mL EtOAc 底部層、120 mL ヘキサン上層) により精製して 2 a の第 1 群 (NMR によると 100 % 純粋) (17.57 g, 70 %) および第 2 群 (NMR によると 95 % 純粋) (5.23 g, 21 %) を得た。

【0183】

製造例 P P 2

2-ブロモベンズアルデヒド (1 a) とアクリル酸メチル ($\text{R} = \text{H}$) (触媒として $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / $\text{P}(\text{O-トリル})_3$) とのヘックカップリングによる化合物 (2 a) の合成 :

化合物 1 a (9.998 g, 54.04 mmol) を室温でトルエン (20 mL) に溶解した。アクリル酸メチル (5.996 g, 69.65 mmol, 1.29 eq.)、 NEt_3 (15 mL)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ および $\text{P}(\text{O-トリル})_3$ を、連続的に加え、混合物を還流下で攪拌した。2 時間後、反応混合物を室温まで冷却した。次いで、析出した黄色の触媒をろ過により取り除いた。触媒をトルエン (2 × 10 mL) でリンスし、ろ液を減圧下で濃縮乾固させた。残留した油状物を週末にかけて減圧下で乾燥させて粗固体を得た (11.449 g)。固体をイソプロパノール (25 mL) 中に採取し、一晩、室温で攪拌した。次いで、析出物をろ過し、イソプロパノール (5 mL) でリンスし、湿潤ケーキ (8.240 g) を室温で一晩乾燥させて非常に純粋な 2-カルボキシアルデヒドメチルシンナメート (cinnamate) を 74 % の収率で得た (7.627 g, 40.1 mmol)。

【0184】

製造例 P P 3

2 b ($\text{R} = 5\text{-OMe}$) を形成するための 1 b およびアクリル酸メチルのヘックカップリング

2-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド (1 b) (4.5 g, 20.9 mmol, Aldrich)、アクリル酸メチル (2.7 g, 1.5 eq, 2.83 mL)、 Et_3N (7.4 g, 3.5 eq, 10.2 mL)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (93 mg, 0.02 eq) および $\text{P}(\text{O-Tol})_3$ の混合物を攪拌し、2 ~ 3 日にわたり、80 °C まで加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、 EtOAc (50 mL) とブライン (50 mL) との間で分配した。水層を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して黄いろがかった茶色の油状物を得た (5.01 g, 109 %)。この粗油状物を熱溶媒 (Hex / EtOAc (80 mL / 15 mL)) 中で精製して 2 b を淡黄色の固体として得た (3.5 g, 76 %)。

【0185】

製造例 P P 4

2 c ($\text{R} = 4, 5\text{-OMe}$) を形成するための 1 c およびアクリル酸メチルのヘックカップリング

1 c (906 mg, 3.70 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (17 mg, 0.074 mmol, 2 mol %)、 $\text{P}(\text{O-トリル})_3$ (45 mg, 0.148 mmol, 4 mol %)、アクリル酸メチル (0.5 mL, 5.55 mmol) および Et_3N (1.5 mL, 11.1 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で 21 時間攪拌し、室温まで冷却し、 H_2O (40 mL) と混合した。有機化合物を EtOAc (50 mL) で抽出し、ブライン (40 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して 1 c を回収し (466 mg, 47 %)、続いて 2 c を得た (450 mg, 49 %) (4, 5-OMe)。

【0186】

製造例 P P 5

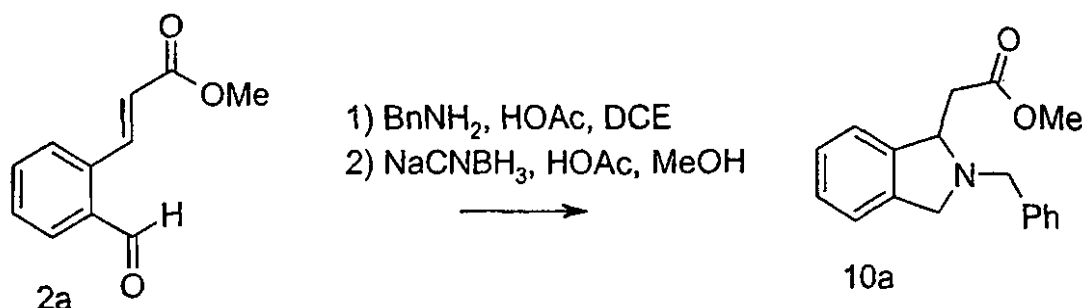
2 d (R = 5-NO₂) を形成するための 1 d および アクリル酸メチル
手段は 2 c の手段と同一であり、精製後、2 d (82%) を得た。

【0187】

製造例 P P 6

還元的アミノ化

【化122】



10

イソインドリン (10 a) を形成するための、(2 a) のベンジルアミンとの還元的アミノ化

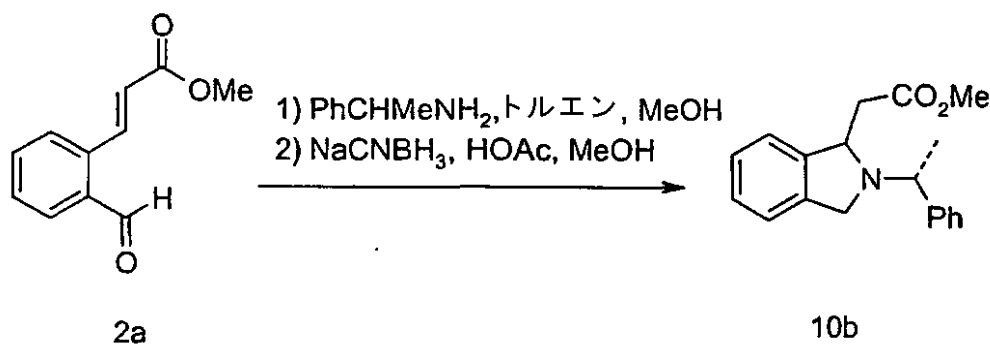
20

2 a (11.27 g, 59.2 mmol) の ClCH₂CH₂Cl (60 mL) 溶液に、BnNH₂ (6.47 mL, 59.2 mmol)、続いて HOAc (5.1 mL, 89 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、NaCNBH₃ (5.58 g, 88.8 mmol) および MeOH (30 mL) を上記の溶液に加えた。得られた混合物をさらに 2 時間、室温で攪拌し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (150 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮させて 10 a の粗生成物 (15.3 g) を得、これを次の水素化分解反応に用いた。

【0188】

製造例 P P 7

【化123】



40

NaBH₃CN を用いる 2-カルボキシアリデヒド-メチル-シンナメートから標的環化イソインドリン生成物へのワンポットプロセス

2-カルボキシアリデヒド-メチル-シンナメート 2 a (3.254 g, 17.1 mmol) を、室温で、1:1 MeOH:PhCH₃ 混合物 (20 mL) に溶解した。R-(+)-フェネチルアミン (2.073 g, 17.1 mmol) を加え、溶液を 2 時間、加熱還流した。プロセス制御において HPLC は、イミン形成は完了していることを示した。次いで、AcOH (2.055 g, 34.2 mmol) および NaBH₃CN (2.15 g, 34.2 mmol) を室温で連続的に加え、反応混合物を水浴で冷却した。反応混

50

合物を、一晚、攪拌 (post-agitate) した。水 (10 mL)、MeOH (20 mL) および 37% HCl (2.8 mL) を連続的に加え、有機層を抽出した。水層を PhCH₃ (10 mL) で洗浄した。次いで、水層を 5N NaOH (20 mL) および MeOH で塩基性にし、濃縮して MeOH を部分的に除去した。EtOAc (2 × 25 mL) での抽出を行なった。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、EtOAc (10 mL) でリンスした。ろ液を減圧下で濃縮し、残留油状物を減圧下で一晩、室温にて乾燥させて標的環化イソインドリン生成物 10b を収率 92% で得た (4.642 g, 15.7 mmol)。HPLC% 領域は、2 個のジアステレオマーが 55 : 45 の比で生じたことを示した。¹H NMR により、フェネチル置換基のメチル基の積分により、この結果を確認した。

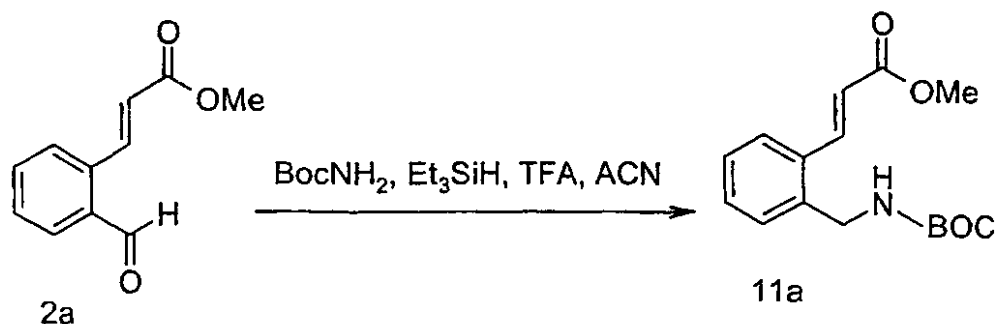
10

注：ヘックまたはヘック型のカップリングはトルエン中、わずかに過剰のアクリル酸メチル (これは MeOH および (+)-フェネチルアミン添加の前に、蒸留により除去した) を用いて行なった。

【0189】

製造例 PP8

【化124】



20

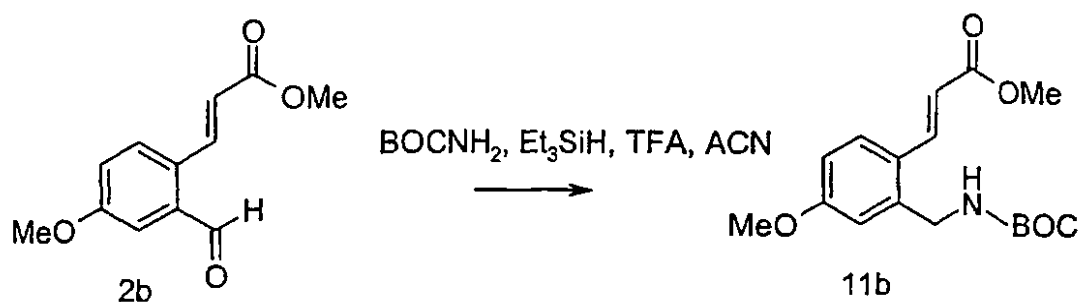
(11a) を形成するための、(2a) の α -ブチルカーボネートとの還元的アミノ化アルデヒド 2a (238 mg, 1.25 mmol) の CH₃CN (8 mL) 溶液に、 α -ブチルカーボネート (439 mg, 3.75 mmol) を加え、続いてトリエチルシラン (0.6 mL, 3.75 mmol) および TFA (0.19 mL, 2.5 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 3 : 1) により精製して 11a を得た (317 mg, 87%)。

30

【0190】

製造例 PP9

【化125】



40

11b を形成するための、2b の α -ブチルカーボネートとの還元的アミノ化アルデヒド 2b (600 mg, 2.72 mmol)、Et₃SiH (955 mg, 3 eq, 1.31 mL)、TFA (620 mg, 2 eq, 420 μ L)、 α -ブチルカーボネート (980 mg, 3 eq) のアセトニトリル (15 mL) 中の混合物を室温で2日間にわ

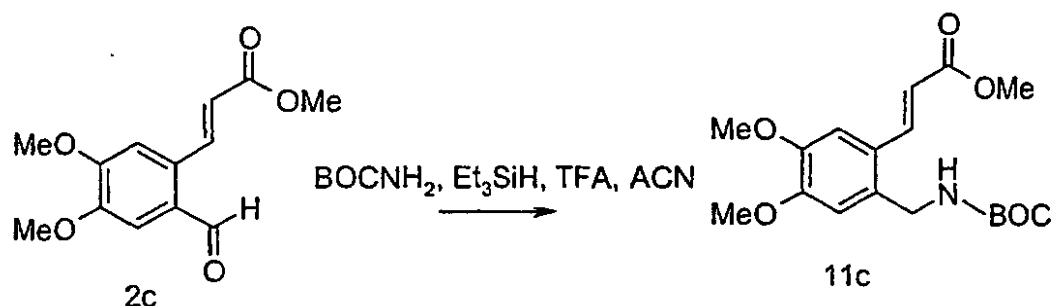
50

たり攪拌した。ロータリーエバポレーターにより溶媒を除去し、粗残渣をフラッシュカラム（100 g SiO₂、7：1→6：1 Hex/EtOAc）で精製した。回収：良好な所望の生成物 11b（307 mg，35%）；アルデヒド SM が混入した生成物（195 mg，22%）。

【0191】

製造例 P P 10

【化 1 2 6】



10

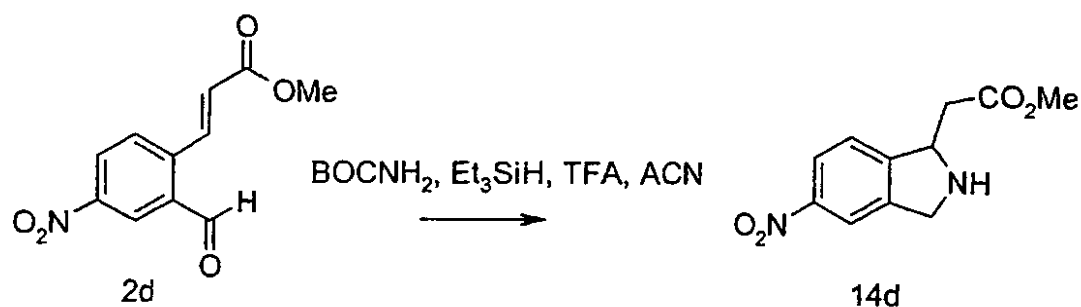
（11c）を形成するための、（2c）の α -ブチルカーボネートとの還元的アミノ化アルデヒド 2c（411 mg，1.64 mmol）の CH₃CN（10 mL）中の溶液に、 α -ブチルカーボネート（580 mg，4.93 mmol）、続いてトリエチルシラン（0.8 mL，4.93 mmol）および TFA（0.25 mL，3.28 mmol）を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、飽和 NaHCO₃ 溶液（30 mL）でクエンチし、EtOAc（2×30 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc 3：1、ヘキサン/EtOAc 1：1）により精製して 11c を得た（535 mg，93%）。

20

【0192】

製造例 P P 11

【化 1 2 7】



30

2d（1.02 g，4.34 mmol）の CH₂Cl₂/CH₃CN（1：1 24 mL）溶液に、BocNH₂（1.5 g，13.02 mmol）、Et₃SiH（2.1 mL，13.02 mmol）および TFA（0.67 mL，8.67 mmol）を加えた。混合物を室温で 7 時間、攪拌した。反応の間に析出物が形成した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液（30 mL）でクエンチし、CH₂Cl₂（40 mL）で洗浄した。有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc 3：1、次いで CH₂Cl₂/EtOAc 10：1）により精製して、黄色固体（これはやはり BocNH₂ を含有する）を得た（2.08 g）。生成物は、所望の Boc-カーボネート 14c ではない。LC-MS の結果は、生成物が Schiff 塩基中間体であることを示した。

40

【0193】

CH₂Cl₂（10 mL）中の上記の生成物（420 mg）に、Et₃SiH（1 mL）および TFA（0.4 mL）を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、少量のサンプルを

50

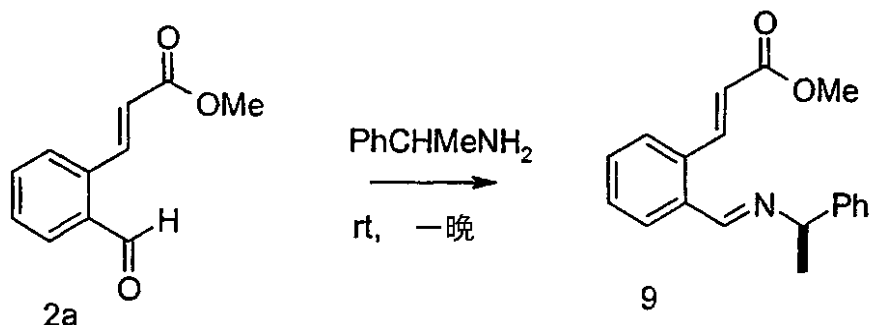
NMRのために採取した。NMR分析は、出発物質が消費されていること、および生成物が14cであることを実証した。次いで、TFA(0.7mL)を上記の混合物に加え、得られた溶液を室温でさらに5時間攪拌し、濃縮した。残渣をEtOAc(20mL)に溶解し、H₂O(10mL)で洗浄した。水層を飽和NaHCO₃(30mL)で塩基性にし、有機化合物をCH₂Cl₂(2×25mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮して環化化合物14cを得た(218mg)。

【0194】

製造例PP12

【化128】

10



20

イミン9を形成するための2aのα-メチルベンジルアミンとの縮合

2-カルボキシアルデヒド-メチル-シンナメート2a(0.897g, 4.72mmol)を室温でMeOH(10mL)に溶解した。R-(+)-フェネチルアミン(0.577g, 4.76mmol)を加え、溶液を2時間、加熱還流した。プロセス制御においてHPLCは、イミン形成は完了していることを示した。溶媒をロータリーエバポレーターで取り除き、得られた油状物を減圧下一晩、室温で乾燥させた。シッフ塩基9を、ほぼ定量的に得た(1.412g, 4.81mmol)。

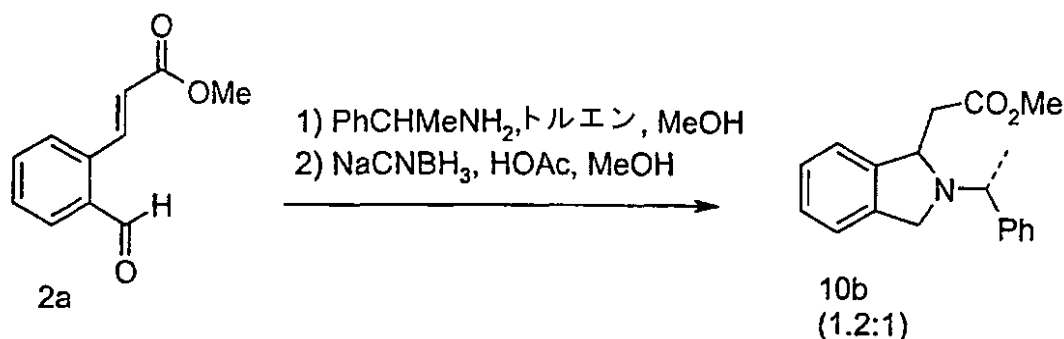
【0195】

製造例PP13

ミカエル付加

【化129】

30



40

α-メチルベンジルアミン化合物を助剤として適用した。上記のように、アルデヒド2aおよびα-メチルベンジルアミンの1ポット反応により、10bを90%、1.2:1の比で得た。

段階的な還元、アミノ化および環化。

アルデヒド2aのα-メチルベンジルアミンとのアセトニトリル、メタノール、メタノール/トルエン(1:1)またはトルエン中での縮合により、優れた収率でイミン9を得た。イミンの還元は、最初に室温でNaCNBH₃/HOAcを用いて行なわれる。結果として、良好ではないee比(1.2:1)が得られ、これは上記の1ポット法に類似する。しかし、反応をNaBH₄/TFAを用いて室温で行なうと、比は2:1に上昇する

50

。反応温度を -78°C まで低下させることにより、比は5～6：1まで上昇する。

【0196】

製造例 P P 1 4

トープチルカーボネート (11a) の環化

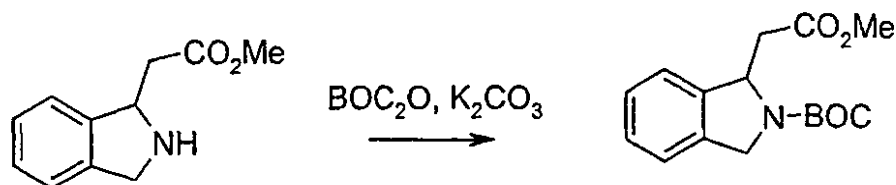
N-BOC イソインドリンメチルエステル 12 を、最初は、BOC の TFA を用いての脱保護、続いて塩基性での後処理、および BOC 基での保護を介して合成した。この手段は、1 ポット法により非常に改善されている。

【0197】

製造例 P P 1 5

【化 1 3 0】

10



窒素吸気口、熱電対および機械スターラーを備えた3ツ首丸底フラスコ (3 L) 中で、 K_2CO_3 (160 g, 1.15 mol) の水 (180 mL) 溶液を室温で攪拌した。固体のBOC無水物 (120 g, 0.55 mol) を一度に加え、半溶液を形成した。反応混合物に、粗アミノエステル出発物質 (87 g, 0.46 mol) のTHF (120 mL) 溶液を、内部温度が 35°C 未満を維持するような速度でゆっくりと加えた。緩和な発泡が観察した。反応混合物18時間、室温で攪拌した。反応系のアリコートのNMR (DMSO-d_6) を介しての分析は、所望の生成物を示す。反応系をブラインで希釈し、生成物をEtOAcで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して暗色の油状物を得た (150.1 g, 収率 $>100\%$)。粗物質を次の工程に採用した。

20

【0198】

製造例 P P 1 6

【化 1 3 1】

30



機械スターラー、熱電対および還流冷却器を備えた3ツ首丸底フラスコ (3 L) 中で、粗N-BOCエステル出発物質 (150 g, 約0.46 mol) のメタノール (750 mL) 中の溶液を室温で攪拌した。溶液に、水 (750 mL) を加え、にごった混合物を激しく攪拌した。固体のLiOH (25 g, 1.03 mol) を、内部温度が 45°C 未満を維持するような速度で少量ずつ加えた。添加の完了の際に、反応系を一晩、室温で攪拌すると、暗緑色になった。18時間後、反応系を濃縮して粘性のある半固体を得た。粗生成物をEtOAcに溶解し、1N HClですばやく洗浄し、続いてブラインで2回洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して暗緑色の固体を得た (81 g)。水層を合わせ、塩化メチレンで逆抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して暗緑色の固体を得た (6 g)。両方の固体を合わせて、所望の生成物 (87 g) を得、これをNMR (DMSO-d_6) により確認した。

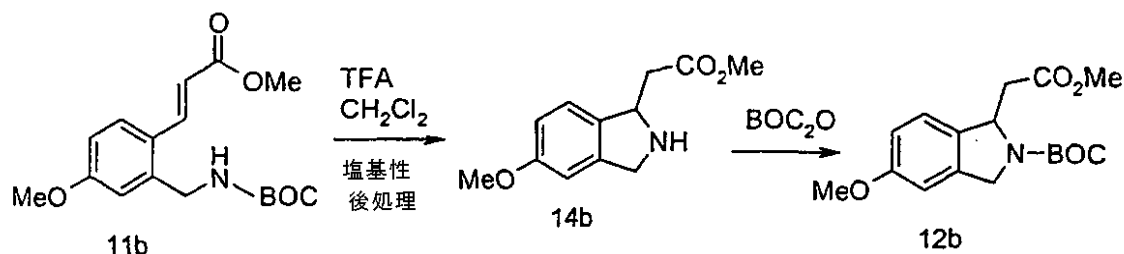
40

【0199】

製造例 P P 1 7

【化 1 3 2】

50



14bの合成：N-boc化合物11b（200mg，0.62mmol）をCH₂Cl₂（1.0mL）に溶解した。清澄な明るい黄色の溶液を0度に冷却した。シリンジを介してゆっくりとTFA（約710mg、10当量、約500μL）を加えた。冷却浴を取り外し、清澄な明るい茶色の溶液を室温で一晩攪拌した。TLC（3：1 Hex／EtOAc，UV）により、反応の完了を確認した。ロータボーター（rotavapor）でTFAを取り除いた。EtOAcを加え、再度、濃縮した（2回）。粗残渣をEtOAc（10～15mL）および飽和NaHCO₃（10～15mL）の間で分配した。水層をEtOAc（2×10mL）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して明るい茶色の湿潤固体を得た（212mg，138%）。NMR（CD₃OD）により、所望のイソインドリン14bを確認した。この粗イソインドリンを次の保護工程で精製することなく用いた。

【 0 2 0 0 】

製造例 P P 1 8

1 2 b の合成

イソインドリン14b (190 mg, 0.859 mmol)、 K_2CO_3 (189 mg, 1.5 eq) の溶媒 (1:1 THF/H₂O, 1.0 mL) 中の混合物に、室温で BOC_2O (210 mg, 1.1 eq) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC (3:1 Hex/EtOAc, UV) により、反応の完了を確認した。混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、H₂O (1×20 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (1×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1×20 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して清澄な茶色の油状物を得た (340 mg, 123%)。この粗油状物を分取 (prep) TLC プレート (2×1, 000 ミクロン、溶媒 2:1.5:0.5 $CHCl_3$ /Hex/EtOAc) で精製して清澄な黄色油状物の 12b を得た (190 mg, 69%)。¹H および ¹³C NMR ($CDCl_3$) を得た。

【 0 2 0 1 】

手段 P P 1 9

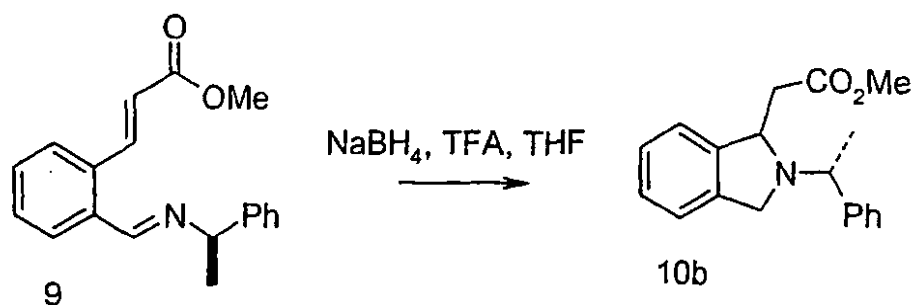
B o c 保護による 1 2 d (5 - N O₂) の合成

化合物を、12bに関して記載した手段と同一の手段に従うことにより製造した。

【 0 2 0 2 】

製造例 P P 2 0

【化 1 3 3】



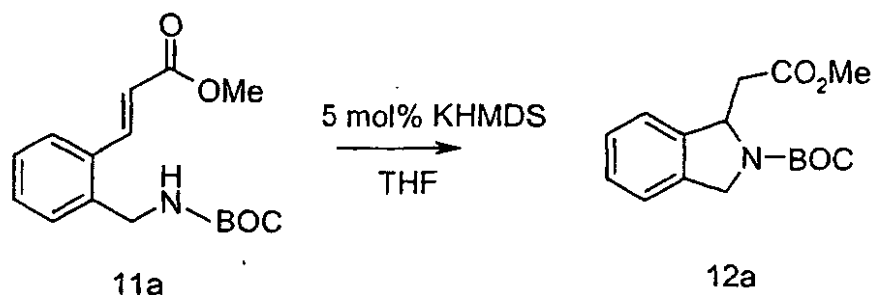
イミン 9 (1.412 g, 4.81 mmol) を無水 THF (10 mL) に室温で溶解し、TFA (5 mL) を加えた。次いで、黒色の溶液を -78°C まで冷却し (乾燥氷浴)、

NaBH₄ (0.893 g, 23.6 mmol, 5 eq.) を2回に分けて、5分かけて加えた。次いで、反応混合物を-78℃で3時間攪拌し、一晩かけてゆっくりと室温まで昇温させた。水(20 mL)、シクロヘキサン(10 mL)およびEtOH(20 mL)を連続的に加え、有機層を抽出し、廃棄した。水層を5N NaOH(20 mL)で塩基性にし、2:1 EtOAc/PhCH₃混合物(30 mL)で2回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、EtOAc(10 mL)でリンスした。ろ液を減圧下で濃縮し、残留油状物を減圧下で一晩、室温で乾燥させて標的環化イソインドリン生成物10b(1.273 g, 4.31 mmol)を91.4%の収率で得た。HPLC%領域は、2個のジアステレオマーが84:16の比(de 68%)で生じたことを示した。¹H NMRは、フェネチル置換基のメチル基の積分によりこの結果を確認した。 10

【0203】

製造例PP20

【化134】



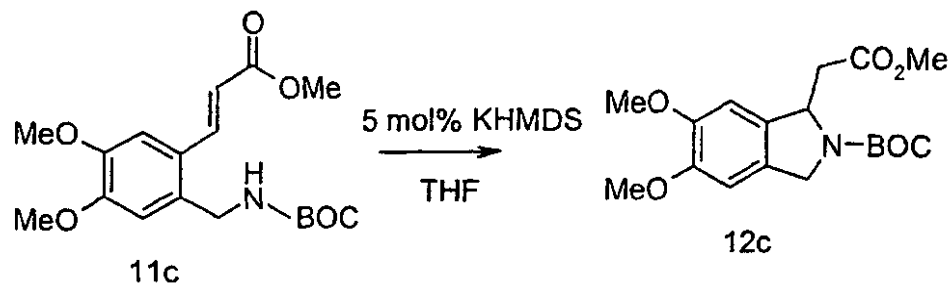
20

N-Bocメチルエステル11a(36.3 g, 0.125 mol)をTHF(250 mL)に溶解し、溶液を焼く0℃まで冷却した。ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(1.24 g, 0.05 mol, Eq.)の溶液をシリンジを介して、窒素雰囲気下でゆっくりと加えた。添加の間に温度は約8℃上昇した。冷却浴を取り外し、溶液を室温で約30~45分攪拌した。清澄な茶色の溶液を、飽和NH₄Cl(約100 mL)を含む分離ろうとに注いだ。層を分離した。水層をEtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1×100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して清澄な黄色の油状物を得た(37.3 g)。この粗油状物をフラッシュカラム(600 g SiO₂、勾配溶媒 6:1 Hex/EtOAc(2.1 L)、5:1 Hex/EtOAc(1.2 L)、4:1 Hex/EtOAc(1.5 L))で精製して、清澄な黄色の油状物として12aを得た(34.5 g, 95%)。 30

【0204】

製造例PP21

【化135】



40

11c(535 mg, 1.52 mmol)のTHF(10 mL)溶液に、KHMDS(トルエン中0.5 M、0.1 mL、0.05 mmol、2 mol%)を加えた。混合物を室温で20分攪拌し、飽和NH₄Cl溶液(20 mL)でクエンチし、EtOAc(20 mL)で希釈した。有機層を分離し、ブライン(20 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮した。残渣をシリカゲルのプラグでろ過(EtOAc/CH₂Cl₂ 1: 50

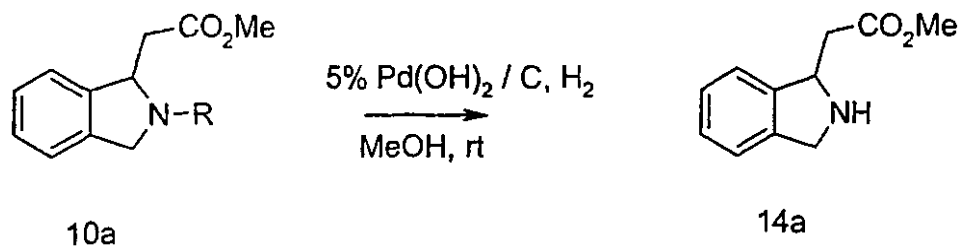
10) して12cをオフホワイトの固体として得た(530mg, 99%)。

【0205】

製造例PP22

脱保護

【化136】



10

(14a)を形成するための10a (R = Bn)の水素化分解：

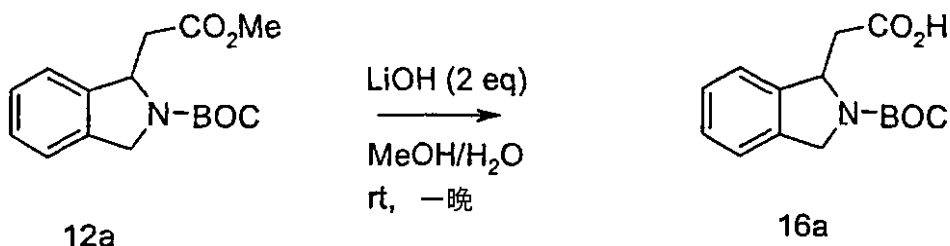
パーシェーカー瓶中で、粗10a (15.3g, 54.4mmol)のMeOH (100mL)溶液に、Pd(OH)₂/C (Pearlman's触媒, 1.02g, 6mol%)を加えた。懸濁液をH₂圧(30psi)下で一晩、パーシェーカーで振とうし、セライトのプラグでろ過した。ろ液を濃縮して粗14aを茶色の油状物として得た(10.1g) (手段はメチルベンジルアミンイソインドリン置換基10bに関するものと同一である)。

20

【0206】

製造例PP23

【化137】



30

代表的な反応において、イソインドリンエステル12a (92mg, 0.316mmol)の1:1 MeOH/H₂O (2ml)中の混合物をLiOH (15mg, 2eq)で室温で一晩処理した。混合物をCH₂Cl₂ (5ml)および水 (5ml)で希釈した。反応混合物を10% NaHSO₄溶液を用いてpH 1~3に調節した。層を分離した。水層をCH₂Cl₂ (1×10ml)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して16aを淡黄色泡状物として得た(76mg, 87%)。NMR (CDCl₃)は、清澄な所望の酸生成物を示した。

40

【0207】

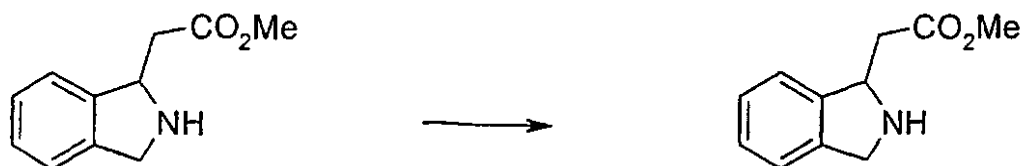
反応時間は6時間以上でなければならないことに留意のこと。粗泡状物は温ヘキサン中でのスラリー化、次いでろ過により精製して褐色固体を得ることができる。一晩の1:1 MeOH/H₂O中でのKOH (2-5eq)を用いる加水分解により、同一の結果を生じる。

【0208】

製造例PP24

分割

【化138】



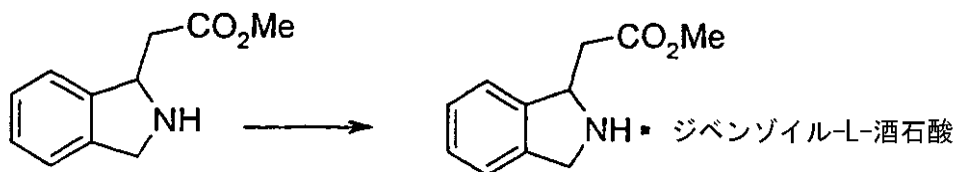
部分的に分割したイソインドリン-カルボン酸メチルエステルの精製

イソインドリンカルボン酸メチルエステルの粗物質 (97.62 g) の CH_2Cl_2 (350 mL) 溶液を 1M HCl (400 mL, 200 mL) で抽出した。合わせた水性部分を CH_2Cl_2 (4×250 mL) で洗浄し、次いで K_2CO_3 溶液 (水 (150 mL) 中 85 g) で塩基性にした。混合物を CH_2Cl_2 (6×100 mL) で抽出し、合わせた有機層抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮して部分的に分割したイソインドリンカルボン酸メチルエステルを油状物として得た (33.2 g)。キラル CE により 60 % ee。

【0209】

製造例 PP25

【化139】



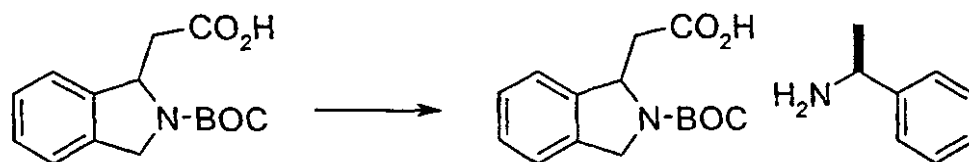
部分的に分割したイソインドリン-カルボン酸メチルエステルの分割

部分的に分割したイソインドリン-カルボン酸メチルエステル (33.24 g, 0.174 mol) の EtOH (130 mL) 溶液を、ジベンゾイル-L-酒石酸 (56.06 g, 0.156 mol) の EtOH (200 mL) でゆっくりと処理した。溶液に、生成物で種結晶を入れ、室温で4時間攪拌した。純粋な生成物をろ過により回収し、 EtOH (30 mL) で洗浄し、オフホワイトの結晶になるまで乾燥した (60.49 g)。キラル CE により 96.5 % ee。

【0210】

製造例 PP26

【化140】



N-BOC イソインドリンカルボン酸の分割

ラセミ体 N-BOC イソインドリンカルボン酸 (114.5 g, 0.413 mol) の EtOAc (1000 mL) 中の溶液/スラリーをゆっくりとトリエチルアミン (28.8 mL, 0.206 mol) で処理し、続いて (S)-(-)- α -メチルベンジルアミンで処理した。溶液に、生成物で種結晶を入れ、室温で一晩攪拌した。生成物をろ過により回収し、 EtOAc (200 mL) で洗浄し、白色の粉末まで乾燥させた (62.98 g)。キラル CE により 97.6 % ee。

【0211】

20

40

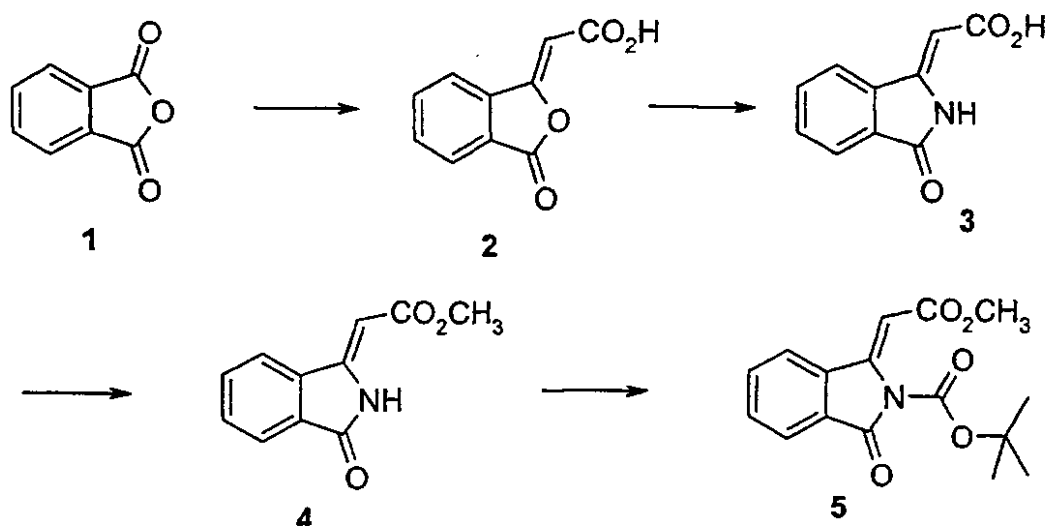
50

非対称水素化経路

I 部：Z-異性体の合成（非対称水素化の前駆体）

反応式 P 1

【化 1 4 1】



10

製造例 P P 2 7

20

Z-異性体 5 を反応式 P 1 に概説するように合成した。化合物 5 は、H P L C および H-1 n m r により単一の異性体であることが示された。二重結合立体化学は、予想 (p u r r o r t e d) E-異性体 (反応式 P 1) を用いての比較 N O E データに由来する。最もよいキラル誘導は、化合物 8 / フェロタン (F e r r o t a n e) / M e O H - T H F を用いて達成した。イソインドリン 10 の正式な非対称合成を構成する、9 の 10 への変換に関して、これは、超 (S u p e r) 水素化物- $B F_3 \cdot O E t_2$ を用いて達成されている。しかしながら、生成物は 10 と対応する脱 B O C (脱保護) 化合物との混合物であった。

【0 2 1 2】

製造例 P P 2 8

30

化合物 2 (反応式 P 1)

無水フタル酸 (751.5 g, 5.014 mol)、酢酸カリウム (498 g, 5.014 mol) および無水酢酸 (1 L) を一緒に窒素下で攪拌した。混合物を 145 ~ 150 °C までゆっくりと昇温させ、10 分間攪拌し、次いで 140 °C で 20 分間、攪拌した。混合物をゆっくりと 80 °C まで 1 時間かけて冷却した。3 倍容量の水を加えて固体を析出させた。ろ過後、ろ過固体を温水で洗浄し、30 分間、吸引 (p u l l) して、可能な限り乾燥させた。次いで、固体をエタノールおよびアセトンで、それぞれ、洗浄した。必要な場合には、アセトン中、室温で 15 分間、固体をスラリー化し、次いでろ過することによりさらなる生成を達成することができる。減圧下、50 °C で 20 分間乾燥させることにより、化合物 2 をオフホワイトの固体として得た (470 g, 48%, N M R 純度は約 90 %)。

40

【0 2 1 3】

製造例 P P 2 9

化合物 3 (反応式 P 1)

化合物 2 (470 g, 2.47 mol) を攪拌した水性アンモニア (470 ml、水 (4.7 L) 中濃 $N H_3$) に加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、ろ過した。ろ過した固体を水で洗浄した。合わせた水性ろ液をおよび洗浄液を 6 M 水性 H C l (2.35 L) で注意深く酸性化した。析出物をろ過により取り除き、減圧下、50 °C で乾燥させて化合物 3 を黄色固体として得た (259 g, 52%)。

【0 2 1 4】

50

製造例 P P 3 0

化合物 4 (反応式 P 1)

化合物 3 (511 g, 2.7 mol) をトルエン (10 倍容量) 中でスラリー化した。塩化チオニル (385 g, 3.24 mol) を攪拌混合物に 10 分かけて加え、次いで、1.5 時間、加熱還流させた。H-1 NMR 分析は、約 80% の酸塩化物への変換を示した。DMF (3.7 ml) を加え、混合物をさらに 3 時間還流した。得られた混合物を 35℃ まで冷却させ、メタノール (1.27 L) を、反応温度が約 30~35℃ に維持されるような速度で加えた。さらに 15 分間、反応混合物をこの温度で維持し、次いで減圧下で濃縮して化合物 4 いう茶色の固体として得た (536 g, 定量的)。

【0215】

10

製造例 P P 3 1

化合物 5 (反応式 P 1)

化合物 4 (750 g, 3.65 mol) をアセトニトリル (15 L) に溶解した。攪拌混合物を 0~5℃ まで冷却し、DMA P (624 g, 5.11 mol) を一度に加えた。10 分後、Boc 無水物 (1115 g, 5.11 mol) を一度に加えた。ここでわずかに発熱し、気体の発生が伴った。混合物を室温で 5 時間、攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc 中に溶解し、10% 水性クエン酸、飽和 Na₂CO₃ および水で、個別に洗浄した。乾燥後、有機層の濃縮により、粘性シロップを得た。この物質をシリカゲルのプラグ (1.5 kg) にかき、1:1 EtOAc-ヘキサンで溶離させた。化合物 5 を暗色の固体として単離した (619 g, 55%)。シリカゲルでのクロマトグラフィーに注意深くかけ、20% EtOAc-ヘキサンの溶離により、綿毛状の白色固体として 5 を得た。

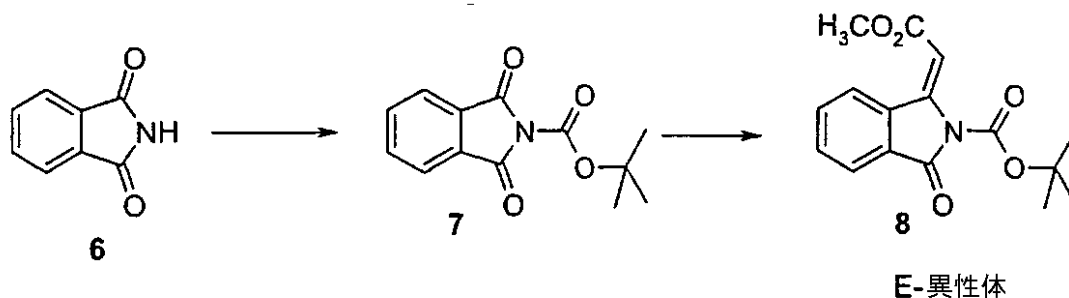
20

【0216】

反応式 P 2

I I 部: E-異性体の合成 (非対称水素化の前駆体)

【化 1 4 2】



30

【0217】

製造例 P P 3 2

化合物 8 の E-異性体 (反応式 P 2) を反応式 P 2 に示すように製造した。

【0218】

製造例 P P 3 3

40

化合物 7 (反応式 P 2)

化合物 7 を、Einhorn ら、Synth. Commun. 2001, 31 (5), 741-748 の手段にしたがって製造した。

【0219】

製造例 P P 3 4

化合物 8 (反応式 P 2)

化合物 7 (15.00 g, 60.7 mmol) およびメチル (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (41.40 g, 121.3 mmol) をトルエン (150 ml) 中でスラリー化した。混合物を還流下で攪拌し、GC により 7 の反応をモニターした。1.5 時間後、GC によると反応は完了している。室温まで冷却後、混合物をろ過した。無色に

50

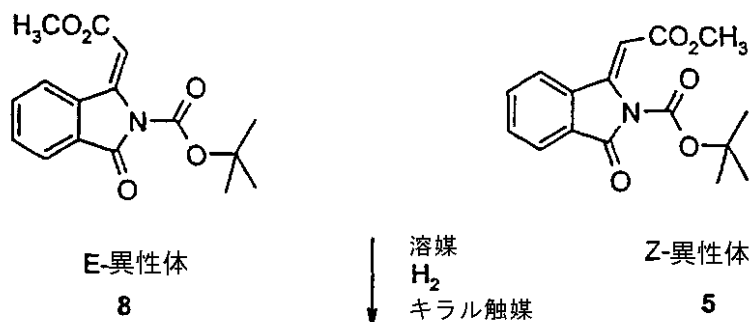
なるまで固体をトルエンで洗浄した。合わせた有機層／洗浄液を減圧下で濃縮して褐色固体を残留させた。この物質をシリカゲル上でコーティングし、シリカゲル（1 kg）のクロマトグラフィー（10% EtOAc－ヘキサンで溶離）にかけた。化合物 8 を白色または淡黄色の粉末として単離した（5.52 g, 30%）。

【0220】

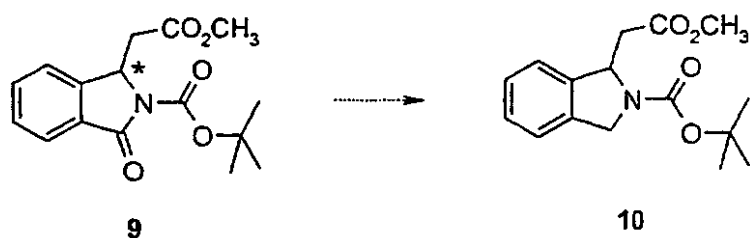
反応式 P 3

非対称水素化

【化143】



10



20

【0221】

製造例 P P 3 5

キラル水素化条件のスクリーニングにより、最も良いキラル誘導は化合物 8 / フェロタン / MeOH－THF を用いて達成されることが示された。イソインドリン 10 の正式な非対称合成を構成する、9 の 10 への変換に関して、これは、超（Super）水素化物－BF₃・OEt₂ を用いて達成されている。しかしながら、生成物は 10 と対応する脱BOC（脱保護）化合物との混合物であった。

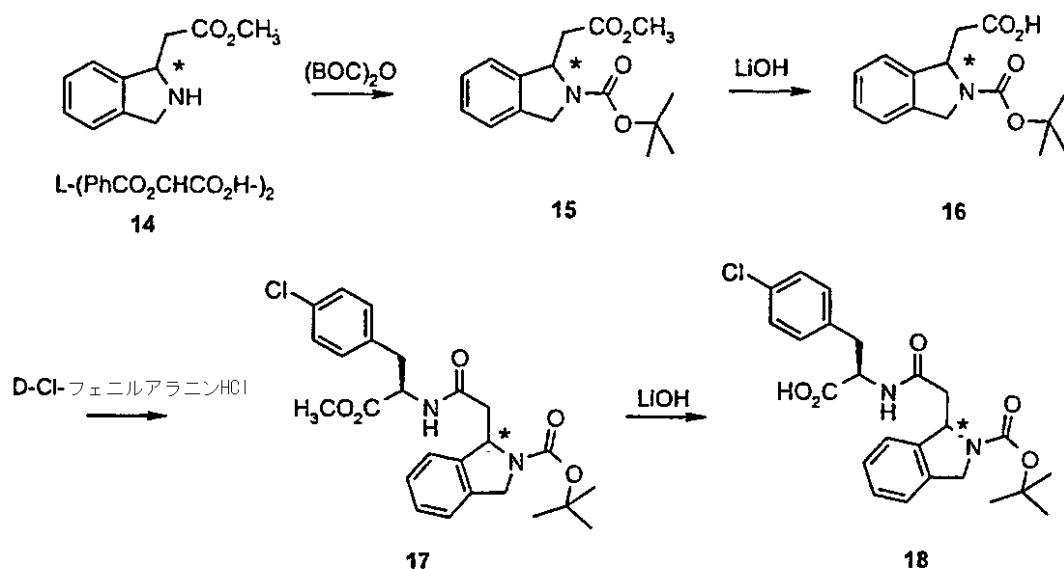
30

【0222】

反応式 P 4

酒石酸塩を用いるキラルイソインドリンと d-4-クロロフェニルアラニンとのカップリング

【化144】



10

【0223】

製造例 P P 3 6

化合物 1 5 (反応式 P 4)

酒石酸塩 1 4 (58.00 g, 100.27 mmol) を水 (580 ml) 中でスラリー化した。固体の NaHCO₃ (25.27 g, 300.8 mmol) を注意深く加えた。BOC 無水物 (22.98 g, 105.28 mmol) を一度に加え、反応の進行を逆層 HPLC によりモニターした。1 時間後、さらなる BOC 無水物 (2.18 g, 10.00 mmol) を加えた。3 時間後、反応は完了した (HPLC)。混合物を EtOAc (2 × 250 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (250 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させた。減圧下でのろ過および濃縮により、15 を清澄な明るい茶色の油状物として得た (31.33 g)。少量の t-BuOH および BOC 無水物が混入していた。この物質を、次の反応に直接用いた。

20

【0224】

製造例 P P 3 7

化合物 1 6 (反応式 P 4)

エステル 1 5 (29.21 g, 100.26 mmol) を 3 : 1 THF-水 (100 ml) に溶解した。LiOH (6.00 g, 250.65 mmol) を、攪拌溶液に一度に加えた。17 時間後、混合物を乾燥するまで揮散させ、残渣を水 (500 ml) に溶解した。EtOAc (250 ml) を加え、固体の NaHSO₄ を、pH = 3 になるまで加えた。有機層を分離し、水層を EtOAc (250 ml) で抽出した。合わせた EtOAc 層を乾燥 (MgSO₄) させた。減圧下でのろ過および濃縮により、酸 1 6 を明るい褐色の固体とし得た (27.10 g, 97%)。

30

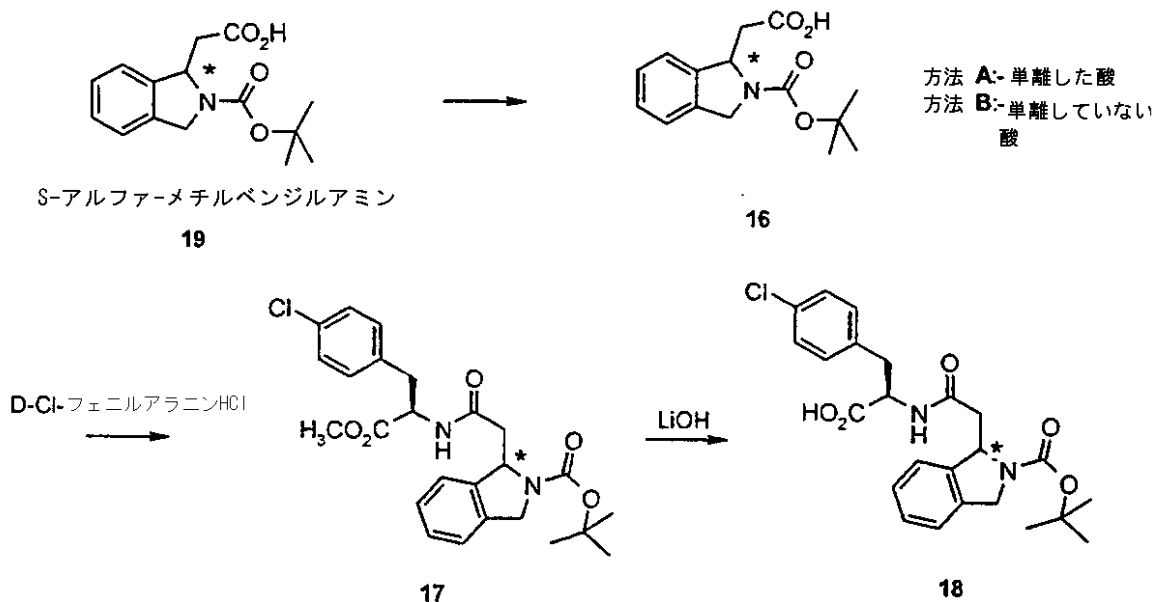
【0225】

反応式 P 5

α-メチルベンジルアミン塩から

【化 1 4 5】

40



10

用いた化学反応を反応式 P 5 に示す。2 個のプロトコルを用いた。手段 A は単離した 1 6 を用い、手段 B は分割塩 1 9 に由来する 1 6 の溶液を用いた。

20

【0226】

製造例 P P 3 8

化合物 1 7 (反応式 P 5, 方法 A)

酸 1 6 (24.18 g, 87.2 mmol) および D-クロロフェニルアラニン塩酸塩 (21.81 g, 87.2 mmol) を CH_2Cl_2 (100 ml) および DMF (25 ml) に溶解した。混合物を周囲温度で攪拌した。HOBt (13.55 g, 100.3 mmol) および ヒューニッヒ塩基 (45.6 ml, 33.81 g, 261.6 mmol) を加えた。HATU (38.13 g, 100.3 mmol) 一度に加えた (50℃までの迅速な発熱が生じた)。混合物を 90 分間、攪拌し、次いで EtOAc (750 ml) で希釈した。得られた混合物を水、5% KHSO_4 、ブラインおよび飽和 NaHCO_3 で、個々に洗浄し、次いで乾燥させた。減圧下でのろ過および濃縮により、粗 1 7 を茶色の泡状物として得た。生成物をシリカゲル (1 kg) でクロマトグラフィー (1:1 EtOAc-ヘキサンで溶離) により得た。エステル 1 7 を褐色の粉末として得た (38.85 g, 94%)。

30

【0227】

製造例 P P 3 9

化合物 1 7 (反応式 P 5, 方法 B)

分割した塩 1 9 (96.27 g, 232.5 mmol) を水 (500 ml) および CH_2Cl_2 (250 ml) の間で分配した。固体の KHSO_4 を、 $\text{pH} = 2.5$ まで段階的に加えた。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (150 ml) で抽出する。合わせた有機層を乾燥 (MgSO_4) させ、次いで、ろ過した。この溶液に、4-クロロ-D-フェニルアラニン (58.16 g, 232.5 mmol)、HOBt (34.57 g, 255.8 mmol)、ヒューニッヒ塩基 (93.2 ml, 69.13 g, 534.9 mmol) および最後に HATU (97.26 g, 255.8 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 18.5 時間、攪拌し、次いでシリカゲルのプラグ (1 kg) に注いだ。これを、さらなる生成物が溶出しなくなるまで 1:1 EtOAc-ヘキサンで洗浄した。エステル 1 7 を桃色の泡状物として単離した (101.79 g, 93%、約 1% の未反応の 1 6 を含有)。

40

【0228】

製造例 P P 4 0

50

化合物 18 (反応式 P 5)

エステル 17 (38.64 g, 81.7 mmol) を 3 : 1 THF-水 (200 ml) に溶解した。LiOH (2.15 g, 89.9 mmol) を混合物に加え、これを室温で 2 時間、攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で取り除き、残留した固体を水 (600 ml) 中に採取した。これを MTBE (250 ml) で抽出した。水層を分離し、EtOAc (250 ml) と共に攪拌し、固体の KHSO₄ を、pH = 3 になるまで徐々に加えた。この層を分離し、水層を EtOAc (250 ml) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させた。減圧下でのろ過および濃縮により、酸 18 を明るい桃色の泡状物として得た (38.41 g, 35.71 g, 残留した溶媒に関する校正 95%)。

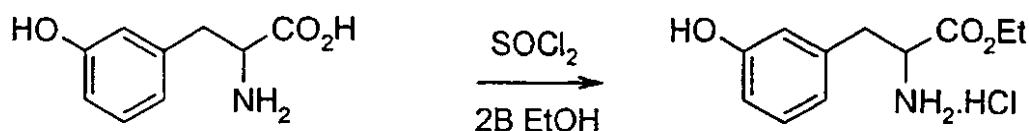
【0229】

10

製造例 PP 4 1

工程 1 : エステル化

【化 146】



還流冷却器、熱電対および窒素吸入口を備えた 4 ツ首丸底フラスコ (22 L) 中で、m-チロシンの 2B-3 EtOH a (10 L) 中のスラリー (1000 g, 5.4 mol) を 5℃ まで冷却した。スラリーに、反応系の温度が 20℃ 未満に保たれるような速度で塩化チオニル (350 mL, 12.4 mol) を添加漏斗を介して滴下した。添加の完了の際に、反応系を還流温度まで加熱し、18 時間、攪拌した。反応系を 1/3 の体積まで濃縮し、MTBE (8 L) を充填した。得られた粘性スラリーをロータリーエバポレーター中で 14 時間、室温で攪拌した。得られた固体をろ過パッドで単離し、40℃ で 48 時間、攪拌して記載の所望の物質を得た (1288 g, 95%)。NMR (DMSO-d₆) は所望の物質を示した。

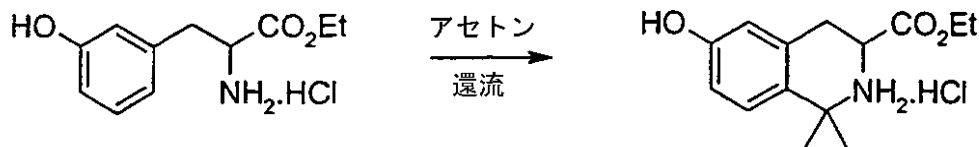
20

【0230】

製造例 PP 4 2

工程 2 : ピクテ-シュペングラー (Pictet-Spengler)

【化 147】



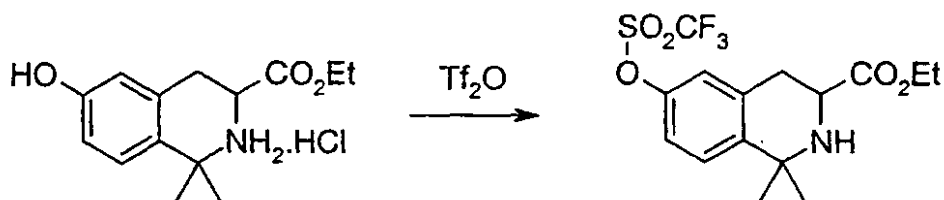
機械スターラー、熱電対および 4 ° A シーブを入れたソックスレー抽出機の上部に配置した還流冷却器を備えた 4 ツ首丸底フラスコ (22 L) 中で、m-チロシンエチルエステル塩酸塩 (1288 g, 5.26 mol) のアセトン (13 L) 中の半溶液を還流温度まで加熱した。濃縮物をシーブでろ過して水を取り除いた。反応系を還流温度で 48 時間、激しく攪拌した。DMSO-d₆ 中の NMR サンプルは、出発物質が存在しないことを示した。反応系を室温まで冷却し、濃縮してオフホワイトの固体を得た (1411 g, 94%)。

40

製造例 PP 4 3

工程 3 : トリフラート化 (Triflation)

【化 148】

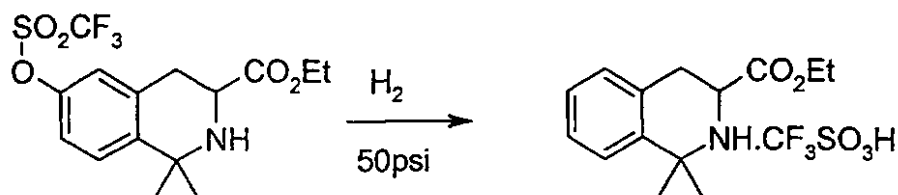


還流冷却器、機械スターラー、窒素吸入口および熱電対を備えた4ツ首丸底フラスコ（22 L）中で、塩化メチレン（12.4 L）中の出発物質の塩（1240 g，4.35 mol）を4℃まで冷却した。混合物に、トリエチルアミン（1452 mL，10.4 mol）を加え、溶液中で攪拌した。トリフラート無水物（triflic anhydride）（1472 mL，5.22 mol）を反応系に、内部温度を10℃未満に維持するような速度で滴下した。氷浴を取り除き、反応系を室温まで昇温させ、18時間、攪拌した。反応系を濃縮して油状物を得、次いでEtOAcに溶解し、再度、過剰なトリフラート無水物を取り除くために油状物まで濃縮した。粗残渣をEtOAc（4 L）に溶解し、水および飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を単離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して暗色の粗油状物を得（1720 g，>100%）、これをさらに精製することなく用いた。

製造例 P P 4 4

工程 4：脱酸素化

【化 1 4 9】



粗出発物質（1720 g，4.35 mol）のアセトン（14 L）溶液を10ガロンのステンレス鋼オートクレーブに入れた。溶液に、トルエン（1.2 L）中5% Pd/Cのスラリーを加えた。反応混合物を真空にし、H₂ガスを50 psiで2回充填した。反応系を50℃、50 psiのH₂で一晩攪拌した。サンプルのアリコートは、反応が生じていないことを示した。混合物をろ過し、粘性の油状物まで濃縮して再度反応条件に供した。18時間後、サンプルアリコートのNMRは出発物質が存在しないことを示した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮してオフホワイトの固体を得た（1581 g，95%）。

製造例 P P 4 5

工程 5：加水分解／塩形成

【化 1 5 0】



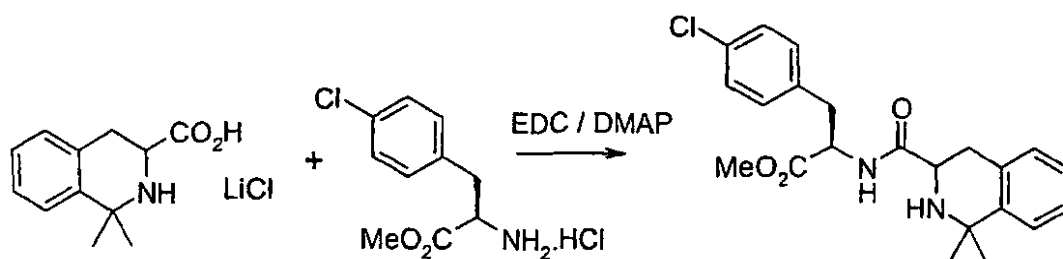
機械スターラー、熱電対および窒素吸入口を備えた3ツ首丸底フラスコ（2 L）に、トリフラート塩出発物質の混合物（700 g，1.83 mol）を入れた。出発物質遊離塩基（427 g，1.83 mol）のTHF（13.3 L）溶液を加え、続いて水（700 mL）を加えた。半溶液を室温で激しく攪拌した。反応フラスコに、内部温度が35℃未満を維持するような速度で固体LiOH（43.7 g，1.83 mol）を少しずつ加えた

。反応系を18時間、室温で攪拌し、濃縮して粘性の油状物を得た。THF (4 L) を加え、半溶液を濃縮した。これをトルエンを用いて繰り返し、半固体を回転エバポレーター (rotovap) 上のハウスパキュム (house vacuum) 下に置き、18時間、攪拌して粗固体を得た (650 g)。固体をEtOAc中で再度スラリー化し、ろ過し、単離し、乾燥させてリチウム塩をオフホワイトの固体として得た (525 g, 68%)。

製造例 P P 4 6

工程 6 : カップリング

【化 1 5 1】

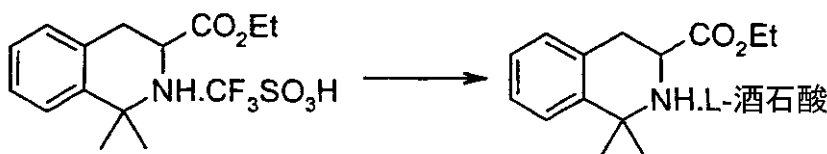


機械スターラー、水冷還流冷却器、熱電対および窒素吸入口を備えた4ツ首フラスコ (12 L) 中で、出発物質遊離酸 (400 g, 1.62 mol)、DMF (2 L) および塩化メチレン (2 L) の混合物を激しく攪拌した。固体のd-クロロフェニルアラニン (446 g, 1.78 mol) を半溶液に加え、続いてDMAP (20 g, 0.162 mol) を加えた。得られた混合物を15分間、攪拌し、次いで固体のEDC1 (1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド) (390 g, 2.03 mol) を加えた。反応混合物を80℃まで加熱し、18時間、攪拌した。薄層クロマトグラフィー (1:1 EtOAc:Hex) は、非常に少量の出発物質の存在を示した。反応系を室温まで冷却し、濃縮して粘性の油状物を得た。粗油状物をEtOAcに溶解し、水およびブラインで洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して粘性の油状物を得た (426 g)。粗油状物を、Waters Prep 500クロマトグラフィー装置を用いて数回のロットでクロマトグラフィーにかけた。溶離液は、ヘプタン中5%~80% EtOAcの勾配系、流速240 ml/分で38分で構成した。2個のジアステレオマーを分離し、単離して上方のスポットに関しては119.04 g、下方のスポットに関しては111.3 gを得た。両方の所望のジアステレオマーの確認は、NMR (DMSO₆) により行なった。

製造例 P P 4 7

1-酒石酸塩を製造するためのテトラヒドロイソキノリンカルボン酸エチルエステルの分割

【化 1 5 2】



遊離塩基の製造

テトラヒドロイソキノリンカルボン酸 (7.43 g) の EtOAc (60 mL) 中のラセミ混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (60 mL) および飽和 Na₂CO₃ 溶液 (10 mL) で処理した。混合物を攪拌し、層を分離した。有機相を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮して対応する遊離塩基を油状物として得た (4.85 g)。

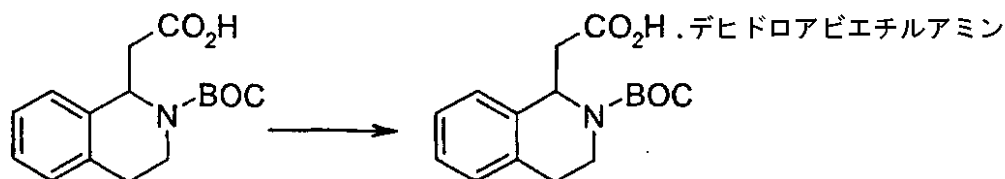
分割

上記遊離塩基（467mg, 2.0mmol）およびL-酒石酸（300mg, 2.0mmol）のアセトン（4mL）中の混合物を室温で一晩攪拌した。表題L-酒石酸塩をろ過により回収し、アセトン（約2mL）で洗浄し、白色の粉末まで乾燥させた（367mg）。キラルCEによると100%ee。

製造例PP48

N-BOCテトラヒドロイソキノリンカルボン酸の分割

【化153】



10

2-〔2-〔(tert-ブチル)オキシカルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン〕酢酸デヒドロアビエチルアミン (dehydroabietylamine) 塩

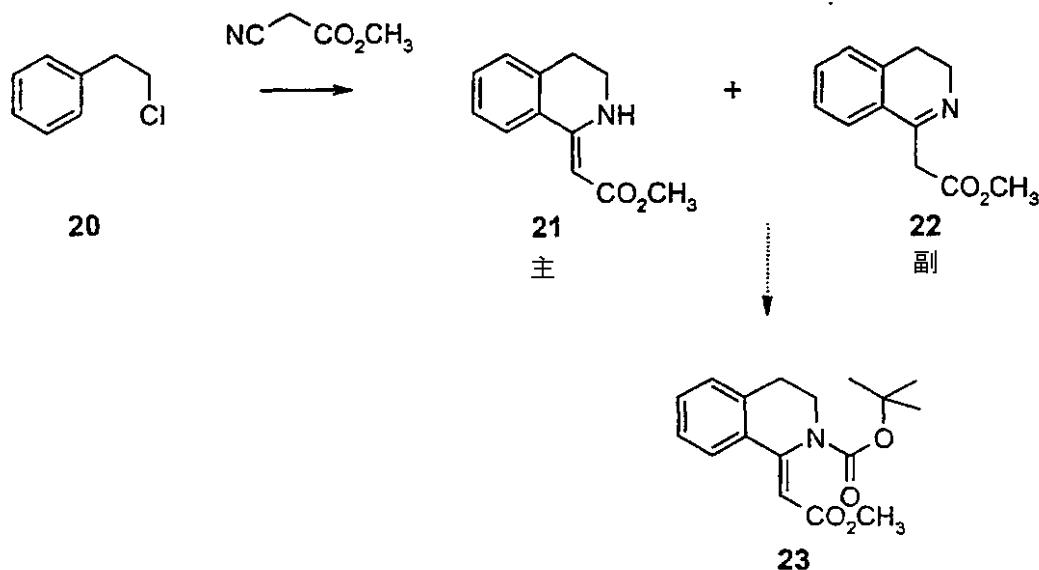
ラセミ2-〔2-〔(tert-ブチル)オキシカルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン〕酢酸（30.15g, 103.5mmol）をi-PA（300mL）に溶解した。デヒドロアビエチルアミン（22.11g, 52.7mmol、68重量%混合物）を溶液に加え、次いで、これをマルチアームシェーカー上で63時間、攪拌した。得られた粘性のペーストをろ過し、i-PA（50mL, 25mL）でリンスした。50℃のパキュームオーブンで乾燥させて白色の固体を得た（27.73g, キラルCE分析によると52%ee）。生成物をi-PA（266mL）中で再度スラリー化し、マルチアームシェーカーで23.5時間、攪拌した。粘性スラリーをろ過し、冷却i-PA（50mL, 30mL）でリンスした。ケーキを50℃のパキュームで乾燥させ、生成物を白色固体として得た（23.63g, 収率40%、キラルCE分析により94%ee）。

20

反応式P6

非対称水素化

【化154】



40

製造例PP49

エナミン21（反応式P6）を、非対称水素化スクリーニング研究に関する基質として製造した。イミン22との約10：1の混合物として形成した。エナミン（21）は、NH-保護型（すなわち、Boc保護基による）であり得る。得られた化合物23を非対称水

50

素化に供して酢酸またはメチルアセテート置換型イソキノリンを得ることができ、これは、先に記載の式 I の化合物へと処理することができる。

製造例 P P 5 0

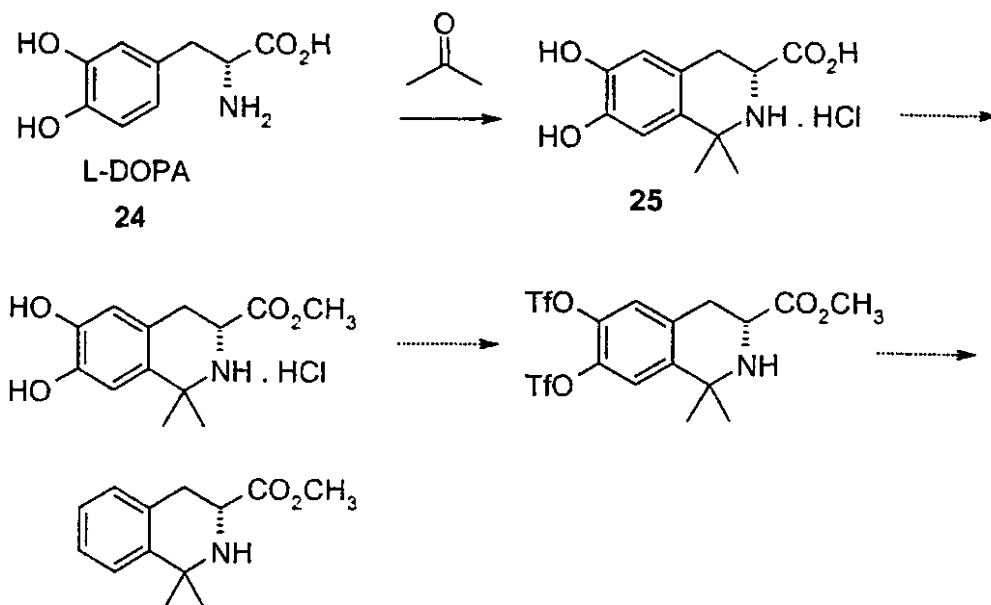
化合物 2 1 (反応式 P 6)

W S o b o t k a ら、J . O r g . C h e m . , 1 9 6 5 , 3 0 , 3 6 6 7 に公表されるように、製造した。

反応式 P 7

G e m - ジメチル T I C の製造

【化 1 5 5】



製造例 P P 5 1

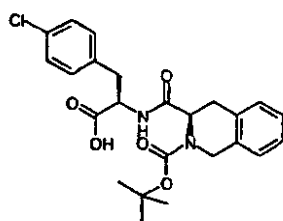
出発物質としてチロシンの変わりに L - ドパを用いての g e m - ジメチル T I C のキラル合成を、L - D O P A およびアセトンを用いる P i c t e t - S p e n g l e r 反応まで首尾よく実証した。生成物は出発物質 2 4 と生成物 2 5 (主要成分) との混合物である。生成物を一般的な単離方法により単離した。別の単離方法は、混合物 (2 4 および 2 5) を B O C 無水物と反応させることであり、ここで、2 4 における、妨害の少ない N - H は、2 4 の選択的な B O C 保護を導き、2 5 の簡単な分離を可能とする。一連の化学反応の残り (すなわち、脱酸素化) は、本明細書中に記載する。

【0 2 3 1】

新規な「B - C」ドメイン片の製造例

製造例 B C 1

【化 1 5 6】



3 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メトキシカルボニル - エチルカルバモイル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル A . 4 - クロロ - D - P h e メチルエステル (2 3 . 8 g , 1 1 1 . 0 m m o l) 、 B o c 保護 D - T i c (3 0 . 8 g , 1 1 1 . 0 m m o l) および 4 - D M A P (7 5 m g , 0 . 6 1 m m o l) の D C M (2 0 0 m L) 溶液 (0 ° C) に、E D C (3 0 . 8 g , 1

11. 0 mmol) を加え、混合物を 20 分間攪拌した。氷浴を取り除き、混合物を室温で 4 時間、攪拌した。水での洗浄 (4 × 200 mL) 後、合わせた水性部分を DCM (2 × 200 mL) で逆抽出した。合わせた有機性部分をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濃縮乾固させた。所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中 35% EtOAc で溶離) により精製してエステルを得た (43.0 g, 83%)。EIS MS 473 [M+1]。

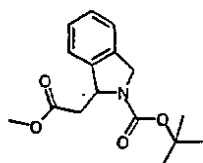
【0232】

B. MeOH (170 mL) 中の上記で形成したエステル (43.0 g, 91.0 mmol) に、0℃で 1N NaOH (227.0 mL, 227.0 mmol) を滴下した。20 分後、氷浴を取り除き、混合物を室温で 3 時間、攪拌した。混合物を濃縮乾固させ、得られた残渣を水 (200 mL) に懸濁した。水層を 5N 塩酸で酸性 (pH 1) にし、EtOAc (4 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、ろ過し、濃縮乾固させて表題化合物を得た (39.0 g, 93%)。EIS-MS 459 [M+1]。

【0233】

製造例 C1

【化157】



20

1-メトキシカルボニルメチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

A. (2-ブロモベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル THF/水 (1:1, 300 mL) 中の 2-ブロモベンジルアミンヒドロクロリド (125.0 g, 561.8 mmol) に、炭酸カリウム (170.7 g, 1236.0 mmol) およびジ-tert-ブチルジカーボネート (134.9 g, 618.0 mmol) を、20 分かけて 4 回で加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、EtOAc (300 mL) および水 (300 mL) で希釈した。有機性部分を分離し、水性部分を EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 部分を 10% 水性重硫酸ナトリウム (250 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濃縮乾固させて表題化合物を得た (161.0 g)。

【0234】

B. 3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル

DMF (800 mL) 中の A 部由来の生成物 (161.0 g, 561.8 mmol) に、アクリル酸メチル (58.0 g, 674.2 mmol)、TEA (170.5 g, 1685.4 mmol) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (7.9 g, 11.2 mmol) を加え、混合物を 80℃で 32 時間、加熱した。混合物を冷却し、EtOAc (1000 mL) で希釈し、10% 水性重硫酸ナトリウムで洗浄した。水性部分を EtOAc で 3 回抽出し、合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮乾固させた。残渣を少量の DCM に溶解し、焼結ガラスろうと (2 L) 中の 7 インチ (in.) のシリカゲルを通してろ過し、25% EtOAc/ヘキサンで溶離した。溶離液を濃縮乾固させ、EtOAc/ヘキサンから再結晶化させて表題化合物を得た (116.9 g, 71%)。

【0235】

C. B 部由来の物質 (116.9 g, 401.2 mmol) の DCM (800 mL) 溶液 (0℃) に、TFA (200 mL) を 15 分かけて滴下した。冷却浴を取り除いた後、

50

混合物を2.5時間攪拌し、濃縮乾固させた。残渣をDCM(500mL)に溶解し、混合物がわずかに塩基性になるまで飽和水性重炭酸ナトリウムをゆっくりと加えた。有機性部分を分離し、水性部分をDCMで2回抽出した。合わせた有機性部分を乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮乾固させた。残渣をDCM(800mL)に溶解し、混合物にDIPPEA(57.0g, 441.4mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(96.3g, 441.4mmol)を5回で45分かけて加え、混合物を室温で16時間、攪拌した。混合物を10%水性重硫酸ナトリウムで洗浄し、有機性部分を分離し、水性部分をDCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮した。残渣を少量のDCMに溶解し、焼結ガラスろうと(2L)中の7インチ(in.)のシリカゲルを通してろ過し、25% EtOAc/ヘキサンで溶離した。溶離液を濃縮乾固させ、エナンチオマーをキラルクロマトグラフィー(Chiralcel OD)により分離した。最初に溶離する異性体を異性体1と分類し、2番目に溶離するものを異性体2と分類した。表題化合物(異性体2)を得た(52.6g, 45%)。

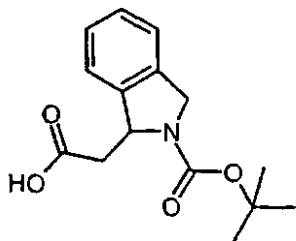
10

EI S-MS 292 [M+1]。

【0236】

製造例C2

【化158】



20

1-カルボキシメチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

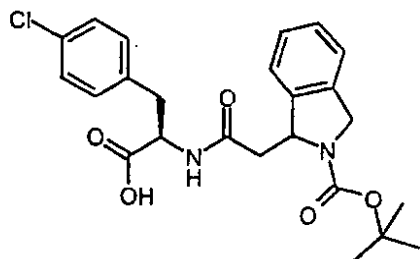
MeOH(500mL)中の製造例C1由来の生成物(52.6g, 180.5mmol)に、1N NaOH(199mL, 199.0mmol)を加えた。混合物を室温で48時間、攪拌し、次いで濃縮乾固させた。得られた残渣を水(300mL)に溶解し、ジエチルエーテル(2×)で抽出した。水性部部分を10%水性重硫酸ナトリウムを用いてpH2まで酸性化し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(MgSO_4)させ、濃縮乾固させた。収率: 49.8g, 99%。EI S-MS 276 [M-1]。

30

【0237】

製造例BC2

【化159】



40

1-{[1-カルボキシ-2-(4-クロロフェニル)-エチルカルバモイル]-メチル}-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル A. 4-Cl-D-Phメチルエステルヒドロクロリド(40.4g, 161.5mmol)のDCM(250mL)中の懸濁液に、飽和水性重炭酸ナトリウム(250mL)を加え、混合物を室温で1時間、攪拌した。有機性部分を分離し、水性部分をDCM(2×)で抽出した。合わせた有機性部分を乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮乾固させた。

50

DCM (400 mL) 中の遊離アミンに、0℃で、実施例 C 2 (異性体 2, 44.8 g, 161.5 mmol)、EDC (31.0 g, 161.5 mmol) および 4-DMA P (2.0 g, 16.1 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃で 30 分間、攪拌し、この際に冷却浴を取り除き、反応混合物をさらに 5 時間、室温で攪拌した。次いで、混合物を飽和水性重炭酸ナトリウム (200 mL)、10% 水性重硫酸ナトリウム (200 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、有機相を濃縮乾固させてエステルを得た (76.4 g, 100%)。E I S - M S 471 [M - 1]。

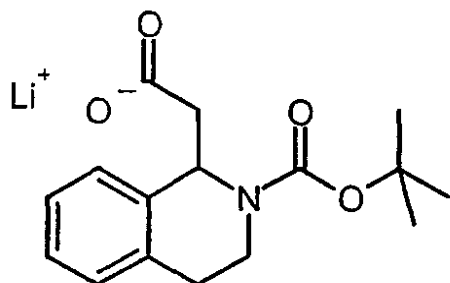
【0238】

B. MeOH (760 mL) 中の A 部由来のエステル (76.4 g, 161.5 mmol) に、1N NaOH (242.0 mL, 242.0 mmol) を加え、混合物を 50℃で 4 時間、加熱し、次いでさらに 16 時間、室温で攪拌した。濃縮乾固後、得られた残渣を水 (500 mL) 中に採取し、ジエチルエーテル (2×) で洗浄した。水性部分を 10% 水性重硫酸ナトリウムで pH 2 まで酸性化し、EtOAc (4×200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO_4) させ、濃縮乾固させた。得られた固体をヘキサン中で懸濁し、ろ過し、乾燥させて表題化合物を得た (67.7 g, 91%)。E I S - M S 457 [M - 1]。

【0239】

製造例 C 3

【化 160】



20

1-カルボキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル、リチウム塩

30

A. (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-酢酸メチルエステル

MeOH (200 mL) 中の Boc-テトラヒドイソキノリン (tetrahydroisquinolin)-1-酢酸 (100.4 g, 520.0 mmol) に、メタノール中 2.3M HCl (400 mL) を加えた。混合物を一晩攪拌し、次いで濃縮乾固させた。得られた残渣を EtOAc に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮乾固させてエステルを得た (109.5 g, 100%)。E I S - M S 206 [M + 1]。

【0240】

B. 1-メトキシカルボニルメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

40

A 部由来の物質 (50.5 g, 240.0 mmol) の THF (250 mL) 溶液 (0℃) に、THF (50 mL) 中のジ-tert-ブチルジカーボネート (59.3 g, 270.0 mmol) を滴下した。45 分間、攪拌後、混合物を濃縮乾固させた。得られた残渣を EtOAc に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮乾固させた。キラルクロマトグラフィー (Chiracel OD) の残渣により両方のエナンチオマーを得、最初に溶出する異性体を異性体 1 と分類し、2 番目に溶出する異性体を異性体 2 と分類した。E I S - M S 306 [M + 1]。

【0241】

C. B 部由来の物質 (10.2 g, 33.4 mmol) のジオキサン (220 mL) 溶

50

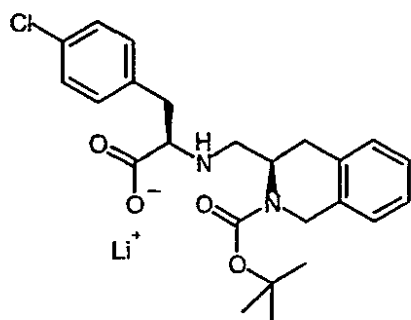
液に、リチウムヒドロキシド一水和物（1.67 g, 39.8 mmol）の水（110 mL）溶液を、徐々に、30℃未満の温度を維持するように加えた。混合物を16時間、攪拌し、次いで濃縮乾固させてリチウム塩を得た（11.2 g）。

E I S - M S 292 [M+1]。

【0242】

製造例 B C 3

【化161】



10

リチウム 2-[(2-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]-3-(4-クロロフェニル)-プロピオネート

20

A. 3-(メトキシ-*m*-エチルカルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1H

イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

THF（500 mL）中の Boc-D-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンカルボン酸（14.9 g, 53.7 mmol）に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド（5.24 g, 53.7 mmol）、EDC（11.3 g, 59.1 mmol）、HOBT（7.98 g, 59.1 mmol）および DIPEA（9.83 mL, 56.4 mmol）を加えた。混合物を16時間、窒素下で室温で攪拌し、次いで濃縮乾固させた。得られた残渣を EtOAc 中に採取し、1M HCl、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）させた。濃縮乾固後、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、1:1 EtOAc/ヘキサンで溶離）により精製してエステルを得た（12.3 g, 71%）。E I S - M S 321 [M+1]。

30

【0243】

B. 3-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

A部由来の物質（1.28 g, 4.00 mmol）の THF（30 mL）中の溶液（0℃）に、ゆっくりと 1.0M LAH（THF中、5.1 mL, 5.1 mmol）を加えた。反応混合物を 0℃でさらに 15分間攪拌した。混合物に、ゆっくりと 5%水性一水素硫酸（hydrogensulfate）カリウム（20 mL）を加え、混合物を Et₂O（2×）で抽出した。合わせた有機性部分を 1M塩酸、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）させ、濃縮乾固させて表題化合物を得た（0.78 g, 75%）。

40

E I S - M S 262 [M+1]。

【0244】

C. 3-{[2-(4-クロロフェニル)-1-メトキシカルボニル-エチルアミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-Cl-D-Ph Meチルエステル（6.27 g, 25.1 mmol）および酢酸ナトリウム（8.23 g, 100.0 mmol）の溶液（0℃）に加え、乾燥（850 mL MeOH）させ、Bから 50 mL MeOH（50 mL）中の物質（9.8 g, 37.6 mmol）を加えた。15分間、攪拌し、次いで、混合物を 15分間、攪拌し、シアノボ

50

ロヒドリドナトリウム (2.37 g, 37.6 mmol) を加えた。冷却浴を取り除き、反応系を室温で16時間、撹拌した。混合物を濃縮乾固させ、得られた残渣を水および1 M HCl 中に採取した。混合物を EtOAc で抽出し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮乾固させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、2:1 ヘキサン/EtOAc で溶離) により精製して表題化合物を得た (8.62 g, 75%)。EIS-MS 459 [M+1] D。

C 部由来の物質 (1.11 g, 2.42 mmol) のジオキサン (15 mL) 溶液 (12°C) に、水酸化リチウム (0.10 g, 2.42 mmol) の水 (7.5 mL) 溶液を加えた。混合物を16時間、撹拌し、次いで濃縮乾固させて表題化合物を得た (1.08 g, 100%)。

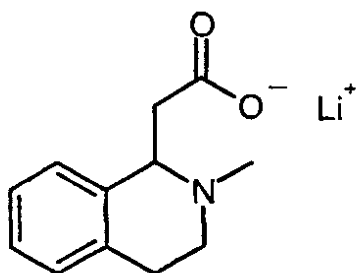
10

EIS-MS 445 [M+1]。

【0245】

製造例 C4

【化162】



20

A. (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-isoquinolin-1-イル) -酢酸メチルエステル

To 生成物を from 製造例 C3、B 部の生成物 (9.98 g, 32.7 mmol) に、ジオキサン中の冷却 4 M HCl (500 mL) を加えた。1 時間後、混合物を濃縮乾固させた。得られた残渣を EtOAc に溶解し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮乾固させてアミンを得た (6.9 g, 100%)。EIS-MS 206 [M+1]。

30

【0246】

(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) -酢酸メチルエステル

B. ジクロロエタン (175 mL) 中の A 部からの生成物 (6.71 g, 32.0 mmol) に、37% 水性ホルムアルデヒド (22.6 mL, 300 mmol) を加えた。10 分後、トリアセトキシボロヒドリド (31.2 g, 147.0 mmol) を、周囲温度を維持するように冷却を維持しながら、2~3 g に分けて加えた。添加の完了の際に、混合物を16時間、室温で撹拌した。次いで、DCM および水を加え、混合物を 5 N NaOH で pH 9~10 に調整した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮乾固させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM/メタノール中 2 N アンモニア、95:5 で溶離) により精製して表題化合物を得た (6.9 g, 96%)。EIS-MS 220 [M+1]。

40

【0247】

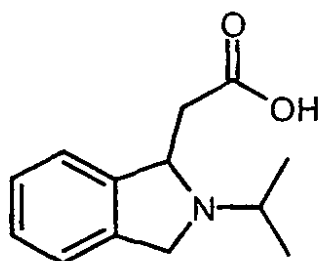
C. ジオキサン (120 mL) 中の B 部 (4.45 g, 18.9 mmol) に、水 (65 mL) 中の水酸化リチウム一水和物 (1.02 g, 22.7 mmol) を、徐々に加え、これにより温度を 30°C 未満に維持した。16 時間後、混合物を濃縮乾固させて表題化合物を得た (8.12 g)。EIS-MS 206 [M+1]。

【0248】

製造例 C5

【化163】

50



A. (2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-酢酸メチルエステル
DCM (50 mL) 中の製造例 C 1 由来の生成物 (11.75 g, 40.41 mmol) に、TFA (50 mL) を滴下した。2 時間後、溶液を濃縮乾固させ、得られた残渣を飽和水性重炭酸ナトリウム (200 mL) と EtOAc (300 mL) との間で分配した。有機性部分を分離し、水層を DCM (4×500 mL) で抽出した。合わせた DCM 抽出物を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮乾固させて表題化合物を得た (3.97 g, 51%)。 10

【0249】

B. (2-Isopropyl-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-酢酸メチルエステル
ジクロロエタン (46 mL) 中の A 部由来の生成物 (0.50 g, 2.61 mmol) に、アセトン (1.76 mL, 24.01 mmol) およびトリアセトキシボロヒドリドナトリウム (2.48 g, 11.74 mmol) を加えた。6 時間後、混合物を 1.0 N NaOH (100 mL) で希釈し、有機性部分を分離し、水層を DCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた DCM 抽出物を合わせ、乾燥 (MgSO₄) させ、濃縮乾固させて表題化合物を得た (0.60 g, 99%)。EIS-MS 235 [M+1]。 20

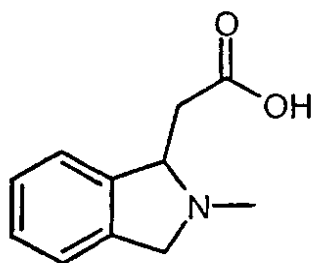
【0250】

C. MeOH (5.1 mL) 中の B 部由来の生成物 (0.53 g, 2.30 mmol) に、1.0 N NaOH (2.53 mL, 2.53 mmol) を加えた。2 日後、溶液を濃縮乾固させた。得られた残渣を 1.0 N HCl および水で希釈し、ついで、強カチオン交換樹脂にかけた。樹脂を水、THF/水 (1:1)、水で洗浄し、生成物を樹脂からピリジン/水 (1:9) で溶離した。溶離液を濃縮乾固させて表題化合物を得た (0.43 g, 85%)。EIS-MS 220 [M+1]。 30

【0251】

製造例 C 6

【化164】



40

(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-酢酸

A. (2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-酢酸メチルエステル

製造例 C 5 の工程 A に記載のように Boc カルボネートを除去した、ジクロロエタン (46 mL) 中の製造例 C 1 の生成物 (0.50 g, 2.61 mmol) に、37%ホルムアルデヒド水溶液 (1.80 mL, 24.01 mmol) およびトリアセトキシボロヒドリド (2.48 g, 11.74 mmol) を加えた。3 日後、混合物を 1.0 N NaOH 50

(100 mL) で希釈した。有機性部分を分離し、水層を DCM (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた DCM 抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮乾固させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 100% EtOAc で溶離) により精製してアルキル化イソインドールを得た (0.43 g, 79%) EIS-MS 206 [M+1]。

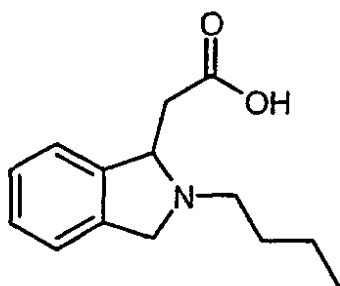
【0252】

B. MeOH (3.7 mL) 中の A 部由来の生成物 (0.34 g, 1.66 mmol) に、1.0 N NaOH (1.82 mL, 1.82 mmol) を加えた。2 日後、溶液を濃縮乾固させた。得られた残渣を 1.0 N HCl および水で希釈し、ついで、強カチオン交換樹脂にかけた。樹脂を水、THF/水 (1:1)、水で洗浄し、生成物を樹脂から溶離させた。溶離液を濃縮乾固させて表題化合物を得た (0.31 g, 98%)。EIS-MS 192 [M+1]。

【0253】

製造例 C 7

【化 165】



20

(2-ブチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-酢酸

A. (2-ブチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-酢酸メチルエステル

製造例 C 5 の工程 A に記載のように Boc カルボネートを除去した、ジクロロエタン (46 mL) 中の製造例 C 1 の生成物 (0.50 g, 2.61 mmol) に、ブチルアルデヒド (2.16 mL, 24.01 mmol) および トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (2.48 g, 11.74 mmol) を加えた。3 日後、混合物を 1.0 N NaOH (100 mL) で希釈した。有機性部分を分離し、水層を DCM (3 × 75 mL) で抽出した。合わせた DCM 層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮乾固させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 1:3, EtOAc/ヘキサンで溶離) により精製してアルキル化イソインドールを得た (0.51 g, 77%)。EIS-MS 249 [M+1]。

【0254】

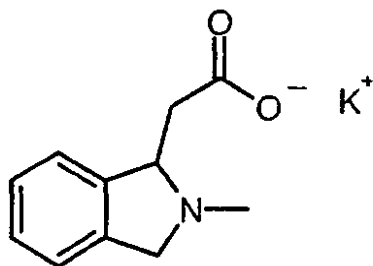
B. MeOH (4.2 mL) 中の A 部由来の生成物 (0.47 g, 1.89 mmol) に、1.0 N NaOH (2.08 mL, 2.08 mmol) を加えた。2 日後、溶液を濃縮乾固させた。残渣を 1.0 N HCl および水で希釈し、ついで強カチオン交換樹脂にかけた。樹脂を水、THF/水 (1:1)、水で洗浄し、生成物をピリジン/水 (1:9) を用いて樹脂から溶離させた。溶離液を濃縮乾固させて表題化合物を得た (0.28 g, 64%)。EIS-MS 234 [M+1]。

【0255】

製造例 C 8

【化 166】

40

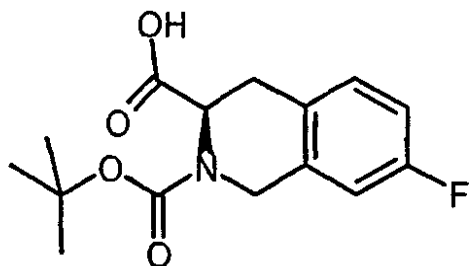


(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-酢酸カリウム THF (27 mL) 中の製造例 C 6、A 部 (2.65 g, 12.9 mmol) に、トリメチルシリレートカリウム (1.66 g, 12.9 mmol) を加え、反応系を2日間、攪拌した。濃縮乾固後、得られた粘性の固体をジエチルエーテルでトリチュレートし、ろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、室温で乾燥させて表題化合物を得た (2.73 g, 92%)。E I S - M S 192 [M+1]。

【0256】

製造例 C 9

【化167】



20

7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2,3-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル:

A. 2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオン酸

MeOH 中の N-Boc-4-フルオロ-D-Phe (2.37 g, 8.366 mmol) に、濃硫酸 (3 mL) を加えた。反応混合物を一晩、加熱還流し、濃縮乾固させて表題化合物を得た。E I S - M S 198 [M+1]。

30

【0257】

B. 2-エトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオン酸 A 部由来の物質 (1.65 g, 8.37 mmol) およびピリジン (1.35 mL, 17.4 mmol) の DCM 中の混合物 (0°C) に、ゆっくりとクロロギ酸エチル (0.85 mL, 8.87 mmol) を加えた。30分後、混合物を水と EtOAc との間で分配した。水層を EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) させ、濃縮乾固させて表題化合物を得た (2.17 g, 96%)。E I S - M S 270 [M+1]。

40

【0258】

C. 7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2,3-ジカルボン酸 2-エチルエステル

B 部由来の物質 (2.17 g, 8.06 mmol)、パラホルムアルデヒド (0.254 g, 8.46 mmol) および 3:1 氷酢酸/濃硫酸 (10 mL) の混合物を室温で 48 時間、攪拌した。次いで、混合物を水および EtOAc の間で分配した。有機性部分を分離し、水層を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥 (MgSO₄) させ、濃縮乾固させた。得られた残渣のフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、25% EtOAc/ヘキサンで溶離) により、表題化合物を得た (1.31 g, 58%)。E I S - M S 282 [M+1]。

50

【0259】

D. 7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 5N HCl (20 mL) 中の C 部由来の生成物 (1.31 g, 4.656 mmol) を 24 時間、加熱還流した。次いで、溶液を濃縮乾固させた。得られた白色の固体を Et₂O で洗浄して表題化合物を得た (0.87 g, 81%)。EIS-MS 196 [M+1]。

【0260】

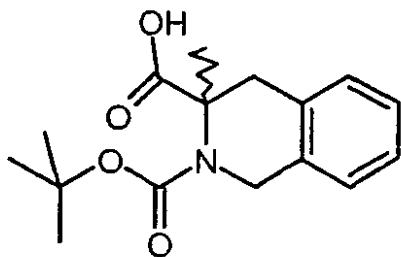
E. 1:1 ジオキサン/水 (20 mL) 中の D 部由来の生成物 (0.87 g, 3.75 mmol) に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.90 g, 4.13 mmol) および TEA (2.36 mL, 16.90 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで EtOAc で希釈した。有機部分を分離し、水層を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機性部分を乾燥 (MgSO₄) させ、濃縮乾固させて表題化合物を得た (0.64 g, 58%)。EIS-MS 294 [M+1]。

10

【0261】

製造例 C10

【化168】



20

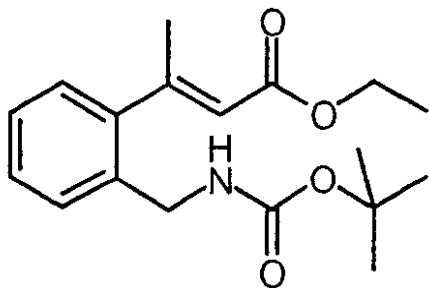
3-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-dicarboxylic acid 2-tert-butylester

製造例 C10 の化合物を、製造例 C9 に記載の手段と実質的に類似の手段に従うことにより α-メチル-D, L-Phenyl から製造し、表題化合物を得た (1.7 g)。EIS-MS 292 [M+1]。

【0262】

製造例 C11

【化169】



40

3-[2-(tert-butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-but-2-enoic acid (enoic acid) ethylester

N-Boc-2-bromobenzylamine (7.15 g, 25 mmol) をトリブチルアミン (12 mL) に溶解し、減圧下で脱気した。次いで、酢酸パラジウム (224 mg, 1 mmol) およびトリ-ortho-リルホスフィン (608 mg, 2 mmol) を加え、混合物を減圧下で脱気した。次いで、trans-エチルクロトネート (crotonate) (6.25 mL, 50 mmol) を加え、混合物を窒素で脱気した。チューブをシールし、混合物を 110℃ まで 48 時間、加熱した。溶液を室温まで冷却し、ジエチルエーテル (200 mL) で希釈し、セライトでろ過した。溶液を 1N HCl (2×50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮乾固させた。

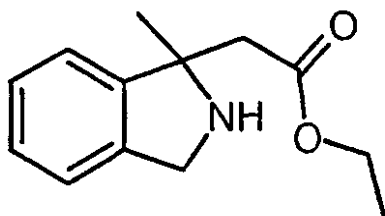
50

フラッシュクロマトグラフィー（９：１ ヘキサン／酢酸エチル）により、表題化合物を黄色油状物として得た（１．６ｇ，２０％）。¹H NMR ７．２２－７．３７（m，３H），７．０８（dd，J＝７．４，１．６Hz，１H），５．７５（d，J＝１．３Hz，１H），４．２９－４．３１（m，２H），４．２０（q，J＝７．１Hz，２H），２．４５（d，J＝１．３Hz，３H），１．４４（s，９H），１．３０（t，J＝７．１Hz，３H）。

【０２６３】

製造例Ｃ１２

【化１７０】



10

（１－メチル－２，３－ジヒドロ－１H－イソインドール－１－イル）－酢酸エチルエステル

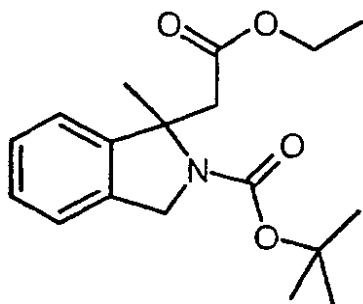
CH₂Cl₂ 中の製造例Ｃ１１（１．６ｇ，５mmol）に、TFA（１０mL）を加えた。混合物を１時間、室温で攪拌し、黄色油状物まで濃縮した。TEA（５mL）を加え、溶液を１５分間攪拌し、濃縮乾固させた。フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、MeOH／EtOAc 中５％ 2N NH₃ で溶離）による精製により、表題化合物を清澄な油状物として得た（１．０ｇ，９２％）。

20

【０２６４】

製造例Ｃ１３

【化１７１】



30

１－エトキシカルボニルメチル－１－メチル－１，３－ジヒドロイソインドール－２－カルボン酸 tert-ブチルエステル

（１－メチル－２，３－ジヒドロ－１H－イソインドール－１－イル）－酢酸エチルエステル（１．０ｇ，４．６mmol）およびジ-tert-ブチルジカーボネート（１．１ｇ，５．０６mmol）をDCM（１０mL）に窒素雰囲気下で溶解した。溶液を０℃まで冷却し、続いてTEA（０．７１mL，５．０６mmol）を滴下した。溶液を室温まで昇温させ、７２時間攪拌した。DCM（５０mL）を加え、溶液を飽和重炭酸ナトリウム（５mL）、H₂O（５mL）およびブライン（５mL）で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、清澄な油状物まで濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂）による精製により、表題化合物を清澄な油状物として得た（１．１８ｇ，８１％）。¹H NMR (CDCl₃) δ ７．１０－７．３０（m，４H），４．６５－４．７０（m，２H），３．８４－３．９２（m，２H），３．４２－３．４８（m，０．５H），２．６５－２．８０（m，１．５H），１．７５（s，１．６H），１．６８（s，

40

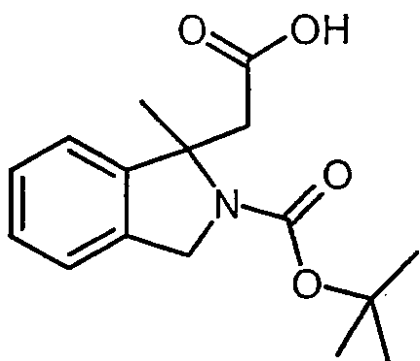
50

1. 4 H), 1. 5 5 (s, 5 H), 1. 4 8 (s, 4 H)。

【0 2 6 5】

製造例 C 1 4

【化 1 7 2】



10

1-カルボキシメチル-1-メチル-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

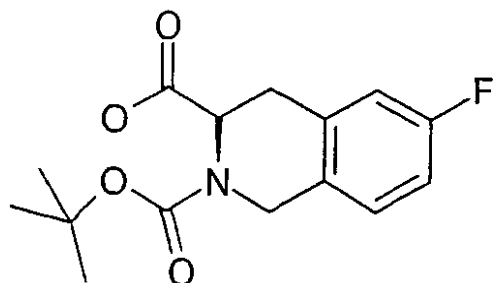
製造例 C 1 3 の化合物 (1. 1 4 g, 3. 5 6 mmol) をエタノール (1 0 mL) および H_2O (2 mL) に溶解し、0 °C まで冷却した。水酸化リチウム (4 7 0 mg, 1 1. 1 mmol) を加え、混合物を室温で 2 4 時間、攪拌した。水酸化リチウム (3 4 0 mg, 8 mmol) を加え、溶液を約 2 4 時間、攪拌した。1 N NaOH 溶液 (5 mL) を加え、溶液をヘキサン (1 0 mL) で洗浄した。水溶液を 1 N HCl で pH 1 まで酸性化した。溶液を EtOAc (3 × 2 0 mL) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、白色固体まで濃縮した。残渣をヘキサンから再結晶化して表題化合物を得た (8 5 0 mg, 8 2 %) ^1H NMR (CDCl₃) δ 7. 1 0–7. 3 0 (m, 4 H), 4. 6 0 (s, 2 H), 3. 6 5–3. 8 0 (m, 0. 6 H), 3. 3 0–3. 4 0 (m, 0. 4 H), 2. 7 0–2. 8 0 (m, 1 H), 1. 6 5–7 5 (m, 3 H), 1. 4 5–1. 6 0 (m, 9 H)。

20

【0 2 6 6】

製造例 C 1 5

【化 1 7 3】



30

40

6-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-dicarbonyl tert-ブチルエステル

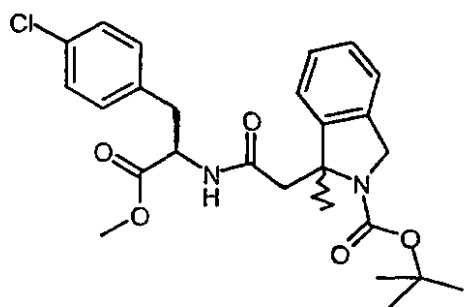
化合物 C 1 5 を、製造例 C 9 に記載の手段と同一の手段に従うことにより、N-Boc-3-フルオロ-D-Phe から製造した。

EI S-MS 2 9 4 [M+1]。

【0 2 6 7】

製造例 B C 4

【化 1 7 4】



10

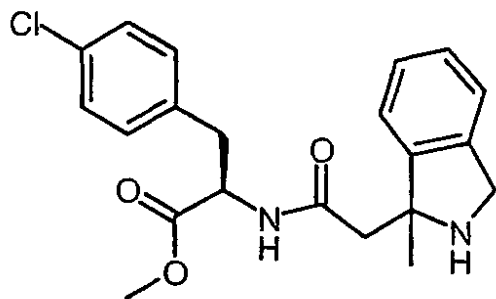
4-クロロ-D-フェニルアラニンメチルエステルヒドロクロリド (0.432 g, 1.73 mmol) に、製造例 C 13 の化合物 (0.504 g, 1.73 mmol)、EDC (0.330 g, 1.73 mmol) および HOBt (0.233 g, 1.73 mmol) を加えた。これを、続いてジクロロメタン (5 mL) および DIPEA (0.452 mL) を添加した。溶液を、3 時間、攪拌し、次いで EtOAc (50 mL) で希釈した。有機層を飽和 NaHCO₃ (50 mL)、水 (50 mL) で洗浄し、濃縮乾固させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/EtOAc で溶離、80 : 20) により精製して表題化合物を白色固体として得た (0.724 g, 86%)。EIS-MS 487.2 [M+1]。

20

【0268】

製造例 B C 5

【化175】



30

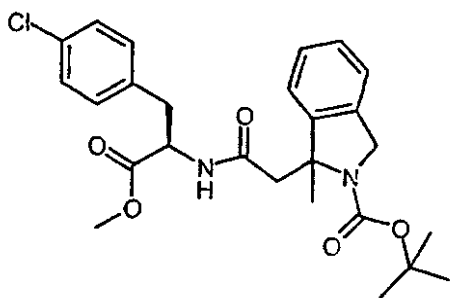
3-(4-クロロフェニル)-2-[2-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセチルアミノ]-プロピオン酸メチルエステル
DCM 製造例 B C 4 中の化合物 (3 mL) に、TFA (3 mL) を加え、混合物を 2 時間、静置した。濃縮乾固後、ジアステレオマーを逆層 HPLC [Waters Symmetry C18 カラム、H₂O (0.05% HCl) / CH₃CN, 90 : 10 ~ 60 : 40、続いて直線勾配で溶離] により分離した。最初に溶離した異性体を異性体 1 と分類し、2 番目のものを異性体 2 と分類した。両方の異性体について EIS-MS 387.1 [M+1]。

40

【0269】

製造例 B C 6

【化176】



10

1 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メトキシカルボニル - エチルカルバモイル] - メチル } - 1 - メチル - 1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、異性体 1

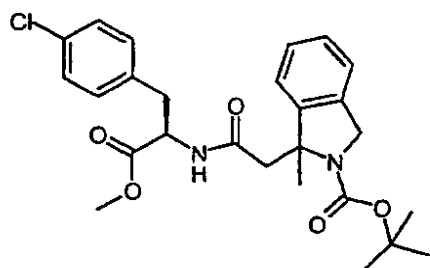
THF / H₂O 1 : 1 (4 mL) 中の製造例 BC 5 の化合物 (異性体 1 , 0 . 3 2 1 g , 0 . 8 3 1 mmol) に、K₂CO₃ (0 . 2 5 3 g , 1 . 8 3 mmol) および BOC₂O を加えた。混合物を 1 2 時間、攪拌し、次いで粗混合物を EtOAc (2 5 mL) で希釈し、有機層を H₂O で洗浄し、濃縮乾固させて表題化合物を得た (0 . 3 3 g , 8 1 %) 。 E I S - M S 4 8 7 . 1 [M + 1] 。

【 0 2 7 0 】

製造例 BC 7

20

【 化 1 7 7 】



30

1 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メトキシカルボニル - エチルカルバモイル] - メチル } - 1 - メチル - 1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、異性体 2

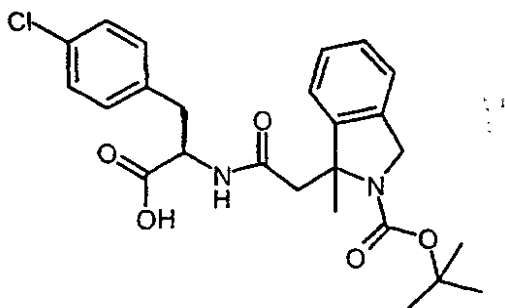
製造例 BC 7 の化合物を、製造例 BC 6 に記載の手段と実質的に同一の手段に従うことにより製造例 BC 5 の化合物から製造した (異性体 2) 。

【 0 2 7 1 】

製造例 BC 8

【 化 1 7 8 】

40



1 - { [1 - カルボキシ - 2 - (4 - クロロフェニル) - エチルカルバモイル] - メチル } - 1 - メチル - 1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

50

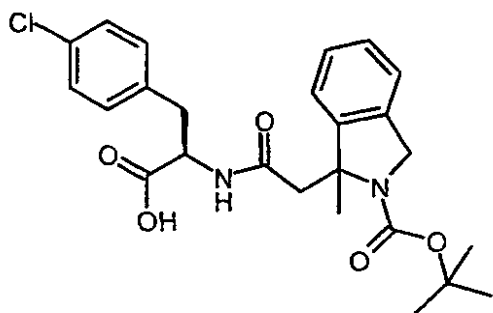
ルエステル、異性体 1

H₂O / THF 1 : 1 (10 mL) 中の製造例 BC6 由来の生成物 (異性体 1, 0.330 g, 0.679 mmol) に、LiOH (0.050 g, 2.01 mmol) を加えた。混合物を 5 時間、攪拌し、次いで H₂O (50 mL) で希釈し、25% KHSO₄ で pH 4 まで酸性化した。水性混合物を EtOAc (100 mL) で抽出し、濃縮乾固させて表題化合物を得た (0.335 g)。EIS-MS 473.2 [M+1]。

【0272】

製造例 BC9

【化179】



10

1- { [1-カルボキシ-2-(4-クロロフェニル)-エチルカルバモイル]-メチル } -1-メチル-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル、異性体 2

20

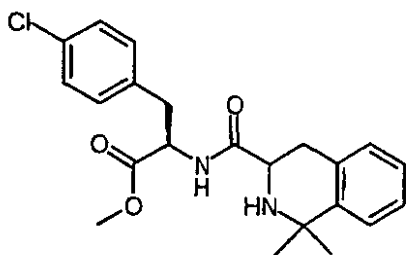
製造例 BC9 を、製造例 BC8 に記載の手段と実質的に類似の手段に従うことにより、製造例 BC7 (異性体 2) の化合物から製造した (収率、0.26 g, 95%)。

EIS-MS 473.3 [M+1]。

【0273】

製造例 BC10

【化180】



30

3-(4-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステル

40

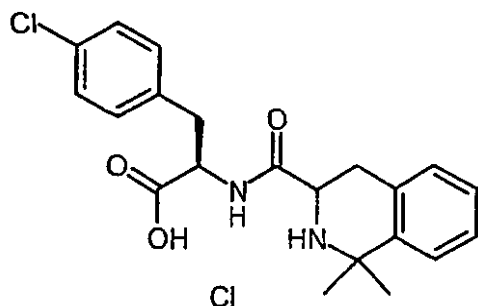
1,1-ジメチル TIC (240 mg, 1.17 mmol)、4-Cl-D-Phe メチルエステル (322 mg, 1.28 mmol)、HOBt (197 mg, 1.46 mmol) および DIPEA (0.81 mL, 4.46 mmol, 4.0 eq) の CH₂Cl₂ / DMF (1 : 1) 溶液に、EDC (280 mg, 1.46 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、飽和水性 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮乾固させた。フラッシュクロマトグラフィー (35 g SiO₂、直線勾配、40 mL / 分、10 ~ 50% EtOAc / ヘキサン、25 分、および 50% EtOAc / ヘキサン、7 分) によるジアステレオマーの精製および分離により、表題化合物を得た。

【0274】

製造例 BC11

50

【化 1 8 1】



10

3-(4-クロロフェニル)-2-[(1,1-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸

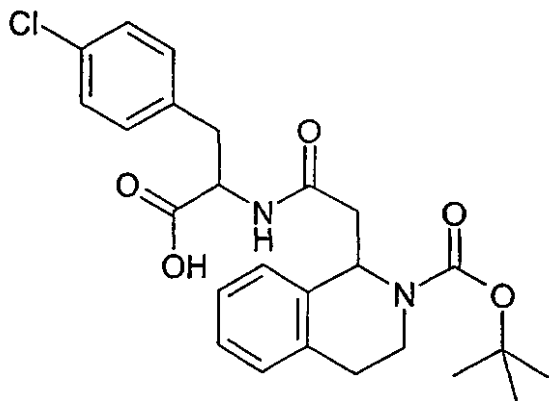
THF/H₂O (50 mL) の 1:1 混合物中の製造例 BC10 (5.95 g, 14.8 mmol) に、水酸化リチウム水素化物 (0.75 g, 17.87 mmol) を加えた。反応系を室温で 18 時間、攪拌した。次いで、混合物を濃縮乾固させた。得られた残渣を水 (50 mL) に溶解し、1N HCl (25 mL) で酸性にし、Et₂O (100 mL) で洗浄した。水層を減圧下で乾固させて表題化合物を得た (6.18 g, 98%)。EIS-MS 387 [M+1]。

20

【0275】

製造例 BC12

【化 1 8 2】



30

1-{[1-カルボキシ-2-(4-クロロフェニル)-エチルカルバモイル]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル、異性体 1

A. D-4-クロロフェニルアラニンメチルエステルヒドロクロリド (883 mg, 3.53 mmol)、製造例 C3 (異性体 1) (1.0 g, 3.36 mmol)、HOBt (568 mg, 4.2 mmol) および DIPEA (2.92 mL, 16.8 mmol) の CH₂Cl₂ (35 mL) 溶液に、EDC (805 mg, 4.2 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 48 時間、攪拌した。反応混合物を混合物、CH₂Cl₂-水 (1:1) に注ぎ、有機相を水 (2×) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、ろ過し、濃縮乾固させた。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc-ヘキサン (3:7)) による最終的な精製により、所望の化合物を白色固体として得た (1.38 g)。MS m/z 485.2 (M⁺-1)。

40

B. 上記で形成したエステル (1.38 g, 2.83 mmol) の THF (15 mL) 溶液に、LiOH·H₂O (14.15 mL, 14.15 mmol) の 1M 水溶液を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応系を 0℃まで冷却し、1M HCl の際に pH を約 1 に調節した。水層を EtOAc で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、エバポレート

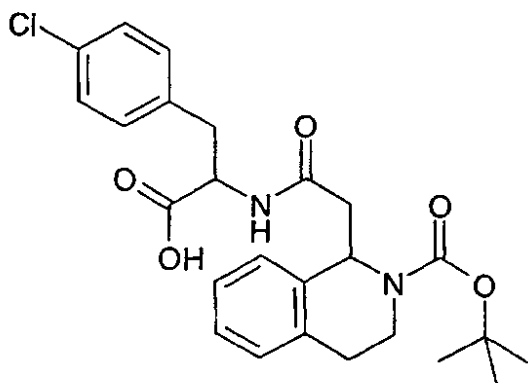
50

させて表題化合物を白色固体として得た (1.32 g)。MS m/z 471.2 ($M^+ - 1$)。

【0276】

製造例 BC13

【化183】



10

1- { [1-carboxy-2-(4-chlorophenyl)-ethylcarbamoyl]-methyl } -3,4-dihydro-1H-isquinolin-2-carboxylic acid tert-butyl ester, isomer 2

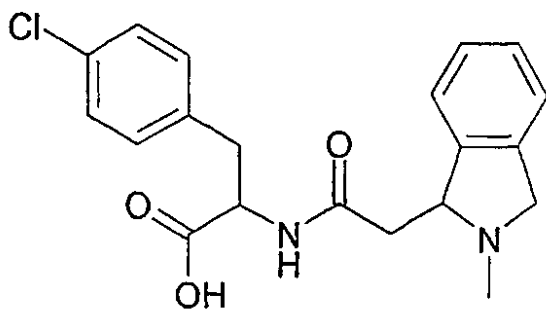
20

製造例 BC13 の化合物を、製造例 BC12 に記載の手段と実質的に類似する以下の手段により製造例 C3 (異性体 2) から製造した。MS m/z 471.2 ($M^+ - 1$)。

【0277】

製造例 BC14

【化184】



30

3-(4-chlorophenyl)-2-[2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetylaminopropionic acid

A. D-4-chlorophenylalanine methyl ester hydrochloride (1.37 g, 5.49 mmol)、製造例 C6 (1.2 g, 5.23 mmol)、HOBt (883 mg, 6.54 mmol) および DIPEA (4.55 mL, 26.2 mmol) の CH_2Cl_2 (35 mL) 溶液に、EDC (1.25 g, 6.54 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 48 時間、攪拌した。反応混合物を、混合物 CH_2Cl_2 -水 (1:1) に注ぎ、有機相を水 (2×) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、濃縮乾固させた。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc、次いで、EtOAc/MeOH/AcOH 95:5:5) による最終的な精製により、所望の化合物を固体として得た (1.71 g)。MS m/z 387.1 (M^{++1})。

40

【0278】

B. 上記で形成したエステル (1.71 g, 4.4 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、LiOH·H₂O (22.1 mL, 22.1 mmol) の 1 M 水溶液を加え、混合物を室温で 1 時間、攪拌した。反応系を 0 °C まで冷却し、1 M HCl の添加の際に pH

50

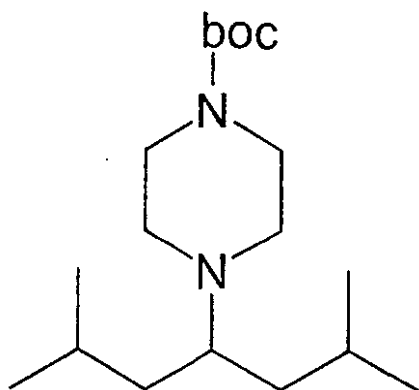
を約 1 に調節した。水層を E t O A c で抽出し、乾燥 (N a₂ S O₄) させ、エバポレートさせて表題化合物を固体として得た (1. 6 g) 。 M S m / z 373. 2 (M⁺ + 1) 。

【 0 2 7 9 】

化合物 3 0 0 0 の製造

手段 A A A

【化 1 8 5】



10

【 0 2 8 0 】

化合物 3 0 0 0

化合物 3 0 2 5 (4. 0 0 g , 1 4. 2 3 m m o l) の T H F (1 0 0 m L) 溶液に、E t₂O 中 2 M イソブチルマグネシウムブロミド (2 1. 3 4 m L , 4 2. 6 9 m m o l) を加え、1 2 時間、攪拌した。次いで、混合物を水 (2 0 0 m L) に注ぎ、E t o A c (2 0 0 m L) で抽出した。有機層を分離し、濃縮乾固させた。表題化合物を精製することなくきれいに回収した。収率：3. 7 1 g , 8 4 % , E S M S (M + 1) 3 1 3. 3 。

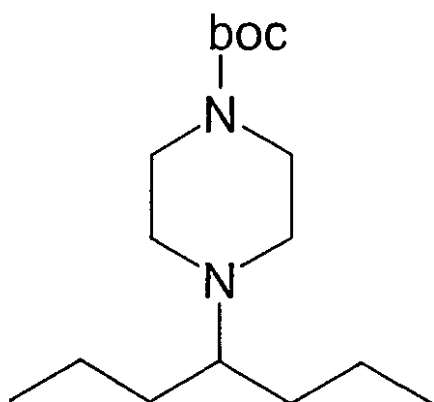
20

【 0 2 8 1 】

化合物 3 0 0 1 の製造例

手段 B B B

【化 1 8 6】



30

40

【 0 2 8 2 】

化合物 3 0 0 1

4-ヘプタナール (h e p t a n a l) (5. 0 0 g , 4 3. 8 6 m m o l) および B o c-ピペラジン (8. 1 6 g , 4 3. 8 6 m m o l) の M e O H (3 5 m L) 溶液に、酢酸 (2. 6 3 g , 4 3. 8 6 m m o l) 、続いて N a C N B H₃ (2. 7 6 g , 4 3. 8 6 m m o l) を加えた。混合物を 1 2 時間攪拌し、濃縮して粘性の油状物を得た。粗物質を水 (3 0 0 m L) で希釈し、E t o A c (2 0 0 m L) で抽出した。有機層を分離し、

50

濃縮乾固させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60 メッシュ）（ヘキサン／EtOAc（80／20）で溶離）により精製した。収率 5.1 g, 41%, ES MS (m+1) 285.3。

【0283】

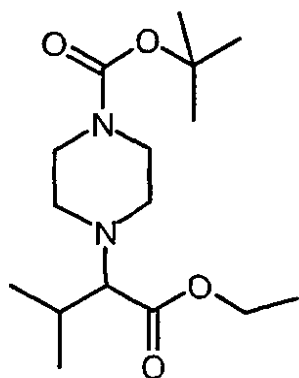
特定の A ドメイン片の製造手段を、以下に記載する。

【0284】

化合物 3002 の製造

手段 CCC

【化187】



10

【0285】

化合物 3002

α-ブromoエチルバレエート（22.66 g, 108.37 mmol）に、N-Boc-ピペラジン（20.15 g, 108.37）、Et₃N（15.2 mL, 108.37 mmol）、THF（100 mL）を加え、混合物を16時間、加熱還流した。室温まで冷却後、混合物をEtOAc（5倍）で希釈し、有機層を飽和NaHCO₃、H₂Oで洗浄し、および濃縮乾固させた。粗物質をTFA（25 mL）中に採取し、30分間攪拌し、次いで、濃縮乾固させた。得られた残渣をH₂O中に採取し、EtOAcで洗浄し、次いで、水層を5N NaOHで塩基性にし、所望のアミンをEtOAcで抽出した。有機層を濃縮乾固させ、得られた残渣をTHF／H₂O（1：1, 50 mL）中に採取し、Boc₂O（7.25 g, 33.2 mmol）およびK₂CO₃（4.59 g, 33.2 mmol）を加え、混合物を2時間、攪拌した。EtOAcで希釈（10倍）後、有機層をH₂Oで洗浄し、濃縮乾固させた。所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン中10% EtOAcで溶離）により精製した。収率：25.4 g, 75%。イオンズプレーMS：315.3 [M+H]。

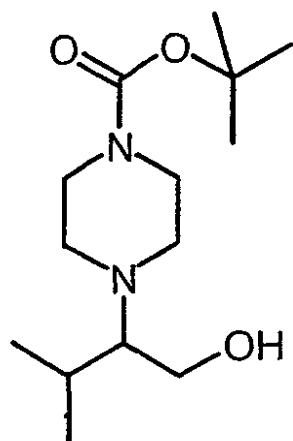
30

化合物 3003 の製造例

【0286】

手段 DDD

【化188】



10

化合物 3003

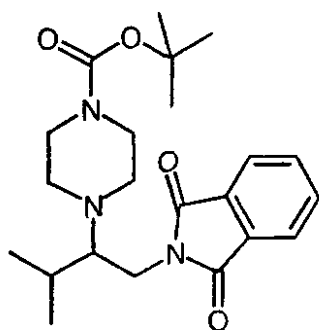
THF (25 mL) 中の化合物 3002 (2.26 g, 7.18 mmol) に、0℃で LAH (0.571 g, 15.0 mmol) を分割して加えた。添加の完了の際に、混合物を1時間攪拌し、次いで連続的に、H₂O (0.57 mL)、15% NaOH (0.57 mL) および H₂O (1.7 mL) を用いてクエンチした。得られたアルミニウム塩を室温で1時間攪拌し、次いでろ過により取り除いた。ろ液を濃縮乾固させた。収率、1.65 g, 85%。イオンスペクトル MS: 273.1 [M+H]。 20

【0287】

化合物 3004 の製造例

手段 E E E

【化189】



30

化合物 3004

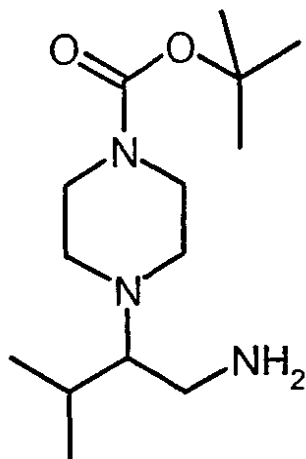
THF (10 mL) 中の化合物 3003 (1.63 g, 5.98 mmol) (0℃) に、PPh₃ (1.72 g, 6.58 mmol) を加え、フタルイミド (1.15 g, 6.58 mmol) および混合物を10分間攪拌し、次いで、ジエチルアゾジカルボキシレート (1.04 mL, 6.58 mmol) を加えた。攪拌を1時間続け、次いで、混合物を EtOAc で10倍に希釈し、有機物を H₂O、ブラインで洗浄し、濃縮乾固させた。所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中20% EtOAc で溶離) により精製した。収率 2.16 g、90%。イオンスペクトル MS: 402.2 [M+H]。 40

【0288】

化合物 3005 の製造例

手段 F F F

【化190】



10

化合物 3005

EtOH (20 mL) 中の化合物 3004 (2.15 g, 5.35 mmol) に、ヒドラジン (1.7 mL, 53.5 mmol) を加え、混合物を 60 °C で 30 分間、加熱した。室温まで冷却した後、懸濁液を濃縮乾固させ、得られた残渣を EtOAc と 1 N NaOH との間で分配した。有機物を濃縮乾固させてた。収率: 1.36 g, 94%。イオンズプレーMS: 272.2 [M+H]。

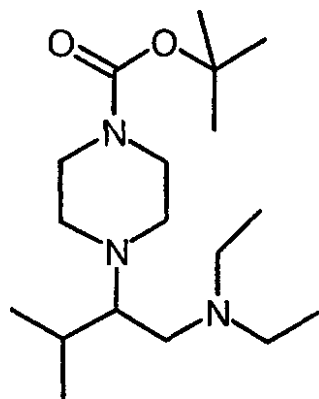
20

【0289】

化合物 3006 の製造例

手段 GGG

【化191】



30

化合物 3006

DMF (15 mL) 中の化合物 3005 に、K₂CO₃ (3.43 g, 24.85 mmol) およびプロモエタン (0.93 mL, 12.43 mmol) を添加した。混合物室温で 48 時間攪拌し、次いで EtOH で 10 倍に希釈した。有機物を H₂O で希釈し、濃縮乾固させた。所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 90:5:5, EtOAc-Et₃N-MeOH で溶出) により精製した。収率: 1.23 g, 76%。イオンズプレーMS: 328.2 [M+H]。

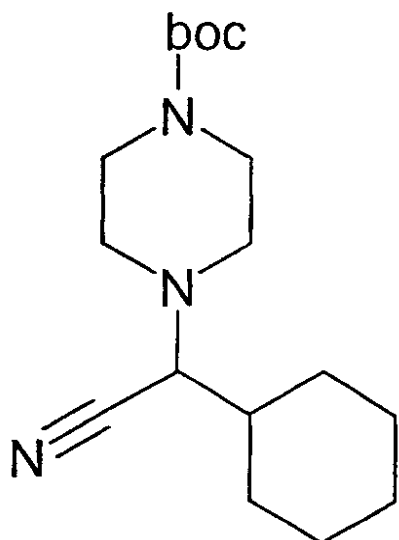
40

【0290】

化合物 3007 の製造例

手段 HHH

【化192】



10

化合物 3007

KCN (1.61 g, 24.8 mmol) の H_2O (15 mL) 溶液に、N-Boc-ピペラジン (4.6 g, 24.6 mmol) を加え、混合物を $0^\circ C$ まで冷却した。次いで、1 M 水性 HCl (23.9 mL, 23.9 mmol) を加え、続いてシクロヘキサンカルボキシアルデヒド (2.0 mL, 16.5 mmol) および混合物を 20 時間攪拌した。
Et₂O を注ぎ、水相を Et₂O で抽出し、乾燥 (MgSO₄) させ、エバポレートさせた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc 4:1 → 3:1) により精製して 3007 を得た (4.2 g)。

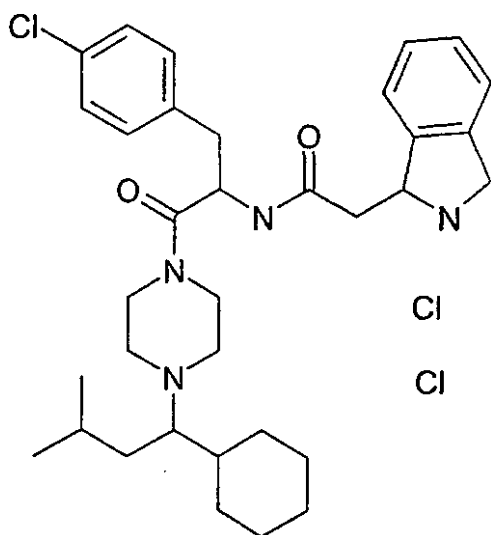
20

【0291】

化合物 3200 の製造例

手段 III

【化193】



30

40

化合物 3200

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - ブチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミド 2 塩酸塩

CH₂Cl₂ (10 mL) および DMF (2.5 mL) 中の 3102 (2 塩酸塩) (332 mg, 1.21 mmol)、BC2 (638 mg, 1.39 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (206 mg, 1.51 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフ

50

ルオロホスフェート (574 mg, 1.51 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (2.1 mL, 12.1 mmol) を、23℃で16時間攪拌し、CH₂Cl₂で希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、エバポレートさせた。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc 4:1) により精製してカップリングした生成物を生じさせた。塩化メチレン/TFA (1:1, 20 mL) 中、Boc基を室温で2時間、攪拌することにより取り除いた。溶媒を取り除き、残渣をSCXカートリッジ (MeOH→MeOH中2M NH₃) で精製した。得られた油状物をEtOAc中0.1M HClに溶解し、10分間攪拌した。溶媒の最終的なエバポレーションにより、所望の生成物3200を得た。MS m/z 580 (M⁺ + 1)。

【0292】

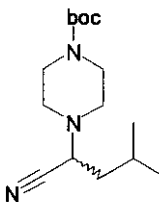
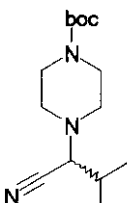
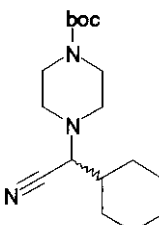
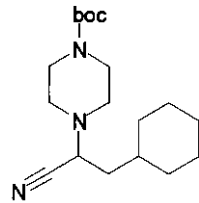
10

以下の化合物は、実質的に手段CまたはHHHに類似する手段を用いて (適切な場合)、モノ保護ピペラジンおよび適切なケトンまたはアルデヒドから製造した。

【0293】

【表18】

表XXX

化合物番号	構造式	類似する手順	MS ES (m+1)
3025		C	282. 2
3026		C	268. 2
3007		HHH	
3028		C	

20

30

40

【0294】

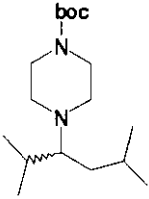
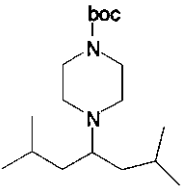
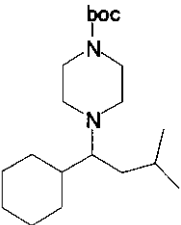
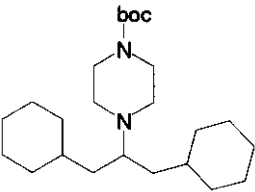
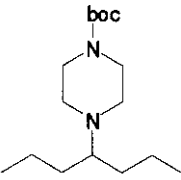
50

以下の化合物は、適切な手段（表を参照のこと）および実質的に A A A、B B B または G G G に類似する手段（適切な場合）から製造した。

【 0 2 9 5 】

【 表 1 9 - 1 】

表 X X X I

化合物番号	構造式	類似する手順	MS ES (m+1)	起源
3 0 5 0		A A A	2 9 9	3 0 2 6
3 0 5 1		A A A	3 1 3. 3	3 0 2 5
3 0 5 2		A A A	3 3 9	3 0 0 7
3 0 5 3		A A A	3 9 3	3 0 2 8
3 0 0 1		B B B	2 8 5. 3	

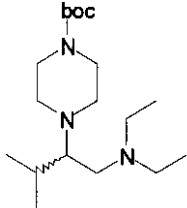
【 表 1 9 - 2 】

10

20

30

40

化合物番号	構造式	類似する手順	MS ES (m+1)	起源
3006		GGG	328.2	3005

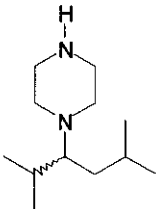
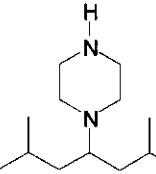
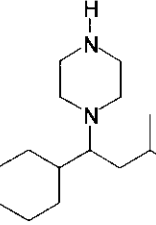
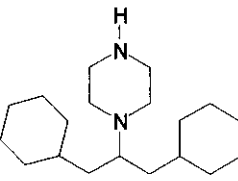
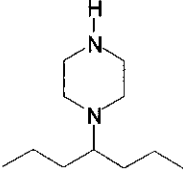
【0296】

化合物3100～3106は、実質的にXに類似する手段により置換Boc-保護ピペラジンから製造した。

【0297】

【表20-1】

表 X X X I I

化合物 番号	構造式	類似 する 手順	ES MS ($m+1$)	起源 化合物
3 1 0 0		X	1 9 9 . 2	3 0 5 0
3 1 0 1		X	2 1 3 . 3	3 0 5 1
3 1 0 2		X	2 3 9	3 0 5 2
3 1 0 3		X	2 9 3	3 0 5 3
3 1 0 5		X	1 8 5 . 2	3 0 0 1

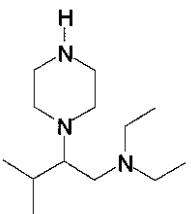
10

20

30

40

【表 2 0 - 2】

化合物 番号	構造式	類似 する 手順	ES MS (m+1)	起源 化合物
3106		X	228.1	3006

10

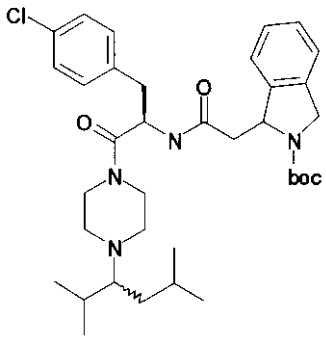
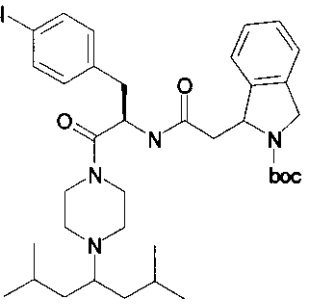
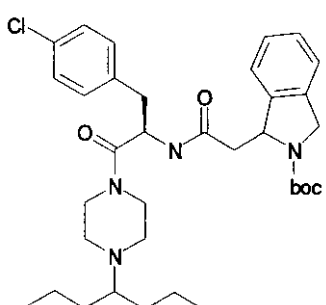
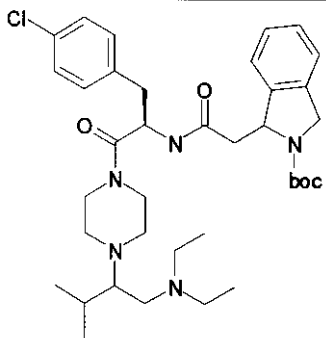
【0298】

化合物3000、3001、3105および3006は、適切に置換したピペラジンから、実質的にZに類似する手段から製造した。

【0299】

【表21】

表XXXIII

化合物番号	構造式	類似する 手順	ES M S (m+ 1)	起源	用いた B-C ドメイ ン
3150		Z	639.4	3100	BC2
3151		Z	653.4	3101	BC2
3152		Z	625.3	3105	BC2
3153		Z	668.3	3006	BC2

10

20

30

40

【0300】

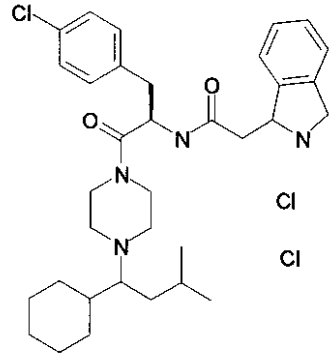
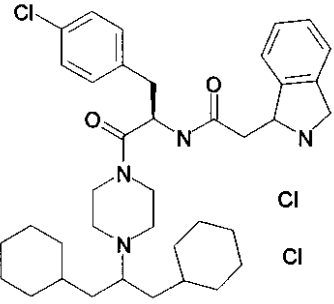
化合物3000および3202は、適切に置換したピペラジンから、実質的に手段IIIに類似する手段を用いて製造した。

【0301】

【表22】

50

表XXXXIV

化合物番号	構造式	類似する手順	ES MS (m+1)	起源	用いたB-Cドメイン
3200		III	580	3102	BC2
3202		III	633	3103	BC2

10

20

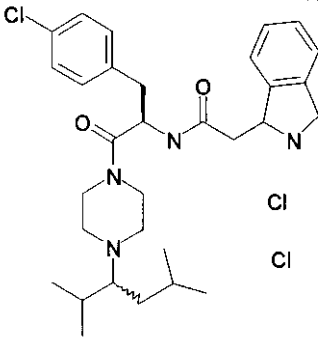
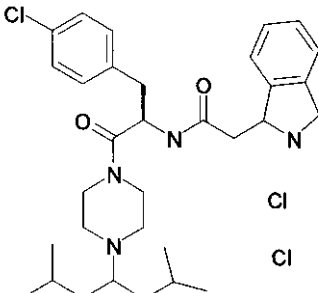
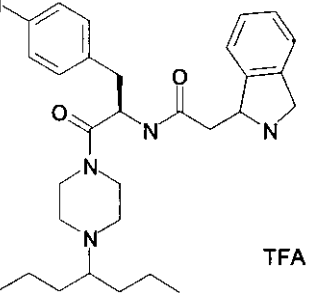
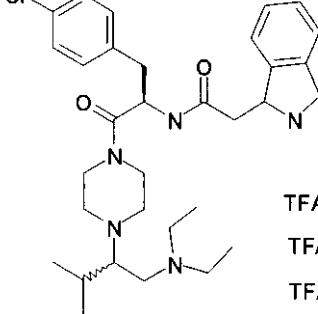
化合物3250～3253は、実質的にAAに類似する手段によりBoc-保護前駆体から製造した。

【0302】

【表23】

30

表XXXV

化合物番号	構造式	類似する 手順	ES MS (m+1)	起源
3250		AA	539.3	3150
3251		AA	553.2	3151
3252		AA	525.3	3152
3253		AA	568.3	3153

10

20

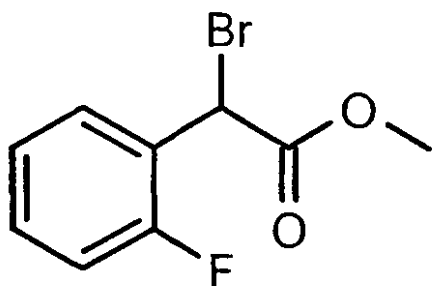
30

40

【0303】

製造例G1

【化194】



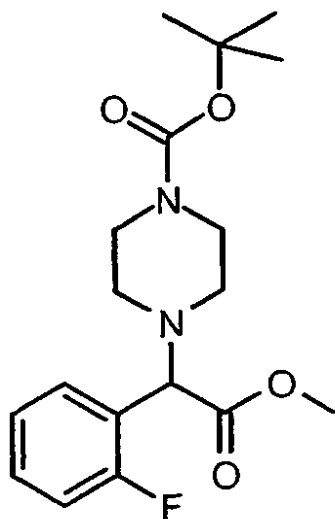
CCl₄ (30 mL) 中 2-フルオロフェニル酢酸エステル (5.3 g, 31.5 mmol) に、N-ブロモスクシンイミド (6.17 g, 34.6 mmol) および触媒量の 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリルを加えた。混合物を12時間加熱還流し、次いで、室温まで冷却させた。得られた析出物をろ過により除去し、ろ液を濃縮乾固した。所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中10% EtOAc で溶出) により精製した。 10

収率：7.52 g, 97%。EIS-MS 248.1 [M+1]。

【0304】

製造例 G 2

【化195】



20

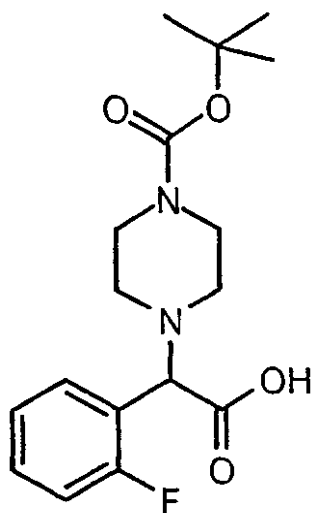
30

DCM (60 mL) 中の製造例 G 1 の化合物 (7.52 g, 30.4 mmol) に TEA (8.5 mL, 60.8 mmol) および N-Boc ピペラジン (5.67 g, 30.4 mmol) を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。濃縮乾固した後、得られた残渣を EtOAc (100 mL) 中に採取し、有機物を H₂O、ブラインで洗浄し、濃縮乾固させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中10% EtOAc で溶出) で濃縮した。収率：10.2 g, 95%。EIS-MS 353.2 [M+1]。 40

【0305】

製造例 G 3

【化196】



10

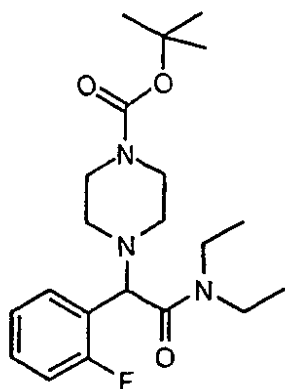
EtOH (20 mL) および H₂O (2 mL) 中製造例 G 2 の化合物 (1.57 g, 4.45 mmol) に、NaOH (4.45 g, 113.3 mmol) を加えた。混合物を室温で 6 時間攪拌し、濃縮乾固させた。得られた酸生の塩を H₂O 中に採取し、Et₂O で洗浄し、水層を、5 N HCl を注意深く添加することによりわずかに酸性にした (pH 4-5)。所望の酸を EtOAc で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、濃縮乾固した。 20

20

【0306】

製造例 G 4

【化197】



30

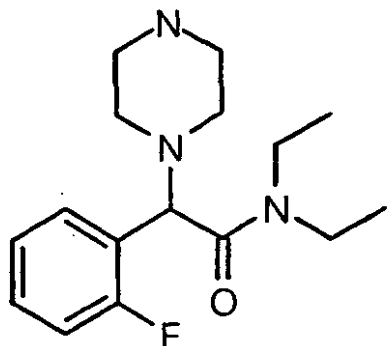
DMF (10 mL) 中の製造例 G 3 の化合物 (1.11 g, 3.28 mmol) に、ジエチルシアノホスフェート (0.55 mL, 3.6 mmol)、ジエチルアミン (0.40 mL, 3.94 mmol) および TEA (0.55 mL, 3.94 mmol) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、EtOAc (100 mL) で希釈した。有機層を飽和 NaHCO₃、H₂O、ブラインで洗浄し、濃縮乾固させた。収率：1.25 g, 97%。E 40

40

【0307】

製造例 G 5

【化198】



10

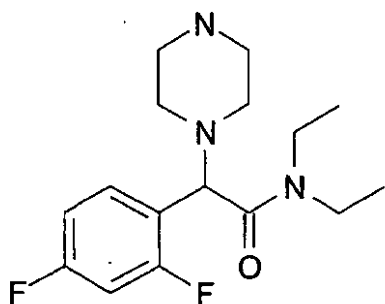
CH₂Cl₂ (5 mL) 中の製造例 4 の化合物 (0.698 g, 1.77 mmol) に TFA (5 mL) を加え、混合物を室温で 45 分間攪拌した。濃縮乾固した後、得られた残渣を 1 N NaOH に採取し、所望の「遊離」アミンを EtOAc (50 mL) で抽出した。有機抽出物を濃縮乾固させた。収率：508 mg, 98%。EIS-MS 294.2 [M+1]。

【0308】

製造例 G 6

【化199】

20

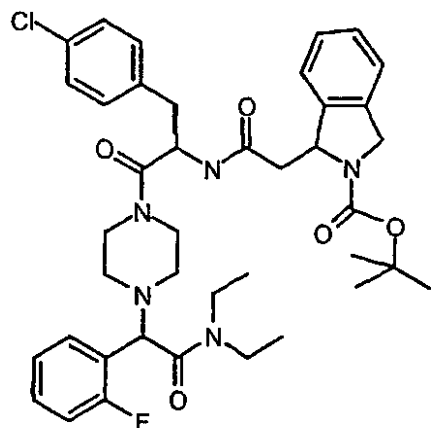


製造例 1～5 に実質的に記載されている手段に従うことにより、製造例 G 6 の化合物を 2, 4-ジフルオロフェニル酢酸エステルから製造した。EIS-MS 312.2 [M+1]。

【0309】

実施例 G 1

【化200】



40

DCM (10 mL) 中の製造例 G 5 の化合物 (0.344 g, 1.17 mmol) に、製造例 BC 2 の化合物 (異性体 2, 0.538 g, 1.17 mmol)、DIPEA (1 m 50

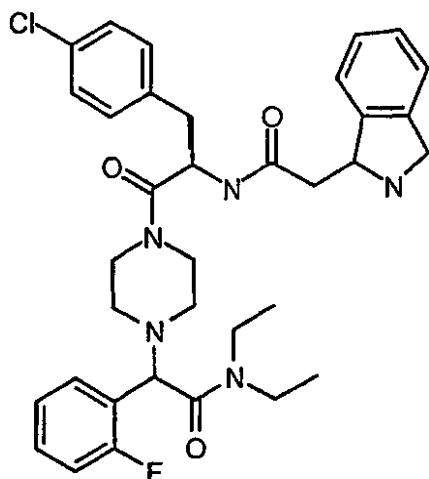
L, 5.87 mmol) および HATU (0.446 g, 1.17 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮乾固させた。得られた残渣を EtOAc (50 mL) に採取し、有機層を飽和 NaHCO₃、H₂O ブラインで洗浄し、濃縮乾固させた。所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, EtOAc で溶離) により精製した。収率: 0.654 g, 74%。EIS-MS 734.1 [M+1]。

【0310】

実施例

実施例 G 2

【化201】



10

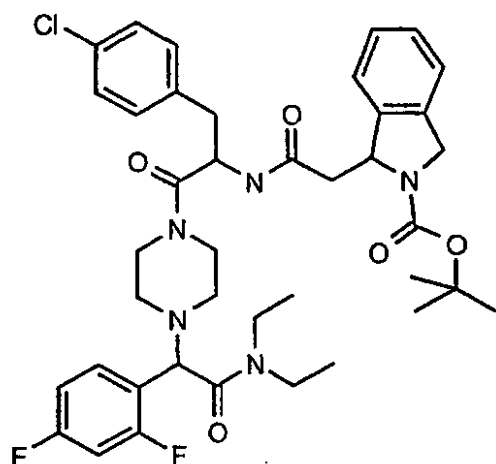
20

DCM (10 mL) 中の実施例 G 1 の化合物 (0.654 g, 0.891 mmol) に、TFA (5 mL) を加え、混合物を室温で 45 分間攪拌した。濃縮乾固した後、得られた残渣を Et₂O で粉末化し、得られた固体をろ過により回収し、乾燥させた。収率: 0.540 g, 85%。EIS-MS 634.3 [M+1]。

【0311】

実施例 G 3

【化202】



30

40

DCM (10 mL) 中の製造例 G 6 の化合物 (0.298 g, 0.958 mmol) に、製造例 BC 2 の化合物 BC 2 (異性体 2, 0.439 g, 0.958 mmol)、DIP EA (0.83 mL, 4.79 mmol) および HATU (0.364 g, 0.958 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮乾固させた。得られた残渣を EtOAc (50 mL) に採取し、有機層を飽和 NaHCO₃、H₂O、ブラインで洗浄し、濃縮乾固させた。所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, EtO

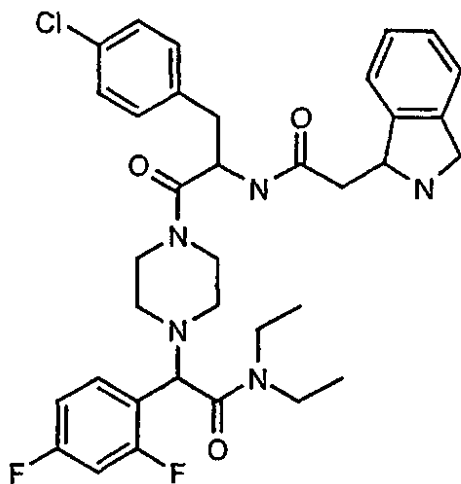
50

A c で溶離) により精製した。収率: 0.637 g, 89%。E I S - M S 752.2 [M+1]。

【0312】

実施例 G 4

【化203】



10

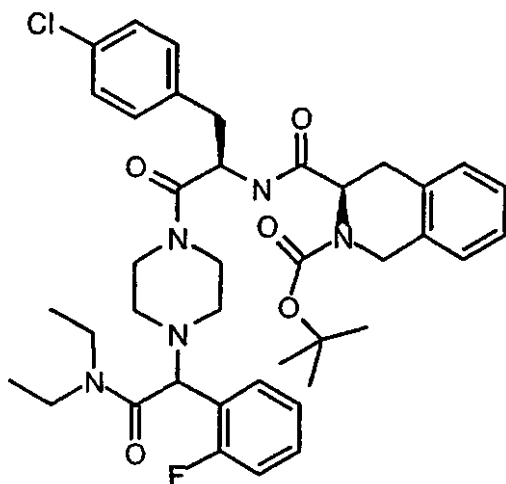
DCM (10 mL) 中の実施例 G 3 の化合物 (0.635 g, 0.845 mmol) に、TFA (5 mL) を加え、混合物を室温で45分間攪拌した。濃縮乾固させた後、得られた残渣を Et₂O で粉末化し、得られた固体をろ過により回収し、乾燥させた。収率: 669 mg, 90%。MS (ES) 652.2 [M+1]。

20

【0313】

実施例 G 5

【化204】



30

DCM (4 mL) および DMF (1 mL) 中の製造例 G 5 の化合物 (0.047 g, 0.16 mmol) に、製造例 BC1 (0.08 g, 0.176 mmol)、DIPEA (0.14 mL, 0.80 mmol) および HATU (0.061 g, 0.16 mmol) を加えた。混合物を室温で攪拌し、次いで濃縮乾固させた。得られた残渣を EtOAc (50 mL) に採取し、有機層を飽和 NaHCO₃、H₂O、ブラインで洗浄し、濃縮乾固させた。所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン中20% EtOAc で溶離) により精製した。収率: 0.100 g, 85%。MS (ES) NA [M+1]。

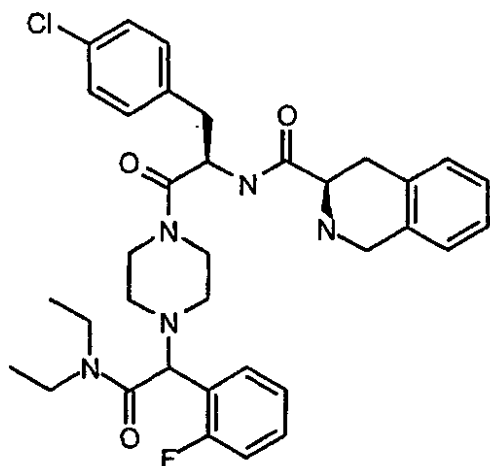
40

【0314】

実施例 G 6

50

【化 2 0 5】



10

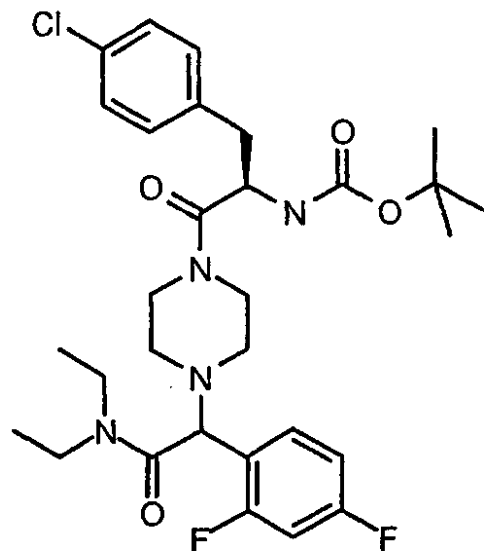
DCM (10 mL) 中の実施例 5 の化合物 (0.10 g, 0.136 mmol) に TFA (5 mL) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。濃縮乾固後、得られた残渣を Et₂O で粉末化し、得られた固体をろ過により回収し、乾燥させた。収率: 65 mg, 55%。EIS-MS NA [M+1]。

【0315】

20

製造例 G7

【化 2 0 6】



30

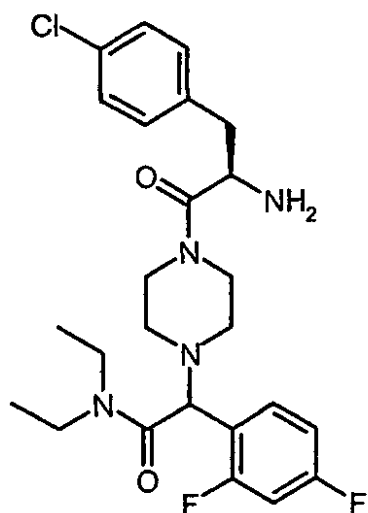
製造例 G6 の化合物 (0.30 g, 1.09 mmol) に N-Boc-4-Cl-D-Phe (0.325 g, 1.09 mmol)、EDC (0.209 g, 1.09 mmol)、HOBT (0.171 g, 1.09 mmol) および DCM (10 mL) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで EtOAc (50 mL) で濃縮した。有機層を飽和 NaHCO₃、H₂O、ブラインで洗浄し、濃縮乾固させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中 25% EtOAc で溶出) により精製した。収率: 308 mg, 48%。EIS-MS 593.2 [M+1]。

40

【0316】

製造例 G8

【化 2 0 7】



10

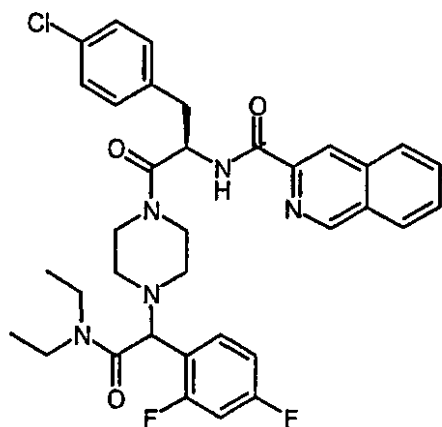
DCM (5 mL) 中の製造例 G 7 の化合物 (0.698 g, 1.77 mmol) に、TFA (5 mL) を加え、混合物を室温で 45 分間攪拌した。濃縮乾固後、得られた残渣を 1 N NaOH に採取し、所望の「遊離」アミンを EtOAc (50 mL) 中に抽出した。有機抽出物を濃縮乾固させた。収率：508 mg, 98%。EIS-MS 294.2 [M+1]。

20

【0317】

実施例 G 7

【化208】



30

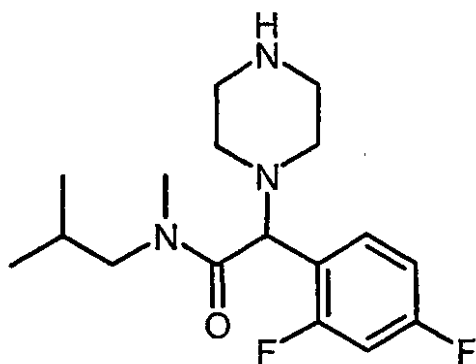
製造例 G 8 の化合物 (0.196 g, 0.398 mmol) に、イソキノリン 3-カルボン酸 (0.076 g, 0.398 mmol)、EDC (0.077 g, 0.398 mmol)、HOBT (0.062 g, 0.398 mmol) および DCM (10 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで EtOAc (50 mL) で希釈した。有機層を飽和 NaHCO₃、H₂O、ブラインで洗浄し、濃縮乾固させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, EtOAc 中 5% MeOH で溶出) により精製した。収率：253 mg, 98%。EIS-MS 648.3 [M+1]。

40

【0318】

製造例 G 9

【化209】



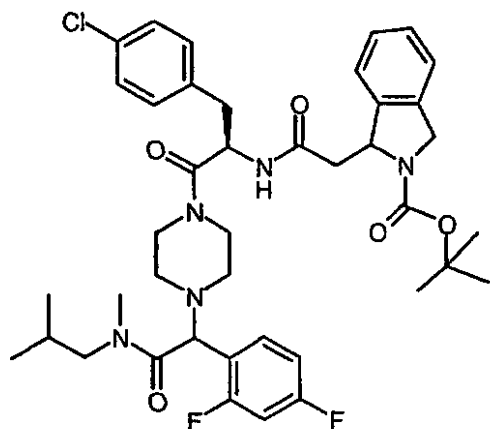
10

製造例 G 9 の化合物を、製造例 G 1 ～ G 5 に記載の手段と実質的に類似の手段に従って、2, 4-ジフルオロフェニル酢酸エステルから製造した。E I S - M S 3 2 6 . 2 [M + 1] 。

【0 3 1 9】

実施例 G 8

【化 2 1 0】



20

30

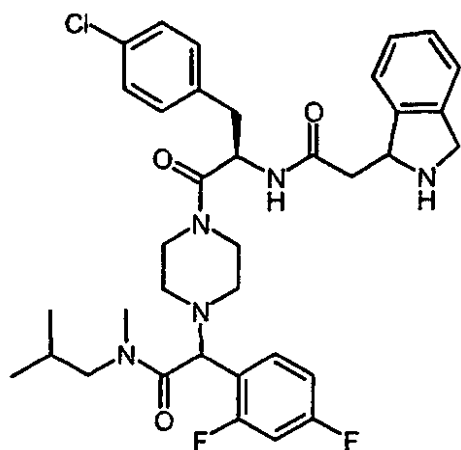
D C M (4 m L) / D M F (1 m L) 中の製造例 G 9 の化合物 (0 . 2 5 2 g , 0 . 7 7 5 m m o l) に、製造例 B C 2 の化合物 (異性体 2 , 0 . 3 5 5 g , 0 . 7 7 5 m m o l) 、 D I P E A (1 . 3 5 m L , 7 . 7 5 m m o l) および H A T U (0 . 2 9 5 g , 0 . 7 7 5 m m o l) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮乾固させた。得られた残渣を E t O A c (5 0 m L) に採取し、有機物を飽和 N a H C O ₃ 、 H ₂ O 、 ブラインで洗浄し、濃縮乾固させた。所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ , 1 0 0 % E t O A c ~ 9 0 : 5 : 5 で溶離 , E t O A c - E t ₃ N - M e O H) により精製した。収率 : 0 . 4 3 8 g , 7 4 % 。 E I S - M S 7 6 6 . 3 [M + 1] 。

【0 3 2 0】

実施例 G 9

【化 2 1 1】

40



10

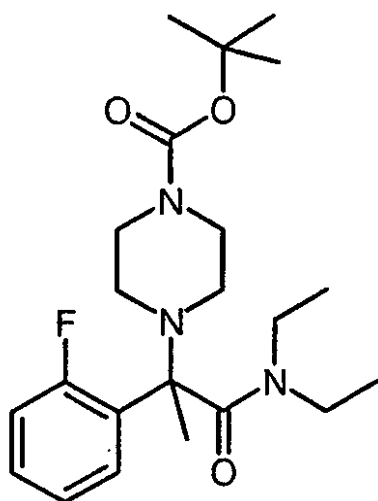
DCM (10 mL) 中の実施例 G 8 の化合物 (0.438 g, 0.572 mmol) に TFA (5 mL) を加え、混合物を室温で 45 分間攪拌した。濃縮乾固後、得られた残渣を Et₂O で粉末化し、得られた固体をろ過により回収し、乾燥させた。収率：388 mg, 96%。EIS-MS 666.3 [M+1]。

【0321】

製造例 G 10

20

【化212】



30

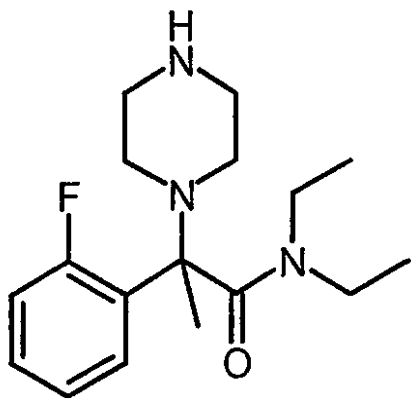
THF (15 mL) 中の製造例 G 4 の化合物 (0.407 g, 1.03 mmol) に、-78℃で、リチウムジイソプロピルアミド (2 M, 1.3 mL, 2.58 mmol) を、温度が-70℃を超えないように加えた。添加の完了の際に、混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いでヨードメタン (0.13 mL, 2.06 mmol、これを塩基アルミナのショートカラムに通した) を加えた。混合物を30分かけて室温まで昇温させ、次いで EtOAc (100 mL) で希釈した。有機層を飽和 NaHCO₃、H₂O、ブラインで洗浄し、濃縮乾固させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン中 30% EtOAc で溶離) により精製した。収率：220 mg, 52%。EIS-MS 408.3 [M+1]。

40

【0322】

製造例 G 11

【化213】



10

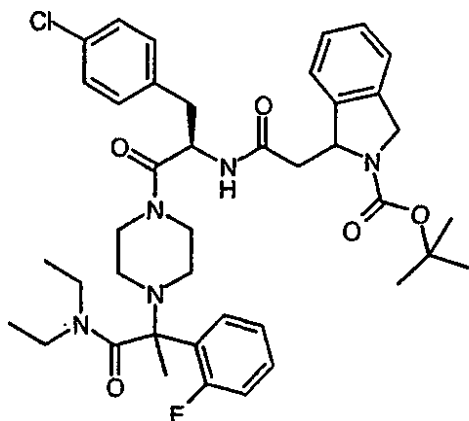
DCM (10 mL) 中の製造例 G 10 の化合物 (0.220 g, 0.539 mmol) に TFA (5 mL) を加え、混合物を室温で 45 分間攪拌した。濃縮乾固後、得られた残渣を 1 N NaOH に採取し、所望の「遊離」アミンを EtOAc (50 mL) で抽出した。有機抽出物を濃縮乾固させた。収率: 137 mg, 83%。EIS-MS 308.2 [M+1]。

【0323】

実施例 G 10

【化214】

20



30

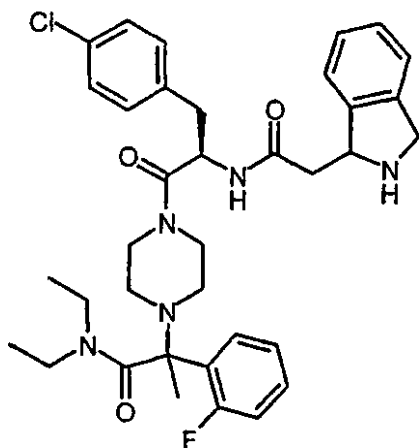
DCM (10 mL) 中の製造例 G 11 の化合物 (0.136 g, 0.442 mmol) に、製造例 BC 2 (異性体 2, 0.203 g, 0.442 mmol)、DIPEA (0.38 mL, 2.21 mmol) および HATU (0.168 g, 0.442 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮乾固させた。得られた残渣を EtOAc (50 mL) に採取し、有機層を飽和 NaHCO₃、H₂O、ブラインで乾燥させ、濃縮乾固させた。所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、100% EtOAc で溶離) により精製した。収率: 0.310 g, 94%。EIS-MS 748.3 [M+1]。

40

【0324】

実施例 G 11

【化215】



10

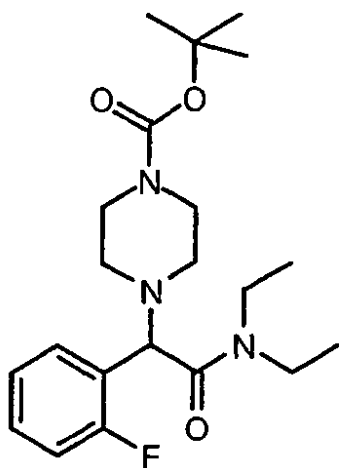
DCM (10 mL) 中の実施例 G 10 の化合物 (0.308 g, 0.411 mmol) に、TFA (5 mL) を加え、混合物を室温で 45 分間攪拌した。濃縮乾固後、得られた残渣を Et₂O で粉末化し、得られた固体をろ過により回収し、乾燥させた。収率：324 mg, 90%。EIS-MS 648.3 [M+1]。

【0325】

製造例 G 12

20

【化216】



30

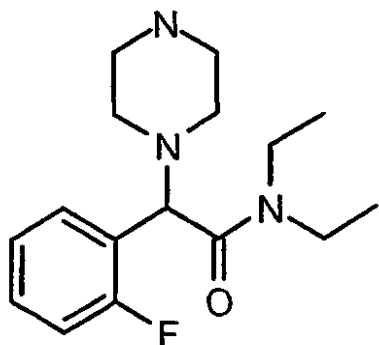
製造例 G 4 のエナンチオマー (5.25 g) を、Chiralpak AD (4.6 × 250 mm) カラムを用いてキラルクロマトグラフィー (7% IPA、93% ヘプタン、0.2% DMEA 含有、1 mL/分で溶出) により分離した。最初に溶離する異性体を異性体 1 と分類し (2.49 g)、第 2 に溶離する異性体を異性体 2 と分類する (2.34 g)。

40

【0326】

製造例 G 13

【化217】



10

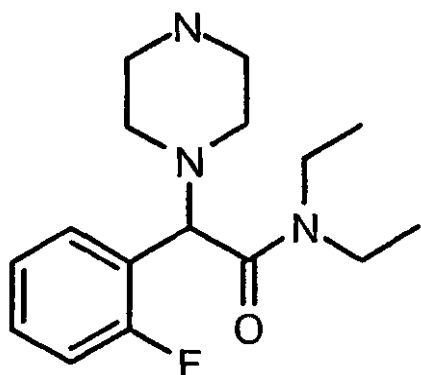
DCM (20 mL) 中の製造例 G 1 2 の化合物の異性体 1 (2.49 g, 6.33 mmol) に、TFA (10 mL) を加え、混合物を室温で 45 分間攪拌した。濃縮乾固後、得られた残渣を NaOH に採取し、所望の「遊離」アミンを EtOAc (50 mL) で抽出した。有機抽出物を濃縮乾固させた。収率：1.55 g, 83%。EIS-MS 294.2 [M+1]。

【0327】

製造例 G 1 4

【化 2 1 8】

20



30

DCM (20 mL) 中の製造例 G 1 2 の化合物の異性体 2 (2.34 g, 5.95 mmol) に、TFA (10 mL) を加え、混合物を室温で 45 分間攪拌した。濃縮乾固後、得られた残渣を 1N NaOH に採取し、所望の「遊離」アミンを EtOAc (50 mL) で抽出した。有機抽出物を濃縮乾固させた。収率：1.66 g, 95%。EIS-MS 294.2 [M+1]。

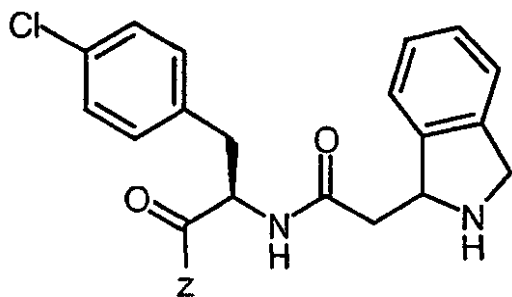
【0328】

実施例 G 1 2 ~ G 1 3

実施例 G 1 2 ~ G 1 3 の化合物を、実施例 G 1 0 ~ G 1 1 に実質的に類似する手段に従って、適切な A ドメインおよび製造例 B C 2 の化合物 (異性体 2) から製造した。

40

【化 2 1 9】



10

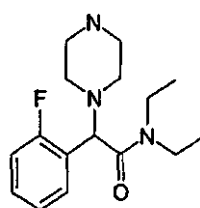
【表 2 4】

実施例

Z

MS (ES) [M+H]⁺

G12

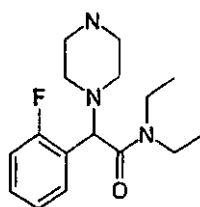


異性体 1

634.3

20

G13



異性体 2

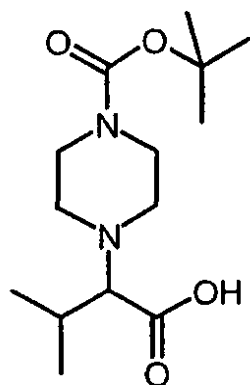
634.3

30

【0 3 2 9】

製造例 G 1 5

【化 2 2 0】



40

エステル（製造は、製造例 G 2 に記載）（4.68 g, 14.88 mmol）に、EtOH（25 mL）、H₂O（5 mL）および NaOH（2.97 g, 74.4 mmol）を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、さらに 20 当量の NaOH を加えた。混合物を 24 時間以上攪拌し、濃縮乾固させた。得られた残渣を H₂O に採取し、EtOAc で洗浄し、5 N HCl（pH 5-6）を用いて水層をわずかに酸性にした。所望の酸を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、濃縮乾固させた。収率：1.6 g,

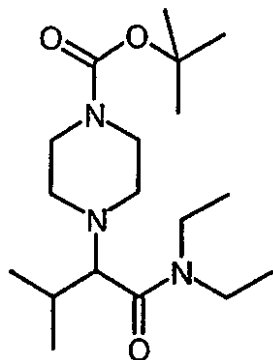
50

38%。E I S - M S 287.2 [M+1]。

【0330】

製造例 G 1 6

【化221】



10

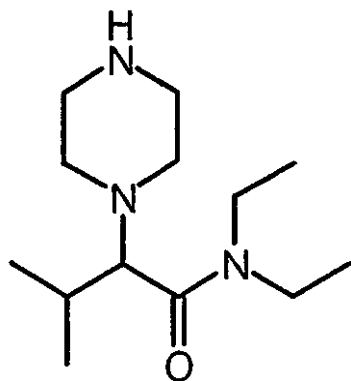
DMF (10 mL) 中の製造例 G 1 5 の化合物 (1.59 g, 5.55 mmol) に、ジエチルシアノホスホネート (0.84 mL, 5.55 mmol)、ジエチルアミン (0.69 mL, 6.66 mmol) および TEA (0.93 mL, 6.66 mmol) を加え、混合物を室温で 12 時間攪拌した。EtOAc で希釈 (10 倍) した後、有機層を 1 N NaOH、H₂O、ブラインで洗浄し、濃縮乾固させた。所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中 30% EtOAc) により精製した。収率：1.51 g, 80%。E I S - M S 342.3 [M+1]。

20

【0331】

製造例 G 1 7

【化222】



30

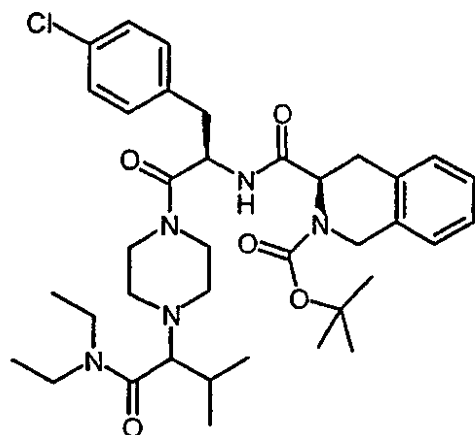
DCM (10 mL) 中の製造例 G 1 6 の化合物 (0.55 g, 1.61 mmol) に TFA (5 mL) を加え、混合物を室温で 45 分間攪拌した。濃縮乾固後、得られた残渣を 1 N NaOH に採取し、所望のアミンを EtOAc に抽出し、有機層を H₂O、ブラインで洗浄し、濃縮乾固させた。収率：定量分析 (quantitative)。E I S - M S 242.2 [M+1]。

40

【0332】

実施例 G 1 4

【化223】



10

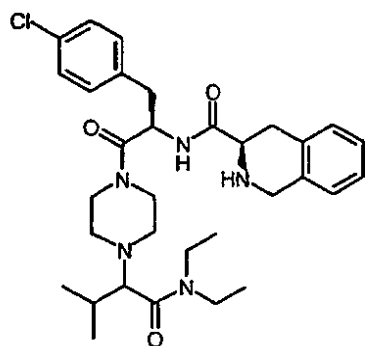
上記の表題化合物を、実施例 G 5 に記載の手段と実質的に類似の手段に従うことにより、製造例 G 1 7 の化合物 (0.281 g, 1.16 mmol) および製造例 B C 1 の化合物から製造した。収率: 670 mg, 85%。E I S - M S 683.4 [M+1]。

【0333】

実施例 G 1 5

【化224】

20



30

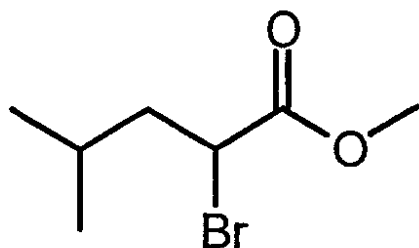
DCM (10 mL) 中の実施例 G 1 4 の化合物 (0.665 g, 0.97 mmol) に、TFA (5 mL) を加え、混合物を室温で45分間攪拌した。濃縮乾固後、得られた残渣を逆相HPLC (Waters Symmetry C18カラム、H₂O/CH₃CN 中0.05% HCL 90:10~60:40、続いて、直線勾配で溶離) により精製した。収率: 540 mg, 85%。E I S - M S 582.3 [M+1]。

【0334】

製造例 G 1 8

【化225】

40



LiHMDS (THF 中 1.0 M、24 mL、24 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、78℃でTHF (10 mL) 中のメチル-4-メチルバレエート (2.5 g, 19.2 mmol) を加えた。混合物を-78℃で30分間攪拌し、次いで、カニューレ針によ

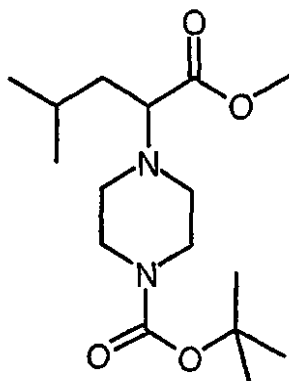
50

り-78℃でTHF（20 mL）中の臭素（1.18 mL, 23.04 mmol）溶液に移し、得られた混合物を室温まで昇温させる（30分間）。pH7緩衝液（20 mL）でクエンチした後、有機相を飽和メタ重硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、濃縮乾固させた。粗物質を、さらに精製することなく採取した。

【0335】

製造例G19

【化226】



10

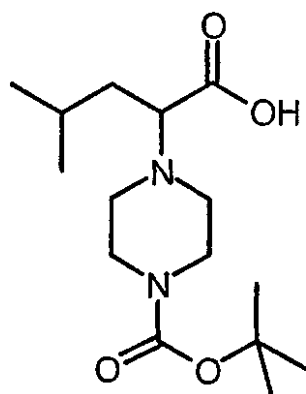
製造例G18の化合物（19.2 mmol）に、N-Boc-ピペラジン（3.57 g, 19.2 mmol）、 K_2CO_3 （5.3 g, 38.4 mmol）および CH_3CN （20 mL）を加え、混合物を4時間、加熱還流した。室温まで冷却後、混合物をEtOAcで10倍に希釈し、有機層を H_2O で洗浄し、濃縮乾固した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 、ヘキサン中15% EtOAcで溶離）により精製した。収率：1.41 g, 23%。EIS-MS 315.2 [M+1]。

20

【0336】

製造例G20

【化227】



30

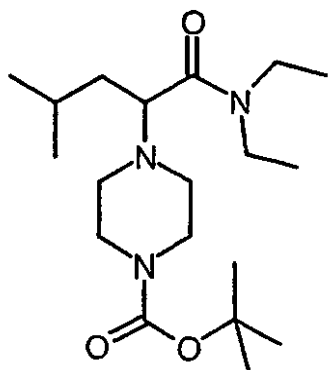
EtOH/ H_2O （10：1, 11 mL）中の製造例G19の化合物（1.41 g, 4.49 mmol）にNaOH（1.79 g, 44.9 mmol）を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。濃縮乾固後、得られた残渣を H_2O に採取し、 Et_2O で洗浄し、次いで水層を5N HClでわずかに酸性にした（pH4～6）。所望の酸をEtOAcで抽出し、有機層を濃縮乾固させた。収率：1.05 g, 78%。EIS-MS 301.2 [M+1]。

40

【0337】

製造例G21

【化228】



10

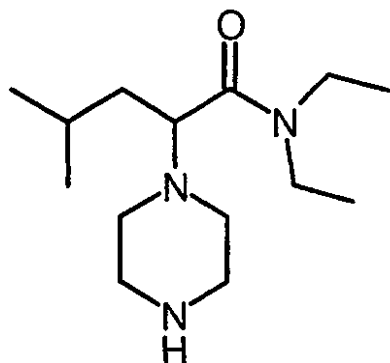
DMF (10 mL) 中の製造例 G 2 0 の化合物 (1.03 g, 3.42 mmol) に、ジエチルシアノホスホネート (0.57 mL, 3.77 mmol)、ジエチルアミン (0.42 mL, 4.11 mmol) および TEA (0.57 mL, 4.11 mmol) を加え、混合物を室温で 24 時間攪拌した。EtOAc (10 倍) で希釈後、有機層を 1 N NaOH、H₂O、ブラインで洗浄し、濃縮乾固させた。所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、1:1 EtOAc/ヘキサンで溶離) により精製した。収率: 0.9 g, 74%。EIS-MS 356.3 [M+1]。

20

【0338】

製造例 G 2 2

【化229】



30

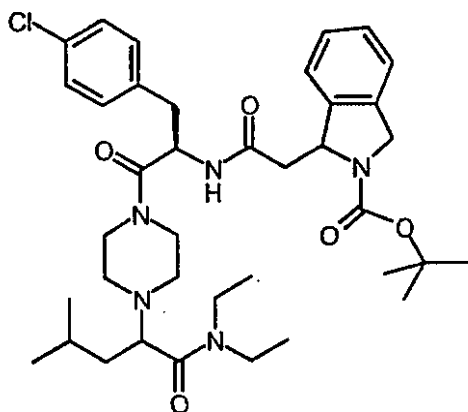
DCM (10 mL) 中の製造例 G 2 1 の化合物 (0.9 g, 2.53 mmol) に TFA (5 mL) を加え、混合物を室温で 45 分間攪拌した。濃縮乾固後、得られた残渣を 1 N NaOH 中に採取し、所望のアミンを EtOAc で抽出し、有機層を H₂O、ブラインで洗浄し、濃縮乾固させた。収率: 485 mg, 75%。ESI-MS 256.2 [M+1]。

【0339】

実施例 G 1 6

【化230】

40



10

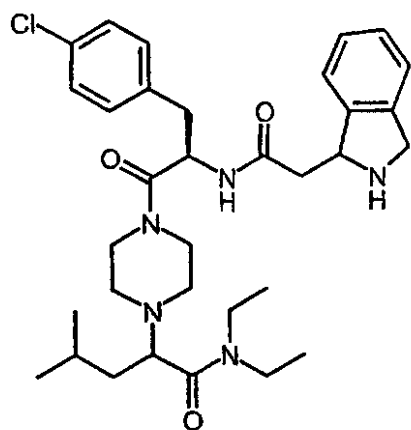
実施例 G 1 6 の化合物を、製造例 G 1 4 に記載の手段と実質的に類似する手段に従って、製造例 G 2 2 の化合物 (0.193 g, 0.755 mmol) および製造例 B C 2 (異性体 2, 0.346 g, 0.755 mmol) から製造した。収率: 420 mg, 80%。E I S - M S 696.3 [M+1]。

【0340】

実施例 G 1 7

【化231】

20



30

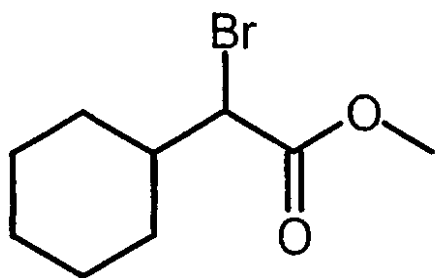
D C M (10 mL) 中の実施例 G 1 6 の化合物 (0.420 g, 0.603 mmol) に T F A (5 mL) を加え、混合物を室温で 45 分間攪拌した。濃縮乾固後、得られた残渣を逆相 H P L (W a t e r s S y m m e t r y C 1 8 カラム、H₂O 中 0.05% H C L / C H₃ C N, 90:10~60:40、続いて直線勾配) により精製した。収率: 362 mg, 90%。E I S - M S 596.3 [M+1]。

【0341】

製造例 G 2 3

【化232】

40



10

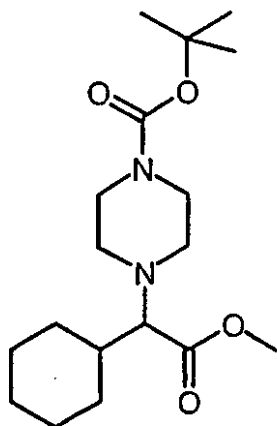
シクロヘキシル酢酸 (25.0 g, 175.8 mmol) および SOCl_2 (51.3 mL, 703.2 mmol) の CCl_4 (25 mL) 中の混合物を、65℃で30分間加熱した。次いで、NBS (37.5 g, 211.0 mmol) の CCl_4 (100 mL) 中の懸濁液を加え、HBr (48%) (15滴) を加えた。反応系を85℃で2時間加熱し、次いで室温まで冷却した。混合物を注意深く冷MeOH (400 mL) に注ぎ、15分間攪拌した。揮発性物質を減圧下でエバポレートし、残渣をEtOAcに採取した。得られた溶液を H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮乾固させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン-EtOAcで溶離、30:1) により精製して α -ブロモエステル (95%) を淡黄色油状物として得た。EIS-MS 235.1 [$\text{M}^+ + 1$]。

20

【0342】

製造例G24

【化233】



30

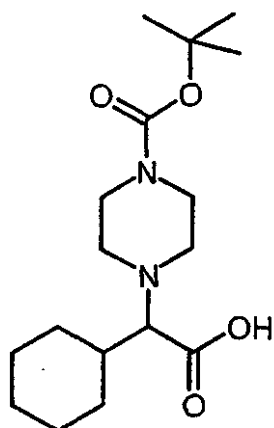
無水 CH_3CN (500 mL) 中の製造例G23の化合物 (25.0 g, 106.3 mmol) に、 K_2CO_3 (29.3 g, 212.0 mmol)、N-ボコーピペラジン (20.8 g, 111.6 mmol) および触媒量の $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (7.85 g, 21.3 mmol) を加えた。混合物を48時間加熱還流し、次いで室温まで冷却した。反応系をEtOAcで希釈し、 H_2O 、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮乾固させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン-EtOAc, 9:1で溶離) により精製して表題化合物を白色固体として得た (34%)。EIS-MS 341.2 [$\text{M}^+ + 1$]。

40

【0343】

製造例G25

【化234】



10

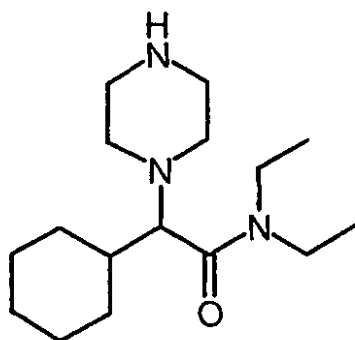
アセトン（22 mL）中の製造例 G 2 4 の化合物（1.0 g, 3.21 mmol）に、0℃でジョーンズ試薬（Jones reagent）（5.6 mL）を加えた。反応混合物を0℃で1時間反応させ、次いで室温で2.5時間反応させる。次いで、H₂O（20 mL）およびイソプロパノール（20 mL）を加え、1 N KOHを加えてpHを6～7に調整した。水溶液をEtOAc（4×）で抽出し、合わせた有機層を乾燥（MgSO₄）させ、濃縮乾固させて固体として表題化合物を得た（70%）。EIS-MS 326.7 [M⁺ + 1]。

20

【0344】

製造例 G 2 6

【化235】



30

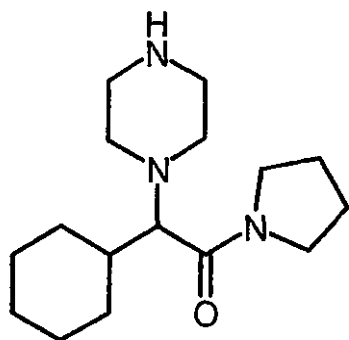
DCM（4.8 mL）およびDMF（1 mL）中の製造例 G 2 5 の化合物（300 mg, 0.92 mmol）に、室温でジイソプロピルエチルアミン（0.8 mL, 4.6 mmol）、ジエチルアミン（0.114 mL, 1.10 mmol）およびHOBt（155 mg, 1.15 mmol）を加え、混合物を5分間攪拌した。次いで、EDC（220 mg, 1.15 mmol）を加え、反応系を一晩、室温で攪拌した。次いで、H₂O（10 mL）を添加し、混合物をDCM（10 mL）で希釈した。層を分離し、水相をDCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥（MgSO₄）させ、濃縮乾固させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂, ヘキサン/EtOAc, 7:3で溶離）により精製してN-Boc保護アミドを油状物として得た。N-Boc誘導体（203 mg, 0.53 mmol）の1 N HCl/EtOAc（20 mL）溶液を、室温で一晩攪拌した。濃縮乾固後、得られた固体を2回、Et₂Oで洗浄し、表題化合物を白色固体として得た（58%）。EIS-MS 281.9 [M⁺ + 1]。

40

【0345】

製造例 G 2 7

【化236】



10

製造例 G 2 6 に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質としてピロリジンおよび製造例 G 2 5 の化合物を用いて、表題化合物を製造した（40 %）。E I S - M S 2 7 9 . 8 [M⁺ + 1]。

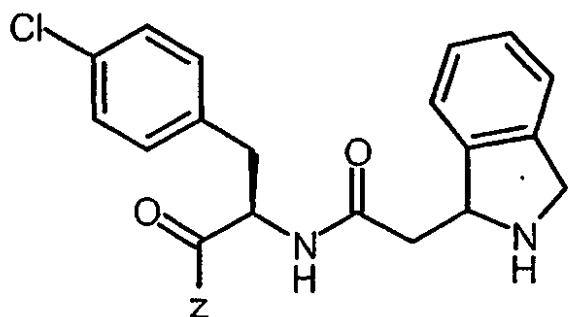
【0346】

実施例 G 1 8 ~ G 1 9

実施例 G 1 8 ~ G 1 9 の化合物を、実施例 G 3 ~ G 4 に記載の手段に実質的に類似する手段に従って、適切な A ドメインおよび製造例 B C 2 の化合物から製造した。

【化237】

20



30

【表25】

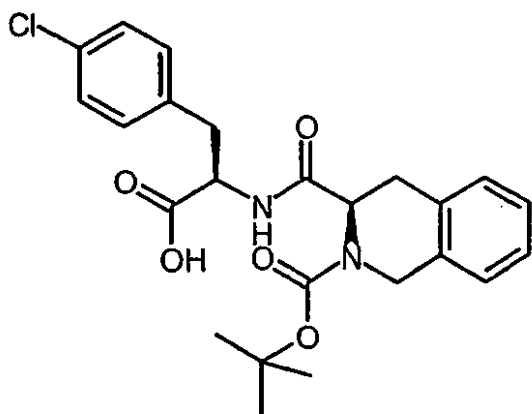
実施例	Z	ESI-MS [M+1]
G18		622.4
G19		620.4

40

【0347】

製造例 G 2 7 . 5

【化238】



10

3-[2-(4-クロロフェニル)-1-メトキシカルボニル-エチルカルバモイル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル
 A. 4-Cl-D-Phcメチルエステル (23.8 g, 111.0 mmol)、Boc-D-Tic (30.8 g, 111.0 mmol) および 4-DMAP (75 mg, 0.61 mmol) の DCM (200 mL) 溶液 (0℃) に、EDC (30.8 g, 111.0 mmol) を加え、混合物を 20 分間攪拌した。氷浴を取り外し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。水 (4×200 mL) で洗浄後、合わせた水性部分を DCM (2×200 mL) で逆抽出した。合わせた有機性部分をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濃縮乾固させた。所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン中 35% EtOAc で溶離) により精製してエステルを得た (43.0 g, 83%)。EIS MS 473 [M+1]。

20

【0348】

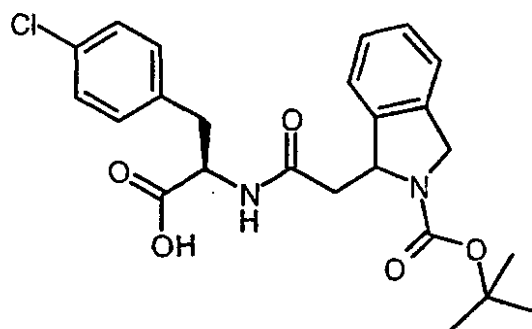
B. MeOH (170 mL) 中の上記の形成したエステル (43.0 g, 91.0 mmol) (0℃) に、1N NaOH (227.0 mL, 227.0 mmol) を滴下した。20 分後、氷浴を取り除き、混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させ、得られた残渣を水 (200 mL) 中で懸濁した。水層を 5N 塩酸で酸性 (pH 1) にし、EtOAc (4×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、ろ過し、濃縮乾固させて表題化合物を得た (39.0 g, 93%)。EIS-MS 459 [M+1]。

30

【0349】

製造例 G 28

【化 239】



40

1-{[1-カルボキシ-2-(4-クロロフェニル)-エチルカルバモイル]-メチル}-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル
 A. DCM (250 mL) 中の 4-Cl-D-Phcメチルエステル塩酸塩 (40.4 g, 161.5 mmol) の懸濁液に、飽和水性重炭酸ナトリウム (250 mL) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。有機性部分を分離し、水性部分を DCM (2×) で抽出した。合わせた有機性部分を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮乾固させた。DCM (4

50

00 mL) 中の遊離アミン (0℃) に、実施例 82 (異性体 2, 44.8 g, 161.5 mmol)、EDC (31.0 g, 161.5 mmol) および 4-DMAP (2.0 g, 16.1 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、この時点で冷却浴を取り除き、反応混合物をさらに 5 時間、室温で攪拌した。次いで、混合物を飽和水性重炭酸ナトリウム (200 mL)、10% 水性重硫酸ナトリウム (200 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濃縮乾固させてエステルを得た (76.4 g, 100%)。E I S - M S 471 [M-1]。

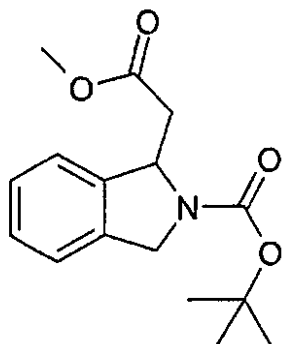
【0350】

B. MeOH (760 mL) 中の A 部 (76.4 g, 161.5 mmol) 由来のエステルに、1N NaOH (242.0 mL, 242.0 mmol) を加え、混合物を 50℃ で 4 時間加熱し、次いでさらに 16 時間、室温で攪拌した。濃縮乾固後、得られた残渣を水 (500 mL) 中に採取し、ジエチルエーテル (2×) で洗浄した。水性部分を 10% 水性重硫酸ナトリウムで pH 2 まで酸性化し、EtOAc (4×200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO_4) させ、濃縮乾固させた。得られた固体をヘキサン中で懸濁し、ろ過し、乾燥させて表題化合物を得た (67.7 g, 91%)。E I S - M S 457 [M-1]。

【0351】

スルホン化誘導体およびそれ以上の製造例
製造例 SM1

【化240】



A. (2-ブロモベンジル) -カルバミン酸 tert-ブチルエステル:

To a mixture of 2-ブロモベンジルアミンヒドロクロリド (125.0 g, 561.8 mmol) および炭酸カリウム (170.7 g, 1236.0 mmol) の 50% テトラヒドロフラン/水中の混合物 (300 mL) に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (134.9 g, 618.0 mmol) を 4 回に分けて 20 分かけて加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、酢酸エチル (300 mL) および水 (300 mL) で希釈した。有機性部分を分離し、水性部分を酢酸エチル 200 mL で 3 回抽出した。合わせた酢酸エチル部分を 10% 水性重硫酸ナトリウム (250 mL) で洗浄した。有機性部分を乾燥 (MgSO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得た (161.0 g)。

【0352】

B. 3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) -フェニル] -アクリル酸メチルエステル:

A 部由来の物質 (161.0 g, 561.8 mmol)、アクリル酸メチル (58.0 g, 674.2 mmol) およびトリエチルアミン (170.5 g, 1685.4 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (800 mL) 溶液に、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (7.9 g, 11.2 mmol) を加え、混合物を 80℃ で 32 時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチル (1000 mL) で希釈し、10% 水性重硫酸ナトリウムで洗浄した。水性部分を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を少量のジクロロメタン

に溶解し、焼結ガラス漏斗（2 L）中のシリカゲル（7 インチ（i n . ））（25 % 酢酸エチル／ヘキサンで溶離）でろ過した。溶離物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル／ヘキサンから再結晶化させて表題化合物を得た（116.9 g, 71 %）。

【0353】

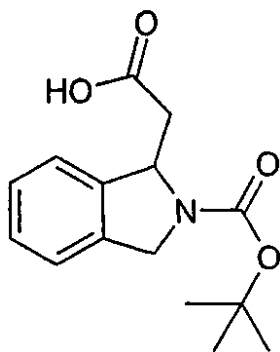
C. B部由来の物質（116.9 g, 401.2 mmol）のジクロロメタン（800 mL）溶液に、トリフルオロ酢酸を15分かけて滴下した。冷却浴を取り除いた後、混合物を2.5時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン（500 mL）に溶解し、混合物がわずかに塩基性になるまで飽和水性重炭酸ナトリウムをゆっくりと加えた。有機性部分を分離し、水性部分をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機性部分を乾燥（ Na_2SO_4 ）させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン（800 mL）に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（57.0 g, 441.4 mmol）を加えた。混合物にジ-tert-ブチルジカーボネート（96.3 g, 441.4 mmol）を5回に分けて、45分かけて添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を10 % 水性重硫酸ナトリウムで洗浄した。有機性部分を分離し、水性部分をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機層を乾燥（ Na_2SO_4 ）させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を少量のジクロロメタンに溶解し、焼結ガラス漏斗（2 L）中のシリカゲル（7 インチ）によりろ過した（25 % 酢酸エチル／ヘキサンで溶離）。溶離物を減圧下で濃縮し、残渣のキラルクロマトグラフィー（Chiralcel OD）により表題化合物を得た（52.6 g, 45 %）。

質量スペクトル： $M+1=292$ 。

【0354】

製造例SM2

【化241】



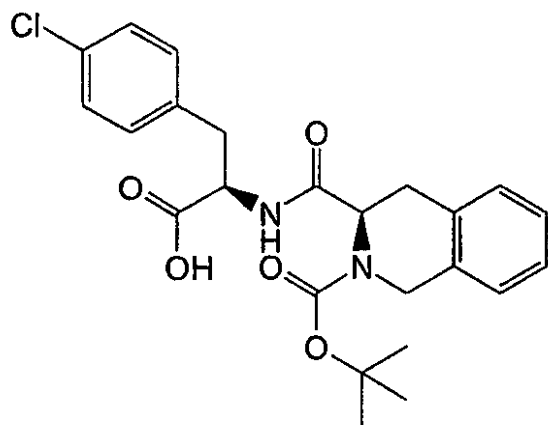
メチルアルコール（500 mL）中の製造例SM1由来の物質（52.6 g, 180.5 mmol）に、1 N 水酸化ナトリウム（199.0 mL, 199.0 mmol）を加えた。混合物を室温で48時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を水（300 mL）に溶解し、ジエチルエーテルで2回抽出した。水性部分を10 % 硫酸ナトリウムを用いてpH 2まで酸性化し、酢酸エチルで4回抽出した。合わせた酢酸エチル部分を乾燥（ MgSO_4 ）させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル中に懸濁し、減圧下で2回濃縮して表題化合物を得た（49.8 g, 99 %）。

質量スペクトル： $M-1=276$ 。

【0355】

製造例SM3

【化242】



10

A. 3-[2-(4-クロロフェニル)-1-メトキシカルボニル-エチルカルバモイル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

D-4-クロロフェニルアラニンメチルエステル (23.8 g, 111.0 mmol)、Boc-D-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンカルボン酸 (30.8 g, 111.0) および 4-ジメチルアミノピリジン (75 mg, 0.61 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 中の溶液 (0℃) に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (30.8 g, 111.0 mmol) を加え、混合物を 20 分間攪拌する。氷浴を取り除き、室温で 4 時間攪拌する。水 (各 200 mL) で 4 回洗浄する。合わせた水性部分をジクロロメタン (200 mL) で 2 回抽出する。合わせた有機性部分をブラインで 1 回洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、ろ過し、減圧下で濃縮する。残渣のクロマトグラフィー (シリカゲル, 35% 酢酸エチル/ヘキサン) により表題化合物を得る (43.0 g, 83%)。

20

エレクトロスプレー質量スペクトル: $M+1 = 473$ 。

【0356】

B. A 部由来の物質 (43.0 g, 91.0 mmol) のメタノール (170 mL) 中の溶液 (0℃) に、1 N 水酸ナトリウム (227.0 mL, 227.0 mmol) を滴下する。20 分後氷浴を取り除き、混合物を室温で 3 時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (200 mL) 中で懸濁する。5 N 塩酸を用いて pH を 1 に調整し、酢酸エチルを用いて水層を 4 回 (各 200 mL) 抽出する。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得る (39.0 g, 93%)。

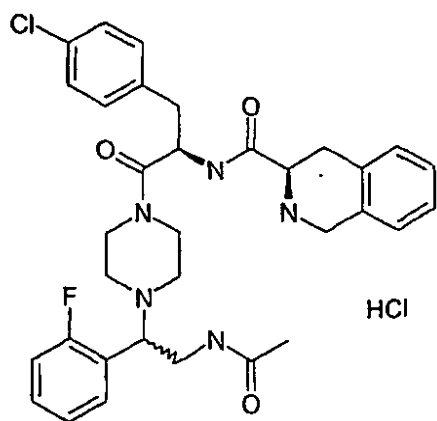
30

エレクトロスプレー質量スペクトル: $M+1 = 459$ 。

【0357】

実施例 S1

【化243】



10

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2- {4- [2-アセチルアミノ-1- (2-フルオロフェニル) -エチル] -ピペラジン-1-イル} -1- (4-クロロベンジル) -2-オキソエチル] -アミドヒドロクロリド

A. 4- [2-アセチルアミノ-1- (2-フルオロフェニル) -エチル] -ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

4- [2-アミノ-1- (2-フルオロフェニル) -エチル] -ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.25 g, 0.77 mmol) およびトリエチルアミン (0.12 mL, 0.85 mmol) のジクロロメタン中の溶液 (3 mL) に、ゆっくりと塩化アセチル (0.06 mL, 0.85 mmol) を加える。1時間後、飽和重炭酸ナトリウムを加え、有機性部分を分離する。水性部分を1 N水酸化ナトリウム (3 mL) で希釈し、ジクロロメタンで4回抽出する。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得る (0.28 g, 100%)。

20

【0358】

B. N- [2- (2-フルオロフェニル) -2-ピペラジン-1-イル-エチル] -アセトアミド:

A部由来の物質 (0.28 g, 0.77 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加える。1時間の攪拌後、混合物を減圧下で濃縮する。残渣を1 N水酸化ナトリウムとジクロロメタンとの間で分配する。有機性部分を分離し、水性部分をジクロロメタンで3回抽出する。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得る (0.15 g, 73%)。

30

【0359】

C. 3- [2- {4- [2-アセチルアミノ-1- (2-フルオロフェニル) -エチル] -ピペラジン-1-イル} -1- (4-クロロベンジル) -2-オキソエチルカルバモイル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

製造例 SM3 由来の生成物 (0.28 g, 0.62 mmol)、B部由来の物質 (0.15 g, 0.57 mmol) およびO- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム (テトラメチルウロニウム) ヘキサフルオロホスフェート (0.24 g, 0.62 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL, 0.62 mmol) を加える。混合物を3時間攪拌し、10%水性重硫酸ナトリウムで洗浄する。有機性部分を分離し、水性部分を塩化ナトリウムで飽和させ、ジクロロメタンで3回抽出する。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮し、クロマトグラフィー (Bio tag, 5%エタノール, 酢酸エチル) により表題化合物を得る (0.23 g, 52%)。

40

【0360】

D. C部由来の物質 (0.22 g, 0.31 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中

50

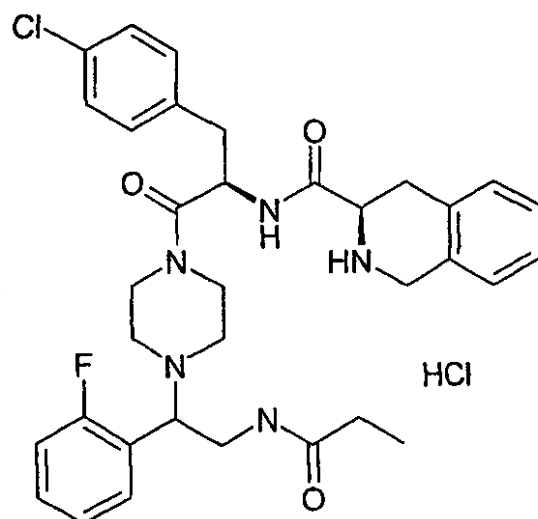
の溶液に、トリフルオロ酢酸（0.5 mL）を加える。1時間攪拌後、混合物を減圧下で濃縮する。残渣を1 N 塩酸（5 mL）に溶解し、凍結乾燥させる。得られた固体を逆層分取HPLCにかけ、減圧下で濃縮する。残渣を1 N塩酸（2 mL）に溶解し、凍結乾燥して表題化合物を得る（89 mg, 45%）。

エレクトロスプレー質量スペクトル：M + 1 = 606。

【0361】

実施例 S 2

【化244】



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-fluoro-phenyl)-2-propionylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide hydrochloride

1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸（1-（4-クロロ-ベンジル）-2-〔4-〔1-（2-フルオロ-フェニル）-2-プロピオニルアミノ-エチル〕-ピペラジン-1-イル〕-2-オキソ-エチル）-アミド塩酸塩

A. 4-〔1-（2-フルオロ-フェニル）-2-プロピオニルアミノ-エチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル： 30

4-〔2-アミノ-1-（2-フルオロ-フェニル）-エチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（0.25 g, 0.77 mmol）およびトリエチルアミン（0.12 mL, 0.85 mmol）のジクロロメタン（3 mL）中の溶液に、塩化アセチル（0.07 mL, 0.85 mmol）をゆっくりと添加する。1時間後、混合物を1 N水酸化ナトリウムで希釈し、ジクロロメタンで4回抽出する。合わせた有機層を乾燥（Na₂SO₄）させ、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物（0.29 g, 99%）を得る。

【0362】

B. N-〔2-（2-フルオロ-フェニル）-2-ピペラジン-1-イル-エチル〕-プロピオンアミド： 40

A部由来の物質（0.29 g, 0.77 mmol）のジクロロメタン（1 mL）中の溶液に、トリフルオロ酢酸（1 mL）を加える。30分間攪拌後、混合物を減圧下で濃縮する。残渣を1 N水酸化ナトリウムおよびジクロロメタンの間で分配する。有機性部分を分離し、水性部分をジクロロメタンで3回抽出する。合わせた有機層を乾燥（Na₂SO₄）させ、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得る（0.17 g, 77%）。

【0363】

C. 3-（1-（4-クロロ-ベンジル）-2-〔4-〔1-（2-フルオロ-フェニル）-2-プロピオニルアミノ-エチル〕-ピペラジン-1-イル〕-2-オキソ-エチルカルバモイル）-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert- 50

ブチルエステル：

製造例 S M 3 由来の生成物 (0.30 g, 0.65 mmol)、B 部由来の物質 (0.17 g, 0.59 mmol) および O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.25 g, 0.65 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL, 0.62 mmol) を加える。混合物を 3 時間攪拌し、10% 水性重硫酸ナトリウムで洗浄する。有機性部分を分配し、水性部分を塩化ナトリウムで飽和させ、ジクロロメタンで 3 回抽出する。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮する。残渣のクロマトグラフィー (Biotage, 5% エタノール, 酢酸エチル) により混合物を得、これを再度クロマトグラフィー (Biotage, 0.25% NH_4OH / 2.25% メタノール / ジクロロメタン) にかけて、表題化合物を得る (0.23 g, 53%)。

【0364】

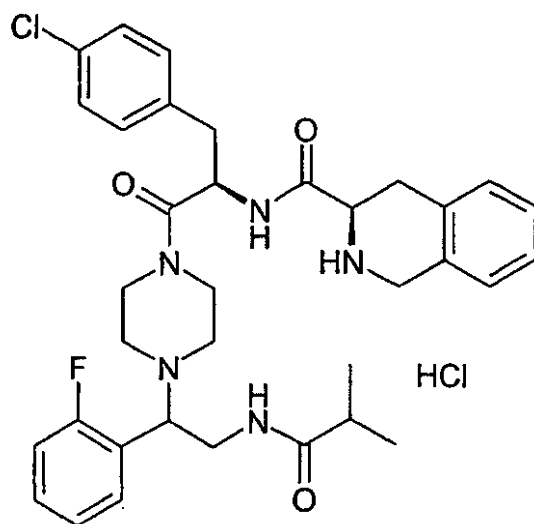
D. C 部由来の物質 (0.21 g, 0.29 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加える。30 分間攪拌後、混合物を減圧下で濃縮する。残渣を 1 N 塩酸 (2.5 mL) に溶解し、凍結乾燥させる。得られた固体をクロマトグラフィー (Biotage, 2% (9:1 メタノール : NH_4OH) / ジクロロメタン ~ 100% メタノール) にかけて、減圧下で濃縮する。残渣をジクロロメタンに溶解し、セライトでろ過し、減圧下で濃縮する。残渣を 1 N 塩酸 (2 mL) に溶解し、凍結乾燥して表題化合物を得る (73 mg, 38%)。

エレクトロスプレー質量スペクトル : $M+1 = 620$ 。

【0365】

実施例 S 3

【化 245】



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-fluoro-phenyl)-2-isobutyrylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide hydrochloride

1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロ-ベンジル)-2-{4-[1-(2-フルオロ-フェニル)-2-イソブチリルアミノ-エチル]ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド塩酸塩

A. 4-[1-(2-フルオロ-フェニル)-2-イソブチリルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：

4-[2-アミノ-1-(2-フルオロ-フェニル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.25 g, 0.77 mmol) およびトリエチルア

ミン (0.12 mL, 0.85 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、塩化アセチル (0.09 mL, 0.85 mmol) をゆっくりと添加する。1 時間後、混合物を 1 N 水酸化ナトリウム (3 mL) で希釈し、ジクロロメタンで 4 回抽出する。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得る (0.26 g, 86%)。

【0366】

B. N-[2-(2-フルオロフェニル)-2-ピペラジン-1-イル-エチル]-イソブチルアミド (isobutyramide) :

A 部由来の物質 (0.25 g, 0.64 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加える。20 分間の攪拌後、混合物を減圧下で濃縮する。10
残渣を 1 N 水酸化ナトリウムとジクロロメタンとの間で分配する。有機性部分を分配し、水性部分をジクロロメタンで 3 回抽出する。合わせた有機性部分を乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得る (0.15 g, 60%)。

【0367】

C. 3-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-(2-フルオロフェニル)-2-イソブチルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチルカルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル :

製造例 SM3 由来の生成物 (0.26 g, 0.56 mmol)、B 部由来の物質 (0.15 g, 0.51 mmol) および O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.21 g, 0.56 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL, 0.56 mmol) を加える。混合物を 16 時間攪拌し、10% 水性重硫酸ナトリウムで洗浄する。有機性部分を分離した後、水性部分を塩化ナトリウムで飽和させ、ジクロロメタンで 3 回抽出する。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮する。クロマトグラフィー (Biotage, 5% エタノール, 酢酸エチル) により表題化合物 (0.17 g, 42%) を得る。20

【0368】

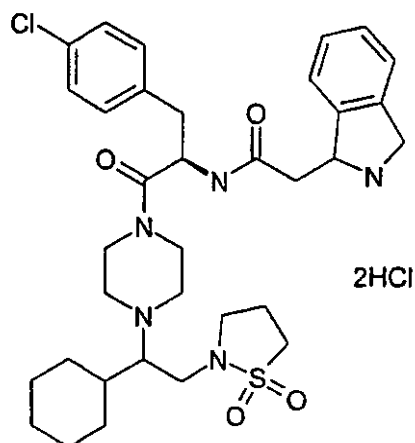
D. C 部由来の物質 (0.17 g, 0.23 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加える。1 時間の攪拌後、混合物を減圧下で濃縮する。残渣を 1 N 塩酸 (2.5 mL) に溶解し、凍結乾燥する。得られた固体をクロマトグラフィー (逆相分取 HPLC) にかき、減圧下で濃縮する。残渣を 1 N 塩酸 (2 mL) に溶解し、凍結乾燥させて表題化合物を得る (90 mg, 58%)。30

エレクトロスプレー質量スペクトル: $M+1=634$ 。

【0369】

実施例 S4

【化246】



N- (1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [1-シクロヘキシル-2- (1, 1-ジオキソ-1 λ^6 -イソチアゾリジン-2-イル) -エチル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -アセトアミド 2 塩酸塩

A. 4- (2-アミノ-1-シクロヘキシル-エチル) -ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルおよびトリエチルアミン (0.15 mL, 1.06 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、3-クロロプロパンスルホニルクロリド (0.13 mL, 1.06 mmol) を加える。冷却浴を取り除き、混合物を16時間攪拌する。混合物を10%水性重硫酸ナトリウムで1回洗浄し、有機性部分を分離する。水性部分をジクロロメタンで3回抽出する。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、25%酢酸エチル/ヘキサン) にかけて表題化合物 (0.25 g, 57%) を得る。

質量スペクトル: $M-1 = 450$ 。

【0370】

B. 4- [1-シクロヘキシル-2- (1, 1-ジオキソ-1 λ^6 -イソチアゾリジン-2-イル) -エチル] -ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル:

A部由来の物質 (0.24 g, 0.53 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、テトラヒドロフラン中の1Mナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド (0.80 mL, 0.80 mmol) を加える。混合物を16時間室温で攪拌し、次いで1時間加熱還流する。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。有機性部分を分離し、水性部分を酢酸エチルで2回抽出する。合わせた有機層を乾燥 (MgSO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮する。残渣のクロマトグラフィー (シリカゲル、60%酢酸エチル/ヘキサン) により表題化合物 (0.10 g, 45%) を得る。

質量スペクトル: $M+1 = 416$ 。

【0371】

C. 1- [1-シクロヘキシル-2- (1, 1-ジオキソ-1 λ^6 -イソチアゾリジン-2-イル) -エチル] -ピペラジン:

B部由来の物質 (0.10 g, 0.23 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、混合物を1時間攪拌し、減圧下で濃縮する。残渣を1N水酸化ナトリウムとジクロロメタンとの間で分配する。有機性部分を分離し、水性部分をジクロロメタンで2回抽出する。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得る (76 mg, 100%)。

質量スペクトル: $M+1 = 328$ 。

【0372】

D. 1- [(1- (4-クロロベンジル) -2- {4- [1-シクロヘキシル-2- (1, 1-ジオキソ-1 λ^6 -イソチアゾリジン-2-イル) -エチル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソ-エチルカルバモイル) -メチル] -1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル:

C部由来の物質 (0.074 g, 0.23 mmol)、1- { [1-カルボキシ-2- (4-クロロフェニル) -エチルカルバモイル] -メチル} -1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.11 g, 0.23 mmol) およびO- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.24 g, 0.62 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の懸濁液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL, 0.62 mmol) を加える。3時間後、混合物を10%水性重硫酸ナトリウムで1回洗浄する。有機性部分を分離し、塩化ナトリウムを加えることにより水性部分を飽和させる。水性部分をジクロロメタンで3回抽出する。合わせた有機性部分を乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮しする。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、75%酢酸エチル/ヘキサン) にかけて表題化合物を得る (0.10 g, 56%)。

質量スペクトル: $M+1 = 756$ 。

10

20

30

40

50

【0373】

E. D部由来の物質(0.10g, 0.13mmol)のジクロロメタン(1mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(0.5mL)を加える。1時間後、混合物を減圧下で濃縮する。クロマトグラフィー(シリカゲル、0.2%水酸化アンモニウム/1.8%メタノール/ジクロロメタン)により固体を得、これをジクロロメタン(5mL)に溶解する。この溶液に、ジエチルエーテル中2M塩化水素(1mL)を加え、混合物を減圧下で濃縮する。残渣をジエチルエーテル中で懸濁し、ろ過し、減圧下で乾燥させて表題化合物を得る(70mg, 74%)。

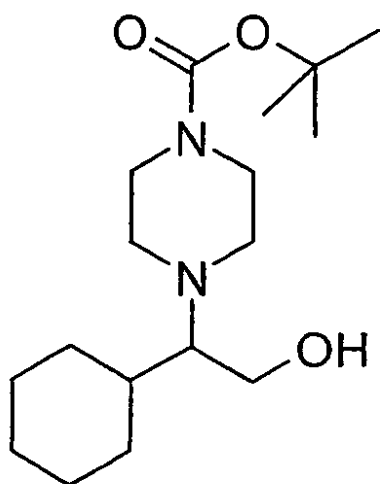
質量スペクトル： $M+1=656$ 。

【0374】

他の非グリシン性(non-glycinic)A-ドメインの製造例

製造例NA1

【化247】



10

20

30

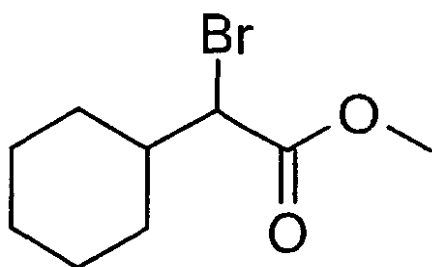
40

50

4-(1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシーエチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

工程I：ブromo-シクロヘキシル-酢酸メチルエステルの製造

【化248】



方法A

シクロヘキシル酢酸(25.0g, 175.8mmol)および SOCl_2 (51.3mL, 703.2mmol)の CCl_4 (25mL)中の混合物を65℃で30分間加熱した。次いで、NBS(37.5g, 211.0mmol)の CCl_4 (100mL)中の懸濁液を加え、続いてHBr(48%)(15滴)を加えた。反応系を85℃で2時間加熱し、次いで室温まで冷却した。混合物を注意深く冷MeOH(400mL)に注ぎ、15分間攪拌した。揮発性物質を減圧下でエバポレートし、残渣をEtOAc中に採取する。得られた溶液を H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、減圧下でエバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc 30:1

により精製して α -ブロモエステルを淡黄色油状物として得る(95%)。MS m/z 235.1 ($M^+ + 1$)。

【0375】

方法B

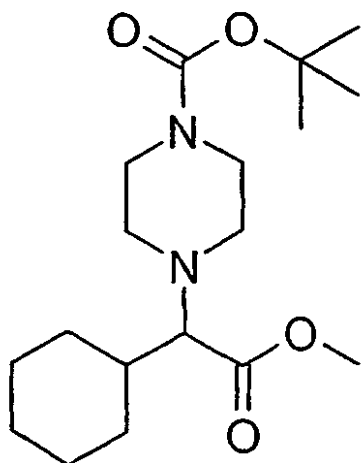
窒素雰囲気下無水THF(140 mL)中のメチルシクロヘキシルアセテート(14.0 mL, 85.1 mmol)(-78°C)に、LiHMDSのTHF中1.0 M溶液(93.6 mL, 93.6 mmol)を加えた。反応系を30分間攪拌し、クロロトリメチルシラン(19.4 mL, 153.2 mmol)の無水THF(140 mL)溶液を -78°C でカニューレを介して加えた。30分後、NBS(17.6 g, 98.9 mmol)を1度に加え、反応混合物を室温で3.5時間反応させる。反応系を飽和 NH_4Cl (100 mL)水溶液でクエンチし、EtOAc(500 mL)で希釈した。層を分離し、水相をEtOAc(100 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥(MgSO_4)させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc 9:1)により精製して、出発物質および α -ブロモエステルの分離できない1:1.4混合物をそれぞれ得た。(14.6 g)。MS m/z 235.1 ($M^+ + 1$)。

10

【0376】

工程II: 4-(シクロヘキシル-メトキシカルボニル-メチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

【化249】



20

30

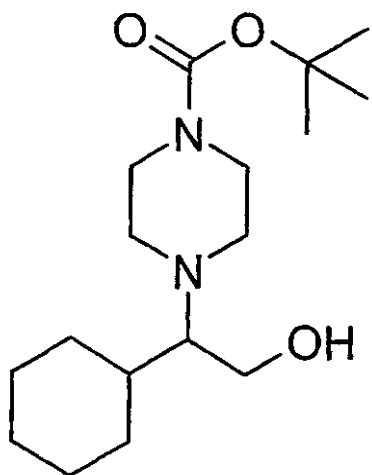
工程Iの生成物(25.0 g, 106.3 mmol)の無水 CH_3CN (500 mL)溶液に、 K_2CO_3 (29.3 g, 212.0 mmol)、N-Boc-ピペラジン(20.8 g, 111.6 mmol)および触媒量の $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (7.85 g, 21.3 mmol)を加えた。混合物を48時間加熱還流し、次いで、室温まで冷却した。反応系をEtOAcで希釈し、 H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、減圧下でエバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc 9:1)により精製して表題化合物(34%)を白色固体として得た。MS m/z 341.2 ($M^+ + 1$)。

40

【0377】

工程III: 4-(1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシーエチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

【化250】



10

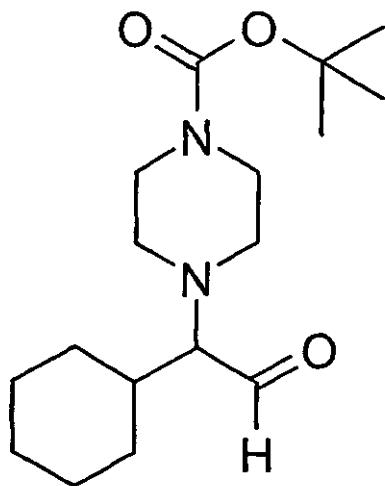
窒素下の工程 I I の生成物 (9.75 g, 28.7 mmol) の氷冷 THF (200 mL) 溶液に、LAH (2.18 g, 57.4 mmol) を滴下した。混合物を室温で 20 分間反応させた。反応系を 0℃まで冷却し、H₂O (1.6 mL) および 2 N NaOH (7 mL) を注意深く加えた。混合物を 1 時間攪拌し、シリカゲルおよびセライトのパッドを通してろ過した。減圧下で溶媒を除去して表題化合物 (96%) を白色固体として得た。MS m/z 313.2 (M⁺ + 1)。

20

【0378】

製造例 NA2

【化251】



30

4-(1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

40

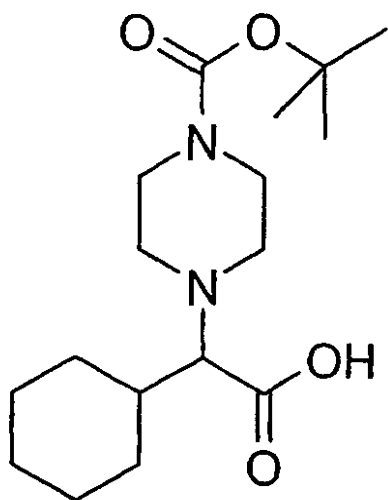
塩化オキサリル (1.61 mL, 18.8 mmol) の CH₂Cl₂ (150 mL) 溶液に、-78℃で窒素雰囲気下で DMSO (2.8 mL, 39.25 mmol) の溶液を滴下し、10 分間攪拌した。この混合物に、製造例 NA1 の生成物 (4.9 g, 15.7 mmol) の CH₂Cl₂ (30 mL) 溶液を滴下し、反応系を同じ温度で 30 分間攪拌した。次いで、Et₃N (10.9 mL, 78.5 mmol) を添加し、混合物を室温で反応させた。30 分後、反応混合物を H₂O (100 mL) でクエンチし、層を分離し、水層を CH₂Cl₂ (2×) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、ろ過し、エバポレートさせて表題化合物 (82%) を無色油状物として得た。MS m/z 311.4 (M⁺ + 1)。

【0379】

50

製造例 N A 3

【化 2 5 2】



10

4-((カルボキシ-シクロヘキシル-メチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

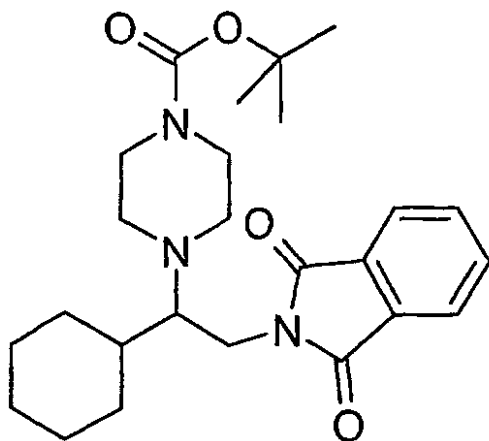
製造例 N A 1 の生成物 (1.0 g, 3.21 mmol) のアセトン (22 mL) 溶液に、0℃でジョーンズ試薬 (5.6 mL) を加えた。反応混合物を 0℃で 1 時間反応させ、室温で 2.5 時間反応させた。次いで、H₂O (20 mL) およびイソプロパノール (20 mL) を加え、1 N KOH の添加の際に pH を 6~7 に調整した。得られた水溶液を EtOAc (4×) で抽出し、合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物 (70%) を固体として得た。MS m/z 326.7 (M⁺ + 1)。

20

【0380】

製造例 N A 4

【化 2 5 3】



30

40

4-[(1-シクロヘキシル-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-エチル)]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
方法 A

製造例 N A 1 (5.0 g, 16.0 mmol)、フタルイミド (2.6 g, 17.6 mmol) およびトリフェニルホスフィン (4.6 g, 17.6 mmol) の無水 THF (80 mL) 溶液 (0℃) に、DEAD (2.8 mL, 17.6 mmol) を滴下した。混合物を 1 時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をカラムクロマトグラ

50

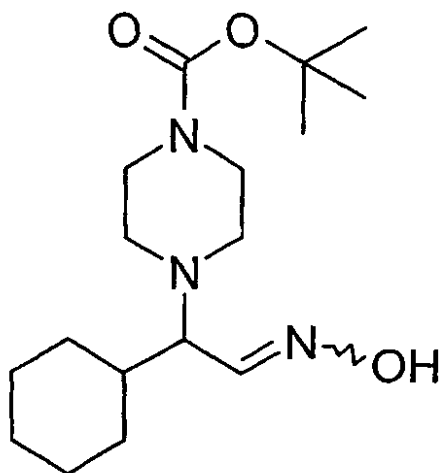
フィー（ヘキサン／EtOAc 3：1）により精製して表題化合物（80％）を固体として得た。MS m/z 442.3 ($M^+ + 1$)。

【0381】

方法B

工程I：4-[(1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシイミノ-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

【化254】



10

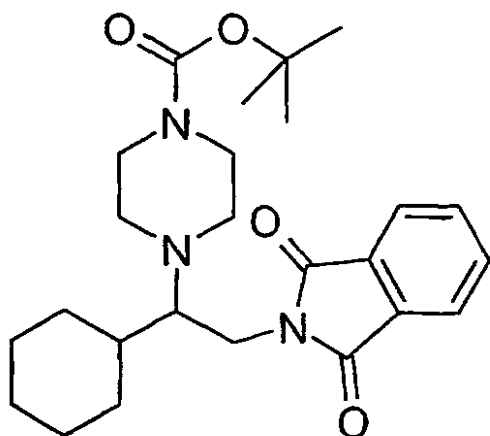
20

製造例NA2（1.0g, 3.22mmol）、ヒドロキシアミン塩酸塩（0.27g, 3.86mmol）およびピリジン（0.62mL, 7.72mmol）のCH₂Cl₂（20mL）中の混合物を、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下でエバポレートし、残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-EtOAc 4：1）により精製してオキシムを白色固体として得た（62％）。MS m/z 326.4 ($M^+ + 1$)。

【0382】

工程II：4-[(1-シクロヘキシル-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

【化255】



40

NiCl₂ · 6H₂O（402mg, 1.69mmol）のMeOH（20mL）溶液に、NaBH₄（64mg, 1.69mmol）を加えた。得られた黒色の溶液に、工程Iの生成物（550mg, 1.69mmol）のMeOH（5mL）溶液を加え、続いてNaBH₄（351mg, 9.3mmol）を少しずつ加えた。混合物を5分間攪拌し、セライトを通してろ過した。溶液をEtOAcで希釈し、4%NH₄OH水溶液で洗浄し、乾燥させ、ろ過し、エバポレートさせて第1アミンを得た。この粗物質および無水フタル

50

酸 (243 mg, 1.64 mmol) の CHCl_3 (10 mL) 溶液を 70 °C で 2 時間加熱した。溶液をエバポレートし、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン- EtOAc 5:1) により精製して表題化合物を固体として得た (15%)。MS m/z 442.3 ($M^+ + 1$)。

【0383】

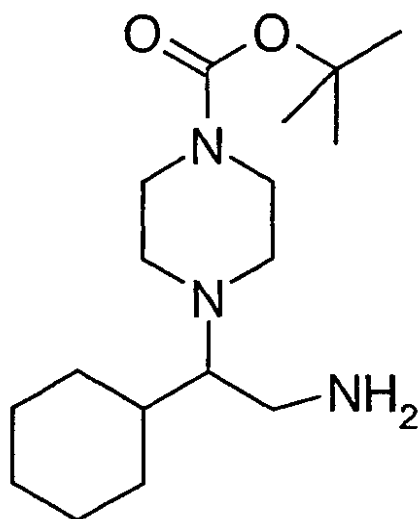
この生成物のエナンチオマーをキラル HPLC (CHIRALPAK AD 20 μm , 100%メタノール/DMEA 0.1%定組成モード, 1 mL/分) により分離した。異性体 1 $t = 8.5$ 分; 異性体 2 $t = 10.4$ 分。

【0384】

製造例 NA 5

10

【化256】



20

4-(2-アミノ-1-シクロヘキシル-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

方法 A

MeOH (0.51 L) 中 0.2 N ヒドラジン-水和物溶液 (0.2 M) 中の製造例 NA 4 の生成物 (3.0 g, 6.79 mmol) の溶液を、3 時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を CHCl_3 に溶解した。不溶性物質をろ過して取り除き、ろ液を濃縮乾固させて表題化合物を黄色油状物として得た (99%)。MS m/z 312.2 ($M^+ + 1$)。エナンチオマー I を製造例 NA 4 の異性体 1 から得た。エナンチオマー II を製造例 NA 4 の異性体 2 から得た。

30

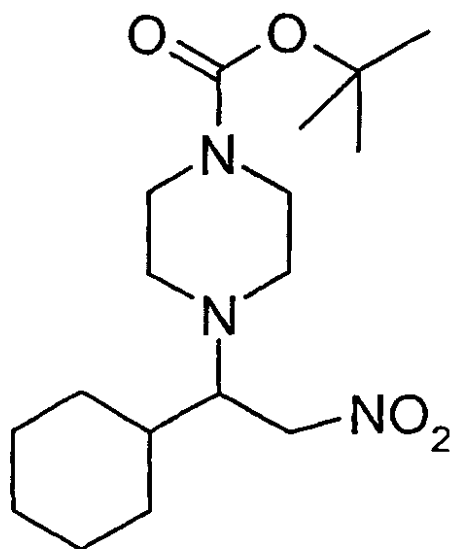
【0385】

方法 B

工程 I: 4-[(1-シクロヘキシル-2-ニトロ-エチル)]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

【化257】

40



10

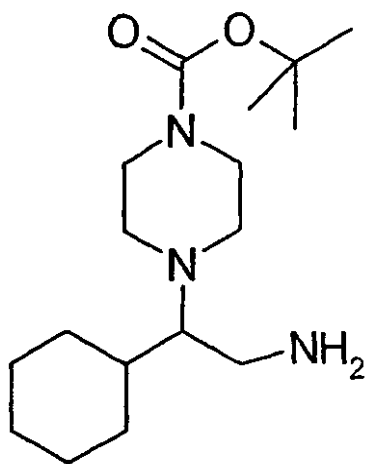
J. Org. Chem. 1993, 58, 3850に記載のように製造した(2-ニトロビニル)-シクロヘキサン(2.63 g, 16.94 mmol)の乾燥 CH_2Cl_2 (22 mL)溶液に、N-Bocピペラジン(2.63 g, 14.12 mmol)を室温に加え、反応系を一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去して付加生成物を油状物として得た(99%)。MS m/z 342.4 ($M^+ + 1$)。

20

【0386】

工程II：4-[(2-アミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

【化258】



30

サマリウム粉末40メッシュ(10.72 g, 71.3 mmol)および1,2-ジエタン(18.67 g, 66.24 mmol)を、炎で乾燥させた丸底フラスコ(1000 mL)に入れた。トリプルエバキュレーテッドフィルシステム(triple evacuated fill process)によりフラスコに窒素を充填する。乾燥THF(1000 mL)を加え、混合物を1時間攪拌する。次いで、さらなる乾燥THF(2000 mL)で希釈し、1時間45分間、攪拌する。この混合物に、工程Iの生成物(3.5 g, 10.19 mmol)の無水THF(60 mL)およびMeOH(30 mL)の溶液をカニユーレを介して加え、反応系を室温で一晩攪拌した。シュウ酸二水和物(15.4 g, 122.3 mmol)の H_2O (125 mL)溶液を加えて反応系をクエンチし、得られた懸濁液を H_2O (400 mL)で希釈し、セライトを通してろ過した。有機溶媒を減圧下で除去し、水溶液をNaOH(9.78 g, 244.6 mmol)で中性化し、

40

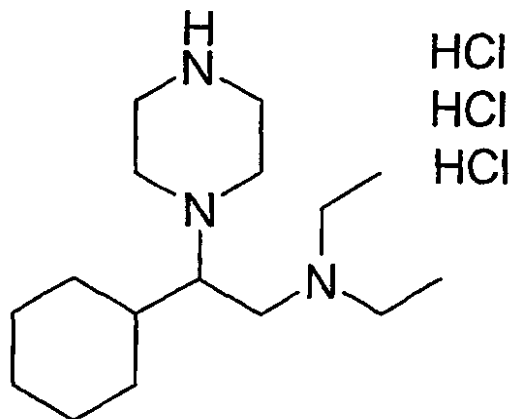
50

EtOAc (3×600 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗物質をC18カートリッジにより精製して表題化合物を得た (14%)。MS m/z 312.2 (M⁺ + 1)

【0387】

製造例NA6

【化259】



10

(2-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イル-エチル)-ジエチル-アミン三塩酸塩

20

方法A

製造例NA2の生成物 (2.4 g, 7.73 mmol) の乾燥1,2-ジクロロエタン (75 mL) 溶液に、ジエチルアミンを室温で加えた。混合物を15分間攪拌し、次いで、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (2.46 g, 11.6 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした。層を分離し、水層をEtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc、次いで、EtOAc-MeOH-Et₃N 90:5:5) により精製してN-Boc保護精製物を油状物として得た。このN-Boc保護生成物のエナンチオマーは、キラルHPLC (C 30
HIRALPAK AD (4.6 x 250 mm), ヘキサン-TFA 0.05% / イソプロパノール (9:1) 定組成モード、1 mL/min) により分離することができる。異性体1 t = 7.12分; 異性体2 t = 7.59分。N-Boc誘導体 (178 mg, 0.48 mmol) の1N HCl/EtOAc (10 mL) 溶液を一晩、室温で攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、残渣をEt₂Oで洗浄して表題化合物を白色固体として得た (80%)。MS m/z 268.4 (M⁺ + 1)。

【0388】

方法B

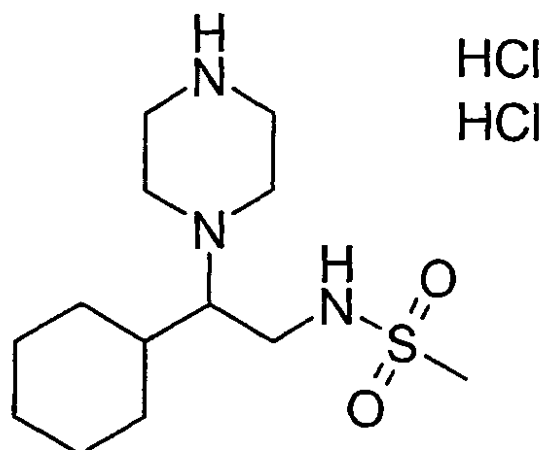
製造例NA5の生成物 (0.75 g, 2.41 mmol) の無水DMF (10 mL) 溶液に、K₂CO₃ (1.66 g, 12.05 mmol) およびブロモエタン (0.54 mL 40
, 7.23 mmol) を加えた。反応系を室温で60時間、攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、ろ過し、エバポレートした。残渣を、カラムクロマトグラフィー (EtOAc、次いでEtOAc-MeOH-Et₃N 90:5:5) により精製してN-Boc保護生成物を黄色油状物として得た (MS m/z 368.4, M⁺ + 1)。N-Boc誘導体 (551 mg, 1.5 mmol) の1N HCl/EtOAc (25 mL) 溶液を2時間、室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEt₂Oで洗浄して表題化合物を淡黄色固体として得た (62%)。MS m/z 268.3 (M⁺ + 1)。エナンチオマーAは製造例NA5のエナンチオマーIから得た。エナンチオマーBは製造例NA5のエナンチオマーIIから得た。

【0389】

50

製造例 N A 7

【化 2 6 0】



10

N-(2-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イル-エチル)-メタンスルホンアミド二塩酸塩

方法 A

製造例 N A 2 の生成物 (2.82 g, 9.08 mmol) の乾燥 1, 2-ジクロロエタン (50 mL) 溶液に、MeSO₂NH₂ (0.95 g, 9.99 mmol)、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (3.85 g, 18.16 mmol) および Et₃N (2.5 mL, 18.16 mmol) を加えた。混合物を一晩室温で攪拌し、次いで AcOH (1.3 mL, 22.7 mmol)、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (1.93 g, 9.08 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、次いで CH₂Cl₂ (50 mL) で希釈した。混合物をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、ろ過し、エバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc 3:1) により精製して N-Boc 保護精製物を油状物として得た (MS m/z 390.6 (M+1))。この N-Boc 保護生成物のエナンチオマーは、キラル HPLC (CHIRALPAK AD (4.6 x 250 mm)、ヘキサン-TFA 0.05% / イソプロパノール (9:1) 定組成モード、1 mL / 分) により分離され得る。異性体 1 t = 10.9 分; 異性体 2 t = 11.9 分。N-Boc 誘導体 (195 mg, 0.50 mmol) の 1N HCl / EtOAc (20 mL) 溶液を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を Et₂O で洗浄して表題化合物を淡黄色固体として得た (14%)。MS m/z 290.6 (M+1)。

20

30

【0390】

方法 B

製造例 N A 5 の生成物 (1.08 g, 3.47 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (25 mL) 溶液に、窒素下 0 °C で Et₃N (0.97 mL, 6.95 mmol) および MeSO₂Cl (0.27 mL, 3.47 mmol) を加えた。30 分 (室温) 後、溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc 1:1) により精製して N-Boc 保護生成物を油状物として得た。N-Boc 誘導体 (0.18 g, 0.46 mmol) の 1N HCl / EtOAc (20 mL) 溶液を室温で一晩した。白色固体が現れた。溶媒を減圧下で除去し、固体を Et₂O で 2 回洗浄し、表題化合物 (70%) を白色固体として得た。MS m/z 290.6 (M⁺+1)。エナンチオマー A を製造例 N A 5 のエナンチオマー I I から得た。エナンチオマー B を製造例 N A 5 のエナンチオマー I I I から得た。

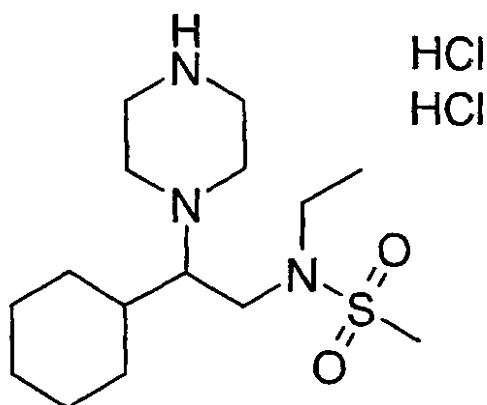
40

【0391】

製造例 N A 8

【化 2 6 1】

50



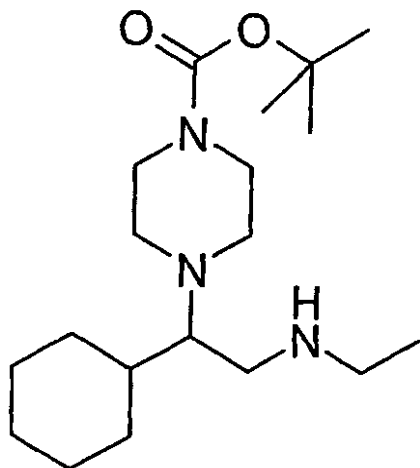
10

N-（2-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イル-エチル）-N-エチル-メタン
スルホンアミド二塩酸塩

方法 A

工程 I：4-（1-シクロヘキシル-2-エチルアミノ-エチル）-ピペラジン-1-カ
ルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

【化 2 6 2】



20

30

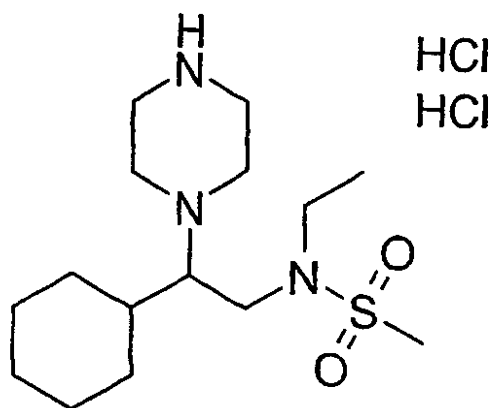
製造例 NA 2 の生成物（1.48 g, 4.8 mmol）の 1, 2-ジクロロエタン（10 mL）溶液に、室温で EtNH₂（H₂O 中 70%, 0.3 mL, 5.7 mmol）を加えた。10 分後、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム（1.5 g, 7.2 mmol）を加えた。反応系を 30 分間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液（2 mL）でクエンチし、EtOAc（20 mL）で希釈した。混合物をセライトを通してろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（EtOAc、次いで EtOAc-MeOH-Et₃N 90:5:5）により精製して N-Boc 保護生成物を油状物として得た（99%）。MS m/z 340.3（M⁺+1）。

40

【0 3 9 2】

工程 II：N-（2-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イル-エチル）-N-エチル-メタン
スルホンアミド二塩酸塩の製造

【化 2 6 3】



10

工程 I の生成物 (1.5 g, 4.5 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (15 mL) 溶液に、窒素下 0°C で Et_3N (1.28 mL, 9.16 mmol) および MeSO_2Cl (0.7 mL, 9.16 mmol) を加えた。10 分後、溶媒を減圧下で除去し、粗物質を混合物 (ヘキサン / EtOAc (2 : 1)) 中に懸濁することにより得た。不溶性固体をろ過して取り除き、ろ液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc 2 : 1) により精製して N-Boc 保護精製物を油状物として得た。MS m/z 418.3 ($\text{M}^+ + 1$)。この N-Boc 保護生成物のエナンチオマーは、キラル HPLC (CHIRALPAK AD 20 μm , ヘキサン / イソプロパノール (7 : 3)、定組成モード、1 mL / 分) により分離することができる。異性体 1 $t = 4.18$ 分; 異性体 2 $t = 4.67$ 分。 N-Boc 誘導体 (1.5 g, 4.5 mmol) の 1 N $\text{HCl} / \text{EtOAc}$ (50 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。白色固体が現れた。溶媒を減圧下で除去し、固体を EtOAc で 2 回洗浄して表題化合物を白色固体として得た (75%)。MS m/z 318.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

20

【0393】

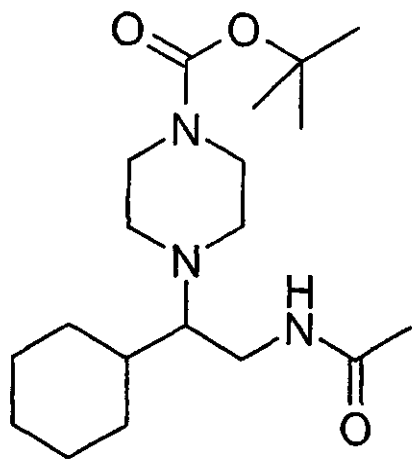
方法 B

エナンチオマー A を製造例 NA5 のエナンチオマー II から得た。エナンチオマー B を製造例 NA5 のエナンチオマー III から得た。

30

工程 I : 4 - (2 - アセチルアミノ - 1 - シクロヘキシル - エチル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

【化264】



40

製造例 NA5 の生成物 (2.1 g, 6.78 mmol) の無水 CH_2Cl_2 溶液に、ピリジン (1.1 mL, 13.5 mmol) および Ac_2O (0.83 mL, 8.1 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、混合物を CH_2Cl_2 (20 mL

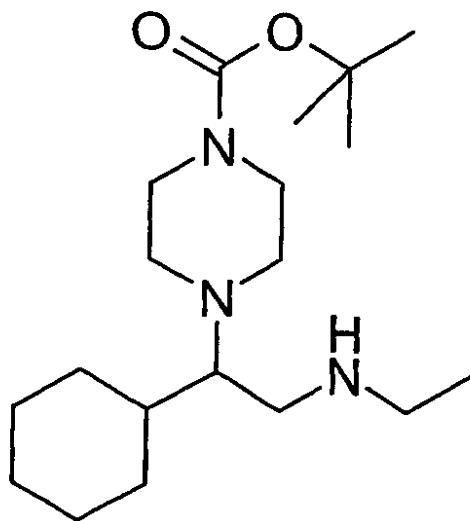
50

)で希釈し、水、1 N HClおよびブラインで洗浄した。有機相を乾燥 (Na_2SO_4)させ、ろ過し、エバポレートして表題化合物 (63%)を油状物として得た。MS m/z 354.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0394】

工程 I I : 4-(1-シクロヘキシル-2-エチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

【化265】



10

20

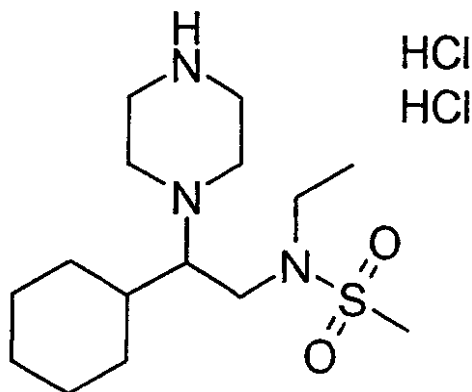
工程 I の生成物 (397 mg, 1.12 mmol) の無水 THF (5.1 mL) 溶液に、THF 中 1 M BH_3 -THF 錯体 (3.4 mL, 3.4 mmol) 溶液を加えた。混合物を 60 °C で 1 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。次いで、MeOH (1.5 mL) および DIPEA (0.760 mL) を加えた。この混合物に、無水 THF (2.6 mL) 中のヨウ素 (562 mg, 2.24 mmol) 溶液を注意深く加え、室温で 30 分間攪拌した。反応系を EtOAc (75 mL) で希釈し、有機相を 1 N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ および H_2O で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を SCX カラムを通して精製して表題化合物を油状物として得た (86%)。MS m/z 340.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

30

【0395】

工程 I I I : N-(2-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イル-エチル)-N-エチルメタンスルホンアミド二塩酸塩の製造

【化266】



40

製造例 NA8 の方法 A の工程 I I に記載の一般的な手段に従って、および工程 I I の生成物を出発物質として用いて、表題化合物を製造した。MS m/z 318.3 ($\text{M}^+ + 1$)。エナンチオマー A は製造例 NA5 のエナンチオマー I I から得た。エナンチオマー

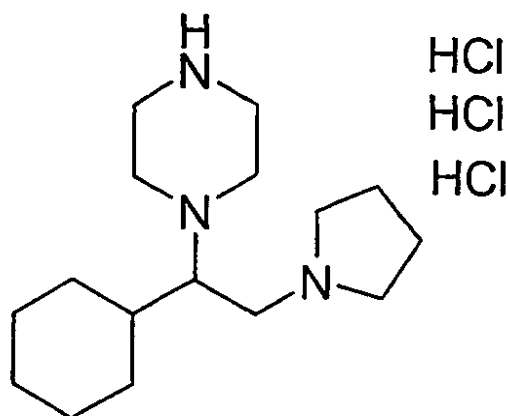
50

Bは製造例N A 5のエナンチオマー I I I から得た。

【0396】

製造例N A 9

【化267】



10

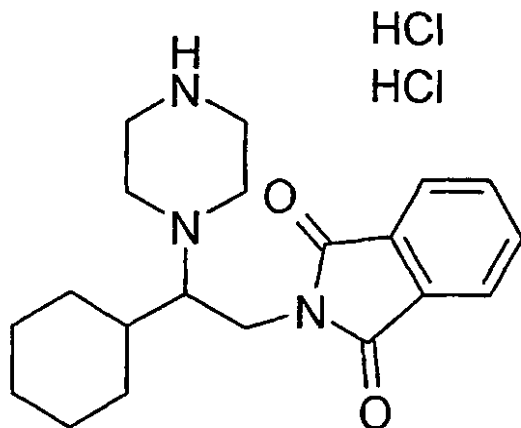
1-(1-(1-cyclohexyl-2-pyrrolidin-1-ylethyl)pyrrolidine trihydrochloride)
製造例N A 6の方法Aに記載の一般的な手段に従って、およびピロリジンおよび製造例N
A 19の生成物を出発物質として用いて、表題化合物を製造した(19%)。MS m/z
266.0 ($M^+ + 1$)。

20

【0397】

製造例N A 10

【化268】



30

2-(2-(1-cyclohexyl-2-pyrrolidin-1-ylethyl)pyrrolidine trihydrochloride)
, 3-ジオン二塩酸塩

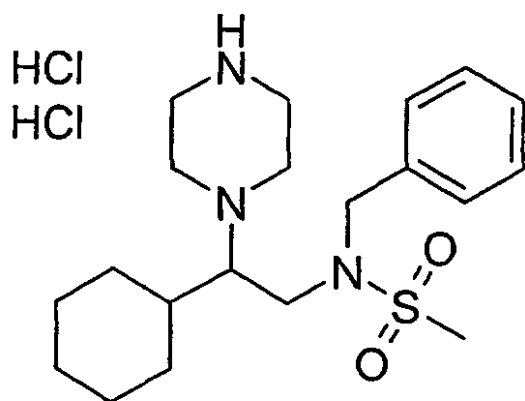
製造例N A 4の生成物(0.5 g, 1.13 mmol)の1N HCl/EtOAc(2
5 mL)溶液を室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体をEt₂Oで2回洗
浄して表題化合物を白色固体として得た(96%)。MS m/z 342.3 ($M^+ +$
1)。

40

【0398】

製造例N A 11

【化269】



10

N-ベンジル-N-(2-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イル-エチル)-メタンスルホンアミド二塩酸塩

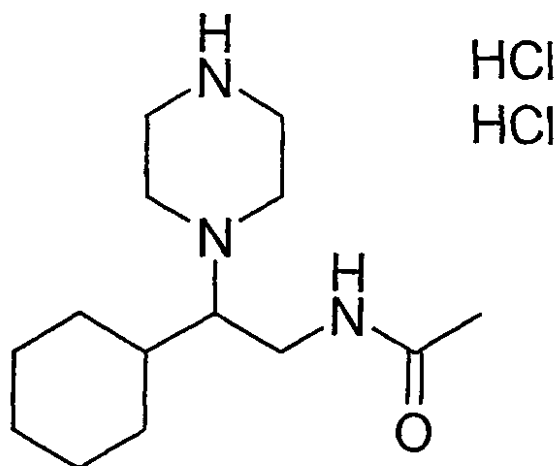
製造例NA8の方法Aに記載の一般的な手段に従って、およびベンジルアミンおよび製造例NA2の工程1の生成物を出発物質として用いて、表題化合物を製造した。(12%)。MS m/z 380.6 ($M^+ + 1$)。

【0399】

製造例NA12

【化270】

20



30

N-(2-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イル-エチル)-アセトアミド二塩酸塩

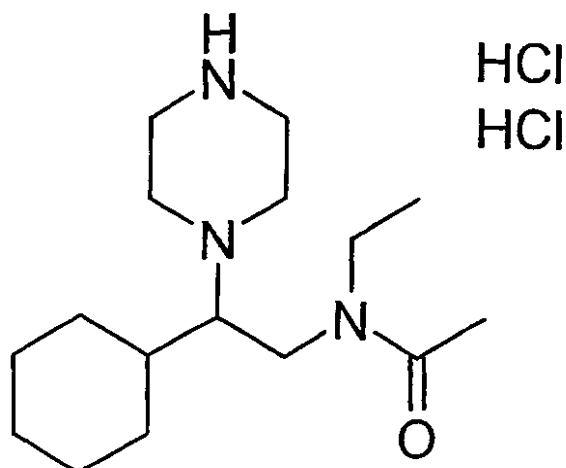
製造例NA5の生成物(2.1g, 6.78mmol)の無水 CH_2Cl_2 (20mL)溶液に、ピリジン(1.1mL, 13.5mmol)および Ac_2O (0.83mL, 8.1mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、混合物を CH_2Cl_2 (20mL)で希釈し、水、1N HClおよびブラインで洗浄した。有機相を乾燥(Na_2SO_4)させ、ろ過し、エバポレートしてN-Boc保護アミドを油状物として得た。MS m/z 354.2 ($M^+ + 1$)。N-Boc誘導体(0.5g, 1.4mmol)の1N HCl/EtOAc(25mL)溶液を室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体を Et_2O で2回洗浄して表題化合物を白色固体として得た(59%)。MS m/z 254.3 ($M^+ + 1$)。

40

【0400】

製造例NA13

【化271】



10

N-（2-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イル-エチル）-N-エチルアセトアミド二塩酸塩

製造例NA8の手段Bの工程IIの生成物（325mg，0.96mmol）の無水ピリジン（1.8mL）溶液に、室温でAc₂O（1.8mL）を加えた。混合物を65℃で1時間攪拌し、次いで、室温まで冷却した。混合物をEtOAc（40mL）で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液、H₂Oおよびブラインで洗浄した。有機相を乾燥（MgSO₄）させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-EtOAc 1:1）により精製してN-Boc保護アミドを油状物として得た。N-Boc誘導体（109mg，0.29mmol）の1N HCl/EtOAc（20mL）溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体をEt₂Oで2回洗浄して表題化合物を白色固体として得た（30%）。MS m/z 282.3（M⁺+1）。

20

【0401】

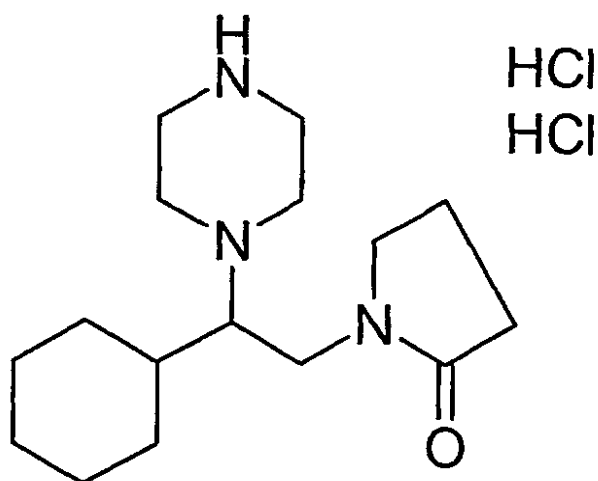
エナンチオマーAを製造例NA8の手段Bの工程IIのエナンチオマーAから得た。エナンチオマーBを、製造例NA8の手段Bの工程IIのエナンチオマーBから得た。

【0402】

製造例NA14

30

【化272】



40

1-（2-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イル-エチル）-ピロリジン-2-オン二塩酸塩

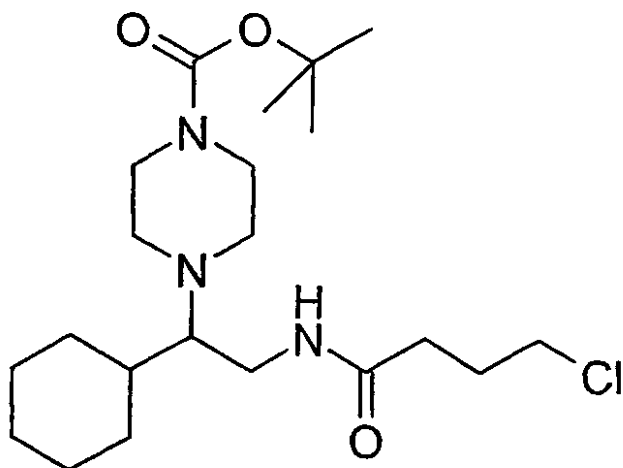
エナンチオマーAを、製造例NA5のエナンチオマーIIから得た。エナンチオマーBを製造例NA5のエナンチオマーIIIから得た。

50

【0403】

工程 I：4-〔2-(4-クロロブチルアミノ)-1-シクロヘキシル-エチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

【化273】



10

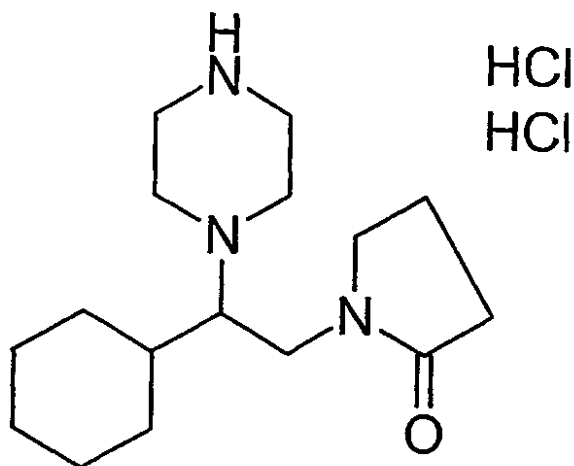
製造例 NA5 の生成物 (1.0 g, 3.21 mmol) の CH_2Cl_2 (18 mL) および DMF (4.4 mL) 溶液に、DIPEA (2.8 mL, 16.05 mmol)、4-クロロ酪酸 (0.381 mL, 3.85 mmol)、HOAT (546 mg, 4.01 mmol) および HATU (1.52 mg, 4.01 mmol) を室温で添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、 H_2O を加え、層を分離した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機層を乾燥 (MgSO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc 7:3) により精製して表題化合物を油状物として得た (69%)。MS m/z 416.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

20

【0404】

工程 II：1-(2-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イル-エチル)-ピロリジン-2-オン二塩酸塩の製造

【化274】



30

40

工程 I の生成物 (538 mg, 1.29 mmol) の無水 THF (7.7 mL) 溶液に、 0°C で tert-ブトキシドカリウム (145 mg, 1.29 mmol) を加えた。1.5 時間の攪拌後、追加の tert-ブトキシドカリウム (145 mg, 1.29 mmol) を添加し、混合物を 30 分攪拌した。反応系を H_2O でクエンチし、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を乾燥 (MgSO_4) させ、ろ過し、エバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 1:1) により精製して N-B

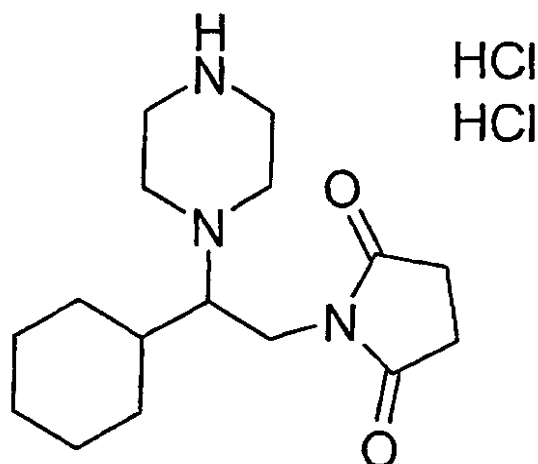
50

oc 保護生成物を油状物として得た。N-Boc誘導体 (266 mg, 0.70 mmol) の 1N HCl/EtOAc (25 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体を Et₂O で 2 回洗浄して表題化合物を白色固体として得た (54%)。MS m/z 280.2 (M⁺ + 1)。

【0405】

製造例 NA15

【化275】



10

20

1-(2-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イル-エチル)-ピロリジン-2,5-ジオン二塩酸塩

方法 A

製造例 NA1 の生成物 (300 mg, 0.96 mmol) の無水 THF (4.8 mL) 溶液に、0℃でスクシンイミド (105 mg, 1.06 mmol) およびトリフェニルホスフィン (278 mg, 1.06 mmol) を加えた。次いで、DEAD (0.167 mL, 1.06 mmol) を 0℃で滴下し、反応系を 0℃で 1 時間攪拌し、室温で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 1:1) により精製して N-Boc 保護生成物を油状物として得た。N-Boc 誘導体 (291 mg, 0.74 mmol) の 1N HCl/EtOAc (20 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体を Et₂O で 2 回洗浄して表題化合物を白色固体として得た (77%)。MS m/z 293.9 (M⁺ + 1)。

30

【0406】

方法 B

エナンチオマー A は製造例 NA5 のエナンチオマー II から得た。エナンチオマー B は製造例 NA5 のエナンチオマー III から得た。

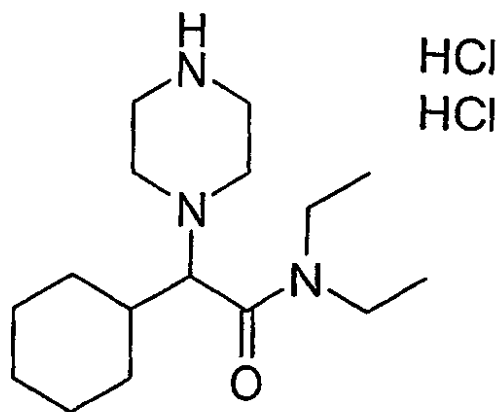
製造例 NA5 の生成物 (0.641 g, 2.05 mmol) の CHCl₃ (2 mL) 溶液に、無水琥珀酸 (205 mg, 2.05 mmol) を室温で加えた。混合物を還流下で 1 時間攪拌し、次いでさらに 2 時間、120℃まで加熱した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 1:1) により精製して N-Boc 保護生成物を白色固体として得た (645 mg, 83%)。N-Boc 誘導体 (645 mg, 1.64 mmol) の 1N HCl/EtOAc (25 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去して表題化合物を白色固体として得た。MS m/z 293.9 (M⁺ + 1)。

40

【0407】

製造例 NA16

【化276】



10

2-シクロヘキシル-N,N-ジエチル-2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド二塩酸塩

製造例NA3の生成物(300mg, 0.92mmol)のCH₂Cl₂(4.8mL)およびDMF(1mL)の溶液に、室温で、DIPEA(0.8mL, 4.6mmol)、ジエチルアミン(0.114mL, 1.10mmol)およびHOBT(155mg, 1.15mmol)を加え、混合物を5分間攪拌した。次いで、EDCI(220mg, 1.15mmol)を加え、反応系を一晩室温で攪拌した。次いで、H₂O(10mL)を加え、混合物をCH₂Cl₂(10mL)で希釈した。層を分離し、水相をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層を乾燥(MgSO₄)させ、ろ過し、減圧下でエバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 7:3)により精製してN-Boc保護アミドを油状物として得た。このN-Boc保護生成物のエナンチオマーは、キラルHPLC(CHIRALPAK AD(4.6×250mm)、ヘキサン-TFA 0.05%/イソプロパノール(20:1)定組成モード、1mL/分)により分離することができる。異性体1 t=7.59分;異性体2 t=8.81分。N-Boc誘導体(203mg, 0.53mmol)の1N HCl/EtOAc(20mL)溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体をEt₂Oで2回洗浄し、表題化合物を白色固体として得た。(58%)。MS m/z 281.9 (M⁺+1)。

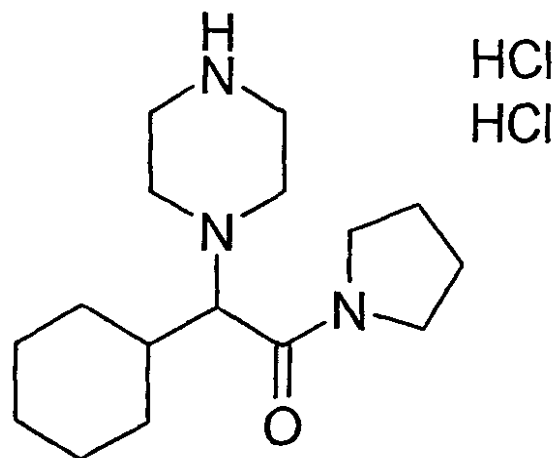
20

30

【0408】

製造例NA17

【化277】



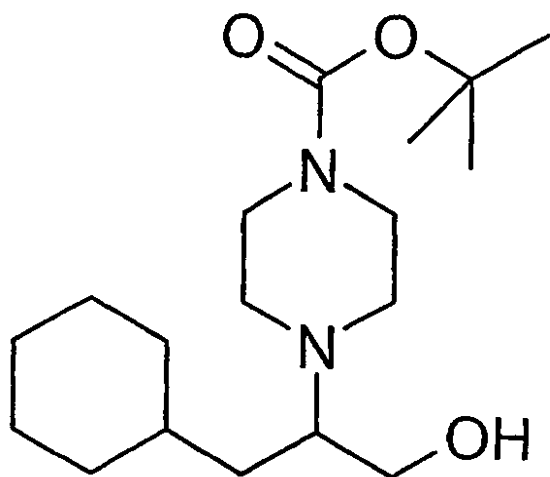
40

2-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イル-1-ピロリジン-1-イル-エタノン(e thanone)二塩酸塩

製造例NA16に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質としてピロリジンおよび製造例NA3の生成物を用いて、表題化合物を製造した(40%)。MS m/z 279.8 (M⁺+1)。

50

【0409】
製造例NA18
【化278】



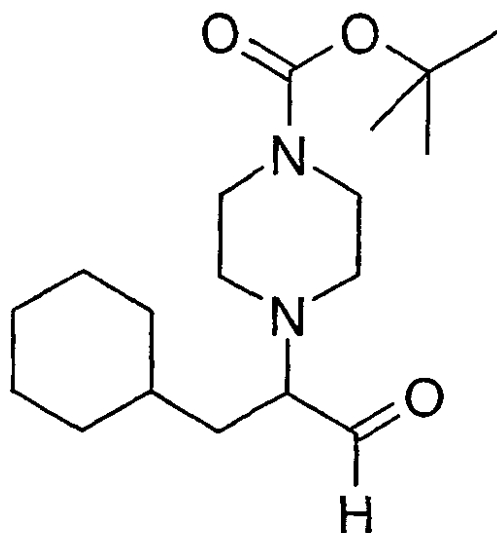
10

4-(1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシーエチル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

製造例NA1に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質として3-シクロヘキシルプロピオン酸を用いて、表題化合物を製造した(49%)。MS m/z 327.2 ($M^+ + 1$)。

20

【0410】
製造例NA19
【化279】



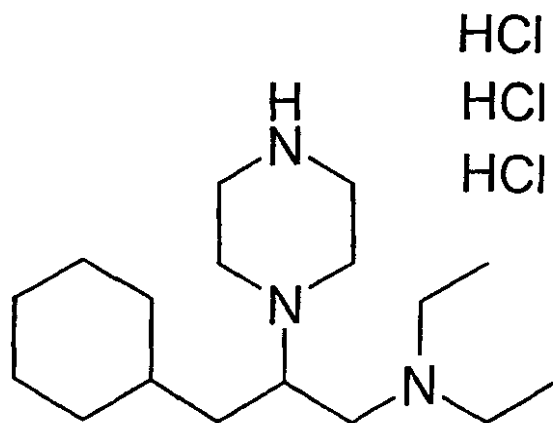
30

4-(1-シクロヘキシルメチル-2-オキソエチル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

製造例NA2に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質として製造例NA18の生成物を用いて、表題化合物を製造した(95%)。MS m/z 325.4 ($M^+ + 1$)。

40

【0411】
製造例NA20
【化280】



10

(2-シクロヘキシルメチル-2-ピペラジン-1-イル-エチル)-ジエチル-アミン
三塩酸塩

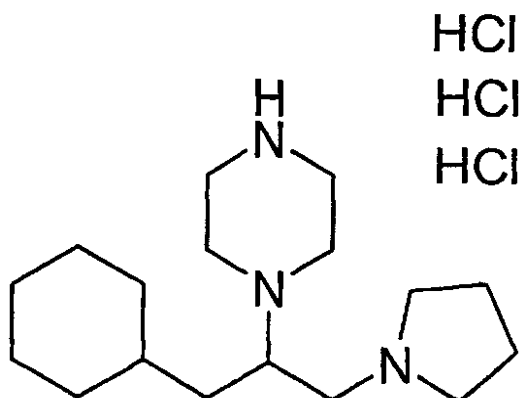
製造例 N A 6 に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質として製造例 N A 1 9 の生成物を用いて、表題化合物を製造した (68%)。MS m/z 282.3 ($M^+ + 1$)。

【0412】

製造例 N A 2 1

【化281】

20



30

1-(1-シクロヘキシルメチル-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ピペラジン三
塩酸塩

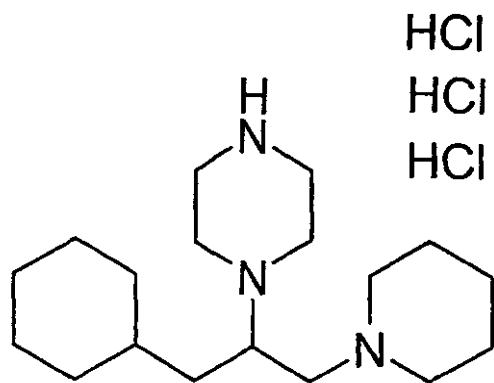
製造例 N A 6 の方法 A に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質としてピロリジンおよび製造例 N A 1 9 の生成物を用いて、表題化合物を製造した (76%)。MS m/z 280.4 ($M^+ + 1$)。

【0413】

製造例 N A 2 2

【化282】

40



10

1 - (1 - シクロヘキシルメチル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - ピペラジン三塩酸塩

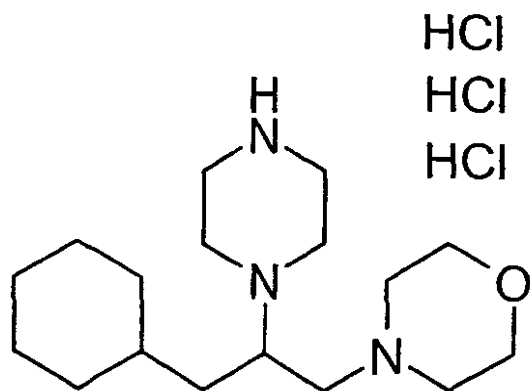
製造例 N A 6 の方法 A に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質としてピペリジンおよび製造例 N A 1 9 の生成物を用いて、表題化合物を製造した (7 0 %) 。 M S m/z 2 9 4 . 2 ($M^+ + 1$) 。

【 0 4 1 4 】

製造例 N A 2 3

【 化 2 8 3 】

20



30

4 - (3 - シクロヘキシル - 2 - ピペラジン - 1 - イル - プロピル) - モルホリン三塩酸塩

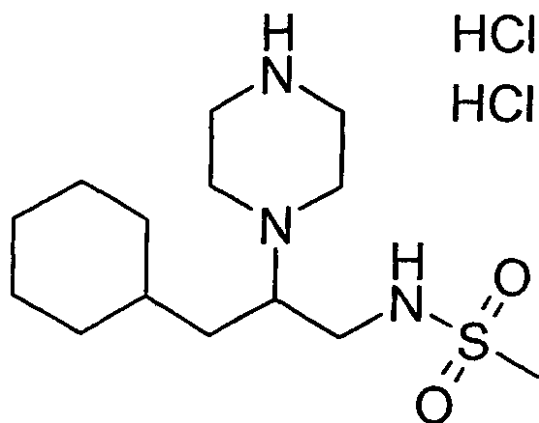
製造例 N A 6 の方法 A に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質としてモルホリンおよび製造例 N A 1 9 の生成物を用いて、表題化合物を製造した (6 5 %) 。 M S m/z 2 9 6 . 6 ($M^+ + 1$) 。

【 0 4 1 5 】

製造例 N A 2 4

【 化 2 8 4 】

40

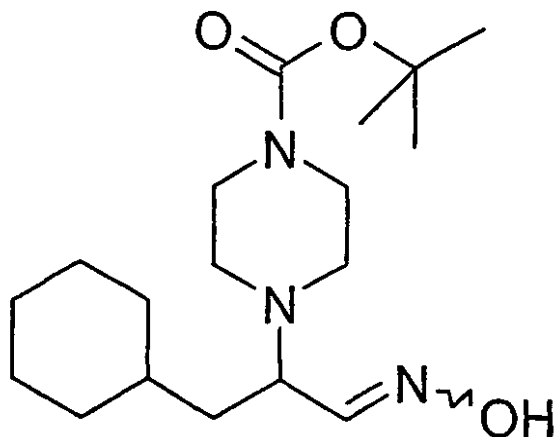


10

N-（3-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イル-プロピル）-メタンスルホンアミド二塩酸塩

工程 I：4-〔（1-シクロヘキシルメチル-2-ヒドロキシイミノ-エチル）-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

【化 285】



20

30

製造例 NA 4 の方法 B の工程 1 に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質としてモルホリンおよび製造例 NA 19 の生成物を用いて、表題化合物を製造した（46%）。MS m/z 340.3 ($M^+ + 1$)。

【0416】

工程 II：N-（3-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イル-プロピル）-メタンスルホンアミド二塩酸塩の製造

NiCl₂・6H₂O（533mg，2.24mmol）のMeOH（25mL）溶液に、NaBH₄（85mg，2.24mmol）を加えた。得られた黒色溶液に、工程 I の生成物（760mg，2.24mmol）のMeOH（10mL）溶液を加え、続いてNaBH₄（465mg，12.3mmol）を数回に分けて加えた。混合物を5分間攪拌し、セライトを通してろ過した。溶液をEtOAcで希釈し、NH₄OHの5%水溶液で洗浄し、乾燥させ、ろ過し、エバポレートして第1アミンを得た。このアミン（676mg，2.08mmol）の無水CH₂Cl₂（20mL）溶液に、窒素下0℃でEt₃N（0.43mL，3.12mmol）およびMeSO₂Cl（0.24mL，3.12mmol）を加えた。30分後、室温で、溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-EtOAc 1：1）により精製してN-Boc保護生成物を油状物として得た。N-Boc誘導体（440mg，1.09mmol）の1N HCl/EtOAc（25mL）溶液を室温で2時間攪拌した。白色固体が現れた。溶媒を減圧下で

40

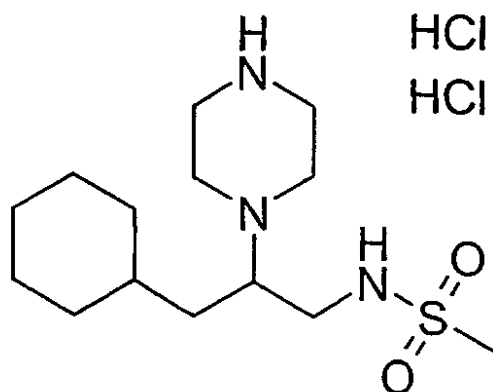
50

除去し、固体を Et_2O で 2 回洗浄して表題化合物を固体として得た (35%)。MS m/z 304.6 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0417】

製造例 NA 25

【化286】



10

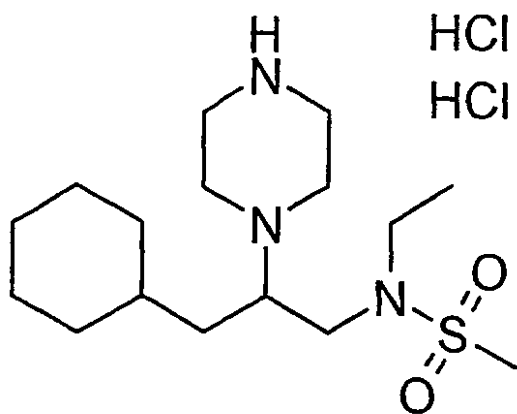
N-(3-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イループロピル)-N-エチルメタン
スルホンアミド二塩酸塩

製造例 NA 8 の方法 A に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質としてエチルアミン
および製造例 NA 19 の生成物を用いて、表題化合物を製造した (59%)。MS m/z 332.3 ($\text{M}^+ + 1$)。 20

【0418】

製造例 NA 26

【化287】



30

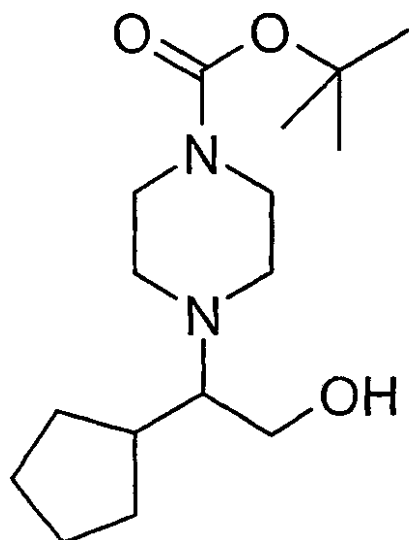
4-(1-シクロペンチル-2-ヒドロキシーエチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t
ert-ブチルエステル

製造例 NA 1 に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質としてシクロペンチル酢酸を
用いて、表題化合物を製造した (16%)。MS m/z 299.2 ($\text{M}^+ + 1$)。 40

【0419】

製造例 NA 27

【化288】



10

4-(1-シクロペンチル-2-オキソエチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

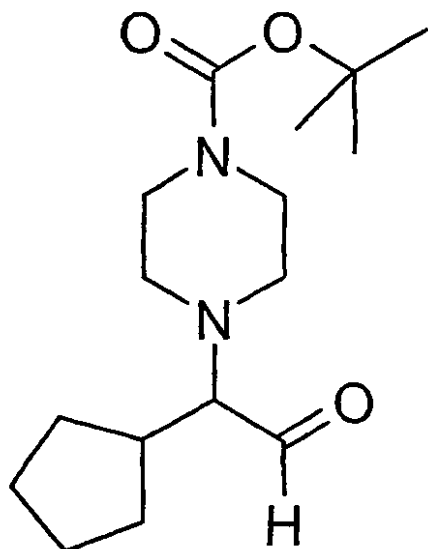
製造例 N A 2 に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質として製造例 N A 2 6 の生成物を用いて、表題化合物を製造した (99%)。MS m/z 297.3 ($M^+ + 1$)

20

【0420】

製造例 N A 2 8

【化289】



30

(2-シクロペンチル-2-ピペラジン-1-イルエチル)-ジエチルアミン三塩酸塩

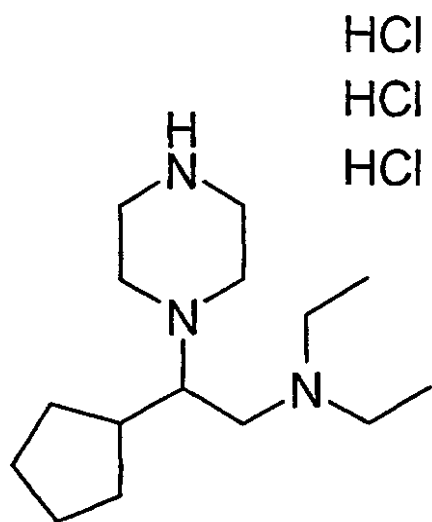
製造例 N A 6 に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質としてモルホリンおよび製造例 N A 2 7 の生成物を用いて、この中間体を製造した (86%)。MS m/z 254.3 ($M^+ + 1$)。

40

【0421】

製造例 N A 2 9

【化290】



10

N-（2-シクロペンチル-2-ピペラジン-1-イル-エチル）-N-エチル-メタン
スルホンアミド二塩酸塩

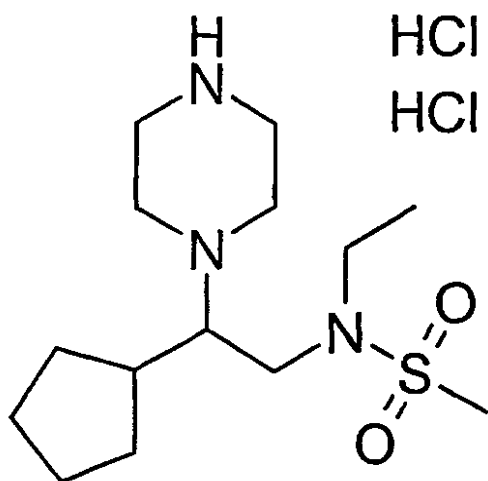
製造例 N A 8 に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質として製造例 N A 2 7 の生成物を用いて、表題化合物を製造した（24%）。MS m/z 304.2 ($M^+ + 1$)。

20

【0422】

製造例 N A 3 0

【化291】



30

4-（1-シクロヘプチル-2-ヒドロキシーエチル）-ピペラジン-1-カルボン酸 t
e r t-ブチルエステル

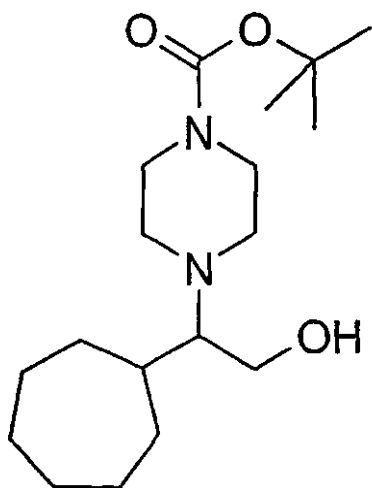
製造例 N A 1 に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質としてシクロヘプチル酢酸を用いて、表題化合物を製造した（40%）。MS m/z 327.4 ($M^+ + 1$)。

40

【0423】

製造例 N A 3 1

【化292】



10

4-(1-(シクロヘプチル-2-オキソエチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

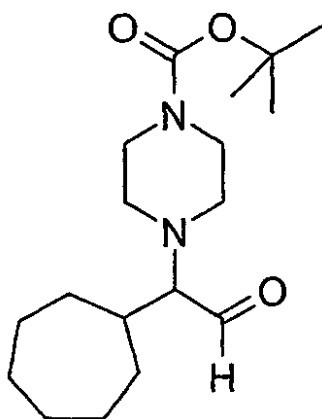
製造例 N A 2 に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質として製造例 N A 3 0 の生成物を用いて、表題化合物を製造した (91%)。MS m/z 325.4 ($M^+ + 1$)。

20

【0424】

製造例 N A 3 2

【化293】



30

(2-(シクロヘプチル-2-ピペラジン-1-イルエチル)-ジエチル-アミン三塩酸塩

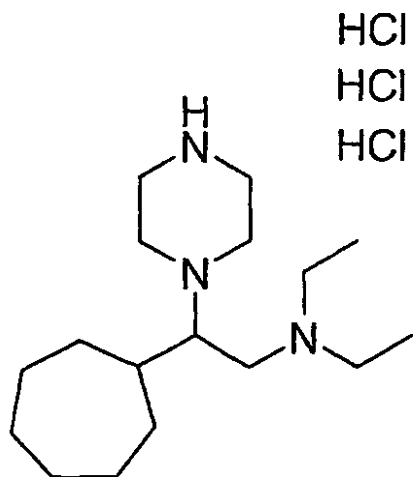
製造例 N A 6 に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質として製造例 N A 3 1 の生成物を用いて、表題化合物を製造した (44%)。MS m/z 282.6 ($M^+ + 1$)。

40

【0425】

製造例 N A 3 3

【化294】

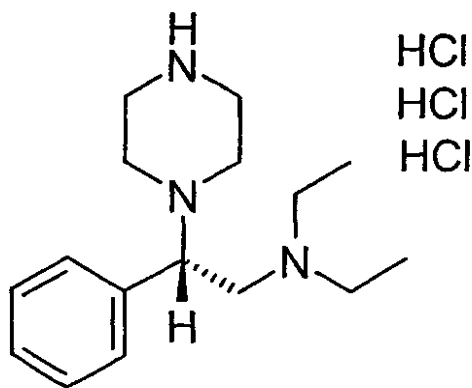


10

(2S) - ジエチル - (2 - フェニル - 2 - ピペラジン - 1 - イル - エチル) - アミン三塩酸塩

工程 I : (2R) - 2 - ジエチルアミノ - 2 - フェニル - エタノールの製造

【化 2 9 5】



20

(R) - フェニルグリシノール (phenylglycinol) (0.5 g, 3.6 mmol) の THF (15 mL) 溶液に、窒素雰囲気下で、 Na_2CO_3 (1.14 g, 10.8 mmol)、テトラブチルアンモニウムヨウ化物 (0.66 g, 1.8 mmol) およびヨウ化エチル (0.6 mmol, 7.3 mmol) を加えた。反応系を還流下で 24 時間攪拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、固体をろ過して取り除く。ろ液を減圧下で濃縮して残渣を EtOAc に溶解し、 H_2O で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、減圧下でエバポレートした。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc - MeOH - Et_3N 90 : 5 : 5) により精製して表題化合物を得た (96%)。MS m/z 194.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

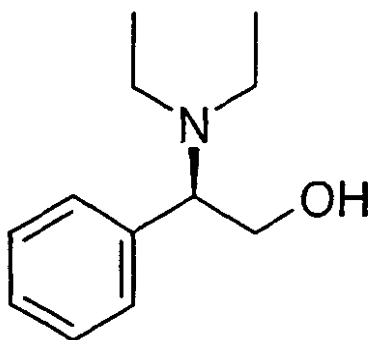
30

【0 4 2 6】

工程 II : (2S) - ジエチル - (2 - フェニル - 2 - ピペラジン - 1 - イル - エチル) - アミン三塩酸塩の製造

40

【化 2 9 6】



10

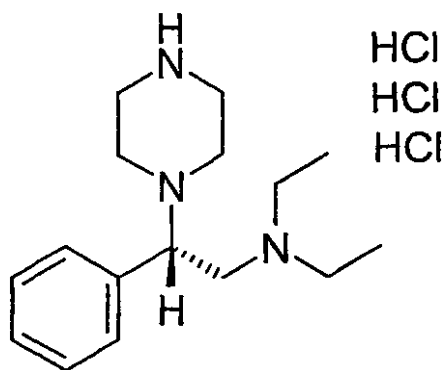
工程 I の生成物 (0.68 g, 3.5 mmol) の無水 Et_2O (10 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、 Et_3N (1.4 mL, 10.5 mmol) を加えた。混合物を 0°C まで冷却し、塩化メタンスルホン (0.4 mL, 4.9 mmol) を滴下した。混合物を室温で反応させ、30 分間攪拌した。次いで、 N - Boc -ピペラジン (1.3 g, 7.2 mmol) を加え、反応系を室温で一晩攪拌し、混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、 H_2O (5 mL) で洗浄した。相を分離し、有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、減圧下でエバポレートした。残渣を中圧クロマトグラフィー ($\text{EtOAc}-\text{MeOH}-\text{Et}_3\text{N}$ 90:5:5) により精製して N - Boc 保護生成物を得た ($>98\%$ ee (キラル HPLC Chiralpak AD, ヘキサン- TFA 0.05%, 1 mL/分、 $t = 9.748$ により測定))。 N - Boc 誘導体 (0.68 g, 1.88 mmol) の 1N HCl/EtOAc (25 mL) 溶液を一晩室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を Et_2O で洗浄して表題化合物を白色固体として得た (52%)。 $\text{MS } m/z$ 262.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

20

【0427】

製造例 NA34

【化297】



30

(2R)-ジエチル-(2-フェニル-2-ピペラジン-1-イル-エチル)-アミン三塩酸塩

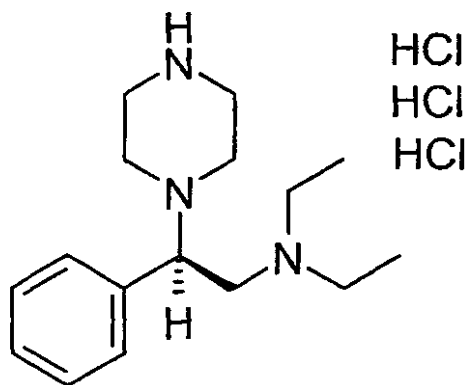
製造例 NA37 に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質として (S)-フェニルグリシノールを用いて、表題化合物を製造した。 $\text{MS } m/z$ 262.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

40

【0428】

製造例 NA35

【化298】

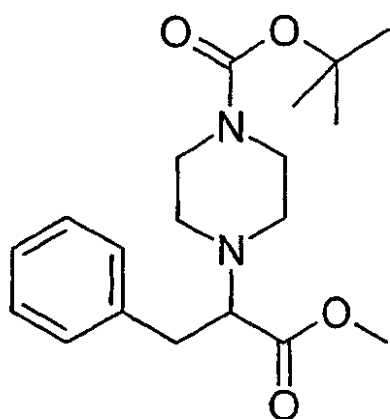


10

4 - (1 - メトキシカルボニル - 2 - フェニル - エチル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸
tert - ブチルエステル

工程 I : 3 - ブロモ - 4 - フェニル - 酪酸メチルエステル

【化 2 9 9】



20

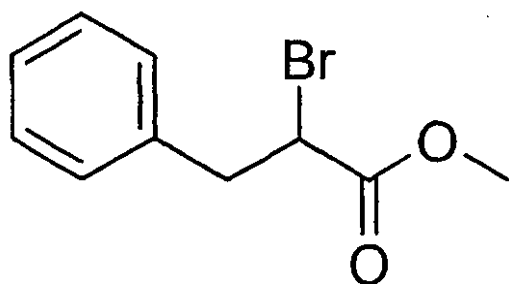
製造例 N A 1 の工程 1 の方法 A に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質として 3 -
フェニルプロピオン酸を用いて、表題化合物を製造した (3 7 %) 。 M S m / z 2 4 3 0
3 . 0 (M ⁺ + 1) 。

30

【 0 4 2 9 】

工程 I I : 4 - (1 - メトキシカルボニル - 2 - フェニル - エチル) - ピペラジン - 1 -
カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

【化 3 0 0】



40

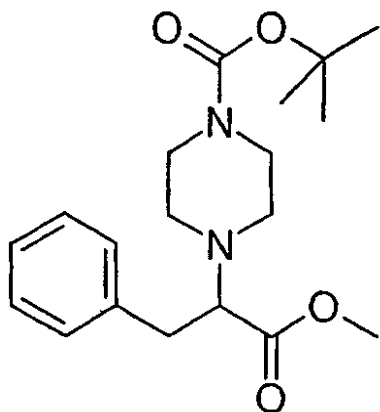
製造例 N A 1 の工程 I I に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質として工程 1 の生
成物を用いて、表題化合物を製造した (2 4 %) 。 M S m / z 3 4 9 . 2 (M ⁺ + 1
) 。

【 0 4 3 0 】

製造例 N A 3 6

50

【化 3 0 1】



10

4 - (1 - ホルミル - 2 - フェニル - エチル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

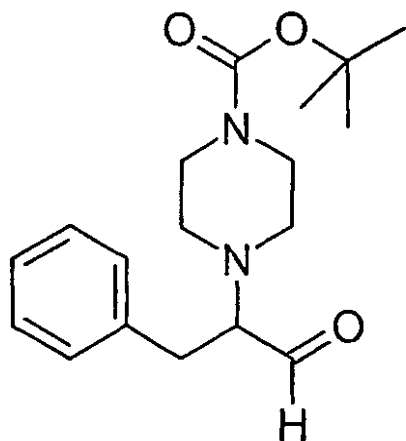
製造例 N A 3 9 の生成物 (下記) (2 . 4 1 g , 6 . 9 2 m m o l) の CH_2Cl_2 (4 0 m L) 溶液に、 -78°C で窒素雰囲気下、D I B A L - H のトルエン中 1 M 溶液 (1 7 . 3 m L , 1 7 . 3 m m o l) を添加した。反応系を 1 時間 -78°C で攪拌し、飽和酒石酸ナトリウム水溶液でクエンチした。混合物を 1 時間攪拌し、層を分離した。水層を CH_2Cl_2 で抽出し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、エバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - E t O A c 5 : 1) により精製して表題化合物を淡黄色油状物として得た (5 6 %) 。 M S m / z 3 1 9 . 4 ($\text{M}^+ + 1$) 。

20

【 0 4 3 1 】

製造例 N A 3 7

【化 3 0 2】



30

ジエチル - (3 - フェニル - 2 - ピペラジン - 1 - イル - プロピル) - アミン三塩酸塩

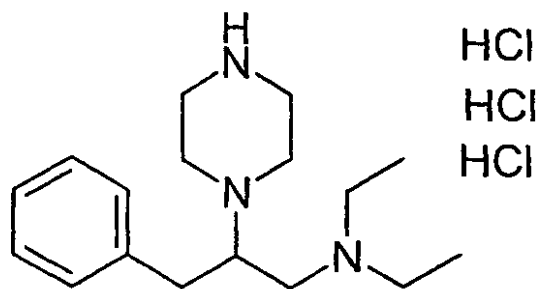
製造例 N A 6 の方法 A に記載の一般的な手段に従い、そして出発物質としてジエチルアミンおよび製造例 N A 4 0 の生成物を用いて、表題化合物を製造した (4 1 %) 。 M S m / z 2 7 6 . 5 ($\text{M}^+ + 1$) 。

40

【 0 4 3 2 】

製造例 N A 3 8

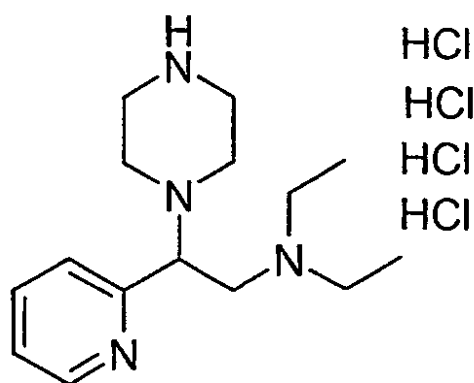
【化 3 0 3】



ジエチル- (2-ピペラジン-1-イル-2-ピリジン-2-イル-エチル) -アミン四塩酸塩 10

工程 I : 4- (エトキシカルボニル-ピリジン-2-イル-メチル) -ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

【化304】



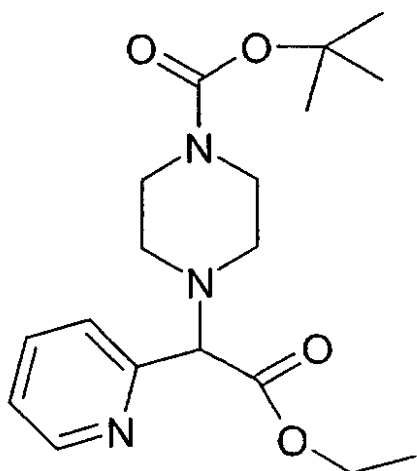
20

エチル 2-ピリジルアセテート (3.0 g, 18.16 mmol) の CCl_4 (26 mL) 溶液に、NBS (3.56 g, 20.0 mmol), AIBN (149 mg, 0.91 mmol) を室温に加えた。反応混合物を還流下で 5 時間攪拌した。得られた茶色の懸濁液を室温まで冷却し、水および CH_2Cl_2 を加えた。層を分離し、有機層を水で洗浄した。次いで、乾燥 (MgSO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮して臭化物誘導体を茶色の油状物として得た。この生成物 (3.69 g, 15.12 mmol) 無水 CH_3CN (36 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (4.19 g, 30.24 mmol)、N-Boc-ピペラジン (3.09 g, 16.63 mmol) および触媒量の $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (559 mg, 1.51 mmol) を添加した。混合物を還流下で一晩加熱し、次いで室温まで冷却した。反応系を EtOAc で希釈し、 H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、減圧下でエバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン- EtOAc 1:1) により精製して表題化合物を黄色油状物で得た (17%)。MS m/z 350.4 ($\text{M}^+ + 1$)。 30

【0433】

工程 II : 4- (2-オキソ-1-ピリジン-2-イル-エチル) -ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造 40

【化305】



10

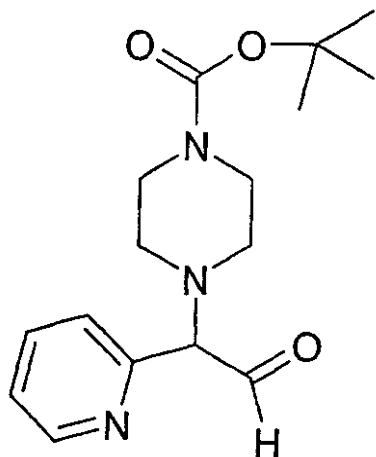
工程 I の生成物 (803 mg, 2.3 mmol) の乾燥 CH_2Cl_2 (5.4 mL) 溶液に、 -78°C で、 N_2 雰囲気下、DIBAL-H のトルエン中 1.0 M 溶液 (5.8 mL, 5.8 mmol) を滴下した。反応混合物をこの温度で約 30 分間、攪拌した。次いで MeOH (1 mL) でゆっくりとクエンチした。次いで、EtOAc (50 mL) および飽和酒石酸ナトリウム溶液 (50 mL) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物を油状物として得た。MS m/z 306.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

20

【0434】

工程 III：ジエチル- (2-ピペラジン-1-イル-2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミン四塩酸塩の製造

【化306】



30

工程 II の生成物 (624 mg, 2.05 mmol) の乾燥 1,2-ジクロロエタン (7.2 mL) 溶液に、ジエチルアミン (0.254 mL, 2.46 mmol) を室温で加えた。混合物を 15 分間攪拌し、次いで、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (652 mg, 3.08 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチした。層を分離し、水相を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO_4) させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc、次いで EtOAc-MeOH-Et₃N 90:5:5) により精製して N-Boc 保護生成物を油状物として得た。N-Boc 誘導体 (208 mg, 0.57 mmol) の飽和 HCl (g)/MeOH (10 mL) 溶液を一晩室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去して表題化合物を白色固体として得た (26%)。MS m/z 263.4 ($\text{M}^+ + 1$)。

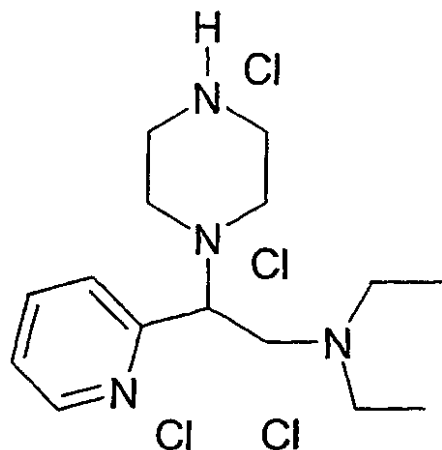
40

50

【0435】

製造例NA39

【化307】



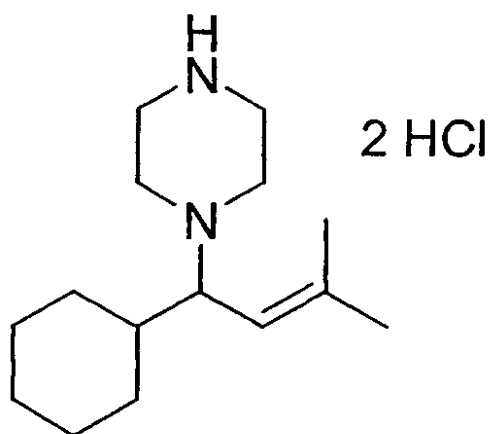
10

1-(1-(1-chloro-3-(2-chloro-1-(2-diethylaminoethyl)-1H-pyridin-2-yl)butyl)piperidin-4-yl)-1H-pyridine-2,3-dichloride

工程I：4-(1-(1-chloro-3-(2-chloro-1-(2-diethylaminoethyl)-1H-pyridin-2-yl)butyl)piperidin-4-yl)-1H-pyridine-2,3-dichlorideの製造

20

【化308】



30

−78℃に冷却したイソプロピルトリフェニルホスホニウムイオジド (709 mg, 1.79 mmol) の溶液に、n-ブチルリチウム (0.98 mL, 1.57 mmol, ヘキサン中 1.6 M) を加え、1時間、0℃まで加温しながら攪拌した。混合物を−78℃で製造例NA2の生成物 (443 mg, 1.43 mmol) の溶液に加え、23℃で2時間攪拌した。反応系をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、合わせた有機相を乾燥 (Na₂SO₄) させ、乾燥させ、エバポレートした。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc 15:1) により精製して表題化合物を得た (385 mg)。

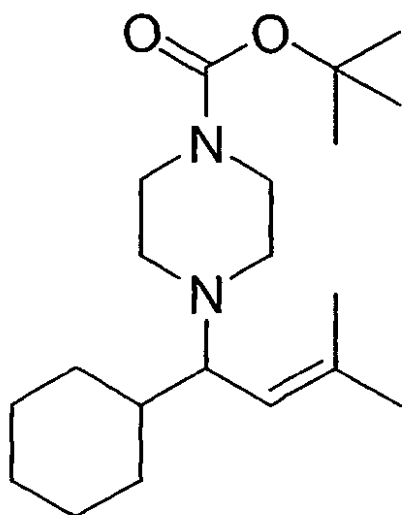
40

MS m/z 337.3 (M⁺ + 1)。

【0436】

工程II：1-(1-(1-(2-(2-cyclohexyl-2-methylbut-3-en-1-yl)piperidin-4-yl)-1H-pyridine-2,3-dichloride)butyl)-1H-pyridine-2,3-dichlorideの製造

【化309】



10

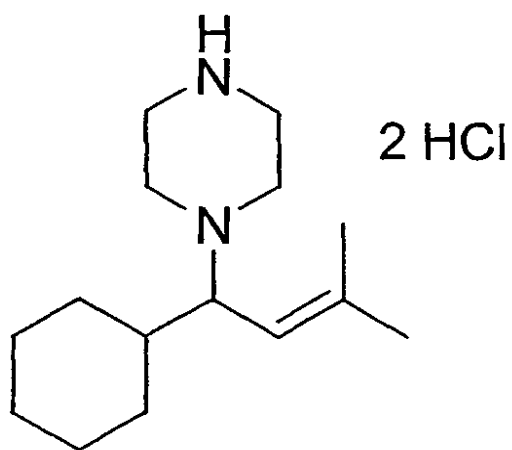
N-Boc誘導体（250mg，0.74mmol）の1N HCl/EtOAc（25mL）溶液を室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、固体をEt₂Oで2回洗浄して表題化合物を白色固体として得た。MS m/z 237.3（M⁺+1）。

【0437】

製造例NA40

20

【化310】

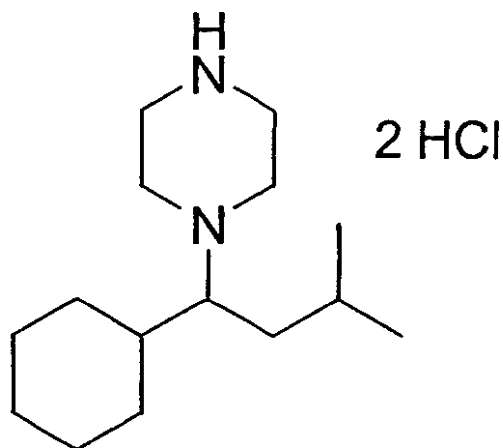


30

1-（1-シクロヘキシル-3-メチル-ブチル）-ピペラジン二塩酸塩

工程I：4-（シアノ-シクロヘキシル-メチル）-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

【化311】



10

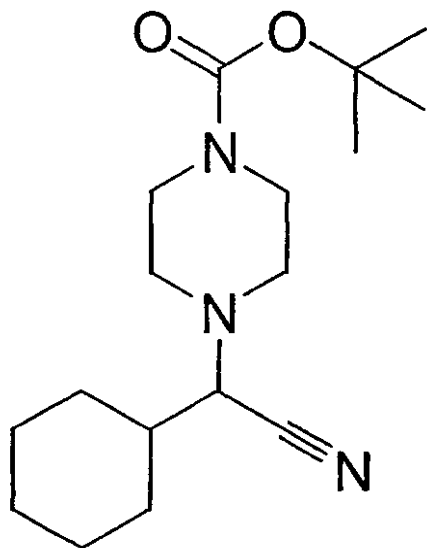
KCN (1.61 g, 24.8 mmol) の H_2O (15 mL) 溶液に、N-Boc-ピペラジン (4.6 g, 24.6 mmol) を加え、混合物を $0^\circ C$ まで冷却した。次いで、1 M 水性 HCl (23.9 mL, 23.9 mmol) を加え、続いてシクロヘキサンカルボキシアルデヒド (2.0 mL, 16.5 mmol) および混合物を 20 時間、攪拌した。Et₂O に注ぎ、水相を Et₂O で抽出し、乾燥 (MgSO₄) させ、エバポレートした。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc 4:1 → 3:1) により精製して表題化合物 4.2 g を得た。

20

【0438】

工程 I I : 4-(1-シクロヘキシル-3-メチルブチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化312】



30

40

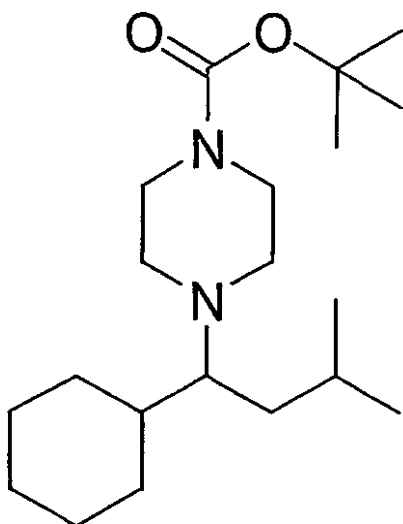
工程 I の生成物 (750 mg, 2.44 mmol) の THF (15 mL) 溶液およびイソブチルマグネシウムブロミド (6.1 mL, 12.2 mmol, THF 中 2 M) を、 $70^\circ C$ で 24 時間加熱した。反応系を EtOAc でクエンチし、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、エバポレートした。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc 25:1) による最終的な精製により、表題化合物を得た (406 mg)。MS m/z 339.3 ($M^+ + 1$)。

【0439】

工程 I I I : 1-(1-シクロヘキシル-3-メチルブチル)-ピペラジン二塩酸塩の製造

【化313】

50



10

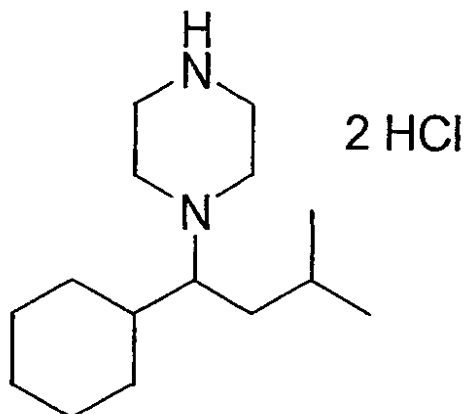
工程 I I の生成物 (406 mg, 1.21 mmol) の 1 N HCl / EtOAc (25 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体を Et₂O で 2 回洗浄して表題化合物を白色固体として得た。MS m/z 239.3 (M⁺ + 1)。

【0440】

製造例 N A 4 1

20

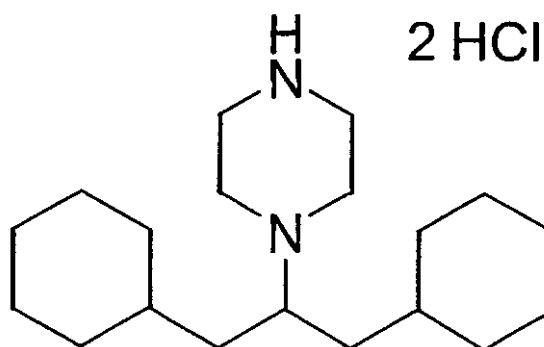
【化 3 1 4】



30

1 - (2 - シクロヘキシル - 1 - シクロヘキシルメチル - エチル) - ピペラジン二塩酸塩
工程 I : 4 - (1 - シアノ - 2 - シクロヘキシル - エチル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

【化 3 1 5】



40

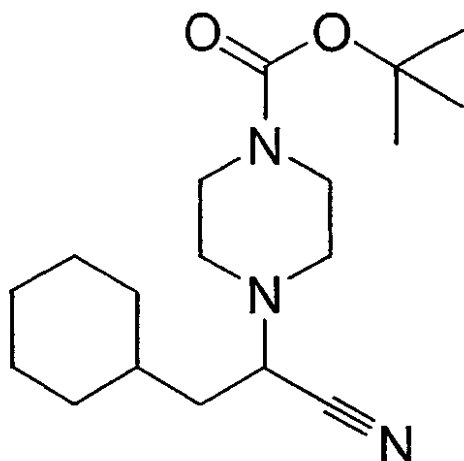
シクロヘキサンアセトアルデヒド (8.45 g, 66.96 mmol) および TMSCN (17.9 mL, 133.92 mmol) の MeOH 溶液を 2 時間、23 °C で攪拌し、N - BOC - ピペラジン (13.72 g, 73.66 mmol) を加えた。24 時間後、溶

50

媒をエバポレートして表題化合物を得た。

工程 I I : 4-(2-シクロヘキシル-1-シクロヘキシルメチル-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

【化 3 1 6】



10

4-(1-シアノ-2-シクロヘキシル-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.81, 5.65 mmol) の THF (20 mL) およびシクロヘキシルメチルマグネシウムブロミド (1.51 g, 22.60 mmol, Et₂O 中 0.4 M 溶液) を、23℃で24時間攪拌した。反応系を EtOAc でクエンチし、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、エバポレートした。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc 15:1) による最終的な精製により、表題化合物をえた (1020 mg)。MS m/z 393.3 (M⁺ + 1)。

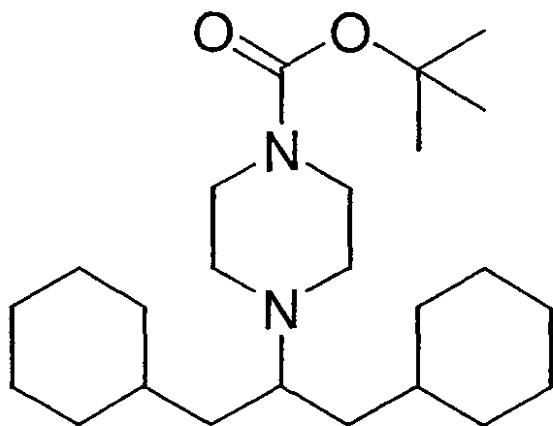
20

【0 4 4 1】

工程 I I I : 1-(2-シクロヘキシル-1-シクロヘキシルメチル-エチル)-ピペラジン二塩酸塩の製造

【化 3 1 7】

30



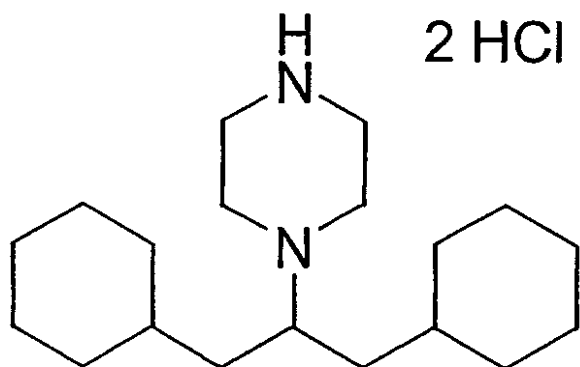
40

N-Boc 誘導体 (1020 mg, 2.60 mmol) の 1N HCl/EtOAc (25 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体を Et₂O で2回洗浄して表題化合物を白色固体として得た。MS m/z 293.3 (M⁺ + 1)。

【0 4 4 2】

製造例 N A 4 2

【化 3 1 8】



10

N-（2-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イル-エチル）-N-イソブチル-メ
タンスルホンアミド二塩酸塩

エナンチオマーAを製造例NA5のエナンチオマーIIから得た。エナンチオマーBを製
造例NA5のエナンチオマーIIIから得た。

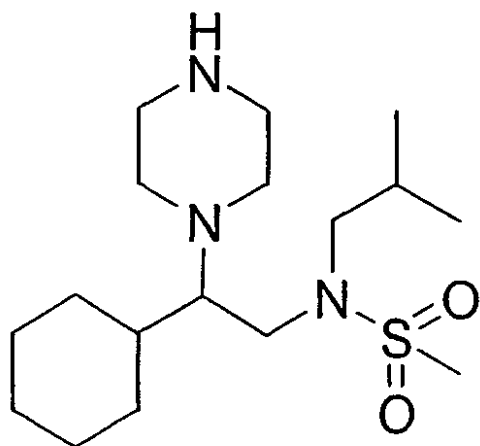
【0443】

工程I：4-（1-シクロヘキシル-2-イソブチルアミノ-エチル）-ピペラジン-
1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

【化319】

20

2 HCl



30

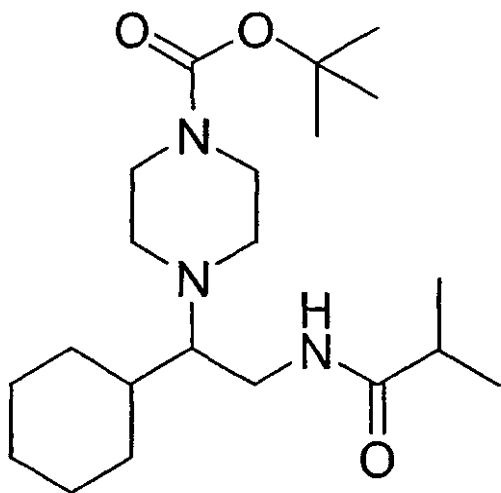
製造例NA5の生成物（1.0g, 3.21mmol）のCH₂Cl₂（10mL）溶液
に、イソブチルクロリド（0.4ml, 3.85mmol）およびピリジン（0.39
mL, 4.82mmol）を0℃で加え、23℃に昇温するまで1時間攪拌した。混合物
をCH₂Cl₂で希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）させ、エバポレート
して表題生成物を油状物として得た。MS m/z 382.3（M⁺+1）。

40

【0444】

工程II：4-（1-シクロヘキシル-2-イソブチルアミノ-エチル）-ピペラジン-
1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

【化320】



10

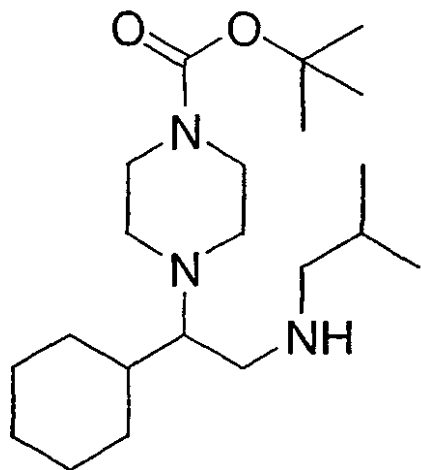
工程 I の生成物 (1.23 g, 3.21 mmol) およびボラン-テトラヒドロフラン錯体 (9.6 mL, 9.63 mmol, THF 中 1 M) の THF (20 mL) 溶液を 60℃ で 1 時間加熱した。混合物を周囲温度まで冷却し、続いて MeOH (5 mL) および DIPEA (7.5 mL) を添加した。次いで、THF (10 mL) 中のヨウ素 (1.62 g, 6.42 mmol) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、連続的に、10% 水性 Na₂S₂O₅ およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、エバポレートした。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc 1:1 → EtOAc → EtOAc: MeOH: NEt₃ 90:5:5) により精製して表題化合物を黄色油状物として得た (904 mg)。MS m/z 368.3 (M⁺ + 1)。

20

【0445】

工程 III: 4-[1-シクロヘキシル-2-(イソブチル-メタンシルホニル-アミノ)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

【化321】



30

40

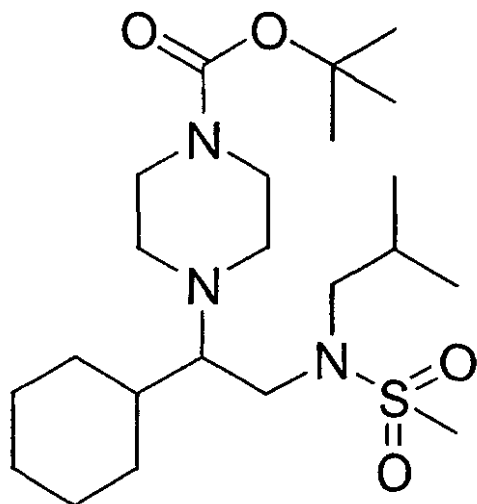
工程 II の生成物 (450 mg, 1.2 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に、TEA (0.35 mL, 2.44 mmol) およびメタンシルホニルクロリド (0.14 mL, 1.83 mmol) を加えた。23℃ で 30 分攪拌後、反応系を CH₂Cl₂ で希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、エバポレートして表題生成物を油状物として得た。MS m/z 446.3 (M⁺ + 1)。

【0446】

工程 IV: N-(2-シクロヘキシル-2-ピペラジン-1-イル-エチル)-N-イソ

50

ブチルーメタンスルホンアミド二塩酸塩の製造
【化 3 2 2】



10

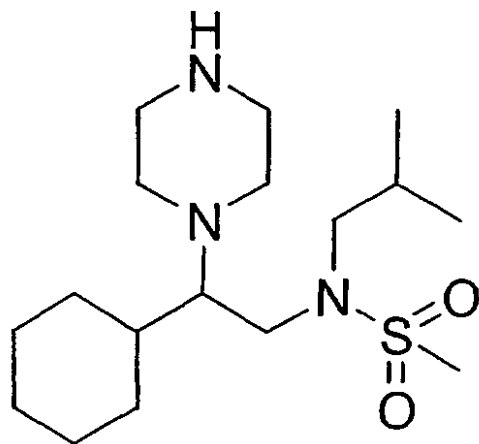
工程 I I I の生成物 (446 mg, 1.22 mmol) の 1 N HCl / EtOAc (25 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体を Et₂O で 2 回洗浄して表題化合物を白色固体として得た。MS m/z 346.3 (M⁺ + 1)。

20

【0447】

製造例 NA 4 3

【化 3 2 3】



30

N - (2 - シクロヘキシル - 2 - ピペラジン - 1 - イル - エチル) - N - イソブチルーアセトアミド二塩酸塩

エナンチオマー A は、製造例 NA 5 のエナンチオマー I I から得た。エナンチオマー B は、製造例 NA 5 のエナンチオマー I I I から得た。

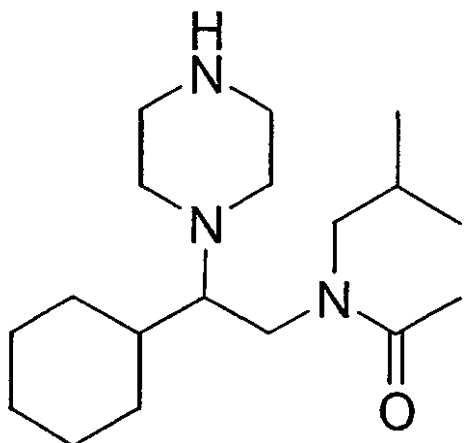
40

【0448】

工程 I : 4 - [2 - (アセチルーイソブチルーアミノ) - 1 - シクロヘキシル - エチル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

【化 3 2 4】

2 HCl



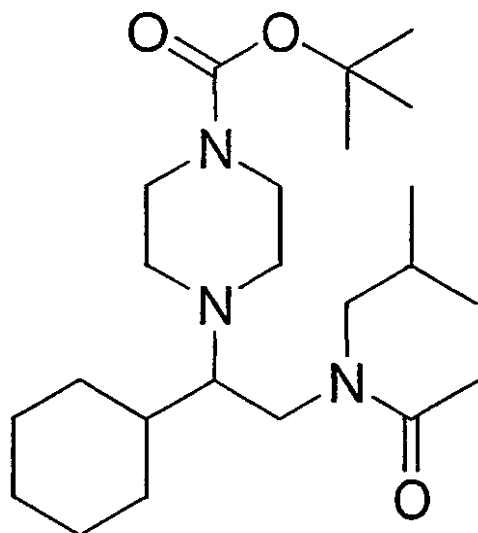
10

製造例 N A 4 2 の工程 I I の生成物 (4 5 0 m g , 1 . 2 2 m m o l) の CH_2Cl_2 (5 m L) 溶液に、 0°C で塩化アセチル (0 . 1 m L , 1 . 4 6 m m o l) およびピリジン (0 . 1 5 m L , 1 . 8 3 m m o l) を加えた。冷却浴を取り除き、反応系を 23°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、エバポレートして表題化合物を得た (5 0 0 m g) 。 $\text{MS } m/z$ 410 . 3 ($\text{M}^+ + 1$) 。

20

工程 I I : N - (2 - シクロヘキシル - 2 - ピペラジン - 1 - イル - エチル) - N - イソブチルーアセトアミド二塩酸塩の製造

【化 3 2 5】



30

工程 I の生成物 (5 0 0 m g , 1 . 2 1 m m o l) の 1 N $\text{HCl} / \text{EtOAc}$ (2 5 m L) 溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体を Et_2O で 2 回洗浄して表題化合物を白色固体として得た。 $\text{MS } m/z$ 310 . 3 ($\text{M}^+ + 1$) 。

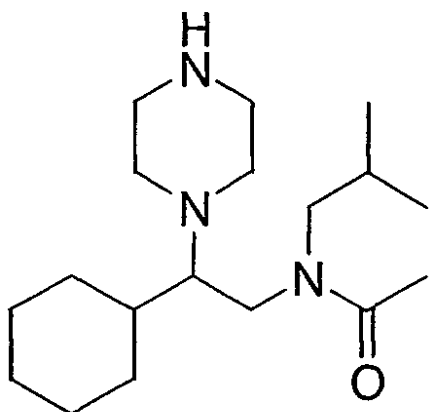
40

【 0 4 4 9 】

製造例 N A 4 4

【化 3 2 6】

2 HCl



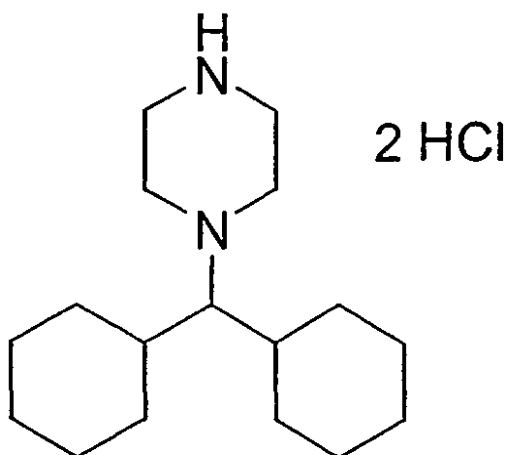
10

1-ジシクロヘキシルメチル-ピペラジン二塩酸塩

工程 I : 4-ジシクロヘキシルメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

【化 3 2 7】

20



30

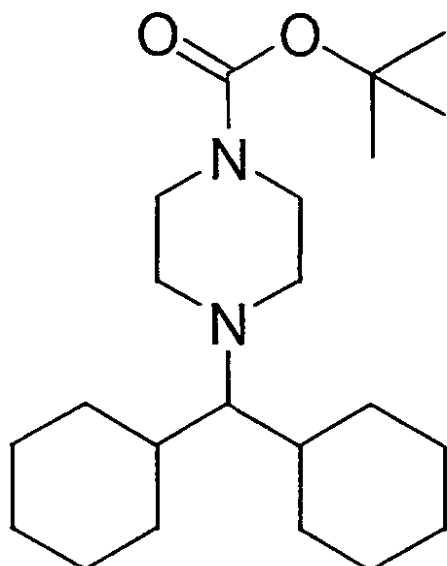
製造例 N A 4 0 の工程 1 の生成物 (1 . 0 g , 3 . 2 5 m m o l) の T H F (3 0 m L) 溶液およびシクロヘキシルマグネシウムクロリド (8 . 1 m L , 1 6 . 3 m m o l , T H F 中 2 M) を 7 0 ° C で 7 2 時間、加熱した。0 ° C まで冷却した後、反応系を NH_4Cl 水溶液でクエンチし、E t O A c で抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、エバポレートした。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン - E t O A c 1 5 : 1) による最終的な精製により表題化合物を得た (2 0 5 m g) 。 M S m / z 3 6 4 . 9 ($\text{M}^+ + 1$) 。

40

【 0 4 5 0 】

工程 I I : 1-ジシクロヘキシルメチル-ピペラジン二塩酸塩の製造

【化 3 2 8】



10

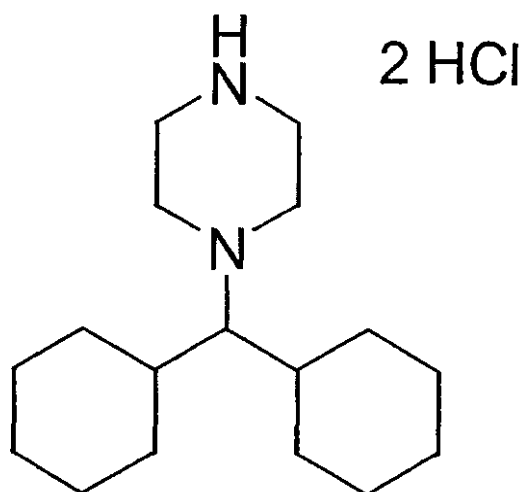
I の生成物 (200 mg, 0.55 mmol) の 1 N HCl / EtOAc (5.5 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体を Et₂O で 2 回洗浄して表題化合物を白色固体として得た。MS m/z 264.9 (M⁺ + 1)。

20

【0451】

実施例 N 1

【化329】



30

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミドトリ(トリフルオロアセテート)塩

40

【0452】

製造例 NA 6 のラセミ体 A ドメイン化合物 (180 mg, 0.48 mmol, 1 eq.)、製造例 BC 1 BC ドメイン組合せ (273 mg, 0.58 mmol, 1.2 eq.)、HOAT (82 mg, 0.60 mmol, 1.25 eq.)、HATU (228 mg, 0.60 mmol, 1.25 eq.) および DIPEA (0.83 mL, 4.8 mmol, 10 eq.) の混合物を、CH₂Cl₂ / DMF (4 : 1, v : v) (3.0 mL) 中で、室温で一晩攪拌した。EtOAc での抽出処理により粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製した。N-Boc 保護生成物の塩化メチレン / TFA (1 : 1, v : v) 溶液を室温で 2 時間攪拌した。溶媒をエバポレートし、残渣を Et₂O で洗浄

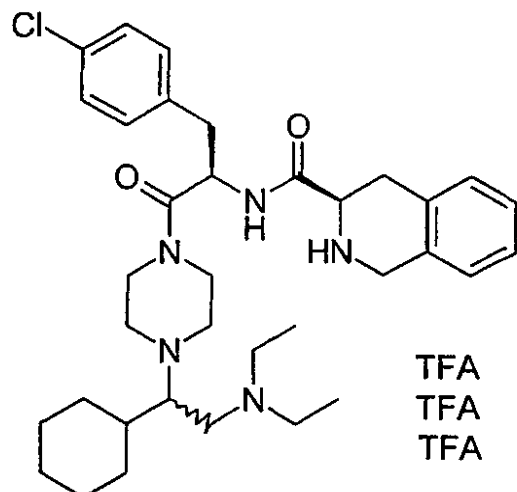
50

して表題化合物を得た（51％）。MS m/z 608.6 ($M^+ + 1$)。

【0453】

実施例 N 2

【化330】



10

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロペンチル-2-ジエチルアミノエチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}-アミドトリ(トリフルオロアセテート)塩

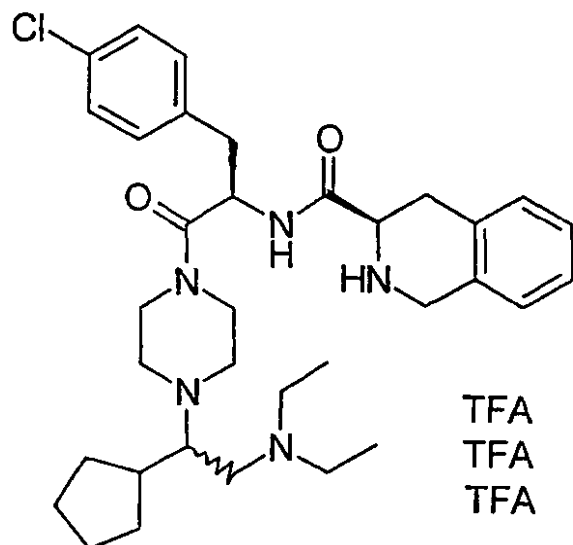
20

実施例 N 1 に記載の手段に従って、この化合物を製造例 N A 2 8 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 の B C ドメイン組合せから製造した。MS m/z 594.4 ($M^+ + 1$)。

【0454】

実施例 N 3

【化331】



30

40

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘプチル-2-ジエチルアミノエチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}-アミド三塩酸塩

製造例 N A 3 2 のラセミ体 A ドメイン化合物 (421mg, 1.07mmol, 1eq.)、製造例 B C 1 B C ドメイン組合せ (567mg, 1.23mmol, 1.2eq.)、HOAT (183mg, 1.34mmol, 1.25eq.)、HATU (510mg

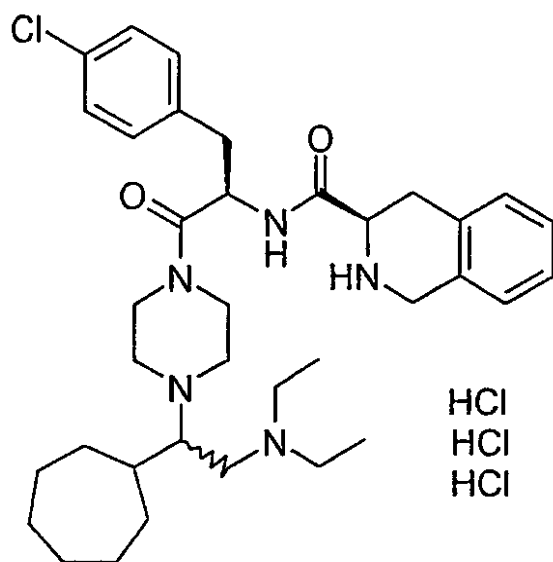
50

, 1.34 mmol, 1.25 eq.) および DIPEA (1.87 mL, 10.7 mmol, 10 eq.) の混合物を、CH₂Cl₂ / DMF (4 : 1, v : v) (7.5 mL) 中で室温で一晩攪拌した。EtOAc での抽出後処理により、粗物質を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製した。N-Boc 保護生成物の 1N HCl / EtOAc 溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒をエバポレートし、残渣を Et₂O で洗浄して表題化合物 (79%) を得た。MS m/z 622.5 (M⁺ + 1)。

【0455】

実施例 N 4

【化 332】



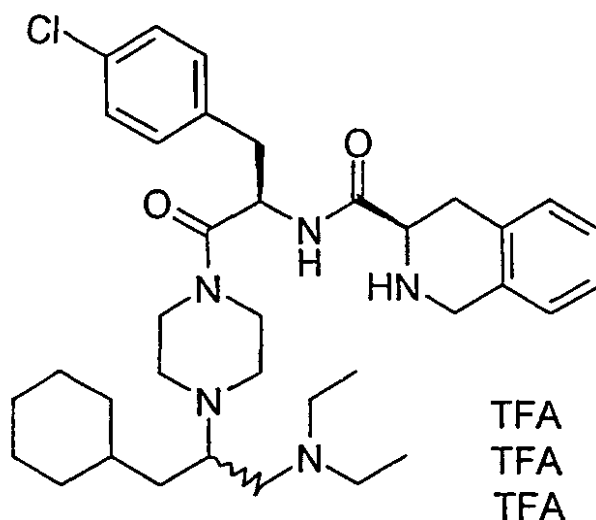
1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシルメチル-2-ジエチルアミノエチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}-アミドトリ (トリフルオロアセテート) 塩

実施例 N 1 に記載の手段に従って、この化合物を製造例 NA 20 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 BC 1 の BC ドメイン組合せから製造した。MS m/z 622.4 (M⁺ + 1)。

【0456】

実施例 N 5

【化 333】



10

20

30

40

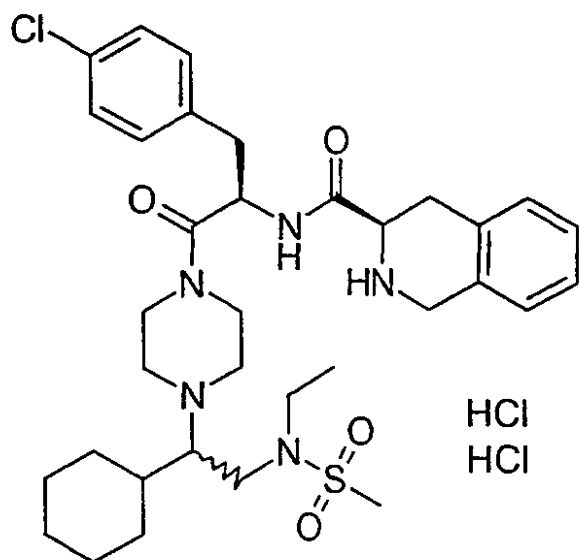
50

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-シクロヘキシル-2-(エチルメタンスルホニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド二塩酸塩
 実施例 N 3 に記載の手段に従って、この化合物を製造例 N A 8 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 の B C ドメイン組合せから製造した。MS m/z 658.3 ($M^+ + 1$)。

【0457】

実施例 N 6

【化334】



10

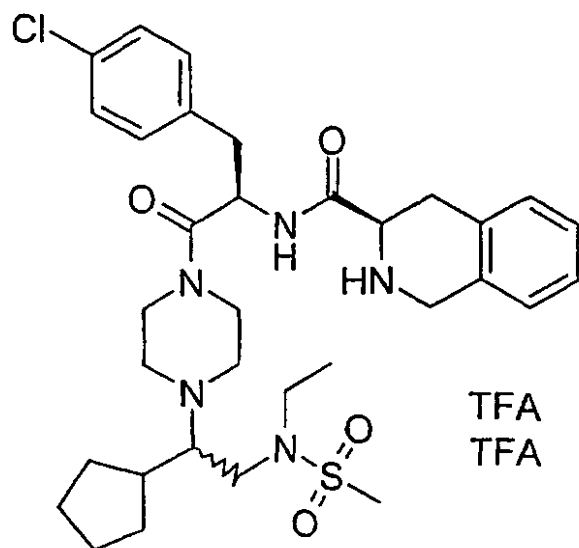
20

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-シクロペンチル-2-(エチルメタンスルホニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド二塩酸塩
 実施例 N 1 に記載の手段に従って、この化合物を製造例 N A 29 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 の B C ドメイン組合せから製造した。MS m/z 644.4 ($M^+ + 1$)。

30

実施例 N 6

【化335】



40

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベン

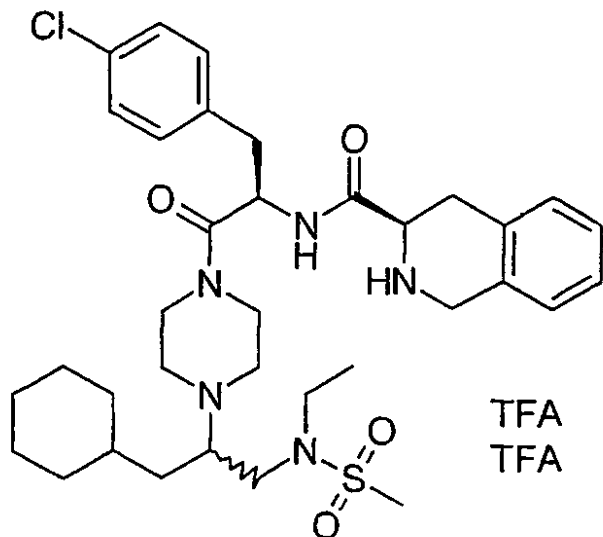
50

ンジル) - 2 - { 4 - [1 - シクロヘキシルメチル - 2 - (エチル - メタンスルホニル - アミノ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - アミド二塩酸塩
 実施例 N 1 に記載の手段に従って、この化合物製造例 N A 2 5 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 の B C ドメイン組合せから製造した。MS m/z 672.3 ($M^+ + 1$)。

【0458】

実施例 N 7

【化336】



10

20

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - [1 - シクロヘキシル - 2 - メタンスルホニルアミノ - エチル] - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - アミドジ (トリフルオロアセテート) 塩

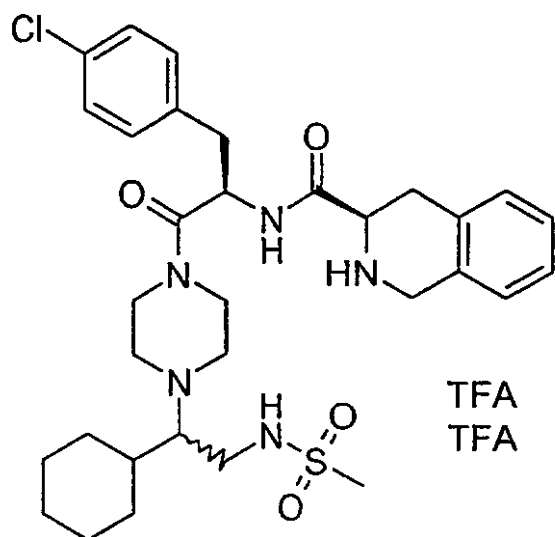
実施例 N 1 に記載の手段に従って、この化合物を製造例 N A 7 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 の B C ドメイン組合せから製造した。MS m/z 630.2 ($M^+ + 1$)。

30

【0459】

実施例 N 8

【化337】



40

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ピ

50

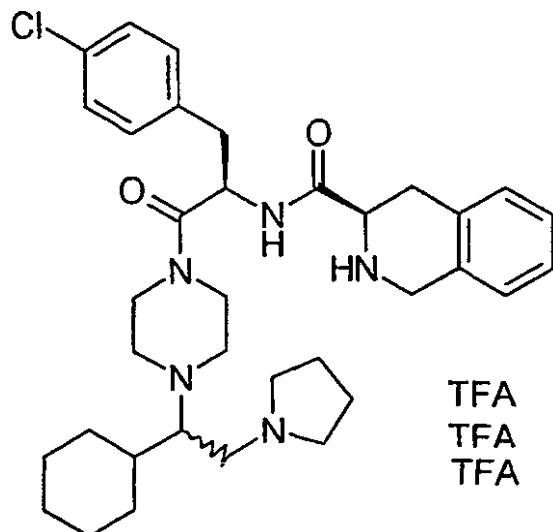
ペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミドトリ(トリフルオロアセテート)塩

実施例 N 1 に記載の手段に従って、この化合物を製造例 N A 9 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 の B C ドメイン組合せから製造した。MS m/z 606.4 ($M^+ + 1$)。

【0460】

実施例 N 9

【化338】



10

20

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸[2-{4-[2-(ベンジルメタンスルホニルアミノ)-1-シクロヘキシルエチル]-ピペラジン-1-イル}-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソエチル]-アミド二塩酸塩

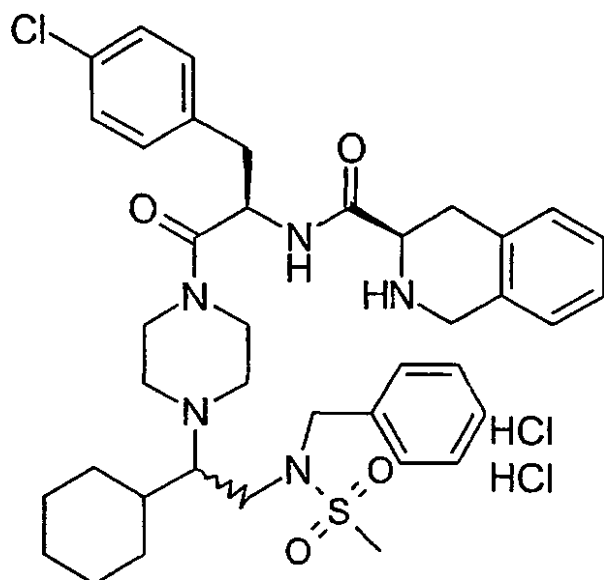
実施例 N 3 に記載の手段に従って、この化合物を製造例 N A 11 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 の B C ドメイン組合せから製造した。MS m/z 720.4 ($M^+ + 1$)。

30

【0461】

実施例 N 10

【化339】



40

50

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-シクロヘキシル-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミドジ(トリフルオロアセテート)塩

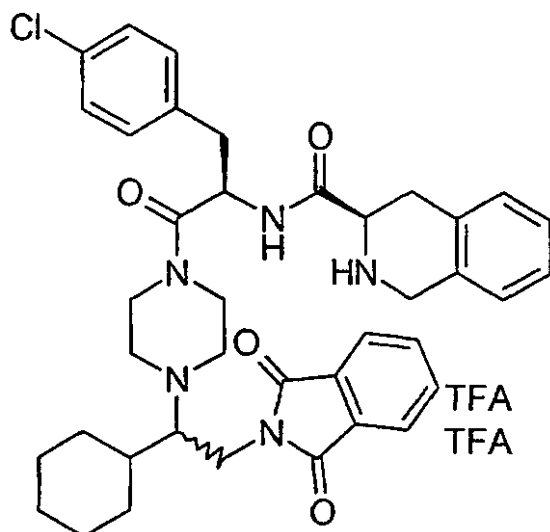
実施例 N 1 に記載の手段に従って、この化合物を製造例 N A 1 0 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 の B C ドメイン組合せから製造した。MS m/z 682.4 ($M^+ + 1$)。

【0462】

実施例 N 1 1

【化340】

10



20

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[4-[(2-アセチルアミノ-1-シクロヘキシル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミドジ(トリフルオロアセテート)塩

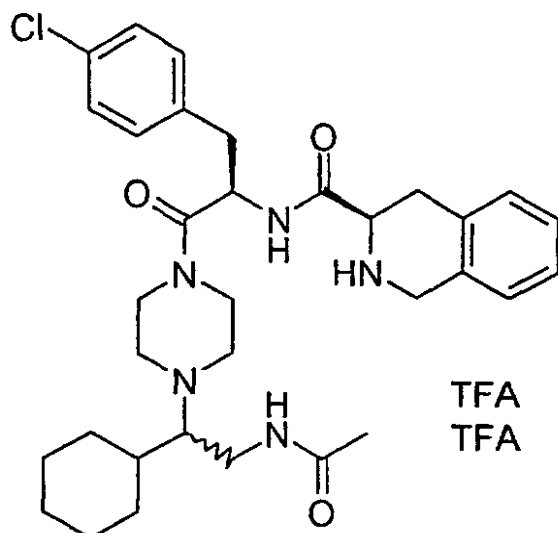
実施例 N 1 に記載の手段に従って、この化合物を製造例 N A 1 2 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 の B C ドメイン組合せから製造した。MS m/z 594.3 ($M^+ + 1$)。

30

【0463】

実施例 N 1 2

【化341】



40

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベン

50

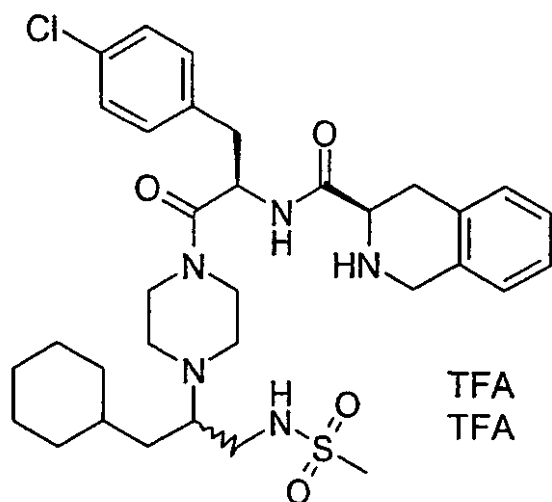
ンジル) - 2 - [4 - [1 - シクロヘキシルメチル - 2 - メタンスルホニルアミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - アミドジ (トリフルオロアセテート) 塩

実施例 N 1 に記載の手段に従って、この化合物を製造例 N A 2 4 m p ラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 の B C ドメイン組合せから製造した。MS m/z 644.3 ($M^+ + 1$)。

【0464】

実施例 N 1 3

【化342】



10

20

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - [1 - シクロヘキシルメチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - アミドトリ (トリフルオロアセテート) 塩

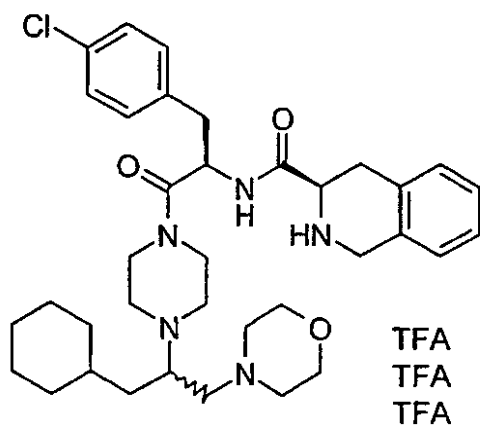
実施例 N 1 に記載の手段に従って、この化合物を製造例 N A 2 3 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 の B C ドメイン組合せから製造した。MS m/z 636.4 ($M^+ + 1$)。

30

【0465】

実施例 N 1 4

【化343】



40

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - [1 - シクロヘキシルメチル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - アミド トリ (トリフルオロアセ

50

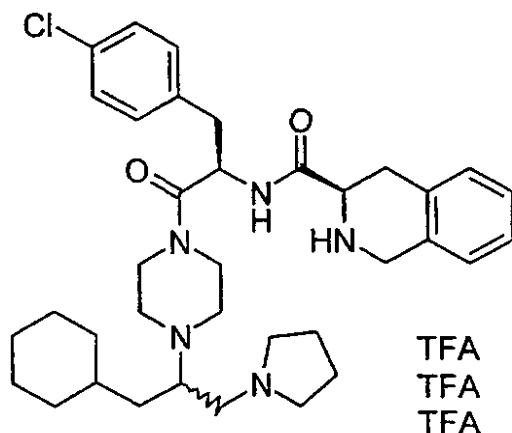
テート) 塩

実施例 N 1 に記載の手段に従って、この化合物を製造例 N A 2 1 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 の B C ドメイン組合せから製造した。MS m/z 620.4 ($M^+ + 1$)。

【0466】

実施例 N 1 5

【化344】



10

20

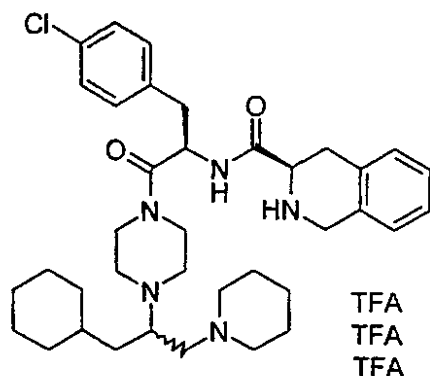
1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-シクロヘキシルメチル-2-ピペリジン-1-イル-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミドトリ(トリフルオロ酢酸)塩

実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 2 2 由来のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 634.4 ($M^+ + 1$)。

【0467】

実施例 N 1 6

【化345】



30

40

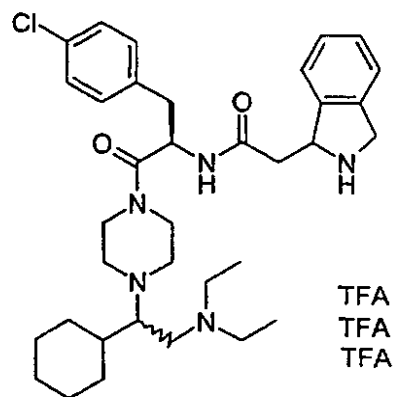
N-{1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミドトリ(トリフルオロ酢酸)塩
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 6 由来のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 608.4 ($M^+ + 1$)。

【0468】

実施例 N 1 7

【化346】

50



10

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 2 - ジエチルアミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミド三塩酸塩

製造例 N A 6 の A ドメイン化合物 (手段 A の異性体 I) (4 4 1 m g , 1 . 1 7 m m o l , 1 当量) 、 製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せ (6 4 4 m g , 1 . 4 0 m m o l , 1 . 2 当量) 、 H O A T (1 9 9 m g , 1 . 4 6 m m o l , 1 . 2 5 当量 .) 、 H A T U (5 5 5 m g , 1 . 4 6 m m o l , 1 . 2 5 当量 .) および D I P E A (2 . 0 3 m L , 1 1 . 7 m m o l , 1 0 当量 .) の混合物を CH_2Cl_2 / DMF (4 : 1 , v : v) (7 . 5 m L) 中で、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4) 、ろ過し、濃縮して粗物質を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製した。N - B O C 保護生成物の CH_2Cl_2 / T F A (1 : 1 , v : v) 溶液を室温で 3 0 分間撹拌した。溶媒をエバポレートし、残渣を Et_2O で洗浄し、0 . 1 N H C l (1 0 当量) 中に採取した。溶液を 7 8 ° C で固化させ、固体を凍結乾燥して表題化合物を得た (3 3 1 m g) 。 M S m / z 6 0 8 . 4 ($\text{M}^+ + 1$) 。

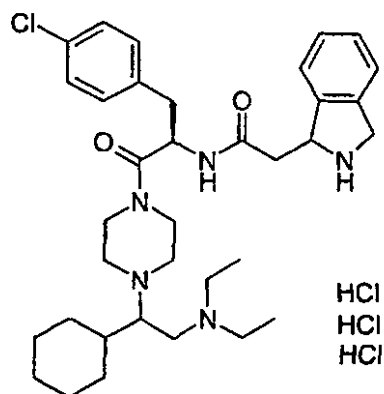
20

【 0 4 6 9 】

実施例 N 1 8

【 化 3 4 7 】

30



40

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 2 - ジエチルアミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミド三塩酸塩

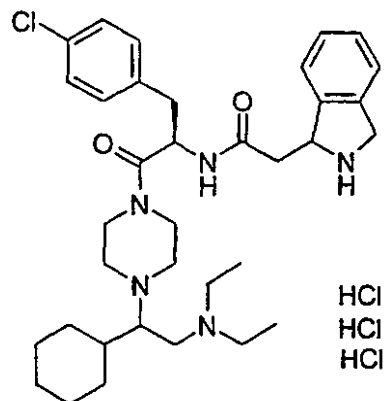
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 6 の A ドメイン (手段 A の異性体 2 A) および製造例 B C 2 の B C 組合せからこの化合物を製造した。M S m / z 6 0 8 . 4 ($\text{M}^+ + 1$) 。

【 0 4 7 0 】

実施例 N 1 9

50

【化 3 4 8】



10

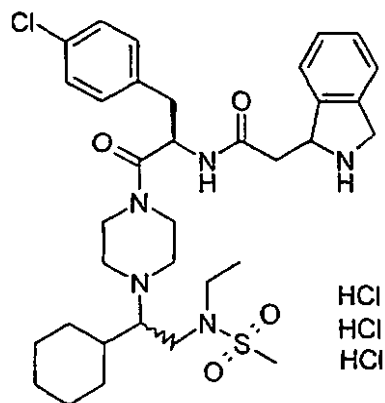
N - { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - { 4 - [1 - シクロヘキシル - 2 - (エチルメタンスルホニル - アミノ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミド二塩酸塩

実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 8 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 658.3 ($M^+ + 1$)。

20

実施例 N 2 0

【化 3 4 9】



30

N - { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - { 4 - [1 - シクロヘキシル - 2 - (エチルメタンスルホニル - アミノ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミド二塩酸塩

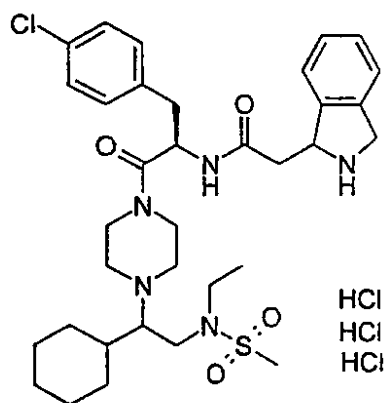
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 A 8 の A ドメイン (手段 A の異性体 1) および製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 658.3 ($M^+ + 1$)。

40

【0 4 7 1】

実施例 N 2 1

【化 3 5 0】



10

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - { 4 - [1 - シクロヘキシル - 2 - (エチル - メタンスルホニル - アミノ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミド二塩酸塩

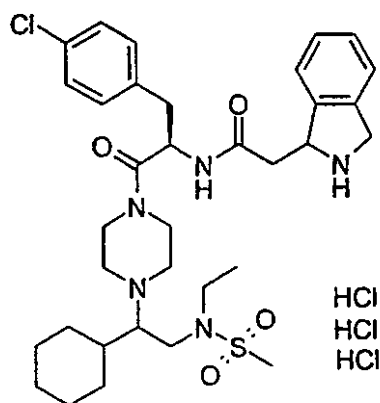
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 8 の A ドメイン（手段 A の異性体 2）および製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 658.3 ($M^+ + 1$)。

20

【0472】

実施例 N 2 2

【化351】



30

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 2 - メタンスルホニルアミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミドジ（トリフルオロ酢酸）塩

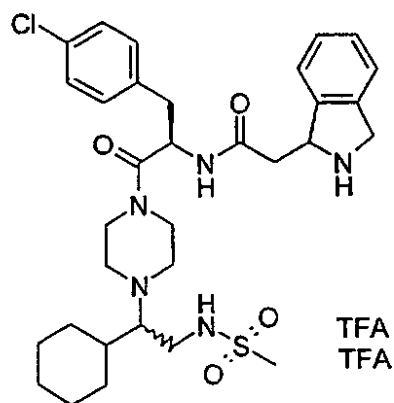
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 7 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 630.3 ($M^+ + 1$)。

40

【0473】

実施例 N 2 3

【化352】



10

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 2 - メタンスルホニルアミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミドジ (トリフルオロ酢酸) 塩

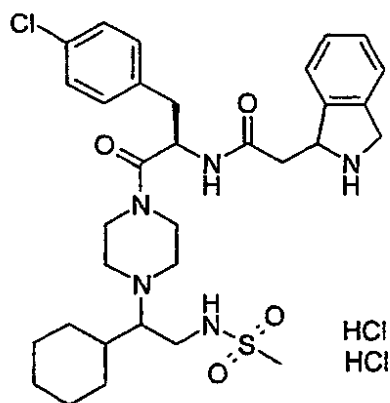
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 7 (手段 B のエナンチオマー A) および製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 630.3 ($M^+ + 1$)。

20

【0474】

実施例 2 4

【化353】



30

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 2 - メタンスルホニルアミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミドジ (トリフルオロ酢酸) 塩

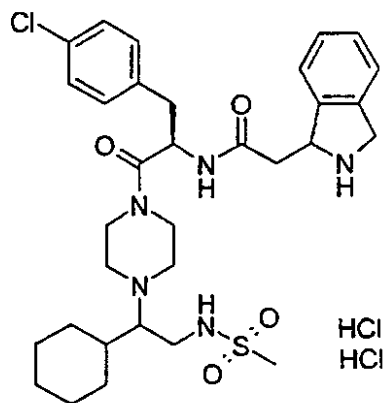
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 7 の A ドメイン (手段 B のエナンチオマー B) および製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 658.3 ($M^+ + 1$)。

40

【0475】

実施例 N 2 5

【化354】



10

N-〔2-〔4-(アセチル-エチル-アミノ)-1-シクロヘキシル-エチル〕-ピペラジン-1-イル〕-1-(4-クロロ-ベンジル)-2-オキソ-エチル〕-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミドジ(トリフルオロ酢酸)塩

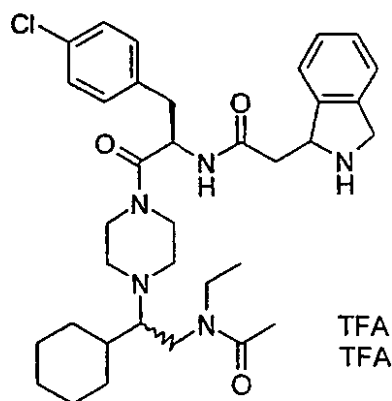
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 1 3 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 622.4 ($M^+ + 1$)。

20

【0476】

実施例 N 2 6

【化355】



30

N-〔2-〔4-(アセチル-エチル-アミノ)-1-シクロヘキシル-エチル〕-ピペラジン-1-イル〕-1-(4-クロロ-ベンジル)-2-オキソ-エチル〕-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド二塩酸塩

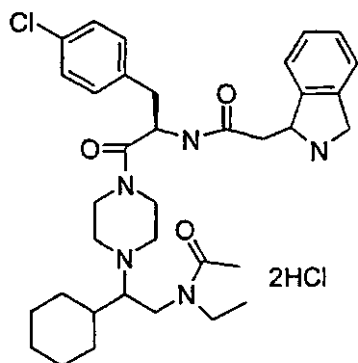
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 1 3 の A ドメイン (エナンチオマー A) および製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 622.4 ($M^+ + 1$)。

40

【0477】

実施例 N 2 7

【化356】



10

N-〔2-〔4-(アセチル-エチル-アミノ)-1-シクロヘキシル-エチル〕-ピペラジン-1-イル〕-1-(4-クロロ-ベンジル)-2-オキソ-エチル〕-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド二塩酸塩

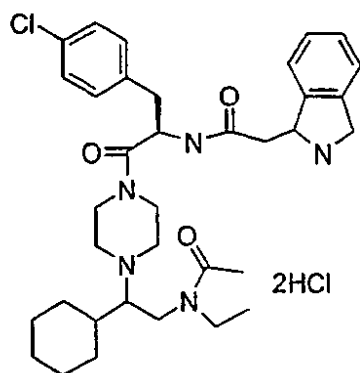
実施例 N 17 に記載の手段に従って、製造例 N A 13 の A ドメイン (エナンチオマー B) および製造例 B C 2 の B C ドメイン 組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 622.4 ($M^+ + 1$)。

【0478】

実施例 N 28

【化357】

20



30

N-(1-(4-クロロ-ベンジル)-2-〔4-[1-シクロヘキシル-2-(2,5-ジオキソ-ピロリジン-イル)-エチル]-ピペラジン-1-イル〕-2-オキソ-エチル〕-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミドジ(トリフルオロ酢酸)塩

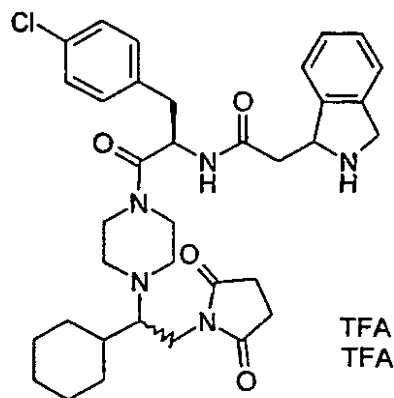
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 15 のラセミ体 A ドメイン および製造例 B C 2 の B C ドメイン 組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 634.3 ($M^+ + 1$)。

【0479】

実施例 N 29

【化358】

40



10

N- (1- (4-クロロベンジル) 2- {4- [1-シクロヘキシル-2- (2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) -エチル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソエチル] -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -アセトアミド二塩酸塩

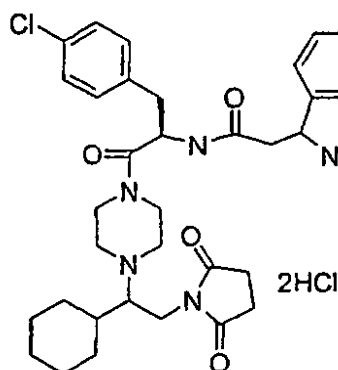
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 e A 1 5 の A ドメイン（手段 B のエナンチオマー A）および製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 634.3 ($M^+ + 1$)。

20

【0480】

実施例 N 3 0

【化359】



30

N- (1- (4-クロロベンジル) 2- {4- [1-シクロヘキシル-2- (2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) -エチル] -ピペラジン-1-イル} -2-オキソエチル] -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -アセトアミド二塩酸塩

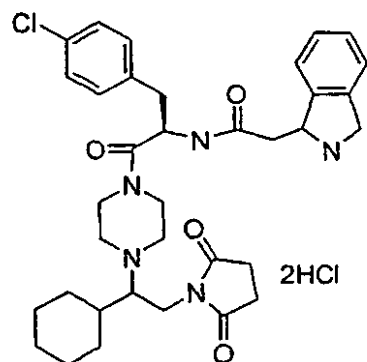
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 1 5 の A ドメイン（手段 B のエナンチオマー B）および製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 634.3 ($M^+ + 1$)。

40

【0481】

実施例 N 3 1

【化360】



10

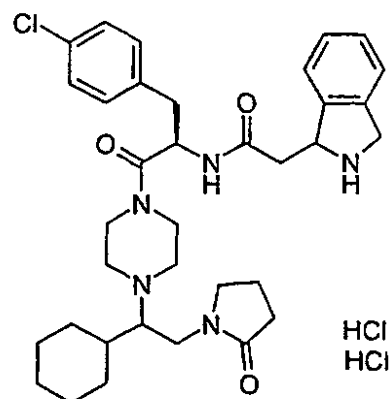
N-（1-（4-クロロベンジル）2-〔4-〔1-シクロヘキシル-2-（2-オキソピロリジン-1-イル）-エチル〕-ピペラジン-1-イル〕-2-オキソエチル〕-2-（2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル）-アセトアミド二塩酸塩
 実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 1 4 の A ドメイン（エナンチオマー A）および製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 620.2 ($M^+ + 1$)。

【0482】

実施例 N 3 2

【化361】

20



30

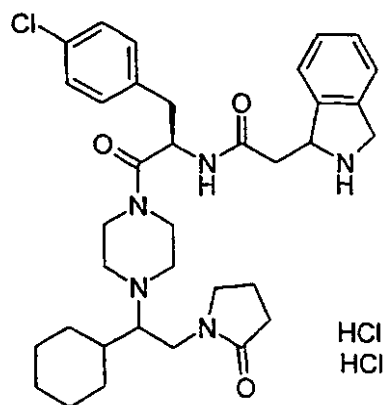
N-（1-（4-クロロベンジル）2-〔4-〔1-シクロヘキシル-2-（2-オキソピロリジン-1-イル）-エチル〕-ピペラジン-1-イル〕-2-オキソエチル〕-2-（2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル）-アセトアミド二塩酸塩
 実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 1 4（エナンチオマー B）の A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 620.2 ($M^+ + 1$)

【0483】

実施例 N 3 3

【化362】

40



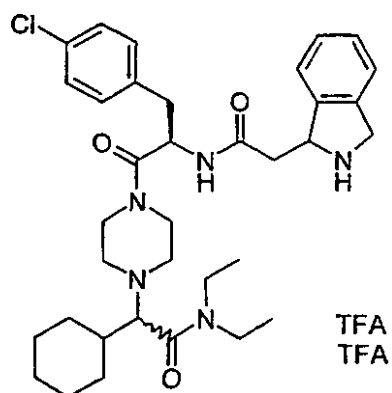
10

2 - { 4 - [3 - (4 - クロロ - ベンジル) 2 - (2 - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル - アセチルアミノ) - プロピオニル] - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - シクロヘキシル - N , N - ジエチル - プロピオンアミドジ (トリフルオロ酢酸) 塩
 実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 1 6 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 622 . 4 ($M^+ + 1$) 。

【 0 4 8 4 】

【 化 3 6 3 】

20



30

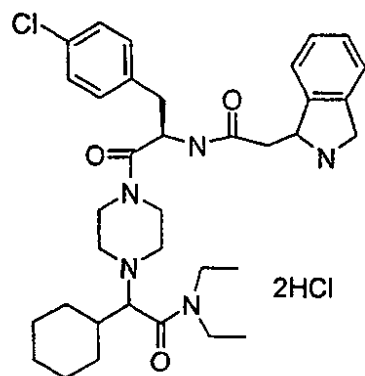
2 - { 4 - [3 - (4 - クロロ - ベンジル) 2 - (2 - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル - アセチルアミノ) - プロピオニル] - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - シクロヘキシル - N , N - ジエチル - プロピオンアミド二塩酸塩
 実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 1 6 の A ドメイン (エナンチオマー A) および製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 622 . 4 ($M^+ + 1$) 。

【 0 4 8 5 】

実施例 N 3 5

【 化 3 6 4 】

40



10

2 - { 4 - [3 - (4 - クロロ - ベンジル) 2 - (2 - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル - アセチルアミノ) - プロピオニル] - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - シクロヘキシル - N , N - ジエチル - プロピオンアミド二塩酸塩

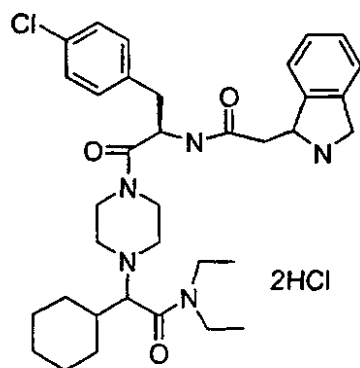
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 1 6 の A ドメイン（エナンチオマー B）および製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 622.4 ($M^+ + 1$)。

【0486】

実施例 N 3 6

【化365】

20



30

N - (1 - (4 - クロロ - ベンジル) 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - ピロリジン - イル - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミドジ（トリフルオロ酢酸）塩

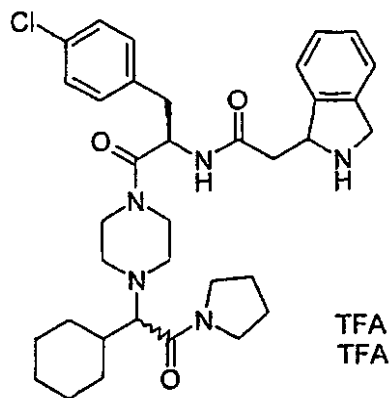
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 1 7 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 620.4 ($M^+ + 1$)。

【0487】

実施例 N 3 7

【化366】

40



10

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシルメチル - 2 - ジエチルアミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミドトリ (トリフルオロ酢酸) 塩

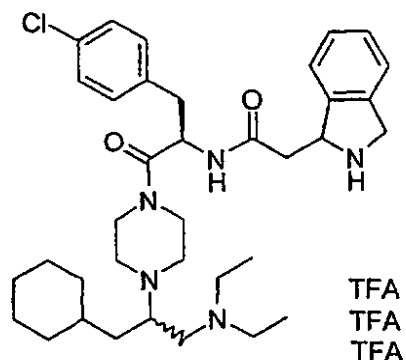
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 2 0 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 622.4 ($M^+ + 1$)。

20

【0488】

実施例 N 3 8

【化367】



30

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシルメチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミドトリ (トリフルオロ酢酸) 塩

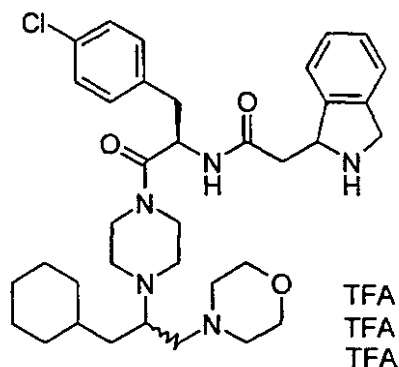
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 2 3 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 636.4 ($M^+ + 1$)。

40

【0489】

実施例 N 3 9

【化368】



10

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシルメチル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミドトリ (トリフルオロ酢酸) 塩

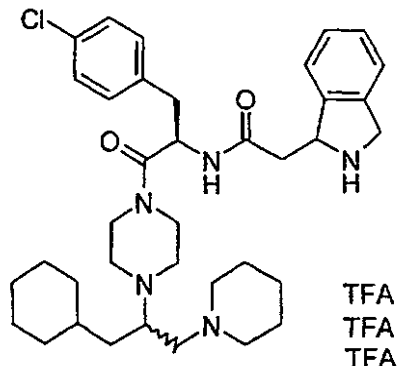
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 2 2 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 634.4 ($M^+ + 1$)。

【0490】

実施例 N 4 0

20

【化369】



30

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシルメチル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミドトリ (トリフルオロ酢酸) 塩

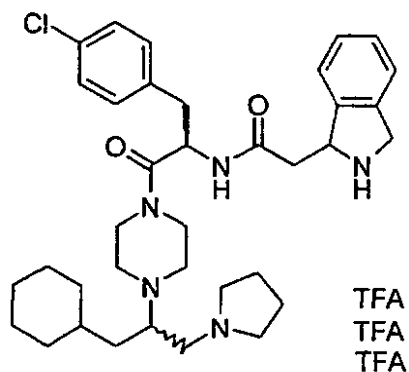
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 2 1 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 620.4 ($M^+ + 1$)。

【0491】

実施例 N 4 1

40

【化370】



10

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - { 4 - [1 - シクロヘキシルメチル - 2 - (エチル - メタンスルホニル - アミノ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミド二塩酸塩

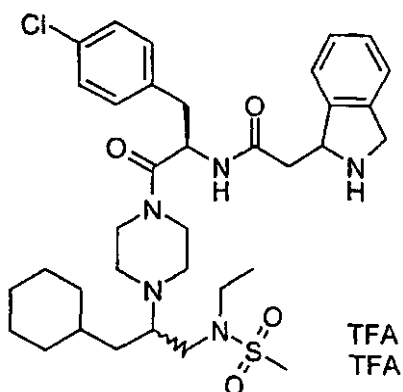
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 2 5 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 672.3 ($M^+ + 1$)。

【0492】

実施例 N 42

20

【化371】



30

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシルメチル - 2 - メタンスルホニルアミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミドジ (トリフルオロ酢酸) 塩

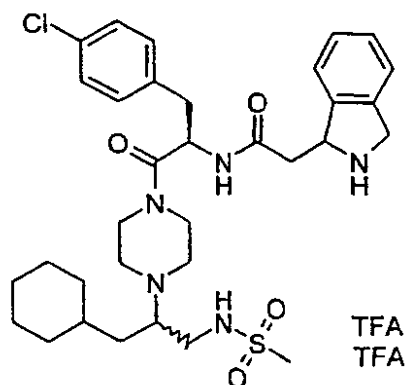
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 2 4 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 644.4 ($M^+ + 1$)。

40

【0493】

実施例 N 43

【化372】



10

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 2 - ジエチルアミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 1 - イル) - アセトアミドトリ (トリフルオロ酢酸) 塩

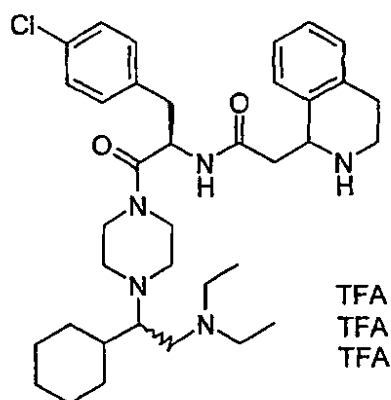
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 6 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 3 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 622.4 ($M^+ + 1$)。

【0494】

実施例 N 4 4

20

【化373】



30

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 2 - ジエチルアミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 1 - イル) - アセトアミドトリ (トリフルオロ酢酸) 塩

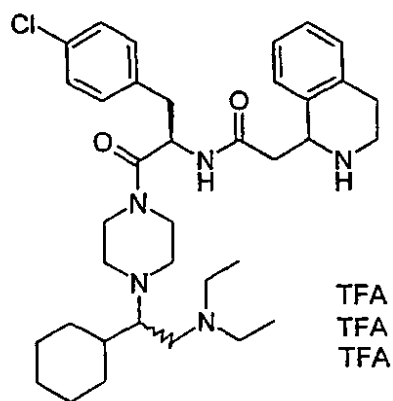
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 6 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 622.4 ($M^+ + 1$)。

40

【0495】

実施例 N 4 5

【化374】



10

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 2 - ジエチルアミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミドトリ (トリフルオロ酢酸) 塩

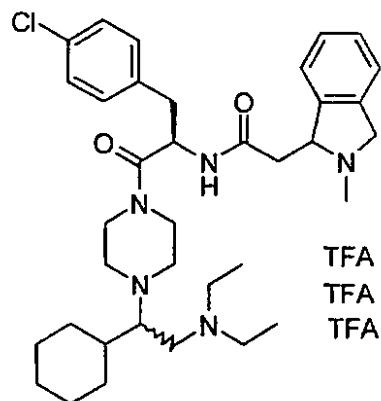
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 6 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 4 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 622.4 ($M^+ + 1$)。

【0496】

実施例 N 4 6

20

【化375】



30

1, 1 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 2 - ジエチルアミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - アミド三塩酸塩

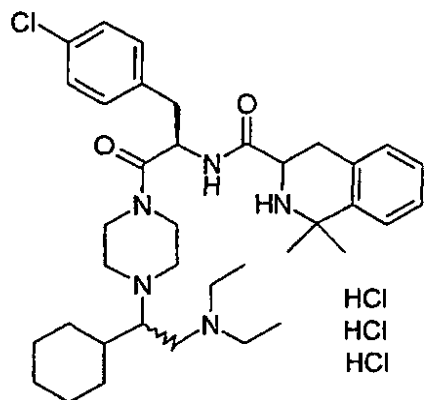
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 6 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 1 の B C ドメイン組合せ (ジアステレオマー 1) からこの化合物を製造した。MS m/z 636.2 ($M^+ + 1$)。

【0497】

実施例 N 4 7

40

【化376】



10

1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド三塩酸塩

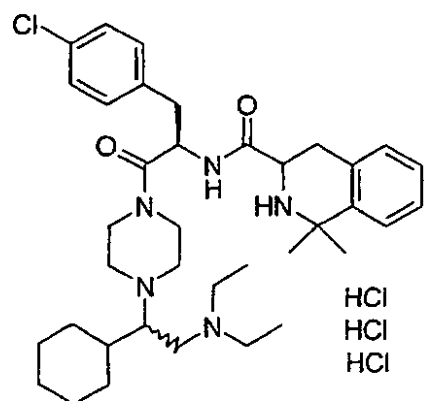
実施例 N 17 に記載の手段に従って、製造例 N A 6 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 11 の B C ドメイン組合せ（ジアステレオマー 2）からこの化合物を製造した。MS m/z 636.2 ($M^+ + 1$)。

【0498】

実施例 N 48

20

【化377】



30

イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド二塩酸塩

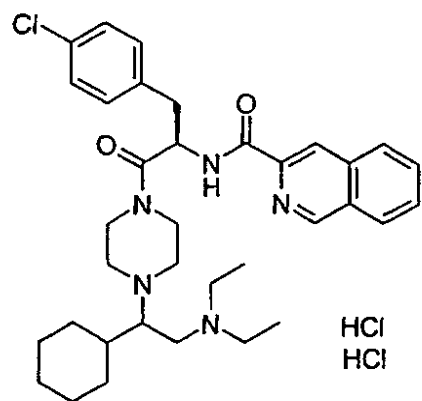
実施例 N 3 に記載の手段に従って、製造例 N A 6 のラセミ体 A ドメイン（エナンチオマー B 手段 B）および製造例 B C 15 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 604.3 ($M^+ + 1$)。

【0499】

実施例 N 49

40

【化378】



10

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 2 - (エチル - メタンスルホニル - アミノ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 1 - イル) - アセトアミドジ (トリフルオロ酢酸) 塩

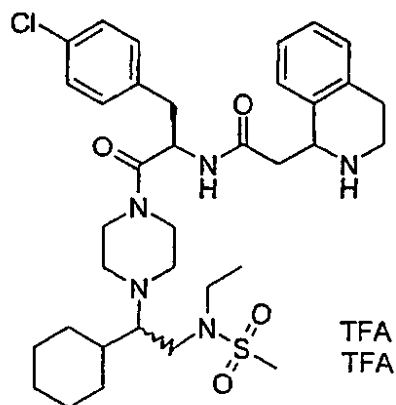
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 8 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 672.3 ($M^+ + 1$)。

20

【0500】

実施例 50

【化379】



30

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 2 - (エチル - メタンスルホニル - アミノ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 1 - イル) - アセトアミドジ (トリフルオロ酢酸) 塩

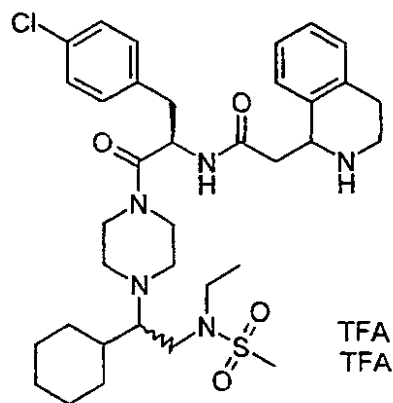
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 8 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 3 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 672.3 ($M^+ + 1$)。

40

【0501】

実施例 N 51

【化380】



10

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - { 4 - [1 - シクロヘキシル - 2 - (エチル - メタンスルホニル - アミノ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - (2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミドジ (トリフルオロ酢酸) 塩

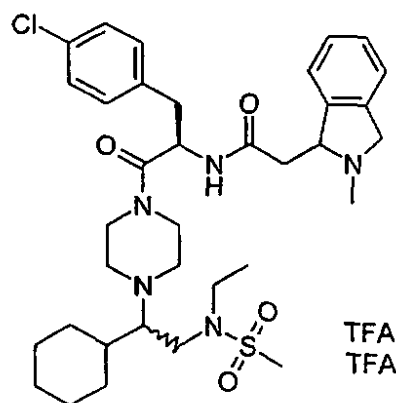
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 8 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 4 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 672.3 ($M^+ + 1$)。

20

【0502】

実施例 N 5 2

【化381】



30

イソキノリン - 3 - カルボン酸 { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - { 4 - [1 - シクロヘキシル - 2 - (エチル - メタンスルホニル - アミノ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル } - アミド

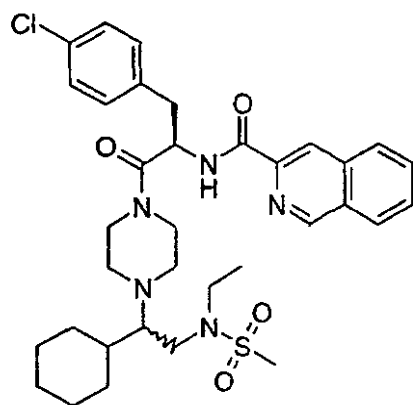
製造例 N A 8 のラセミ体 A ドメイン (1 当量) 、製造例 B C 1 5 の B C ドメイン組合せ (1 . 2 当量) 、H O A T (1 . 2 5 当量) 、H A T U (1 . 2 5 当量) および D I P E A (1 0 当量) の混合物を CH_2Cl_2 / DMF (4 : 1 , v : v) 中、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。併せた有機層を乾燥させ ($MgSO_4$) 、ろ過し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製した。MS m/z 654.2 ($M^+ + 1$) 。

40

【0503】

実施例 N 5 3

【化382】



10

1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-シクロヘキシルメチル-2-(エチルメタンスルホニルアミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド二塩酸塩

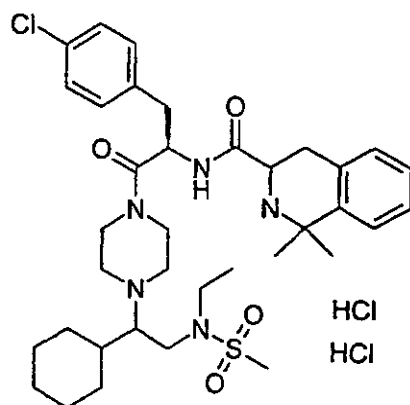
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 8 の A ドメイン (手段 B のエナンチオマー B) および製造例 B C 1 1 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した (ジアステレオマー 2)。MS m/z 686.3 ($M^+ + 1$)。

20

【0504】

実施例 N 5 4

【化383】



30

1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-シクロヘキシルメチル-2-(エチルメタンスルホニルアミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド二塩酸塩

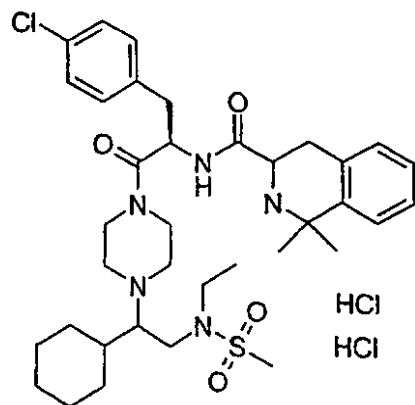
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 8 の A ドメイン (手段 B のエナンチオマー A) および製造例 B C 1 1 の B C ドメイン組合せ (ジアステレオマー 1) からこの化合物を製造した。MS m/z 686.3 ($M^+ + 1$)。

40

【0505】

実施例 N 5 5

【化384】



10

1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-シクロヘキシルメチル-2-(エチルメタンスルホニル-アミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-アミド二塩酸塩

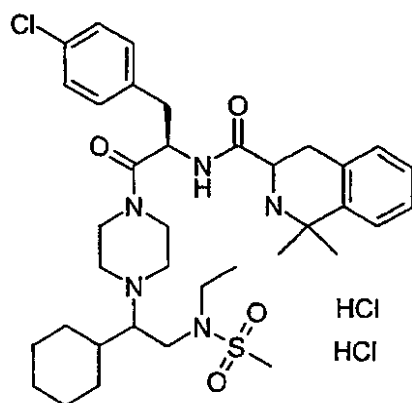
実施例 N 17 に記載の手段に従って、製造例 N A 8 の A ドメイン (手段 B のエナンチオマー B) および製造例 B C 1 1 の B C ドメイン組合せ (ジアステレオマー 1) からこの化合物を製造した。MS m/z 686.3 ($M^+ + 1$)。

20

【0506】

実施例 N 5 6

【化385】



30

N-{1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-メタンスルホニル-アミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-アセトアミドジ(トリフルオロ酢酸)塩

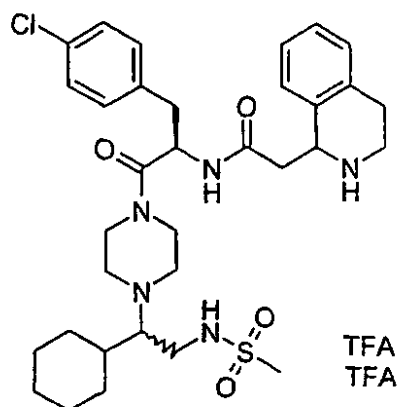
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 7 の A ドメインおよび製造例 B C 1 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 644.3 ($M^+ + 1$)。

40

【0507】

実施例 N 5 7

【化386】



10

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 2 - メタンスルホニル - アミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 1 - イル) - アセトアミドジ (トリフルオロ酢酸) 塩

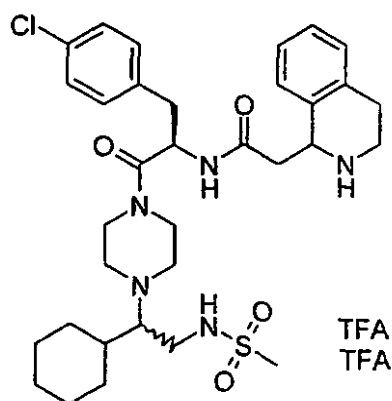
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 7 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 3 の B C ドメイン組合せ (ジアステレオマー 2) からこの化合物を製造した。MS m/z 644.3 (M⁺ + 1)。

20

【0508】

実施例 N 5 8

【化387】



30

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 2 - メタンスルホニル - アミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 1 - イル) - アセトアミドジ (トリフルオロ酢酸) 塩

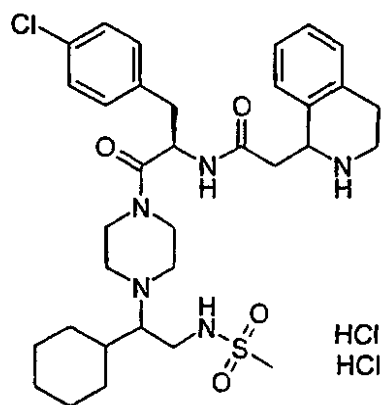
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 7 の A ドメイン (手段 B のエナンチオマー A) および製造例 B C 1 3 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 644.3 (M⁺ + 1)。

40

【0509】

実施例 N 5 9

【化388】



10

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 2 - メタンスルホニル - アミノ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 1 - イル) - アセトアミドジ (トリフルオロ酢酸) 塩

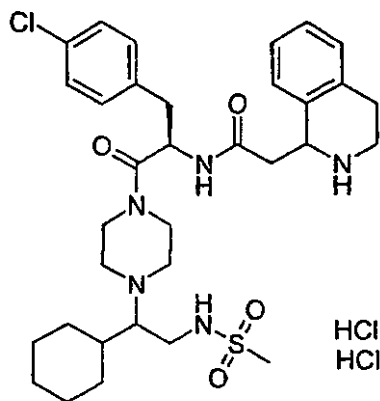
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 7 の A ドメイン (手段 B のエナンチオマー B) および製造例 B C 1 3 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 644.3 ($M^+ + 1$)。

20

【0510】

実施例 N 6 0

【化389】



30

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - { 4 - [1 - シクロヘキシル - 2 - メタンスルホニル - アミノ - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - (2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミドジ (トリフルオロ酢酸) 塩

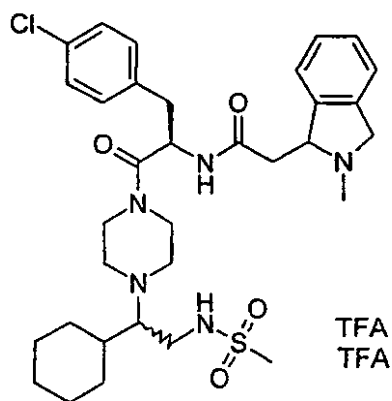
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 7 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 4 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 644.3 ($M^+ + 1$)。

40

【0511】

実施例 N 6 1

【化390】



10

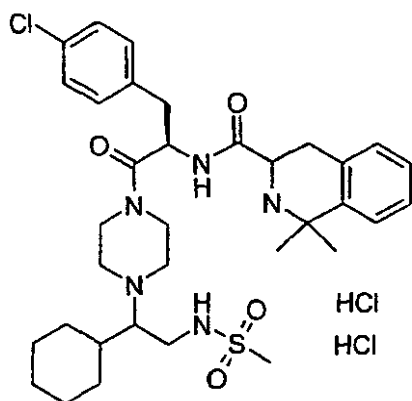
1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-シクロヘキシル-2-メタンスルホニルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド二塩酸塩
 実施例 N 17 に記載の手段に従って、製造例 N A 7 の A ドメイン (手段 B のエナンチオマー A) および製造例 B C 1 1 の B C ドメイン 組合せ (ジアステレオマー 1) からこの化合物を製造した。MS m/z 658.3 ($M^+ + 1$)。

【0512】

実施例 N 62

20

【化391】



30

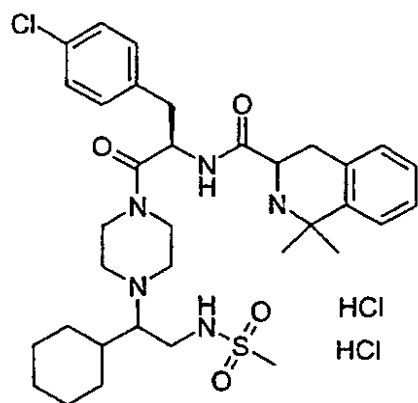
1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-シクロヘキシル-2-メタンスルホニルアミノ-エチル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド二塩酸塩
 実施例 N 21 に記載の手段に従って、製造例 N A 7 の A ドメイン (手段 B のエナンチオマー B) および製造例 B C 1 1 の B C ドメイン 組合せ (ジアステレオマー (diastereomer) 1) からこの化合物を製造した。MS m/z 658.3 ($M^+ + 1$)。

【0513】

実施例 N 63

40

【化392】



10

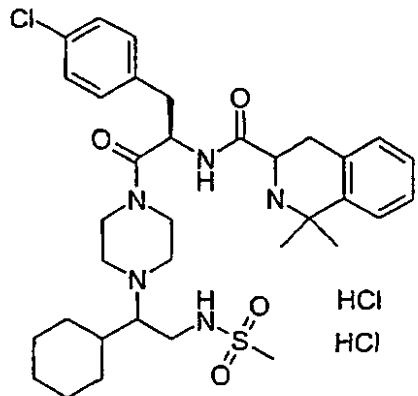
1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-[1-シクロヘキシル-2-メタンスルホニルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド二塩酸塩
 実施例 N 17 に記載の手段に従って、製造例 N A 7 の A ドメイン (手段 B のエナンチオマー A) および製造例 B C 1 1 の B C ドメイン 組合せ (ジアステレオマー 2) からこの化合物を製造した。MS m/z 658.3 ($M^+ + 1$)。

【0514】

実施例 N 6 4

20

【化393】



30

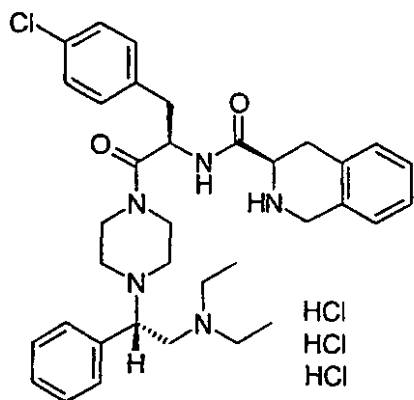
1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-ジエチルアミノ-1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド三塩酸塩
 実施例 N 3 に記載の手段に従って、製造例 N A 3 3 の A ドメイン および製造例 B C 1 の B C ドメイン 組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 602.3 ($M^+ + 1$)。

【0515】

実施例 N 6 5

40

【化394】



10

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-ジエチルアミノ-1-フェニルフェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド三塩酸塩

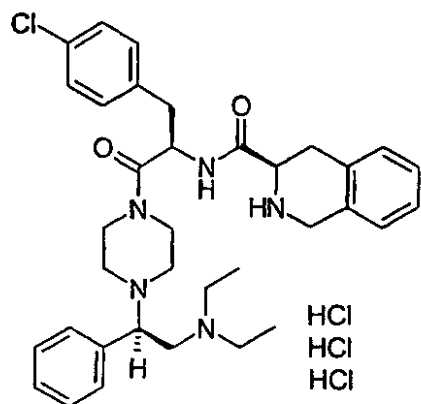
実施例 N 3 に記載の手段に従って、製造例 N A 3 4 の A ドメインおよび製造例 B C 1 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 602.3 ($M^+ + 1$)。

【0516】

実施例 N 6 6

【化395】

20



30

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 [2-[4-(1-ベンジル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-エチル]-アミド三塩酸塩

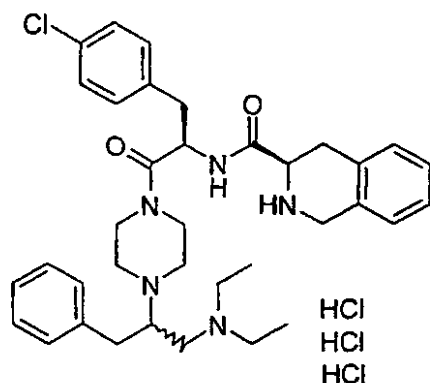
実施例 N 3 に記載の手段に従って、製造例 N A 3 7 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 616.3 ($M^+ + 1$)。

【0517】

実施例 N 6 7

【化396】

40



10

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(2-ジエチルアミノ-1-ピリジン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミドテトラ塩酸塩

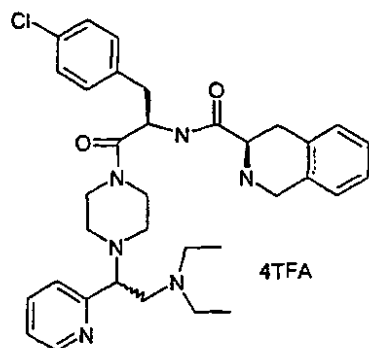
実施例 N 1 に記載の手段に従って、製造例 N A 3 8 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 1 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 603.6 ($M^+ + 1$)。

【0518】

実施例 N 6 8

【化397】

20



30

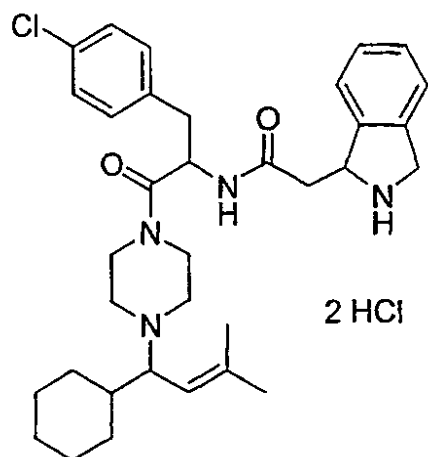
N-{1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-3-メチル-ブター-2-エニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド二塩酸塩

実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 3 9 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 577.3 ($M^+ + 1$)。

【0519】

実施例 N 6 9

【化398】



10

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 - メチル - ブチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミド二塩酸塩

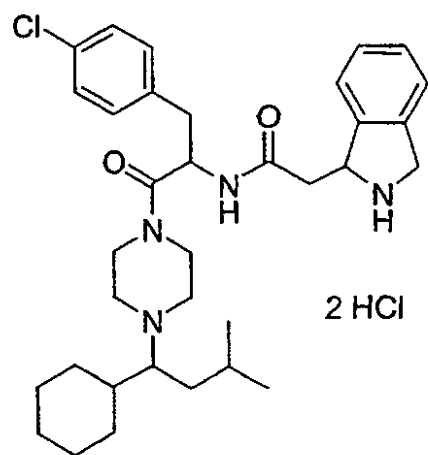
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 4 0 のラセミ体 A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 579.4 ($M^+ + 1$)。

20

【0520】

実施例 N 7 0

【化399】



30

N- { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (2 - シクロヘキシル - 1 - シクロヘキシルメチル - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) - アセトアミド二塩酸塩

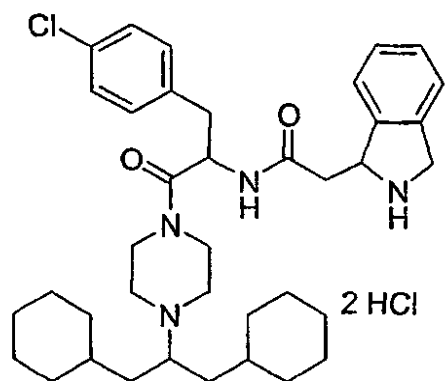
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 4 1 の A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 633.4 ($M^+ + 1$)

40

【0521】

実施例 N 7 1

【化400】



10

N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-シクロヘキシル-2-(イソブチルメタンスルホニルアミノ)エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド二塩酸塩

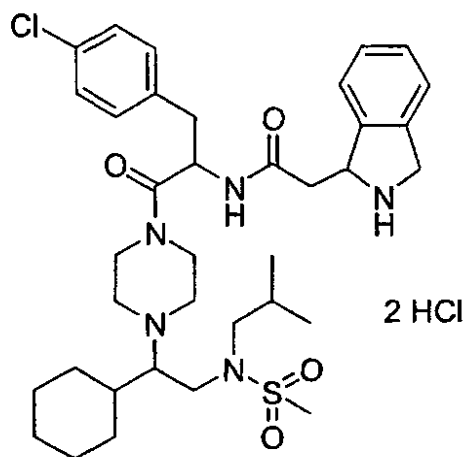
実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 4 2 の A ドメイン（エナンチオマー A）および製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 686.3 ($M^+ + 1$)。

【0522】

実施例 N 7 2

20

【化401】



30

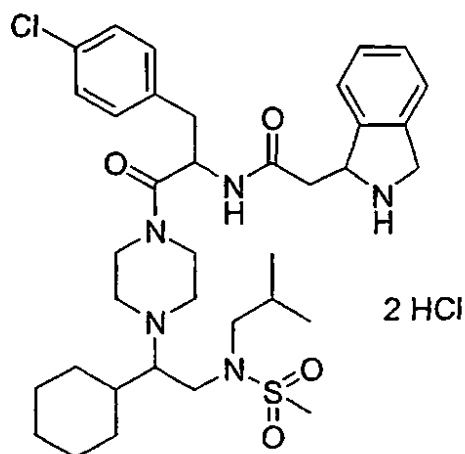
N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-シクロヘキシル-2-(イソブチルメタンスルホニルアミノ)エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド二塩酸塩

実施例 N 1 7 に記載の手段に従って、製造例 N A 4 2 の A ドメイン（エナンチオマー B）および製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 686.3 ($M^+ + 1$)。 40

【0523】

実施例 N 7 3

【化402】



10

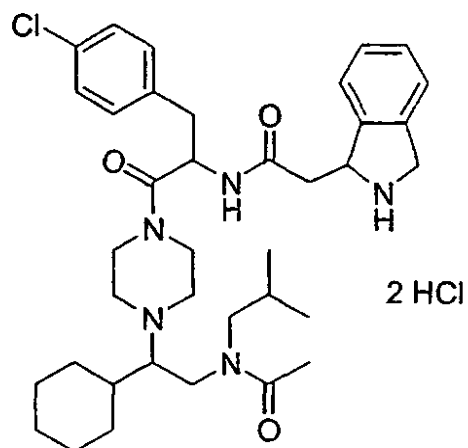
N-〔2-〔4-〔2-(アセチル-イソブチル-アミノ)-1-シクロヘキシル-エチル〕-ピペラジン-1-イル〕-1-(4-クロロ-ベンジル)-2-オキソ-エチル〕-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド二塩酸塩
 実施例 N 17 に記載の手段に従って、製造例 N A 4 3 の A ドメイン (エナンチオマー A) および製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 650.4 ($M^+ + 1$)。

20

【0524】

実施例 N 7 4

【化403】



30

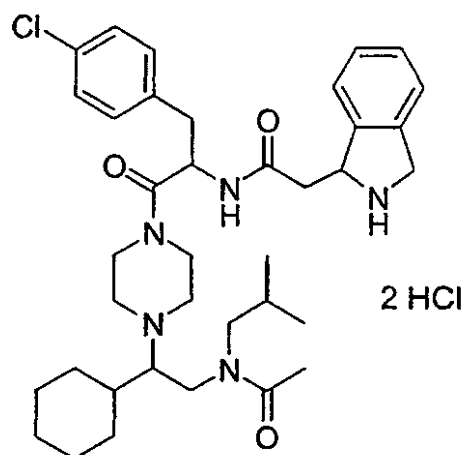
N-〔2-〔4-〔2-(アセチル-イソブチル-アミノ)-1-シクロヘキシル-エチル〕-ピペラジン-1-イル〕-1-(4-クロロ-ベンジル)-2-オキソ-エチル〕-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド二塩酸塩
 実施例 N 17 に記載の手段に従って、製造例 N A 4 3 の A ドメイン (エナンチオマー B) および製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 650.4 ($M^+ + 1$)。

40

【0525】

実施例 N 7 5

【化404】



10

N-[1-(4-クロロベンジル)-2-(4-ジシクロヘキシルメチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド二塩酸塩

実施例 N 17 に記載の手段に従って、製造例 N A 4 4 の A ドメインおよび製造例 B C 2 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 605.3 ($M^+ + 1$)

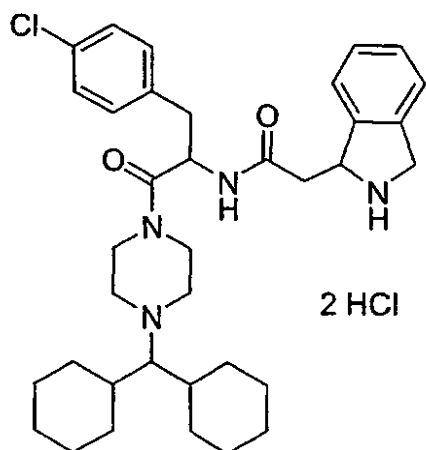
。

【0526】

実施例 7 6

【化405】

20



30

イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド二塩酸塩

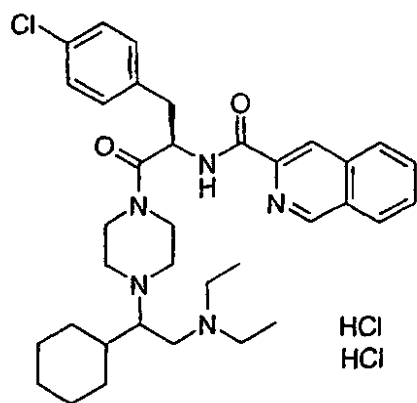
製造例 A 6 のラセミ体 A ドメイン (エナンチオマー A, 手段 B) (1 当量), 実施例 B C 1 5 の B C ドメイン (1.2 当量), HOAT (1.25 当量), HATU (1.25 当量) および DIPEA (10 当量) の混合物を CH_2Cl_2 / DMF (4:1, v:v) 中、室温で一晩攪拌した。EtOAc での抽出後処理により、粗物質を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製した。N-Boc 保護生成物の 1N HCl / EtOAc 溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒をエバポレートし、残渣を Et_2O で洗浄し、表題化合物を得た (79%)。MS m/z 604.3 ($M^+ + 1$)。

40

【0527】

実施例 7 7

【化406】



10

イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-[4-(1-シクロヘキシル-2-ジエチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-アミド二塩酸塩

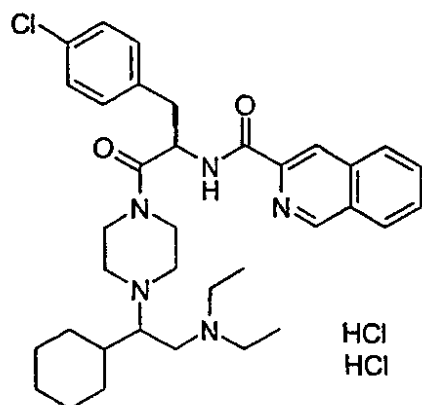
実施例 N 7 6 に記載の手段に従って、製造例 A 6 の A ドメイン (エナンチオマー B、方法 B) および実施例 B C 1 5 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 604.3 ($M^+ + 1$)。

【0528】

実施例 N 7 8

20

【化407】



30

イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-シクロヘキシル-2-(エチル-メタンスルホニル-アミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル}-アミド

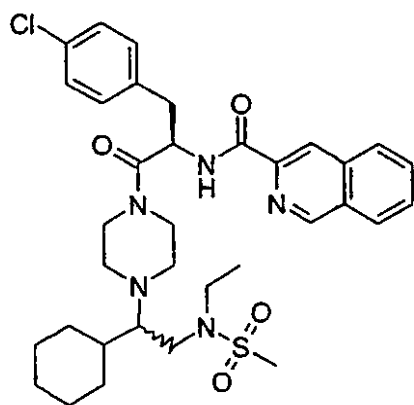
製造例 A 8 のラセミ体 A ドメイン化合物 (1 当量)、実施例 B C 1 5 の B C ドメイン組合せ (1.2 当量)、HOAT (1.25 当量)、HATU (1.25 当量) および DIPEA (10 当量) を CH_2Cl_2 / DMF (4:1, v:v) 中、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。併せた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、濃縮して粗物質を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製した。MS m/z 654.2 ($M^+ + 1$)。

40

【0529】

実施例 7 9

【化408】



10

イソキノリン-3-カルボン酸 {1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[1-シクロヘキシル-2-(エチルメタンスルホニルアミノ)エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル}-アミド

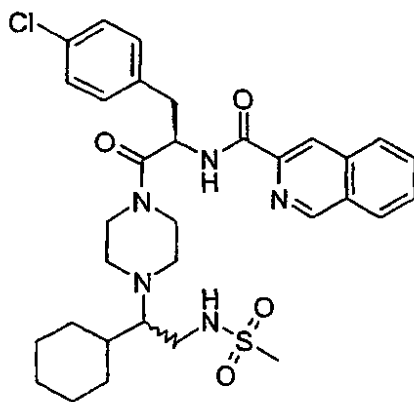
実施例 N 7 8 に記載の手段に従って、製造例 A 7 の A ドメインおよび実施例 B C 1 5 の B C ドメイン組合せからこの化合物を製造した。MS m/z 626.0 ($M^+ + 1$)。

【0530】

実施例 N 8 0

【化409】

20



30

イソキノリン-3-カルボン酸 (1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-ジエチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)エチル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-アミド

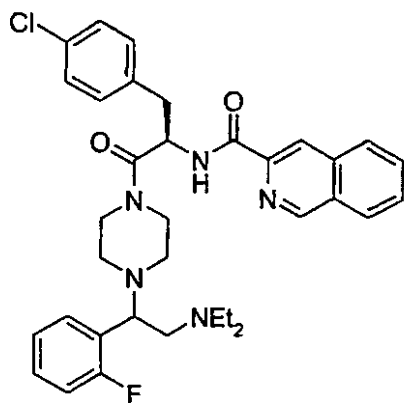
「A-B」片 (化合物 707、表 X I V) (1 当量)、市販のイソキノリン-3-カルボン酸水和物 (1 当量)、EDC (1 当量) および H O B T (1 当量) に、(0.5 M 溶液を製造するために) $MeCl_2$ を加えた。次いで、NMM (3 当量) を加え、反応系を室温で 4 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。得られた残渣を EtOAc 中に採取し、飽和 $NaHCO_3$ およびブラインで洗浄した。有機相を回収し、濃縮乾固させた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 メッシュ、100% EtOAc ~ EtOAc 中 5% MeOH / 5% TEA の勾配で溶出) によりさらに精製し、表題化合物の遊離塩基を得た (収率 80%)。表題化合物の HCl 塩を、遊離塩基を 1 N HCl 中に採取し、一晚凍結乾燥させることにより得た。MS (ES) 616.3 [$M + 1$]。

40

【0531】

実施例 8 1

【化410】



10

イソキノリン-3-カルボン酸（1-（4-クロロベンジル）-2-〔4-〔ジエチルカルバモイル-（2，4-ジフルオロフェニル）-メチル〕-ピペラジン-1-イル〕-2-オキソエチル）-アミド

実施例80に記載の手段に従って、表題化合物を「A-B」片（製造例G8の化合物）および市販のイソキノリン-3-カルボン酸水和物から製造した。

MS（ES） 648.3 [M+1]。

【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
1 August 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/059095 A1(51) International Patent Classification: C07D 217/26,
217/04, 209/44, 417/12, A61K 31/496, A61P 3/00, 15/00,
C07D 217/12, C07K 5/06

(21) International Application Number: PCT/US02/00518

(22) International Filing Date: 23 January 2002 (23.01.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/263,380 23 January 2001 (23.01.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate
Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors: and

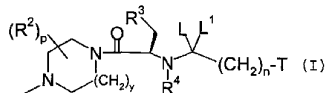
(75) Inventors/Applicants (for US only): BACKER, Ryan,
Thomas [US/US]; 410 North Meridian, Apartment 804,
Indianapolis, IN 46204 (US). BRINER, Karin [CH/US];
7649 Pinesprings East Drive, Indianapolis, IN 46256
(US). COLLADO CANO, Ivan [ES/ES]; Lilly S.A.,
Avenida de la Industria 30, E-28100 Alcobendas, Madrid
(ES). DE FRUTOS-GARICA, Oscar [US/ES]; LILLY
S.A., Avenida de la Industria 30, E-28100 Alcoben-
das, Madrid (ES). DOECKE, Christopher, William
[AU/US]; 7515 East 80th Street, Indianapolis, IN 46256
(US). FISHER, Matthew, Joseph [US/US]; 10650
Quail Ridge Court, Mooresville, IN 46158 (US). GAR-
CIA-PAREDES, Cristina [ES/US]; Lilly S.A., Avenida
de la Industria 30, E-28100 Alcobendas, Madrid (ES).
KUKLISH, Steven, Lee [US/US]; 11417 Trenton Court,
Fishers, IN 46038 (US). MANCOSO, Vincent [BE/BE];
Lilly MSG Development Centre S.A., Parc Scientifique
de Louvain-la-Neuve, Rue Granbompre, 11, B-1338
Mint-Saint-Guibert (BE). MARTINELLI, Michael,
John [US/US]; 1935 Mulsum Drive, Zionsville, IN
46077 (US). MATEO HERRANZ, Ana, Isabel [ES/ES];
Lilly S.A., Avenida de la Industria 30, E-28100 Al-
cobendas, Madrid (ES). MULLANEY, Jeffrey, Thomas[US/US]; 6153 Welker Drive, Indianapolis, IN 46236
(US). ORNSTEIN, Paul, Leslie [US/US]; 10441 Bosahan
Court, Carmel, IN 46032 (US). WU, Zhipei [US/US];
10182 Parkshore Drive, Noblesville, IN 46060 (US). XIE,
Chaoyu [CN/US]; 5705 Ottawa Pass, Carmel, IN 46033
(US).(74) Agents: GINAH, Franics, O. et al.; Eli Lilly and Com-
pany, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (uti-
lity model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), DE (utility model),
DK (utility model), DM, DZ, EC, EE (utility model), ES,
FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM,
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model),
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BI, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NI, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BI, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

[Continued on next page]

(54) Title: MELANOCORTIN RECEPTOR AGONISTS

(57) Abstract: The present invention relates to
melanocortin receptor agonist of the formula I useful in
the treatment of obesity, diabetes, and male and/or female
sexual dysfunction.

WO 02/059095 A1

WO 02/059095 A1



as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations: AE, AG, AI, 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, MY, 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, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BF, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SF, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-1-

MELANOCORTIN RECEPTOR AGONISTS

The present invention relates to melanocortin receptor agonists, and as such is useful in the treatment of disorders responsive to the activation of melanocortin receptors, such as obesity, diabetes, and male and/or female sexual dysfunction.

Pro-opiomelanocortin (POMC) derived peptides are known to affect food intake. Several lines of evidence support the notion that the G-protein coupled receptors (GPCRs) of the melanocortin receptor (MC-R) family, several of which are expressed in the brain, are targets of POMC derived peptides involved in the control of food intake and metabolism.

Evidence for the involvement of MC-R in obesity includes: i) the agouti (AVY) mouse which ectopically expresses an antagonist of the MC-1R, -3R and -4R is obese, indicating that blocking the action of these three MC-Rs can lead to hyperphagia and metabolic disorders; ii) MC-4R knockout mice (Huszar et al., Cell, 88:131-141, 1997) recapitulate the phenotype of the agouti mouse and these mice are obese; iii) the cyclic heptapeptide MC-1R, -3R, -4R, and -5R agonist melanotanin-II (MT-II) injected intracerebroventricularly (ICV) in rodents, reduces food intake in several animal feeding models (NPY, *ob/ob*, agouti, fasted) while ICV injected SHU-9119 (MC-3R, -4R antagonist; MC-1R and -5R agonist) reverses this effect and can induce hyperphagia; iv) chronic intraperitoneal treatment of Zucker fatty rats with an α -NDP-MSH derivative (HP228) has been reported to activate MC-1R, -3R, -4R and -5R and to

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-2-

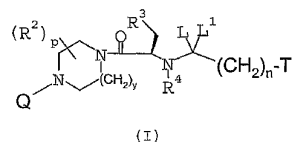
attenuate food intake and body weight gain over a 12 week period.

Five MC-Rs have thus far been identified, and these are expressed in different tissues. MC-1R was initially characterized by dominant gain of function mutations at the extension locus, affecting coat color by controlling phaeomelanin to eumelanin conversion through control of tyrosinase. MC-1R is mainly expressed in melanocytes. MC-2R is expressed in the adrenal gland and represents the ACTH receptor. MC-3R is expressed in the brain, gut and placenta and may be involved in the control of food intake and thermogenesis. MC-4R is uniquely expressed in the brain and its inactivation was shown to cause obesity. MC-5R is expressed in many tissues including white fat, placenta and exocrine glands. A low level of expression is also observed in the brain. MC-5R knock out mice reveal reduced sebaceous gland lipid production (Chen et al., *Cell*, 91:789-798, 1997).

Evidence for the involvement of MC-R in male and/or female sexual disfunction is detailed in WO 00/74670.

Melanocortin receptor agonist compounds were disclosed in WO 99/64002.

The present invention relates to compound of formula I:



WO 02/059095

PCT/US02/00518

-3-

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer thereof, wherein

L and L¹ are both hydrogen, or combine together to form an oxo group;

R² is:

Hydrogen, C₁-C₈ alkyl, CONHC₁-C₄ alkyl, (D)phenyl, oxo, or (D)C₃-C₇ cycloalkyl, provided that when R² is oxo, R² is on one of the ring carbon atoms adjacent to Q bearing nitrogen atom;

R³ is: phenyl, aryl or thienyl;

wherein phenyl, aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of:

cyano, perfluoroalkoxy, halo, C₁-C₈ alkyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl;

R⁴ is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ alkenyl, C(O)C₁-C₈ alkyl, or (D)phenyl;

Q is: -C(Ra1)(Ra2)(Ra3)

Wherein R^{ai} is C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, C₃-C₈ alkoxy, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, (D)phenyl, aryl, 5 to 7 member benzofused bicyclic ring, or heteroaryl, and wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, phenyl, aryl, 5- or 7-membered benzofused bicyclic ring, and heteroaryl, are each optionally substituted with one to five substituents independently selected from R;

R is:

hydroxy,
halo,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-4-

C_1-C_8 alkyl,
 C_2-C_8 alkenyl,
 C_1-C_8 alkoxy,
 C_1-C_4 haloalkyl,
 $(D)C_3-C_7$ cycloalkyl,
 (D) aryl,
 (D) heteroaryl,
 $(D)C(O)C_1-C_4$ alkyl,
 $(D)C(O)OC_1-C_4$ alkyl,
 $(D)C(O)$ heteroaryl,
 $(CH_2)_mN(R^8)_2$,
 $(CH_2)_mNR^8C(O)C_1-C_4$ alkyl,
 $(CH_2)_mNR^8SO_2(C_1-C_4$ alkyl),
 $(D)OC_1-C_4$ alkyl,
 $(D)OC(O)C_1-C_4$ alkyl,
 (D) heterocyclic,
 $(D)SC_1-C_4$ alkyl, or
 $(D)SO_2N(R^8)_2$;

wherein C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, C_3-C_7 cycloalkyl,
 phenyl, aryl, heterocyclic, and heteroaryl are optionally
 substituted with one to five substituents independently
 selected from R^8 ; and provided that when R is halo or
 hydroxy it is not substituted on a carbon adjacent to a
 heteroatom;

R^{a2} is

C_1-C_8 alkyl,
 C_2-C_8 alkenyl,
 C_2-C_8 alkynyl,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-5-

(D) C₃-C₇ cycloalkyl,
 phenyl,
 aryl,
 (CH₂)_mN(R⁸)₂,
 (CH₂)_mNR⁸C(O)C₁-C₄ alkyl,
 (CH₂)_mNR⁸C(O)O C₁-C₄ alkyl,
 (CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁-C₄ alkyl),
 (CH₂)_mOC₁-C₄ alkyl,
 (CH₂)_mOC(O)C₁-C₄ alkyl,
 CON(R⁸)₂,

wherein for the group or subgroup -N(R⁸)₂, each R⁸ may combine with the other to form a 5, 6, or 7-membered saturated or unsaturated, optionally substituted nitrogen containing heterocycle;

R^{a3} is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and propyl;
 each R⁸ is independently:

hydrogen,
 oxo,
 C₁-C₈ alkyl,
 C₂-C₈ alkenyl,
 (D) C₃-C₇ cycloalkyl,
 phenyl,
 aryl or
 heteroaryl,

wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₃-C₇ cycloalkyl, phenyl, aryl and heteroaryl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of C₁-C₈ alkyl, halo, and hydroxy; provided that the halo

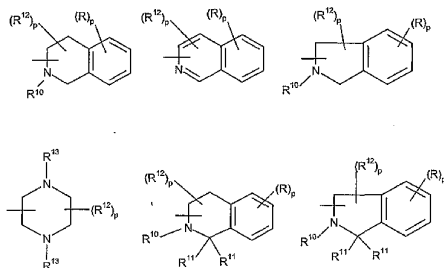
WO 02/059095

PCT/US02/00518

- 6 -

and hydroxy groups are not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

T is:



R^{10} is hydrogen, (C_1-C_8) alkyl, C_3-C_8 alkenyl, $C(O)C_1-C_8$ alkyl, C_2-C_8 alkynyl, phenyl, aryl, or heteroaryl;

R^{11} is independently hydrogen, (C_1-C_8) alkyl, or (D)phenyl, or aryl;

R^{12} is independently:

- C_1-C_8 alkyl,
- phenyl,
- aryl,
- heteroaryl,
- $(CH_2)_n N(R^8)_2$,
- $(CH_2)_n NR^8 C(O)C_1-C_4$ alkyl,
- $(CH_2)_n NR^8 C(O)OC_1-C_4$ alkyl,
- $(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n N(R^8)_2$,
- $(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n NR^8 C(O)C_1-C_4$ alkyl,
- $(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n NR^8 SO_2(C_1-C_4$ alkyl),
- $(CH_2)_n [O]_q$ -heterocyclic,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-7-

$(CH_2)_n[O]_q(C_1-C_8)\text{alkyl-heterocyclic}$; and wherein for R^{12}

n is 2-8;

R^{13} is independently:

hydrogen,

C_1-C_8 alkyl,

(D) C_3-C_7 cycloalkyl,

(D)phenyl,

$C(O)C_1-C_8$ alkyl,

$SO_2C_1-C_8$ alkyl, or

SO_2 -phenyl;

D is a bond or C_1-C_4 alkyl;

y is 1 or 2;

m is 1-4;

n is 0-8;

p is 0-4; and

q is 0-1,

and wherein,

aryl is defined as benzylic or naphthyl;

heteroaryl is defined as a monocyclic or bicyclic

aromatic ring of 5 to 10 carbon atoms containing from one to three heteroatoms selected from O, N, or S; and

heterocyclic is defined as a monocyclic, bicyclic, or tricyclic ring of 5 to 14 carbon atoms which can be aromatic or nonaromatic and containing from one to three heteroatoms selected from N, O, or S.

The present invention also relates to a compound of formula II:

PCT/US02/00518

- 8 -

[illegible]

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer thereof, wherein

L and L¹ are both hydrogen, or combine together to form an oxo group;

R^1 is selected from the group consisting of:

Hydrogen,

Halo,

C₁-C₈ alkyl,

C₁-C₄ haloalkyl

C₂-C₈ alkenyl,

C2-C8 alkynyl,

(D) C₃-C₇ cycloalkyl,

phenyl,

aryl,

 $(D) N(R^8)_2,$

(D) $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl,

(D) $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4$ alkyl.

(D) OC₁-C₄ alkyl,

wherein for the group or subgroup $-N(R^8)_2$, each R^8 may combine with the other to form a 5, 6, or 7-membered saturated or unsaturated, optionally substituted nitrogen containing heterocycle;

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-9-

R² is:

Hydrogen, C₁-C₈ alkyl, CONHC₁-C₄ alkyl, (D)phenyl, oxo, or (D)C₃-C₇ cycloalkyl, provided that when R² is oxo, R² is on one of the ring carbon atoms adjacent to the nitrogen atom bearing the group CR²²;

R^{3'} is: phenyl, aryl; wherein phenyl, and aryl are each optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of: cyano, halo, C₁-C₈ alkyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl and perfluoroalkoxy;

R⁴ is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ alkenyl, or (D)phenyl;

Ra² is:

C₁-C₈ alkyl,
 C₃-C₈ alkenyl,
 C₂-C₈ alkynyl,
 (D)C₃-C₇ cycloalkyl,
 phenyl,
 aryl,
 (CH₂)_mN(R⁸)₂,
 (CH₂)_mNR⁸C(O)C₁-C₄ alkyl,
 (CH₂)_mNR⁸C(O)OC₁-C₄ alkyl,
 (CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁-C₄ alkyl),
 (CH₂)_mOC₁-C₄ alkyl,
 (CH₂)_mOC(O)C₁-C₄ alkyl,
 CON(R⁸)₂,

wherein for the group or subgroup -N(R⁸)₂, each R⁸ may combine with the other to form a 4, 5, 6, or 7-membered

WO 02/059095

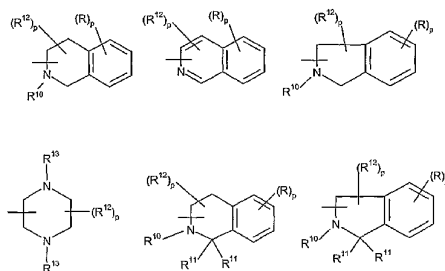
PCT/US02/00518

-10-

saturated or unsaturated, optionally substituted nitrogen containing heterocycle;

R^{a3} is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and propyl;

T' is:



R is:

hydroxy,
halo,
C₁-C₈ alkyl,
C₂-C₈ alkenyl,
C₁-C₈ alkoxy,
C₁-C₄ haloalkyl,
(D)C₃-C₇ cycloalkyl,
(D)aryl,
(D)heteroaryl;
(D)C(O)C₁-C₄ alkyl,
(D)C(O)OC₁-C₄ alkyl,
(D)C(O)heteroaryl,
(CH₂)_nN(R⁸)₂,
(CH₂)_nNR⁸C(O)C₁-C₄ alkyl,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-11-

 $(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{SO}_2 (\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl}),$ (D) $\text{OC}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl},$ (D) $\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl},$

(D) heterocyclic,

(D) $\text{SC}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl},$ or(D) $\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^8)_2;$

wherein $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_7 \text{ cycloalkyl}$, phenyl, aryl, heterocyclic, and heteroaryl are optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8 ; and provided that when R is halo or hydroxy it is not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

each R^8 is independently:

hydrogen,

oxo,

 $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl},$ $\text{C}_2\text{-C}_8 \text{ alkenyl},$ (D) $\text{C}_3\text{-C}_7 \text{ cycloalkyl},$

phenyl,

aryl or

heteroaryl,

wherein $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkenyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7 \text{ cycloalkyl}$, phenyl, aryl and heteroaryl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl}$, halo, and hydroxy; provided that the halo and hydroxy groups are not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

R^{10} is hydrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_8) \text{ alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ alkenyl}$,

 $\text{C}_2\text{-C}_8 \text{ alkynyl}$, phenyl, aryl, or heteroaryl;

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-12-

R^{11} is independently hydrogen, (C₁-C₈) alkyl, or phenyl, aryl;

R^{12} is independently:

C₁-C₈ alkyl,
 phenyl,
 aryl,
 heteroaryl,
 $(CH_2)_n N(R^8)_2$,
 $(CH_2)_n NR^8C(O)C_1-C_4$ alkyl,
 $(CH_2)_n NR^8C(O)OC_1-C_4$ alkyl,
 $(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_m N(R^8)_2$,
 $(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_m NR^8C(O)C_1-C_4$ alkyl,
 $(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_m NR^8SO_2(C_1-C_4$ alkyl),
 $(CH_2)_n [O]_q$ -heterocyclic,
 $(CH_2)_n [O]_q (C_1-C_8)$ alkyl-heterocyclic; and wherein for R^{12}

n is 2-8;

R^{13} is independently:

hydrogen,
 C₁-C₈ alkyl,
 (D)C₃-C₇ cycloalkyl,
 (D)phenyl,
 C(O)C₁-C₈ alkyl,
 SO₂C₁-C₈ alkyl, or
 SO₂-phenyl;
 D is a bond or C₁-C₄ alkyl;
 y is 1 or 2;
 u is 0, 1, or 2;
 m is 1-4;
 n is 0-8;

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-13-

p is 0-4; and

q is 0-1; and wherein,

aryl is defined as benzyl or naphthyl;

heteroaryl is defined as a monocyclic or bicyclic aromatic ring of 5 to 10 carbon atoms containing from one to three heteroatoms selected from O, N, or S; and

heterocyclic is defined as a monocyclic, bicyclic, or tricyclic ring of 5 to 14 carbon atoms which can be aromatic or non-aromatic and containing from one to three heteroatoms selected from N, O or S.

Another aspect of the present invention relates to a method for treating obesity or diabetes mellitus in a patient which comprises administering to said patient an effective amount of a compound of formula I or II, or a pharmaceutical salt, solvate, enantiomer or prodrug thereof, wherein said compound is an agonist of the melanocortin-4 receptor.

Another aspect of the present invention relates to a method for treating male or female sexual dysfunction, including erectile dysfunction, which comprises administering to said male or female an effective amount of a compound of formula I or II, or a pharmaceutical salt thereof, wherein said compound is an agonist of the melanocortin-4 receptor.

In addition, the present invention relates to a compound of formula I or II for use in treating obesity or diabetes as well as a compound of formula I or II for use in male or female sexual dysfunction, including erectile dysfunction wherein said compound is an agonist of the melanocortin-4 receptor.

In addition, the present invention relates to a compound of formula I or II for use in treating obesity

WO 02/059095

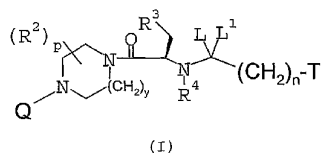
PCT/US02/00518

-14-

and/or diabetes in companion animals i.e. dogs, cats and the like wherein said compound is an agonist of the melanocortin-4 receptor.

Yet another aspect of the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I or II or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutical carrier.

The present invention also relates to the use of a compound of formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer thereof, wherein

L and L¹ are both hydrogen, or combine together to form an oxo group;

R² is:

Hydrogen, C₁-C₈ alkyl, CONHC₁-C₄ alkyl, (D)phenyl, oxo, or (D)C₃-C₇ cycloalkyl, provided that when R² is oxo, R² is on one of the ring carbon atoms adjacent to Q bearing nitrogen atom;

R³ is: phenyl, aryl or thienyl;

wherein phenyl, aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of:

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-15-

cyano, perfluoroalkoxy, halo, C₁-C₈ alkyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl;

R⁴ is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ alkenyl, C(O)C₁-C₈ alkyl, or (D)phenyl;

Q is: -C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})

Wherein R^{a1} is C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, C₃-C₈ alkoxy, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, (D)phenyl, aryl, 5 to 7 member benzofused bicyclic ring, or heteroaryl, and wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, phenyl, aryl, 5- or 7-membered benzofused bicyclic ring, and heteroaryl, are each optionally substituted with one to five substituents independently selected from R;

R is:

hydroxy,
halo,
C₁-C₈ alkyl,
C₂-C₈ alkenyl,
C₁-C₈ alkoxy,
C₁-C₄ haloalkyl,
(D)C₃-C₇ cycloalkyl,
(D)aryl,
(D)heteroaryl;
(D)C(O)C₁-C₄ alkyl,
(D)C(O)OC₁-C₄ alkyl,
(D)C(O)heteroaryl,
(CH₂)_mN(R⁸)₂,
(CH₂)_mNR⁸C(O)C₁-C₄ alkyl,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-16-

 $(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1-C_4 \text{ alkyl}),$ $(D) OC_1-C_4 \text{ alkyl},$ $(D) OC(O)C_1-C_4 \text{ alkyl},$ $(D) \text{heterocyclic},$ $(D) SC_1-C_4 \text{ alkyl}, \text{ or}$ $(D) SO_2 N(R^8)_2;$

wherein C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, C_3-C_7 cycloalkyl, phenyl, aryl, heterocyclic, and heteroaryl are optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8 ; and provided that when R is halo or hydroxy it is not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

ra2 is

 $C_1-C_8 \text{ alkyl},$ $C_2-C_8 \text{ alkenyl},$ $C_2-C_8 \text{ alkynyl},$ $(D) C_3-C_7 \text{ cycloalkyl},$

phenyl,

aryl,

 $(CH_2)_m N(R^8)_2,$ $(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1-C_4 \text{ alkyl},$ $(CH_2)_m NR^8 C(O)O C_1-C_4 \text{ alkyl},$ $(CH_2)_m NR^8 SO_2 (C_1-C_4 \text{ alkyl}),$ $(CH_2)_m OC_1-C_4 \text{ alkyl},$ $(CH_2)_m OC(O)C_1-C_4 \text{ alkyl},$ $CON(R^8)_2,$

wherein for the group or subgroup $-N(R^8)_2$, each R^8 may combine with the other to form a 5, 6, or 7-membered

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-17-

saturated or unsaturated, optionally substituted nitrogen containing heterocycle;

R^{a3} is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and propyl;

each R⁸ is independently:

hydrogen,

oxo,

C₁-C₈ alkyl,

C₂-C₈ alkenyl,

(D)C₃-C₇ cycloalkyl,

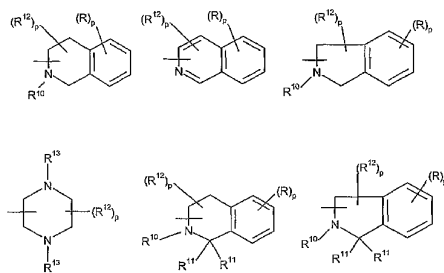
phenyl,

aryl or

heteroaryl,

wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₃-C₇ cycloalkyl, phenyl, aryl and heteroaryl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of C₁-C₈ alkyl, halo, and hydroxy; provided that the halo and hydroxy groups are not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

T is:



WO 02/059095

PCT/US02/00518

-18-

R^{10} is hydrogen, (C_1-C_8) alkyl, C_3-C_8 alkenyl, $C(O)C_1-C_8$ alkyl, C_2-C_8 alkynyl, phenyl, aryl, or heteroaryl;
 R^{11} is independently hydrogen, (C_1-C_8) alkyl, or (D)phenyl, or aryl;
 R^{12} is independently:
 C_1-C_8 alkyl,
phenyl,
aryl,
heteroaryl,
 $(CH_2)_nN(R^8)_2$,
 $(CH_2)_nNR^8C(O)C_1-C_4$ alkyl,
 $(CH_2)_nNR^8C(O)OC_1-C_4$ alkyl,
 $(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nN(R^8)_2$,
 $(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8C(O)C_1-C_4$ alkyl,
 $(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8SO_2(C_1-C_4$ alkyl),
 $(CH_2)_n[O]_q$ -heterocyclic,
 $(CH_2)_n[O]_q(C_1-C_8)$ alkyl-heterocyclic; and wherein for R^{12}
 n is 2-8;

R^{13} is independently:
hydrogen,
 C_1-C_8 alkyl,
(D) C_3-C_7 cycloalkyl,
(D)phenyl,
 $C(O)C_1-C_8$ alkyl,
 $SO_2C_1-C_8$ alkyl, or
 SO_2 -phenyl;
D is a bond or C_1-C_4 alkyl;

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-19-

y is 1 or 2;

m is 1-4;

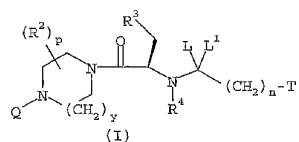
n is 0-8;

p is 0-4; and

q is 0-1,

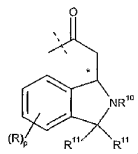
useful in the manufacture of a medicament for treating obesity and/or diabetes.

The present invention also provides a process for preparing a compound of formula I:



or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, wherein

-CLL'-(CH₂)_n-T is:



wherein R¹⁰ is a CBz or Boc protecting group, hydrogen, (C₁-C₈) alkyl, C₃-C₈ alkenyl, C(O)C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkynyl, phenyl, aryl, or heteroaryl;

R² is:

Hydrogen, C₁-C₈ alkyl, CONHC₁-C₄ alkyl, (D)phenyl, oxo, or (D)C₃-C₇ cycloalkyl, provided that when R² is oxo, R² is

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-20-

on one of the ring carbon atoms adjacent to Q bearing nitrogen atom;

R³ is: phenyl, aryl or thienyl;

wherein phenyl, aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of:

cyano, perfluoroalkoxy, halo, C₁-C₈ alkyl, (D)C₃-C₇

cycloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl;

R⁴ is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ alkenyl, C(O)C₁-C₈ alkyl, or (D)phenyl;

Q is: -C(Ra¹)(Ra²)(Ra³)

Wherein R^{a1} is C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, C₃-C₈ alkoxy, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, (D)phenyl, aryl, 5 to 7 member benzofused bicyclic ring, or heteroaryl, and wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, phenyl, aryl, 5- or 7-membered benzofused bicyclic ring, and heteroaryl, are each optionally substituted with one to five substituents independently selected from R;

R is:

hydroxy,

halo,

C₁-C₈ alkyl,

C₂-C₈ alkenyl,

C₁-C₈ alkoxy,

C₁-C₄ haloalkyl,

(D)C₃-C₇ cycloalkyl,

(D)aryl,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-21-

(D)heteroaryl;
 (D)C(O)C₁-C₄ alkyl,
 (D)C(O)OC₁-C₄ alkyl,
 (D)C(O)heteroaryl,
 (CH₂)_mN(R⁸)₂,
 (CH₂)_mNR⁸C(O)C₁-C₄ alkyl,
 (CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁-C₄ alkyl),
 (D)OC₁-C₄ alkyl,
 (D)OC(O)C₁-C₄ alkyl,
 (D)heterocyclic,
 (D)SC₁-C₄ alkyl, or
 (D)SO₂N(R⁸)₂;

wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, C₃-C₇ cycloalkyl,
 phenyl, aryl, heterocyclic, and heteroaryl are optionally
 substituted with one to five substituents independently
 selected from R⁸; and provided that when R is halo or
 hydroxy it is not substituted on a carbon adjacent to a
 heteroatom;

R^{a2} is

C₁-C₈ alkyl,
 C₂-C₈ alkenyl,
 C₂-C₈ alkynyl,
 (D)C₃-C₇ cycloalkyl,
 phenyl,
 aryl,
 (CH₂)_mN(R⁸)₂,
 (CH₂)_mNR⁸C(O)C₁-C₄ alkyl,
 (CH₂)_mNR⁸C(O)OC₁-C₄ alkyl,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-22-

 $(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{SO}_2 (\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl}),$ $(\text{CH}_2)_m \text{OC}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl},$ $(\text{CH}_2)_m \text{OC(O)} \text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl},$ $\text{CON(R}^8)_2,$

wherein for the group or subgroup $-\text{N(R}^8)_2$, each R^8 may combine with the other to form a 5, 6, or 7-membered saturated or unsaturated, optionally substituted nitrogen containing heterocycle;

R^3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and propyl;

each R^8 is independently:

hydrogen,

oxo,

$\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl},$

$\text{C}_2\text{-C}_8 \text{ alkenyl},$

$(\text{D})\text{C}_3\text{-C}_7 \text{ cycloalkyl},$

phenyl,

aryl or

heteroaryl,

wherein $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkenyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7 \text{ cycloalkyl}$, phenyl, aryl and heteroaryl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl}$, halo, and hydroxy; provided that the halo and hydroxy groups are not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

R^{11} is independently hydrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_8) \text{ alkyl}$, or $(\text{D})\text{phenyl}$, or aryl;

D is a bond or $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl}$;

y is 1 or 2;

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-23-

m is 1-4;

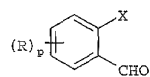
n is 0-8; and

p is 0-4;

comprising the steps of:

a) reacting a compound having a structural

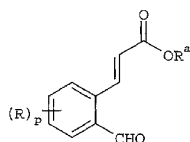
formula 1:



(1)

with $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ wherein R^a is hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl and

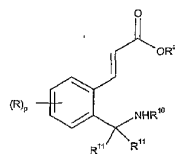
X is halo, in the presence of a catalyst and a base in a suitable organic solvent to give the compound of formula 2



(2);

b) reductively aminating the compound of formula

2 in the presence of amine to give a compound of formula 3



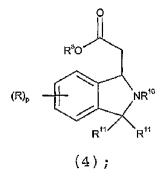
(3);

WO 02/059095

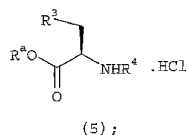
PCT/US02/00518

-24-

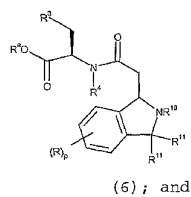
c) cyclizing the compound of formula 3 by Michael addition to give a compound of formula 4 or stereoisomers thereof



d) coupling the compound of formula 4 or stereoisomers thereof wherein R⁸ is H, with a compound of formula 5



wherein R⁸ is C₁-C₈ alkyl, to give a compound of formula 6

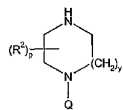


e) coupling the compound of formula 6 wherein R⁸ is H, with a compound having a structural formula

WO 02/059095

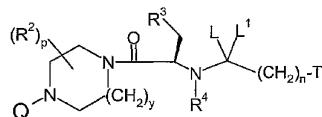
PCT/US02/00518

-25-



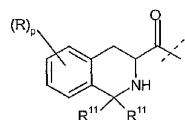
to afford the compound of formula 1.

The present invention also provides a process for preparing a compound of formula I:



(I)

wherein $-LL'(CH_2)_n-T$ is represented by the group:



R^2 is:

Hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $CONHC_1-C_4$ alkyl, (D)phenyl, oxo, or (D) C_3-C_7 cycloalkyl, provided that when R^2 is oxo, R^2 is on one of the ring carbon atoms adjacent to Q bearing nitrogen atom;

R^3 is: phenyl, aryl or thienyl;

wherein phenyl, aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of:

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-26-

cyano, perfluoroalkoxy, halo, C₁-C₈ alkyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl;

R⁴ is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ alkenyl, C(O)C₁-C₈ alkyl, or (D)phenyl;

Q is: -C(Ra1)(Ra2)(Ra3)

Wherein R^{a1} is C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, C₃-C₈ alkoxy, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, (D)phenyl, aryl, 5 to 7 member benzofused bicyclic ring, or heteroaryl, and wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, phenyl, aryl, 5- or 7-membered benzofused bicyclic ring, and heteroaryl, are each optionally substituted with one to five substituents independently selected from R;

R is:

hydroxy,
halo,
C₁-C₈ alkyl,
C₂-C₈ alkenyl,
C₁-C₈ alkoxy,
C₁-C₄ haloalkyl,
(D)C₃-C₇ cycloalkyl,
(D)aryl,
(D)heteroaryl;
(D)C(O)C₁-C₄ alkyl,
(D)C(O)OC₁-C₄ alkyl,
(D)C(O)heteroaryl,
(CH₂)_mN(R⁸)₂,
(CH₂)_mNR⁸C(O)C₁-C₄ alkyl,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-27-

 $(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{SO}_2 (\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl}),$ $(\text{D}) \text{OC}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl},$ $(\text{D}) \text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl},$ $(\text{D}) \text{heterocyclic},$ $(\text{D}) \text{SC}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl}, \text{ or}$ $(\text{D}) \text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^8)_2;$

wherein $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkoxy, $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl, phenyl, aryl, heterocyclic, and heteroaryl are optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8 ; and provided that when R is halo or hydroxy it is not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

R^{a2} is $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl},$ $\text{C}_2\text{-C}_8 \text{ alkenyl},$ $\text{C}_2\text{-C}_8 \text{ alkynyl},$ $(\text{D}) \text{C}_3\text{-C}_7 \text{ cycloalkyl},$

phenyl,

aryl,

 $(\text{CH}_2)_m \text{N}(\text{R}^8)_2,$ $(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl},$ $(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{C}(\text{O})\text{O} \text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl},$ $(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{SO}_2 (\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl}),$ $(\text{CH}_2)_m \text{OC}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl},$ $(\text{CH}_2)_m \text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl},$ $\text{CON}(\text{R}^8)_2,$

wherein for the group or subgroup $\text{-N}(\text{R}^8)_2$, each R^8 may combine with the other to form a 5, 6, or 7-membered

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-28-

saturated or unsaturated, optionally substituted nitrogen containing heterocycle;

R^{a3} is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and propyl;

each R⁸ is independently:

hydrogen,

oxo,

C₁-C₈ alkyl,

C₂-C₈ alkenyl,

(D)C₃-C₇ cycloalkyl,

phenyl,

aryl or

heteroaryl,

wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₃-C₇ cycloalkyl, phenyl, aryl and heteroaryl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of C₁-C₈ alkyl, halo, and hydroxy; provided that the halo and hydroxy groups are not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

R¹⁰ is hydrogen, (C₁-C₈) alkyl, C₃-C₈ alkenyl, C(O)C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkynyl, phenyl, aryl, or heteroaryl;

R¹¹ is independently hydrogen, (C₁-C₈) alkyl, or (D)phenyl, or aryl;

D is a bond or C₁-C₄ alkyl;

y is 1 or 2;

m is 1-4;

n is 0-8; and

p is 0-4;

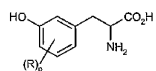
comprising the steps of:

WO 02/059095

PCT/US02/00518

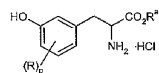
-29-

a) esterifying a compound of formula 1 with an alcohol R^8OH



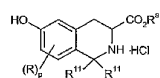
1;

to form a compound of formula 2:



2 wherein R^8 is a group selected from C_1 - C_4 alkyl, and (D) phenyl;

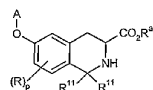
b) reacting a compound of formula 2 with $R^{11}COR^{11}$ to form a compound of formula



3

wherein R^{11} is independently hydrogen, C_1 - C_4 alkyl;

c) reacting a compound of formula 3 with an activating group to form a compound of formula 4



4

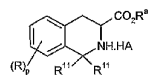
wherein A is an activating group;

d) deoxygenating the compound of formula 4 by hydrogenation to afford a compound of formula 5

WO 02/059095

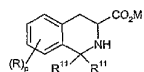
PCT/US02/00518

-30-



5;

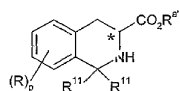
e) optionally reacting the compound of formula 5 wherein HA is an acidic, with an inorganic base to form a compound of formula 6



6

wherein M is a univalent cation;

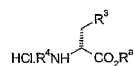
f) resolving the compound of formula 5 or the compound of formula 6 wherein M is hydrogen to afford a chiral compound of formula 7



7

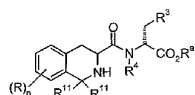
wherein R8' is H or R8;

g) coupling the compound of formula 7 with a compound of formula 8



8

to afford a compound of formula 9:



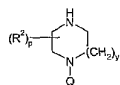
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-31-

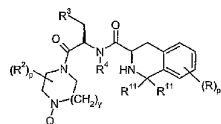
9;

h) coupling the compound of formula 9 with a compound of formula 10:



10

to afford a compound of formula I:



I.

Throughout the instant application, the following terms have the indicated meanings:

The term "C₁-C₈ alkyl" refers to a straight or branched saturated hydrocarbon moiety containing from 1 to 8 carbon atoms. The term "C₁-C₄ alkyl" refers specifically to methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl and t-butyl. A "C₁-C₈ haloalkyl" is a C₁-C₈ alkyl moiety that is substituted with one or more halo atoms. One example of a haloalkyl group is trifluoromethyl. A "C₁-C₈ alkoxy" group or "C₁-C₈ alkoxy alkyl" group is a C₁-C₈ alkyl group attached through an oxygen linker.

The term "bicyclic" as used herein refers to a bicyclic ring system or radical wherein one of the rings is the benzene ring and wherein the point of attachment to the backbone of the compound the invention is

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-32-

at other than the benzene ring. Unless otherwise specified it is to be understood that each ring of the benzofused bicyclic is optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, haloalkyl, cyano, alkoxy, alkoxyalkyl, amino, substituted amino, thiol, formyl, carboxy alkyl, carboxyester, carbamide, and sulfonamido groups.

The term "perfluoroalkoxy" as used herein refers to C₁-C₆ alkoxy groups having from 1 to 5 fluorine atoms, and includes for example, trifluoromethoxy, and pentafluoroethoxy.

The term "C₃-C₇ cycloalkyl" refers to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

The term "hydrocarbon diradical" refers to a straight or branched chain of carbon atoms that may optionally be unsaturated at two or more carbons. Thus, a hydrocarbon diradical according to the present invention includes alkylene, alkenylene and alkylidene moieties. Examples include but are not intended to be limited to methylene, ethylene, propylene, butylene, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH=CHCH₂-, -CH=CH-, -CH₂-C≡CH₂-, and the like.

The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo.

The term haloalkyl refers to a group having at least one carbon atom and as many halogen atoms as chemically sensible with or without hydrogen atoms, and positional isomers thereof. The term haloalkyl, therefore, includes but is not limited to groups such as trifluoromethyl, methylchloride, dichloromethyl,

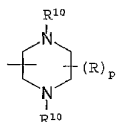
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-33-

pentylchloride, butyl chloride, isopropyl chloride and the like.

As used herein a line "—" attached to a structure, partial structure of a molecule or fragment thereof, without a group attached at the end represents a point of attachment to another molecule, fragment or radical unless otherwise indicated. For example, the group:



shows the piperazine groups as being attachable to another molecule or fragment at any position of the piperazine ring where the valency allows i.e. the carbon atoms.

Unless otherwise specified, a "heterocycle" or "heterocyclyl" group is a 5, 6 or 7 membered saturated, or partially unsaturated, or aromatic mono-cyclic or benzofused bicyclic ring containing 1-5 heteroatoms selected from N, S or O, wherein said heterocycle is optionally substituted 1-4 times with: C₁-C₈ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, (D) (C₃-C₇ cycloalkyl), unsubstituted-mono-cyclic nitrogen containing heterocycle, (D)NR⁸R⁸, (D)NR⁸C(O)C₁-C₈ alkyl, (D)NR⁸SO₂(C₁-C₈ alkyl), (D)SO(C₁-C₈ alkyl), (CH₂)_mSO₂R⁸, (CH₂)_mSO₂NR⁸R⁸ or (D)phenyl wherein:

R⁸ is as described herein; or when two R⁸ groups are attached to the same nitrogen atom, said R⁸ groups, together with the nitrogen to which they are attached, may combine to form a nitrogen containing heterocycle.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-34-

The variable "D" at each occurrence is independently a bond or a C₁-C₄ hydrocarbon diradical.

Unless otherwise specified, a "nitrogen containing heterocycle" is a heterocycle that contains 1-4 nitrogen atoms and optionally contains 1 other heteroatom selected from O or S. Examples of nitrogen containing heterocycles includes but is not limited to 1,1-dioxo-1 λ ⁶-isothiazolidin-2-yl, pyrrole, thiazole, oxazolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, 1,2,3-oxadiazolyl, piperidynyl, piperazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, 1,3,5-triazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyridazinyl, 1,3-4 thiadiazolyl, isothiazolyl, each optionally substituted with 1 to 3 substituents including for example halo, oxo, carboxy esters, carboxyamides, C₁-C₈ alkyl.

The term "oxo" as used herein refers to an oxygen atom formed by the combination of single bonds resulting in a double bond to oxygen. For example an "oxo" group formed by geminal substituents on a carbon atom depicts a carbonyl group i.e., an oxo group bonded to carbon.

The term "composition", as in pharmaceutical composition, is intended to encompass a product comprising the active ingredient(s), and the inert ingredient(s) that make up the carrier. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

The term "pharmaceutical" when used herein as an adjective means substantially non-deleterious to the recipient patient.

The term "unit dosage form" refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for human

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-35-

subjects and other non-human animals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical carrier.

The terms "treating" and "treat", as used herein, include their generally accepted meanings, *i.e.*, preventing, prohibiting, restraining, alleviating, ameliorating, slowing, stopping, or reversing the progression or severity of a pathological condition, or sequela thereof, described herein.

"Erectile dysfunction" is a disorder involving the failure of a male mammal to achieve erection, ejaculation, or both. Symptoms of erectile dysfunction include an inability to achieve or maintain an erection, ejaculatory failure, premature ejaculation, and inability to achieve an orgasm. An increase in erectile dysfunction is often associated with age and is generally caused by a physical disease or as a side effect of drug treatment.

"Female sexual dysfunction" encompasses, without limitation, conditions such as a lack of sexual desire and related arousal disorders, inhibited orgasm, lubrication difficulties, and vaginismus.

Because certain compounds of the invention contain an acidic moiety (e.g., carboxy), the compound of formula I may exist as a pharmaceutical base addition salt thereof. Such salts include those derived from inorganic bases such as ammonium and alkali and alkaline earth metal hydroxides, carbonates, bicarbonates, and the like, as well as salts derived from basic organic amines such as aliphatic and aromatic amines, aliphatic diamines, hydroxy alkamines, and the like.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-36-

Because certain compounds of the invention contain a basic moiety (e.g., amino), the compound of formula I can also exist as a pharmaceutical acid addition salt. Such salts include sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, phosphate, mono-hydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, propionate, decanoate, caprylate, acrylate, formate, isobutyrate, heptanoate, propiolate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, maleate, 2-butyne-1,4 dioate, 3-hexyne-2, 5-dioate, benzoate, chlorobenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, phthalate, xylenesulfonate, phenylacetate, phenylpropionate, phenylbutyrate, citrate, lactate, hippurate, beta-hydroxybutyrate, glycollate, maleate, tartrate, methanesulfonate, propanesulfonate, naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, mandelate and the like salts. Preferred acid addition salts include the hydrochloride.

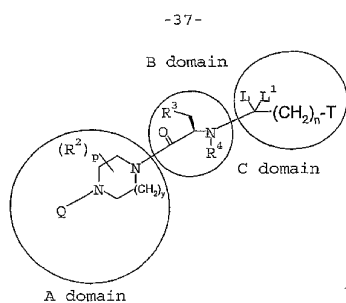
It will be understood that, as used herein, references to the compounds of formula I or II are meant to also include the pharmaceutical salts.

Some of the compounds described herein may exist as tautomers such as keto-enol tautomers. The individual tautomers as well as mixtures thereof are encompassed within the scope of the present invention.

When describing various aspects of the present compounds, the terms "A domain", "B domain" and "C domain" are used below. This domain concept is illustrated below:

WO 02/059095

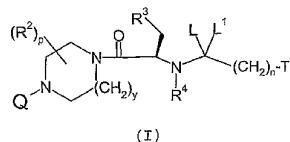
PCT/US02/00518



Utility

Compounds of formula I or II are effective as melanocortin receptor agonists, particularly as agonists of the human MC-4 receptor. As melanocortin receptor agonists, the compounds of formula I or II are useful in the treatment of diseases, disorders or conditions responsive to the activation of one or more of the melanocortin receptors including, but not limited to, MC-1, MC-2, MC-3, MC-4, or MC-5. Diseases, disorders or conditions receptive to treatment with a MC-4 agonist include those mentioned *supra* and those described in WO 00/74679, the teachings of which are herein incorporated by reference.

One embodiment of the invention, provides a novel process for preparing compounds of formula I:

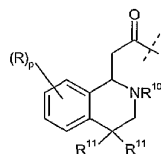


wherein $-LL'(CH_2)_n-T$ represents the group:

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-38-



wherein R^{10} is a CBz or Boc protecting group, hydrogen, (C₁-C₈) alkyl, C₃-C₈ alkenyl, C(O)C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkynyl, phenyl, aryl, or heteroaryl;

R^2 is:

Hydrogen, C₁-C₈ alkyl, CONHC₁-C₄ alkyl, (D)phenyl, oxo, or (D)C₃-C₇ cycloalkyl, provided that when R^2 is oxo, R^2 is on one of the ring carbon atoms adjacent to Q bearing nitrogen atom;

R^3 is: phenyl, aryl or thienyl;

wherein phenyl, aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of:

cyano, perfluoroalkoxy, halo, C₁-C₈ alkyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl;

R^4 is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ alkenyl, C(O)C₁-C₈ alkyl, or (D)phenyl;

Q is: -C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})

Wherein R^{a1} is C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, C₃-C₈ alkoxy, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, (D)phenyl, aryl, 5 to 7 member benzofused bicyclic ring, or heteroaryl, and wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, phenyl, aryl, 5- or 7-membered benzofused

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-39-

bicyclic ring, and heteroaryl, are each optionally substituted with one to five substituents independently selected from R;

R is:

hydroxy,
 halo,
 C_1-C_8 alkyl,
 C_2-C_8 alkenyl,
 C_1-C_8 alkoxy,
 C_1-C_4 haloalkyl,
 $(D)C_3-C_7$ cycloalkyl,
 (D) aryl,
 (D) heteroaryl;
 $(D)C(O)C_1-C_4$ alkyl,
 $(D)C(O)OC_1-C_4$ alkyl,
 $(D)C(O)$ heteroaryl,
 $(CH_2)_mN(R^8)_2$,
 $(CH_2)_mNR^8C(O)C_1-C_4$ alkyl,
 $(CH_2)_mNR^8SO_2(C_1-C_4$ alkyl),
 $(D)OC_1-C_4$ alkyl,
 $(D)OC(O)C_1-C_4$ alkyl,
 (D) heterocyclic,
 $(D)SC_1-C_4$ alkyl, or
 $(D)SO_2N(R^8)_2$;

wherein C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, C_3-C_7 cycloalkyl, phenyl, aryl, heterocyclic, and heteroaryl are optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8 ; and provided that when R is halo or

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-40-

hydroxy it is not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

R^{a2} is

C₁-C₈ alkyl,
 C₂-C₈ alkenyl,
 C₂-C₈ alkynyl,
 (D)C₃-C₇ cycloalkyl,
 phenyl,
 aryl,
 (CH₂)_mN(R⁸)₂,
 (CH₂)_mNR⁸C(O)C₁-C₄ alkyl,
 (CH₂)_mNR⁸C(O)OC₁-C₄ alkyl,
 (CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁-C₄ alkyl),
 (CH₂)_mOC₁-C₄ alkyl,
 (CH₂)_mOC(O)C₁-C₄ alkyl,
 CON(R⁸)₂,

wherein for the group or subgroup -N(R⁸)₂, each R⁸ may combine with the other to form a 5, 6, or 7-membered saturated or unsaturated, optionally substituted nitrogen containing heterocycle;

R^{a3} is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and propyl;

each R⁸ is independently:

hydrogen,
 oxo,
 C₁-C₈ alkyl,
 C₂-C₈ alkenyl,
 (D)C₃-C₇ cycloalkyl,
 phenyl,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-41-

aryl or
heteroaryl,
wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₃-C₇ cycloalkyl,
phenyl, aryl and heteroaryl are optionally substituted with
one to three substituents selected from the group consisting
of C₁-C₈ alkyl, halo, and hydroxy; provided that the halo
and hydroxy groups are not substituted on a carbon adjacent
to a heteroatom;

R¹¹ is independently hydrogen, (C₁-C₈) alkyl, or (D)phenyl,
or aryl;

D is a bond or C₁-C₄ alkyl;

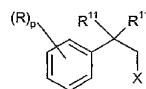
Y is 1 or 2;

m is 1-4;

n is 0-8; and

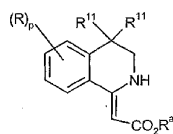
p is 0-4; and comprising the steps of:

a) reacting a compound formula 1:



1

wherein X is halo and R¹¹ is independently, hydrogen or C₁-
C₄ alkyl, with CNCH₂CO₂R^a wherein R^a is C₁-C₈ alkyl, or benzyl
to afford a compound of formula 2:



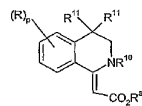
2;

b) protecting the compound of formula 2 to form
the compound of formula 3:

WO 02/059095

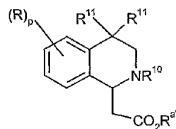
PCT/US02/00518

-42-



3;

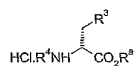
c) hydrogenating the compound of formula 3 to afford a compound of formula 4:



4

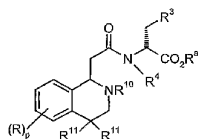
wherein $R^{8'}$ is H or R^8 ;

d) coupling the compound of formula 4 wherein $R^{8'}$ is hydrogen with a compound of formula 5:



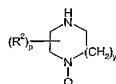
5

to afford a compound of formula 6:



6;

e) coupling the compound of formula 6 with a compound of formula 7:



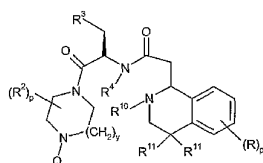
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-43-

7

to afford a compound of formula I:



I.

Preferred Compounds of the Invention

The following listing sets out several groups of preferred compounds organized by domains. It will be understood that each of the listings may be combined with other listings to create additional groups of preferred compounds.

A Domains

Q is: -C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})

Wherein R^{a1} is C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, cycloalkyl, heterocyclic, phenyl, aryl, or heteroaryl, and wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, cycloalkyl, heterocyclic, phenyl, aryl, or heteroaryl are each optionally substituted with one to five substituents independently selected from R, wherein R has been described supra.

a) Q is: -C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})

Wherein R^{a1} is phenyl, benzyl, cyclohexane, cyclopentane or cycloheptane each optionally substituted with one to three substituents (R) selected from the group consisting of C₁-C₈ alkyl, halo, and haloalkyl;

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-44-

b) Wherein R^{a2} is C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkenyl,(D) C_3 - C_7 cycloalkyl,(D) $N(R^8)_2$,(D) $NR^8C(O)C_1$ - C_4 alkyl,(D) NR^8COOR^8 ,(D) $NR^8SO_2(C_1$ - C_4 alkyl),(D) $CON(R^8)_2$,

wherein for the group or subgroup $-N(R^8)_2$, each R^8 may combine with the other to form a nitrogen containing heterocycle;

c) RA^3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and propyl.

d) RA^3 is hydrogen.

e) For the compounds of formula II, the Z ring is a saturated ring or Z is phenyl.

f) the A domain is selected from those exemplified below in the Preparations and Examples sections;

g) R^2 is hydrogen, C_1 - C_8 alkyl, (D)phenyl, $CONHC_1$ - C_4 alkyl, oxo, or (D) C_3 - C_7 cycloalkyl;

B Domains

h) R^3 is phenyl optionally para-substituted with halo, trifluoromethyl, benzyl, benzyloxy, C_1 - C_2 alkyl or C_1 - C_2 alkoxy;

i) R^3 is phenyl para-substituted with chloro;

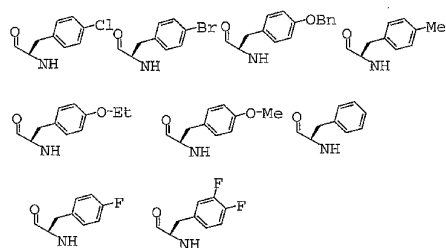
j) the B domain is a diradical with the C-terminus attaching to the A-domain and the N-terminus attaching to

WO 02/059095

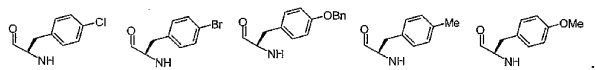
PCT/US02/00518

-45-

the C domain and is selected from the group consisting of:



k) the B domain is a diradical with the C-terminus attaching to the A-domain and the N-terminus attaching to the C domain and is selected from the group consisting of:



C Domains

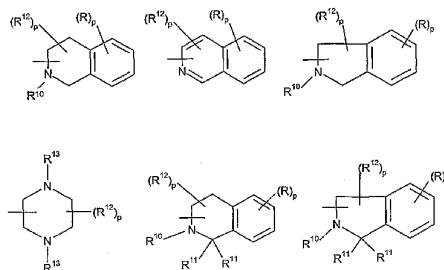
The C-domain is represented by the formula $-\text{CLL}^1-(\text{CH}_2)_n-\text{T}$ or $-\text{CLL}^1-(\text{CH}_2)_n-\text{T}'$. Preferred embodiments of the C-domain or aspects thereof include:

1) the C domain wherein T or T' is a moiety of the formula:

WO 02/059095

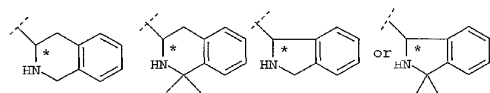
PCT/US02/00518

-46-

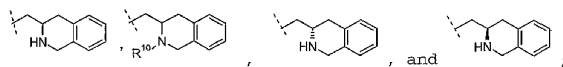


wherein R, R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} are as described previously;

- m) T or T' for the C domain is a moiety of the formula:



- n) the C domain is a moiety selected from the group consisting of:



Most preferred R^4 groups include hydrogen, and C_1 - C_8 alkyl.

For the "C" domain it is preferred that both L and L' are hydrogen or combine to form an oxo group.

Salt Forms

- o) the compound of formula I is an acid addition salt;

WO 02/059095

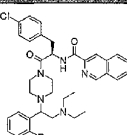
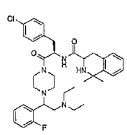
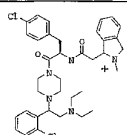
PCT/US02/00518

-47-

p) the compound of formula I is the hydrochloride salt.

A preferred compound of the invention is a compound selected from the group consisting of those in Table A below:

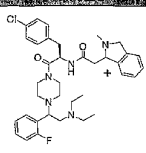
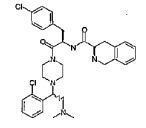
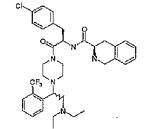
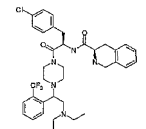
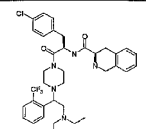
Table A

	"A" isomer#2	Isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
	"isomer #2 for "A" and "C"	1,1-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
	"A" isomer#2	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-(4-[2-(2-chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetamide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

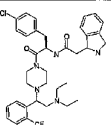
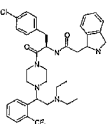
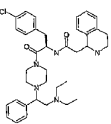
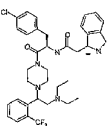
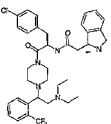
-48-

	"A" isomer#2	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-[4-(2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-(2-chloro-phenyl)-2-dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(2-diethylamino-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide
	isomer#1 (of 2 - HPLC)	1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(2-diethylamino-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide
	isomer#2 (of 2 - HPLC)	1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(2-diethylamino-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

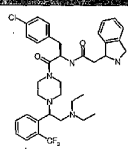
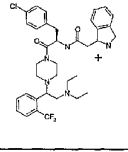
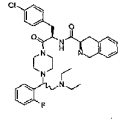
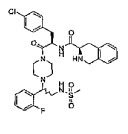
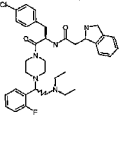
-49-

	isomer#2-UNK (of 4 - HPLC)	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetamide
	isomer#4-UNK (of 4 - HPLC)	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetamide
	isomer#2 (of 4 - HPLC)	N-[1-[4-(2-Diethylamino-1-phenyl-ethyl)-piperazine-1-carboxyl]-3-methylene-hex-4-enyl]-2-(4-methyl-3-vinyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-2-yl)-acetamide
	isomer#1 (of 2 - HPLC)	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetamide
	isomer#2 (of 2 - HPLC)	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetamide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

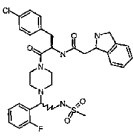
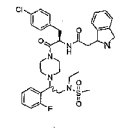
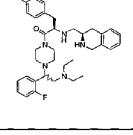
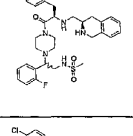
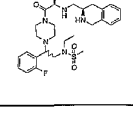
-50-

	isomer#1 (of 2 - HPLC)	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-(4-[2-diethylamino-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
	isomer#2 (of 2 - HPLC)	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-(4-[2-diethylamino-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-[1-(2-fluoro-phenyl)-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
		N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-(4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

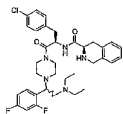
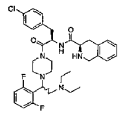
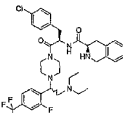
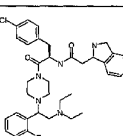
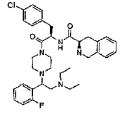
-51-

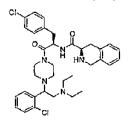
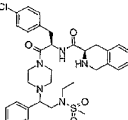
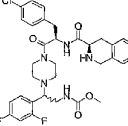
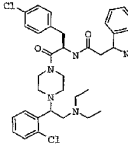
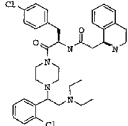
		N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		3-(4-Chloro-phenyl)-1-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-[[1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ylmethyl]-amino]-propan-1-one
		N-[2-{4-[3-(4-chloro-phenyl)-2-[[1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ylmethyl]-amino]-propionyl]-piperazin-1-yl}-2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-methanesulfonamide
		N-[2-{4-[3-(4-chloro-phenyl)-2-[[1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ylmethyl]-amino]-propionyl]-piperazin-1-yl}-2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-N-ethyl-methanesulfonamide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-52-

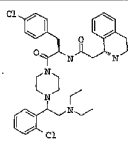
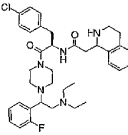
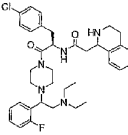
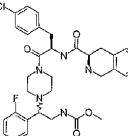
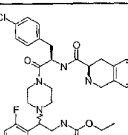
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(2-difluoro-phenyl)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(2-diethylamino-1-(2,6-difluoro-phenyl)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(2-diethylamino-1-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
	"A" isomer#2	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-(4-(2-diethylamino-1-(2-Fluoro-phenyl)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
	"A" isomer#2	1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(2-diethylamino-1-(2-Fluoro-phenyl)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide

	"A" isomer#2	1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(1-(2-chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
	"A" isomer#2	1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(1-(2-chloro-phenyl)-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
		{2-(4-(3-(4-Chloro-phenyl)-2-((1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carbonyl)-amino)-propionyl)-piperazin-1-yl)-2-(2,4-difluoro-phenyl)-ethyl}-carbamic acid methyl ester
	"A" isomer#2	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-(4-(1-(2-chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
	"A" isomer#2	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-(4-(1-(2-chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

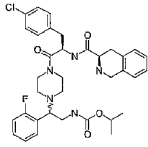
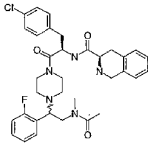
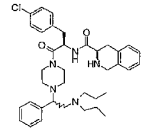
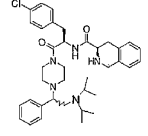
-54-

	"A" isomer#2	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide
	"A" isomer#2, "C" isomer#1	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide
	"A" isomer#2, "C" isomer#1	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide
		[2-{4-[3-(4-Chloro-phenyl)-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carbonyl)-amino]-propionyl]-piperazin-1-yl}-2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-carbamic acid methyl ester
		[2-{4-[3-(4-Chloro-phenyl)-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carbonyl)-amino]-propionyl]-piperazin-1-yl}-2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-carbamic acid ethyl ester

WO 02/059095

PCT/US02/00518

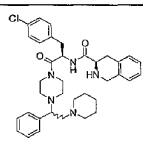
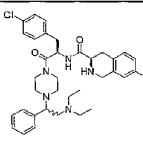
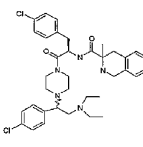
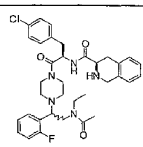
-55-

		[2-(4-{3-(4-chloro-phenyl)-2-((1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carbonyl)-amino)-propionyl)-piperazin-1-yl]-2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-carbamate isopropyl ester
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-(4-{2-(acetyl-methyl-amino)-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-{2-(diisopropylamino-1-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-{2-(diisopropylamino-1-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

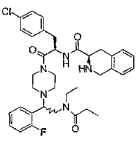
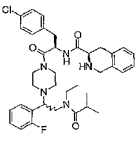
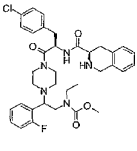
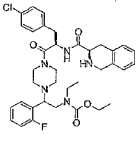
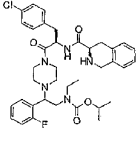
-56-

		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chlorobenzyl)-2-oxo-2-[4-(1-phenyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-amide
		7-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chlorobenzyl)-2-oxo-2-[4-(2-diethylamino-1-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide
	"c" isomer#1	3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-[1-(4-chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {2-[4-[2-(acetyl-ethyl-amino)-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl}-amide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

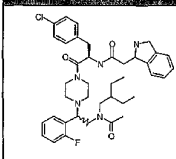
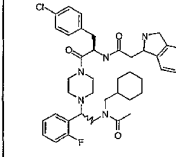
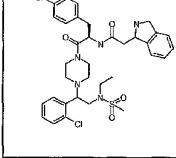
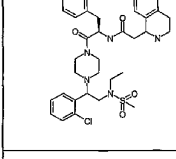
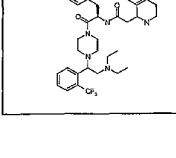
-57-

		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-(2-(ethyl-propionyl-amino)-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-(2-(ethyl-isobutyryl-amino)-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
		{2-(4-(3-(4-Chloro-phenyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carbonyl)-amino)-propionyl)-piperazin-1-yl}-2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl-ethyl-carbamic acid methyl ester
		{2-(4-(3-(4-Chloro-phenyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carbonyl)-amino)-propionyl)-piperazin-1-yl}-2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl-ethyl-carbamic acid ethyl ester
		{2-(4-(3-(4-Chloro-phenyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carbonyl)-amino)-propionyl)-piperazin-1-yl}-2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl-ethyl-carbamic acid isopropyl ester

WO 02/059095

PCT/US02/00518

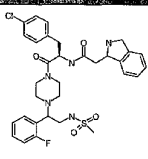
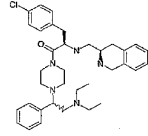
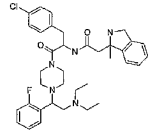
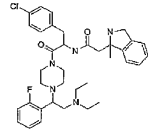
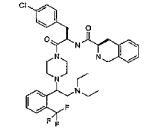
-58-

		N-[2-{4-[2-(Acetyl-(2-ethylbutyl)-amino)-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		N-[2-{4-[2-(Acetyl-cyclohexylmethyl-amino)-1-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
	"A" isomer#2	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-chloro-phenyl)-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
	"A" isomer#2	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-chloro-phenyl)-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide
	"A" isomer#2	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-(diethylamino)-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

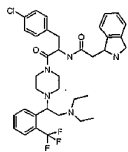
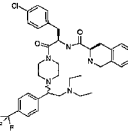
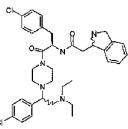
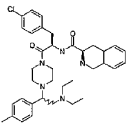
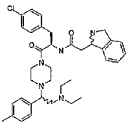
-59-

	"A" isomer#2	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-fluoro-phenyl)-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		3-(4-Chloro-phenyl)-1-[4-(2-diethylamino-1-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ylmethyl)-amino]-propan-1-one
	"A" isomer#2, "C" isomer#3	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[3-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(1-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
	"A" isomer#2, "C" isomer#3	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(1-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
	"A" isomer#2	1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

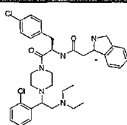
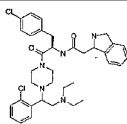
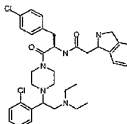
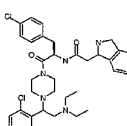
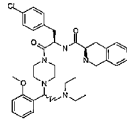
-60-

	"A" isomer#2	1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(2-diethylamino-1-(2-(trifluoromethyl-phenyl)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(2-diethylamino-1-(4-(trifluoromethyl-phenyl)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
		N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-(4-(1-(4-chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		1,2,3,4,4a,8a-Hexahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-(4-(2-diethylamino-1-p-tolyl-ethyl)-piperazin-1-yl)-1-(4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide
		N-[2-(4-(2-Diethylamino-1-p-tolyl-ethyl)-piperazin-1-yl)-1-(4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

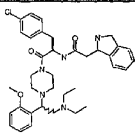
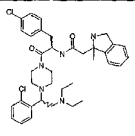
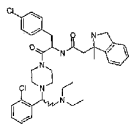
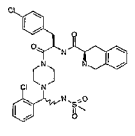
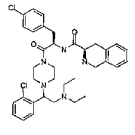
-61-

	"A" isomer#1	N-[2-{4-[1-(2-Chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
	"A" isomer#2	N-[2-{4-[1-(2-Chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
	"A" isomer#1	N-[2-{4-[1-(2-Chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
	"A" isomer#2	N-[2-{4-[1-(2-Chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-{4-[2-diethylamino-1-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

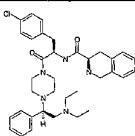
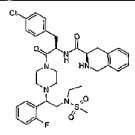
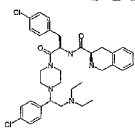
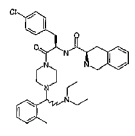
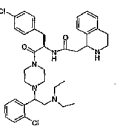
-62-

		N-[2-{4-[2-(Diethylamino)-1-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
	"C" isomer#1	N-[2-{4-[1-(2-Chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
	"C" isomer#2	N-[2-{4-[1-(2-Chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(1-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-{4-[1-(2-chloro-phenyl)-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-{4-[1-(2-chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

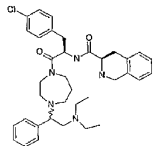
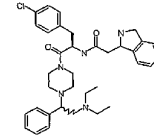
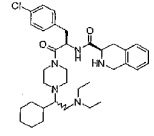
-63-

		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(2-diethylamino-1-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide
	"A" isomer#2	1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide
	"A" isomer#1	1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[1-(4-chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(2-diethylamino-1-o-tolyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide
	"A" isomer#2, "C" isomer#2	N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-[4-[1-(2-chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

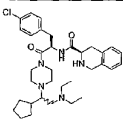
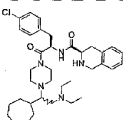
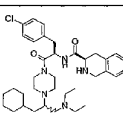
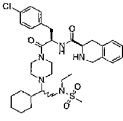
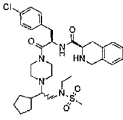
-64-

		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(2-diethylamino-1-phenyl-ethyl)-(1,4)diazepan-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amide
		N-[1-(4-Chloro-benzyl)-2-[4-(2-diethylamino-1-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

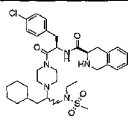
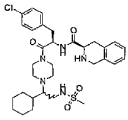
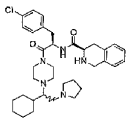
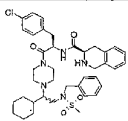
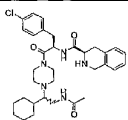
-65-

		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-(1-cyclopentyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-(1-cycloheptyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-(1-cyclohexylmethyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-(1-cyclopentyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

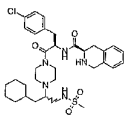
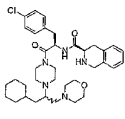
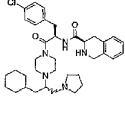
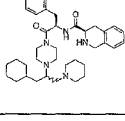
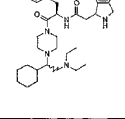
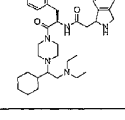
-66-

		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-(4-[1-cyclohexylmethyl-2-(ethyl-methanesulfonylamino)-ethyl]-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-[1-cyclohexyl-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-[1-cyclohexyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-(4-[2-(benzyl-methanesulfonylamino)-1-cyclohexyl-ethyl]-piperazin-1-yl)-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-[4-[2-(acetylamino-1-cyclohexyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

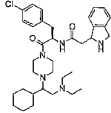
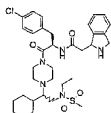
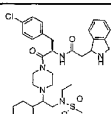
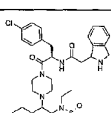
-67-

		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-[1-cyclohexylmethyl-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-[1-cyclohexylmethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-[1-cyclohexylmethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amide
		1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-[1-cyclohexylmethyl-2-piperidin-1-yl-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amide
		N-[1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		N-[1-(4-chlorobenzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

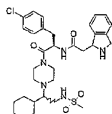
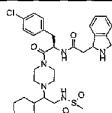
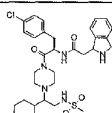
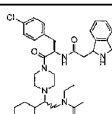
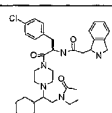
-68-

		N-[1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		N-[1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		N-[1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		N-[1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

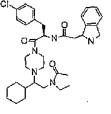
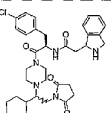
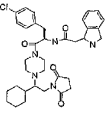
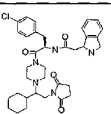
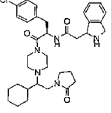
- 69 -

		N-[1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		N-[1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		N-[1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		N-[2-[4-(Acethyl-ethyl-amino)-1-cyclohexyl-ethyl]-piperazin-1-yl]-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		N-[2-[4-(Acethyl-ethyl-amino)-1-cyclohexyl-ethyl]-piperazin-1-yl]-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

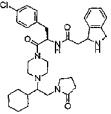
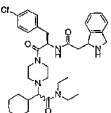
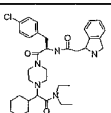
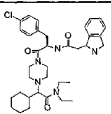
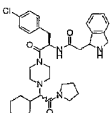
-70-

		N-[2-{4-(Acethyl-ethyl-amino)-1-cyclohexyl-ethyl}-piperazin-1-yl]-2-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		N-(1-(4-chloro-benzyl)2-[4-[1-cyclohexyl-2-(2,5-dioxo-pyrrolidin-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		N-(1-(4-chloro-benzyl)2-[4-[1-cyclohexyl-2-(2,5-dioxo-pyrrolidin-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		N-(1-(4-chloro-benzyl)2-[4-[1-cyclohexyl-2-(2,5-dioxo-pyrrolidin-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		N-(1-(4-chloro-benzyl)2-[4-[1-cyclohexyl-2-(2-oxo-pyrrolidin-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

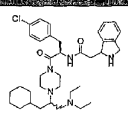
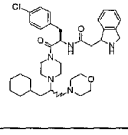
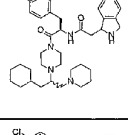
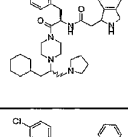
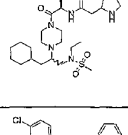
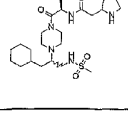
- 71 -

		N-(1-(4-chloro-benzyl)2-(4-(1-cyclohexyl-2-(2-oxo-pyrrolidin-yl)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		2-(4-(3-(4-chloro-benzyl)2-(2-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetylamino)-propionyl)-piperazin-1-yl)-3-cyclohexyl-N,N-diethyl-propionamide
		2-(4-(3-(4-chloro-benzyl)2-(2-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetylamino)-propionyl)-piperazin-1-yl)-3-cyclohexyl-N,N-diethyl-propionamide
		2-(4-(3-(4-chloro-benzyl)2-(2-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetylamino)-propionyl)-piperazin-1-yl)-3-cyclohexyl-N,N-diethyl-propionamide
		N-(1-(4-chloro-benzyl)2-(4-(1-cyclohexyl-2-oxo-2-pyrrolidin-yl-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

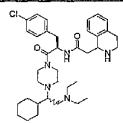
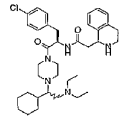
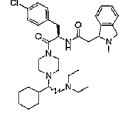
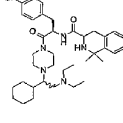
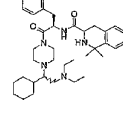
-72-

		N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexylethyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isindol-1-yl)-acetamide
		N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexylethyl)-2-morpholine-4-yl-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isindol-1-yl)-acetamide
		N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexylethyl)-2-piperidin-1-yl-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isindol-1-yl)-acetamide
		N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexylethyl)-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isindol-1-yl)-acetamide
		N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexylethyl)-2-(ethyl-methanesulfonylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isindol-1-yl)-acetamide
		N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexylethyl)-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isindol-1-yl)-acetamide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

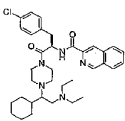
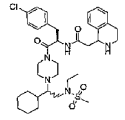
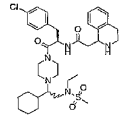
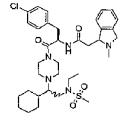
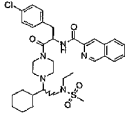
-73-

		N-(1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide
		N-(1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide
		N-(1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		1,1-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide
		1,1-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

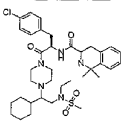
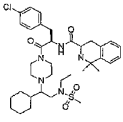
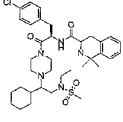
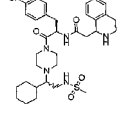
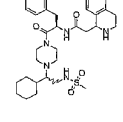
-74-

		Isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amide
		N-[1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide
		N-[1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide
		N-[1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		Isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

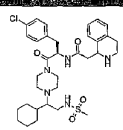
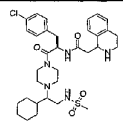
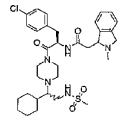
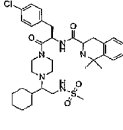
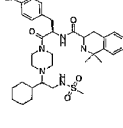
-75-

		1,1-Dimethyl-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(1-cyclohexylmethyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
		1,1-Dimethyl-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(1-cyclohexylmethyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
		1,1-Dimethyl-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(1-cyclohexylmethyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide
		N-(1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonyl-amino-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)-acetamide
		N-(1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonyl-amino-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)-acetamide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

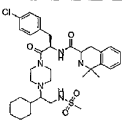
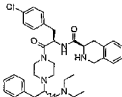
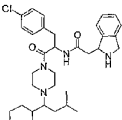
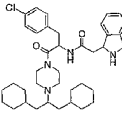
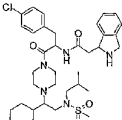
-76-

		N-[1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonyl-amino-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide
		N-[1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonyl-amino-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide
		N-[1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonyl-amino-ethyl)-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		1,1-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amide
		1,1-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

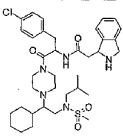
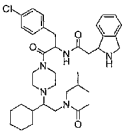
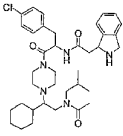
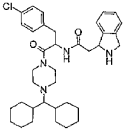
-77-

		1,1-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[1-cyclohexyl-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amide
		1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid [2-[4-(1-benzyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide
		N-[1-(4-Chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-3-methyl-butyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		N-[1-(4-Chloro-benzyl)-2-[4-(2-cyclohexyl-1-cyclohexylmethyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
		N-[1-(4-Chloro-benzyl)-2-[4-[1-cyclohexyl-2-(isobutyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-78-

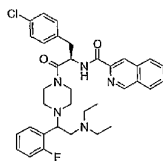
		N-[1-(4-Chloro-benzyl)-2-(4-[1-cyclohexyl-2-(isobutyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetamide
		N-[2-(4-[2-(Acetyl-isobutyl-amino)-1-cyclohexyl-ethyl]-piperazin-1-yl)-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetamide
		N-[2-(4-[2-(Acetyl-isobutyl-amino)-1-cyclohexyl-ethyl]-piperazin-1-yl)-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetamide
		N-[1-(4-Chloro-benzyl)-2-(4-dicyclohexylethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetamide

More preferred is a compound selected from the group consisting of:

WO 02/059095

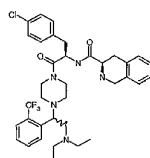
PCT/US02/00518

-79-

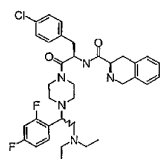


"A" isomer#2

Isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide,



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide,

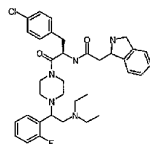


1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2,4-difluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide,

WO 02/059095

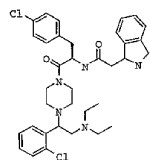
PCT/US02/00518

-80-



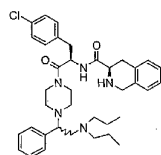
"A" isomer#2

N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide,



"A" isomer#2

N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide,

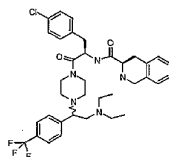


1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(2-dipropylamino-1-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,

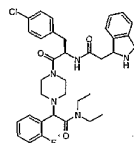
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-81-

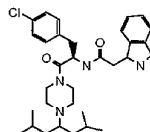


1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide,



"A" isomer #2

2-{4-[3-(4-Chloro-phenyl)-2-(2-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl-acetyl)-propionyl]-piperazin-1-yl}-N,N-diethyl-2-(2-fluoro-phenyl)-acetamide,

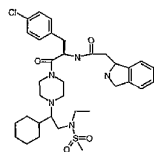


N-{1-(4-Chloro-benzyl)-2-[4-(1-isobutyl-3-methyl-butyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide,

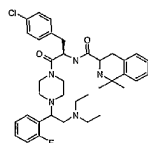
WO 02/059095

PCT/US02/00518

- 82 -

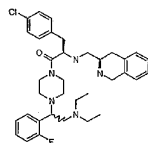


N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide,



"A" isomer#2, "C" isomer#2

1,1-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide,

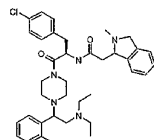


3-(4-Chloro-phenyl)-1-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ylmethyl)-amino]-propan-1-one,

WO 02/059095

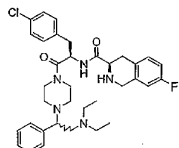
PCT/US02/00518

-83-

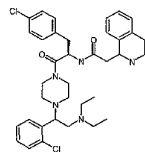


"A" isomer#2, "C" isomer#2

N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide,



7-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid
{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(2-diethylamino-1-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,



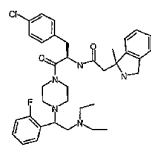
"A" isomer#2, "C" isomer#2

N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide,

WO 02/059095

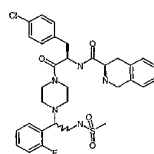
PCT/US02/00518

-84-

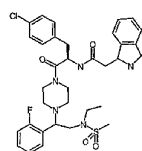


"A" isomer#2, "C" isomer#1

N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(1-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide,



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-fluoro-phenyl)-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide,



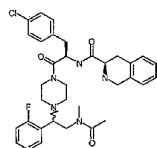
"A" isomer#2, "C" isomer#2

WO 02/059095

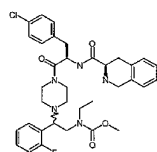
PCT/US02/00518

-65-

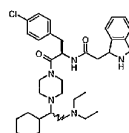
N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide,



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-{4-[2-(acetyl-methyl-amino)-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide,



[2-(4-{3-(4-Chloro-phenyl)-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carbonyl)-amino]-propionyl}-piperazin-1-yl)-2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-ethyl-carbamic acid methyl ester,

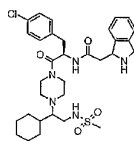


N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide,

WO 02/059095

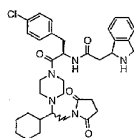
PCT/US02/00518

-86-



"C" isomer#2

N-({1-[(4-chlorobenzyl)-2-oxo-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl)-2-[(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetamide], and



"C" isomer#2

N-({1-[(4-chlorobenzyl)-2-oxo-2-(2,5-dioxo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)ethyl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl)-2-[(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetamide], and pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer and solvate thereof.

Preparation of the Compounds of the Invention

The preparation of the compounds of the present invention may be carried out via sequential or convergent synthetic routes. The skilled artisan will recognize that the three domains of a compound of formula I or II are connected via amide bonds. The skilled artisan can, therefore, readily envision numerous routes and methods of

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-87-

connecting the three domains via standard peptide coupling reaction conditions.

The phrase "standard peptide coupling reaction conditions" means coupling a carboxylic acid with an amine using a activating agent such as EDC, DCC, and HATU, in an inert solvent such as DCM, in the presence of a catalyst such as HOBT. The uses of protective groups for amine and carboxylic acids to facilitate the desired reaction and minimize undesired reactions are well documented. Conditions required to remove protecting groups which may be present can be found in Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991. CBZ and BOC protecting groups are used extensively in the synthesis, and their removal conditions are known to those skilled in the art. For example, removal of CBZ groups can be achieved by catalytic hydrogenation with hydrogen in the presence of a noble metal or its oxide such as palladium on activated carbon in a protic solvent such as ethanol. In cases where catalytic hydrogenation is contraindicated by the presence of other potentially reactive functionality, removal of CBZ groups can also be achieved by treatment with a solution of hydrogen bromide in acetic acid. Removal of BOC protecting groups is carried out in a solvent such as DCM, methanol, or ethyl acetate, with a strong acid, such as TFA, HCl, or HCl gas.

However prepared, the compound of formula I or II, when existing as a diastereomeric mixture, may be separated into diastereomeric pairs, for example, by fractional crystallization from a suitable solvent, for example methanol or ethyl acetate or a mixture thereof. The pair of enantiomers thus obtained may be separated into individual stereoisomers by conventional means, for example by the use

WO 02/059095

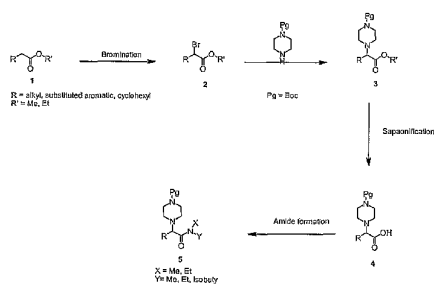
PCT/US02/00518

-88-

of an optically active acid as a resolving agent. Alternatively, any enantiomer of a compound of the formula I may be obtained by stereospecific synthesis using optically pure starting materials or reagents of known configuration. Additionally, any enantiomer of a compound may be separated by chiral chromatography.

The A domains of the present invention, in general, may be prepared from commercially available starting materials via known chemical transformations. For example, the synthesis of certain "A" domains of the present invention is illustrated by Schemes 1-2 below.

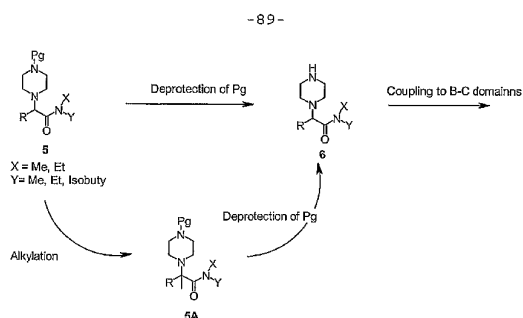
Scheme 1



Scheme 2

WO 02/059095

PCT/US02/00518



As shown in Scheme 1 and 2, synthesis of the internal amide "A" domains may begin with the appropriate esters of compound 1. Compound 1 may be brominated with N-bromosuccinimide or treated with LDA, followed by quenching with bromine, to yield α -bromo esters of compound 2. Compound 3 examples were prepared by reacting compound 2 with N-Boc piperazine and potassium carbonate. Saponification of the ester, with bases such as NaOH, in EtOH, yielded the acids of compound 4. Dialkyl amides of compound 5, were prepared from compound 4, the appropriate amine and coupling agents such as diethyl cyanophosphonate or EDC. The amides could then be deprotected with TFA to yield compound 6, or alkylated α to the amide (compound 5A), followed by deprotection. The piperazine amines of compound 6 were then coupled to the appropriate BC domains using standard coupling reagents such as EDC or HATU.

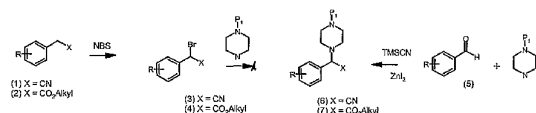
Specifically, the A domain of certain compounds of the invention may be prepared as shown in Scheme 3 below.

Scheme 3

WO 02/059095

PCT/US02/00518

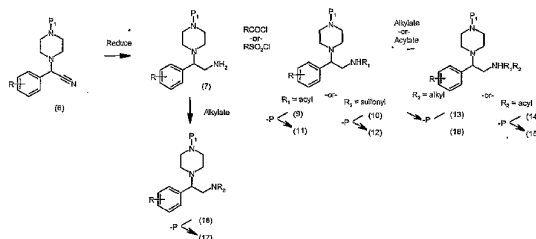
-90-



To the appropriately substituted benzyl nitrile or ester, (1) or (2) in Scheme 3, was added *N*-bromosuccinimide to form the benzyl bromide or other halide derivative, 3 or 4. The halides are then subjected to displacement reactions with *N*-Boc-piperazine to form compounds 6 or 7 respectively. Alternatively, compound 6 or 7 could be formed from a Strecker synthesis using compound 5 and the appropriately protected piperazine derivative.

Certain compounds of the invention may also be prepared following a scheme such as Scheme 4 below:

Scheme 4



The nitrile of 6, scheme 4, may be reduced with LAH or other suitable reducing agent to form the primary amine (7). This amine could then be bis-alkylated, followed by protecting group removal, to form (13) or (14). The primary amine (7) may also be acylated or sulfonylated to form (9)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

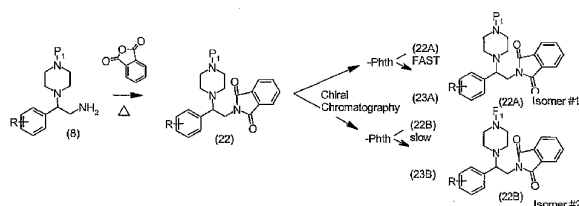
-91-

or (10), respectively. The sulfonylated amine (10) could be alkylated to form (13), and the acylated compound (9) could be reduced, followed by sulfonylation, to form (14).

Compounds of formula 9, 10, 13, and 14 may be deprotected to afford compounds of formula 11, 12, 13, and 15 respectively. Unless otherwise indicated, reagents and procedures for effecting the reactions described herein are known to one of skill in the art and may be found in general reference texts such as *Advanced Organic Chemistry* by J. March, 5th edition, Wiley Interscience Publishers, New York, NY, and references therein.

Scheme 5 shows a method for resolving enantiomers formed by the A-domain pieces of compounds of formula I

Scheme 5



Chiral resolution of the appropriately substituted phenyl glycine derivative, i.e. compound (8) scheme 5, may be accomplished by formation of the phthalimide (22) followed by chiral chromatography. The faster eluting isomers are labelled isomer 1 and the next eluting isomer 2. Methods for preparing phthalimide derivatives of primary amine via phthalic anhydride are known to one of skill in the art.

WO 02/059095

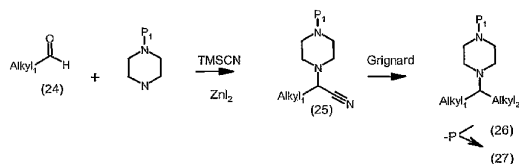
PCT/US02/00518

-92-

Similarly, protocols for chiral chromatography and other resolution methods are known to one of skill in the art.

An alternate protocol for preparing the non-glycine derivative A-domain is shown in scheme 6 below:

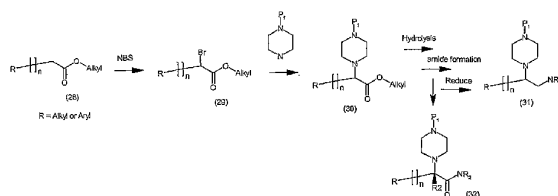
Scheme 6



For example, the dialkyl piperazine derivatives, (26) or (27) scheme 6, are prepared from a Grignard addition to the nitrile (25). The nitrile (25), in turn, may be generated from a Strecker reaction with the appropriate alkyl aldehyde i.e. compound (24) and N-Boc piperazine.

An alternative protocol for preparing the A-domain is shown in scheme 7 below:

Scheme 7



As shown in Scheme 7, an appropriately substituted ester i.e. compound (28) may be brominated using an N-bromosuccinimide (NBS) protocol to afford compound (29).

WO 02/059095

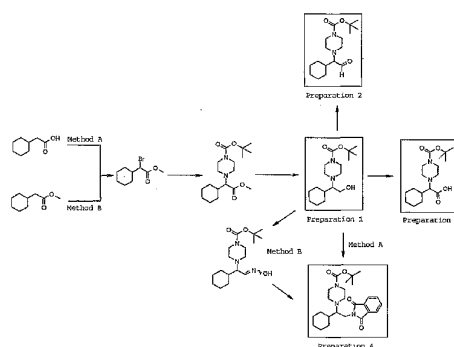
PCT/US02/00518

-93-

The bromide of (29) is displaced with Boc-piperazine to yield the "A" domain ester (30). The ester (30) is then hydrolyzed to give the carboxylic acid, which is subsequently treated with the appropriate amine using standard amide forming procedures to form the dialkyl amide (32). The amide (32) may be reduced to yield the dialkyl amine (31). The bromination, piperazine displacement and alkylation protocols are known to one of skill in the art.

Compounds containing saturation in the A-domain can be prepared as follows as shown in the general Scheme 8 below:

Scheme 8



Synthesis begins with bromination of the commercially available cyclohexyl acetic acid, which provides the corresponding α -bromo derivative. This material can be reacted with a mono-protected piperazine to afford an α -piperazino ester. The ester moiety in this molecule can be reduced to the primary alcohol and then coupled with phthalimide under standard reaction conditions known to one

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-94-

of skill in the art. Alternatively, the phthalimido compound can be fashioned from the α -piperazino ester first by reduction to the aldehyde, followed by oxime formation, reduction to the amine, and condensation with phthalic anhydride. This intermediate is easily resolved into each antipode with chiral chromatography. Liberation of the amine by reducing the phthalimido intermediate with excess hydrazine, followed by further functionalization provides acyl, sulfonyl, alkyl-acyl, alkyl-sulfonyl, and imide derivatives. These materials in turn are converted to the desired final products by coupling to the B and C fragments with standard peptide coupling methods. The reaction protocols described herein are known to one of skill in the art, are found in standard organic chemistry reference texts (i.e. J. March, *supra*), and are described in the experimental section.

Compounds that contain homologues of aryl glycine can be prepared in a similar fashion by starting with homologues of phenylacetic acid. Bromination affords the α -bromo material (homologue of phenyl acetic acid), which can be reacted with piperazine derivatives giving the α -piperizino acid derivatives. These materials can be converted to the desired amine substituted materials with protocols similar to the ones described for the saturated analogs described above. Details of the above procedures are found in the experimental section and also in standard reference texts.

"A" domain pieces wherein "y" is 1, or 2 are prepared utilizing the corresponding mono-Boc-homopiperazine analog i.e. diazepine when y is 2. This results in the corresponding "A" domain piece when reacted with an α -bromo

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-95-

material. The A-domain piece is processed further to obtain compounds of formula I or II as described for the piperazine "A" domain compounds herein.

The "B" domain piece as used herein may be purchased, or prepared from readily available starting materials. A preferred "B" domain piece is 4-chloro-D-Phe available commercially.

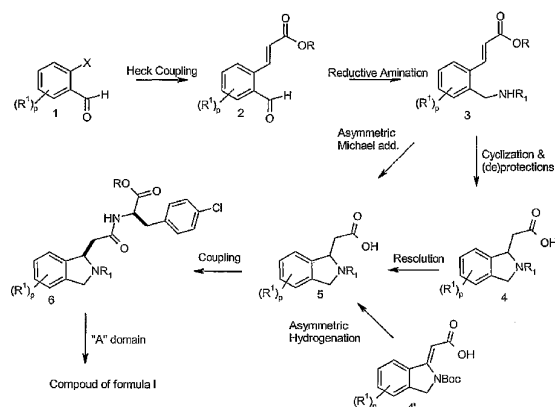
The present invention also provides novel processes for preparing certain intermediates and/or compounds of the invention. For example a convergent synthesis of a key intermediate isoindoline (5) (see Scheme 9 below) via a Heck coupling, followed by a reductive amination, a ring cyclization and a resolution has been developed. Also, alternate asymmetric approaches including asymmetric Michael addition and asymmetric hydrogenation have also been developed to prepare compounds of the invention and/or intermediates thereof.

Scheme 9

WO 02/059095

PCT/US02/00518

- 96 -



As shown in scheme 9, the isoindoline compounds of the present invention may be prepared from 2-halobenzaldehyde 1 or substituted analog thereof (scheme 9). Preferred starting material is 2-bromobenzaldehyde or substituted analog thereof. Pd-mediated Heck coupling of 2-bromobenzaldehydes 1 with for example, methyl acrylate, provided α,β -unsaturated methyl esters 2, which undergoes reductive amination to give amines (or carbamates where R_1 is for example, Boc) 3. Various Heck coupling reagents and conditions were found suitable to effect the coupling reaction. Useful catalyst and ligands include $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})\text{PPh}_3/\text{Bu}_4\text{NBr}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2/\text{CUI}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{O-Tol})_3$. Suitable solvent or solvent systems for the Heck coupling reaction include DMF, toluene and ethyl acetate. Most preferred base is triethylamine.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-97-

Reductive amination of the aldehyde functionality of **2** to amines is accomplished in good yields by reaction with benzylamine or α -methylbenzylamine in acidic conditions, followed by *in situ* reduction of the incipient imines with NaCNBH_3 at about pH 5. Other reducing agents including $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ and NaBH_4/H may also be used to effect reduction of the incipient imines. Interestingly, the resulting amines immediately cyclized to the isoindoline compounds under the same acidic conditions conditions for the reduction. Direct preparation of compound **4** may also be effected by use of BocNH_2 instead of benzylamine in the reductive amination step. Screening of various reducing agents demonstrated that the combination of Et_3SiH and TFA in CH_3CN represents the preferred method for effecting reductive amination using BocNH_2 .

The *N*-Boc isoindolinecarboxylic acid **5** may also be prepared from **3** as the carbamate, by an intra-molecular Michael addition and ester hydrolysis. The resolution of the isoindolinecarboxylic acids **4** by crystallization afforded enantio-pure compounds **5**.

Two alternate asymmetric approaches have also been developed for the synthesis of isoindolinecarboxylic acid **5** i.e. asymmetric Michael additions and asymmetric hydrogenation. In the asymmetric Michael addition approach, α -methylbenzyl amine is used as a chiral auxiliary to induce the enantio-selectivity. In the asymmetric hydrogenation approach, compound **4'** could be converted to **5** stereoselectively in the presence of chiral ligands.

Finally the coupling of the isoindolines **5** with the "B" domain piece, i.e. D-Cl-Phe to afford compound **6** ("BC" piece) is accomplished by standard amino acid coupling

WO 02/059095

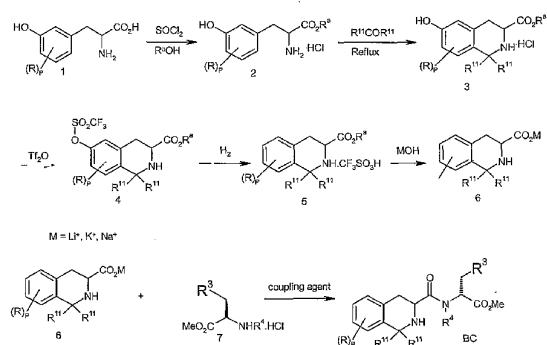
PCT/US02/00518

-98-

reactions such as, for example, by the use of EDC or EDCI or other activating agents in the presence of suitable is dimethylaminopyridine (DMAP). The product (6) is then coupled with an "A" domain piece such as for example, 4-[2-Amino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (compound 207, table V), as discussed herein to afford the target MC4R agonist compound of formula I by coupling reactions known to one of skill in the art.

Preferably, the isoindole or other "C" domain piece is coupled to an "AB" coupled domain piece to form the compound of formula I.

Scheme 10



As shown in Scheme 10, m-tyrosine ester or analogs, including substituted analogs thereof, may be esterified by forming the acid halide followed by nucleophilic displacement of halide by the alkoxy group from an alcohol, i.e. methanol or ethanol. Where thionyl chloride or other halide source is used the product may be

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-99-

isolated as the acid addition salt (2). The resulting ester (2) is subjected to a Pictet-Spengler reaction by heating with a suitable ketone or aldehyde in refluxing conditions. For example, an unsubstituted isoquinoline backbone (3) may be formed by employing formaldehyde in the Pictet-Spengler reaction. On the other hand, a gem-dimethyl substituted isoquinoline wherein R¹¹ is methyl, may be formed by using acetone as the ketone source and solvent. Other less reactive substituents may be substituted as the R¹¹ group for the practice of the present invention.

The product isoquinoline (3) may be isolated preferably as the acid addition salt. Where m-tyrosine is used as the starting material, the free hydroxyl group is removed first by protection/activation with a good leaving group such as, for example, reaction with triflic anhydride (trifluoromethane sulfonic anhydride) or methanesulfonic acid to form the triflate or mesylate in the presence of a base. The triflate is a preferred group used to set up the compound (3) for deoxygenation because of the extra electron withdrawing effect of the trifluoromethane substituent. The deoxygenation reaction is effected by hydrogenation at pressures of about 50psi. The product (4) may be isolated as the acid addition salt. The product (4) is hydrolyzed under basic conditions to afford the acid salt. Suitable bases for the above hydrolysis include aqueous sodium hydroxide, potassium hydroxide and sodium lithium hydroxide. The reaction is preferably performed in a mixture of aqueous and organic solvents. An exotherm during addition of base may be regulated (i.e. less than about 35 °C) to avoid overheating or "runaway reactions." The reaction product may be isolated by aqueous work up. Alternatively, the entire mixture may be concentrated and washed with organic

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-100-

solvents to afford the desired product (6) after crystallization.

The product (6) is then reacted with a "B" domain substrate such as, for example, 4-chloro-D-phenylalanine as described previously and in the experimental section. The resulting "BC" combination product is then reacted with an "A" domain piece such as, for example, 4-[2-Amino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (compound 207, table V) to form the respective compound of formula I. Alternatively, the product (6) may be reacted with an "AB" domain combination product to afford a compound of formula I.

One of skill is aware that certain protections and deprotections of intermediates in Scheme 10, to form the carbamate, substituted amine or free amine at the isoquinolinyl nitrogen are possible and contemplated as within the scope of this invention. Unless otherwise specified, reagents and procedures for effecting the reactions described herein are known to one of skill in the art and may be found in general reference texts such as *Advanced Organic Chemistry* by J. March, 5th edition, Wiley Interscience Publishers, New York, NY, and references therein.

In an alternate procedure, the isoquinoline product i.e. compound (3) or (5) including their N-protected analogs may be resolved by reaction with a resolving agent such as for example, L-tartaric acid, dehydroabietylamine or other resolving agents known to one of skill in the art.

Alternatively, asymmetric analogs of product (6) may be prepared by using asymmetric starting materials. For example, L-DOPA may be used in place of m-tyrosine ester in reactions essentially similar to those described and

WO 02/059095

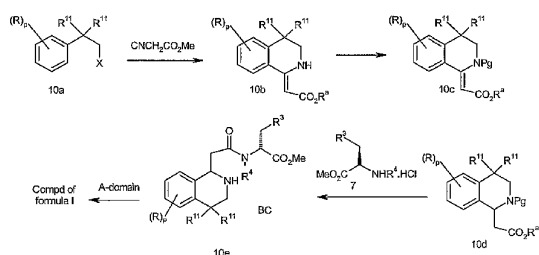
PCT/US02/00518

-101-

illustrated in Scheme 10, and in the examples, to afford the asymmetric analog of compound (6).

Tetrahydroisoquinoline acetic acid derivatives may be prepared and utilized as shown in Scheme 10a below:

Scheme 10a



As shown in Scheme 10a, a compound of formula 10a wherein X is halogen, preferably bromo or chloro, and R and R^{11} are as defined previously, and which is obtained commercially or prepared from commercial starting materials is reacted with cyanomethylethylacetate to afford a compound of formula 10b. The compound of formula 10b may be protected as the compound 10c with a suitable protecting group (Pg) and then subjected to hydrogenation conditions including for example asymmetric hydrogenation to form a compound of formula 10d which may be chiral (depending on hydrogenation conditions, i.e. asymmetric versus non-asymmetric hydrogenation). The compound of formula 10d or stereoisomer thereof, is reacted with a B-domain piece such as, for example, 4-chloro-D-phe to afford a BC piece (10e). The compound of formula 10e is then reacted with an A-domain piece to afford a compound of formula I. The details of the specific reaction steps are similar to or analogous to

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-102-

reactions taught herein, and in the experimental section. Furthermore, one of skill in the art is aware of that such intermediate reactions as hydrolysis and deprotection may be necessary to achieve optimum yields in certain steps of the scheme as shown. One of skill in the art is also aware of further common manipulations such as N-alkylation, or N-acylation, and alkylations on the benzene ring to afford other compounds of formula I.

Formulation

The compound of formula I or II is preferably formulated in a unit dosage form prior to administration. Therefore, yet another embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I or II and one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients.

The present pharmaceutical compositions are prepared by known procedures using well-known and readily available ingredients. In making the formulations of the present invention, the active ingredient (formula I or II compound) will usually be mixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier which may be in the form of a capsule, sachet, paper or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, semisolid or liquid material which acts as a vehicle, excipient or medium for the active ingredient. Thus, the compositions can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosol (as a solid or in a liquid medium), soft and hard gelatin capsules, suppositories, sterile injectable solutions and sterile packaged powders.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-103-

Some examples of suitable carriers, excipients, and diluents include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, water syrup, methyl cellulose, methyl and propylhydroxybenzoates, talc, magnesium stearate and mineral oil. The formulations can additionally include lubricating agents, wetting agents, emulsifying and suspending agents, preserving agents, sweetening agents or flavoring agents. The compositions of the invention may be formulated so as to provide quick, sustained or delayed release of the active ingredient after administration to the patient.

Dose

The specific dose administered is determined by the particular circumstances surrounding each situation. These circumstances include, the route of administration, the prior medical history of the recipient, the pathological condition or symptom being treated, the severity of the condition/symptom being treated, and the age and sex of the recipient. However, it will be understood that the appropriate caregiver in light of the particular circumstances of the patient or recipient will determine the therapeutic dosage administered.

Generally, an effective minimum daily dose of a compound of formula I or II is about 1, 5, 10, 15, or 20 mg. Typically, an effective maximum dose is about 500, 100, 60, 50, or 40 mg. The exact dose may be determined, in accordance with the standard practice in the medical or veterinary arts of "dose titrating" the recipient; that is, initially administering a low dose of the compound, and

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-104-

gradually increasing the dose until the desired therapeutic effect is observed.

Route of Administration

The compounds may be administered by a variety of routes including the oral, rectal, transdermal, subcutaneous, topical, intravenous, intramuscular or intranasal routes.

Combination Therapy

Compounds of Formula I or II may be used in combination with other drugs that are used in the treatment of the diseases or conditions for which compounds of formula I or II are useful. Such other drugs may be administered, by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of formula I or II. When a compound of formula I or II is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition containing such other drugs in addition to the compound of formula I or II is preferred. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that also contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of formula I. Examples of other active ingredients that may be combined with a compound of formula I or II, either administered separately or in the same pharmaceutical compositions, include, but are not limited to:

- (a) insulin sensitizers including (i) PPAR γ agonists such as the glitazones (e.g. troglitazone, pioglitazone, englitazone, MCC-555, BRL49653 and the like), and compounds disclosed in WO97/27857, 97/28115, 97/28137 and 97/27847;
- (ii) biguanides such as metformin and phenformin;

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-105-

- (b) insulin or insulin mimetics;
- (c) sulfonylureas such as tolbutamide and glipizide;
- (d) alpha glucosidase inhibitors (such as acarbose),
- (e) cholesterol lowering agents such as (i) HMG-CoA reductase inhibitors (lovastatin, simvastatin and pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, and other statins), (ii) sequestrants (cholestyramine, colestipol and a dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran), (iii) nicotinic alcohol nicotinic acid or a salt thereof, (iv) proliferator-activator receptor alpha agonists such as fenofibric acid derivatives (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrate and benzafibrate), (v) inhibitors of cholesterol absorption for example beta-sitosterol and (acyl CoA:cholesterol acyltransferase) inhibitors for example melinamide, (vi) probucol, (vii) vitamin E, and (viii) thyromimetics;
- (f) PPAR δ agonists such as those disclosed in WO97/28149;
- (g) antiobesity compounds such as fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine, sibutramine, orlistat, and other beta-3 adrenergic receptor agonists such as those described in U.S. Patent Application No.'s 60/217,965, 60/241,614 and 60/247,304;
- (h) feeding behavior modifying agents such as neuropeptide Y antagonists (e.g. neuropeptide Y5) such as those disclosed in WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822 and WO 97/20823;
- (i) PPAR alpha agonists such as described in WO 97/36579 by Glaxo;
- (j) PPAR γ antagonists as described in WO97/10813;
- (k) serotonin reuptake inhibitors such as fluoxetine and sertraline;

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-106-

(l) growth hormone secretagogues such as MK-0677; and
(m) agents useful in the treatment of male and/or female sexual dysfunction such as phosphodiester V inhibitors such as sildenafil and ICI-351, and alpha-2 adrenergic receptor antagonists, such as phentolamine mesylate; and dopamine-receptor agonists, such as apomorphine.

Demonstration of Function

A. Binding Assay. The radioligand binding assay is used to identify competitive inhibitors of ^{125}I -NDP-alpha-MSH binding to cloned human MCRs using membranes from stably transfected human embryonic kidney (HEK) 293 cells.

HEK 293 cells transfected with human or rat melanocortinin receptors are grown either as adherent monolayers or suspension culture. Monolayer cells are grown in roller bottle cultures at 37°C and 5% CO₂/air atmosphere in a 3:1 mixture of Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM) and Ham's F12 containing 25 mM L-glucose, 100 units/ml penicillin G, 100 microgram/ml streptomycin, 250 nanogram/ml amphotericin B, 300 microgram/ml gentamicin and supplemented with 5% fetal bovine serum. Monolayer cells are adapted to suspension culture (Berg et al., Biotechniques Vol. 14, No. 6, 1993) and are grown in spinner or shaker flasks (37°C and 7.5% CO₂/air overlay) in a modified DME/F12 medium containing 0.1 mM CaCl₂, 2% equine serum and 100 microgram/ml sodium heparin (to prevent cell-cell aggregation). Cells are harvested by centrifugation, washed in PBS, and pellets are stored frozen at -80°C until membrane preparations.

The cell pellets are resuspended in 10 volumes of membrane preparation buffer (i.e., 1 g pellet to 10 ml

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-107-

buffer) having the following composition: 50 mM Tris pH 7.5 @ 4°C, 250 mM sucrose, 1 mM MgCl₂, Complete® EDTA-free protease inhibitor tablet (Boehringer Mannheim), and 24 micrograms/ml DNase I (Sigma, St. Louis, MO). The cells are homogenized with a motor-driven dounce using 20 strokes, and the homogenate is centrifuged at 38,000 x g at 4°C for 40 minutes. The pellets are resuspended in membrane preparation buffer at a concentration of 2.5-7.5 mg/ml and 1 milliliter aliquots of membrane homogenates are quickly frozen in liquid nitrogen and then stored at -80°C.

Solutions of a compound of formula I (300 picomolar to 30 micromolar) or unlabelled NDP-alpha-MSH (1 picomolar to 100 nanomolar) are added to 150 microliters of membrane binding buffer to yield final concentrations (listed in parentheses). The membrane binding buffer has the following composition: 25 mM HEPES pH 7.5; 10 mM CaCl₂; 0.3% BSA). One hundred fifty microliters of membrane binding buffer containing 0.5-5.0 microgram membrane protein is added, followed by 50 nanomolar ¹²⁵I-NDP-alpha-MSH to final concentration of 100 picomolar. Additionally, fifty microliters of SPA beads (5 mg/ml) are added and the resulting mixture is agitated briefly and incubated for 10 hours at room temperature. The radioactivity is quantified in a Wallac Trilux Microplate Scintillation counter. IC₅₀ values obtained in competition assays are converted to affinity constants (K_i values) using the Cheng-Prusoff equation: $K_i = IC_{50} / (1 + D/K_d)$.

B. Functional assays. Functional cell based assays are developed to discriminate agonists and antagonists.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-108-

Agonist Assay: HEK 293 cells stably expressing a human melanocortin receptor (see e.g., Yang, et al., *Mol-Endocrinol.*, 11(3): 274-80, 1997) are dissociated from tissue culture flasks using a trypsin/EDTA solution (0.25%; Life Technologies, Rockville, MD). Cells are collected by centrifugation and resuspended in DMEM (Life Technologies, Rockville, MD) supplemented with 1% L-glutamine and 0.5% fetal bovine serum. Cells are counted and diluted to 4.5×10^5 /ml.

A compound of formula I is diluted in dimethylsulfoxide (DMSO) (3×10^{-5} to 3×10^{-10} M final concentrations) and 0.05 volume of compound solution is added to 0.95 volumes of cell suspension; the final DMSO concentration is 0.5%. After incubation at 37°C/5% CO₂ for 5 hours, cells are lysed by addition of luciferin solution (50 mM Tris, 1 mM MgCl₂, 0.2 % Triton-X100, 5 mM DTT, 500 micromolar Coenzyme A, 150 micromolar ATP, and 440 micromolar luciferin) to quantify the activity of the reporter gene luciferase, an indirect measurement of intracellular cAMP production.

Luciferase activity is measured from the cell lysate using a Wallac Victor 2 luminometer. The amount of lumen production which results from a compound of formula I is compared to that amount of lumens produced in response to NDP- α -MSH, defined as a 100% agonist, to obtain the relative efficacy of a compound. The EC₅₀ is defined as the compound concentration that results in half maximal stimulation, when compared to its own maximal level of stimulation.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-109-

Melanocortin Receptor Whole Cell cAMP Accumulation Assay**Compound Preparation:**

In the agonist assay, compounds are prepared as 10mM and NDP-aMSH (control) as 33.3 μ M stock solutions in 100 % DMSO. These are serially diluted in 100 % DMSO. The compound plate is further diluted 1:200 in compound dilution buffer (HBSS-092, 1 mM Ascorbic Acid, 1 mM IBMX, 0.6% DMSO, 0.1% BSA). The final concentration range being 10 μ M - 100 pM for compound and 33.33 nM - 0.3 pM for control in 0.5 % DMSO. Transfer 20 μ l from this plate into four PET 96-well plates (all assays are performed in duplicate for each receptor).

Cell Culture and Cell Stimulation:

HEK 293 cells stably transfected with the MC3R and MC4R were grown in DMEM containing 10 % FBS and 1% Antibiotic/Antimycotic Solution. On the day of the assay the cells were dislodged with enzyme free cell dissociation solution and resuspended in cell buffer (HBSS-092, 0.1% BSA, 10 mM HEPES) at 1×10^6 cells/ml. Add 40 μ l of cells/well to the PET 96-well plates containing 20 μ l diluted compound and control. Incubate @ 37°C in a waterbath for 20 minutes. Stop the assay by adding 50 μ l Quench Buffer (50 mM Na Acetate, 0.25% Triton X-100).

Radioligand Binding Assays:

Radioligand binding assays were run in SPA buffer (50mM Sodium Acetate, 0.1% BSA). The beads, antibody and radioligand were diluted in SPA buffer to provide sufficient volume for each 96-well plate. To each quenched assay well was added 100 μ l cocktail containing 33.33 μ l of beads, 33.33 μ l antibody and 33.33 μ l ^{125} I-cAMP. This was based on a final concentration of 6.3 mg/ml beads, 0.65 % anti-goat antibody and 61 pM of ^{125} I-cAMP (containing 25000-30000 CPM) in a

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-110-

final assay volume of 210 μ l. The plates were counted in a Wallac MicroBeta counter after a 12-hour incubation.

The data was converted to pmoles cAMP using a standard curve assayed under the same conditions. The data was analyzed using Activity Base software to generate agonist potencies (EC_{50}) and percent relative efficacy data to NDP-aMSH.

C. In vivo food intake models.

1) Overnight food intake. Sprague Dawley rats are injected intracerebroventricularly with a test compound in 400 nL of 50% propylene glyco/artificial cerebrospinal fluid one hour prior to onset of dark cycle (12 hours). Food intake is determined using a computerized system in which each rat's food is placed on a computer monitored balance. Cumulative food intake for 16 hours post compound administration is measured.

2) Food intake in diet induced obese mice. Male C57/B16J mice maintained on a high fat diet (60% fat calories) for 6.5 months from 4 weeks of age are dosed intraperitoneally with a compound of formula I or II. Food intake and body weight are measured over an eight day period. Biochemical parameters relating to obesity, including leptin, insulin, triglyceride, free fatty acid, cholesterol and serum glucose levels are determined.

D. Rat Ex Copula Assay

Sexually mature male Caesarian Derived Sprague Dawley (CD) rats (over 60 days old) are used with the suspensory ligament surgically removed to prevent retraction of the penis back into the penile sheath during the ex copula evaluations. Animals receive food and water *ad lib*

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-111-

and are kept on a normal light/dark cycle. Studies are conducted during the light cycle.

1) Conditioning to Supine Restraint for Ex Copula Reflex Tests. This conditioning takes about 4 days. Day 1, the animals are placed in a darkened restrainer and left for 15 - 30 minutes. Day 2, the animals are restrained in a supine position in the restrainer for 15 - 30 minutes. Day 3, the animals are restrained in the supine position with the penile sheath retracted for 15 - 30 minutes. Day 4, the animals are restrained in the supine position with the penile sheath retracted until penile responses are observed. Some animals require additional days of conditioning before they are completely acclimated to the procedures; non-responders are removed from further evaluation. After any handling or evaluation, animals are given a treat to ensure positive reinforcement.

2) Ex Copula Reflex Tests. Rats are gently restrained in a supine position with their anterior torso placed inside a cylinder of adequate size to allow for normal head and paw grooming. For a 400-500 gram rat, the diameter of the cylinder is approximately 8 cm. The lower torso and hind limbs are restrained with a non-adhesive material (vetrap). An additional piece of vetrap with a hole in it, through which the glans penis will be passed, is fastened over the animal to maintain the preputial sheath in a retracted position. Penile responses will be observed, typically termed ex copulu genital reflex tests. Typically, a series of penile erections will occur spontaneously within a few minutes after sheath retraction. The types of normal reflexogenic erectile responses include elongation, engorgement, cup and flip. An elongation is classified as an extension of the penile body. Engorgement is a dilation

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-112-

of the glans penis. A cup is defined as an intense erection where the distal margin of the glans penis momentarily flares open to form a cup. A flip is a dorsiflexion of the penile body.

Baseline and/or vehicle evaluations are conducted to determine how and if an animal will respond. Some animals have a long duration until the first response while others are non-responders altogether. During this baseline evaluation, latency to first response time, number and type of responses are recorded. The testing time frame is 15 minutes after the first response.

After a minimum of 1 day between evaluations, these same animals are administered a compound of formula I at 20 mg/kg and evaluated for penile reflexes. All evaluations are videotaped and scored later. Data are collected and analyzed using paired 2 tailed t-tests to compared baseline and/or vehicle evaluations to drug treated evaluations for individual animals. Groups of a minimum of 4 animals are utilized to reduce variability.

Positive reference controls are included in each study to assure the validity of the study. Animals can be dosed by a number of routes of administration depending on the nature of the study to be performed. The routes of administration includes intravenous (IV), intraperitoneal (IP), subcutaneous (SC) and intracerebral ventricular (ICV).

E. Models of Female Sexual Dysfunction

Rodent assays relevant to female sexual receptivity include the behavioral model of lordosis and direct observations of copulatory activity. There is also a urethrogenital reflex model in anesthetized spinally transected rats for measuring orgasm in both male and female

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-113-

rats. These and other established animal models of female sexual dysfunction are described in McKenna, et al., *Am. J. Physiol.*, (Regulatory Integrative Comp. Physiol 30):R1276-R1285, 1991; McKenna, et al., *Pharm. Bioch. Behav.*, 40:151-156, 1991; and Takahashi, et al., *Brain Res.*, 359:194-207, 1985.

Results:

Sample assay results showing the MC4 agonist potency (EC₅₀), MC4 binding and relative efficacy of compounds of the present invention is provided in the results table below:

Results:

Compd# or Example#	MC4 Binding Ki (nM)	MC4 EC ₅₀ (nM)	Relative Eff.
Example N38	10.0	69.3	115.6
Example N71	11.3	8.4	102.6
Compd 814	18.1	127.0	108.6
Compd 3251	5.8	76.7	67.0

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-114-

Experimental Section

The following abbreviations have been used in this application for brevity:

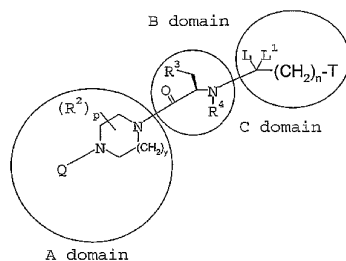
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	t-butoxycarbonyl
CBZ	benzyloxycarbonyl
DCM	(MeCl ₂) dichloromethane
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIPEA	diisopropylethylamine (also DIEA)
DMAP	4-dimethylamino pyridine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
aq.	aqueous
eq.	equivalent(s)
EDC	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide HCl
ESI-MS	electron spray ion-mass spectroscopy
Et	ethyl
EtOAc	ethyl acetate
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HOAT:	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBT	1-hydroxybenzotriazole hydrate
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass
MS	mass spectroscopy
	LRMS low resolution mass
Me	methyl
Ms	methylsulfonyl
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0)
Ph	phenyl
Phe	phenylalanine

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-115-

Pr	propyl
TBS	tertbutyldimethylsilyl
TFA	trifluoroacetic acid
TEA	triethylamine
THF	tetrahydrofuran
Tic	1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid
TLC	thin-layer chromatography
h	hour
rt	room temperature (also RT or r.t.)



The following experimentals describe the synthesis of mc4 agonists of the above motif where an "a" domain is linked by an amide bond to a "b" domain which is connected by an amide or amine linkage to a "c" domain.

Compounds 1-19 (listed in Table I. below) were prepared substantially analogous to the following procedures from the respective commercially available materials.



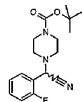
Procedure A.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-116-

Preparation of Bromo-(2-chloro-phenyl)-acetonitrile (1). To a solution of 2-chlorobenzylcyanide (1.0 g, 6.60 mmol) in CCl_4 (25 mL) was added N-bromosuccinamide (1.29 g, 7.26 mmol) and 2,2'-azobis-(2-methylpropionitrile) (0.05 g, 0.33 mmol). The reaction mixture was allowed to reflux for 48 h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc (50 mL) and washed with 0.1 M NaOH (50 mL). The organic phase was concentrated to dryness yielding 1.0 g (66%) product. MS (ES) N/A (M+1)

**Procedure C.**

Preparation of 4-[Cyano-(2-fluoro-phenyl)-methyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (7). To 2-fluorobenzaldehyde (10.0 g, 80.57 mmol) in ether (10 mL) was added TMSCN (9.97 g, 100.72 mmol) followed by a catalytic amount of ZnI_2 and the solution was stirred while cooling with an ice bath as necessary until the catalyst dissolved and re-precipitated out. Boc-piperazine (14.9 g, 80.57 mmol) in MeOH (60 mL) was then added and the solution was allowed to stir at reflux for 4 h and then at room temperature for 18 h. The reaction mixture was then cooled to 0°C and the product was collected by filtration. Concentration of the mother liquor and recrystallization from methanol provided 20.0 g (78%) product. MS N/A [M+1]

TABLE I

1		A	N/A	
2		A	N/A	
3		A	N/A	
4		C	368.1	
5		A	N/A	
6		C	N/A	
7		C	N/A	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

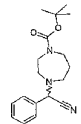
-118-

8		C	N/A	
9		C	N/A	
10		C	N/A	
11		C	N/A	
12		A	N/A	
13		A	N/A	
14		A	N/A	

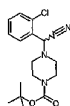
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-119-

15		A	N/A	
16		A	N/A	
17		A	N/A	
18		C	320.1	
19		C	334.1	

Compounds 101-110 (listed in Table III. below) were prepared utilizing substantially analogous procedures from the respective bromobenzyl nitriles.



WO 02/059095

PCT/US02/00518

-120-

Procedure B.

Preparation of 4-[(2-Chloro-phenyl)-cyano-methyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (101). To a solution of bromo-(2-chloro-phenyl)-acetonitrile (1) (1.5 g, 6.45 mmol) in MeCN (25 mL) was added K_2CO_3 (1.78 g, 12.91 mmol), piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.32 g, 7.10 mmol) and tetrabutylammonium iodide (0.02 g, 0.06 mmol). The reaction mixture was allowed to reflux for 24 h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc (100 mL) and washed with brine (100 mL). The organic phase was concentrated to dryness. The crude material was purified by chromatography (silica gel 60 mesh, eluting with a gradient of 5% EtOAc in hexanes to 1:1 hexanes / EtOAc) yielding 1.4 g (65%) of pure product.
MS (ES) 336.1 (M+1)

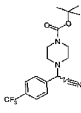
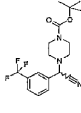
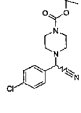
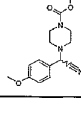
TABLE III

101		B	336.1
102		B	336.1

WO 02/059095

PCT/US02/00518

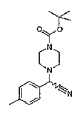
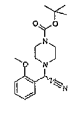
-121-

103		B	336.1
104		B	N/A
105		B	368.1
106		B	368.1
107		B	336.1
108		B	334.1

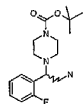
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-122-

109		B	N/A
110		B	334.1

Compounds 201-223 (listed in Table V. below) were prepared utilizing substantially analogous procedures for reduction of the respective nitriles, amides or phthalimide-protected amines.



Procedure D.

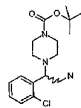
Preparation of 4-[2-Amino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (207). 1M LAH in THF (250 mL, 250 mmol) was cooled to -40°C and 4-[Cyano-(2-fluoro-phenyl)-methyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (7) (20 g, 62.66 mmol) in THF (100 mL) was added

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-123-

slowly via addition funnel. The reaction mixture was allowed to stir for 2 h at -40°C and then allowed to warm to 0°C. Reaction progress was monitored by ^1H NMR. The reaction mixture was then cooled to -40°C again and H_2O (9.5 mL) was added. The reaction mixture was then diluted with THF (1 L) followed by the addition of 15% NaOH (9.5 mL) and H_2O (28.5 mL). The solution was then allowed to warm to room temperature. The aluminum salts were removed by filtration and the filtrate was concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in EtOAc (500 mL) and H_2O (500 mL) and the aqueous layer was made acidic (pH = 4) by cautious addition of a 25% aqueous solution of KHSO_4 . The aqueous phase was then made basic (pH = 10) with 5N NaOH and the product was extracted into EtOAc (500 mL) and concentrated to dryness. The starting material (nitrile) can be recovered by concentration of the original organic phase and purified by recrystallization from MeOH. The yield was 9.2 g (46%) pure product. MS (ES) 324.2 [M+1]

**Procedure E.**

Preparation of 4-[2-Amino-1-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (201). To NaBH_4 (0.79 g, 20.84 mmol) in THF (20 mL) at 0°C was added TFA (2.38 g, 20.84 mmol) dropwise. To this cooled mixture was added 4-[(2-Chloro-phenyl)-cyano-methyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (101) (1.40 g, 4.17 mmol) in

WO 02/059095

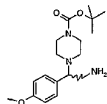
PCT/US02/00518

-124-

THF (10 mL) dropwise. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 18 h. The reaction was quenched with H₂O (50 mL) and diluted with EtOAc (100 mL). The organic phase was washed with H₂O (100 mL) and brine (100 mL). The crude material was purified by chromatography (silica gel 60 mesh, eluting with 10% TEA / 10% MeOH in EtOAc) yielding 0.49 g (34%) pure product.
MS (ES) N/A [M+1]

**Procedure G.**

Preparation of 4-[2-Amino-1-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (213). To 4-[1-(2-Chloro-phenyl)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isindol-2-yl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (302) (1.0 g, 2.15 mmol) in EtOH (5 mL) was added hydrazine (0.67 mL, 21.5 mmol) and the solution was heated at 60°C for 1 h. The reaction mixture is then taken up in EtOAc (50 mL) and washed with 1N NaOH (50 mL). The organic phase was concentrated to dryness yielding 0.73 g (100%) pure product.
MS (ES) 340.2 [M+1]

**Procedure BB.**

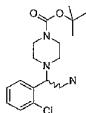
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-125-

Preparation of 4-[2-Amino-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (218). To a solution of 4-[2-Amino-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (108) (1.01 g, 3.01 mmol) in 2M ammonia in methanol (100 mL) was added Raney nickel (0.50 g). The solution was allowed to stir at 40°C under a hydrogen atmosphere (60 psi) for 18 h. The reaction mixture was then filtered through Celite. The filtrate was concentrated to dryness. The crude material was purified by chromatography (silica gel 60 mesh, eluting with a gradient of % TEA / 5% MeOH in EtOAc) yielding 0.38 g (38%) pure product.

MS (ES) 336.2 (M+1)



Procedure J.

Preparation of 4-[2-Amino-1-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (212). To 4-[Carbamoyl-(2-chloro-phenyl)-methyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester 462 (0.45 g, 1.27 mmol) in THF (10 mL) at 0°C was added 1.0M BH₃ in THF (5.1 mL). The reaction was allowed to stir at reflux for 18 h. MeOH (5.0 mL) was added to the reaction mixture and mixture was then concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in MeOH (10 mL) and allowed to reflux for 1 h. The reaction mixture was concentrated to dryness and the resulting residue was taken up in EtOAc (30 mL) and washed with sat. NaHCO₃ (30 mL) and brine (30 mL). The organic phase was concentrated to dryness yielding 0.18 g (43%) product.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-126-

MS (ES) 340.1 [M+1]

TABLE V

201		E	340.1	
202		E	340.1	
203		E	340.1	
204		E	374.2	
205		BB	320.3	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-127-

206		E	N/A	
207		D	324.2	
208		G	324.2	"A" isomer#2
209		D	342.2	
210		D	342.2	
211		D	392.3	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

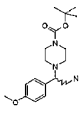
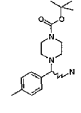
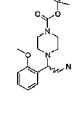
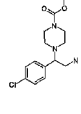
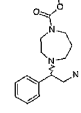
-128-

212		D	340.1	
213		G	340.0	"A" isomer#2
214		G	374.1	"A" isomer#2
215		E	374.1	
216		E	374.1	
217		E	340.1	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-129-

218		BB	336.2	
219		E	320.2	
220		BB	336.2	
221		G	340.0	"A" isomer#1
222		G	275.1	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-130-

223		G	338.1	

Compounds 301-303 (listed in Table VI. below) were prepared substantially analogous to the following procedure F.



Procedure F.

Preparation and resolution of 4-[1-(2-Chloro-phenyl)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (302). To 4-2[-amino-1-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-1-Boc-piperazine (201) (4.34g, 12.7 mmol) was added phthalic anhydride (1.89g, 12.7 mmol). The mixture was heated at 130°C for 1h and then allowed to cool to room temperature. The resulting solid was recrystallized from MeOH. The enantiomers of the phthalimide-protected product were separated by chiral chromatography, using a Chiralcel OD (4.6 x 250 mm) column, eluting with 5% 3A alcohol in heptane at 1 mL/min. The first eluting isomer was labeled isomer #1 and the second eluting isomer #2. 5.6g (95%) of the mixture was isolated and separated. MS (ES) 470.3 [M+1].

WO 02/059095

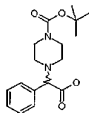
PCT/US02/00518

-131-

INSERT TABLE VI

301		F	454.2
302		F	470.3
303		F	504.3

Compounds 351-352 (listed in Table VII. below) were prepared substantially analogous to the following procedure GG.



Procedure GG.

Preparation of 4-(Carboxy-phenyl-methyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (351). To 4-(Methoxycarbonyl-phenyl-methyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**151**) (30.4g, 87.25 mmol) in EtOH (200 mL)

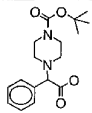
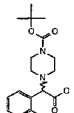
WO 02/059095

PCT/US02/00518

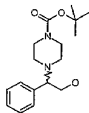
-132-

was added of 1N NaOH (192 mL) and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 18 h. The reaction mixture is then concentrated to dryness. The resulting residue is taken up in H₂O and acidified slowly at 0°C with 10% NaHSO₄ (pH = 5-6). The desired product was then extracted into EtOAc. The organic phase was then concentrated to dryness yielding 24.3 g (86%) product. MS (ES) 319.4 [M-1]

TABLE VII

351		GG	N/A	
352		GG	N/A	

Compounds 361 (listed in Table VIII. below) were prepared substantially analogous to the following procedure HH.



Procedure HH.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-133-

Preparation of 4-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (361). To 4-(Carboxy-phenyl-methyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (351) (10.7 g, 33.43 mmol) in THF (120 mL) at 0°C was slowly added $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ (6.69 mL, 66.86 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and then stirred at room temperature for 96 h. The reaction mixture was then quenched with sat. NaHCO_3 (120 mL) at 0°C and diluted with Et_2O . The organic phase was dried with MgSO_4 and then concentrated to dryness. The crude material was purified by chromatography (silica gel 60 mesh, eluting with 50% EtOAc / 50% hexanes); yielding 3.78 g (86%) pure product.

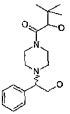
MS (ES) 307.3 [M+1]

WO 02/059095

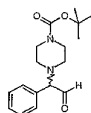
PCT/US02/00518

-134-

TABLE VIII

361		HH	307.3

Compounds 371 (listed in Table IX. below) were prepared substantially analogous to the following procedure II.

**Procedure II.**

Preparation of 4-(2-Oxo-1-phenyl-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (371). To DMSO (2.19 mL) in MeCl₂ (40 mL) at -78°C was added (COCl)₂ (1.29 mL, X mmol) dropwise. The reaction mixture was allowed to stir at -78°C for 15 minutes and then 4-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (364) (3.78 g, 12.34 mmol) in MeCl₂ (8 mL) was added. The reaction mixture was allowed to stir at -78°C for 1 h and then TEA (8.6 mL) amine added. The reaction mixture was allowed to stir at -78°C for another 3 h and then allowed to warm to room temperature and stirred for 18 h. The reaction mixture is then quenched with sat. NH₄Cl (55 mL). The desired product is extracted into EtOAc (100 mL). The organic phase is dried over MgSO₄ and concentrated to dryness. The crude material was purified by chromatography (silica gel 60 mesh,

WO 02/059095

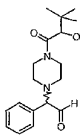
PCT/US02/00518

-135-

eluting with 30% EtOAc in hexanes) yielding 2.37 g (63%) pure product.

MS (ES) 303.4 [M-1]

TABLE IX

371		II	

Compounds 401-463 (listed in Table X. below) were prepared substantially analogous to the following procedures for alkylation, sulfonylation, acylation, etc. of the respective 1° amines or acids.



Procedure H.

Preparation of 2-(2-Chloro-phenyl)-2-piperazin-1-yl-acetamide (461). 4-[(2-Chloro-phenyl)-cyano-methyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**11**) (1.0 g, 2.98 mmol) was dissolved in H₂SO₄ (5.0 mL) and allowed to stir at room temperature for 18 h. The reaction mixture was cautiously poured over ice (50 mL) and made basic with 5N NaOH (50 mL). The desired product was extracted into EtOAc

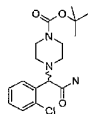
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-136-

(100 mL). The organic phase was concentrated to dryness yielding 0.64 g (85%) product.

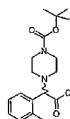
MS (ES) 254.1 [M+1]



Procedure I.

Preparation of 4-[(Carbamoyl-(2-chloro-phenyl)-methyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (462). To 2-(2-Chloro-phenyl)-2-piperazin-1-yl-acetamide (461) (0.64 g, 2.52 mmol) in a 1:1 mixture of THF/H₂O (5.0 mL) was added K₂CO₃ (0.77 g, 5.55 mmol). The mixture was allowed stir for 15 min at room temperature. Boc-anhydride (0.60 g, 2.72 mmol) was then added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 18 h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc (50 mL) and washed with sat. NaHCO₃ (50 mL) and brine (50 mL). The crude material was purified by chromatography (silica gel 60 mesh, eluting with 5% MeOH in CHCl₃) yielding 0.50 g (56%) pure product.

MS (ES) 354.2 [M+1]



Procedure K.

Preparation of 4-(Carboxy-o-tolyl-methyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (456). To 4-(Ethoxycarbonyl-o-tolyl-methyl)-piperazine-1-carboxylic acid

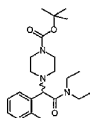
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-137-

tert-butyl ester (152) (0.83 g, 2.27 mmol) in EtOH (10 mL) was added NaOH (0.46 g, 11.38 mmol) and the mixture stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was then concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in H₂O (100 mL) and acidified (pH = 4-6) with 25% KHSO₄, and the desired acid was extracted into EtOAc (100 mL). The organic phase was washed with H₂O (100 mL) and brine (100 mL) and concentrated to dryness yielding 0.66 g (86%) pure product.

MS (ES) 279.1 [M+1]

**Procedure L.**

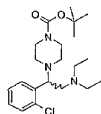
Preparation of 4-(Diethylcarbamoyl-o-tolyl-methyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (457). To 4-(Carboxy-o-tolyl-methyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (352) (0.654g, 1.95 mmol) in DMF (5 mL) was added diethyl cyanophosphonate (0.29 mL, 1.95 mmol), diethylamine (0.24 mL, 2.35 mmol) and TEA (0.32 mL, 2.35 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 12h and then diluted with EtOAc (50 mL). The reaction mixture was washed with sat. NaHCO₃ (50 mL), H₂O (50 mL) and brine (50 mL). The organic phase was concentrated to dryness. The crude material was purified by chromatography (silica gel 60 mesh, eluting with 50% hexanes / 50% EtOAc) yielding 0.60 g (79%) pure product.

MS (ES) 390.3 [M+1]

- 138 -



MS (ES) 190.1 [M+1]



Preparation of 4-[1-(2-Chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (449). To 4-[2-Amino-1-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**201**) (2.15 g, 6.34 mmol) in DMF (15 mL) was added K₂CO₃ (4.38 g, 31.71 mmol) and ethyl bromide (2.07 g, 19.03 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 18 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL) and washed with H₂O (100 mL). The organic phase was concentrated to dryness. The crude

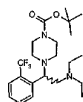
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-139-

material was purified by chromatography (silica gel 60 mesh, eluting with 5% MeOH in CHCl₃) yielding 1.55 g (62%) pure product.

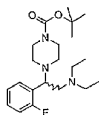
MS (ES) 396.2 [M+1]



Procedure O.

Preparation of 4-[2-Diethylamino-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (404). To a solution of a 4-[2-Amino-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (204) (0.75 g, 2.01 mmol) in EtOH (50 mL) was added acetaldehyde (3.37 mL, 60.3 mmol) via RT distillation (warming flask with hand). Halfway through the addition of the acetaldehyde, sodium cyanoborohydride (0.631 g, 10.05 mmol) was added. The reaction was allowed to stir at room temperature for 18 h. The reaction mixture was concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in EtOAc (50 mL) and washed with sat. NaHCO₃ (50 mL) and brine (50 mL). The organic phase was concentrated to dryness yielding 0.860 g (99%) product.

MS (ES) 430.2 [M+1]



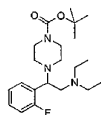
Procedure P.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-140-

Preparation of 4-[2-Diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (407). To 4-[2-Amino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**207**) (0.10 g, 0.309 mmol) in DMSO (8.0 mL) was added K_2CO_3 (0.02 g, 0.111 mmol) and ethyl bromide (0.07 g, 0.618 mmol). The reaction was allowed to stir at room temperature for 18 h. A catalytic amount of $Bu_4N^+I^-$ was added and the reaction was allowed to stir another 4 h. The reaction mixture was diluted with $CHCl_3$ (30 mL) and washed with H_2O (30 mL) and brine (30 mL). The organic phase was concentrated to dryness. The crude material was purified by chromatography (silica gel 60 mesh, eluting with a gradient of 100% EtOAc to 5% MeOH / 5% TEA in EtOAc) yielding 0.06 g (50%) pure product.
MS (ES) 380.3 [M+1]



Procedure Q.

Preparation of 4-[2-Diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (413). To 4-[2-Amino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**208**) (0.10 g, 0.309 mmol) in acetic acid (3.0 mL) at 0°C was added $NaBH_4$ cautiously. The reaction was allowed to stir at room temperature for 2 h. The reaction mixture was allowed to stir at reflux for 18 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and chilled 35% NaOH (30 mL) was added. The desired product was extracted with $MeCl_2$ (30 mL) and washed with H_2O (30 mL).

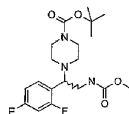
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-141-

The organic phase was concentrated to dryness yielding 0.11 g (94%) product.

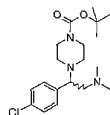
MS (ES) 380.3 [M+1]



Procedure R.

Preparation of 4-[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-methoxycarbonylamino-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (420). To 4-[2-Amino-1-(2,4-difluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (209) (0.38 g, 1.13 mmol) in a 1:1 mixture of THF/H₂O (30 mL) was added NaOH (0.05 g, 1.24 mmol) and methyl chloroformate (0.11 g, 1.13 mmol). The reaction was allowed to stir at room temperature for 2 h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc (200 mL) and washed with H₂O (100 mL) and brine (100 mL). The organic phase was concentrated to dryness. The crude material was purified by chromatography (silica gel 60 mesh, eluting with 50% hexanes / 50% EtOAc) yielding 0.23 g (50%) pure product.

MS (ES) 400.2 [M+1]



Procedure S.

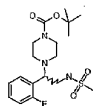
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-142-

Preparation of 4-[1-(4-Chloro-phenyl)-2-dimethylamino-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (403). To 4-[2-Amino-1-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (203) (0.18 g, 0.529 mmol) in MeCN (3.0 mL) at 0°C was added formaldehyde (0.64 g, 21.18 mmol) and NaCNBH₃ (0.17 g, 2.65 mmol). The reaction was allowed to warm to room temperature over 1 h. The reaction mixture was concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in EtOAc (50 mL) and washed with sat. NaHCO₃ (50 mL) and H₂O (50 mL). The desired product was then extracted into 1N HCl (50 mL) and washed with EtOAc. This aqueous phase was made alkaline with 5N NaOH (25 mL) and the desired product was extracted into EtOAc (100 mL). The organic phase was concentrated to dryness yielding 0.10 g (53%) product.

MS (ES) 368.1 [M+1]



Procedure T.

Preparation of 4-[1-(2-Fluoro-phenyl)-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (408). To a solution of 4-[2-Amino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (207) (0.71 g, 2.19 mmol) in THF (5 mL) at 0°C was added diisopropylethylamine (0.42 mL, 2.42 mmol). The solution was allowed to stir for 10 min. Methanesulfonyl chloride (0.17 mL, 2.19 mmol) was then added and the solution was allowed to stir at room temperature for 18 h.

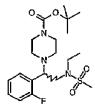
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-143-

The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL) and washed with brine (50 mL) and H₂O (50 mL). The organic phase was concentrated to dryness yielding 0.86 g (98%) product.

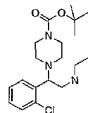
MS (ES) 402.2 [M+1]



Procedure U.

Preparation of 4-[2-(Ethyl-methanesulfonyl-amino)-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (409). To 4-[1-(2-Fluoro-phenyl)-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**408**) (1.43 g, 3.56 mmol) in THF (30 mL) was added NaH (60% in oil) (0.16 g, 3.92 mmol) and the solution was allowed to stir for 1 h at room temperature. Iodoethane (0.31 mL, 3.92 mmol) was then added and the reaction was allowed to stir for 18 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL) and washed with H₂O (100 mL). The organic phase was concentrated to dryness. The crude material was purified by chromatography (silica gel 60 mesh, eluting with 10% MeOH in CHCl₃) yielding 0.54 g (36%) pure product.

MS (ES) 430.2 [M+1]



WO 02/059095

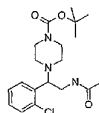
PCT/US02/00518

-144-

Procedure V.

Preparation of 4-[1-(2-Chloro-phenyl)-2-ethylamino-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (418). To 4-[2-Amino-1-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (201) (0.64 g, 1.68 mmol) in THF (5.0 mL) was added 1M borane-THF complex in THF (15.02 mL, 5.03 mmol). The reaction was allowed to stir at 60°C for 1 h and then allowed to cool to room temperature. MeOH (6.0 mL) and diisopropylethylamine (3.0 mL) were then added followed by I₂ (0.84 g, 3.35 mmol) in THF (10 mL). The mixture was allowed to stir at room temperature for 30 min. The mixture was then diluted with EtOAc (50 mL) and washed with 1N sodium thiosulfate (50 mL) and H₂O (50 mL). The organic phase was concentrated to dryness yielding 0.53 g (86%) pure product.

MS (ES) 368.2 [M+1]



Procedure W.

Preparation of 4-[2-Acetylamino-1-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (416). To 4-[2-Amino-1-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (201) (0.75 g, 2.21 mmol) in pyridine (5 mL) was added Ac₂O (5 mL). The reaction was allowed to stir at 60°C for 1 h and then allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL) and washed with sat. NaHCO₃ (100 mL), H₂O (100 mL)

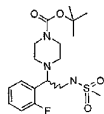
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-145-

and brine (100 mL). The organic phase was concentrated to dryness yielding 0.85 g (99%) product.

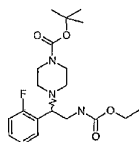
MS (ES) 388.2 [M+1]



Procedure CC.

Preparation of 4-[1-(2-Fluoro-phenyl)-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (408). To 4-[2-Amino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (207) (1.45 g, 4.48 mmol) in MeCl₂ (10 mL) was added methanesulfonyl chloride (0.51 g, 4.48 mmol) and pyridine. The reaction was allowed to stir at room temperature for 18 h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc (50 mL) and washed with H₂O (50 mL) and brine (50 mL). The organic phase was concentrated to dryness yielding 1.43 g (80%) product.

MS (ES) 402.2 [M+1]



Procedure DD.

Preparation of 4-[2-Ethoxycarbonylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (424).

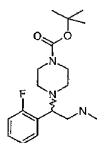
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-146-

To 4-[2-Amino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (207) (1.0 g, 3.09 mmol) was added ethyl chloroformate (15 mL) and the reaction mixture is allowed to reflux for 18 h. The reaction mixture is then concentrated to dryness yielding 1.05 g (97%) product.

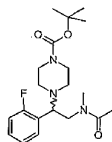
MS (ES) 352.2 [M+1]



Procedure EE.

Preparation of 4-[1-(2-Fluoro-phenyl)-2-methylamino-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (425). To Ethoxycarbonylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (207) (1.05 g, 3 mmol) in THF (10 mL) at -78°C was added 1M borane in THF (4.5 mL). The reaction is stirred at -78°C for 1 h and then was allowed to warm to room temperature (2 h). 5N aqueous sodium hydroxide was then added and the reaction was allowed to stir for 2 h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc and the layers are separated. The organic phase was dried with sodium sulfate and concentrated to dryness yielding 0.95 g (94%) product.

MS (ES) X [M+1]



WO 02/059095

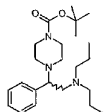
PCT/US02/00518

-147-

Procedure FF.

Preparation of 4-[2-(Acetyl-methyl-amino)-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (426). To 4-[1-(2-Fluoro-phenyl)-2-methylamino-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (425) (0.95 g, 2.81 mmol) in MeCl_2 (10 mL) was added TEA (0.43 mL, 3.10 mmol). The solution was cooled to 0°C and allowed to stir for 15 min. Acetyl chloride (0.20 mL, 2.81 mmol) was then added. The reaction was allowed to stir at 0°C for 35 min and then at room temperature for 132 h. Additional triethylamine (0.39 mL, 2.81 mmol), and acetyl chloride (0.2 mL, 2.81 mmol) were added. The reaction mixture was then diluted with 10% aq. sodium bisulfate (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous portion was extracted with dichloromethane (3X). The organics are combined, dried with sodium sulfate and concentrated to dryness. The crude material was purified by chromatography (silica gel 60 mesh, eluting with 2% (2M NH_3 in MeOH) in MeCl_2) yielding 0.17 g (16%) pure product.

MS (ES) 380.3 [M+1]

**Procedure JJ.**

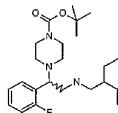
Preparation of 4-(2-Dipropylamino-1-phenyl-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (427). To 4-(2-Oxo-1-phenyl-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (206) (0.47 g, 1.56 mmol) in dichloroethane (5 mL) was added diisopropylamine (0.21 mL, 1.56 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (0.45 g, 2.15 mmol). The

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-148-

reaction was allowed to stir at room temperature for 18 h. The reaction mixture was then quenched with 5N NaOH (5.6 mL) and diluted with EtOAc. The organic phase was dried with MgSO_4 and concentrated to dryness. The crude material was purified by chromatography (silica gel 60 mesh, eluting with 100% EtOAc) yielding 0.30 g (49%) pure product.
MS (ES) 390.4 [M+1]

**Procedure KK.**

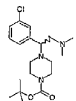
Preparation of 4-[2-(2-Ethyl-butylamino)-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (438). To 4-[2-Amino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (207) (0.18 g, 0.56 mmol) in DMF (3 mL) was added 1-bromo-2-ethyl-butane (0.083 mL, 0.59 mmol) and potassium carbonate (0.093 g, 0.68 mmol). The reaction was allowed to stir at room temperature for 18 h. The reaction mixture was then diluted with EtOAc (30 mL) and H_2O (30 mL). The organic phase was dried with sodium sulfate and concentrated to dryness. The crude material was purified by chromatography (silica gel 60 mesh, eluting with 3% (2M NH_3 in MeOH) in MeCl_2) yielding 0.13 g (59%) pure product.
MS (ES) 408.4 [M+1]

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-149-

TABLE X

401		S	368.1	
402		S	368.1	
403		S	368.1	
404		O	430.2	
405		O	376.3	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

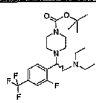
-150-

406		O	N/A	
407		N	380.3	
408		T	402.2	
409		U	430.2	
410		N	398.2	
411		N	398.2	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

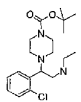
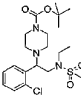
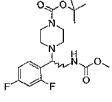
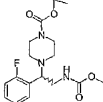
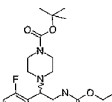
-151-

412		N	448.4	
413		N	380.3	
414		N	396.3	
415		FF	366.2	
416		W	388.2	
417		V	352.3	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

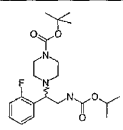
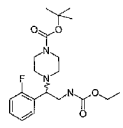
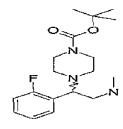
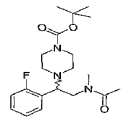
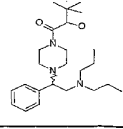
-152-

418		V	368.2	
419		T	446.2	
420		R	400.2	
421		R	382.1	
422		R*	396.2	w/ EtCl- Formate

WO 02/059095

PCT/US02/00518

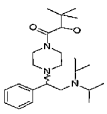
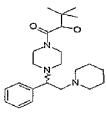
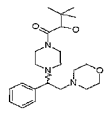
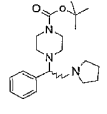
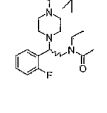
-153-

423		R*	410.2	w/ iPrCl- Formate
424		DD	352.2	
425		EE	N/A	
426		FF	380.3	
427		JJ	390.4	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-154-

428		JJ*	390.4	w/ iPrAmine
429		JJ*	374.3	w/ Pip
430		JJ*	376.3	w/ Morph
431		JJ*	360.4	w/ pyrrol
432		FF	394.2	

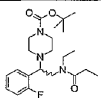
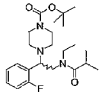
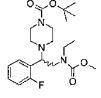
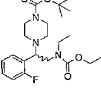
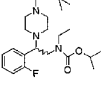
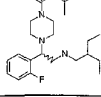
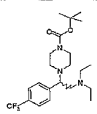
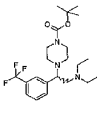
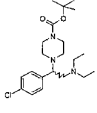
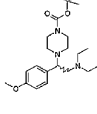
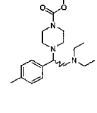
433		FF	408.2	
434		FF	422.2	
435		DD	410.3	
436		DD	424.3	
437		DD	438.4	
438		KK	408.4	

Table 1				
Compound	Chemical Structure	Formula	Melting Point (°C)	Notes
439		KK	420.4	
440		FF	450.4	
441		FF	462.4	
442		N	430.2	"A" isomer#2
443		T	402.2	"A" isomer#2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

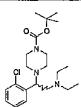
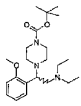
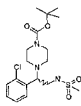
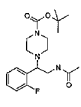
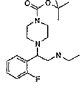
-157-

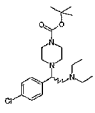
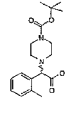
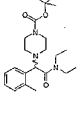
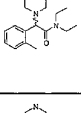
444		O	429.2	
445		O	429.2	
446		O	396.3	
447		O	392.3	
448		O	376.3	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-158-

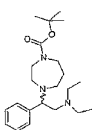
449		O	396.3	
450		O	392.3	
451		T	418.2	
452		W	366.2	"A" isomer#2
453		V	352.3	"A" isomer#2

454		T	430.3	"A" isomer#2
455		N	396.3	"A" isomer#1
456		K	279.1	
457		L	390.3	
458		X	290.3	
459		M	N/A	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-160-

460		N	375.1	
461		H	254.1	
462		I	354.2	
463		N	394.1	

Compounds 491-492 (listed in Table XI. below) were prepared substantially analogous to the following procedure for the chiral synthesis of the "A" piece from the appropriate commercially available materials.



WO 02/059095

PCT/US02/00518

-161-

Procedure LL.

Preparation of 2-Diethylamino-1-phenyl-ethanol (491). To (R)-phenylglycinol (0.50 g, 3.60 mmol) in THF (15 mL) was added Na_2CO_3 (1.14 g, 10.80 mmol), tetrabutylammonium iodide (0.66 g, 1.80 mmol) and ethyl iodide (0.60 g, 7.3 mmol). The reaction was allowed to reflux for 24 h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the precipitate was removed by filtration. The filtrate was concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in EtOAc (50 mL) and washed with H_2O (50 mL). The organic phase was dried with Na_2SO_4 and concentrated to dryness. The crude material was purified by chromatography (silica gel 60 mesh, eluting with 5% TEA / 5% MeOH in EtOAc) yielding 0.67 g (96%) pure product.
MS (ES) 194.2 [M+1]

TABLE XI

491		LL	194.2	
492		LL	194.2	

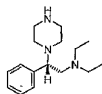
Compounds 501-549 (listed in Table XII. below) were prepared substantially analogous to the following procedures

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-162-

for Boc-deprotection of the appropriate "A" pieces or chiral synthesis.



Procedure MM.

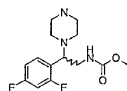
Preparation of Diethyl-(2-phenyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-amine (545). To 2-Diethylamino-1-phenyl-ethanol (491) (0.68 g, 3.50 mmol) in Et₂O (10 mL) was added TEA (1.40 mL, 10.50 mmol). The reaction mixture was cooled to 0°C and methanesulfonyl chloride (0.40 mL, 4.90 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 30 min. *N*-Boc-piperazine (1.30 g, 7.20 mmol) was then added and the reaction was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc (10 mL) and washed with H₂O (5 mL). The organic phase was dried with Na₂SO₄ and concentrated to dryness. The residue was purified by medium pressure chromatography (eluting with 5% TEA / 5% MeOH in EtOAc) to afford the *N*-Boc protected product in >98% EE (determined by chiral HPLC Chiralpak AD, Hexane-TFA 0.05%, 1 mL/min, t=9.748). A solution of the *N*-Boc derivative (0.68 g, 1.88 mmol) in 1N HCl/EtOAc (25 mL) was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was concentrated to dryness and the resulting residue was washed with Et₂O (100 mL) yielding 0.48 g (52%) product.

MS (ES) 262.2 [M+1]

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-163-

**Procedure X.**

Preparation of [2-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-piperazin-1-yl-ethyl]-carbamic acid methyl ester (516). To 4-[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-methoxycarbonylamino-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (420) (0.225 g, 0.564 mmol) in MeCl_2 (2.0 mL) was added TFA (2.0 mL). The reaction was allowed to stir at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in 1N HCl (30 mL) and washed with EtOAc (30 mL). The aqueous layer was made alkaline with 5N NaOH (10 mL) and the desired product was extracted into EtOAc. The organic phase was concentrated to dryness yielding 0.14 g (83%) pure product.

MS (ES) 300.2 [M+1]

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-164-

TABLE XII

501		X	268.1	
502		X	268.1	
503		X	268.1	
504		X	330.2	
505		X	276.3	
506		X	N/A	
507		X	287.1	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

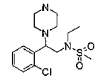
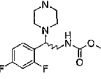
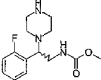
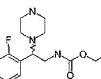
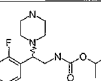
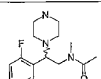
-165-

508		X	302.2	
509		X	330.2	
510		X	298.2	
511		X	298.2	
512		X	348.2	
513		X	287.1	"A" isomer#2
514		X	296.3	"A" isomer#2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

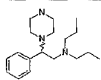
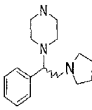
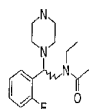
-166-

515		X	346.1	"A" isomer#2
516		X	300.2	
517		X	282.1	
518		X	296.1	
519		X	310.1	
520		X	280.1	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

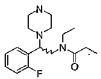
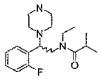
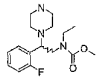
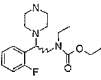
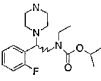
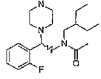
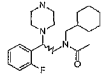
-167-

521		X	290.3	
522		X	290.3	
523		X	274.2	
524		X	276.2	
525		X	260.2	
526		X	294.2	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-168-

527		X	308.2	
528		X	322.2	
529		X	310.3	
530		X	324.3	
531		X	328.3	
532		X	350.4	
533		X	362.4	

Sheet 2 of 2				
534		X	330.1	"A" isomer#2
535		X	302.2	"A" isomer#2
536		X	330.1	
537		X	330.1	
538		X	296.3	
539		X	292.3	
540		X	276.3	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-170-

541		X	296.3	
542		X	292.3	
543		X	318.1	
544		MM	262.2	
545		MM	262.2	
546		X	330.2	"A" isomer#1
547		X	275.1	

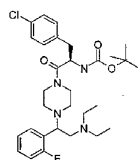
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-171-

548		X	290.2	
549		X	294.1	

Compounds 601-622 (listed in Table XIII. below) were prepared substantially analogous to the following procedures for amide coupling of the respective de-protected "A" pieces to the Boc-protected "B" piece (i.e 4-Cl-D-Phe).



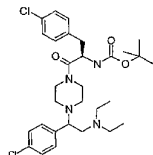
Procedure Y.

Preparation of (1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (608). To Diethyl-[2-(2-fluoro-phenyl)-2-piperazin-1-yl-ethyl]-amine (513) (0.206 g, 0.738 mmol) was added Boc-4-chloro-D-Phe (0.221 g, 0.738 mmol), 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.141 g, 0.738 mmol), 1-Hydroxybenzotriazole hydrate (0.099 g, 0.738 mmol), DCM (5.0 mL) and 4-methylmorpholine (0.243 mL, 2.215 mmol). The reaction was

PCT/US02/00518

-172-

MS 561.2 [M+1]



Procedure NN.

MS (ES) 627.1 [M+1]

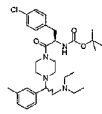
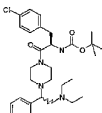
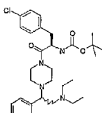
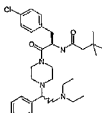
MS (ES) 627.1 [M+1]

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-173-

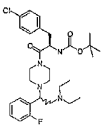
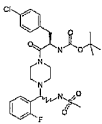
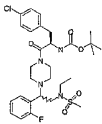
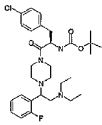
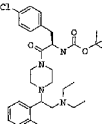
TABLE XIII

601		Y	557.4	
602		Y	N/A	
603		Y	611.2	
604		Y	611.2	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

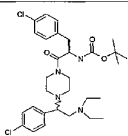
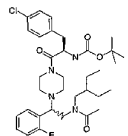
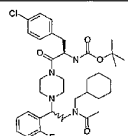
-174-

605		Y	561.3	
606		Y	583.3	
607		Y	611.4	
608		Y	561.3	"A" isomer#2
609		Y	577.2	"A" isomer#2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

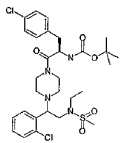
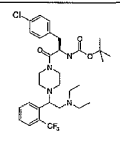
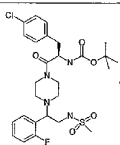
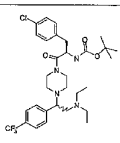
-175-

610		Y	577.2	
611		Y	N/A	
612		Y	N/A	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

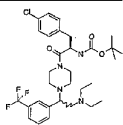
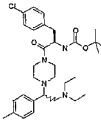
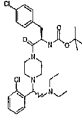
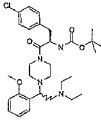
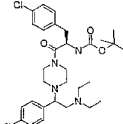
-176-

613		Y	627.1	"A" isomer#2
614		Y	611.1	"A" isomer#2
615		Y	583.1	"A" isomer#2
616		Y	611.1	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

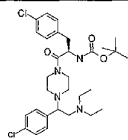
-177-

617		Y	611.1	
618		Y	557.3	
619		Y	627.1	
620		Y	573.4	
621		NN	627.1	"A-B" isomer#2

WO 02/059095

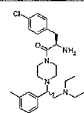
PCT/US02/00518

-178-

622		NN	627.1	"A-B" isomer#1

Compounds 701-721 (listed in Table XIV. below) were prepared substantially analogous to Procedure X described above for Boc-deprotection of the respective Boc-protected coupled "A-B" pieces.

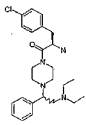
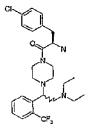
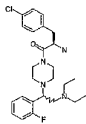
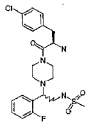
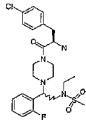
TABLE XIV

701		X	457.4	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

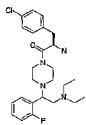
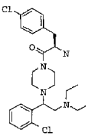
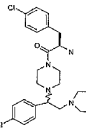
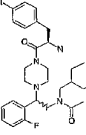
-179-

702		X	N/A	
703		X	511.3	
704		X	461.3	
705		X	583.3	
706		X	511.3	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

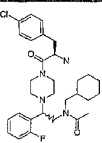
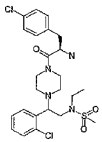
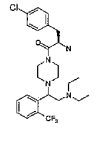
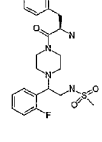
-180-

Table 1				
Entry	Chemical Structure	Isomer	MW	Notes
707		X	461.3	"A" isomer#2
708		X	477.2	"A" isomer#2
709		X	477.2	
710		X	N/A	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

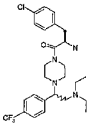
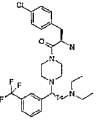
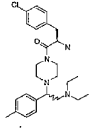
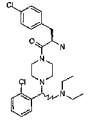
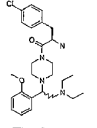
-181-

Chemical Structure		Molecular Weight		Molar Mass	
Chemical Structure	Chemical Structure	Molecular Weight	Molecular Weight	Molar Mass	Molar Mass
711		X	N/A		
712		X	527.1	"A"	isomer#2
713		X	511.1	"A"	isomer#2
714		X	483.1	"A"	isomer#2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

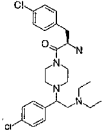
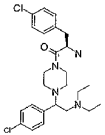
-182-

715		X	511.1	
716		X	511.1	
717		X	457.3	
718		X	527.1	
719		X	473.3	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-183-

Ref	Chemical structure	Ref	Ref	Ref
720		X	527.1	"A" isomer#2
721		X	527.1	"A" isomer#1

Compounds 801-849 (listed in Table XV. below) were prepared substantially analogous to Procedure Y described above for amide coupling of the respective de-protected "A-B" piece to the respective "C" piece (the synthesis of each non-commercially available "C" piece is described in the section entitled "Preparation of Novel "C" and "B-C" Pieces" and other sections herein).

TABLE XV

Ref	Chemical structure	Ref	Ref	Ref

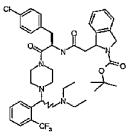
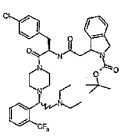
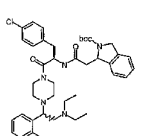
-184-

801		Y	716.4		Preparation C2
802		Y	716.5		Preparation C3
803		Y	716.3		"C" carboxylic acid is comm. Available
804		Y	716.3		"C" carboxylic acid is comm. Available
805		Y	770.5		Preparation C2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

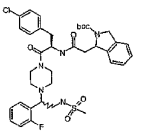
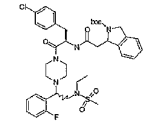
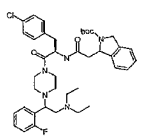
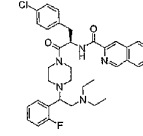
-185-

806		Y	770.5	Preparation C2 cis isomer 1	
807		Y	770.5	Preparation C2 cis isomer 2	
808		Y	720.4	Preparation C2 isomer 2	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

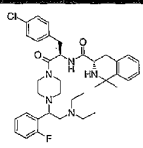
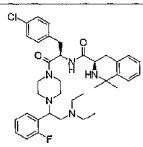
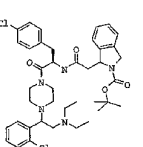
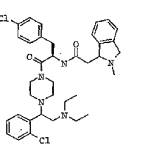
-186-

	Structure	Y	mp	log P	Preparation
809		Y	742.4		Preparation C2 isomer 2
810		Y	770.4		Preparation C2
811		Y	720.4	"A" isomer#2	Preparation C2 isomer 2
812		Y, AA	616.2	"A" isomer#2	"C" carboxylic acid is comm. Available

WO 02/059095

PCT/US02/00518

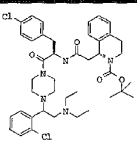
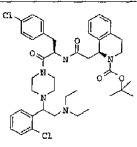
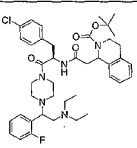
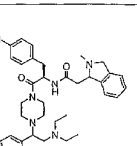
-187-

813		Y, AA	648.6	"A" isomer#3	
814		Y, AA	648.6	"A" isomer#4	
815		Y	736.6	"A" isomer#2	Preparation C2 isomer 2
816		Y	650.3	"A" isomer#2	Preparation C5 isomer 2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

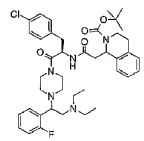
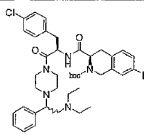
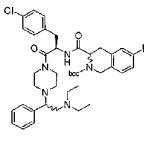
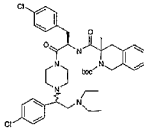
-188-

817		Y	750.3	"A" isomer#2	Preparation C3
818		Y	750.3	"A" isomer#2	Preparation C3
819		Y	734.3	"A" isomer#2, "C" isomer#2	Preparation C3
820		Y	634.3	"A" isomer#2	Preparation C6 isomer 2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

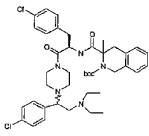
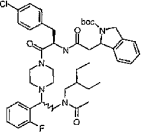
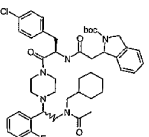
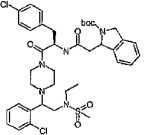
-189-

821		Y	734.4	"A" isomer#2, "C" isomer#1	Preparation C3
822		Y	720.3		Preparation C9
823		Y	720.3		Preparation C15
824		Y	750.6	"C" isomer#1	Preparation C9

WO 02/059095

PCT/US02/00518

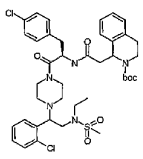
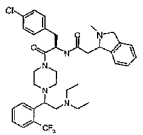
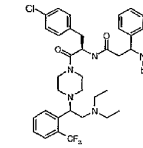
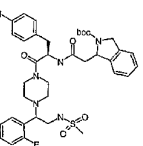
-190-

					
825		Y	750.6	"C" isomer#2	Preparation C10
826		Y	790.5		Preparation C2 isomer 2
827		Y	802.4		Preparation C2 isomer 2
828		Y	786.1	"A" isomer#2	Preparation C2 isomer 2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-191-

829		Y	800.1	"A" isomer#2	Preparation C3 isomer 2
830		Y	684.1	"A" isomer#2	Preparation C6 isomer 2
831		Y	784.1	"A" isomer#2	Preparation C3 isomer 2
832		Y	742.1	"A" isomer#2	Preparation C2 isomer 2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

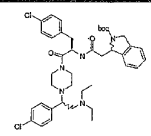
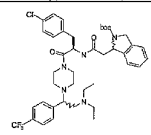
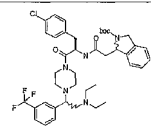
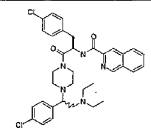
-192-

Preparation	Structure	Y	656.1	"A" isomer#2	Preparation C6 isomer
833		Y	656.1	"A" isomer#2	Preparation C6 isomer
834		see Preparation BC3-C	688.1		Preparation BC3
835		see Preparation BC3-C	722.1		Preparation BC3
836		Y	770.3	"A" isomer#2	Preparation C2 isomer 2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

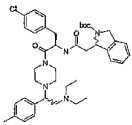
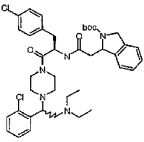
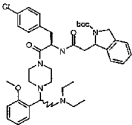
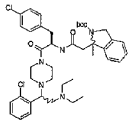
-193-

837		Y	736.3		Preparation C2
838		Y	770.3		Preparation C2
839		Y	770.3		Preparation C2
840		Y, AA	632.2		"C" carboxylic acid is commercially available

WO 02/059095

PCT/US02/00518

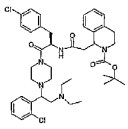
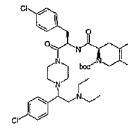
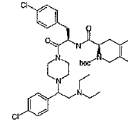
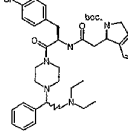
-194-

841		Y	716.4		Preparation C2
842		Y	736.3		Preparation C2 isomer 1
843		Y	732.2		Preparation C2 isomer 2
844		Y	750.5		Preparation C14

WO 02/059095

PCT/US02/00518

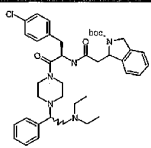
-195-

845		Y	750.4	"A" isomer#2 "C" isomer#2	Preparation ratio n C3
846		Y	736.4	"A" isomer#1	"C" carboxylic acid is comm. Available
847		Y	736.4	"A" isomer#2	"C" carboxylic acid is comm. Available
848		Y			Preparation ratio n C2 isomer 2

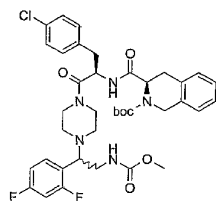
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-196-

Compound No.	Chemical Structure	Y			
849		Y			Preparation C2 isomer 1

Compounds 901-902 (listed in Table XVI. below) were prepared substantially analogous to the following procedure for amide coupling of the respective de-protected "A" pieces to the respective pre-coupled "B-C" piece (the synthesis of each non-commercially available "B-C" piece is described in the section entitled "Preparation of Novel "C" and "B-C" Pieces" and other section herein).



Procedure Z.

Preparation of 3-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2,4-difluoro-phenyl)-2-methoxycarbonylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic

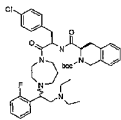
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-197-

acid tert-butyl ester (917). To [2-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-piperazin-1-yl-ethyl]-carbamic acid methyl ester (516) (0.14 g, 0.47 mmol), 3-[1-Carboxy-2-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.22 g, 0.47 mmol) and O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (0.178 g, 0.47 mmol) was added MeCl₂ (1.0 mL) and DMF (0.2 mL) followed by DIPEA (0.82 mL, 4.7 mmol). The reaction was allowed to stir at room temperature for 4 h. The reaction mixture was then concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in EtOAc (30 mL) and washed with sat. NaHCO₃ (30 mL) and brine (30 mL). The organic phase was concentrated to dryness. The crude material was purified by chromatography (silica gel 60 mesh, eluting with a gradient of 100% EtOAc to 5% TEA / 5% MeOH in EtOAc) yielding 0.34 g (98%) pure product.
MS (ES) 740.2 [M+1]

TABLE XVI

Compound #	Structure	Prepared analogous to Procedure	MS ES (M+1)	Additional info
951		Z	734.7	

-198-

Compound #	Structure	Prepared analogous to Procedure	MS ES (M+1)	Additional info
952		Z	720.7	

COC(=O)N[C@@H](Cc1ccc(F)c(F)c1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(Cl)cc2)C(=O)N3CCN(CC3)c4ccc(F)c(F)c4

Procedure AA.

Preparation of 5[2-(4-{3-(4-Chloro-phenyl)-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-isquinoline-3-carbonyl)-amino]-propionyl]-piperazin-1-yl)-2-(2,4-difluoro-phenyl)-ethyl]-carbamic acid methyl ester (1035). To 3-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2,4-difluoro-phenyl)-2-methoxycarbonylamino-ethyl]-

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-199-

piperazin-1-yl}-2-oxo-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (917) (0.340 g, 0.461 mmol) in MeCl₂ (1.0 mL) was added TFA (1.0 mL) and the reaction was allowed to stir at room temperature for 1 h. The reaction mixture was then concentrated to dryness. The product was isolated as the TFA salt by trituration with Et₂O and filtration. The compound was further purified by HPLC (Waters Symmetry column - Part # WAT066245, flow rate: 20 mL/min, gradient: 10% MeCN in H₂O (with TFA modifier) to 40% MeCN in H₂O). 0.320 g (80%) pure TFA salt of the desired product was isolated.

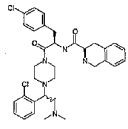
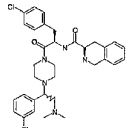
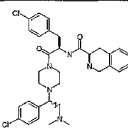
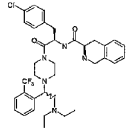
MS (ES) 640.2 [M+1]. The TFA salt can be converted to the HCl salt by using an HCl modifier/buffer during the HPLC run, or by dissolving the TFA salt in 1N HCl and lyophilizing overnight or as appropriate.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-200-

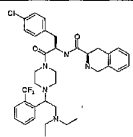
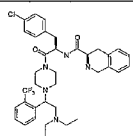
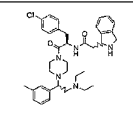
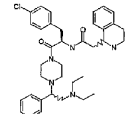
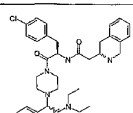
TABLE XVII

1001		AA	608.1	
1002		AA	608.1	
1003		AA	608.1	
1004		AA	660.3	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

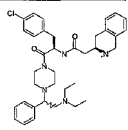
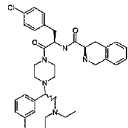
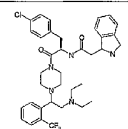
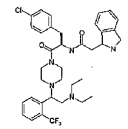
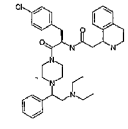
-201-

1005		AA	660.3	isomer#1 (of 2 - HPLC)
1006		AA	660.3	isomer#2 (of 2 - HPLC)
1007		AA	616.4	
1008		AA	616.4	
1009		AA	616.4	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

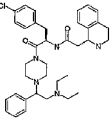
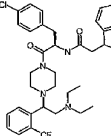
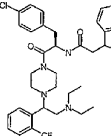
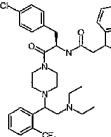
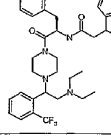
-202-

1010		AA	616.4	
1011		AA	616.4	
1012		AA	670.2	isomer#2- UNK (of 4 - HPLC)
1013		AA	670.2	isomer#4- UNK (of 4 - HPLC)
1014		AA	616.4	isomer#1 (of 4 - HPLC)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

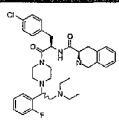
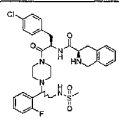
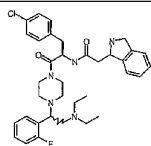
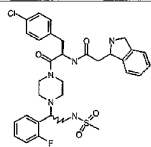
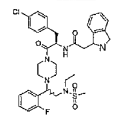
-203-

1015		AA	616.4	isomer#2 (of 4 - HPLC)
1016		AA	670.2	isomer#1 (of 2 - HPLC) C domain isomer #2
1017		AA	670.2	isomer#2 (of 2 - HPLC) C domain isomer #1
1018		AA	670.2	isomer#1 (of 2 - HPLC) C domain isomer #2
1019		AA	670.2	isomer#2 (of 2 - HPLC) C domain isomer #2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

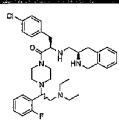
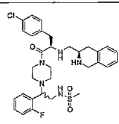
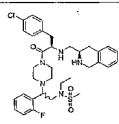
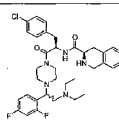
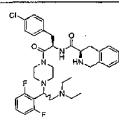
-204-

1020		AA	620.3	
1021		AA	640.4	
1022		AA	620.4	C domain isomer #2
1023		AA	642.4	C domain isomer #2
1024		AA	670.3	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

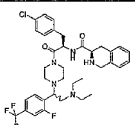
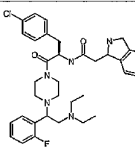
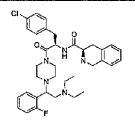
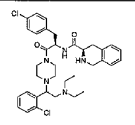
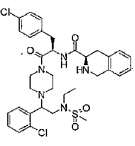
-205-

1025		AA	606.4	
1026		AA	628.1	
1027		AA	656.4	
1028		AA	638.2	
1029		AA	638.2	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

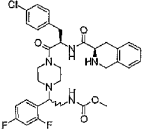
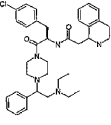
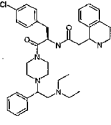
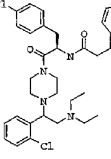
-206-

1030		AA	688.2	
1031		AA	620.3	"A" isomer#2 C domain isomer #2
1032		AA	620.4	"A" isomer#2
1033		AA	636.3	"A" isomer#2
1034		AA	686.2	"A" isomer#2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

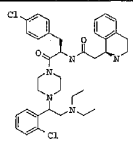
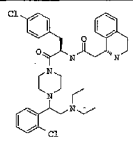
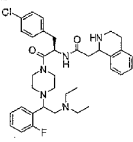
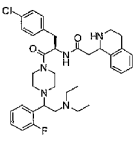
-207-

Chemical Structure	Chemical Structure	Chemical Structure	Chemical Structure	Chemical Structure
1035		AA	640.2	
1036		AA	616.4	isomer#3 (of 4 - HPLC)
1037		AA	616.4	isomer#4 (of 4 - HPLC)
1038		AA	636.2	"A" isomer#2 C domain isomer #2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

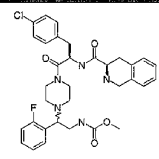
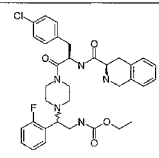
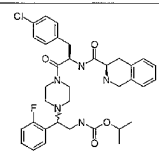
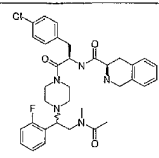
-208-

1039		AA	650.3	"A" isomer#2
1040		AA	650.3	"A" isomer#2
1041		AA	635.1	"A" isomer#2, "C" isomer#1
1042		AA	634.1	"A" isomer#2, "C" isomer#1

WO 02/059095

PCT/US02/00518

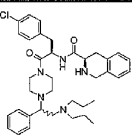
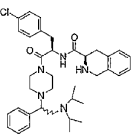
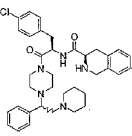
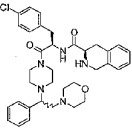
-209-

1043		AA	622.1	
1044		AA	636.2	
1045		AA	650.2	
1046		AA	620.2	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

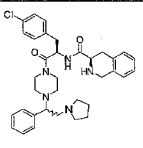
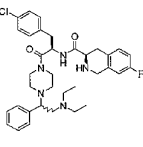
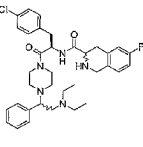
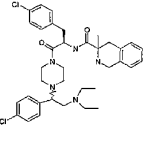
-210-

Chemical Structure		Physical Properties		
Chemical Structure	AA	630.3		
	AA	630.3		
	AA	630.3		
	AA	614.2		
	AA	616.2		

WO 02/059095

PCT/US02/00518

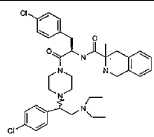
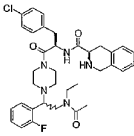
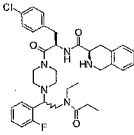
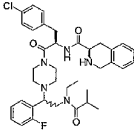
-211-

1051		AA	600.2	
1052		AA	620.3	
1053		AA	620.3	
1054		AA	650.3	"C" isomer#1

WO 02/059095

PCT/US02/00518

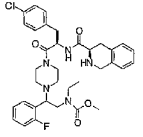
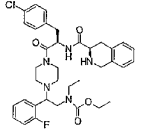
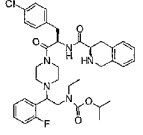
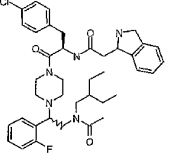
-212-

1055		AA	651.3	"C" isomer#2
1056		AA	634.2	
1057		AA	648.2	
1058		AA	662.2	

WO 02/05905

PCT/US02/00518

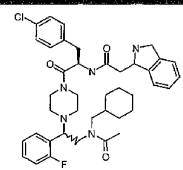
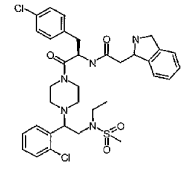
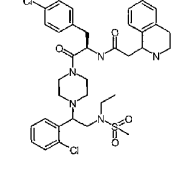
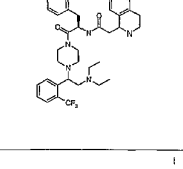
-213-

1059		AA	650.3	
1060		AA	664.4	
1061		AA	678.4	
1062		AA	690.5	C domain isomer #2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

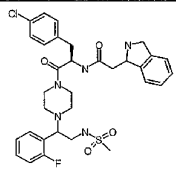
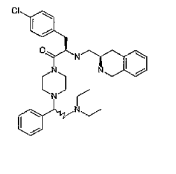
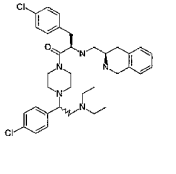
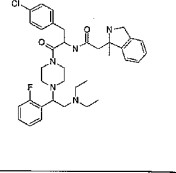
-214-

1063		AA	702.3	C domain isomer #2
1064		AA	686.1	"A" isomer#2 C domain isomer #2
1065		AA	700.1	"A" isomer#2
1066		AA	684.1	"A" isomer#2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

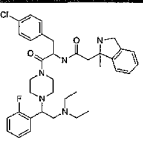
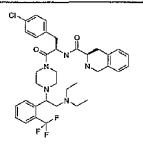
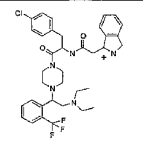
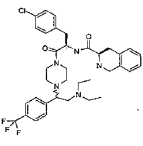
-215-

Chemical Structure	Chemical Structure	Chemical Structure	Chemical Structure	Chemical Structure
1067		AA	642.1	"A" isomer#2 C domain isomer #2
1068		AA	588.1	
1069		AA	622.1	
1070		AA	634.3	"A" isomer#2, "C" isomer#1

WO 02/059095

PCT/US02/00518

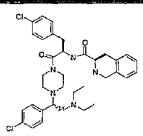
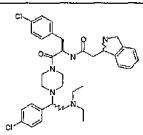
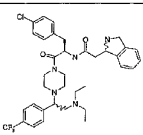
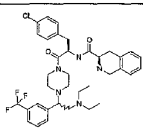
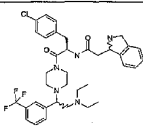
-216-

1071		AA	634.3	"A" isomer#2, "C" isomer#2
1072		AA	670.3	"A" isomer#2
1073		AA	670.3	"A" isomer#2
1074		AA	670.2	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

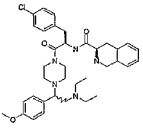
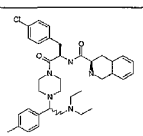
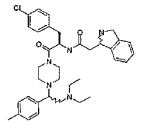
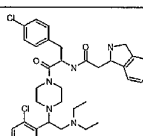
-217-

1075		AA	636.1	
1076		AA	636.0	
1077		AA	670.2	
1078		AA	670.2	
1079		AA	670.2	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

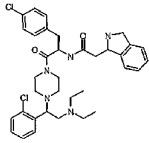
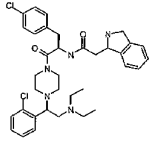
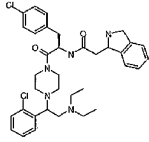
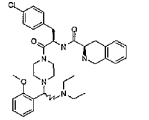
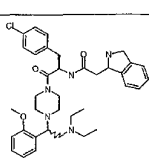
-218-

1080		AA	632.4	
1081		AA	616.4	
1082		AA	616.4	
1083		AA	636.0	"A" isomer#1 C domain isomer #1

WO 02/059095

PCT/US02/00518

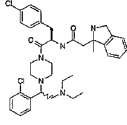
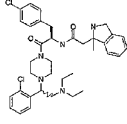
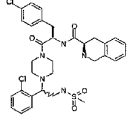
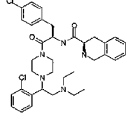
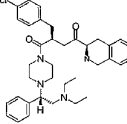
-219-

1084		AA	636.0	"A" isomer#2 C domain isomer #1
1085		AA	636.0	"A" isomer#1
1086		AA	636.0	"A" isomer#2 C domain isomer #2
1087		AA	632.3	
1088		AA	632.3	C domain isomer #2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

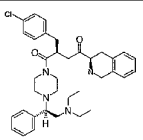
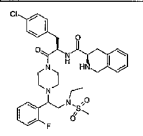
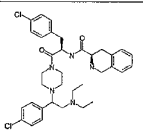
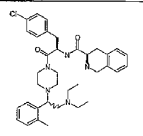
-220-

1089		AA	650.3	"C" isomer#1
1090		AA	650.3	"C" isomer#2
1091		AA	658.2	
1092		AA	620.3	
1093		AA	602.3	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

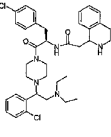
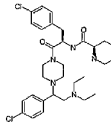
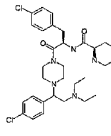
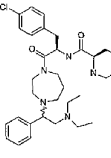
-221-

1094		AA	602.3	
1095		AA	670.3	"A" isomer#2
1096		AA	636.3	"A" isomer#1
1097		AA	616.4	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

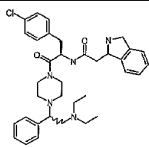
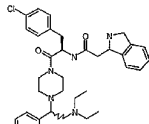
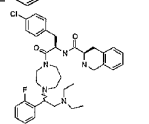
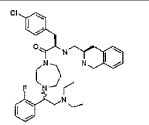
-222-

1098		AA	650.3	"A" isomer#2, "C" isomer#2
1099		AA	636.3	"A-B" isomer#1
1100		AA	636.3	"A-B" isomer#2
1101		AA	616.3	

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-223-

Chemical Structure	Chemical Structure	Chemical Structure	Chemical Structure	Chemical Structure
1102		AA	602.0	C domain isomer #2
1103		AA	602.0	C domain isomer #1
1104		AA	634.4	
1105		AA	620.5	

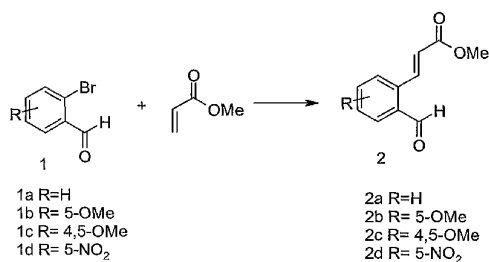
Preparation of Novel C-Domain Pieces

Heck Coupling:

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-224-

Preparation PP1

Synthesis of Compound (2a) by a Heck Coupling of 2-bromobenzaldehyde (1a) with methyl acrylate (Pd(OAc)₂/PPh₃ as the catalyst):

A mixture of 2-bromobenzaldehyde (1a) (24.5 g, 132 mmol), methyl acrylate (17.9 mL, 199 mmol), Pd(OAc)₂ (590 mg, 2.65 mmol, 2 mol%), PPh₃ (1.39 g, 5.30 mmol, 4 mol%) and Et₃N (46 mL, 331 mmol) was stirred at 80 °C for 15 h. Large amount of yellow solid was formed after the reaction was done. The mixture was cooled to rt, concentrated, and mixed with H₂O (200 mL). The organic solid was collected by filtration, and then applied to a plug of silica gel (25 g) (EtOAc/hexane 1:1) to give a dark yellow solid. The solid was purified by crystallization (100 mL EtOAc bottom layer, 120 mL hexane top layer) to provide 17.57 g (70%) (100 % pure by NMR) of the first crop and 5.23 g (21%) (95% by NMR) of the second crop of 2a.

Preparation PP2

Synthesis of Compound (2a) by a Heck Coupling of 2-bromobenzaldehyde (1a) with Methyl Acrylate (R=H) (Pd(OAc)₂/P(O-Tolyl)₃ as the catalyst):

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-225-

The compound 1a (9.998 g, 54.04 mmol) was dissolved in toluene (20 mL) at r.t. Methylacrylate (5.996 g, 69.65 mmol, 1.29 eq.), NEt_3 (15 mL), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and $\text{P}(\text{O-Tol})_3$ were successively added and the mixture was stirred under reflux. After 2 hours, the reaction mixture was allowed to cool to RT. Then the precipitated yellow catalyst was removed by filtration. The catalyst was rinsed with toluene (2 X 10 mL) and the filtrates were concentrated to dryness under reduced pressure. The residual oil was dried under vacuum over the weekend to give a crude solid (11.449 g). The solid was taken-up with isopropanol (25 mL) and stirred overnight at RT. Then, the precipitate was filtered and rinsed with isopropanol (5 mL). The wet cake (8.240 g) was dried overnight at RT affording the highly pure 2-carboxaldehyde-methyl-cinnamate with 74% yield (7.627 g, 40.1 mmol).

Preparation PP3

Heck Coupling of 1b and methyl acrylate to form 2b (R = 5-OMe):

A mixture of 2-bromo-5-methoxybenzaldehyde (1b) (4.5 g, 20.9 mmol, Aldrich), methyl acrylate (2.7 g, 1.5 eq, 2.83 mL), Et_3N (7.4 g, 3.5 eq, 10.2 mL), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (93 mg, 0.02 eq), and $\text{P}(\text{O-Tol})_3$ was stirred and heated to 80°C over 2-3 days. The reaction mixture was cooled to r.t., partitioned between EtOAc (50 mL) and brine (50 mL). The aqueous was extracted with EtOAc (2x50 mL). The combined organic was washed with brine (1x50 mL), dried over MgSO_4 , filtered, concentrated to yield a yellow brown oil (5.01 g, 109 %). This crude oil was purified in a hot solvent Hex / EtOAc (80 mL/ 15 mL) to yield 2b as a pale yellow solid (3.5 g, 76 %).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-226-

Preparation PP4

Heck Coupling of 1c and Methyl Acrylate to Form 2c
(R = 4,5-OMe):

To a solution of 1c (906 mg, 3.70 mmol) in toluene (2 mL) was added Pd(OAc)₂ (17 mg, 0.074 mmol, 2 mol%), P(O-Tolyl)₃ (45 mg, 0.148 mmol, 4 mol%), methyl acrylate (0.5 mL, 5.55 mmol) and Et₃N (1.5 mL, 11.1 mmol). The mixture was stirred at 80 °C for 21 h, cooled to rt, and mixed with H₂O (40 mL). The organic compounds were extracted with EtOAc (50 mL), washed with brine (40 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography to provide 466 mg (47%) of recovered 1c followed by 450 mg (49%) of 2c (4,5-OMe).

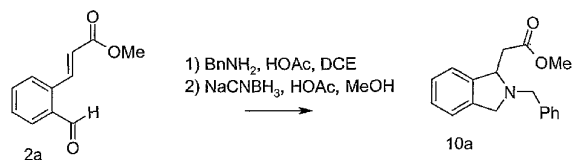
Preparation PP5

Heck Coupling of 1d and Methyl Acrylate to Form 2d
(R = 5-NO₂):

The procedure is same as that of 2c, yielding 82% of 2d after purification.

Preparation PP6

Reductive Amination

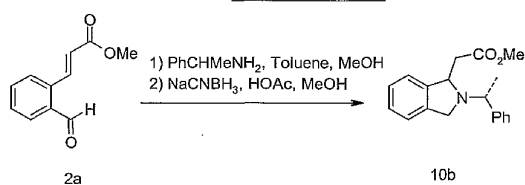


WO 02/059095

PCT/US02/00518

-227-

Reductive amination of (2a) with benzyl amine to form isoindoline (10a). To a solution of 2a (11.27 g, 59.2 mmol) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (60 mL) was added BnNH_2 (6.47 mL, 59.2 mmol), followed by HOAc (5.1 mL, 89 mmol). The mixture was stirred at rt for 1 h. NaCNBH_3 (5.58 g, 88.8 mmol) and MeOH (30 mL) were then added to the above solution. The resulting mixture was stirred at rt for another 2 h and quenched with sat. NaHCO_3 solution (150 mL). The mixture was extracted with EtOAc (2×100 mL) and the combined organic layers were washed with brine (150 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated to provide 15.3 g of crude product of 10a which was carried out for the next hydrogenolysis reaction.

Preparation PP7

One-pot process from 2-carboxaldehyde-methyl-cinnamate to target cyclized isoindoline product using NaBH_3CN . 2-carboxaldehyde-methyl-cinnamate 2a (3.254 g, 17.1 mmol) was dissolved in a 1:1 MeOH: PhCH_3 mixture (20 mL) at RT. R-(+)-phenethylamine (2.073 g, 17.1 mmol) was added and the solution was heated under reflux for 2 hours. HPLC in process control indicated that the imine formation was completed. Then, AcOH (2.055 g, 34.2 mmol) and NaBH_3CN (2.15 g, 34.2 mmol) were successively added at RT, the

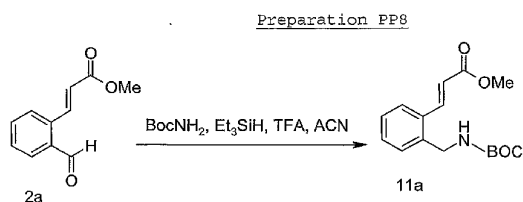
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-228-

reaction mixture being cooled with a water-bath. The reaction mixture was post-agitated overnight. Water (10 mL), MeOH (20 mL) and 37% HCl (2.8 mL) were successively added and the organic layer was extracted. The aqueous layer was washed with PhCH₃ (10 mL). Then, the aqueous layer was made basic with 5N NaOH (20 mL) and MeOH was concentrated to partly remove MeOH. Extraction with EtOAc (2X 25 mL) was performed. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and rinsed with EtOAc (10 mL). The filtrates were concentrated under reduced pressure and the residual oil was dried under vacuum overnight at RT to afford the target cyclized isoindoline product 10b with 92% yield (4.642 g, 15.7 mmol). HPLC % area indicated that the 2 diastereomers were produced in a 55:45 ratio. ¹H NMR confirmed this result by integration of the methyl group of the phenethyl substituent.

Note: The Heck or Heck-type coupling was performed in toluene with a slight excess of methylacrylate which was removed by distillation before the MeOH and the R-(+)-phenethylamine addition.



Reductive amination of (2a) with t-butyl carbamate to form (11a): To a solution of aldehyde 2a (238 mg, 1.25 mmol) in CH₃CN (8 mL) was added t-butyl carbamate (439 mg,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

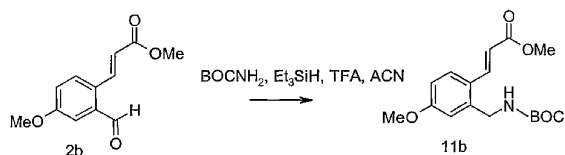
-229-

3.75 mmol), followed by triethylsilane (0.6 mL, 3.75 mmol) and TFA (0.19 mL, 2.5 mmol). The mixture was stirred at rt overnight, quenched with sat. NaHCO₃ solution (20 mL) and extracted with EtOAc (2 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc 3:1) to provide 317 mg (87%) of 11a.

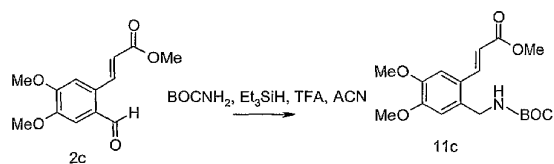
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-230-

Preparation PP9

Reductive amination of 2b with t-butyl carbamate to form 11b: A mixture of aldehyde 2b (600 mg, 2.72 mmol) Et_3SiH (955 mg, 3 eq, 1.31 mL), TFA (620 mg, 2 eq, 420 μL), t-butyl carbamate (980 mg, 3 eq) in acetonitrile (15 mL) was stirred at room temperature over 2 days. Removed the solvent on a Rotary evaporator and purified the crude residue on a flash column (100 g SiO_2 , 7:1 $\rightarrow$ 6:1 Hex / EtOAc). Collected 307 mg good desired product 11b (35 %); 195 mg product contaminated with aldehyde SM (22 %).

Preparation PP10

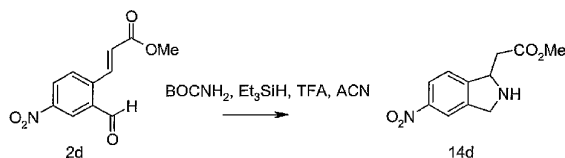
Reductive amination of (2c) with t-butyl carbamate to form (11c): To a solution of aldehyde 2c (411 mg, 1.64 mmol) in CH_3CN (10 mL) was added t-butyl carbamate (580 mg, 4.93 mmol), followed by triethylsilane (0.8 mL, 4.93 mmol) and TFA (0.25 mL, 3.28 mmol). The mixture was stirred at rt overnight, quenched with sat. NaHCO_3 solution (30 mL) and extracted with EtOAc (2 $\times$ 30 mL). The combined organic

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-231-

layers were washed with brine (30 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc 3:1, hexane/EtOAc 1:1) to provide 535 mg (93%) of 11c.

Preparation PF11

To a solution of 2d (1.02 g, 4.34 mg) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1 24 mL) was added BocNH_2 (1.5 g, 13.02 mmol), Et_3SiH (2.1 mL, 13.02 mmol), and TFA (0.67 mL, 8.67 mmol). The mixture was stirred at rt for 7 h. A precipitate was formed during the reaction. The reaction mixture was quenched with sat. NaHCO_3 solution (30 mL), and diluted with CH_2Cl_2 (40 mL). The organic layer was washed with brine (30 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc 3:1, then $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 10:1) to provide 2.08 g yellow solid which still containing BocNH_2 . The product is not the desired Boc-carbamate 14c. LC-MS result showed that the product is the Schiff base intermediate.

To the above product (420 mg) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added Et_3SiH (1 mL) and TFA (0.4 mL). The mixture was stirred at rt for 1 h and small amount of sample was taken for NMR. NMR analysis demonstrated that the starting material was consumed and the product was 14c. TFA (0.7 mL) was then added to the above mixture and the resultant solution was stirred at rt for another 5 h and concentrated.

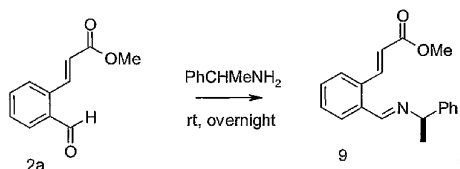
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-232-

The residue was dissolved in EtOAc (20 mL) and washed with H₂O (10 mL). The aqueous layer was basified with sat. NaHCO₃ (30 mL) and the organic compounds were extracted with CH₂Cl₂ (2 X 25 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated to provide 218 mg of the cyclized compound 14c.

Preparation PP12



Condensation of 2a with α -Methylbenzylamine to Form Imine 9. 2-carboxaldehyde-methyl-cinnamate 2a (0.897 g, 4.72 mmol) was dissolved in MeOH (10 mL) at RT. R-(+)-phenethylamine (0.577 g, 4.76 mmol) was added and the solution was heated under reflux for 2 hours. HPLC in process control indicated that the imine formation was completed. The solvent was stripped on a rotary evaporator and the resulting oil was dried at RT under vacuum overnight. The Schiff base 9 was obtained almost quantitatively (1.412 g, 4.81 mmol).

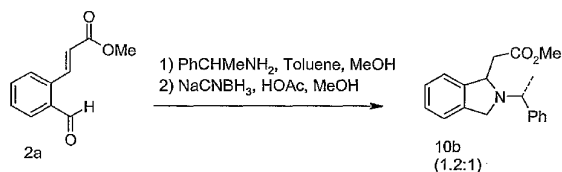
Preparation PP13

Michael Addition:

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-233-



The compound of α -Methyl benzylamine was applied as the auxiliary. As shown above, the one-pot reaction of aldehyde 2a and α -Methyl benzylamine gave 90% of 10b with a ratio of 1.2:1.

Step-wise reduction, amination, and cyclization:
 Condensation of aldehyde 2a with α -methylbenzylamine in acetonitrile, methanol, methanol/toluene(1:1) or toluene afforded imine 9 in excellent yield. Reduction of the imine was initially carried out at RT with NaCNBH₃/HOAc. As a result, a poor ee ratio (1.2:1) was obtained, similarly to the previous described one-pot procedure. But when the reaction was carried out with NaBH₄/TFA at RT, the ratio was elevated to 2:1. By lowering the reaction temperature to -78°C, the ratio was increased to 5 to 6:1.

Preparation PP14

Cyclization of t-Butyl carbamate (11a):

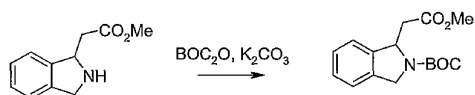
The N-Boc isoindoline methyl ester 12 was originally synthesized from 11a via deprotection of Boc with TFA, followed by basic workup, and protection with a Boc group. This procedure has been greatly improved by a one-step procedure.

Preparation PP15

WO 02/059095

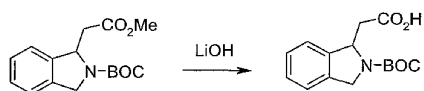
PCT/US02/00518

-234-



In a 3 L 3-neck round bottom flask equipped with a nitrogen inlet, thermocouple and mechanical stirrer, a solution of 160 g (1.15 moles) of K_2CO_3 in 180 mL of water was stirred at rt. Solid BOC anhydride 120 g (0.55 moles) was added in one portion forming a semi-solution. To the reaction mixture, a solution of the crude amino ester starting material, 87 g (0.46 moles) in 120 mL of THF was added slowly at such a rate to keep the internal temperature below 35°C. A mild effervescence was observed. The reaction mixture was stirred for 18 hours at rt. Analysis of a reaction aliquot via NMR ($DMSO_d_6$) indicates the desired product. The reaction was diluted with brine and the product extracted with EtOAc. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to yield a dark oil, 150.1 g, >100% yield. The crude material was taken on to the next step.

Preparation PP16



In a 3-L 3-neck round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, and reflux condenser, a solution of 150 g (approx. 0.46 moles) of crude N-BOC ester starting material in 750 mL of methanol was stirred at rt.

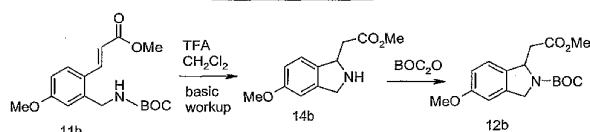
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-235-

To the solution, 750 mL of water was added and the cloudy mixture was stirred vigorously. Solid LiOH 25 g (1.03 moles) was added in small portions at such a rate to maintain the internal temperature below 45 °C. Upon completion of addition, the reaction was stirred overnight at rt becoming a dark green color. After 18 hours the reaction was concentrated to yield a thick semisolid. The crude product was dissolved in EtOAc and washed with 1 N HCl quickly, followed by two brine washes. The organic layer was dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated to yield 81 g of a dark green solid. The aqueous layers were combined and back extracted with methylene chloride, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to yield 6 g of a dark green solid. Both solids were combined to yield 87 g of desired product confirmed via NMR (DMSO_d₆).

Preparation PP17



Synthesis of 14b: Dissolved the N-boc compound 11b (200 mg, 0.62 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL). Cooled the clear light yellow solution to 0°C. Added slowly TFA (~710 mg, 10 eq, ~500 μ L) via a syringe. Removed the cooling bath and stirred the clear light brown solution at RT overnight. TLC (3:1 Hex / EtOAc, UV) confirmed a complete reaction. Removed the TFA on a rotavapor. Added EtOAc and concentrated again (twice). The crude residue was partitioned between EtOAc (10-15 mL) and a sat. NaHCO₃ (10-15 mL). The aqueous was extracted with EtOAc (2x10 mL).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-236-

The combined organic was dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated to yield a light brown wet solid (212 mg, 138 %). NMR (CD_3OD) confirmed the desired isoindoline 14b. This crude isoindoline was used in the next protection step without purification.

Preparation PP18

Synthesis of 12b: To a mixture of the isoindoline 14b (190 mg, 0.859 mmol), K_2CO_3 (189 mg, 1.5 eq) in a solvent 1:1 THF / H_2O (1.0 mL) at RT was added BOC_2O (210 mg, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred at RT overnight. TLC (3:1 Hex / EtOAc, UV) confirmed a complete reaction. Diluted the mixture with EtOAc (15 mL), and washed with H_2O (1x20 mL). The aqueous was extracted with EtOAc (1x20 mL). The combined organic was washed with brine (1x20 mL), dried over MgSO_4 , filtered, concentrated to yield a clear brown oil (340 mg, 123 %). This crude oil was purified on a prep TLC plate (2x1,000 micron, solvent 2:1.5:0.5 CHCl_3 / Hex / EtOAc) to yield 12b a clear yellow oil (190 mg, 69 %). ^1H and ^{13}C NMR (CDCl_3) were obtained.

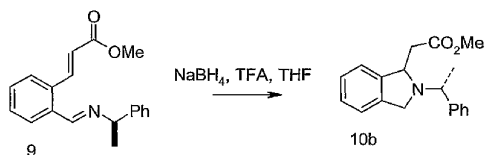
Procedure PP19

Synthesis of 12d (5- NO_2) by Boc-protection. The compound was prepared by following the same procedure as described for 12b.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-237-

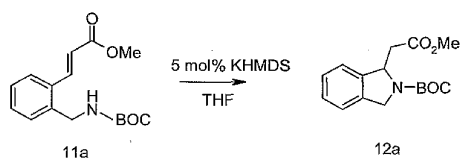
Preparation PP20

The imine 9 (1.412 g, 4.81 mmol) was dissolved in anhydrous THF (10 mL) at RT and TFA (5 mL) was added. The black solution was then cooled to -78°C (dry ice bath) and NaBH_4 (0.893 g, 23.6 mmol, 5 eq.) was added in 2 portions over 5 minutes. Then, the reaction mixture was post-agitated at -78°C for 3 hours and allowed to gently warm at RT overnight. Water (20 mL), cyclohexane (10 mL) and EtOH (20 mL) were successively added and the organic layer was extracted and discarded. The aqueous layer was made basic with 5N NaOH (20 mL) and extracted two times with a 2:1 EtOAc/ PhCH_3 mixture (30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and rinsed with EtOAc (10 mL). The filtrates were concentrated under reduced pressure and the residual oil was dried under vacuum overnight at RT to afford the target cyclized isoindoline product 10b (1.273 g, 4.31 mmol) with 91.4% yield. HPLC % area indicated that the 2 diastereomers were produced in a 84:16 ratio (de 68%). ^1H NMR confirmed this result by integration of the methyl group of the phenethyl substituent.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-238-

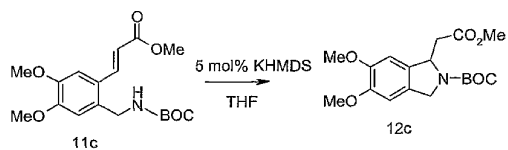
Preparation PP20

N-Boc methyl ester 11a (36.3 g, 0.125 mol) was dissolved in THF (250 mL), and the solution was cooled to about 0°C. A solution of potassium bis(trimethylsilyl) amide (1.24 g, 0.05 mol. Eq.) was added slowly via a syringe under nitrogen atmosphere. The temperature was raised about 8 degrees during the addition. The cooling bath was removed and the solution was stirred at r.t. for 30-45 min. The clear brown solution was poured into a separation funnel containing about 100 mL of a saturated NH_4Cl . The layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x50 mL). The combined organic was washed with brine (1x100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated on a Rotary evaporator to a clear yellow oil (37.3 g). This crude oil was purified on a flash column (600 g SiO_2), with a gradient solvent 6:1 Hex/EtOAc (2.1 L), 5:1 Hex/EtOAc (1.2 L), 4:1 Hex/EtOAc (1.5 L) to yield 12a as a clean yellow oil (34.5 g, 95 %).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

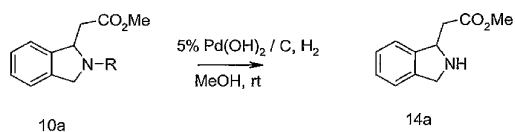
-239-

Preparation PP21

To a solution of 11c (535 mg, 1.52 mmol) in THF (10 mL) was added KHMDS (0.5 M in toluene, 0.1 mL, 0.05 mmol, 2 mol%). The mixture was stirred at r.t. for 20 min, quenched with sat. NH_4Cl solution (20 mL), and diluted with EtOAc (20 mL). The organic layer was separated, washed with brine (20 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was filtered through a plug of silica gel (EtOAc/ CH_2Cl_2 1:10) to give 530 mg (99%) of 12c as an off white solid.

Preparation PP22

Deprotections:

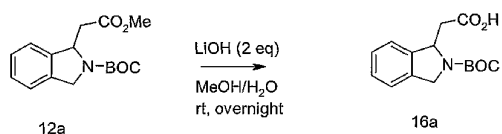


Hydrogenolysis of 10a (R = Bn) to Form (14a): To a solution of crude 10a (15.3 g, 54.4 mmol) in MeOH (100 mL) was added $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (Pearlman's catalyst, 1.02 g, 6 mol%) in a par-shaker bottle. The suspension was shaken under 30 psi H_2 pressure overnight in the par-shaker, and filtered through a plug of celite. The filtrate was concentrated to provide 10.1 g of crude 14a as brown oil. (The procedure is same for the methyl benzylamine isoindoline substrate 10b)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-240-

Preparation PP23

In a typical reaction a mixture of the iscandoline ester 12a (92 mg, 0.316 mmol) in 1:1 MeOH/H₂O (2 ml) was treated with LiOH (15 mg, 2 eq) at RT overnight. Diluted the mixture with CH₂Cl₂ (5 ml) and water (5 ml). Adjusted the pH of the reaction mixture to 1-3 with a 10% NaHSO₄ solution. Separated the layers. The aqueous was extracted with CH₂Cl₂ (1 x 10 ml). The combined organic was dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated to yield 16a as a pale yellow foam (76 mg, 87 %). NMR (CDCl₃) showed a clean desired acid product.

It is noted that the reaction time must be more than 6 hours. The crude foam can be purified by slurry in warm hexane and then filter to yield a tan solid. Hydrolysis using KOH (2-5 eq) in 1:1 MeOH/H₂O overnight would give the same result.

Preparation PP24

Resolution:

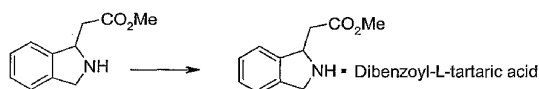


WO 02/059095

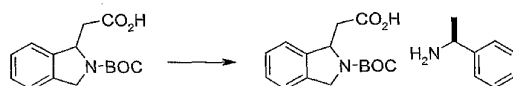
PCT/US02/00518

-241-

Purification of Partially Resolved Isoindoline-carboxylic acid methyl ester: A solution of the crude material (97.62g) isoindolinecarboxylic acid methyl ester in CH_2Cl_2 (350 mL) was extracted with 1M HCl (400 mL, 200 mL). The combined aqueous portions were washed with CH_2Cl_2 (4 X 250 mL) and then made basic with K_2CO_3 solution (85 g in 150 mL of water). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (6 X 100 mL) and the combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and concentrated to give partially resolved isoindolinecarboxylic acid methyl ester as an oil (33.2 g). 60% ee by chiral CE.

Preparation PP25

Resolution of Partially Resolved Isoindoline-carboxylic acid methyl ester: A solution of partially resolved isoindoline-carboxylic acid methyl ester (33.24 g, 0.174 mol) in EtOH (130 mL) was treated slowly with a solution of dibenzoyl-L-tartaric acid (56.06 g, 0.156 mol) in EtOH (200 mL). The solution was seeded with seeded with product and stirred at RT for 4 hours. Pure product was collected by filtration, washed with EtOH (30 mL) and dried to off-white crystals (60.49 g). 96.5% ee by chiral CE.

Preparation PP26

Resolution of N-BOC Isoindolinecarboxylic acid: A solution/slurry of racemic N-BOC Isoindolinecarboxylic acid (114.5 g, 0.413 mol) in EtOAc (1000 mL) was treated slowly with triethylamine (28.8 mL, 0.206 mol), followed by (S)-(-)-1-phenylethylamine. The solution was seeded with product

WO 02/059095

PCT/US02/00518

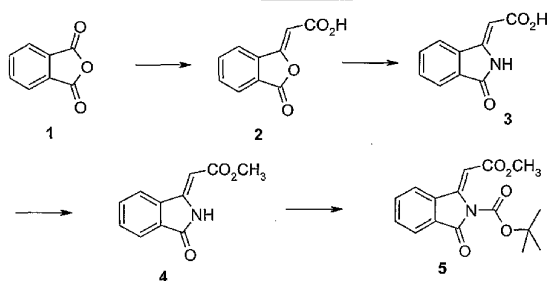
-242-

and stirred at RT overnight. The product was collected by filtration, washed with EtOAc (200 mL) and dried to a white powder (62.98 g). 97.6% ee by chiral CE.

Asymmetric Hydrogenation Routes

Part I: Synthesis of the Z-isomer (precursor of asymmetric hydrogenation)

Scheme P1



Preparation PP27

Z-isomer 5 was synthesized as outlined in Scheme P1. Compound 5 was shown to be a single isomer by HPLC and ¹H NMR. The double bond stereochemistry was derived from comparative NOE data using the purported E-isomer (Scheme P1). The best chiral induction was achieved using compound 8/Ferrotane/MeOH-THF. With regard to the conversion of 9 to 10, which would constitute a formal asymmetric synthesis of isoindolene 10, this has been achieved using Super hydride-BF₃·OEt₂. However, the product was a mixture of 10 and the corresponding de-BOC (deprotected) compound.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-243-

Preparation PP28

Compound 2 (scheme P1)

Phthalic anhydride (751.5g, 5.014 mole), potassium acetate (498g, 5.014 mole) and acetic anhydride (1L) were stirred together under nitrogen. The mixture was slowly warmed to 145-150°C and stirred for 10 minutes, then at 140°C for 20 minutes. The mixture was allowed to slowly cool to 80°C over 1 hour. Three volumes of water were added causing precipitation of a solid. After filtration, the filtered solid was washed with warm water and pulled as dry as possible for 30 minutes. The solid was then washed with ethanol and acetone respectively. If required further purification could be achieved by slurrying the solid in acetone, at room temperature, for 15 minutes, then filtration. Drying in vacuo at 50°C for 20 hours gave compound 2 as an off-white solid, 470g (48%) with an NMR purity of approx. 90%.

Preparation PP29

Compound 3 (Scheme P1)

Compound 2 (470g, 2.47 mole) was added to stirred aqueous ammonia (470 ml conc. NH₃ in 4.7L water). The resultant mixture was stirred at room temperature for 1 hour then filtered. The filtered solid was washed with water. The combined aqueous filtrate and washings were carefully acidified with 6M aq. HCl (2.35L). The precipitate was removed by filtration and dried in vacuo at 50°C to give compound 3 as a yellow solid, 259g (52%).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-244-

Preparation PP30

Compound 4 (Scheme P1)

Compound 3 (511g, 2.7 mole) was slurried in toluene (10 vol). Thionyl chloride (385g, 3.24 mole) was added over 10 minutes to the stirred mixture, which was then heated to reflux for 1.5 hours. H-1 NMR analysis indicated approx. 80% conversion to acid chloride). DMF (3.7ml) was added and the mixture refluxed an additional 3 hours. The resultant mixture was allowed to cool to 35°C and methanol (1.27L) added at such a rate that the reaction temperature was maintained at 30-35°C. The reaction mixture was kept at this temperature a further 15 minutes then concentrated in vacuo to give compound 4 as a brown solid, 536g (quantitative).

Preparation PP31

Compound 5 (Scheme P1)

Compound 4 (750g, 3.65 mole) was dissolved in acetonitrile (15L). The stirred mixture was cooled to 0-5°C and DMAP (624g, 5.11 mole) added in one portion. After 10 minutes BOC anhydride (1115g, 5.11 mole) was added in one portion: there was a slight exotherm accompanied by gas evolution. The mixture was stirred at room temperature for 5 hours, and then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in EtOAc and washed with 10% aqueous citric acid, satd. aq. Na₂CO₃ and water respectively. After drying, concentration of the organics gave a thick syrup. This material was run through a plug of silica gel (1.5kg) eluting with 1:1 EtOAc-hexane. Compound 5 was isolated as a dark solid, 619g (55%). Careful chromatography on silica gel eluting with 20% EtOAc-hexane gave 5 as a fluffy white solid.

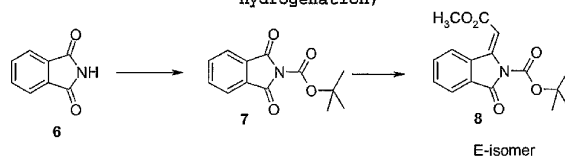
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-245-

Scheme P2

Part II: Synthesis of the E-isomer (Precursor of asymmetric hydrogenation)



Preparation PP32

The E-isomer of Compound 8 (Scheme P2) was prepared as shown in Scheme P2.

Preparation PP33

Compound 7 (Scheme P2)

The compound 7 was prepared according to the procedure of Einhorn et al, *Synth. Commun.* 2001, 31(5), 741-748.

Preparation PP34

Compound 8 (Scheme P2)

Compound 7 (15.00g, 60.7 mmole) and methyl(triphenyl phosphoranylidene) acetate (41.40g, 121.3 mmole) were slurried in toluene (150ml). The mixture was stirred at reflux and monitored for reaction of 7 by GC. After 1.5 hours the reaction appears complete by GC. After cooling to room temperature, the mixture was filtered. The solid on the filter was washed with toluene until colorless. The combined filtrate / washings were concentrated in vacuo to leave a tan solid. This material was coated on silica gel and chromatographed on silica gel (1kg) eluting with 10% EtOAc-hexane. Compound 8 was isolated as a white or pale yellow powder, 5.52g (30%).

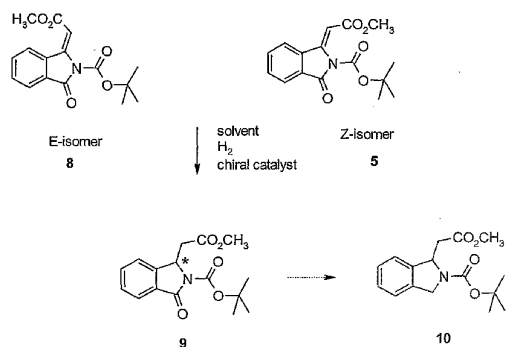
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-246-

Scheme P3

Asymmetric hydrogenation:

Preparation PP35

Screening of chiral hydrogenation conditions indicated that the best chiral induction was achieved using compound 8/Ferrotane/MeOH-THF. With regard to the conversion of 9 to 10, which would constitute a formal asymmetric synthesis of isoindolene 10, this has been achieved using Super hydride-BF₃·OEt₂. However, the product was a mixture of 10 and the corresponding de-BOC (deprotected) compound.

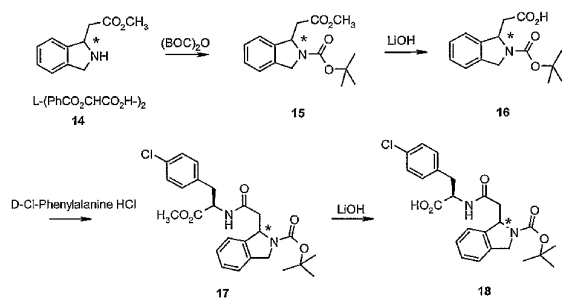
Scheme P4

Coupling of chiral isoindoline with d-4-chloro-Phenyl-alanine using tartrate salt:

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-247-

Preparation PP36

Compound 15 (Scheme P4)

Tartrate salt 14 (58.00g, 100.27 mmole) was slurried in water (580ml). Solid NaHCO_3 (25.27g, 300.8 mmole) was carefully added. BOC anhydride (22.98g, 105.28 mmole) was added in one portion and the progress of the reaction monitored by reverse phase HPLC. After 1 hour additional BOC anhydride (2.18g, 10.00 mmole) was added. The reaction was complete (by HPLC) after 3 hours. The mixture was extracted with EtOAc (2 x 250ml). The combined organic extracts were washed with water (250ml) and dried (MgSO_4). Filtration and concentration in vacuo gave 15 as a clear light brown oil (31.33g) contaminated with a small amount of t-BuOH and BOC anhydride. This material was used directly in the next reaction.

Preparation PP37

Compound 16 (Scheme P4)

Ester 15 (29.21g, 100.26 mmole) was dissolved in 3:1 THF-water (100ml). LiOH (6.00g, 250.65 mmole) was added

WO 02/059095

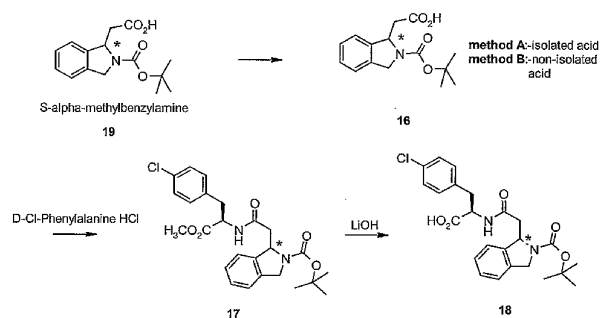
PCT/US02/00518

-248-

in 1 portion to the stirred solution. After 17 hours, the mixture was stripped to dryness and the residue dissolved in water (500ml). EtOAc (250ml) was added and solid NaHSO_4 added to the stirred mixture until the $\text{pH}=3$. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with EtOAc (250ml). The combined EtOAc layers were dried (MgSO_4). Filtration and concentration in vacuo gave acid 16 as a light tan solid, 27.10g (97%).

Scheme P5

From α -methyl benzylamine salt:



The chemistry used is shown in Scheme P5. Two protocols were used: method A used isolated 16, method B used a solution of 16 derived from resolved salt 19.

Preparation PF38

Compound 17 (Scheme P5, method A)

Acid 16 (24.18g, 87.2 mmole) and D-chloro-phenylalanine hydrochloride (21.81g, 87.2 mmole) were

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-249-

dissolved in CH_2Cl_2 (100ml) and DMF (25ml). The mixture was stirred at ambient temperature. HOBT (13.55g, 100.3 mmole) and Hunig's base (45.6ml, 33.81g, 261.6 mmole) were added. HATU (38.13g, 100.3mmole) was added in 1 portion (there was a rapid exotherm to 50°C). The mixture was stirred for 90 minutes then diluted with EtOAc (750ml). The resulting mixture was washed with water, 5% KHSO_4 , brine and satd. NaHCO_3 respectively, then dried. Filtration and concentration in vacuo gave crude 17 as a brown foam. The product was purified by chromatography on silica gel (1kg) eluting with 1:1 EtOAc-hexane. Ester 17 was isolated as a tan powder, 38.85g (94%).

Preparation PF39

Compound 17 (Scheme P5, method B)

Resolved salt 19 (96.27g, 232.5 mmole) was partitioned between water (500ml) and CH_2Cl_2 (250ml). Solid KHSO_4 was added portion wise until $\text{pH}=2.5$. Separate the organic layer and extract the aqueous layer with CH_2Cl_2 (150ml). The combined organic layers were dried (MgSO_4) then filtered. To this solution was added 4-chloro-D-phenylalanine (58.16g, 232.5 mmole), HOBT (34.57g, 255.8 mmole), Hunig's base (93.2ml, 69.13g, 534.9 mmole) and finally HATU (97.26g, 255.8 mmole). The resultant mixture was stirred at room temperature for 18.5 hours, and then poured onto a plug of silica gel (1kg). This was washed with 1:1 EtOAc-hexane until no more product elutes. Ester 17 was isolated as a pink foam, 101.79g (93%): contains about 1% unreacted 16.

WO 02/059095

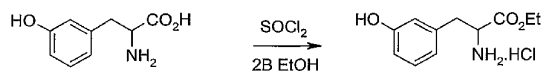
PCT/US02/00518

-250-

Preparation PP40

Compound 18 (Scheme P5)

Ester 17 (38.64g, 81.7 mmole) was dissolved in 3:1 THF-water (200ml). LiOH (2.15g, 89.9 mmole) was added to the mixture, which was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was then removed in vacuo and the residual solid taken up in water (600ml). This was extracted with MTBE (250ml). The aqueous layer was separated and stirred with EtOAc (250ml), and solid KHSO₄ was added portion wise until pH=3. The layers were separated and the aqueous extracted with EtOAc (250ml). The combined organic layers were dried over MgSO₄. Filtration and concentration in vacuo gave acid 18 as a light pink foam, 38.41g (35.71g corrected for residual solvent, 95%).

Preparation PP41Step 1: Esterification

In a 22 L 4-neck round bottom flask equipped with a reflux condenser, thermocouple and nitrogen inlet, a slurry of 1000 g (5.4 moles) of m-tyrosine in 10 L of 2B-3 EtOH was cooled to 5 °C. To the slurry, 350 mL (12.4 moles) of thionyl chloride were added dropwise via an addition funnel at such a rate to maintain the reaction temperature below 20 °C. Upon completion of addition, the reaction was heated to reflux temperature and stirred for 18 hrs. The reaction was concentrated to one-third the volume and 8 L of MTBE were charged. The resulting thick slurry was stirred

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-251-

for 14 hrs in a rotary evaporator at rt. The resulting solid was isolated on a filter pad and dried at 40 °C for 48 hrs yielding 1288 g (95%). NMR (DMSO_d₆) indicated desired material.

Preparation PP42

Step 2: Pictet-Spengler

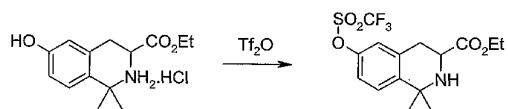


In a 22 L 4 neck round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, and reflux condenser placed on top of a Soxhlet extractor charged with 4 °A sieves, a semi-solution of *m*-tyrosine ethyl ester hydrochloride 1288 g (5.26 moles) in 13 L of acetone was heated to reflux temperature. The condensate was filtered through the sieves to remove water. The reaction was stirred vigorously at reflux for 48 hrs. An NMR sample in DMSO_d₆ indicated the absence of starting material. The reaction was cooled to rt and concentrated to yield an off-white solid, 1411 g (94%).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-252-

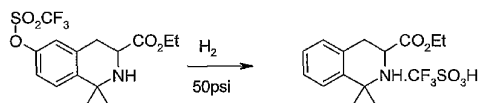
Preparation PP43Step 3: Triflation

In a 22 L 4 neck round bottom flask equipped with a reflux condenser, mechanical stirrer, nitrogen inlet, and a thermocouple, 1240 g (4.35 moles) of the starting material salt in 12.4 L of methylene chloride was cooled to 4 °C. To the mixture, 1452 mL (10.4 moles) of triethylamine were added and stirred into solution. Triflic anhydride, 1472 mL (5.22 moles) was added dropwise to the reaction at such a rate to maintain the internal temperature below 10 °C. The ice bath was removed and the reaction warmed to rt. and stirred for 18 hrs. The reaction was concentrated to a oil then dissolved in 4 L of EtOAc and concentrated again to an oil in an effort to remove excess triflic anhydride. The crude residue was dissolved in 4 L of EtOAc and washed with water and saturated sodium bicarbonate solution. The organic layer was isolated and dried with sodium sulfate, filtered and concentrated to yield 1720 g (>100%) of a crude dark oil which was used without further purification.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-253-

Preparation PP44Step 4: Deoxygenation

A solution of 1720 g (4.35 moles) of crude starting material in 14 L of acetone was charged to a 10 gallon stainless steel autoclave. To the solution, a slurry of 5% Pd/C in 1.2 L of toluene was added. The reaction mixture was evacuated and purged with H₂ gas at 50 psi two times. The reaction was stirred overnight at 50 °C with H₂ at 50 psi. A sample aliquot indicated no reaction had occurred. The mixture was filtered and concentrated to a thick oil and resubjected to reaction conditions. After 18 hrs, NMR of a sample aliquot indicated absence of starting material. The reaction mixture was filtered and the filtrate concentrated to yield 1581 g of an off-white solid (95%).

Preparation PP45Step 5: Hydrolysis/Salt Formation

To a 2 L 3 neck round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, and nitrogen inlet, a

WO 02/059095

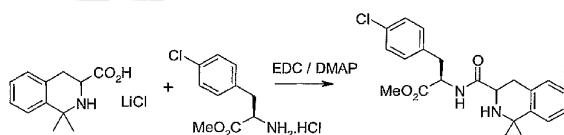
PCT/US02/00518

-254-

mixture of 700 g (1.83 moles) of the triflate salt starting material was charged. A solution of 427 g (1.83 moles) of the starting material free base in 13.3 L of THF was added followed by 700 mL of water. The semi-solution was stirred vigorously at rt. To the reaction flask, 43.7 g (1.83 moles) of solid LiOH were added in small portions at such a rate to maintain the internal temperature below 35 °C. The reaction was stirred for 18 hrs at rt and concentrated to yield a thick oil. THF (4 L) was added and the semi-solution was concentrated. This was repeated with toluene and the semi-solid was placed under house vacuum on the roto vap with stirring for 18 hrs to yield 650 g of a crude solid. The solid was reslurried in EtOAc, filtered, isolated and dried to yield 525 g (68%) of the lithium salt as an off-white solid.

Preparation PP46

Step 6: Coupling



To a 12 L 4 neck flask equipped with a mechanical stirrer, water-cooled reflux condenser, thermocouple, and nitrogen inlet, a mixture of 400 g (1.62 mole) of the starting material free acid, 2 L of DMF, and 2 L of methylene chloride was stirred vigorously. Solid d-chloro-phenylalanine 446 g (1.78 moles) was added to the semi-solution followed by 20 g (0.162 moles) of DMAP. The

WO 02/059095

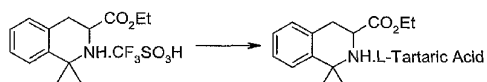
PCT/US02/00518

-255-

resulting mixture was stirred for 15 minutes then solid EDCI (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride) 390 g (2.03 moles) was added. The reaction mixture was heated to 80 °C and stirred for 18 hours. Thin layer chromatography (1:1 EtOAc:Hex) indicated very little starting material present. The reaction was cooled to rt and concentrated to yield a thick oil. The crude oil was dissolved in EtOAc and washed with water, and brine. The solution was dried with sodium sulfate, filtered and concentrated to yield a thick oil, 426 g. The crude oil was chromatographed in several lots using a Waters Prep 500 chromatography apparatus. The eluent consisted of a gradient system, 5%-80% EtOAc in heptane at a flow rate of 240 mL/min over 38 minutes. The two diastereomers were separated and isolated to yield 119.04 g for the top spot and 111.3 g for the bottom spot. Conformation of both desired diastereomers was achieved via NMR (DMSO_d₆).

Preparation PP47

Resolution of tetrahydroisoquinolinecarboxylic acid ethyl ester to prepare L-tartaric acid salt:



Preparation of free-base: A racemic mixture of tetrahydroisoquinolinecarboxylic acid (7.43 g) in EtOAc (60 mL) was treated with saturated NaHCO₃ solution (60 mL) and saturated Na₂CO₃ solution (10 mL). The mixture was agitated and the layers were separated. The organic phase was dried

WO 02/059095

PCT/US02/00518

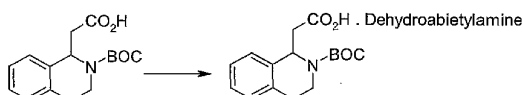
-256-

(Na_2SO_4) and concentrated to give the corresponding free-base as an oil (4.85 g)

Resolution: A mixture of the above free base (467 mg, 2.0 mmol), and L-tartaric acid (300 mg, 2.0 mmol) in acetone (4 mL) was stirred at RT overnight. The title L-tartaric acid salt was collected by filtration, washed with acetone (about 2 mL) and dried to a white powder (367 mg). 100% ee by chiral CE.

Preparation PP48

Resolution of N-BOC tetrahydroisoquinolinecarboxylic acid



2-{2-[(tert-butyl)oxycarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl}acetic acid dehydroabietylamine salt: Racemic 2-{2-[(tert-butyl)oxycarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl}acetic acid (30.15 g, 103.5 mmol) was dissolved in *i*-PA (300 mL). Dehydroabietylamine (22.11 g, 52.7 mmol of a 68 weight % mixture) was added to the solution, which was then agitated on a multi-arm shaker for 63 h. The resultant thick paste was filtered and rinsed with *i*-PA (50 mL, 25 mL). Dried in a 50 °C vacuum oven to obtain a white solid (27.73 g, 52 % ee by chiral CE analysis). The product was reslurried in *i*-PA (266 mL) and agitated on a multi-arm shaker for 23.5 h. Filtered the thick slurry and rinsed with cold *i*-PA (50 mL, 30 mL). Dried the cake in a 50 °C vacuum oven and obtained the product as a white solid (23.63 g, 40 % yield, 94 % ee by chiral CE analysis).

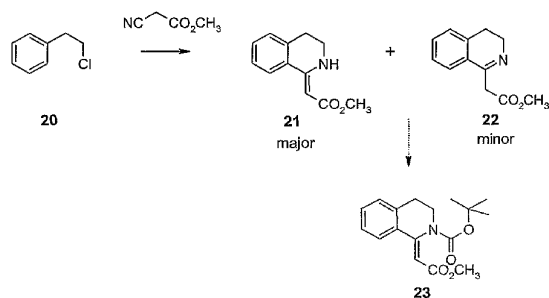
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-257-

Scheme P6

Asymmetric Hydrogenation:

Preparation PP49

Enamine 21 (Scheme P6) was prepared as a substrate for asymmetric hydrogenation screening studies. It is formed as an approx. 10:1 mixture with imine 22. The enamine (21) may be NH-protected i.e. by a Boc protecting group. The resulting compound 23 may be subjected to asymmetric hydrogenation to afford the acetic acid or methylacetate substituted isoquinoline, which may be processed into a compound of formula I as demonstrated previously.

Preparation PP50

Compound 21 (Scheme P6)

Prepared as published W Sobotka et al, *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 3667

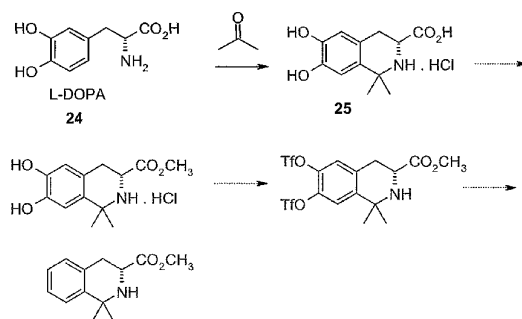
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-258-

Scheme P7

Synthesis of Gem-dimethyl TIC:

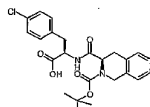
Preparation PP51

The chiral synthesis of gem-dimethyl TIC using L-Dopa as the starting material instead of tyrosine was successfully demonstrated up to the Pictet-Spengler reaction with L-DOPA and acetone. The product is a mixture of starting material 24 and product 25 (major component). The product was isolated by using common isolation procedures. An alternative isolation method is to react the mixture (24 and 25) with BOC anhydride wherein the less hindered N-H in 24 leads to preferential BOC protection of 24, allowing for ready separation of 25. Chemistry for the rest of the sequence i.e. deoxygenation reaction, has been demonstrated herein.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-259-

Preparation of Novel "B-C" Domain PiecesPreparation BCl**3-[2-(4-Chloro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester**

A. To a 0°C solution of 4-Chloro-D-Phe methyl ester (23.8 g, 111.0 mmol), Boc protected D-Tic (30.8 g, 111.0 mmol) and 4-DMAP (75 mg, 0.61 mmol) in 200 mL of DCM was added EDC (30.8 g, 111.0 mmol) and the mixture stirred for 20 minutes. The ice bath was removed and the mixture stirred at room temperature for 4 h. After washing with water (4 x 200 mL), the combined aqueous portions were back extracted with DCM (2 x 200 mL). The combined organic portions were washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated to dryness. The desired product was purified by flash chromatography (SiO₂, eluting with 35% EtOAc in Hexanes) affording 43.0 g (83%) of the ester. EIS MS 473 [M+1].

B. To the above formed ester (43.0 g, 91.0 mmol), in MeOH (170 mL) at 0°C, was added 1N NaOH (227.0 mL, 227.0 mmol), dropwise. After 20 minutes the ice bath was removed and the mixture stirred at room temperature for 3 h. The mixture was concentrated to dryness, and the resulting residue suspended in 200 mL of water. The aqueous layer was made acidic (pH 1) with 5 N hydrochloric acid and extracted with EtOAc (4 x 200 mL). The combined organics were dried

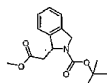
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-260-

(MgSO₄), filtered, and concentrated to dryness, affording 39.0 g (93%) of the title compound. EIS-MS 459 [M+1].

Preparation C1



1-Methoxycarbonylmethyl-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

A. (2-Bromo-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester:

To 2-bromobenzylamine hydrochloride (125.0 g, 561.8 mmol), in THF/water (1:1, 300 mL), was added potassium carbonate (170.7 g, 1236.0 mmol) and di-tert-butyl dicarbonate (134.9 g, 618.0 mmol), in four portions over 20 minutes. The mixture was stirred at room temperature for 16 h and diluted with 300 mL of EtOAc and 300 mL of water. The organic portion was separated and the aqueous portion was extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The combined EtOAc portions were washed with 250 mL of 10% aqueous sodium bisulfate, dried (MgSO₄), and concentrated to dryness to afford 161.0 g of the title compound.

B. 3-[2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester:

To the product from part A (161.0 g, 561.8 mmol), in DMF (800 mL), was added methyl acrylate (58.0 g, 674.2 mmol), TEA (170.5 g, 1685.4 mmol), and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (7.9 g, 11.2 mmol) and the mixture was heated at 80°C for 32 h. The mixture was cooled, diluted with 1000 mL of EtOAc and washed

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-261-

with 10% aqueous sodium bisulfate. The aqueous portion was extracted three times with EtOAc and the combined organics were dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness. The residue was dissolved in a small amount of DCM and filtered through 7 in. of silica gel in a 2 L sintered glass funnel eluting with 25% EtOAc/hexanes. The eluent was concentrated to dryness and recrystallized from EtOAc/hexanes to afford 116.9 g (71%) of the title compound.

C. To a 0°C solution of the material from Part B (116.9 g, 401.2 mmol) in 800 mL of DCM was added 200 mL of TFA dropwise over 15 min. After removing the cooling bath, the mixture was stirred for 2.5 h and concentrated to dryness. The residue was dissolved in 500 mL of DCM and saturated aqueous sodium bicarbonate was slowly added until the mixture was slightly basic. The organic portion was separated and the aqueous portion was extracted two times with DCM. The combined organic portions were dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness. The residue was dissolved in 800 mL of DCM and to the mixture was added DIPEA (57.0 g, 441.4 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (96.3 g, 441.4 mmol) in five portions over 45 minutes and the mixture stirred at room temperature for 16 h. The mixture was washed with 10% aqueous sodium bisulfate, the organic portion was separated and the aqueous portion extracted two times with DCM. The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was dissolved in a small amount of DCM and filtered through 7 in. of silica gel in a 2 L sintered glass funnel eluting with 25% EtOAc/hexanes. The eluent was concentrated to dryness and the enantiomers separated by chiral chromatography (Chiralcel OD). The first eluting isomer was labeled isomer

WO 02/059095

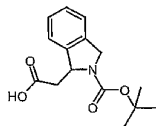
PCT/US02/00518

-262-

#1 and the second eluting isomer #2; affording 52.6 g (45%) of the title compound (isomer 2).

EIS-MS 292 [M+1].

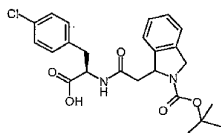
Preparation C2



1-Carboxymethyl-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

To the product from Preparation C1 (52.6 g, 180.5 mmol), in MeOH (500 mL), was added 1 N NaOH (199 mL, 199.0 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 48 h and then concentrated to dryness. The resulting residue was dissolved in water (300 mL) and extracted with diethyl ether (2x). The aqueous portion was acidified to pH 2 with 10% aqueous sodium bisulfate and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated to dryness. Yield: 49.8 g, 99%. EIS-MS 276 [M-1].

Preparation BC2



WO 02/059095

PCT/US02/00518

-263-

1-([1-Carboxy-2-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methyl)-
1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

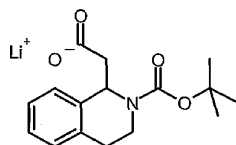
A. To a suspension of 4-Cl-D-Phe methyl ester hydrochloride (40.4 g, 161.5 mmol), in DCM (250 mL), was added saturated aqueous sodium bicarbonate (250 mL) and the mixture stirred at room temperature for 1 h. The organic portion was separated and the aqueous portion was extracted with DCM (2x). The combined organic portions were dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness. To the free amine, in DCM (400 mL) at 0°C, was added example C2 (isomer 2, 44.8 g, 161.5 mmol), EDC (31.0 g, 161.5 mmol) and 4-DMAP (2.0 g, 16.1 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 minutes whereupon the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred for another 5 h at room temperature. The mixture was then washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (200 mL), 10% aqueous sodium bisulfate (200 mL), dried (Na_2SO_4), and the organic phase was concentrated to dryness to afford 76.4 g (100%) of the ester. EIS-MS 471 [M-1].

B. To the ester from Part A (76.4 g, 161.5 mmol), in MeOH (760 mL), was added 1 N NaOH (242.0 mL, 242.0 mmol) and the mixture heated at 50°C for 4 h. then stirred for another 16 h at room temperature. After concentrating to dryness, the resulting residue was taken up in 500 mL of water and washed with diethyl ether (2x). The aqueous portion was acidified to pH 2 with 10% aqueous sodium bisulfate and extracted with EtOAc (4 x 200 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and concentrated to dryness. The resulting solid was suspended in hexanes, filtered, and dried to afford 67.7 g (91%) of the title compound. EIS-MS 457 [M-1].

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-264-

Preparation C3

1-Carboxymethyl-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester, lithium salt

A. (1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetic acid methyl ester

To Boc-tetrahydroisoquinoline-1-acetic acid (100.4 g, 520.0 mmol), in MeOH (200 mL), was added 400mL of 2.3 M HCl in methanol. The mixture was stirred overnight and then concentrated to dryness. The resulting residue was dissolved in EtOAc, washed with saturated sodium bicarbonate, brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated to dryness; affording 109.5g (100%) of the ester.

EIS-MS 206 [M+1].

B. 1-Methoxycarbonylmethyl-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

To a 0°C solution of material from part A (50.5g, 240.0 mmol), in THF (250 mL), was added di-tert-butyl dicarbonate (59.3 g, 270.0 mmol), in THF (50 mL), dropwise. After stirring 45 minutes, the mixture was concentrated to dryness. The resulting residue was dissolved in EtOAc, washed with saturated sodium bicarbonate, brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated to dryness. Chiral chromatography (Chiracel OD) of the residue afforded both

WO 02/059095

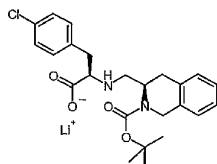
PCT/US02/00518

-265-

enantiomers, with the first eluting isomer labeled isomer 1 and the second isomer 2. EIS-MS 306 [M+1].

C. To a solution of material from part B (10.2g, 33.4 mmol), in dioxane (220 mL), was added a solution of lithium hydroxide monohydrate (1.67 g, 39.8 mmol), in water (110 mL), portionwise so as to maintain a temperature below 30°C. The mixture was stirred for 16 h and then concentrated to dryness; affording 11.2g of the lithium salt. EIS-MS 292 [M+1].

Preparation BC3



Lithium 2-[(2-tert-butoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ylmethyl)-amino]-3-(4-chloro-phenyl)-propionate

A. 3-(Methoxy-methyl-carbamoyl)-3,4-dihydro-1H isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester
To Boc-D-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline carboxylic acid (14.9 g, 53.7mmol), in THF (500 mL), was added *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (5.24 g, 53.7mmol), EDC (11.3g, 59.1mmol), HOBT (7.98g, 59.1mmol) and DIPEA (9.83ml, 56.4mmol). The mixture was stirred for 16 h, at room temperature and under nitrogen and then concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in EtOAc, washed with 1M HCl, saturated sodium bicarbonate, brine, and

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-266-

dried (Na_2SO_4). After concentrating to dryness, the resulting residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , eluting with 1:1 EtOAc/hexane) to give 12.3g (71%) of the ester. EIS-MS 321 [M+1].

B. 3-Formyl-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester:

To a 0°C solution of material from part A (1.28 g, 4.00mmol) in THF (30 mL), was slowly added 1.0 M LAH (in THF, 5.1ml, 5.1 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C for another 15 minutes. To the mixture was slowly added 20 mL of 5% aqueous potassium hydrogensulfate and the mixture extracted with Et_2O (2x). The combined organic portions were washed with 1M hydrochloric acid, saturated sodium bicarbonate, brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated to dryness; affording 0.78 g (75%) of the title compound. EIS-MS 262 [M+1].

C. 3-{[2-(4-Chloro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylamino]-methyl}-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester:

To a 0°C solution of 4-Cl-D-Phe methyl ester (6.27 g, 25.1 mmol) and sodium acetate (8.23g, 100.0mmol), in 850ml dry MeOH, was added material from part B (9.8g, 37.6mmol), in 50ml MeOH. The mixture was stirred for 15 minutes and then sodium cyanoborohydride (2.37g, 37.6mmol) added. The cooling bath was removed and the reaction stirred for 16 h at room temperature. The mixture was concentrated to dryness and the resulting residue taken up in water and 1ml of 1M HCl. The mixture was extracted with EtOAc and the organics washed with saturated sodium bicarbonate, brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , eluting

WO 02/059095

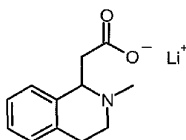
PCT/US02/00518

-267-

with 2:1 hexane/EtOAc) affording 8.62g (75%) of the title compound. EIS-MS 459 [M+1].

D. To a 12°C solution of material from part C (1.11g, 2.42mmol), in dioxane (15ml), was added a solution of lithium hydroxide (0.10 g, 2.42mmol), in water (7.5 mL). The mixture was stirred for 16 h and then concentrated to dryness; affording 1.08g (100%) of the title compound. EIS-MS 445 [M+1].

Preparation C4



A. (1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetic acid methyl ester:

To the product from Preparation C3, part B (9.98g, 32.7 mmol) was added 500 mL of cold 4M HCl in dioxane. After one hour, the mixture was concentrated to dryness. The resulting residue was dissolved in EtOAc, the organics washed with saturated sodium bicarbonate, brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated to dryness; affording 6.9g (100%) of the amine. EIS-MS 206 [M+1].

(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetic acid methyl ester:

B. To the product from part A (6.71g, 32.0mmol), in dichloroethane (175 mL), was added 37% aqueous formaldehyde (22.6mL, 300mmol). After 10 minutes, sodium

WO 02/059095

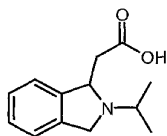
PCT/US02/00518

-268-

triacetoxyborohydride (31.2g, 147.0mmol) was added in 2-3 g portions, with cooling maintain so as to maintain ambient temperature. Upon completion of addition, the mixture was stirred for 16 h at room temperature. DCM and water was then added and the mixture adjusted to pH 9-10 with 5N NaOH. The organic layer was separated, washed with brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , eluting with DCM/2N ammonia in methanol, 95:5); affording 6.9 g (96%) of the title compound. EIS-MS 220 [M+1].

C. To part B (4.45g, 18.9 mmol), in dioxane (120 mL), was added lithium hydroxide monohydrate (1.02g, 22.7 mmol), in water (65 mL) portion-wise; thereby keeping the temperature below 30°C. After 16 h the mixture was concentrated to dryness; affording 8.12g of the title compound. EIS-MS 206 [M+1].

Preparation C5



A. (2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid methyl ester:

To the product from Preparation C1 (11.75 g., 40.41 mmol), in DCM (50 mL), was added TFA (50 mL) dropwise. After 2 hr, the solution was concentrated to dryness and the resulting residue partitioned with saturated aqueous sodium bicarbonate (200 mL) and EtOAc (300 mL). The organic portion was separated and the aqueous layer was extracted with DCM (4 x 500 mL). The combined DCM extracts were combined, dried

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-269-

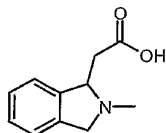
(Na_2SO_4), and concentrated to dryness to afford 3.97 g (51%) of the title compound.

B. (2-Isopropyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetic acid methyl ester:

To the product from part A (0.50 g, 2.61 mmol), in dichloroethane (46 mL), was added acetone (1.76 mL, 24.01 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (2.48 g, 11.74 mmol). After 6 h, the mixture was diluted with 1.0N NaOH (100 mL), the organic portion was separated and the aqueous layer extracted with DCM (3 x 100 mL). The combined DCM extracts were combined, dried (MgSO_4), and concentrated to dryness to afford 0.60 g (99%) of the title compound. EIS-MS 235 [M+1].

C. To the product from part B (0.53 g, 2.30 mmol), in MeOH (5.1 mL), was added 1.0N NaOH (2.53 mL, 2.53 mmol). After two days, the solution was concentrated to dryness. The resulting residue was diluted with 1.0N HCl and water then loaded onto a strong cation exchange resin. The resin was washed with water, THF / water (1:1), water, and the product eluted from the resin with pyridine/water (1:9). The eluent was concentrated to dryness to afford 0.43 g (85%) of the title compound. EIS-MS 220 [M+1].

Preparation C6



WO 02/059095

PCT/US02/00518

-270-

(2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid

A. (2-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid
methyl ester :

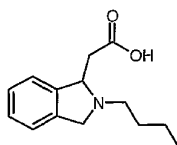
To the Boc carbamate removed, as described in Step A of Preparation C5, product from Preparation C1 (0.50 g, 2.61 mmol), in dichloroethane (46 mL), was added 37% aqueous formaldehyde solution (1.80 mL, 24.01 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (2.48 g., 11.74 mmol). After 3 days, the mixture was diluted with 1.0N NaOH (100 mL). The organic portion was separated and the aqueous layer extracted with DCM (3 x 100 mL). The combined DCM extracts were dried (Na₂SO₄) and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography (SiO₂, eluting with 100% EtOAc); affording 0.43 g (79%) of the alkylated isoindole. EIS-MS 206 [M+1].

B. To the product from part A (0.34 g., 1.66 mmol), in MeOH (3.7 mL), was added 1.0N NaOH (1.82 mL, 1.82 mmol). After 2 days, the solution was concentrated to dryness. The resulting residue was diluted with 1.0N HCl and water then loaded onto a strong cation exchange resin. The resin was washed with water, THF / water (1:1), water, and the product eluted from the resin with pyridine/water (1:9). The eluent was concentrated to dryness to afford 0.31 g (98%) of the title compound. EIS-MS 192 [M+1].

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-271-

Preparation C7**(2-Butyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid****A. (2-Butyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid methyl ester:**

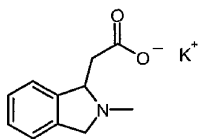
To the Boc carbamate removed, as described in Step A of Preparation C5, product from Preparation C1 (0.50 g, 2.61 mmol), in dichloroethane (46 mL), was added butyraldehyde (2.16 mL, 24.01 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (2.48 g., 11.74 mmol). After 3 days, the mixture was diluted with 1.0N NaOH (100 mL). The organic portion was separated and the aqueous layer extracted with DCM (3 x 75 mL). The combined DCM layers were dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , eluting with 1:3, EtOAc/hexanes); affording 0.51g (77%) of the alkylated isoindole. EIS-MS 249 [M+1].

B. To the product from part A (0.47 g., 1.89 mmol) in MeOH (4.2 mL) was added 1.0N NaOH (2.08 mL, 2.08 mmol). After 2 days, the solution was concentrated to dryness. The residue was diluted with 1.0N HCl and water then loaded onto a strong cation exchange resin. The resin was washed with water, THF/water (1:1), water, and the product eluted from the resin with pyridine/water (1:9). The eluent was concentrated to dryness to afford 0.28 g (64%) of the title compound. EIS-MS 234 [M+1].

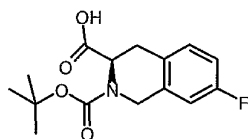
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-272-

Preparation C8**Potassium (2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetate**

To Preparation C6, part A (2.65 gm, 12.9 mmol), in THF (27 mL) was added potassium trimethylsilanolate (1.66 gm, 12.9 mmol) and the reaction stirred for two days. After concentrating to dryness the resulting thick solid was triturated with diethyl ether, filtered, washed with diethyl ether, and dried at room temperature to afford 2.73 g (92%) of the title compound. EIS-MS 192 [M+1].

Preparation C9**7-Fluoro-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2,3-dicarboxylic acid****2-tert-butyl ester:****A. 2-Amino-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid:**

To *N*-Boc-4-Fluoro-D-Phe (2.37g, 8.366 mmol), in MeOH, 3 mL of concentrated sulfuric acid was added. The reaction mixture was heated to reflux overnight then concentrated to dryness to afford the title compound. EIS-MS 198 [M+1].

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-273-

B. 2-Ethoxycarbonylamino-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid:

To a 0°C mixture of material from part A (1.65 g, 8.37 mmol) and pyridine (1.35 mL, 17.4 mmol), in DCM, was slowly added ethyl chloroformate (0.85 mL, 8.87 mmol). After 30 minutes the mixture was partitioned between water and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2X). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated to dryness to afford 2.17g (96%) of the title compound. EIS-MS 270 [M+1].

C. 7-Fluoro-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2,3-dicarboxylic acid 2-ethyl ester:

A mixture of material from part B (2.17g, 8.06 mmol), paraformaldehyde (0.254g, 8.46 mmol), and 10 mL of 3:1 glacial acetic acid/concentrated sulfuric acid was stirred at room temperature for 48 h. The mixture was then partitioned between water and EtOAc. The organic portion was separated and the aqueous layer extracted with EtOAc(3X). The combined EtOAc extracts were dried(MgSO₄), and concentrated to dryness. Flash chromatography of the resulting residue (SiO₂, eluting with 25% EtOAc/Hexane); affording 1.31g (58%) of the title compound. EIS-MS 282 [M+1].

D. 7-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid:

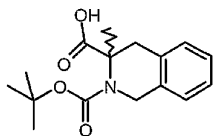
The product from Part C (1.31g, 4.656 mmol), in 20 mL of 5N HCl, was heated at reflux for 24 h. The solution was then concentrated to dryness. The resulting white solid was washed with Et₂O to afford 0.87g (81%) of the title compound. EIS-MS 196 [M+1].

WO 02/059095

PCT/US02/00518

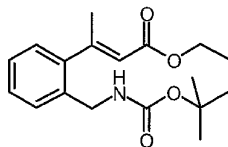
-274-

E. To the product from part D (0.87g, 3.75 mmol), in 20 ml of 1:1 dioxane/water, was added Di-*t*-butyl-dicarbonate (0.90g, 4.13 mmol) and TEA (2.36 mL, 16.90 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 16 h and then diluted with EtOAc. The organic portion was separated and the aqueous layer extracted with EtOAc (3X). The combined organic portions were dried (MgSO₄) and concentrated to dryness to give 0.64g (58%) of the title compound. EIS-MS 294 [M+1].

Preparation C10

3-Methyl-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2,3-dicarboxylic acid
2-tert-butyl ester

The compound of Preparation C10 was prepared from α -methyl-D,L-Phe by following the substantially similar procedure described in Preparation C9; yielding 1.7 g, of the title compound. EIS-MS 292 [M+1].

Preparation C11

WO 02/059095

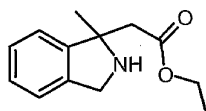
PCT/US02/00518

-275-

3-[2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-but-2-enoic
acid ethyl ester

N-Boc-2-bromobenzylamine (7.15 g, 25 mmol) was dissolved into tributylamine (12 mL) and degassed under vacuum. Palladium acetate (224 mg, 1 mmol) and tri-*o*-tolylphosphine (608 mg, 2 mmol) was then added and the mixture degassed under vacuum. Trans-ethylcrotonate (6.25 mL, 50 mmol) was then added and the mixture was degassed with nitrogen. The tube was sealed and the mixture was heated to 110°C for 48 h. The solution was cooled to room temperature, diluted with diethyl ether (200 mL) and filtered through celite. The solution was washed with 1N HCl (2 x 50 mL) and brine (50 mL) dried over magnesium sulfate and concentrated to dryness. Flash chromatography (9:1 hexanes/ ethyl acetate) gave the title compound as a yellow oil (1.6 g, 20%). ¹H NMR 7.22-7.37 (m, 3H), 7.08 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.29-4.31 (m, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Preparation C12



(1-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid ethyl
ester

To Preparation C11 (1.6 g, 5 mmol), in CH₂Cl₂, was added TFA (10 mL). The mixture was stirred for 1 h at room temperature and concentrated to a yellow oil. TEA (5 mL)

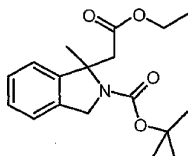
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-276-

was added and the solution was stirred for 15 minutes and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography (SiO₂, eluting with 5% 2N NH₃ in MeOH/EtOAc) gave the title compound as a clear oil (1.0 g, 92%).

Preparation C13



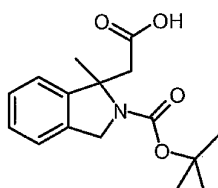
1-Ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

(1-Methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid ethyl ester (1.0 g, 4.6 mmol) and di-tert-butyl dicarbonate (1.1 g, 5.06 mmol) were dissolved into DCM (10 mL) under nitrogen atmosphere. The solution was cooled to 0 °C followed by dropwise addition of TEA (0.71 mL, 5.06 mmol). The solution was warmed to room temperature and stirred 72 h. DCM (50 mL) was added and the solution washed with saturated sodium bicarbonate (5 mL), H₂O (5 mL) and brine (5 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated to a clear oil. Purification by flash chromatography (SiO₂) gave the title compound as a clear oil (1.18 g, 81%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.10-7.30 (m, 4H), 4.65-4.70 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 0.5H), 2.65-2.80 (m, 1.5H), 1.75 (s, 1.6H), 1.68 (s, 1.4H), 1.55 (s, 5H), 1.48 (s, 4H).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-277-

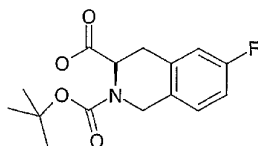
Preparation C14**1-Carboxymethyl-1-methyl-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester**

Compound of Preparation C13 (1.14 g, 3.56 mmol) was dissolved into ethanol (10 mL) and H₂O (2 mL) and cooled to 0°C. Lithium hydroxide (470 mg, 11.1 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24 h. Lithium hydroxide (340 mg, 8 mmol) was added and the solution was stirred for about 24 h. A 1 N solution of NaOH (5 mL) was added and the solution was washed with hexanes (10 mL). The aqueous solution was acidified with 1N HCl to pH 1. The solution was extracted with EtOAc (3 x 20 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated to a white solid. The residue was recrystallized from hexanes to give the title compound (850 mg, 82%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.10-7.30 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 3.65-3.80 (m, 0.6H), 3.30-3.40 (m, 0.4H), 2.70-2.80 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 3H), 1.45-1.60 (m, 9H).

WO 02/059095

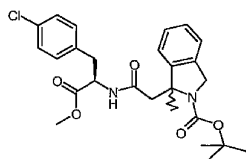
PCT/US02/00518

-278-

Preparation of C15**6-Fluoro-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2,3-dicarboxylic acid
2-tert-butyl ester**

Compound C15 was prepared *N*-Boc-3-Fluoro-D-Phe by following the same procedure as described in the Preparation of C9.

EIS-MS 294 [M+1].

Preparation BC4

To 4-Chloro-D-Phenylalanine methyl ester hydrochloride (0.432 g, 1.73 mmol) was added Compound of preparation C13 (0.504 g, 1.73 mmol), EDC (0.330 g, 1.73 mmol) and HOBT (0.233 g, 1.73 mmol). This was followed by addition of dichloromethane (5 mL) and DIPEA (0.452 mL). The solution was stirred for 3 h then diluted with EtOAc (50 mL). The organics were washed with saturated NaHCO₃ (50 mL), water (50 mL), and concentrated to dryness. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, eluting with

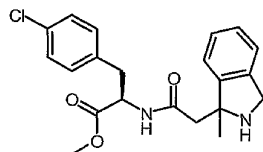
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-279-

Hexane/EtOAc, 80:20) yielding 0.724 g, 86% of the title compound as a white solid. EIS-MS 487.2 [M+1].

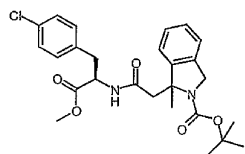
Preparation BC5



3-(4-Chloro-phenyl)-2-[2-(1-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetylaminol]-propionic acid methyl ester

To compound of Preparation BC4 in DCM (3 mL), was added TFA (3 mL) and the mixture was allowed to stand for 2h. After concentrating to dryness, the diastereomers were separated by reverse phase HPLC [Waters Symmetry C18 column, eluting with H₂O(0.05% HCl)/CH₃CN, 90:10 to 60:40, following a straight line gradient]. The first eluting isomer was labeled isomer 1 and the second isomer 2. EIS-MS 387.1 [M+1] for both isomers.

Preparation BC6



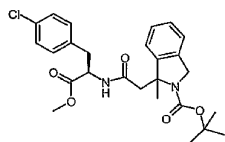
1-{[2-(4-Chloro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl]-methyl}-1-methyl-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester, isomer 1

WO 02/059095

PCT/US02/00518

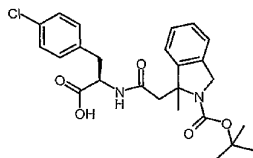
-280-

To the compound of Preparation BC5 (isomer 1, 0.321 g, 0.831 mmol), in THF/H₂O 1:1, 4 mL) was added K₂CO₃ (0.253 g, 1.83 mmol) and BOC₂O. The mixture stirred for 12 h and then the crude mixture was diluted with EtOAc (25 mL), the organics washed with H₂O and concentrated to dryness; yielding the title compound (0.33 g, 81%). EIS-MS 487.1 [M+1].

Preparation BC7

1-([2-(4-Chloro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl]-methyl)-1-methyl-1,3-dihydro-isindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester, isomer 2

The compound of Preparation BC7 was prepared from the compound of Preparation BC5 (isomer 2) by following the substantially similar procedure described in Preparation BC6.

Preparation BC8

WO 02/059095

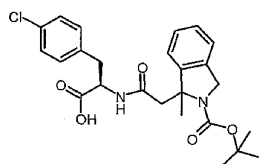
PCT/US02/00518

-281-

1-([1-Carboxy-2-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methyl)-1-methyl-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester, isomer 1

To the product from Preparation BC6 (isomer 1, 0.330 g, 0.679 mmol) in H₂O/THF 1:1 (10 mL) was added LiOH (0.050 g, 2.01 mmol). The mixture was stirred for 5 h, then diluted with H₂O (50 mL) and acidified to pH 4 with 25% KHSO₄. The aqueous mixture was extracted with EtOAc (100 mL) and concentrated to dryness; yielding the title compound (0.335 g). EIS-MS 473.2 [M+1].

Preparation BC9



1-([1-Carboxy-2-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methyl)-1-methyl-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester, isomer 2

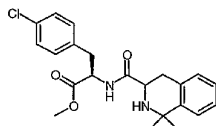
Preparation BC9 was prepared from the compound of Preparation BC7 (isomer 2) by following the substantially similar procedure described in Preparation BC8; yielding 0.26 g, 95% of the title compound. EIS-MS 473.3 [M+1].

Preparation BC10

WO 02/059095

PCT/US02/00518

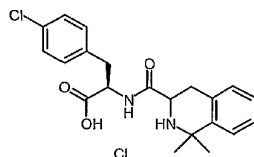
-282-



3-(4-Chloro-phenyl)-2-[(1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carbonyl)-amino]-propionic acid methyl ester

To a solution of 1,1-dimethyl TIC (240 mg, 1.17 mmol), 4-Cl-D-Phe methyl ester (322 mg, 1.28 mmol), HOBT (197 mg, 1.46 mmol), and DIPEA (0.81 mL, 44.68 mmol, 4.0 eq) in CH₂Cl₂/DMF (1:1) was added EDC (280 mg, 1.46 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was then diluted with EtOAc (100 mL), washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated to dryness. Purification and separation of diastereomers by flash chromatography (35 g SiO₂, linear gradient, 40 mL/min 10-50% EtOAc/hexane for 25 minutes and 50% EtOAc/hexane for 7 minutes) afforded title compound.

Preparation BC11



3-(4-Chloro-phenyl)-2-[(1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carbonyl)-amino]-propionic acid

To Preparation BC10 (5.95 g, 14.88 mmol), in a 1:1 mixture of THF/H₂O (50 mL), was added lithium hydroxide hydrate (0.75 g, 17.87 mmol). The reaction was stirred at room

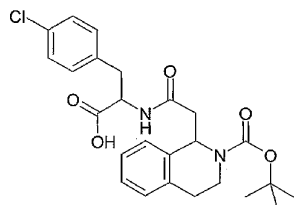
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-283-

temperature for 18 h. The mixture was then concentrated to dryness. The resulting residue was dissolved in water (50 mL), made acidic with 1N HCl (25 mL) and washed with Et₂O (100 mL). The aqueous layer was evaporated to dryness, yielding 6.18 g (98%) of the title compound. EIS-MS 387 [M+1].

Preparation BC12



1-([1-Carboxy-2-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester, isomer 1

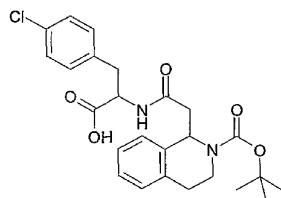
A. To a solution of D-4-chlorophenylalanine methyl ester hydrochloride (883 mg, 3.53 mmol), Preparation C3 (isomer 1) (1.0 g, 3.36 mmol), HOBT (568 mg, 4.2 mmol), and DIPEA (2.92 mL, 16.8 mmol) in CH₂Cl₂ (35 mL) was added EDC (805 mg, 4.2 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was poured into a mixture CH₂Cl₂-water (1:1) and the organic phase washed with water (2x), dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated to dryness. Final purification by flash chromatography EtOAc-hexane (3:7) afforded 1.38 g of desired compound as a white solid. MS m/z 485.2 (M⁺-1)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-284-

B. To a solution of the above-formed ester (1.38 g, 2.83 mmol) in THF (15 mL), a 1M aqueous solution of LiOH·H₂O (14.15 mL, 14.15 mmol) was added and mixture stirred at room temperature for 1h. Reaction was cooled to 0°C and pH was adjusted to ≈1 upon addition of 1M HCl. Aqueous layer was extracted with EtOAc, dried (Na₂SO₄), and evaporated to afford 1.32 g of the title compound as a white solid. MS m/z 471.2 (M⁺-1)

Preparation BC13

1-([1-Carboxy-2-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester, isomer 2

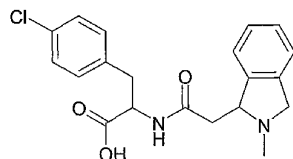
The compound of Preparation BC13 was prepared from Preparation C3 (isomer 2) by following a procedure substantially similar to that described in Preparation BC12. MS m/z 471.2 (M⁺-1)

Preparation BC14

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-285-



3-(4-Chloro-phenyl)-2-[2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetylaminol]-propionic acid

A. To a solution of D-4-chlorophenylalanine methyl ester hydrochloride (1.37 g, 5.49 mmol), Preparation C6 (1.2 g, 5.23 mmol), HOBt (883 mg, 6.54 mmol), and DIPEA (4.55 mL, 26.2 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL) was added EDC (1.25 g, 6.54 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was poured into a mixture CH_2Cl_2 -water (1:1) and the organic phase washed with water (2x), dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to dryness. Final purification by flash chromatography (EtOAc, then EtOAc/MeOH/AcOH 95:5:5) afforded 1.71 g of desired compound as a solid. MS m/z 387.1 ($M^+ + 1$)

B. To a solution of the above-formed ester (1.71 g, 4.4 mmol) in THF (40 mL), a 1M aqueous solution of $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (22.1 mL, 22.1 mmol) was added and mixture stirred at room temperature for 1h. Reaction was cooled to 0°C and pH was adjusted to ≈ 1 upon addition of 1M HCl. Aqueous layer was extracted with EtOAc, dried (Na_2SO_4), and evaporated to afford 1.6 g of the title compound as a solid. MS m/z 373.2 ($M^+ + 1$)

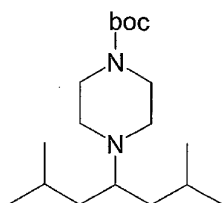
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-286-

Preparation of Compound 3000

Procedure AAA

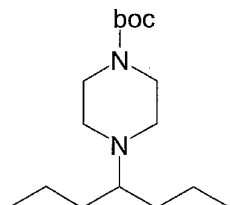


Compound 3000

To a solution of Compound 3025 (4.00 g, 14.23 mmol) in THF (100 mL) was added iso-butyl magnesium bromide 2 M in Et₂O (21.34 mL, 42.69 mmol) and stirred for 12 h. The mixture was then poured into water (200 mL) and extracted with EtOAc (200 mL). The organics were separated and concentrated to dryness. The title compound was collected cleanly with out purification. Yield: 3.71 g, 84%, ES MS (M+1) 313.3

Preparation of Compound 3001

Procedure BBB



WO 02/059095

PCT/US02/00518

-287-

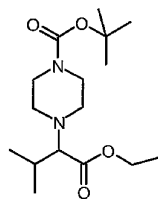
Compound 3001

To a solution of 4-heptanal (5.00 g, 43.86 mmol) and Boc-piperazine (8.16 g, 43.86 mmol) in MeOH (35 mL) was added acetic acid (2.63 g, 43.86 mmol) followed by NaCNBH₃ (2.76 g, 43.86 mmol). The mixture was stirred for 12 h and concentrated to a thick oil. The crude material was diluted with water (300 mL) and extracted with EtOAc (200 mL). The organics were separated and concentrated to dryness. The crude product was purified by column chromatography (silica gel 60 mesh) eluting with Hexane/EtOAc (80/20). Yield 5.1 g, 41%, ES MS (m+1) 285.3

Procedures for preparing certain A-domain pieces are described below.

Preparation of Compound 3002

Procedure CCC



Compound 3002

To α -bromo ethyl valerate (22.66g, 108.37 mmol), was added N-Boc-Piperazine (20.15g, 108.37), Et₃N (15.2 mL, 108.37 mmol), THF (100 mL), and the mixture heated at reflux for 16h. After cooling to room temperature, the mixture was

WO 02/059095

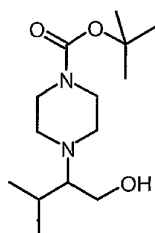
PCT/US02/00518

-288-

diluted with EtOAc (5 fold) and the organics washed with saturated NaHCO_3 , H_2O , and concentrated to dryness. The crude material was taken up in TFA (25 mL), stirred for 30 minutes and then concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in H_2O , washed with EtOAc, and then the aqueous layer made basic with 5N NaOH and the desired amine extracted into EtOAc. The organics were concentrated to dryness and the resulting residue taken up in THF/ H_2O (1:1, 50mL) and Boc_2O (7.25g, 33.2 mmol), and K_2CO_3 (4.59g, 33.2 mmol) added and the mixture stirred for 2h. After diluting with EtOAc (10 fold), the organics were washed with H_2O and concentrated to dryness. The desired product was purified by flash chromatography (SiO_2 , eluting with 10%EtOAc in Hexanes). Yield: 25.4g, 75%. Ion spray MS: 315.3 [M+H].

Preparation of Compound 3003

Procedure DDD



Compound 3003

To compound 3002 (2.26g, 7.18 mmol), in THF (25mL), at 0°C , was added LAH (0.571g, 15.0 mmol) portionwise. Upon completion of addition the mixture was stirred for 1h and

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-289-

then quenched, sequentially with 0.57mL H₂O, 0.57mL 15% NaOH, and 1.7mL H₂O. The resulting aluminum salts were stirred at room temperature for 1h and then removed by filtration. The filtrate was concentrated to dryness. Yield: 1.65g, 85%. Ion spray MS: 273.1 [M+H].

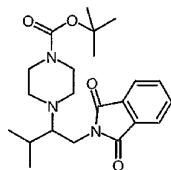
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-290-

Preparation of Compound 3004

Procedure EEE



Compound 3004

To compound 3003 (1.63g, 5.98 mmol), in THF (10mL), at 0°C, was added PPh₃ (1.72g, 6.58 mmol), phthalimide (1.15g, 6.58 mmol), and the mixture stirred for 10 minutes and then diethyl azodicarboxylate (1.04mL, 6.58 mmol) added. Stirring was continued for 1h and then the mixture was diluted 10 fold with EtOAc and the organics washed with H₂O, brine, and concentrated to dryness. The desired product was purified by flash chromatography (SiO₂, eluting with 20% EtOAc in Hexanes). Yield: 2.16g, 90%. Ion spray MS: 402.2 [M+H].

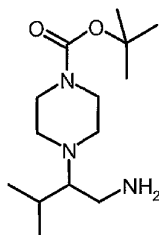
Preparation of Compound 3005

Procedure FFF

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-291-



Compound 3005

To compound 3004 (2.15g, 5.35 mmol), in EtOH (20mL), was added hydrazine (1.7mL, 53.5 mmol) and the mixture heated at 60°C for 30 minutes. After cooling to room temperature, the suspension was concentrated to dryness and the resulting residue partitioned between EtOAc and 1N NaOH. The organics were concentrated to dryness. Yield: 1.36g, 94%. Ion spray MS: 272.2 [M+H].

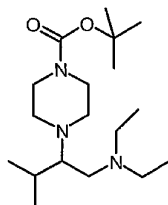
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-292-

Preparation of Compound 3006

Procedure GGG



Compound 3006

To compound 3005, in DMF (15mL), was added K_2CO_3 (3.43g, 24.85 mmol), and bromoethane (0.93mL, 12.43 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 48h and then diluted 10 fold with EtOAc. The organics were washed with H_2O and concentrated to dryness. The desired product was purified by flash chromatography (SiO_2 , eluting with 90:5:5, EtOAc- Et_3N -MeOH). Yield: 1.23g, 76%. Ion spray MS: 328.2 [M+H].

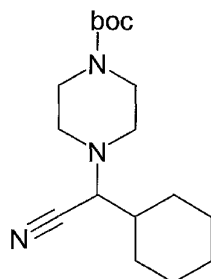
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-293-

Preparation of Compound 3007

Procedure HHH



Compound 3007

To a solution of KCN (1.61 g, 24.8 mmol) in H₂O (15 mL) N-Boc-piperazine (4.6 g, 24.6 mmol) was added and the mixture cooled to 0 °C. Then 1M aqueous HCl (23.9 mL, 23.9 mmol) was added followed by cyclohexanecarboxaldehyde (2.0 mL, 16.5 mmol) and the mixture stirred for 20 h. It was poured over Et₂O and the aqueous phase extracted with Et₂O, dried (MgSO₄), and evaporated. The crude was purified by flash chromatography (hexane-EtOAc 4:1→3:1) to afford 4.2 g of 3007.

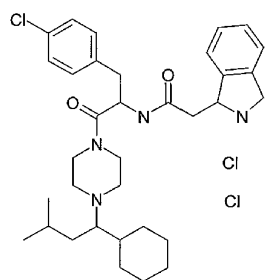
Preparation of Compound 3200

Procedure III

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-294-



Compound 3200

N-{1-(4-Chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-3-methyl-butyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt.

A solution of 3102 as the dihydrochloride salt (332 mg, 1.21 mmol), BC2 (638 mg, 1.39 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (206 mg, 1.51 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (574 mg, 1.51 mmol), and diisopropylethylamine (2.1 mL, 12.1 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) and DMF (2.5 mL) was stirred at 23 °C for 16 h, diluted with CH_2Cl_2 and washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated. Purification by flash chromatography (hexane-EtOAc 4:1) gave rise to the coupled product. The Boc

group was removed by stirring at room temperature in methylene chloride/TFA (1:1, 20 mL) for 2 hours. The solvent was evaporated and the residue purified by a SCX cartridge (MeOH→2M NH₃ in MeOH). The resulting oil was dissolved in 0.1 M HCl in EtOAc and stirred for 10 min. Final evaporation of the solvent afforded the desired product 3200. MS m/z 580 (M⁺+1).

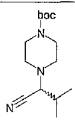
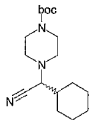
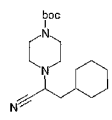
The following compounds were prepared from a mono-protected piperazine and the appropriate ketone or aldehyde using procedures substantially similar to procedures C or HHH were appropriate.

Cmpd.	Structure	Analogous to procedure	MS ES (m+1)
3025		C	282.2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-296-

Cmpd. #	Structure	Analogous to procedure	MS ES (m+1)
3026		C	268.2
3007		HHH	
3028		C	

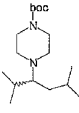
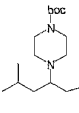
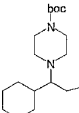
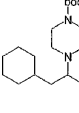
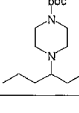
The following compounds were prepared from the appropriate precursor (see table) and procedures substantially similar to AAA, BBB or GGG were applicable.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-297-

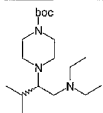
Table XXXI

Cmpd. #	Structure	Analogous to procedure	MS ES (m+1)	Originating from
3050		AAA	299	3026
3051		AAA	313.3	3025
3052		AAA	339	3007
3053		AAA	393	3028
3001		BBB	285.3	

WO 02/059095

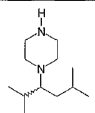
PCT/US02/00518

-298-

Compd. #	Structure	Analogous to procedure (m+1)	MS ES (m+1)	Originating from
3006		GGG	328.2	3005

Compounds 3100 to 3106 were prepared from the substituted Boc-protected piperazines by procedures substantially similar to X.

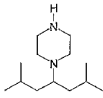
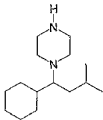
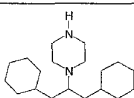
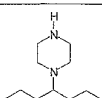
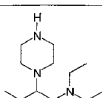
Table XXXII

Compd. #	Structure	Analogous to procedure (m+1)	ES MS (m+1)	Originating from compound
3100		X	199.2	3050

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-299-

Cmpd. #	Structure	Analogous to procedure	ES MS (m+1)	Originating from compound
3101		X	213.3	3051
3102		X	239	3052
3103		X	293	3053
3105		X	185.2	3001
3106		X	228.1	3006

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-300-

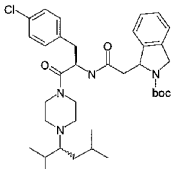
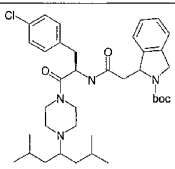
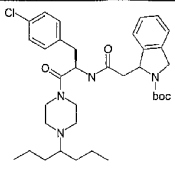
Compounds 3000, 3001, 3105 and 3006 were prepared from the appropriate substituted piperazines using procedures substantially similar to Z.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-301-

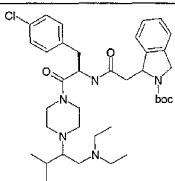
Table XXXIII

Compd. #	Structure	Analogous to procedure	ES MS (m+1)	Originating from	B-C Domain used
3150		Z	639.4	3100	BC2
3151		Z	653.4	3101	BC2
3152		Z	625.3	3105	BC2

WO 02/059095

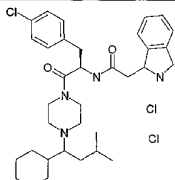
PCT/US02/00518

-302-

Cmpd. #	Structure	Analogous to procedure	ES MS (m+1)	Originating from	B-C Domain used
3153		Z	668.3	3006	BC2

Compounds 3000 and 3202 were prepared from the appropriately substituted piperazines using procedures substantially similar to procedure III.

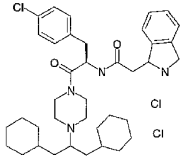
Table XXXIV

Cmpd. #	Structure	Analogous to procedure	ES MS (m+1)	Originating from	B-C Domain used
3200		III	580	3102	BC2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-303-

Compd. #	Structure	Analogous to procedure	ES MS (m+1)	Originating from	B-C Domain used
3202		III	633	3103	BC2

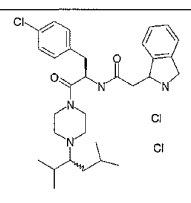
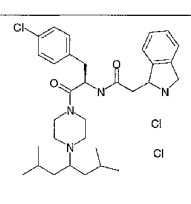
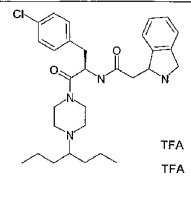
Compounds 3250 to 3253 were prepared from the Boc-protected precursor by procedures substantially similar to procedure AA.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-304-

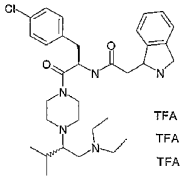
Table XXXV

Compd. #	Structure	Analogous to procedure	ES MS (m+1)	Originating from
3250	 <chem>Clc1ccc(cc1)CCN(C(=O)N(Cc2c[nH]c3ccccc23)C(=O)N4CCN(CC(C)C)CC4)c5c[nH]c6ccccc56</chem>	AA	539.3	3150
3251	 <chem>Clc1ccc(cc1)CCN(C(=O)N(Cc2c[nH]c3ccccc23)C(=O)N4CCN(CC(C)C)CC4)c5c[nH]c6ccccc56</chem>	AA	553.2	3151
3252	 <chem>Clc1ccc(cc1)CCN(C(=O)N(Cc2c[nH]c3ccccc23)C(=O)N4CCN(CC(C)C)CC4)c5c[nH]c6ccccc56</chem>	AA	525.3	3152

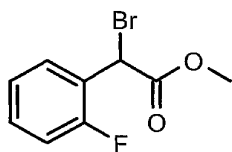
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-305-

Cmpd. #	Structure	Analogous to procedure	ES MS (m+1)	Originating from
3253		AA	568.3	3153

Preparation G1



To 2-fluorophenylacetic ester (5.3 g, 31.5 mmol), in CCl_4 (30 mL), was added N-bromosuccinimide (6.17 g, 34.6 mmol) and a catalytic amount of 2,2'-azobisisobutyronitrile. The mixture was heated at reflux for 12 h and then allowed to cool to room temperature. The resulting precipitate was removed by filtration and the filtrate concentrated to dryness. The desired product was

WO 02/059095

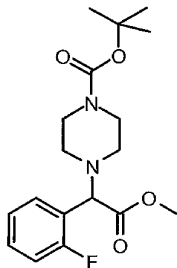
PCT/US02/00518

-306-

purified by flash chromatography (SiO₂, eluting with 10% EtOAc in Hexanes).

Yield: 7.52 g, 97%. EIS-MS 248.1 [M+1].

Preparation G2



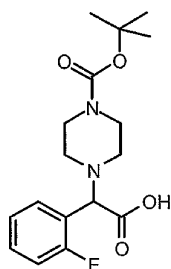
To compound of preparation G1 (7.52 g, 30.4 mmol), in DCM (60 mL), was added TEA (8.5 mL, 60.8 mmol) and N-Boc piperazine (5.67 g, 30.4 mmol) and the mixture stirred at room temperature for 12 h. After concentrating to dryness, the resulting residue was taken up in EtOAc (100 mL), the organics washed with H₂O, brine, and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography (SiO₂, eluting with 10% EtOAc in Hexanes). Yield: 10.2 g, 95%. EIS-MS 353.2 [M+1].

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-307-

Preparation G3



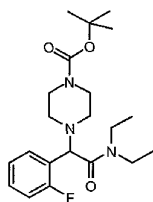
To compound of preparation G2 (1.57 g, 4.45 mmol), in EtOH (20 mL) and H₂O (2 mL), was added NaOH (4.45 g, 113.3 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 6 h and the concentrated to dryness. The resulting acid salt was taken up in H₂O, washed with Et₂O, and the aqueous layer made slightly acidic (pH 4-5) by the cautious addition of 5N HCl. The desired acid was extracted into EtOAc and the organics washed with brine and concentrated to dryness. Yield: 1.2 g, 80%. EIS-MS 339.2 [M+1].

WO 02/059095

PCT/US02/00518

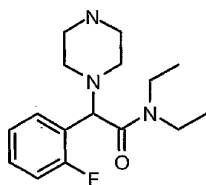
-308-

Preparation G4



To compound of preparation G3 (1.11 g, 3.28 mmol), in DMF (10 mL), was added diethylcyanophosphonate (0.55 mL, 3.6 mmol), diethylamine (0.40 mL, 3.94 mmol), and TEA (0.55 mL, 3.94 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 h and the diluted with EtOAc (100 mL). The organics were washed with saturated NaHCO_3 , H_2O , brine, and concentrated to dryness. Yield: 1.25 g, 97%. EIS-MS 394.3 $[\text{M}+1]$.

Preparation G5



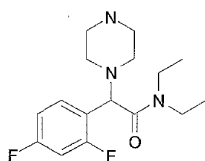
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-309-

To compound of preparation G4 (0.698 g, 1.77 mmol), in CH_2Cl_2 (5 mL), was added TFA (5 mL) and the mixture stirred at room temperature for 45 minutes. After concentrating to dryness, the resulting residue was taken up with 1N NaOH and the desired "free" amine extracted into EtOAc (50 mL). The organic extracts were concentrated to dryness. Yield: 508mg, 98%. EIS-MS 294.2 [M+1].

Preparation G6



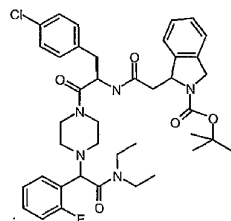
The compound of preparation G6 was prepared from 2,4-difluorophenyl acetic ester by following substantially similar procedures described in preparations 1-5. EIS-MS 312.2 [M+1].

Example G1

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-310-



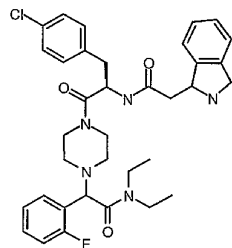
To compound of preparation G5 (0.344 g, 1.17 mmol) in DCM (10 mL), was added was added compound of preparation BC2 (isomer 2, 0.538 g, 1.17 mmol), DIPEA (1 mL, 5.87 mmol), and HATU (0.446 g, 1.17 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight and then concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in EtOAc (50 mL), the organics washed with saturated NaHCO₃, H₂O, brine, and concentrated to dryness. The desired product was purified by flash chromatography (SiO₂, eluting with EtOAc). Yield: 0.654 g, 74%. EIS-MS 734.1 [M+1].

Example G2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

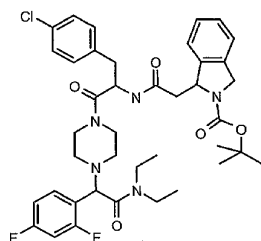
-311-



To compound of Example G1 (0.654 g, 0.891 mmol), in DCM (10 mL), was added TFA (5 mL) and the mixture stirred at room temperature for 45 minutes. After concentrating to dryness, the resulting residue was triturated with Et₂O, the resulting solid collected by filtration and dried. Yield: 0.540 g, 85%. EIS-MS 634.3 [M+1].

-312-

Example G3



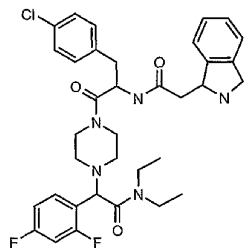
To compound of preparation G6 (0.298 g, 0.958 mmol) in DCM (10 mL), was added was added compound of preparation BC2 (isomer 2, 0.439 g, 0.958 mmol), DIPEA (0.83 mL, 4.79 mmol), and HATU (0.364 g, 0.958 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight and then concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in EtOAc (50 mL), the organics washed with saturated NaHCO_3 , H_2O , brine, and concentrated to dryness. The desired product was purified by flash chromatography (SiO_2 , eluting with EtOAc). Yield: 0.637 g, 89%. EIS-MS 752.2 [M+1].

Example G4

WO 02/059095

PCT/US02/00518

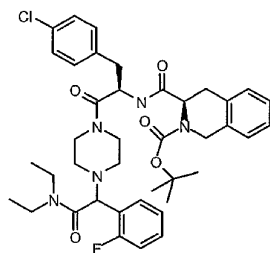
-313-



To compound of Example G3 (0.635 g, 0.845 mmol), in DCM (10 mL), was added TFA (5 mL) and the mixture stirred at room temperature for 45 minutes. After concentrating to dryness, the resulting residue was triturated with Et₂O, the resulting solid collected by filtration and dried. Yield: 669 mg, 90%. MS (ES) 652.2 [M+1].

-314-

Example G5

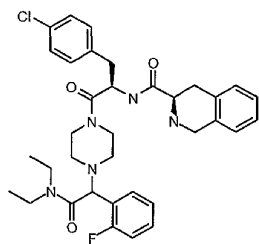


To compound of preparation G5 (0.047 g, 0.16 mmol), in DCM (4 mL) and DMF (1 mL), was added preparation BC1 (0.08 g, 0.176 mmol), DIPEA (0.14mL, 0.80 mmol), and HATU (0.061 g, 0.16 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight and then concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in EtOAc (50 mL), the organics washed with saturated NaHCO₃, H₂O, brine, and concentrated to dryness. The desired product was purified by flash chromatography (SiO₂, eluting with 20% EtOAc in Hexanes). Yield: 0.100 g, 85%. MS (ES) NA [M+1].

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-315-

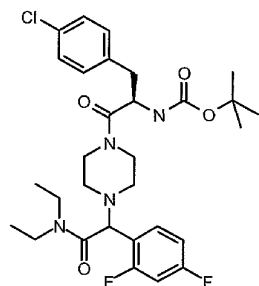
Example G6

To the compound of Example 5 (0.10 g, 0.136 mmol), in DCM (10 mL), was added TFA (5 mL) and the mixture stirred at room temperature for 30 minutes. After concentrating to dryness, the resulting residue was triturated with Et₂O, the resulting solid collected by filtration and dried. Yield: 65 mg, 55%. EIS-MS NA [M+1].

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-316-

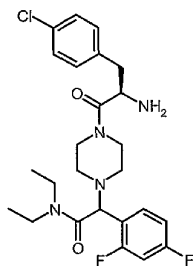
Preparation G7

To compound of preparation G6 (0.30 g, 1.09 mmol) was added N-Boc-4-Cl-D-Phe (0.325 g, 1.09 mmol), EDC (0.209 g, 1.09 mmol), HOBT (0.171 g, 1.09 mmol), and DCM (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 h and then diluted with EtOAc (50 mL). The organics were washed with saturated NaHCO₃, H₂O, brine, and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography (SiO₂, eluting with 25% EtOAc in Hexanes). Yield: 308mg, 48%. EIS-MS 593.2 [M+1].

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-317-

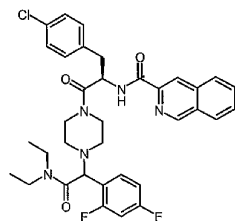
Preparation G8

To compound of preparation G7 (0.698 g, 1.77 mmol), in DCM (5 mL), was added TFA (5 mL) and the mixture stirred at room temperature for 45 minutes. After concentrating to dryness, the resulting residue was taken up with 1N NaOH and the desired "free" amine extracted into EtOAc (50 mL). The organic extracts were concentrated to dryness. Yield: 508mg, 98%. EIS-MS 294.2 [M+1].

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-318-

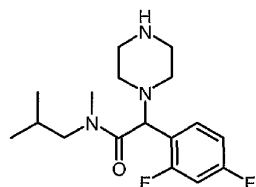
Example G7

To compound of Preparation G8 (0.196 g, 0.398 mmol) was added isquinoline 3-carboxylic acid (0.076 g, 0.398 mmol), EDC (0.077 g, 0.398 mmol), HOBT (0.062 g, 0.398 mmol), and DCM (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 h and then diluted with EtOAc (50 mL). The organics were washed with saturated NaHCO_3 , H_2O , brine, and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , eluting with 5% MeOH in EtOAc). Yield: 253 mg, 98%. EIS-MS 648.3 $[\text{M}+1]$.

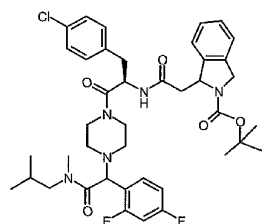
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-319-

Preparation G9

The compound of Preparation G9 was prepared from 2,4-difluorophenyl acetic ester following substantially similar procedures described in preparation G1 -G5. EIS-MS 326.2 [M+1].

Example G8

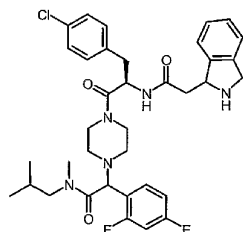
To the compound of Preparation G9 (0.252 g, 0.775 mmol), in DCM (4 mL)/DMF (1 mL), was added was added compound of Preparation BC2 (isomer 2, 0.355 g, 0.775 mmol), DIPEA (1.35 mL, 7.75 mmol), and HATU (0.295 g, 0.775 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight and

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-320-

then concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in EtOAc (50 mL), the organics washed with saturated NaHCO₃, H₂O, brine, and concentrated to dryness. The desired product was purified by flash chromatography (SiO₂, eluting with 100% EtOAc to 90:5:5, EtOAc-Et₃N-MeOH). Yield: 0.438 g, 74%. EIS-MS 766.3 [M+1].

Example G9

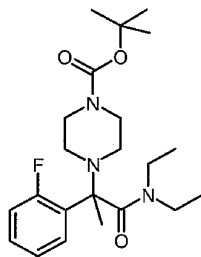
To the compound of Example G8 (0.438 g, 0.572 mmol), in DCM (10 mL), was added TFA (5 mL) and the mixture stirred at room temperature for 45 minutes. After concentrating to dryness, the resulting residue was triturated with Et₂O, the resulting solid collected by filtration and dried. Yield: 388 mg, 96%. EIS-MS 666.3 [M+1].

Preparation G10

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-321-



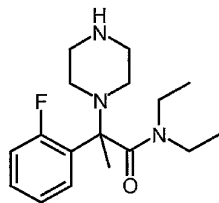
To the compound of Preparation G4 (0.407 g, 1.03 mmol), in THF (15 mL) at -78°C was added lithium diisopropylamide (2 M, 1.3 mL, 2.58 mmol) such that the temperature was $< -70^{\circ}\text{C}$. Upon completion of addition, the mixture was stirred for 1 h at -78°C and then iodomethane (0.13 mL, 2.06 mmol, which was passed through a short column of basic alumina) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature over a period of 30 minutes, and then diluted with EtOAc (100 mL). The organics were washed with saturated NaHCO_3 , H_2O , brine, and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , eluting with 30% EtOAc in Hexanes). Yield: 220 mg, 52%. EIS-MS 408.3 $[\text{M}+1]$.

Preparation G11

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-322-

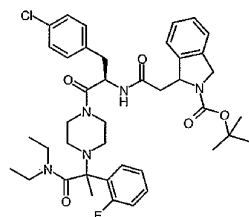


To the compound of Preparation G10 (0.220 g, 0.539 mmol), in DCM (10 mL), was added TFA (5 mL) and the mixture stirred at room temperature for 45 minutes. After concentrating to dryness, the resulting residue was taken up with 1N NaOH and the desired "free" amine extracted into EtOAc (50 mL). The organic extracts were concentrated to dryness. Yield: 137mg, 83%. EIS-MS 308.2 [M+1].

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-323-

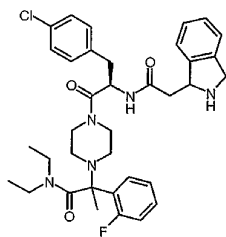
Example G10

To the compound of Preparation G11 (0.136 g, 0.442 mmol), in DCM (10 mL), was added preparation BC2 (isomer 2, 0.203 g, 0.442 mmol), DIPEA (0.38 mL, 2.21 mmol), and HATU (0.168 g, 0.442 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight and then concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in EtOAc (50 mL), the organics washed with saturated NaHCO₃, H₂O, brine, and concentrated to dryness. The desired product was purified by flash chromatography (SiO₂, eluting with 100% EtOAc). Yield: 0.310 g, 94%. EIS-MS 748.3 [M+1].

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-324-

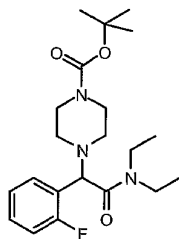
Example G11

To the compound of Example G10 (0.308 g, 0.411 mmol), in DCM (10 mL), was added TFA (5 mL) and the mixture stirred at room temperature for 45 minutes. After concentrating to dryness, the resulting residue was triturated with Et₂O, the resulting solid collected by filtration and dried. Yield: 324 mg, 90%. EIS-MS 648.3 [M+1].

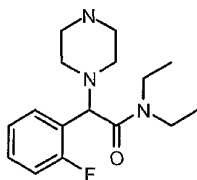
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-325-

Preparation G12

The enantiomers of Preparation G4 (5.25 g) were separated by chiral chromatography, using a Chiralpak AD (4.6 x 250 mm) column, eluting with 7% IPA, 93% heptane containing 0.2% DMEA at 1 mL/min. The first eluting isomer was labeled isomer #1 (2.49 g) and the second eluting isomer #2 (2.34g).

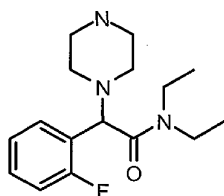
Preparation G13

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-326-

To isomer 1 of the compound of preparation G12 (2.49g, 6.33 mmol), in DCM (20 mL), was added TFA (10 mL) and the mixture stirred at room temperature for 45 minutes. After concentrating to dryness, the resulting residue was taken up with 1N NaOH and the desired "free" amine extracted into EtOAc (50 mL). The organic extracts were concentrated to dryness. Yield: 1.55 g, 83%. EIS-MS 294.2 [M+1].

Preparation G14

To isomer 2 of the compound of preparation G12 (2.34g, 5.95 mmol), in DCM (20 mL), was added TFA (10 mL) and the mixture stirred at room temperature for 45 minutes. After concentrating to dryness, the resulting residue was taken up with 1N NaOH and the desired "free" amine extracted into EtOAc (50 mL). The organic extracts were concentrated to dryness. Yield: 1.66 g, 95%. EIS-MS 294.2 [M+1].

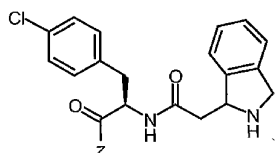
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-327-

Examples G12-G13

The compounds of examples G12-G13 were prepared from the appropriate A domain and the compound of Preparation BC2 (isomer 2) by following procedures substantially similar to those described in Examples G10-G11.

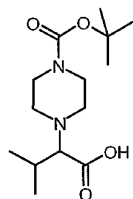


Example	Z	MS (ES) [M+H]
G12	 Isomer 1	634.3
G13	 Isomer 2	634.3

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-328-

Preparation G15

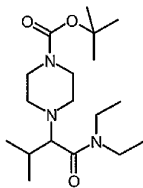
To the ester, whose preparation is described in Preparation G2, (4.68g, 14.88 mmol), was added EtOH (25mL), H₂O (5mL), and NaOH (2.97g, 74.4 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight and then an additional 20 equivalents of NaOH was added. The mixture was allowed to stir for 24 h more then concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in H₂O, washed with EtOAc, and the aqueous layer made slightly acidic with 5N HCl (pH 5-6). The desired acid was extracted into EtOAc. The organics were washed with brine and concentrated to dryness. Yield: 1.6g, 38%. EIS-MS 287.2 [M+1].

Preparation G16

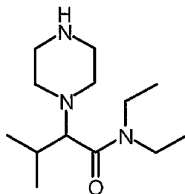
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-329-



To the compound of Preparation G15 (1.59g, 5.55 mmol), in DMF (10mL), was added diethylcyanophosphonate (0.84mL, 5.55 mmol), diethylamine (0.69mL, 6.66 mmol), and TEA (0.93mL, 6.66 mmol) and the mixture stirred at room temperature for 12h. After diluting with EtOAc (10 fold), the organics were washed with 1N NaOH, H₂O, brine, and concentrated to dryness. The desired product was purified by flash chromatography (SiO₂, eluting with 30% EtOAc in Hexanes). Yield: 1.51g, 80%. EIS-MS 342.3 [M+1].

Preparation G17

WO 02/059095

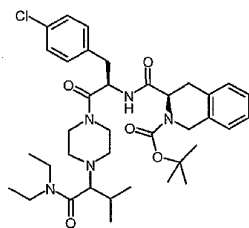
PCT/US02/00518

-330-

To the compound of Preparation G16 (0.55g, 1.61 mmol), in DCM (10 mL), was added TFA (5 mL) and the mixture stirred at room temperature for 45 minutes. After concentrating to dryness, the resulting residue was taken up in 1N NaOH, the desired amine extracted into EtOAc, the organics washed with H₂O, brine, and concentrated to dryness. Yield: quantitative. EIS-MS 242.2 [M+1].

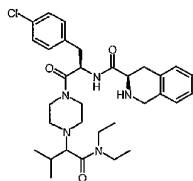
-331-

Example G14



The above titled compound was prepared from the compound of Preparation G17 (0.281g, 1.16 mmol) and the compound of Preparation BC1 by following a procedure substantially similar to that described in Example G5. Yield: 670mg, 85%. EIS-MS 683.4 [M+1].

Example G15



To the compound of Example G14 (0.665g, 0.97 mmol), in DCM (10mL), was added TFA (5mL) and the mixture stirred at room temperature for 45 minutes. After concentrating to dryness, the resulting residue was purified by reverse

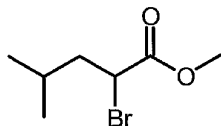
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-332-

phase HPLC (Waters Symmetry C18 column, eluting with 0.05% HCL in H₂O/CH₃CN, 90:10 to 60:40, following a straight line gradient). Yield: 540mg, 85%. EIS-MS 582.3 [M+1].

Preparation G18

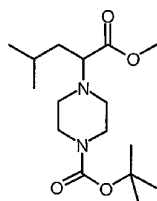


To a solution of LiHMDS (1.0M in THF, 24 mL, 24 mmol), in THF (30mL) at -78°C was added methyl-4-methylvalerate (2.5g, 19.2 mmol), in THF (10mL). The mixture was stirred for 30 minutes at -78°C and then transferred, via a cannula needle, to a solution of bromine (1.18mL, 23.04 mmol), in THF (20mL) at -78°C, and the resulting mixture allowed to warm to room temperature (30 minutes). After quenching with pH 7 buffer (20 mL), the organics were washed with saturated sodium metabisulfite solution and concentrated to dryness. The crude material was taken on without any additional purification.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-333-

Preparation G19

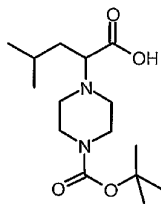
To the compound of Preparation G18 (19.2 mmol) was added N-Boc-piperazine (3.57g, 19.2 mmol), K_2CO_3 (5.3g, 38.4 mmol), and CH_3CN (20 mL) and the mixture heated at reflux for 4 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted 10 fold with EtOAc, the organics washed with H_2O and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , eluting with 15% EtOAc in Hexanes). Yield: 1.41g, 23%. EIS-MS 315.2 [M+1].

Preparation G20

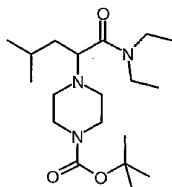
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-334-



To the compound of Preparation G19 (1.41 g, 4.49 mmol), in EtOH/H₂O (10:1, 11mL), was added NaOH (1.79 g, 44.9 mmol) and the mixture stirred at room temperature for 2 h. After concentrating to dryness, the resulting residue taken up in H₂O, washed with Et₂O, and then the aqueous layer made slightly acidic (pH 4-6) with 5N HCl. The desired acid was extracted into EtOAc and the organics concentrated to dryness. Yield: 1.05g, 78%. EIS-MS 301.2 [M+1].

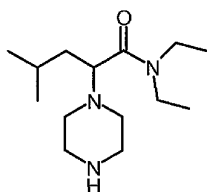
Preparation G21

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-335-

To the compound of Preparation G20 (1.03 g, 3.42 mmol), in DMF (10mL), was added diethylcyanophosphonate (0.57 mL, 3.77 mmol), diethylamine (0.42mL, 4.11 mmol), and TEA (0.57 mL, 4.11 mmol) and the mixture stirred at room temperature for 24 h. After diluting with EtOAc (10 fold), the organics were washed with 1N NaOH, H₂O, brine, and concentrated to dryness. The desired product was purified by flash chromatography (SiO₂, eluting with 1:1 EtOAc/Hexanes). Yield: 0.9g, 74%. EIS-MS 356.3 [M+1].

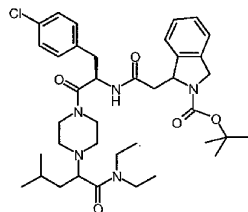
Preparation G22

To the compound of Preparation G21 (0.9 g, 2.53 mmol), in DCM (10 mL), was added TFA (5 mL) and the mixture stirred at room temperature for 45 minutes. After concentrating to dryness, the resulting residue was taken up in 1N NaOH, the desired amine extracted into EtOAc, the organics washed with H₂O, brine, and concentrated to dryness. Yield: 485mg, 75%. ESI-MS 256.2 [M+1].

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-336-

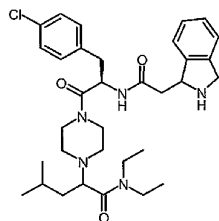
Example G16

The compound of Example G16 was prepared from the compound of Preparation G22 (0.193 g, 0.755 mmol) and preparation BC2 (isomer 2, 0.346 g, 0.755 mmol), by following a procedure substantially similar to that described in Preparation G14. Yield: 420mg, 80%. EIS-MS 696.3 [M+1].

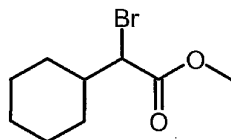
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-337-

Example G17

To the compound of Example G16 (0.420 g, 0.603 mmol), in DCM (10 mL), was added TFA (5 mL) and the mixture stirred at room temperature for 45 minutes. After concentrating to dryness the resulting residue was purified by reverse phase HPLC (Waters Symmetry C18 column, eluting with 0.05% HCL in H₂O/CH₃CN, 90:10 to 60:40 following a straight-line gradient). Yield: 362mg, 90%. EIS-MS 596.3 [M+1].

Preparation G23

A mixture of cyclohexylacetic acid (25.0 g, 175.8 mmol) and SOCl₂ (51.3 mL, 703.2 mmol), in CCl₄ (25 mL), was

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-338-

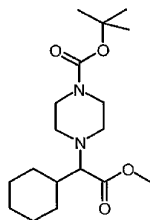
heated at 65°C for 30 minutes. Then, a suspension of NBS (37.5 g, 211.0 mmol) in CCl₄ (100 mL) was added, followed by addition of HBr (48%) (15 drops). The reaction was heated at 85°C for 2 h and then cooled down to room temperature. The mixture was poured carefully onto cold MeOH (400 mL) and stirred for 15 minutes. Volatiles were evaporated under reduced pressure and the residue was taken into EtOAc. The resulting solution was washed with H₂O and brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography (SiO₂, eluting with hexane-EtOAc, 30:1) to give the α -bromoester (95%) as a pale yellow oil. EIS-MS 235.1 [M⁺+1].

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-339-

Preparation G24

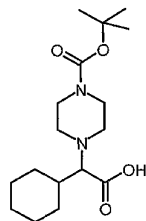


To the compound of Preparation G23 (25.0 g, 106.3 mmol), in anhydrous CH_3CN (500 mL), was added K_2CO_3 (29.3 g, 212.0 mmol), *N*-Boc-piperazine (20.8 g, 111.6 mmol), and a catalytic amount of $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (7.85 g, 21.3 mmol). The mixture was heated under reflux for 48 h and then cooled to room temperature. The reaction was diluted with EtOAc, washed with H_2O , brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , eluting with hexane-EtOAc, 9:1) to afford the title compound (34%) as a white solid. EIS-MS 341.2 [$\text{M}^+ + 1$].

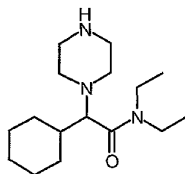
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-340-

Preparation G25

To the compound of Preparation G24 (1.0 g, 3.21 mmol), in acetone (22 mL) at 0°C, Jones reagent (5.6 mL) was added. The reaction mixture was allowed to react at 0°C for 1 h and then 2.5 h at room temperature. Then, H₂O (20 mL) and isopropanol (20 mL) were added, and the pH adjusted to 6-7 with the addition of 1N KOH. The aqueous solution was extracted with EtOAc (4X) and the combined organic layers dried (MgSO₄) and concentrated to dryness; affording the title compound (70%) as a solid. EIS-MS 326.7 [M⁺+1].

Preparation G26

WO 02/059095

PCT/US02/00518

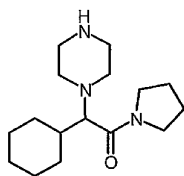
-341-

To the compound of Preparation G25 (300 mg, 0.92 mmol), in DCM (4.8 mL) and DMF (1 mL) at room temperature, diisopropylethyl amine (0.8 mL, 4.6 mmol), diethylamine (0.114 mL, 1.10 mmol) and HOBt (155 mg, 1.15 mmol) were added and the mixture stirred for 5 minutes. Then, EDC (220 mg, 1.15 mmol) was added and the reaction stirred overnight at room temperature. Then, H₂O (10 mL) was added and mixture diluted with DCM (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography (SiO₂, eluting with hexane/EtOAc, 7:3) to afford the *N*-Boc protected amide as an oil. A solution of the *N*-Boc derivative (203 mg, 0.53 mmol) in 1N HCl/EtOAc (20 mL) was stirred at room temperature overnight. After concentrating to dryness, the resulting solid was washed twice with Et₂O to afford the title compound (58%) as a white solid. EIS-MS 281.9 [M⁺+1].

WO 02/059095

PCT/US02/00518

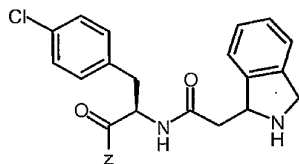
-342-

Preparation G27

Following the general procedure described in Preparation G26, and using pyrrolidine and the compound of Preparation G25 as starting materials, the title compound was prepared (40%). EIS-MS 279.8 $[M^+ + 1]$.

Examples G18-G19

The compounds of Examples G18-G19 were prepared from the appropriate A domain and the compound of Preparation BC2 by following substantially similar procedures described in Examples G3-G4.

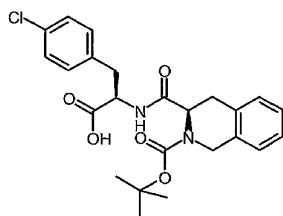


WO 02/059095

PCT/US02/00518

-343-

Example	Z	ESI-MS [M+1]
G18		622.4
G19		620.4

Preparation G27.5

3-[2-(4-Chloro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl]-
3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl
ester

A. To a 0°C solution of 4-Cl-D-Phe methyl ester (23.8 g, 111.0 mmol), Boc-D-Tic (30.8 g, 111.0 mmol) and 4-DMAP (75 mg, 0.61 mmol) in 200 mL of DCM was added EDC (30.8 g, 111.0 mmol) and the mixture stirred for 20 minutes. The ice bath was removed and the mixture stirred at room

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-344-

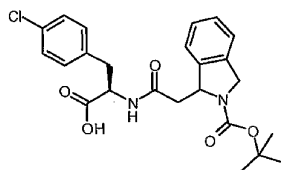
temperature for 4 h. After washing with water (4 x 200 mL), the combined aqueous portions were back extracted with DCM (2 x 200 mL). The combined organic portions were washed with brine, dried (MgSO_4), and concentrated to dryness. The desired product was purified by flash chromatography (SiO_2 , eluting with 35% EtOAc in Hexanes) affording 43.0 g (83%) of the ester. EIS MS 473 [M+1].

B. To the above formed ester (43.0 g, 91.0 mmol), in MeOH (170 mL) at 0°C, was added 1N NaOH (227.0 mL, 227.0 mmol), dropwise. After 20 minutes the ice bath was removed and the mixture stirred at room temperature for 3 h. The mixture was concentrated to dryness, and the resulting residue suspended in 200 mL of water. The aqueous layer was made acidic (pH 1) with 5 N hydrochloric acid and extracted with EtOAc (4 x 200 mL). The combined organics were dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to dryness; affording 39.0 g (93%) of the title compound. EIS-MS 459 [M+1].

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-345-

Preparation G28

1-([1-Carboxy-2-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methyl)-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

A. To a suspension of 4-Cl-D-Phe methyl ester hydrochloride (40.4 g, 161.5 mmol), in DCM (250 mL), was added saturated aqueous sodium bicarbonate (250 mL) and the mixture stirred at room temperature for 1 h. The organic portion was separated and the aqueous portion was extracted with DCM (2x). The combined organic portions were dried (Na_2SO_4) and concentrated to dryness. To the free amine, in DCM (400 mL) at 0°C, was added example 82 (isomer 2, 44.8 g, 161.5 mmol), EDC (31.0 g, 161.5 mmol) and 4-DMAP (2.0 g, 16.1 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 minutes whereupon the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred for another 5 h at room temperature. The mixture was then washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (200 mL), 10% aqueous sodium bisulfate (200 mL), dried

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-346-

(Na_2SO_4), and concentrated to dryness to afford 76.4 g (100%) of the ester. EIS-MS 471 [M-1].

B. To the ester from Part A (76.4 g, 161.5 mmol), in MeOH (760 mL), was added 1 N NaOH (242.0 mL, 242.0 mmol) and the mixture heated at 50°C for 4 h. then stirred for another 16 h at room temperature. After concentrating to dryness, the resulting residue was taken up in 500 mL of water and washed with diethyl ether (2x). The aqueous portion was acidified to pH 2 with 10% aqueous sodium bisulfate and extracted with EtOAc (4 x 200 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and concentrated to dryness. The resulting solid was suspended in hexanes, filtered, and dried to afford 67.7 g (91%) of the title compound. EIS-MS 457 [M-1].

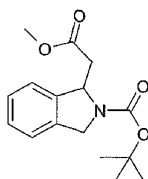
Preparation of Sulfonated derivatives and more

Preparation SM 1

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-347-



1-Methoxycarbonylmethyl-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

A. (2-Bromo-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester: To a mixture of 125.0 g (561.8 mmol) of 2-bromobenzylamine hydrochloride and 170.7 g (1236.0 mmol) of potassium carbonate in 300 mL of 50% tetrahydrofuran/water was added 134.9 g (618.0 mmol) of di-tert-butyl dicarbonate in four portions over 20 min. The mixture was stirred at room temperature for 16 hr. and diluted with 300 mL of ethyl acetate and 300 mL of water. The organic portion was separated and the aqueous portion was extracted three times with 200 mL each of ethyl acetate. The combined ethyl acetate portions were washed once with 250 mL of 10% aqueous sodium bisulfate. The organic portion was dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to afford 161.0 g of the title compound.

B. 3-[2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester: To a solution of 161.0 g (561.8 mmol) of material from Part A, 58.0 g (674.2 mmol) of methyl acrylate and 170.5 g (1685.4 mmol) of

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-348-

triethylamine in 800 mL of N,N-dimethylformamide was added 7.9 g (11.2 mmol) of dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) and the mixture was heated at 80°C for 32 hr. The mixture was cooled, diluted with 1000 mL of ethyl acetate and washed with 10% aqueous sodium bisulfate. The aqueous portion was extracted three times with ethyl acetate and the combined organics were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in a small amount of dichloromethane and filtered through 7 in. of silica gel in a 2 L sintered glass funnel eluting with 25% ethyl acetate/hexanes. The eluant was concentrated *in vacuo* and recrystallized from ethyl acetate/hexanes to afford 116.9 g (71%) of the title compound.

C. To a 0°C solution of 116.9 g (401.2 mmol) of material from Part B in 800 mL of dichloromethane was added 200 mL of trifluoroacetic acid dropwise over 15 min. After removing the cooling bath, the mixture was stirred for 2.5 hr. and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in 500 mL of dichloromethane and saturated aqueous sodium bicarbonate was slowly added until the mixture was slightly basic. The organic portion was separated and the aqueous portion was

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-349-

extracted two times with dichloromethane. The combined organic portions were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in 800 mL of dichloromethane and 57.0 g (441.4 mmol) of N,N-diisopropylethylamine was added. To the mixture was added 96.3 g (441.4 mmol) of di-tert-butyl dicarbonate in five portions over 45 min. and the mixture was stirred at room temperature for 16 hr. The mixture was washed with 10% aqueous sodium bisulfate. The organic portion was separated and the aqueous portion was extracted two times with dichloromethane. The combined organics were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in a small amount of dichloromethane and filtered through 7 in. of silica gel in a 2 L sintered glass funnel eluting with 25% ethyl acetate/hexanes. The eluant was concentrated *in vacuo* and chiral chromatography of the residue (Chiralcel OD) afforded 52.6 g (45%) of the title compound.

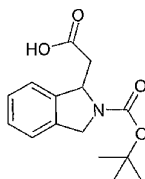
Mass Spectrum: $M+1 = 292$.

Preparation SM2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-350-



1-Carboxymethyl-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of 52.6 g (180.5 mmol) of material from Preparation SM1 in 500 mL of methyl alcohol was added 199.0 mL (199.0 mmol) of 1 N sodium hydroxide. The mixture was stirred at room temperature for 48 hr. and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in 300 mL of water and extracted two times with diethyl ether. The aqueous portion was acidified to pH 2 with 10% aqueous sodium bisulfate and extracted four times with ethyl acetate. The combined ethyl acetate portions were dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in diethyl ether and concentrated *in vacuo* two times to afford 49.8 g (99%) of the title compound.

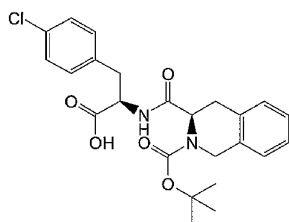
Mass Spectrum: M-1 = 276.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-351-

Preparation SM3



3-[1-Carboxy-2-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester

A. 3-[2-(4-Chloro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester: To a 0°C solution of D-4-chlorophenylalanine methyl ester (23.8 g, 111.0 mmol), Boc-D-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline carboxylic acid (30.8 g, 111.0) and 4-dimethylaminopyridine (75 mg, 0.61 mmol) in 200 mL of dichloromethane is added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (30.8 g, 111.0 mmol) and the mixture stirred for 20 min. Remove ice bath and stir at room temperature for 4 hr. Wash 4 times with 200 mL each of water. The combined aqueous portions are extracted two times with 200 mL of dichloromethane. The combined organic portions are washed once with brine, dried (MgSO₄), filtered and

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-352-

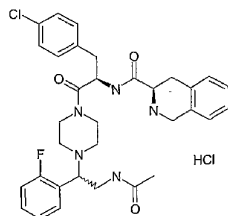
concentrated *in vacuo*. Chromatography (silica gel, 35% ethyl acetate/hexanes) of the residue affords 43.0 g (83%) of the title compound.

Electrospray Mass Spectrum: $M+1 = 473$.

B. To a 0°C solution of material from part A (43.0 g, 91.0 mmol) in 170 mL of methanol was added dropwise 1N sodium hydroxide (227.0 mL, 227.0 mmol). After 20 min the ice bath is removed and the mixture is stirred at room temperature for 3 hr. The mixture is concentrated *in vacuo*, and the residue is suspended in 200 mL of water. Adjust to pH 1 with 5 N hydrochloric acid and extract aqueous four times with 200 mL each of ethyl acetate. The combined organics are dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to afford 39.0 g (93%) of the title compound.

Electrospray Mass Spectrum: $M+1 = 459$.

Example S1



WO 02/059095

PCT/US02/00518

-353-

1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-{4-[2-acetylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide hydrochloride

A. 4-[2-Acetylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: To a solution of 0.25 g (0.77 mmol) of 4-[2-Amino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 0.12 mL (0.85 mmol) of triethylamine in 3 mL of dichloromethane is slowly added 0.06 mL (0.85 mmol) of acetyl chloride. After one hr, saturated sodium bicarbonate is added and the organic portion is separated. The aqueous portion is diluted with 3 mL of 1N sodium hydroxide and extracted four times with dichloromethane. The combined organics are dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford 0.28 g (100%) of the title compound.

B. N-[2-(2-Fluoro-phenyl)-2-piperazin-1-yl-ethyl]-acetamide: To a solution of 0.28 g (0.77 mmol) of material from part A in 1 mL of dichloromethane is added 1 mL of trifluoroacetic acid. After stirring for one hr, the mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is partitioned between 1N sodium hydroxide and

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-354-

dichloromethane. The organic portion is separated and the aqueous portion is extracted three times with dichloromethane. The combined organics are dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford 0.15 g (73%) of the title compound.

C. 3-[2-{4-[2-Acetylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester: To a mixture of 0.28 g (0.62 mmol) of product from Preparation SM3, 0.15 g (0.57 mmol) of material from part B and 0.24 g (0.62 mmol) of O-(7-azabenzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate in 2 ml of dichloromethane is added 0.11 mL (0.62 mmol) of N,N-diisopropylethylamine. The mixture is stirred for three hr and washed with 10% aqueous sodium bisulfate. After the organic portion is separated, the aqueous portion is saturated with sodium chloride and extracted three times with dichloromethane. The combined organics are dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (Biotage, 5% ethanol, ethyl acetate) afforded 0.23 g (52%) of the title compound.

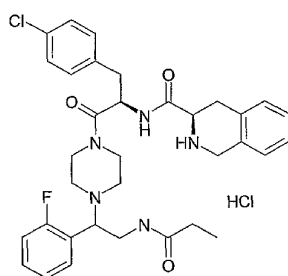
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-355-

D. To a solution of 0.22 g (0.31 mmol) of material from part C in 1 mL of dichloromethane is added 0.5 mL of trifluoroacetic acid. After stirring for 1 hr, the mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in 5 mL of 1N hydrochloric acid and lyophilized. The resulting solid is subjected to reverse phase preparative HPLC and concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in 2 mL of 1 N hydrochloric acid and lyophilized to afford 89 mg (45%) of the title compound. Electrospray Mass Spectrum: M+1 = 606.

Example S2



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-[1-(2-fluoro-phenyl)-2-piropionylamino-ethyl]-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide hydrochloride

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-356-

A. 4-[1-(2-Fluoro-phenyl)-2-propionylamino-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: To a solution of 0.25 g (0.77 mmol) of 4-[2-Amino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 0.12 mL (0.85 mmol) of triethylamine in 3 mL of dichloromethane is slowly added 0.07 mL (0.85 mmol) of acetyl chloride. After one hr, the mixture is diluted with 3 mL of 1N sodium hydroxide and extracted four times with dichloromethane. The combined organics are dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford 0.29 g (99%) of the title compound.

B. N-[2-(2-Fluoro-phenyl)-2-piperazin-1-yl-ethyl]-propionamide: To a solution of 0.29 g (0.77 mmol) of material from part A in 1 mL of dichloromethane is added 1 mL of trifluoroacetic acid. After stirring for 30 min, the mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is partitioned between 1N sodium hydroxide and dichloromethane. The organic portion is separated and the aqueous portion is extracted three times with dichloromethane. The combined organics are dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford 0.17 g (77%) of the title compound.

C. 3-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-fluoro-phenyl)-2-propionylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-357-

ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester: To a mixture of 0.30 g (0.65 mmol) of the product from Preparation SM3, 0.17 g (0.59 mmol) of material from part B and 0.25 g (0.65 mmol) of O-(7-azabenzotriazole-1-yl)-N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate in 2 mL of dichloromethane is added 0.11 mL (0.62 mmol) of N,N-diisopropylethylamine. The mixture is stirred for three hr and washed with 10% aqueous sodium bisulfate. After the organic portion is separated, the aqueous portion is saturated with sodium chloride and extracted three times with dichloromethane. The combined organics are dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (Biotage, 5% ethanol, ethyl acetate) of the residue affords a mixture which is chromatographed again (Biotage, 0.25% NH_4OH /2.25% methanol/dichloromethane) affords 0.23 g (53%) of the title compound.

D. To a solution of 0.21 g (0.29 mmol) of material from part C in 1 mL of dichloromethane is added 0.5 mL of trifluoroacetic acid. After stirring for 30 min, the mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in 2.5 mL of 1N hydrochloric acid and lyophilized. The resulting solid is chromatographed (Biotage, 2% (9:1 methanol: NH_4OH)/dichloromethane to 100%

WO 02/059095

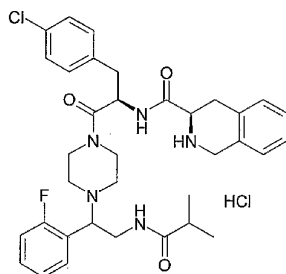
PCT/US02/00518

-358-

methanol) and concentrated in vacuo. The residue is dissolved in dichloromethane, filtered through celite and concentrated in vacuo. The residue is dissolved in 2 mL of 1 N hydrochloric acid and lyophilized to afford 73 mg (38%) of the title compound.

Electrospray Mass Spectrum: $M+1 = 620$.

Example S3



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-fluoro-phenyl)-2-isobutyrylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide hydrochloride

A. 4-[1-(2-Fluoro-phenyl)-2-isobutyrylamino-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: To a solution of 0.25 g (0.77 mmol) of 4-[2-Amino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 0.12 mL (0.85 mmol) of triethylamine in 3 mL of dichloromethane is slowly added 0.09 mL (0.85 mmol)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-359-

of acetyl chloride. After one hr, the mixture is diluted with 3 mL of 1N sodium hydroxide and extracted four times with dichloromethane. The combined organics are dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford 0.26 g (86%) of the title compound

B. N-[2-(2-Fluoro-phenyl)-2-piperazin-1-yl-ethyl]-isobutyramide: To a solution of 0.25 g (0.64 mmol) of material from part A in 2 mL of dichloromethane is added 1 mL of trifluoroacetic acid. After stirring for 20 min, the mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is partitioned between 1N sodium hydroxide and dichloromethane. The organic portion is separated and the aqueous portion is extracted three times with dichloromethane. The combined organics are dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford 0.15 g (60%) of the title compound.

C. 3-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-fluoro-phenyl)-2-isobutyrylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester: To a mixture of 0.26g (0.56 mmol) of product from Preparation SM3, 0.15 g (0.51 mmol) of material from part B and 0.21 g (0.56 mmol) of O-(7-azabenzotriazole-1-yl)-N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate in 2 mL of dichloromethane is added

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-360-

0.10 mL (0.56 mmol) of N,N-diisopropylethylamine. The mixture is stirred for 16 hr and washed with 10% aqueous sodium bisulfate. After the organic portion is separated, the aqueous portion is saturated with sodium chloride and extracted three times with dichloromethane. The combined organics are dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (Biotage, 5% ethanol, ethyl acetate) affords 0.17 g (42%) of the title compound.

D. To a solution of 0.17g (0.23 mmol) of material from part C in 1 mL of dichloromethane is added 0.5 mL of trifluoroacetic acid. After stirring for one hr, the mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in 2.5 mL of 1N hydrochloric acid and lyophilized. The resulting solid is chromatographed (Reverse phase preparative HPLC) and concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in 2 mL of 1 N hydrochloric acid and lyophilized to afford 90mg (58%) of the title compound.

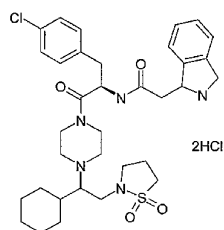
Electrospray Mass Spectrum: $M+1 = 634$.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-361-

Example 84



N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexyl-2-(1,1-dioxo-1^H-isothiazolidin-2-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride

A. To a 0°C solution of 4-(2-Amino-1-cyclohexyl-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester and 0.15 mL (1.06 mmol) of triethylamine in 3 mL of dichloromethane is added 0.13 mL (1.06 mmol) of 3-chloropropanesulfonyl chloride. The cooling bath is removed and the mixture is stirred for 16 hr. The mixture is washed once with 10% aqueous sodium bisulfate and the organic portion is separated. The aqueous portion is extracted three times with dichloromethane. The combined organics are dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (Silica gel, 25%

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-362-

ethyl acetate/hexanes) of the residue affords 0.25 g (57%) of the title compound.

Mass Spectrum: M-1 = 450.

B. 4-[1-Cyclohexyl-2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isothiazolidin-2-yl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: To a solution of 0.24 g (0.53 mmol) of material from part A in 2 mL of tetrahydrofuran is added 0.80 mL (0.80 mmol) of 1M sodium bis(trimethylsilyl)amide in tetrahydrofuran. The mixture is stirred for 16 hr at room temperature then heated to reflux for 1 hr. The mixture is cooled, diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic portion is separated and the aqueous portion is extracted twice with ethyl acetate. The combined organics are dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (Silica gel, 60% ethyl acetate/hexane) of the residue affords 0.10 g (45%) of the title compound.

Mass Spectrum: M+1 = 416.

C. 1-[1-Cyclohexyl-2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isothiazolidin-2-yl)-ethyl]-piperazine: To a solution of 0.10g (0.23 mmol) of material from part B in 1 mL of dichloromethane is added 0.5 mL of trifluoroacetic acid and the mixture is stirred for 1 hr and concentrated *in vacuo*. The residue is partitioned between 1N sodium hydroxide and

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-363-

dichloromethane. The organic portion is separated and the aqueous portion is extracted twice with dichloromethane. The combined organics are dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford 76 mg (100%) of the title compound.

Mass Spectrum: $M+1 = 328$.

D. 1-[(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexyl-2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isothiazolidin-2-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethylcarbamoyl)-methyl]-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester: To a suspension of 0.074 g (0.23 mmol) of material from part C, 0.11 g (0.23 mmol) of 1-[[1-Carboxy-2-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methyl]-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester and 0.24 g (0.62 mmol) of O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate in 2 mL of dichloromethane is added 0.11 mL (0.62 mmol) of N,N-diisopropylethylamine. After 3 hr the mixture is washed once with 10% aqueous sodium bisulfate. The organic portion is separated and the aqueous portion is saturated by addition of sodium chloride. The aqueous portion is extracted three times with dichloromethane. The combined organic portions are dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (Silica gel, 75%

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-364-

ethyl acetate/hexane) of the residue affords 0.10 g (56%) of the title compound.

Mass Spectrum: M+1 = 756.

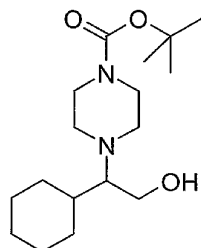
E. To a solution of 0.10 g (0.13 mmol) of material from part D in 1 mL of dichloromethane is added 0.5 mL of trifluoroacetic acid. After 1 hr the mixture is concentrated *in vacuo*. Chromatography (Silica gel, 0.2% ammonium hydroxide/1.8% methanol/dichloromethane) affords a solid which is dissolved in 5 mL of dichloromethane. To this solution is added 1 mL of 2M hydrogen chloride in diethyl ether and the mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is suspended in diethyl ether, filtered and dried *in vacuo* to afford 70 mg (74%) of the title compound.

Mass Spectrum: M+1 = 656.

WO 02/059095

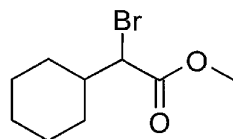
PCT/US02/00518

-365-

Preparations of other non-glycine A-DomainPreparation NA1

4-(1-Cyclohexyl-2-hydroxy-ethyl)-piperazine-1-carboxylic
acid *tert*-butyl ester

Step I: Preparation of Bromo-cyclohexyl-acetic acid
methyl ester



WO 02/059095

PCT/US02/00518

-366-

Method A

A mixture of cyclohexylacetic acid (25.0 g, 175.8 mmol) and SOCl_2 (51.3 mL, 703.2 mmol) in CCl_4 (25 mL) was heated at 65 °C for 30 min. Then, a suspension of NBS (37.5 g, 211.0 mmol) in CCl_4 (100 mL) was added, followed by addition of HBr (48%) (15 drops). Reaction was heated at 85°C for 2 h and then cooled down to room temperature. Mixture was poured carefully onto cold MeOH (400 mL) and stirred for 15 min. Volatiles were evaporated under reduced pressure and the residue was taken into EtOAc. The resulting solution was washed with H_2O and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure. Residue was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 30:1) to give the α -bromoester (95%) as a pale yellow oil. MS m/z 235.1 ($M^+ + 1$).

Method B

To a solution of methyl cyclohexylacetate (14.0 mL, 85.1 mmol) in anhydrous THF (140 mL) under nitrogen atmosphere at -78°C, a 1.0 M solution of LiHMDS in THF (93.6 mL, 93.6 mmol) was added. Reaction was stirred for 30 min and

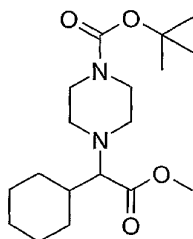
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-367-

a solution of chlorotrimethylsilane (19.4 mL, 153.2 mmol) in anhydrous THF (140 mL) was added *via cannula* at -78°C . After 30 min., NBS (17.6 g, 98.9 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was allowed to react at room temperature for 3.5 h. Reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (100 mL) and diluted with EtOAc (500 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (100 mL). The combined organic layers was dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 9:1) to afford an inseparable 1:1.4 mixture of starting material and α -bromoester respectively (14.6 g). MS m/z 235.1 (M^++1).

Step II: Preparation of 4-(Cyclohexyl-methoxycarbonyl-methyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



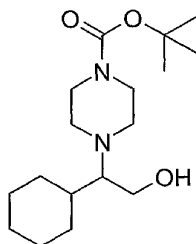
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-368-

To a solution the product of Step I (25.0 g, 106.3 mmol) in anhydrous CH_3CN (500 mL), K_2CO_3 (29.3 g, 212.0 mmol), *N*-Boc-piperazine (20.8 g, 111.6 mmol), and a catalytic amount of nBu_4NI (7.85 g, 21.3 mmol) were added. Mixture was heated under reflux for 48 h and then cooled to room temperature. Reaction was diluted with EtOAc, washed with H_2O and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 9:1) to afford the title compound (34%) as a white solid. MS m/z 341.2 ($M^+ + 1$).

Step III: Preparation of 4-(1-Cyclohexyl-2-hydroxy-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



To an ice cooled solution of the product of Step II (9.75 g, 28.7 mmol) in THF (200 mL) under nitrogen, LAH (2.18 g, 57.4 mmol) was added portionwise. Mixture was allowed to react at room temperature for 20 minutes. Reaction was

WO 02/059095

PCT/US02/00518

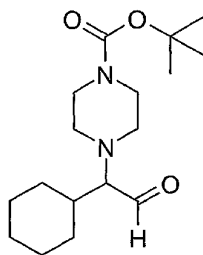
-369-

cooled to 0°C, and H₂O (1.6 mL) and 2N NaOH (7 mL) were carefully added. The mixture was stirred for 1 h and filtered through a pad of silica gel and Celite. Solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound (96%) as a white solid. MS m/z 313.2 (M⁺+1)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-370-

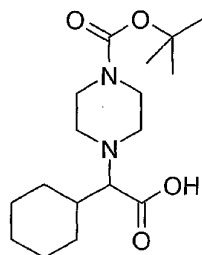
Preparation NA2**4-(1-Cyclohexyl-2-oxo-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid
tert-butyl ester**

To a solution of oxalyl chloride (1.61 mL, 18.8 mmol) in CH_2Cl_2 (150 mL) at -78°C under nitrogen atmosphere, a solution of DMSO (2.8 mL, 39.25 mmol) was added dropwise and stirred for 10 min. To this mixture, a solution of the product of Preparation NA1 (4.9 g, 15.7 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was added dropwise and reaction was stirred at the same temperature for 30 minutes. Then, Et_3N (10.9 mL, 78.5 mmol) was added and mixture allowed to react at room temperature. After 30 min, reaction mixture was quenched with H_2O (100 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2X). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated to afford the title compound (82%) as a colorless oil. MS m/z 311.4 ($M^+ + 1$)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-371-

Preparation NA3**4-(Carboxy-cyclohexyl-methyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester**

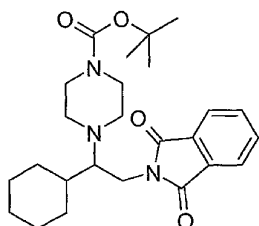
To a solution of the product of Preparation NA1 (1.0 g, 3.21 mmol) in acetone (22 mL) at 0°C, Jones reagent (5.6 mL) was added. The reaction mixture was allowed to react at 0°C for 1 h and 2.5 h at room temperature. Then, H₂O (20 mL) and isopropanol (20 mL) were added, and pH adjusted to 6-7 upon addition of 1N KOH. Resulting aqueous solution was extracted with EtOAc (4X) and the combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title compound (70%) as a solid. MS m/z 326.7 (M⁺+1)

Preparation NA4

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-372-



4-[(1-Cyclohexyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Method A

To solution of the product of Preparation NA1 (5.0 g, 16.0 mmol), phthalimide (2.6 g, 17.6 mmol) and triphenylphosphine (4.6 g, 17.6 mmol) in anhydrous THF (80 mL) at 0°C, DEAD (2.8 mL, 17.6 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h and then the solvent was removed under reduced pressure. The residue obtained was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 3:1) to afford the title compound (80%) as a solid. MS m/z 442.3 (M⁺+1)

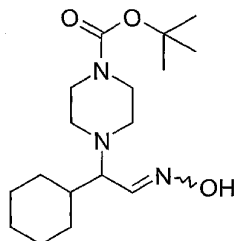
Method B

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-373-

Step I: Preparation of 4-[(1-Cyclohexyl-2-hydroxyimino-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



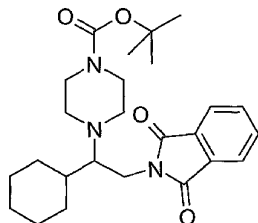
A mixture of the product of Preparation NA2 (1.0 g, 3.22 mmol), hydroxylamine hydrochloride (0.27 g, 3.86 mmol) and pyridine (0.62 mL, 7.72 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was stirred at room temperature for 16 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography (hexane-EtOAc 4:1) to afford the oxime (62%) as a white solid. MS m/z 326.4 ($M^+ + 1$).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-374-

Step II: Preparation of 4-[(1-Cyclohexyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl)]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



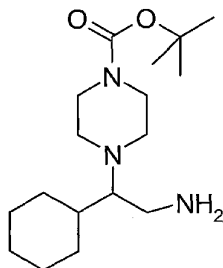
To a solution of $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (402 mg, 1.69 mmol) in MeOH (20 mL), NaBH_4 (64 mg, 1.69 mmol) was added. To the resulting black solution, a solution of the product of Step I (550 mg, 1.69 mmol) in MeOH (5 mL) was added, followed by NaBH_4 (351 mg, 9.3 mmol) portionwise. The mixture was stirred for 5 min and filtered through celite. The solution was diluted with EtOAc and washed with a 4% aqueous solution of NH_4OH , dried, filtered and evaporated to afford the primary amine. A solution of this crude and phthalic anhydride (243 mg, 1.64 mmol) in CHCl_3 (10 mL) was heated at 70°C for 2 h. The solvent was evaporated and the residue purified by column chromatography (hexane-EtOAc 5:1) to afford the title compound (15%) as a solid. MS m/z 442.3 ($M^+ + 1$)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-375-

Enantiomers of this product were separated by chiral HPLC (CHIRALPAK AD 20 μ m, 100% methanol/ DMEA 0.1% isocratic mode, 1 mL/min). Isomer 1 t=8.5 min; Isomer 2 t=10.4 min.

Preparation NA5

4-(2-Amino-1-cyclohexylethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Method A

A solution of the product of Preparation NA4 (3.0 g, 6.79 mmol) in a 0.2N solution hydrazine monohydrate in MeOH (0.51 L) (0.2 M) was refluxed for 3 hours. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in CHCl₃. The insoluble materials were filtered off and the filtrate was concentrated to dryness to afford the title compound (99%) as yellow oil. MS m/z 312.2 (M⁺+1). Enantiomer I was obtained from Isomer 1 of

WO 02/059095

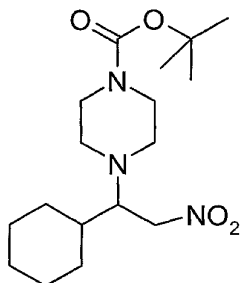
PCT/US02/00518

-376-

Preparation NA4. Enantiomer II was obtained from Isomer 2 of Preparation NA4.

Method B

Step I: Preparation of 4-[(1-Cyclohexyl-2-nitro-ethyl)]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



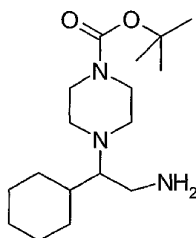
To a solution of (2-nitrovinyl)-cyclohexane (2.63 g, 16.94 mmol), prepared as in *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3850, in dry CH_2Cl_2 (22 mL), *N*-Boc piperazine (2.63 g, 14.12 mmol) was added at room temperature and reaction stirred overnight. Solvent was removed under reduced pressure to afford the adduct product (99%) as an oil. MS m/z 342.4 ($M^+ + 1$).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-377-

Step II: Preparation of 4-[(2-amino-1-cyclohexyl-ethyl)]-
piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



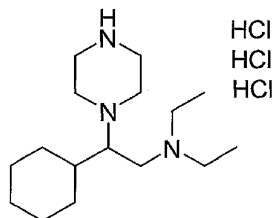
Samarium powder 40 mesh (10.72 g, 71.3 mmol) and 1,2-diiodoethane (18.67 g, 66.24 mmol) were placed in a flame dried 1000 mL round bottom flask. The flask was purged of nitrogen by a triple evacuated fill process. Dry THF (100 mL) was added and the mixture was stirred for 1 h. Then, it was diluted with additional dry THF (200 mL) and stirred for 1 h and 45 min. To this mixture, a solution of the Step I product (3.5 g, 10.19 mmol) in anhydrous THF (60 mL) and MeOH (30 mL) was added *via cannula* and reaction stirred at room temperature overnight. A solution of oxalic acid dihydrate (15.4 g, 122.3 mmol) in H₂O (125 mL) was added to quench the reaction and the resulting suspension was diluted with H₂O (400 mL) and filtered through celite. Organic solvents were removed under reduced pressure and the aqueous solution was

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-378-

neutralized with NaOH (9.78 g, 244.6 mmol) and extracted with EtOAc (3 x 600 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by a C18 cartridge to afford the title compound (14%). MS m/z 312.2 ($M^+ + 1$)

Preparation NA6

(2-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-diethyl-amine
trihydrochloride salt

Method A

To a solution of the product of Preparation NA2 (2.4 g, 7.73 mmol) in dry 1,2-dichloroethane (75 mL), diethylamine was added at room temperature. Mixture was stirred for 15 min and then sodium triacetoxyborohydride (2.46 g, 11.6 mmol) was added. Reaction mixture was stirred at room temperature overnight and then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . Layers were

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-379-

separated and aqueous phase was extracted with EtOAc (3X). The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. Residue was purified by column chromatography (EtOAc, then EtOAc-MeOH-Et₃N 90:5:5) to give the *N*-Boc protected product as an oil. Enantiomers of this *N*-Boc protected product could be separated by chiral HPLC (CHIRALPAK AD (4.6x250mm), hexane-TFA 0.05% /isopropanol (9:1) isocratic mode, 1 mL/min). Isomer 1 *t*=7.12 min; Isomer 2 *t*=7.59 min. A solution of *N*-Boc derivative (178 mg, 0.48 mmol) in 1N HCl/EtOAc (10 mL) was stirred overnight at room temperature. Solvent was removed under reduced pressure and residue washed with Et₂O to afford the title compound (80%) a white solid. MS *m/z* 268.4 (*M*⁺+1).

Method B

To a solution of the product of Preparation NA5 (0.75 g, 2.41 mmol) in anhydrous DMF (10 mL), K_2CO_3 (1.66 g, 12.05 mmol) and bromoethane (0.54 mL, 7.23 mmol) were added. Reaction was stirred at room temperature for 60 hours. Mixture was diluted with EtOAc and washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography (EtOAc, then EtOAc-MeOH-Et₃N 90:5:5) to afford the *N*-Boc protected product as a yellow oil (MS *m/z* 368.4, *M*⁺+1). A solution of the *N*-Boc

WO 02/059095

PCT/US02/00518

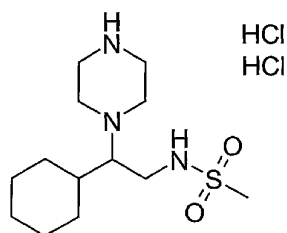
-380-

derivative (551 mg, 1.5 mmol) in 1N HCl/EtOAc (25 mL) was stirred for 2 h at room temperature. Solvent was removed under reduced pressure and residue washed with Et₂O to afford the title compound (62%) a pale yellow solid. MS m/z 268.3 (M^++1). Enantiomer A was obtained from Enantiomer I of Preparation NA5. Enantiomer B was obtained from Enantiomer II of Preparation NA5.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-381-

Preparation NA7

N-(2-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-
methanesulfonamide dihydrochloride salt

Method A

To a solution of the product of Preparation NA2 (2.82 g, 9.08 mmol) in dry 1,2-dichloroethane (50 mL), MeSO₂NH₂ (0.95 g, 9.99 mmol), sodium triacetoxyborohydride (3.85 g, 18.16 mmol) and Et₃N (2.5 mL, 18.16 mmol) were added. Mixture was stirred overnight at room temperature and then AcOH (1.3 mL, 22.7 mmol), sodium triacetoxyborohydride (1.93 g, 9.08 mmol) were added. Reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours and then diluted with CH₂Cl₂ (50 mL). Mixture was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 3:1) to afford the *N*-Boc

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-382-

protected product as a pale yellow oil (MS m/z 390.6 (M⁺)). Enantiomers of this *N*-Boc protected product could be separated by chiral HPLC (CHIRALPAK AD (4.6x250mm), hexane-TFA 0.05% /isopropanol (9:1) isocratic mode, 1 mL/min). Isomer 1 t=10.9 min; Isomer 2 t=11.9 min. A solution of *N*-Boc derivative (195 mg, 0.50 mmol) in 1N HCl/EtOAc (20 mL) was stirred for 2 h at room temperature. Solvent was removed under reduced pressure and residue washed with Et₂O to afford the title compound (14%) as a pale yellow solid. MS m/z 290.6 (M⁺).

Method B

To a solution of the product of Preparation NA5 (1.08 g, 3.47 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (25 mL) under nitrogen at 0°C, Et₃N (0.97 mL, 6.95 mmol) and MeSO₂Cl (0.27 mL, 3.47 mmol) were added. After 30 minutes at room temperature, solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 1:1) to afford the *N*-Boc protected product as an oil. A solution of the *N*-Boc derivative (0.18 g, 0.46 mmol) in 1N HCl/EtOAc (20 mL) was stirred at room temperature overnight. A white solid appeared. Solvent

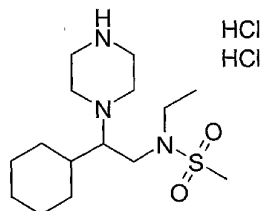
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-383-

was removed under reduced pressure and the solid washed twice with Et₂O to afford the title compound (70%) as a white solid. MS *m/z* 290.6 (*M*⁺+1). Enantiomer A was obtained from Enantiomer I of Preparation NA5. Enantiomer B was obtained from Enantiomer II of Preparation NA5.

Preparation NA8



N-(2-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-*N*-ethyl-methanesulfonamide dihydrochloride salt

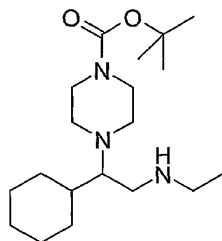
Method A

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-384-

Step I: Preparation of 4-(1-(1-cyclohexyl-2-ethylamino-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



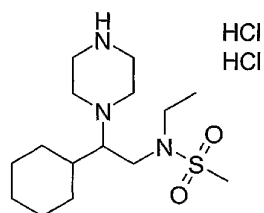
To a solution of the product of Preparation NA2 (1.48 g, 4.8 mmol) in 1,2-dichloroethane (10 mL) at room temperature was added EtNH₂ (70% in H₂O, 0.3 mL, 5.7 mmol). After 10 min, sodium triacetoxyborohydride (1.5 g, 7.2 mmol) was added. Reaction was stirred for 30 min and then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 mL) and diluted with EtOAc (20 mL). Mixture was filtered through Celite and solvent was removed under reduced pressure. Residue was purified by column chromatography (EtOAc, then EtOAc-MeOH-Et₃N 90:5:5) to give the *N*-Boc protected product (99%) as an oil. MS *m/z* 340.3 (*M*⁺+1)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-385-

Step II: Preparation of N-(2-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-N-ethyl-methanesulfonamide dihydrochloride salt



To a solution of the product of Step I (1.5 g, 4.5 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (15 mL) under nitrogen at 0°C , Et_3N (1.28 mL, 9.16 mmol) and MeSO_2Cl (0.7 mL, 9.16 mmol) were added. After 10 minutes solvent was removed under reduced pressure and the crude obtained was suspended in a mixture hexane/EtOAc (2:1). The insoluble solids were filtered off and the filtrate concentrated. Residue was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 2:1) to afford the *N*-Boc protected product as an oil. MS m/z 418.3 (M^++1). Enantiomers of this *N*-Boc protected product could be separated by chiral HPLC (CHIRALPAK AD 20 μm , Hexane/isopropanol (7:3), isocratic mode, 1 mL/min). Isomer 1 t_r =4.18 min; Isomer 2 t_r =4.67 min. A solution of *N*-Boc derivative (1.5 g, 4.5 mmol) in 1N HCl/EtOAc (50 mL) was stirred at room temperature overnight. A white

WO 02/059095

PCT/US02/00518

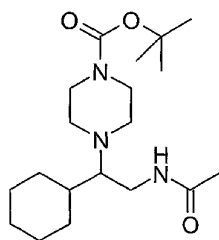
-386-

solid appeared. Solvent was removed under reduced pressure and the solid washed twice with EtOAc to afford the title compound (75%) a white solid. MS m/z 318.3 ($M^+ + 1$).

Method B

Enantiomer A was obtained from Enantiomer I of Preparation NA5. Enantiomer B was obtained from Enantiomer II of Preparation NA5.

Step I: Preparation of 4-(2-Acetylamino-1-cyclohexylethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



To a solution of the product of Preparation NA5 (2.1 g, 6.78 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 , pyridine (1.1 mL, 13.5 mmol) and Ac_2O (0.83 mL, 8.1 mmol) were added. The mixture was stirred for 2 h at room temperature. Then, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (20 mL) and washed with

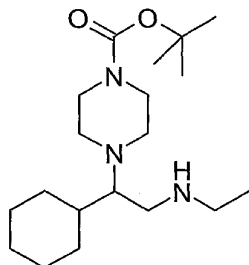
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-387-

water, 1N HCl, and brine. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated to afford the title compound (63%) as an oil. MS m/z 354.2 ($M^+ + 1$)

Step II: Preparation of 4-(1-cyclohexyl-2-ethylamino-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



To a solution of the product of Step I (397 mg, 1.12 mmol) in anhydrous THF (5.1 mL), a 1M solution of BH_3 -THF complex in THF (3.4 mL, 3.4 mmol) was added. The mixture was heated at 60°C for 1 h and then cooled to room temperature. Then, MeOH (1.5 mL) and DIPEA (0.760 mL) were added. To this mixture, a solution of iodine (562 mg, 2.24 mmol) in anhydrous THF (2.6 mL) was cautiously added and stirred at room temperature for 30 min. The reaction was diluted with EtOAc (75 mL) and the organic

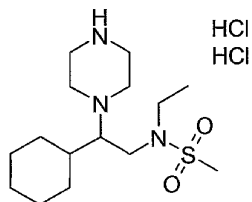
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-388-

phase was washed with 1N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and H_2O , dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified through a SCX column to afford the title compound (86%) as an oil. MS m/z 340.3 ($M^+ + 1$).

Step III: Preparation of N-(2-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-N-ethyl-methanesulfonamide dihydrochloride salt



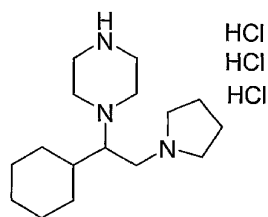
Following the general procedure described in Step II of Method A in Preparation NA8, and using the product of Step II as starting material, the title compound was prepared. MS m/z 318.3 ($M^+ + 1$). Enantiomer A was obtained from Enantiomer I of Preparation NA5. Enantiomer B was obtained from Enantiomer II of Preparation NA5.

Preparation NA9

WO 02/059095

PCT/US02/00518

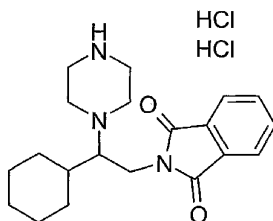
-389-



**1-(1-Cyclohexyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperazine
trihydrochloride salt**

Following the general procedure described in Method A of Preparation NA6, using pyrrolidine and the product of Preparation NA19 as starting materials, the title compound was prepared (19%). MS m/z 266.0 ($M^+ + 1$)

Preparation NA10



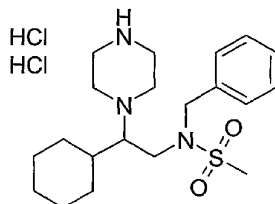
**2-(2-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-
isoindole-1,3-dione dihydrochloride salt**

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-390-

A solution of the product of Preparation NA4 (0.5 g, 1.13 mmol) in 1N HCl/EtOAc (25 mL) was stirred at room temperature for 5 h. Solvent was removed under reduced pressure and solid washed twice with Et₂O to afford the title compound (96%) a white solid. MS m/z 342.3 (M⁺+1)

Preparation NA11

***N*-Benzyl-*N*-(2-cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-
methanesulfonamide dihydrochloride salt**

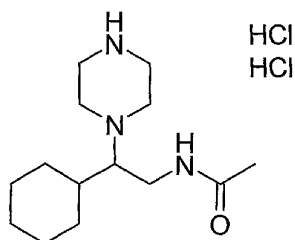
Following the general procedure described in Method A of Preparation NA8, using benzylamine and the product of Preparation NA2 in Step I as starting materials, the title compound was prepared (12%). MS m/z 380.6 (M⁺+1)

Preparation NA12

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-391-



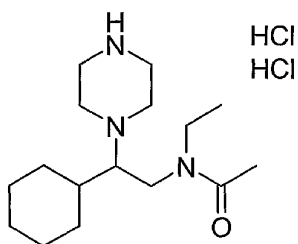
***N*-(2-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-acetamide
dihydrochloride salt**

To a solution of the product of Preparation NA5 (2.1 g, 6.78 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (20 mL), pyridine (1.1 mL, 13.5 mmol) and Ac₂O (0.83 mL, 8.1 mmol) were added. The mixture was stirred for 2 h at room temperature. Then, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL) and washed with water, 1N HCl, and brine. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to afford the *N*-Boc protected amide as an oil. MS *m/z* 354.2 (*M*⁺+1). A solution of the *N*-Boc derivative (0.5 g, 1.4 mmol) in 1N HCl/EtOAc (25 mL) was stirred at room temperature for 5 h. Solvent was removed under reduced pressure and solid washed twice with Et₂O to afford the title compound (59%) as a white solid. MS *m/z* 254.3 (*M*⁺+1).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-392-

Preparation NA13***N*-(2-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-*N*-ethyl-acetamide dihydrochloride salt**

To a solution of the product of Step II of Method B in Preparation NA8 (325 mg, 0.96 mmol) in anhydrous pyridine (1.8 mL) at room temperature, Ac₂O (1.8 mL) was added. The mixture was stirred for 1 h at 65°C and then cooled to room temperature. The mixture was diluted with EtOAc (40 mL) and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, H₂O, and brine. The organic phase was dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 1:1) to afford the *N*-Boc protected amide as an oil. A solution of the *N*-Boc derivative (109 mg, 0.29 mmol) in 1N HCl/EtOAc (20 mL) was stirred at room temperature overnight. Solvent was removed under reduced pressure and solid washed twice with Et₂O to afford the

WO 02/059095

PCT/US02/00518

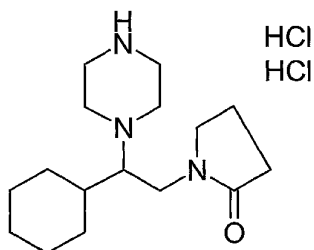
-393-

title compound (30%) as a white solid. MS m/z 282.3

(M⁺+1).

Enantiomer A was obtained from Enantiomer A of Step II of Method B in Preparation NA8. Enantiomer B was obtained from enantiomer B of Step II of Method B in Preparation NA8.

Preparation NA14



1-(2-(Cyclohexyl)-2-piperazin-1-yl-ethyl)-
pyrrolidin-2-one dihydrochloride salt

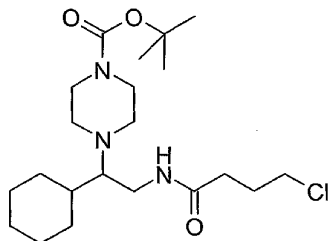
Enantiomer A was obtained from Enantiomer I of Preparation NA5. Enantiomer B was obtained from Enantiomer II of Preparation NA5.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-394-

Step I: Preparation of 4-[2-(4-Chloro-butyrylamino)-1-cyclohexyl-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



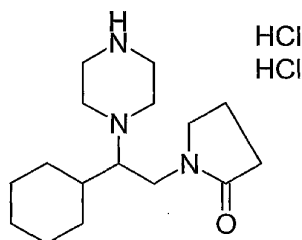
To a solution of the product of Preparation NA5 (1.0 g, 3.21 mmol) in CH_2Cl_2 (18 mL) and DMP (4.4 mL), DIPEA (2.8 mL, 16.05 mmol), 4-chlorobutyric acid (0.381 mL, 3.85 mmol), HOAT (546 mg, 4.01 mmol), and HATU (1.52 mg, 4.01 mmol) were added at room temperature. The mixture was stirred overnight at room temperature. Then, H_2O was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 7:3) to afford the title compound (69%) as an oil. MS m/z 416.2 ($\text{M}^+ + 1$).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-395-

Step II: Preparation of 1-(2-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-one dihydrochloride salt

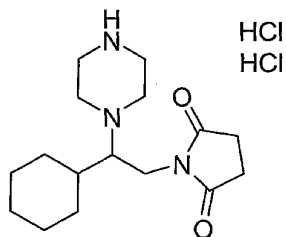


To a solution of the product of Step I (538 mg, 1.29 mmol), in anhydrous THF (7.7 mL) at 0 °C, potassium *tert*-butoxide (145 mg, 1.29 mmol) was added. After stirring for 1.5 h, additional potassium *tert*-butoxide (145 mg, 1.29 mmol) was added and mixture stirred for 30 min. Reaction was quenched with H₂O and aqueous layer extracted with EtOAc. The combined organic phase was dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 1:1) to afford the *N*-Boc protected product as an oil. A solution of the *N*-Boc derivative (266 mg, 0.70 mmol) in 1N HCl/EtOAc (25 mL) was stirred at room temperature overnight. Solvent was removed under reduced pressure and solid washed twice with Et₂O to afford the title compound (54%) as a white solid. MS *m/z* 280.2 (*M*⁺+1).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-396-

Preparation NA15

1-(2-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2,5-dione dihydrochloride salt

Method A

To a solution of the product of Preparation NA1 (300 mg, 0.96 mmol) in anhydrous THF (4.8 mL) at 0°C, succinimide (105 mg, 1.06 mmol) and triphenylphosphine (278 mg, 1.06 mmol) were added. Then, DEAD (0.167 mL, 1.06 mmol) was added dropwise at 0°C and the reaction was stirred at 0°C for 1 h and at room temperature overnight. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography (hexane/EtOAc 1:1) to afford the *N*-Boc protected product as an oil. A solution of the *N*-Boc derivative (291 mg, 0.74 mmol) in 1N HCl/EtOAc (20 mL) was stirred at room temperature

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-397-

overnight. Solvent was removed under reduced pressure and solid washed twice with Et₂O to afford the title compound (77%) as a white solid. MS m/z 293.9 (M⁺+1)

Method B

Enantiomer A was obtained from Enantiomer I of Preparation NA5. Enantiomer B was obtained from Enantiomer II of Preparation NA5.

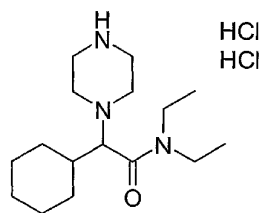
To a solution of the product of Preparation NA5 (0.641 g, 2.05 mmol) in CHCl₃ (2 mL) and succinic anhydride (205 mg, 2.05 mmol) were added at room temperature. The mixture was stirred under reflux for 1 hour and then it was heated at 120 °C for another 2 hours. The crude was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 1:1) to afford 645 mg (83%) of the *N*-Boc protected product as white solid. A solution of the *N*-Boc derivative (645 mg, 1.64 mmol) in 1N HCl/EtOAc (25 mL) was stirred at room temperature overnight. Solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound as a white solid. MS m/z 293.9 (M⁺+1)

Preparation NA16

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-398-



**2-Cyclohexyl-N,N-diethyl-2-piperazin-1-yl-acetamide
dihydrochloride salt**

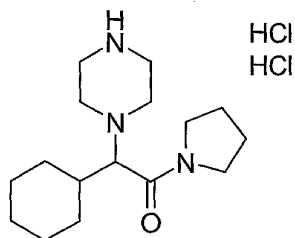
To a solution of the product of Preparation NA3 (300 mg, 0.92 mmol) in CH_2Cl_2 (4.8 mL) and DMF (1 mL) at room temperature, DIPEA (0.8 mL, 4.6 mmol), diethylamine (0.114 mL, 1.10 mmol) and HOBT (155 mg, 1.15 mmol) were added and the mixture stirred for 5 min. Then, EDCI (220 mg, 1.15 mmol) was added and the reaction stirred overnight at room temperature. Then, H_2O (10 mL) was added and mixture diluted with CH_2Cl_2 (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 7:3) to afford the *N*-Boc protected amide as an oil. Enantiomers of this *N*-Boc protected product could be separated by chiral HPLC (CHIRALPAK AD (4.6x250mm), hexane-TFA 0.05% /isopropanol (20:1) isocratic mode, 1 mL/min). Isomer 1

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-399-

t=7.59 min; Isomer 2 t=8.81 min. A solution of the *N*-Boc derivative (203 mg, 0.53 mmol) in 1N HCl/EtOAc (20 mL) was stirred at room temperature overnight. Solvent was removed under reduced pressure and solid washed twice with Et₂O to afford the title compound (58%) as a white solid. MS m/z 281.9 (M⁺+1).

Preparation NA17

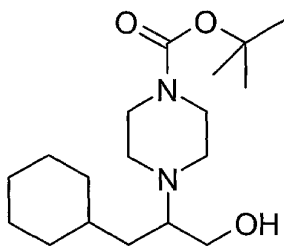
2-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-1-pyrrolidin-1-yl-ethanone dihydrochloride salt

Following the general procedure described in Preparation NA16, and using pyrrolidine and the product of Preparation NA3 as starting materials, the title compound was prepared (40%). MS m/z 279.8 (M⁺+1).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-400-

Preparation NA18**4-(1-Cyclohexylmethyl-2-hydroxy-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester**

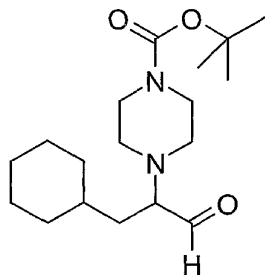
Following the general procedure described in Preparation NA1, and using 3-cyclohexylpropionic acid as starting material, the title compound was prepared (49%). MS m/z 327.2 ($M^+ + 1$)

Preparation NA19

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-401-

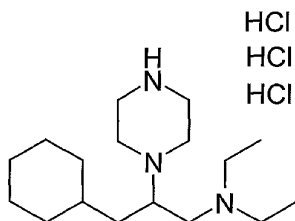


4-(1-Cyclohexylmethyl-2-oxo-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

Following the general procedure described in Preparation NA2, and using the product of Preparation NA18 as starting material, the title compound was prepared (95%).

MS m/z 325.4 ($M^+ + 1$)

Preparation NA20



WO 02/059095

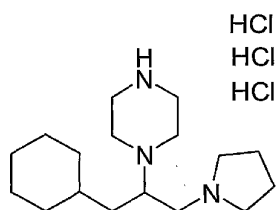
PCT/US02/00518

-402-

(2-Cyclohexylmethyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-diethyl-amine
trihydrochloride salt

Following the general procedure described in Method A of
Preparation NA6, using diethylamine and the product of
Preparation NA19 as starting materials, the title
compound was prepared (68%). MS m/z 282.3 ($M^+ + 1$).

Preparation NA21



1-(1-Cyclohexylmethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperazine
trihydrochloride salt

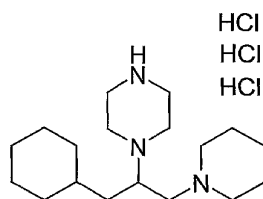
Following the general procedure described in Method A of
Preparation NA6, using pyrrolidine and the product of
Preparation NA19 as starting materials, the title
compound was prepared (76%). MS m/z 280.4 ($M^+ + 1$).

Preparation NA22

WO 02/059095

PCT/US02/00518

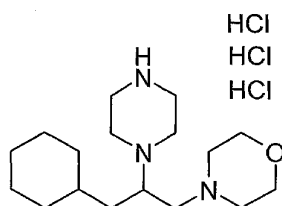
-403-



1-(1-Cyclohexylmethyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-piperazine
trihydrochloride salt

Following the general procedure described in Method A of
Preparation NA6, using piperidine and the product of
Preparation NA19 as starting materials, the title
compound was prepared (70%). MS m/z 294.2 ($M^+ + 1$).

Preparation NA23



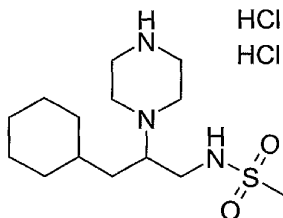
4-(3-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-propyl)-morpholine
trihydrochloride salt

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-404-

Following the general procedure described in Method A of Preparation NA6, using morpholine and the product of Preparation NA19 as starting materials, the title compound was prepared (65%). MS m/z 296.6 ($M^+ + 1$).

Preparation NA24

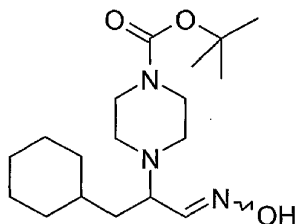
N-(3-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-propyl)-
methanesulfonamide dihydrochloride salt

WO 02/059095

PCT/US02/00518

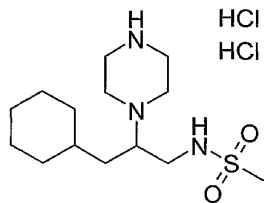
-405-

Step I: Preparation of 4-[(1-Cyclohexylmethyl-2-hydroxyimino-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



Following the procedure described in Step I of Method B in Preparation NA4, using the product of Preparation NA19 as starting materials, the title compound was prepared (46%). MS m/z 340.3 ($M^+ + 1$).

Step II: Preparation of *N*-(3-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-propyl)-methanesulfonamide dihydrochloride salt



WO 02/059095

PCT/US02/00518

-406-

To a solution of $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (533 mg, 2.24 mmol) in MeOH (25 mL), NaBH_4 (85 mg, 2.24 mmol) was added. To the resulting black solution, a solution of the product of Step I (760 mg, 2.24 mmol) in MeOH (10 mL) was added, followed by NaBH_4 (465 mg, 12.3 mmol) portionwise. The mixture was stirred for 5 min and filtered through celite. The solution was diluted with EtOAc and washed with a 5% aqueous solution of NH_4OH , dried, filtered and evaporated to afford the primary amine. To a solution of this amine (676 mg, 2.08 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (20 mL) under nitrogen at 0°C , Et_3N (0.43 mL, 3.12 mmol) and MeSO_2Cl (0.24 mL, 3.12 mmol) were added. After 30 minutes at room temperature, solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 1:1) to afford the *N*-Boc protected product as an oil. A solution of the *N*-Boc derivative (440 mg, 1.09 mmol) in 1N HCl/EtOAc (25 mL) was stirred at room temperature for 2h. A white solid appeared. Solvent was removed under reduced pressure and the solid washed twice with Et_2O to afford the title compound as a solid (35%). MS m/z 304.6 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparation NA25

PCT/US02/00518

CCN(CC1CCCCC1)S(=O)(=O)CCN2CCCCC2

HCl
HCl

Following the general procedure described in Method A of Preparation NA8, using ethylamine and the product of Preparation NA19 as starting materials, the title compound was prepared (59%). MS m/z 332.3 (M⁺+1)

CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(C1C2CCCC2)CCO

WO 02/059095

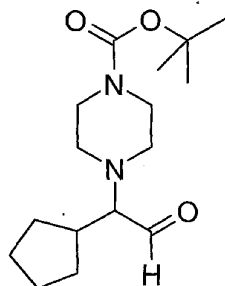
PCT/US02/00518

-408-

**4-(1-Cyclopentyl-2-hydroxy-ethyl)-piperazine-1-carboxylic
acid tert-butyl ester**

Following the general procedure described in Preparation
NA1, and using cyclopentylacetic acid as starting
material, the title compound was prepared (16%). MS m/z
299.2 ($M^+ + 1$)

Preparation NA27



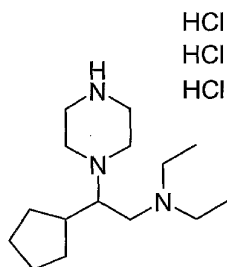
**4-(1-Cyclopentyl-2-oxo-ethyl)-piperazine-1-carboxylic
acid tert-butyl ester**

Following the general procedure described in Preparation
NA2, and using the product of Preparation NA26 as
starting material, the title compound was prepared (99%).
MS m/z 297.3 ($M^+ + 1$)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-409-

Preparation NA28

(2-Cyclopentyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-diethyl-amine
trihydrochloride salt

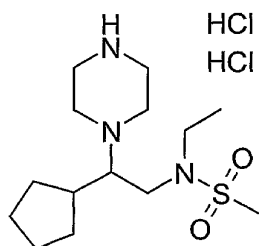
Following the general procedure described in Preparation NA6, and using the product of Preparation NA27 as starting material, this intermediate was prepared (86%).
MS m/z 254.3 ($M^+ + 1$)

Preparation NA29

WO 02/059095

PCT/US02/00518

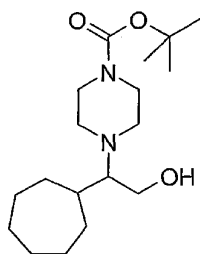
-410-



***N*-(2-Cyclopentyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-*N*-ethyl-methanesulfonamide dihydrochloride salt**

Following the general procedure described in Preparation NA8, and using the product of Preparation NA27 as starting material, the title compound was prepared (24%).
MS m/z 304.2 ($M^+ + 1$).

Preparation NA30



WO 02/059095

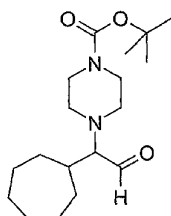
PCT/US02/00518

-411-

4-(1-Cycloheptyl-2-hydroxy-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

Following the general procedure described in Preparation NA1, and using cycloheptylacetic acid as starting material, the title compound was prepared (40%). MS m/z 327.4 ($M^+ + 1$).

Preparation NA31



4-(1-Cycloheptyl-2-oxo-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

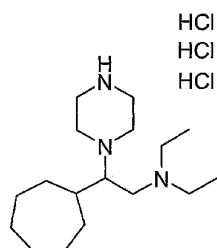
Following the general procedure described in Preparation NA2, and using the product of Preparation NA30 as starting material, the title compound was prepared (91%). MS m/z 325.4 ($M^+ + 1$).

Preparation NA32

WO 02/059095

PCT/US02/00518

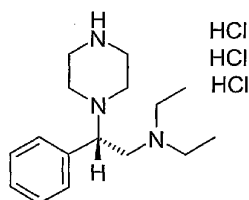
-412-



(2-Cycloheptyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-diethyl-amine
trihydrochloride salt

Following the general procedure described in Preparation
NA6, and using the product of Preparation NA31 as
starting material, the title compound was prepared (44%).
MS m/z 282.6 ($M^+ + 1$).

Preparation NA33



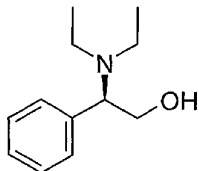
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-413-

(2S)-Diethyl-(2-phenyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-amine
trihydrochloride salt

Step I: Preparation of (2R)-2-Diethylamino-2-phenyl-
ethanol



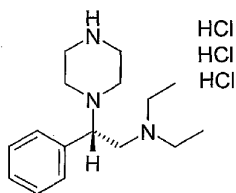
To a solution of (R)-phenylglycinol (0.5 g, 3.6 mmol) in THF (15 mL) under nitrogen atmosphere, Na_2CO_3 (1.14 g, 10.8 mmol), tetrabutylammonium iodide (0.66 g, 1.8 mmol) and ethyl iodide (0.6 mmol, 7.3 mmol) were added. The reaction was stirred under reflux for 24 hours. The resulting mixture was cooled to room temperature and the solids filtered off. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in EtOAc, washed with H_2O , dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (EtOAc-MeOH- Et_3N 90:5:5) to afford the title compound (96%). MS m/z 194.2 ($M^+ + 1$)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-414-

Step II: Preparation of (2S)-Diethyl-(2-phenyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-amine trihydrochloride salt



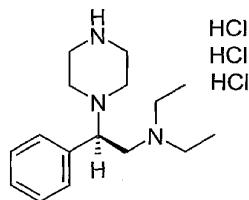
To a solution of the product of Step I (0.68 g, 3.5 mmol) in anhydrous Et₂O (10 mL) under nitrogen atmosphere, Et₃N (1.4 mL, 10.5 mmol) was added. The mixture was cooled to 0°C and methanesulfonyl chloride (0.4 mL, 4.9 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to react at room temperature and stirred for 30 min. Then, *N*-Boc-piperazine (1.3 g, 7.2 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with EtOAc (10 mL) and washed with H₂O (5 mL). The phases were separated and the organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by medium pressure chromatography (EtOAc-MeOH-Et₃N 90:5:5) to afford the *N*-Boc protected product in >98% ee. (determined by chiral HPLC Chiralpak AD, Hexane-TPA 0.05%, 1 mL/min, t=9.748). A solution of the *N*-Boc derivative (0.68 g, 1.88 mmol) in

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-415-

1N HCl/EtOAc (25 mL) was stirred overnight at room temperature. Solvent was removed under reduced pressure and residue washed with Et₂O to afford the title compound (52%) a white solid. MS m/z 262.2 (M⁺+1).

Preparation NA34

(2R)-Diethyl-(2-phenyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-amine
trihydrochloride salt

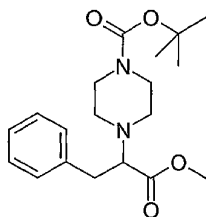
Following the general procedure described in Preparation NA37, and using (S)-phenylglycinol as starting material, the title compound was prepared. MS m/z 262.2 (M⁺+1).

Preparation NA35

WO 02/059095

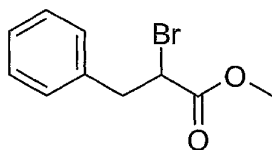
PCT/US02/00518

-416-



4-(1-Methoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Step I: Preparation of 3-Bromo-4-phenyl-butyric acid methyl ester



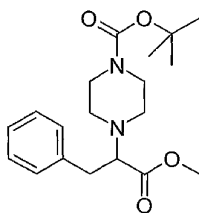
Following the general procedure described in Method A of Step I in Preparation NA1, using 3-phenylpropionic acid as starting material, the title compound was prepared (37%). MS m/z 243.0 ($M^+ + 1$).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

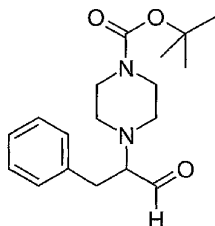
-417-

Step II: Preparation of 4-(1-Methoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



Following the general procedure described in Step II of Preparation NA1, using the product of Step I as starting material, the title compound was prepared (24%). MS m/z 349.2 ($M^+ + 1$).

Preparation NA36



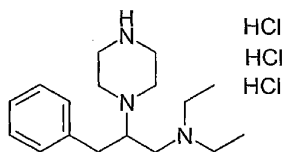
4-(1-Formyl-2-phenyl-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-418-

To a solution of the product of Preparation NA39 (*infra*) (2.41 g, 6.92 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) at -78°C under nitrogen atmosphere, a 1M solution of DIBAL-H in toluene (17.3 mL, 17.3 mmol) was added. Reaction was stirred for 1 hour (h) at -78°C and quenched with a saturated aqueous solution of sodium tartrate. Mixture was stirred for 1 hour and layers separated. Aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 , dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 5:1) to afford the title compound as a pale yellow oil (56%). MS m/z 319.4 ($M^+ + 1$).

Preparation NA37

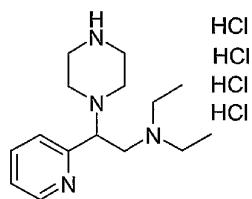
**Diethyl-(3-phenyl-2-piperazin-1-yl-propyl)-
amine trihydrochloride salt**

Following the general procedure described in Method A of Preparation NA6, using diethylamine and the product of Preparation NA40 as starting materials, the title compound was prepared (41%). MS m/z 276.5 ($M^+ + 1$).

WO 02/059095

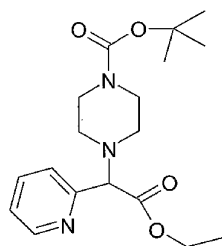
PCT/US02/00518

-419-

Preparation NA38

Diethyl-(2-piperazin-1-yl-2-pyridin-2-yl-ethyl)-amine tetrahydrochloride salt

Step I: Preparation of 4-(Ethoxycarbonyl-pyridin-2-yl-methyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



To a solution of ethyl 2-pyridylacetate (3.0 g, 18.16 mmol) in CCl_4 (26 mL), NBS (3.56 g, 20.0 mmol), AIBN (149

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-420-

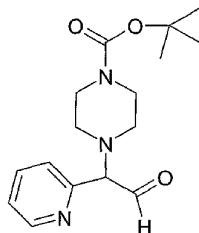
mg, 0.91 mmol) were added at room temperature. The reaction mixture was allowed to stir under reflux for 5 hours. The resulting brown suspension was cooled to room temperature and water and CH_2Cl_2 were added. The layers were separated and the organic layer was washed with water. Then it was dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure to afford the bromide derivative as brown oil. To a solution of this product (3.69 g, 15.12 mmol) in anhydrous CH_3CN (36 mL), K_2CO_3 (4.19 g, 30.24 mmol), *N*-Boc-piperazine (3.09 g, 16.63 mmol), and a catalytic amount of $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (559 mg, 1.51 mmol) were added. The mixture was heated under reflux overnight and then cooled to room temperature. Reaction was diluted with EtOAc, washed with H_2O and brine, dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 1:1) to afford the title compound (17%) as a yellow oil. MS m/z 350.4 ($\text{M}^+ + 1$).

Step II: Preparation of 4-(2-Oxo-1-pyridin-2-yl-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-421-



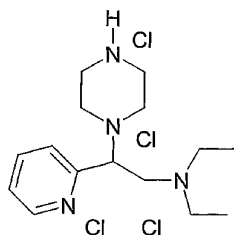
To a solution of product from Step I (803mg, 2.3 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5.4 mL) at -78°C , under N_2 atmosphere, a 1.0 M solution of DIBAL-H in toluene (5.8 mL, 5.8 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to stir at this temperature for about 30 minutes. Then it was quenched with MeOH (1mL) slowly. Then EtOAc (50 mL) and a saturated solution of sodium tartrate (50 mL) were added. After stirring at RT for 1 hour the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo to afford the title compound as an oil. MS m/z 306.4 (M^++1).

Step III: Preparation of Diethyl-(2-piperazin-1-yl-2-pyridin-2-yl-ethyl)-amine tetrahydrochloride salt

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-422-



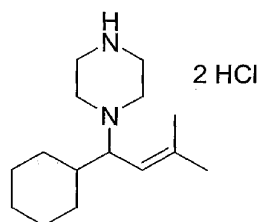
To a solution of product from Step II (624 mg, 2.05 mmol) in dry 1,2-dichloroethane (7.2 mL), diethylamine (0.254 mL, 2.46 mmol) was added at room temperature. The mixture was stirred for 15 min and then sodium triacetoxymethylborohydride (652 mg, 3.08 mmol) was added. Reaction mixture was stirred at room temperature overnight and then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . Layers were separated and aqueous phase was extracted with EtOAc (3X). The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. Residue was purified by column chromatography (EtOAc, then EtOAc-MeOH- Et_3N 90:5:5) to give the *N*-Boc protected product as an oil. A solution of *N*-Boc derivative (208 mg, 0.57 mmol) in saturated $\text{HCl(g)}/\text{MeOH}$ (10 mL) was stirred overnight at room temperature. Solvent was removed under reduced pressure

WO 02/059095

PCT/US02/00518

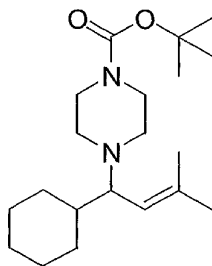
-423-

to afford the title compound (26%) as a white solid. MS
m/z 263.4 ($M^+ + 1$).

Preparation NA39

1-(1-Cyclohexyl-3-methyl-but-2-enyl)-piperazine
dihydrochloride salt

Step I: Preparation of 4-(1-Cyclohexyl-3-methyl-but-2-
enyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



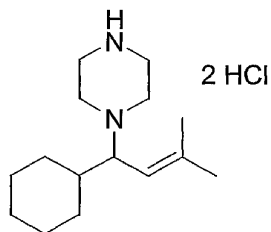
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-424-

To a solution of isopropyltriphenylphosphonium iodide (709 mg, 1.79 mmol) cooled at -78 °C was added n-butyllithium (0.98 mL, 1.57 mmol, 1.6 M in hexanes) and stirred for 1 hour while warming to 0 °C. The mixture was added to a solution of product of Preparation NA2 (443 mg, 1.43 mmol) at -78 °C and stirred at 23 °C for 2 hours. The reaction was diluted with EtOAc and washed with brine, the combined organic phase was dried (Na₂SO₄), dried, and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (hexane-EtOAc 15:1) to afford the title compound (385 mg). MS m/z 337.3 (M⁺+1).

Step II: Preparation of 1-(1-Cyclohexyl-3-methyl-but-2-enyl)-piperazine dihydrochloride salt



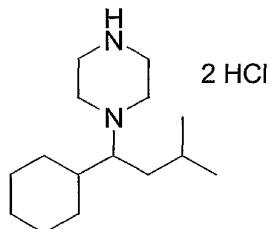
A solution of the N-Boc derivative (250 mg, 0.74 mmol) in 1N HCl/EtOAc (25 mL) was stirred at room temperature overnight. Solvent was removed under reduced pressure and

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-425-

solid washed twice with Et₂O to afford the title compound
as a white solid. MS m/z 237.3 (M⁺+1).

Preparation NA40

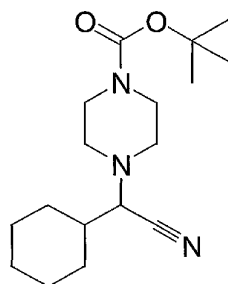
1-(1-Cyclohexyl-3-methyl-butyl)-piperazine
dihydrochloride salt

Step I: Preparation of 4-(Cyano-cyclohexyl-methyl)-
piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-426-



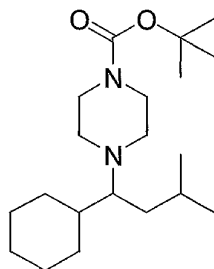
To a solution of KCN (1.61 g, 24.8 mmol) in H₂O (15 mL) N-Boc-piperazine (4.6 g, 24.6 mmol) was added and the mixture cooled to 0 °C. Then 1M aqueous HCl (23.9 mL, 23.9 mmol) was added followed by cyclohexanecarboxaldehyde (2.0 mL, 16.5 mmol) and the mixture stirred for 20 h. It was poured over Et₂O and the aqueous phase extracted with Et₂O, dried (MgSO₄), and evaporated. The crude was purified by flash chromatography (hexane-EtOAc 4:1→3:1) to afford 4.2 g of the title compound.

Step II: Preparation of 4-(1-Cyclohexyl-3-methyl-butyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-427-



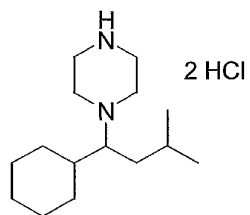
A solution of product from Step I (750 mg, 2.44 mmol) in THF (15 mL) and isobutylmagnesium bromide (6.1 mL, 12.2 mmol, 2 M in THF) was heated at 70 °C for 24h. The reaction was quenched with EtOAc and washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated. Final purification by flash chromatography (hexane-EtOAc 25:1) afforded 406 mg of the title compound. MS m/z 339.3 ($M^+ + 1$).

Step III: Preparation of 1-(1-Cyclohexyl-3-methyl-butyl)-piperazine dihydrochloride salt

WO 02/059095

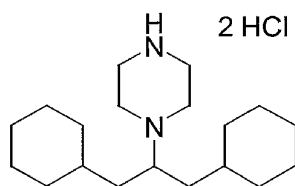
PCT/US02/00518

-428-



A solution of the product from Step II (406 mg, 1.21 mmol) in 1N HCl/EtOAc (25 mL) was stirred at room temperature overnight. Solvent was removed under reduced pressure and solid washed twice with Et₂O to afford the title compound as a white solid. MS m/z 239.3 (M⁺+1).

Preparation NA41



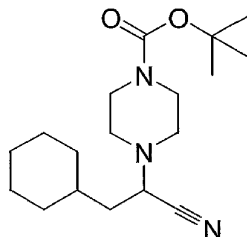
1-(2-Cyclohexyl-1-cyclohexylethyl)-piperazine
dihydrochloride salt

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-429-

Step I: Preparation of 4-(1-Cyano-2-cyclohexyl-ethyl)-
piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



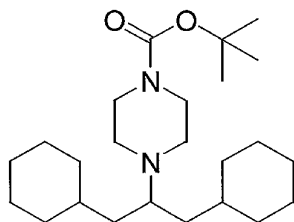
A solution of cyclohexaneacetaldehyde (8.45 g, 66.96 mmol) and TMSCN (17.9 mL, 133.92 mmol) in MeOH was stirred for 2 h at 23 °C and N-BOC-piperazine (13.72 g, 73.66 mmol) was added. After 24 the solvent was evaporated to give the title compound.

Step II: Preparation of 4-(2-Cyclohexyl-1-cyclohexylmethyl-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid
tert-butyl ester

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-430-



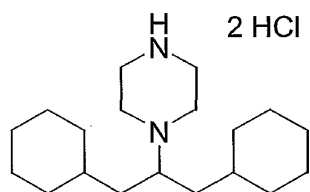
A solution of 4-(1-cyano-2-cyclohexyl-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.81, 5.65 mmol) in THF (20 mL) and cyclohexylmethylmagnesium bromide (1.51 g, 22.60 mmol, 0.4 M in Et₂O) was stirred at 23 °C for 24h. The reaction was quenched with EtOAc and washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated. Final purification by flash chromatography (hexane-EtOAc 15:1) afforded 1020 mg of the title compound. MS m/z 393.3 (M⁺+1).

Step III: Preparation of 1-(2-Cyclohexyl-1-cyclohexylmethyl-ethyl)-piperazine dihydrochloride salt

WO 02/059095

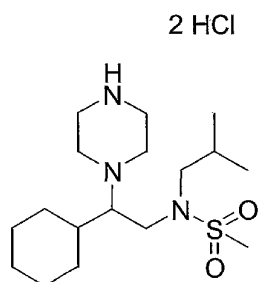
PCT/US02/00518

-431-



A solution of the *N*-Boc derivative (1020 mg, 2.60 mmol) in 1N HCl/EtOAc (25 mL) was stirred at room temperature overnight. Solvent was removed under reduced pressure and solid washed twice with Et₂O to afford the title compound as a white solid. MS *m/z* 293.3 (*M*⁺+1).

Preparation NA42



N-(2-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-*N*-isobutyl-methanesulfonamide dihydrochloride salt

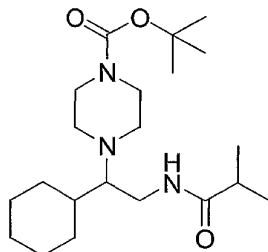
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-432-

Enantiomer A was obtained from Enantiomer I of Preparation NA5. Enantiomer B was obtained from Enantiomer II of Preparation NA5.

Step I: Preparation of 4-(1-Cyclohexyl-2-isobutyrylamino-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



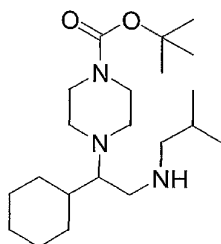
To a solution of the product of Preparation NA5 (1.0 g, 3.21 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added isobutyryl chloride (0.4 mL, 3.85 mmol) and pyridine (0.39 mL, 4.82 mmol) at 0 °C and stirring for 1 hour while warming to 23 °C. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated to give the title product as an oil. MS m/z 382.3 ($M^+ + 1$).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-433-

Step II: Preparation of 4-(1-Cyclohexyl-2-isobutylamino-ethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



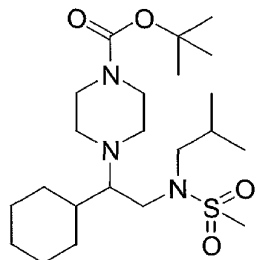
A solution of the product from Step I (1.23 g, 3.21 mmol) and borane-tetrahydrofuran complex (9.6 mL, 9.63 mmol, 1 M in THF) in THF (20 mL) was heated at 60 °C for 1 hour. The mixture was allowed to cool to ambient temperature followed by addition of MeOH (5 mL) and DIPEA (7.5 mL). Next, iodine (1.62 g, 6.42 mmol) in THF (10 mL) was added and the mixture stirred for 30 min. The mixture was diluted with EtOAc and successively washed with 10 % aqueous Na₂S₂O₅ and brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (hexane:EtOAc 1:1→EtOAc→EtOAc:MeOH:NEt₃ 90:5:5) to afford the title compound (904 mg) as a yellow oil. MS m/z 368.3 (M⁺+1).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-434-

Step III: Preparation of 4-[1-Cyclohexyl-2-(isobutyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



To a solution of the product from Step II (450 mg, 1.2 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added TEA (0.35 mL, 2.44 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.14 mL, 1.83 mmol). After stirring was 30 min at 23 °C the reaction was diluted with CH_2Cl_2 and washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated to give the title product as an oil. MS m/z 446.3 ($M^+ + 1$).

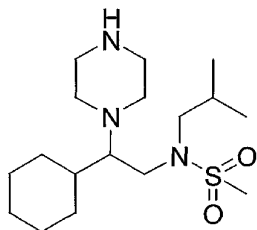
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-435-

Step IV: Preparation of N-(2-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-N-isobutyl-methanesulfonamide dihydrochloride salt

2 HCl



A solution of the product from Step III (446 mg, 1.22 mmol) in 1N HCl/EtOAc (25 mL) was stirred at room temperature overnight. Solvent was removed under reduced pressure and solid washed twice with Et₂O to afford the title compound as a white solid. MS m/z 346.3 (M⁺+1).

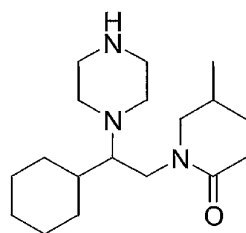
Preparation NA43

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-436-

2 HCl



***N*-(2-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-*N*-isobutyl-
acetamide dihydrochloride salt**

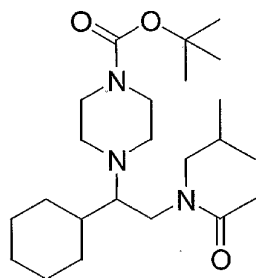
Enantiomer A was obtained from Enantiomer I of
Preparation NA5. Enantiomer B was obtained from
Enantiomer II of Preparation NA5.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-437-

Step I: Preparation of 4-[2-(Acetyl-isobutyl-amino)-1-cyclohexyl-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



To a solution of the product from Step II of Preparation NA42 (450 mg, 1.22 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added at 0 °C acetyl chloride (0.1 mL, 1.46 mmol) and pyridine (0.15 mL, 1.83 mmol). The cold bath was removed and the reaction was stirred for 1 hour at 23 °C. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated to the title compound (500 mg). MS m/z 410.3 ($\text{M}^+ + 1$).

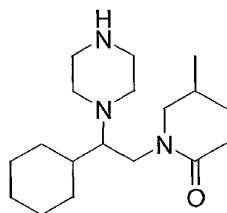
Step II: Preparation of N-(2-Cyclohexyl-2-piperazin-1-yl-ethyl)-N-isobutyl-acetamide dihydrochloride salt

WO 02/059095

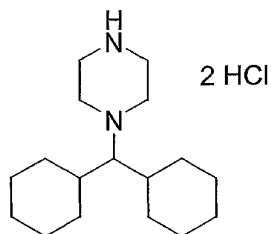
PCT/US02/00518

-438-

2 HCl



A solution of the product from Step I (500 mg, 1.21 mmol) in 1N HCl/EtOAc (25 mL) was stirred at room temperature overnight. Solvent was removed under reduced pressure and solid washed twice with Et₂O to afford the title compound as a white solid. MS m/z 310.3 (M⁺+1).

Preparation NA44

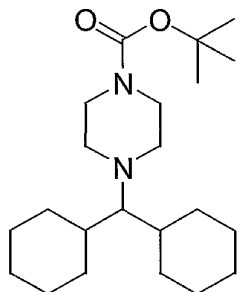
1-Dicyclohexylmethyl-piperazine dihydrochloride salt

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-439-

Step I: Preparation of 4-Dicyclohexylmethyl-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



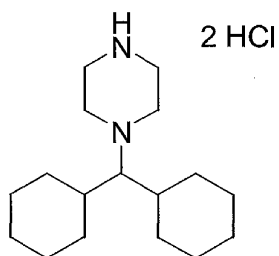
A solution of product from Step I of Preparation NA40 (1.0 g, 3.25 mmol) in THF (30 mL) and cyclohexylmagnesium chloride (8.1 mL, 16.3 mmol, 2 M in THF) was heated at 70 °C for 72h. After cooling to 0 °C, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with EtOAc washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated. Final purification by flash chromatography (hexane-EtOAc 15:1) afforded 205 mg of the title compound. MS m/z 364.9 ($\text{M}^+ + 1$).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-440-

Step II: Preparation of 1-Dicyclohexylmethyl-piperazine
dihydrochloride salt



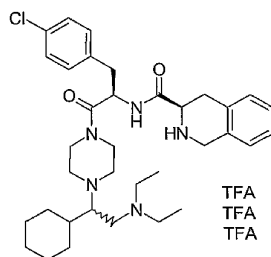
A solution of the product from Step I (200 mg, 0.55 mmol) in 1N HCl/EtOAc (5.5 mL) was stirred at room temperature overnight. Solvent was removed under reduced pressure and solid washed twice with Et₂O to afford the title compound as a white solid. MS m/z 264.9 (M⁺+1).

Example N1

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-441-



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide tri(trifluoroacetate) salt.

A mixture of the racemic A domain compound of Preparation NA6 (180 mg, 0.48 mmol, 1 eq.), the BC domain combination of Preparation BC1 (273 mg, 0.58 mmol, 1.2 eq.), HOAT (82 mg, 0.60 mmol, 1.25 eq.), HATU (228 mg, 0.60 mmol, 1.25 eq.) and DIPEA (0.83 mL, 4.8 mmol, 10 eq.) was stirred in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (4:1, v:v) (3.0 mL) at room temperature overnight. Extractive work up with EtOAc yielded the crude product that was purified by column chromatography. A solution of the *N*-Boc protected product in methylene chloride/TFA (1:1, v:v) was stirred at room temperature for 2 hours. Solvent was evaporated and residue washed

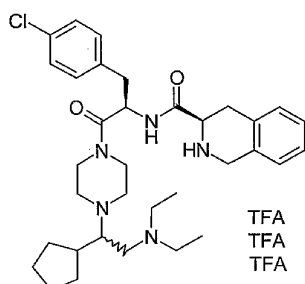
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-442-

with Et₂O to afford the title compound (51%). MS m/z 608.6 (M⁺+1).

Example N2



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclopentyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide tri(trifluoroacetate) salt

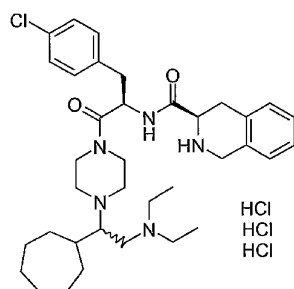
According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA28 and the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 594.4 (M⁺+1).

Example N3

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-443-



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cycloheptyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide trihydrochloride salt

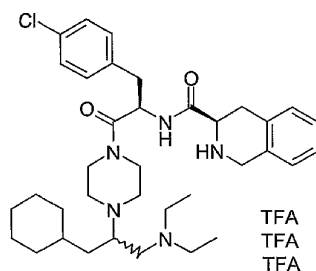
A mixture of the racemic A domain compound of Preparation NA32 (421 mg, 1.07 mmol, 1 eq.), the BC domain combination of Preparation BC1 (567 mg, 1.23 mmol, 1.2 eq.), HOAT (183 mg, 1.34 mmol, 1.25 eq.), HATU (510 mg, 1.34 mmol, 1.25 eq.) and DIPEA (1.87 mL, 10.7 mmol, 10 eq.) was stirred in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (4:1, v:v) (7.5 mL) at room temperature overnight. Extractive work up with EtOAc yielded the crude product that was purified by column chromatography. A solution of the *N*-Boc protected product in 1N HCl/EtOAc was stirred at room overnight. Solvent was evaporated and residue washed with Et_2O to afford the title compound (79%). MS m/z 622.5 ($M^+ + 1$).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-444-

Example N4



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexylmethyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide
tri(trifluoroacetate) salt

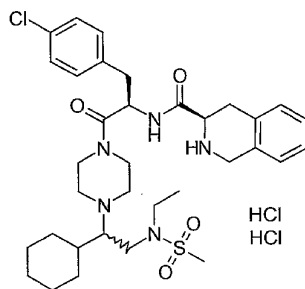
According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA20 and the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 622.4 ($M^+ + 1$)

Example N5

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-445-



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide dihydrochloride salt

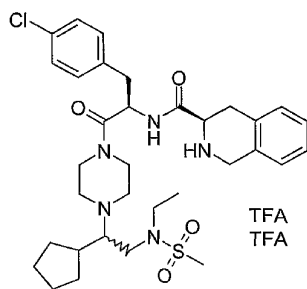
According to the procedure described in Example N3, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA8 and the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 658.3 ($M^+ + 1$)

Example N6

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-446-



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclopentyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide dihydrochloride salt

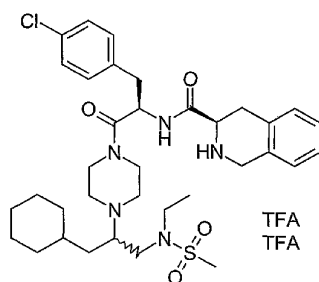
According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA29 and the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 644.4 ($M^+ + 1$)

Example N6

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-447-



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexylmethyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide dihydrochloride salt

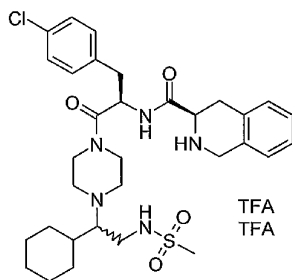
According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA25 and the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 672.3 ($M^+ + 1$)

Example N7

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-448-



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[1-cyclohexyl-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide
di(trifluoroacetate) salt

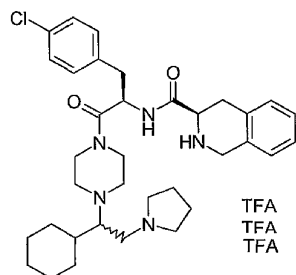
According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA7 and the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 630.2 ($M^+ + 1$)

Example N8

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-449-



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide
tri(trifluoroacetate) salt

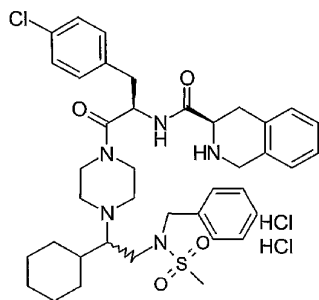
According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA9 and the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 606.4 (M⁺+1)

Example N9

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-450-



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-{4-[2-(benzyl-methanesulfonyl-amino)-1-cyclohexyl-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide dihydrochloride salt

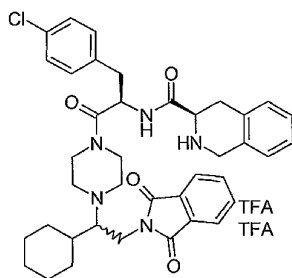
According to the procedure described in Example N3, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA11 and the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 720.4 ($M^+ + 1$)

Example N10

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-451-



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide di(trifluoroacetate) salt

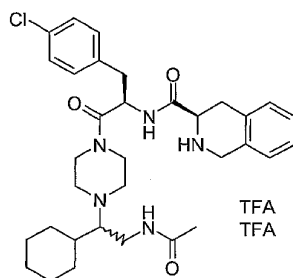
According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA10 and the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 682.4 ($M^+ + 1$)

Example N11

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-452-



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-[4-[(2-acetylamino-1-cyclohexyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide di(trifluoroacetate) salt

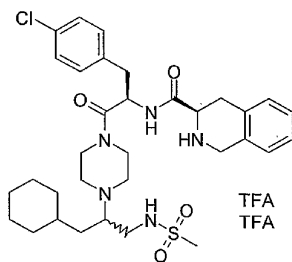
According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA12 and the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 594.3 (M⁺+1)

Example N12

WO 02/059095

PCT/US02/00518

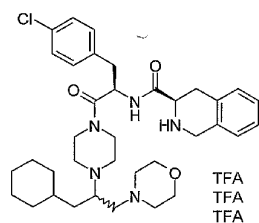
-453-



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[1-cyclohexylmethyl-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide di(trifluoroacetate) salt

According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA24 and the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 644.3 ($M^+ + 1$)

Example N13



WO 02/059095

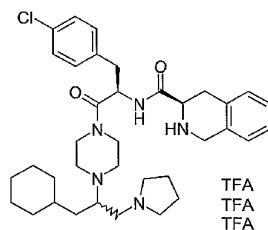
PCT/US02/00518

-454-

1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[1-cyclohexylmethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide
tri(trifluoroacetate) salt

According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA23 and the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 636.4 ($M^+ + 1$)

Example N14



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[1-cyclohexylmethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide
tri(trifluoroacetate) salt

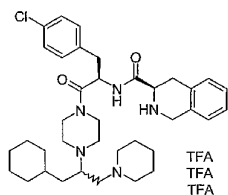
According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA21 and the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 620.4 ($M^+ + 1$)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-455-

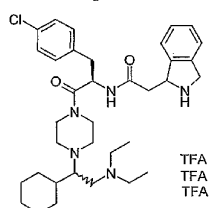
Example N15



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[1-cyclohexylmethyl-2-piperidin-1-yl-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide tri(trifluoroacetate) salt

According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA22 and from the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 634.4 ($M^+ + 1$)

Example N16



N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide tri(trifluoroacetate) salt

According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of

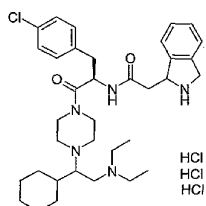
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-456-

Preparation NA6 and from the BC domain combination of
Preparation BC2. MS m/z 608.4 ($M^+ + 1$)

Example N17



***N*-[1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide trihydrochloride salt**

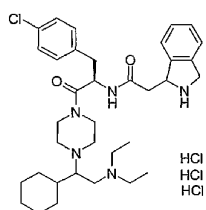
A mixture of the A domain compound of preparation NA6 (Isomer 1 of Method A) (441 mg, 1.17 mmol, 1 eq.), the BC domain combination of Preparation BC2 (644 mg, 1.40 mmol, 1.2 eq.), HOAT (199 mg, 1.46 mmol, 1.25 eq.), HATU (555 mg, 1.46 mmol, 1.25 eq.) and DIPEA (2.03 mL, 11.7 mmol, 10 eq.) was stirred in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (4:1, v:v) (7.5 mL) at room temperature overnight. Reaction mixture was diluted with water and aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . Combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and concentrated to give a crude product that was purified by column chromatography. A solution of the *N*-BOC protected product in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (1:1, v:v) was stirred at room temperature for 30 min. Solvent was evaporated and residue washed with Et_2O and taken into 0.1N HCl (10 eq.). Solution was solidified at -78°C and the solid lyophilized to afford the title compound (331 mg). MS m/z 608.4 ($M^+ + 1$).

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-457-

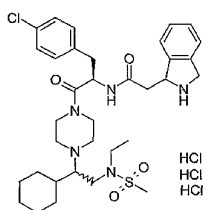
Example N18



N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide trihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of preparation NA6 (Isomer 2 of Method A) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 608.4 ($M^+ + 1$)

Example N19



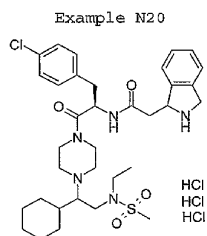
N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-458-

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the racemic A domain of preparation NA8 and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 658.3 (M^+1)



***N*-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt**

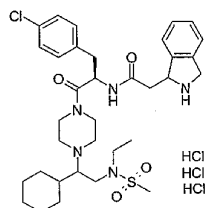
According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of preparation A8 (Isomer 1 of Method A) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 658.3 (M^+1)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-459-

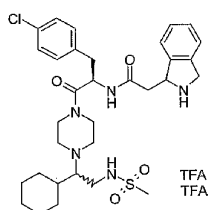
Example N21



N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of preparation N48 (Isomer 2 of Method A) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 658.3 ($M^+ + 1$)

Example N22



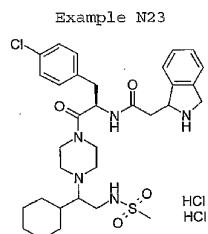
N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide di(trifluoroacetate) salt

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-460-

According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of preparation NA7 and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 630.3 (M⁺+1)



***N*-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide di(trifluoroacetate) salt**

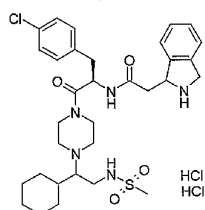
According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA7 (Enantiomer A of Method B) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 630.3 (M⁺+1)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-461-

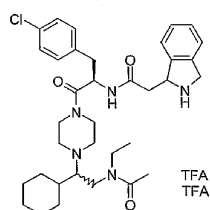
Example 24



N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide di(trifluoroacetate) salt

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA7 (Enantiomer B of Method B) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 658.3 (M^+ +1)

Example N25



N-[2-{4-(Acethyl-ethyl-amino)-1-cyclohexyl-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide di(trifluoroacetate) salt According

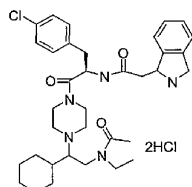
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-462-

to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA13 and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 622.4 ($M^+ + 1$)

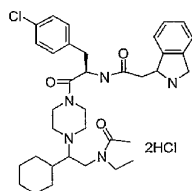
Example N26



***N*-[2-{4-(Acethyl-ethyl-amino)-1-cyclohexyl-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt**

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA13 (Enantiomer A) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 622.4 ($M^+ + 1$)

Example N27



WO 02/059095

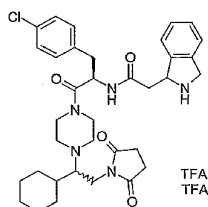
PCT/US02/00518

-463-

***N*-[2-{4-(Acethyl-ethyl-amino)-1-cyclohexyl-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt**

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA13 (Enantiomer B) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 622.4 ($M^+ + 1$)

Example N28



***N*-(1-(4-chloro-benzyl)2-{4-[1-cyclohexyl-2-(2,5-dioxo-pyrrolidin-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide di(trifluoroacetate) salt**

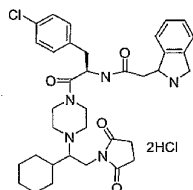
According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA15 and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 634.3 ($M^+ + 1$)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-464-

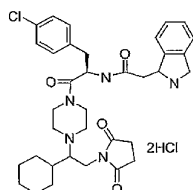
Example N29



N-(1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexyl-2-(2,5-dioxo-pyrrolidin-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation e A15 (Enantiomer A of Method B) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 634.3 ($M^+ + 1$)

Example N30



N-(1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexyl-2-(2,5-dioxo-pyrrolidin-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA15

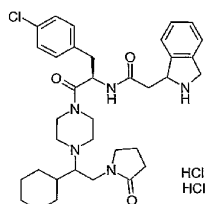
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-465-

(Enantiomer B of Method B) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 634.3 ($M^+ + 1$)

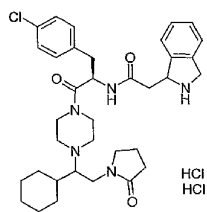
Example N31



N-(1-(4-chloro-benzyl)-2-(4-[1-cyclohexyl-2-(2-oxo-pyrrolidin-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA14 (Enantiomer A) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 620.2 ($M^+ + 1$)

Example N32

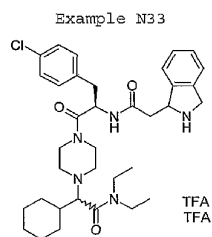


WO 02/059095

PCT/US02/00518

-466-

***N*-(1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexyl-2-(2-oxo-pyrrolidin-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt**
 According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA14 (Enantiomer B) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 520.2 (M^++1)



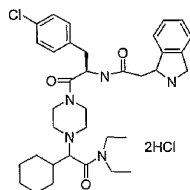
2-{4-[3-(4-Chloro-benzyl)-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetyl-amino]-propionyl]-piperazin-1-yl}-3-cyclohexyl-*N,N*-diethyl-propionamide di(trifluoroacetate) salt
 According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA16 and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 622.4 (M^++1)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-467-

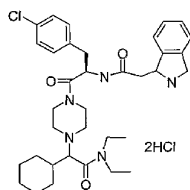
Example N34



2-{4-[3-(4-Chloro-benzyl)2-(2-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl-acetyl-amino)-propionyl]-piperazin-1-yl}-3-cyclohexyl-N,N-diethyl-propionamide dihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA16 (Enantiomer A) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 622.4 (M⁺+1)

Example N35



2-{4-[3-(4-Chloro-benzyl)2-(2-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl-acetyl-amino)-propionyl]-piperazin-1-yl}-3-cyclohexyl-N,N-diethyl-propionamide dihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA16

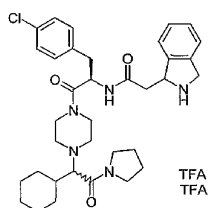
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-468-

(Enantiomer B) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 622.4 ($M^+ + 1$)

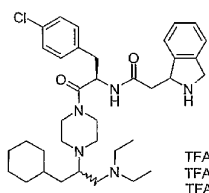
Example N36



N-(1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-oxo-2-pyrrolidin-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide di(trifluoroacetate) salt

According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA17 and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 620.4 ($M^+ + 1$)

Example N37



N-[1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexylmethyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide tri(trifluoroacetate)

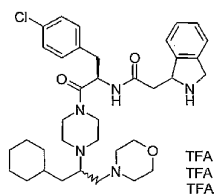
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-469-

salt According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA20 and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 622.4 (M^+ +1)

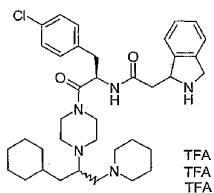
Example N38



***N*-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexylmethyl-2-morpholine-4-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide tri(trifluoroacetate) salt**

According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA23 and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 636.4 (M^+ +1)

Example N39



WO 02/059095

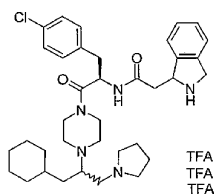
PCT/US02/00518

-470-

N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexylmethyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide tri(trifluoroacetate) salt

According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA22 and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS *m/z* 634.4 (*M*⁺+1)

Example N40



N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexylmethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide tri(trifluoroacetate) salt

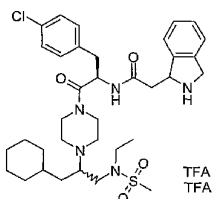
According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA21 and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS *m/z* 620.4 (*M*⁺+1)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-471-

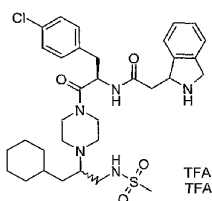
Example N41



***N*-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[1-(cyclohexylmethyl)-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt**

According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA25 and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS *m/z* 672.3 (*M*⁺+1)

Example N42



***N*-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-(cyclohexylmethyl)-2-methanesulfonylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide di(trifluoroacetate) salt**

According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of

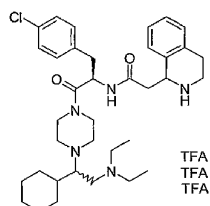
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-472-

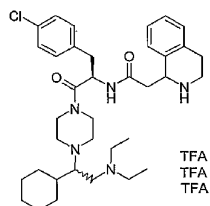
Preparation NA24 and from the BC domain combination of
Preparation EC2. MS m/z 644.4 ($M^+ + 1$)

Example N43



N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide tri(trifluoroacetate) salt
According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA6 and from the BC domain combination of Preparation BC13. MS m/z 622.4 ($M^+ + 1$).

Example N44



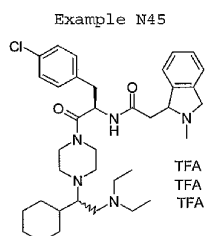
N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide tri(trifluoroacetate) salt

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-473-

According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA6 and from the BC domain combination of Preparation BC12. MS m/z 622.4 ($M^+ + 1$)



N-[1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)-acetamide tri(trifluoroacetate) salt

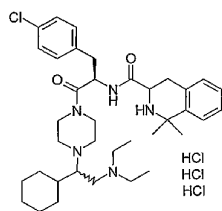
According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA6 and from the BC domain combination of Preparation BC14. MS m/z 622.4 ($M^+ + 1$)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-474-

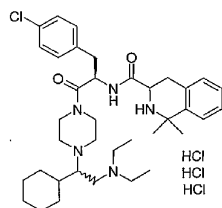
Example N46



1,1-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide trihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA6 and from the BC domain combination of Preparation BC11 (Diastereomer 1). MS m/z 636.2 ($M^+ + 1$)

Example N47



1,1-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide trihydrochloride salt

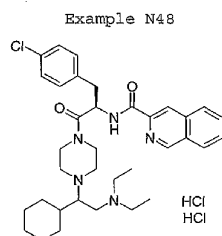
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-475-

ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide trihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA6 and from the BC domain combination of Preparation BC11 (Diastereomer 2). MS m/z 636.2 ($M^+ + 1$)



Isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide dihydrochloride salt

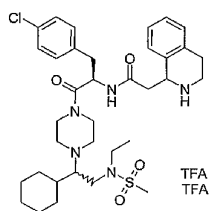
According to the procedure described in Example N3, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA6 (Enantiomer B Method B) and from the BC domain combination of Preparation BC15. MS m/z 604.3 ($M^+ + 1$)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-476-

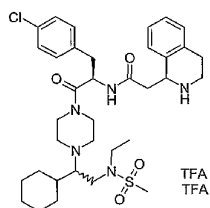
Example N49



N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide di(trifluoroacetate) salt

According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA8 and from the BC domain combination of Preparation BC12. MS m/z 672.3 ($M^+ + 1$)

Example 50



N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide di(trifluoroacetate) salt

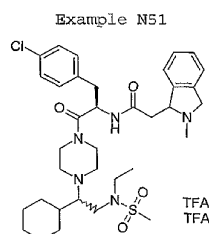
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-477-

**2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide
di(trifluoroacetate) salt**

According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA8 and from the BC domain combination of Preparation BC13. MS m/z 672.3 ($M^+ + 1$)



**N-[1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide
di(trifluoroacetate) salt**

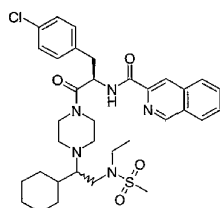
According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA8 and from the BC domain combination of Preparation BC14. MS m/z 672.3 ($M^+ + 1$)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-478-

Example N52



Isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl}-amide

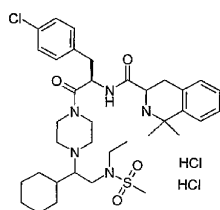
A mixture of the racemic A domain compound of Preparation NAs (1 eq.), the BC domain combination of Preparation BC15 (1.2 eq.), HOAT (1.25 eq.), HATU (1.25 eq.) and DIPEA (10 eq.) was stirred in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (4:1, v:v) at room temperature overnight. Reaction mixture was diluted with water and aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . Combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and concentrated to give a crude product that was purified by column chromatography. MS m/z 654.2 ($M^+ + 1$)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-479-

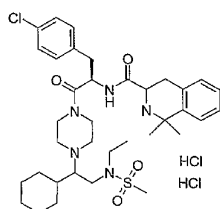
Example N53



1,1-Dimethyl-1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexylmethyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide dihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA8 (Enantiomer B of Method B) and from the BC domain combination of Preparation BC11 (Diastereomer 2). MS m/z 686.3 ($M^+ + 1$)

Example N54



1,1-Dimethyl-1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexylmethyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide dihydrochloride salt

WO 02/059095

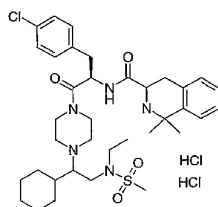
PCT/US02/00518

-480-

methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-
amide dihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NAB (Enantiomer A of Method B) and from the BC domain combination of Preparation BC11 (Diastereomer 1). MS m/z 686.3 ($M^+ + 1$)

Example N55



1,1-Dimethyl-1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexylmethyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide dihydrochloride salt

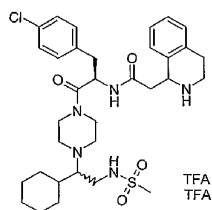
According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NAB (Enantiomer B of Method B) and from the BC domain combination of Preparation BC11 (Diastereomer 1). MS m/z 686.3 ($M^+ + 1$)

Example N56

WO 02/059095

PCT/US02/00518

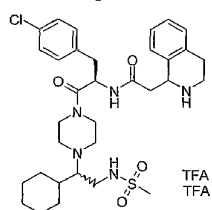
-481-



N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonyl-amino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide di(trifluoroacetate) salt

According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA7 and from the BC domain combination of Preparation BC12. MS m/z 644.3 ($M^+ + 1$)

Example N57



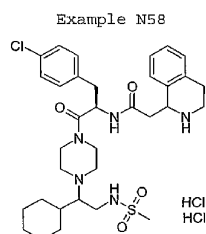
N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonyl-amino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide di(trifluoroacetate) salt

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-482-

According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA7 and from the BC domain combination of Preparation BC13 (Diastereomer 2). MS m/z 644.3 ($M^+ + 1$)



N-(1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonyl-amino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide di(trifluoroacetate) salt

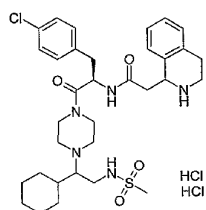
According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA7 (Enantiomer A of Method B) and from the BC domain combination of Preparation BC13. MS m/z 644.3 ($M^+ + 1$)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-483-

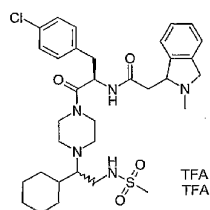
Example N59



***N*-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonyl-amino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide di(trifluoroacetate) salt**

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA7 (Enantiomer B of Method B) and from the BC domain combination of Preparation BC13. MS m/z 644.3 ($M^+ + 1$)

Example N60



***N*-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[1-cyclohexyl-2-methanesulfonyl-amino-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2-methyl-2,3-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide di(trifluoroacetate) salt**

WO 02/059095

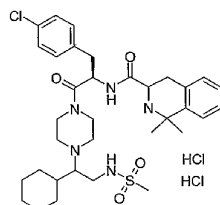
PCT/US02/00518

-484-

dihydro-1*H*-isocindol-1-yl)-acetamide di(trifluoroacetate) salt

According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of Preparation NA7 and from the BC domain combination of Preparation BC14. MS m/z 644.3 ($M^+ + 1$)

Example N61



1,1-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[1-cyclohexyl-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide dihydrochloride salt

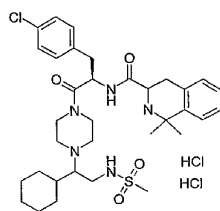
According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA7 (Enantiomer A of Method B) and from the BC domain combination of Preparation BC11 (Diastereomer 1). MS m/z 658.3 ($M^+ + 1$)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-485-

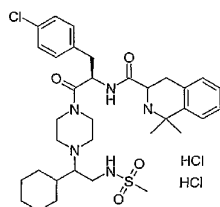
Example N62



1,1-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[1-cyclohexyl-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide dihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N21, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA7 (Enantiomer B of Method B) and from the BC domain combination of Preparation BC11 (Diastereomer 1). MS m/z 658.3 ($M^+ + 1$)

Example N63



1,1-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[1-cyclohexyl-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide dihydrochloride salt

WO 02/059095

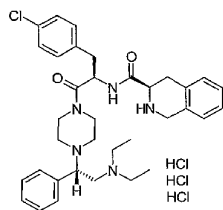
PCT/US02/00518

-486-

methanesulfonylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide dihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA7 (Enantiomer A of Method B) and from the BC domain combination of Preparation BC11 (Diastereomer 2). MS m/z 658.3 ($M^+ + 1$)

Example N64



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-diethylamino-1-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide trihydrochloride salt

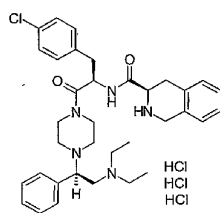
According to the procedure described in Example N3, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA33 and from the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 602.3 ($M^+ + 1$)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-487-

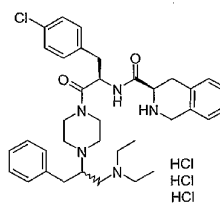
Example N65



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-diethylamino-1-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide trihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N3, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA34 and from the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 602.3 (M^++1)

Example N66



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-[4-(1-benzyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide trihydrochloride salt

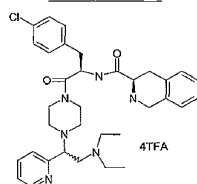
According to the procedure described in Example N3, this compound was prepared from the racemic A domain of

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-488-

Preparation NA37 and from the BC domain combination of
Preparation BC1. MS m/z 616.3 ($M^+ + 1$)

Example N67

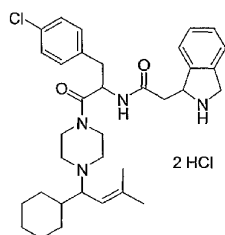
1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(2-diethylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide tetrahydrochloride salt
According to the procedure described in Example N1, this compound was prepared from the racemic A domain of preparation NA38 and from the BC domain combination of Preparation BC1. MS m/z 603.6 ($M^+ + 1$)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-489-

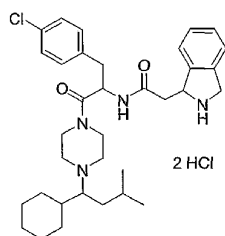
Example N68



N-{1-(4-Chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-3-methyl-but-2-enyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt.

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the racemic A domain of preparation NA39 and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 577.3 ($M^+ + 1$)

Example N69



WO 02/059095

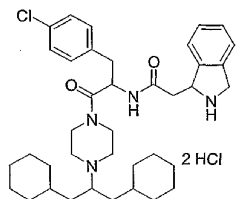
PCT/US02/00518

-490-

N-{1-(4-Chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-3-methyl-butyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the racemic A domain of preparation NA40 and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 579.4 ($M^+ + 1$)

Example N70



N-{1-(4-Chloro-benzyl)-2-[4-(2-cyclohexyl-1-cyclohexylmethyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt

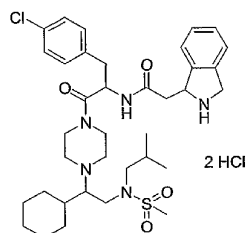
According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of preparation NA41 and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 633.4 ($M^+ + 1$)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-491-

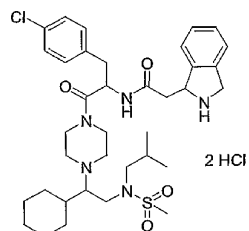
Example N71



N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexyl-2-(isobutyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of preparation NA42 (Enantiomer A) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 686.3 ($M^+ + 1$)

Example N72



N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexyl-2-(isobutyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-

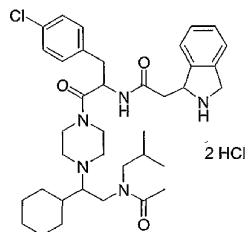
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-492-

2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA42 (Enantiomer B) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 686.3 ($M^+ + 1$)

Example N73

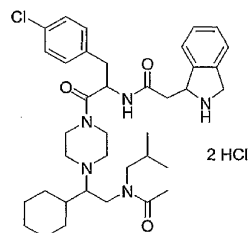
***N*-[2-{4-[2-(Acetyl-isobutyl-amino)-1-cyclohexyl-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt**

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA43 (Enantiomer A) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 650.4 ($M^+ + 1$)

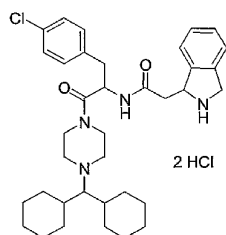
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-493-

Example N74

N-[2-{4-[2-(Acetyl-isobutyl-amino)-1-cyclohexyl-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt
According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA43 (Enantiomer B) and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 650.4 (M^++1)

Example N75

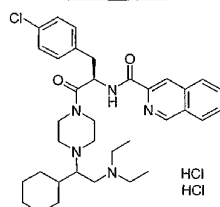
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-494-

N-[1-(4-Chloro-benzyl)-2-(4-dicyclohexylmethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide dihydrochloride salt.

According to the procedure described in Example N17, this compound was prepared from the A domain of Preparation NA44 and from the BC domain combination of Preparation BC2. MS m/z 605.3 ($M^+ + 1$)

Example 76

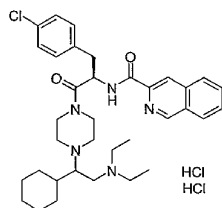
Isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide dihydrochloride salt

A mixture of the racemic A domain compound of Preparation A6 (Enantiomer A, Method B) (1 eq.), the BC domain combination of example BC15 (1.2 eq.), HOAT (1.25 eq.), HATU (1.25 eq.) and DIPEA (10 eq.) was stirred in CH_2Cl_2 /DMF (4:1, v:v) at room temperature overnight. Extractive work up with EtOAc yielded the crude product that was purified by column chromatography. A solution of the *N*-Boc protected product in 1N HCl/EtOAc was stirred at room overnight. Solvent was evaporated and residue washed with Et_2O to afford the title compound (79%). MS m/z 604.3 ($M^+ + 1$).

WO 02/059095

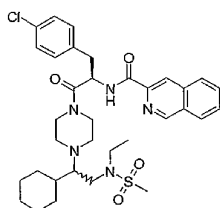
PCT/US02/00518

-495-

Example 77

Isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide dihydrochloride salt

According to the procedure described in Example N76, this compound was prepared from the A domain of Preparation A6 (Enantiomer B, Method B) and from the BC domain combination of Example BC15. MS m/z 604.3 ($M^+ + 1$)

Example N78

Isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide

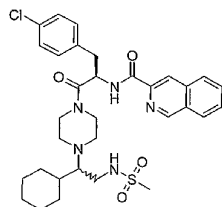
A mixture of the racemic A domain compound of Preparation A8 (1 eq.), the BC domain combination of example BC15 (1.2

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-496-

eq.), HOAT (1.25 eq.), HATU (1.25 eq.) and DIPEA (10 eq.) was stirred in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (4:1, v:v) at room temperature overnight. Reaction mixture was diluted with water and aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . Combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and concentrated to give a crude product that was purified by column chromatography. MS m/z 654.2 ($M^+ + 1$)

Example 79

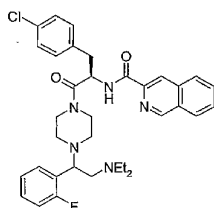
Isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl}-amide

According to the procedure described in Example N78, this compound was prepared from the A domain of Preparation A7 and from the BC domain combination of Example BC15. MS m/z 626.0 ($M^+ + 1$)

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-497-

Example N80

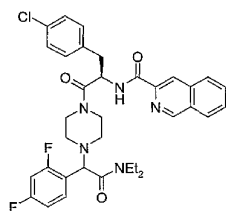
Isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide

To the "A-B" piece (Compound #707, Table XIV) (1 eq.), the commercially available isoquinoline-3-carboxylic acid hydrate (1 eq.), EDC (1 eq.) and HOBT (1 eq.) was added MeCl_2 (to make the a 0.5 M solution). NMM (3 eq.) was then added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 4 h. The reaction mixture was then concentrated to dryness. The resulting residue was taken up in EtOAc and washed with sat. NaHCO_3 and brine. The organic phase was collected and concentrated to dryness. The crude material was further purified by column chromatography (silica gel 60 mesh, eluting with a gradient of 100% EtOAc to 5% MeOH / 5% TEA in EtOAc) yielding the pure free base of the title compound at a yield of 80%. The HCl salt of the title compound can be obtained by taking the free base up in 1N HCl and lyophilizing overnight. MS (ES) 616.3 [M+1]

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-498-

Example 81

Isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[diethylcarbamoyl-(2,4-difluoro-phenyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide

According to the procedure described in Example 80, the title compound was prepared from the "A-B" piece (compound of Preparation G8) and the commercially available isoquinoline-3-carboxylic acid hydrate.

MS (ES) 648.3 [M+1]

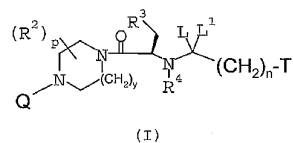
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-499-

Claims:

1. A compound of formula I



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer thereof, wherein

L and L¹ are both hydrogen, or combine together to form an oxo group;

R² is:

Hydrogen, C₁-C₈ alkyl, CONHC₁-C₄ alkyl, (D)phenyl, oxo, or (D)C₃-C₇ cycloalkyl, provided that when R² is oxo, R² is on one of the ring carbon atoms adjacent to Q bearing nitrogen atom;

R³ is: phenyl, aryl or thienyl;

wherein phenyl, aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of:

cyano, perfluoroalkoxy, halo, C₁-C₈ alkyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl;

R⁴ is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ alkenyl, C(O)C₁-C₈ alkyl, or (D)phenyl;

Q is: -C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})

Wherein R^{a1} is C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, C₃-C₈ alkoxy, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, (D)phenyl, aryl, 5 to 7 member benzofused

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-500-

bicyclic ring, or heteroaryl, and wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, phenyl, aryl, 5- or 7-membered benzofused bicyclic ring, and heteroaryl, are each optionally substituted with one to five substituents independently selected from R;

R is:

hydroxy,
halo,
C₁-C₈ alkyl,
C₂-C₈ alkenyl,
C₁-C₈ alkoxy,
C₁-C₄ haloalkyl,
(D)C₃-C₇ cycloalkyl,
(D)aryl,
(D)heteroaryl;
(D)C(O)C₁-C₄ alkyl,
(D)C(O)OC₁-C₄ alkyl,
(D)C(O)heteroaryl,
(CH₂)_mN(R⁸)₂,
(CH₂)_mNR⁸C(O)C₁-C₄ alkyl,
(CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁-C₄ alkyl),
(D)OC₁-C₄ alkyl,
(D)OC(O)C₁-C₄ alkyl,
(D)heterocyclic,
(D)SC₁-C₄ alkyl, or
(D)SO₂N(R⁸)₂;

wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, C₃-C₇ cycloalkyl, phenyl, aryl, heterocyclic, and heteroaryl are optionally

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-501-

substituted with one to five substituents independently selected from R^8 ; and provided that when R is halo or hydroxy it is not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

Ra2 is

C₁-C₈ alkyl,
C₂-C₈ alkenyl,
C₂-C₈ alkynyl,
(D)C₃-C₇ cycloalkyl,
phenyl,
aryl,
(CH₂)_mN(R⁸)₂,
(CH₂)_mNR⁸C(O)C₁-C₄ alkyl,
(CH₂)_mNR⁸C(O)OC₁-C₄ alkyl,
(CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁-C₄ alkyl),
(CH₂)_mOC₁-C₄ alkyl,
(CH₂)_mOC(O)C₁-C₄ alkyl,
CON(R⁸)₂,

wherein for the group or subgroup -N(R⁸)₂, each R⁸ may combine with the other to form a 5, 6, or 7-membered saturated or unsaturated, optionally substituted nitrogen containing heterocycle;

Ra3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and propyl;

each R⁸ is independently:

hydrogen,
oxo,
C₁-C₈ alkyl,
C₂-C₈ alkenyl,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-502-

(D) C₃-C₇ cycloalkyl,

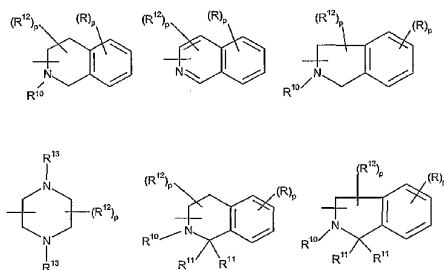
phenyl,

aryl or

heteroaryl,

wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₃-C₇ cycloalkyl, phenyl, aryl and heteroaryl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of C₁-C₈ alkyl, halo, and hydroxy; provided that the halo and hydroxy groups are not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

T is:



R¹⁰ is hydrogen, (C₁-C₈) alkyl, C₃-C₈ alkenyl, C(O)C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkynyl, phenyl, aryl, or heteroaryl;

R¹¹ is independently hydrogen, (C₁-C₈) alkyl, or (D)phenyl, or aryl;

R¹² is independently:

C₁-C₈ alkyl,

phenyl,

aryl,

heteroaryl,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-503-

$(CH_2)_n N(R^8)_2$,
 $(CH_2)_n NR^8 C(O)C_1-C_4$ alkyl,
 $(CH_2)_n NR^8 C(O)OC_1-C_4$ alkyl,
 $(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n N(R^8)_2$,
 $(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n NR^8 C(O)C_1-C_4$ alkyl,
 $(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n NR^8 SO_2(C_1-C_4$ alkyl),
 $(CH_2)_n [O]_q$ -heterocyclic,
 $(CH_2)_n [O]_q (C_1-C_8)$ alkyl-heterocyclic; and wherein for R^{13}
 n is 2-8;
 R^{13} is independently:
hydrogen,
 C_1-C_8 alkyl,
(D) C_3-C_7 cycloalkyl,
(D)phenyl,
 $C(O)C_1-C_8$ alkyl,
 $SO_2C_1-C_8$ alkyl, or
 SO_2 -phenyl;
 D is a bond or C_1-C_4 alkyl;
 y is 1 or 2;
 m is 1-4;
 n is 0-8;
 p is 0-4; and
 q is 0-1.

2. A compound of formula II:

[illegible]

(II)

L and L¹ are both hydrogen, or combine together to form an oxo group;

Hydrogen,
Halo,
C₁-C₈ alkyl,
C₁-C₄ haloalkyl
C₂-C₈ alkenyl,
C₂-C₈ alkynyl,
(D)C₃-C₇ cycloalkyl,
phenyl,
aryl,
(D)N(R⁸)₂,
(D)NR⁸C(O)C₁-C₄ alkyl,
(D)NR⁸C(O)OC₁-C₄ alkyl,
(D)OC₁-C₄ alkyl,

wherein for the group or subgroup $-N(R^8)_2$, each R^8 may combine with the other to form a 5, 6, or 7-membered saturated or unsaturated, optionally substituted nitrogen containing heterocycle;

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-505-

R² is:

Hydrogen, C₁-C₈ alkyl, CONHC₁-C₄ alkyl, (D)phenyl, oxo,
or (D)C₃-C₇ cycloalkyl, provided that when R² is oxo, R² is
on one of the ring carbon atoms adjacent to the nitrogen
atom bearing the group CR²₂;

R³' is: phenyl, aryl; wherein phenyl, and aryl are each
optionally substituted with one to three substituents
independently selected from the group consisting of:
cyano, halo, C₁-C₈ alkyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, C₁-C₄ alkoxy,
C₁-C₄ haloalkyl and perfluoroalkoxy;

R⁴ is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ alkenyl, or (D)phenyl;

R^{a2} is:

C₁-C₈ alkyl,
C₂-C₈ alkenyl,
C₂-C₈ alkynyl,
(D)C₃-C₇ cycloalkyl,
phenyl,
aryl,
(CH₂)_mN(R⁸)₂,
(CH₂)_mNR⁸C(O)C₁-C₄ alkyl,
(CH₂)_mNR⁸C(O)OC₁-C₄ alkyl,
(CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁-C₄ alkyl),
(CH₂)_mOC₁-C₄ alkyl,
(CH₂)_mOC(O)C₁-C₄ alkyl,
CON(R⁸)₂,

wherein for the group or subgroup -N(R⁸)₂, each R⁸ may
combine with the other to form a 4, 5, 6, or 7-membered

WO 02/059095

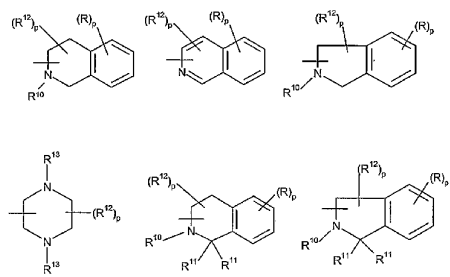
PCT/US02/00518

-506-

saturated or unsaturated, optionally substituted nitrogen containing heterocycle;

Ra3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and propyl;

T' is:



R is:

hydroxy,
halo,
C₁-C₈ alkyl,
C₂-C₈ alkenyl,
C₁-C₈ alkoxy,
C₁-C₄ haloalkyl,
(D)C₃-C₇ cycloalkyl,
(D)aryl,
(D)heteroaryl;
(D)C(O)C₁-C₄ alkyl,
(D)C(O)OC₁-C₄ alkyl,
(D)C(O)heteroaryl,
(CH₂)_mN(R^B)₂,
(CH₂)_mNR^BC(O)C₁-C₄ alkyl,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-507-

 $(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{SO}_2 (\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl}),$ (D) $\text{OC}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl},$ (D) $\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl},$

(D) heterocyclic,

(D) $\text{SC}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl},$ or(D) $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2;$

wherein $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_7 \text{ cycloalkyl}$, phenyl, aryl, heterocyclic, and heteroaryl are optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8 ; and provided that when R is halo or hydroxy it is not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

each R^8 is independently:

hydrogen,

oxo,

 $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl},$ $\text{C}_2\text{-C}_8 \text{ alkenyl},$ (D) $\text{C}_3\text{-C}_7 \text{ cycloalkyl},$

phenyl,

aryl or

heteroaryl,

wherein $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkenyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7 \text{ cycloalkyl}$, phenyl, aryl and heteroaryl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of $\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkyl}$, halo, and hydroxy; provided that the halo and hydroxy groups are not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

R^{10} is hydrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_8) \text{ alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ alkenyl},$

$\text{C}_2\text{-C}_8 \text{ alkynyl}$, phenyl, aryl, or heteroaryl;

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-508-

R^{11} is independently hydrogen, (C₁-C₈) alkyl, or phenyl, aryl;

R^{12} is independently:

C₁-C₈ alkyl,
 phenyl,
 aryl,
 heteroaryl,
 $(CH_2)_n N(R^8)_2$,
 $(CH_2)_n NR^8C(O)C_1-C_4$ alkyl,
 $(CH_2)_n NR^8C(O)OC_1-C_4$ alkyl,
 $(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n N(R^8)_2$,
 $(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n NR^8C(O)C_1-C_4$ alkyl,
 $(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n NR^8SO_2(C_1-C_4$ alkyl),
 $(CH_2)_n [O]_q$ -heterocyclic,
 $(CH_2)_n [O]_q (C_1-C_8)$ alkyl-heterocyclic; and wherein for R^{12}

n is 2-8;

R^{13} is independently:

hydrogen,
 C₁-C₈ alkyl,
 (D)C₃-C₇ cycloalkyl,
 (D)phenyl,
 C(O)C₁-C₈ alkyl,
 SO₂C₁-C₈ alkyl, or
 SO₂-phenyl;
 D is a bond or C₁-C₄ alkyl;
 y is 1 or 2;
 u is 0, 1, or 2;
 m is 1-4;
 n is 0-8;

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-509-

p is 0-4; and
q is 0-1.

3. The compound of Claim 1, wherein the C₃-C₇ cycloalkyl is cyclohexyl, cyclopentyl, or cycloheptane.

4. The compound of Claim 1, wherein the heterocyclyl is 5- or 6-membered ring containing at least one nitrogen and 0 to 3 atoms selected from O, or S wherein the nitrogen is substituted with a substituent selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, phenyl and benzyl.

5. The compound of Claim 1, wherein the heterocyclyl is piperidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazoyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, or oxadiazolyl.

6. The compound of Claim 1, wherein R is independently at each occurrence: hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, C₃-C₇ cycloalkyl, (D)heterocyclyl, (D)C(O)aryl, C(O)N(R⁸)₂, (D)N(R⁸)₂, where R⁸ independently at each occurrence is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, or phenyl.

7. The compound of Claim 1 or 2, wherein R³ is phenyl optionally para-substituted with chloro, bromo, benzyloxy or methyl.

WO 02/059095

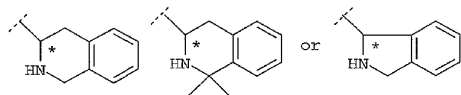
PCT/US02/00518

-510-

8. The compound of Claim 1 or 2, wherein R³ is phenyl para-substituted with chloro.

9. The compound of Claim 8, wherein R⁴ is hydrogen.

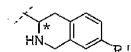
10. The compound of Claim 1, wherein T is



where *

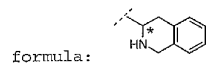
denotes a chiral carbon atom which has a R or S configuration.

11. The compound of any one of Claims 1 or 2 wherein T is a moiety of the formula:



wherein R' is H or OH; and wherein the carbon atom marked * is chiral.

12. The compound of any one of Claims 1 or 2 wherein L and L¹ are each hydrogen; and T is a moiety of the



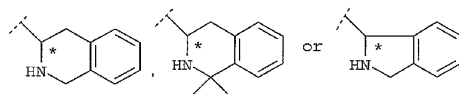
13. The compound of Claim 10 or 11 wherein the carbon atom marked with * has the R or S configuration.

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-511-

14. A compound according to Claim 2 wherein T' is selected from the group consisting of:

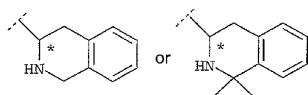


where * denotes a chiral carbon atom which has a R or S configuration.

15. A compound according to Claim 1 or 2 or 3 wherein R³ is hydrogen, methyl, ethyl, or propyl.

16. A compound according to Claim 1 or 2 or 3 wherein R³ is hydrogen.

17. A compound according to Claim 1 wherein T is



R² is Hydrogen,

R² is 4-chlorophenylmethyl,

R⁴ is hydrogen,

R³ is hydrogen, and

R¹ is selected from the group consisting of: n-butyl, isobutyl, trifluoromethylphenyl, 4-methylphenyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, 2-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, phenyl, and benzyl.

18. A compound according to Claim 17 wherein R³ is a group selected from the group consisting of: cyclohexyl, methylcyclohexyl, isopropyl, isobutyl, N-

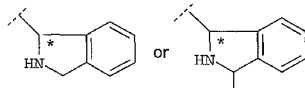
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-512-

methylmethanesulfonamido, N,N-diethylmethylamino, N-methylpyrrolidinyl, N-benzylmethanesulfonylamido, N-methylphthalimido, methylacetamido, N-methylmorpholino, N-methylpiperidinyl, N-methacetamido, N-methylmaleimido, 2-oxo-N-methylpyrrolidinyl, carboxy-N,N-diethylamino, N-ethylmethanesulfonylamido, N-isobutylmethanesulfonylamido, and N-isobutyl,N-carboxymethylamine.

19. A compound according to Claim 1 wherein T is



R² is Hydrogen,

R³ is 4-chlorophenylmethyl,

R⁴ is hydrogen,

R¹³ is hydrogen, and

R¹¹ is selected from the group consisting of: n-butyl, isobutyl, trifluoromethylphenyl, 4-methylphenyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, 2-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, phenyl, and benzyl.

20. A compound according to Claim 19 wherein R¹² is a group selected from the group consisting of: cyclohexyl, methylcyclohexyl, isopropyl, isobutyl, N-methylmethanesulfonamido, N,N-diethylmethylamino, N-methylpyrrolidinyl, N-benzylmethanesulfonylamido, N-methylphthalimido, methylacetamido, morpholino, N-methylpiperidinyl, N-methacetamido, N-methylmaleimido, 2-oxo-N-methylpyrrolidinyl, carboxy-N,N-diethylamino, N-ethylmethanesulfonylamido, N-isobutylmethanesulfonamido, and N-isobutyl,N-carboxymethylamine.

WO 02/059095

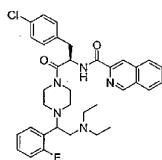
PCT/US02/00518

-513-

21. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of Claims 1-20 and a pharmaceutical carrier.

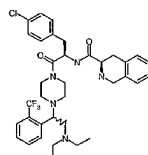
22. The pharmaceutical composition of Claim 21 further comprising a second active ingredient selected from the group consisting of an insulin sensitizer, insulin mimetic, sulfonylurea, alpha-glucosidase inhibitor, HMG-CoA reductase inhibitor, sequestrant cholesterol lowering agent, beta 3 adrenergic receptor agonist, neuropeptide Y antagonist, and phosphodiester V inhibitor.

23. A compound selected from the group consisting of:



"A" isomer#2

Isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide,

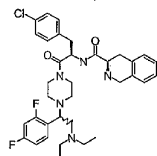


WO 02/059095

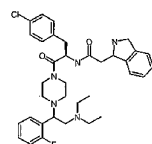
PCT/US02/00518

-514-

1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide,

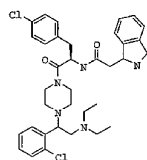


1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2,4-difluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide,



"A" isomer#2

N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide,



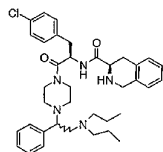
"A" isomer#2

WO 02/059095

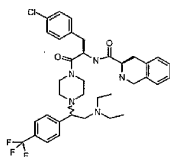
PCT/US02/00518

-515-

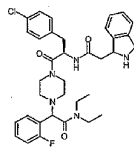
N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide,



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(2-dipropylamino-1-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,



1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-[2-diethylamino-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,



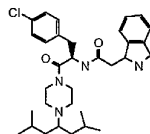
"A" isomer #2

WO 02/059095

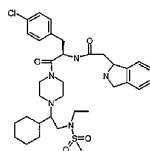
PCT/US02/00518

-516-

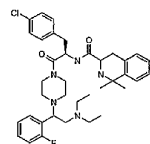
2-{4-[3-(4-Chloro-phenyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl-acetylamino)-propionyl]-piperazin-1-yl}-N,N-diethyl-2-(2-fluoro-phenyl)-acetamide,



N-{1-(4-Chloro-benzyl)-2-[4-(1-isobutyl-3-methyl-butyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide,



N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexyl-2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide,



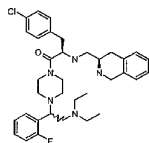
"A" isomer#2, "C" isomer#2

WO 02/059095

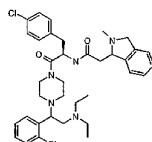
PCT/US02/00518

-517-

1,1-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide,

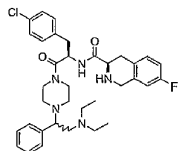


3-(4-Chloro-phenyl)-1-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ylmethyl)-amino]-propan-1-one,



"A" isomer#2, "C" isomer#2

N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-chloro-phenyl)-2-diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide,

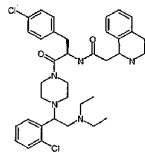


WO 02/059095

PCT/US02/00518

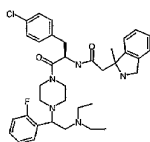
-518-

7-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid
 {1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(2-diethylamino-1-phenyl-ethyl)-
 piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amide,



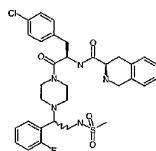
"A" isomer#2, "C" isomer#2

N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-chloro-phenyl)-2-
 diethylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(1,2,3,4-
 tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-acetamide,



"A" isomer#2, "C" isomer#1

N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-diethylamino-1-(2-fluoro-
 phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(1-methyl-2,3-
 dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide,

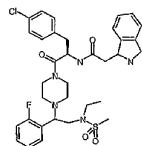


WO 02/059095

PCT/US02/00518

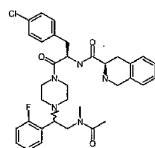
-519-

1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-(2-fluoro-phenyl)-2-methanesulfonylamino-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-amide,



"A" isomer#2, "C" isomer#2

N-(1-(4-Chloro-benzyl)-2-{4-[2-(ethyl-methanesulfonyl-amino)-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide,

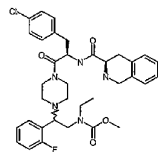


1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid [2-{4-[2-(acetyl-methyl-amino)-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-1-(4-chloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amide,

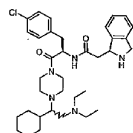
WO 02/059095

PCT/US02/00518

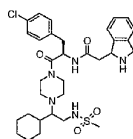
-520-



[2-(4-(3-(4-Chloro-phenyl)-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carbonyl)-amino]-propionyl)-piperazin-1-yl)-2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-ethyl-carbamic acid methyl ester,



N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-diethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide,



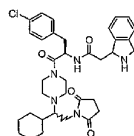
"C" isomer#2

N-{1-(4-chloro-benzyl)-2-[4-(1-cyclohexyl-2-methanesulfonylamino-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetamide, and

WO 02/059095

PCT/US02/00518

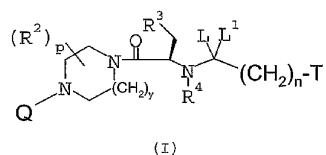
-521-



"C" isomer#2

N-(1-(4-chloro-benzyl)-2-{4-[1-cyclohexyl-2-(2,5-dioxo-pyrrolidin-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetamide, and a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer and solvate thereof.

24. A compound of formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or stereoisomer thereof, wherein

L and L¹ are both hydrogen, or combine together to form an oxo group;

R² is:

Hydrogen, C₁-C₈ alkyl, CONHC₁-C₄ alkyl, (D)phenyl, oxo, or (D)C₃-C₇ cycloalkyl, provided that when R² is oxo, R² is on one of the ring carbon atoms adjacent to Q bearing nitrogen atom;

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-522-

R³ is: phenyl, aryl or thienyl;
wherein phenyl, aryl and thienyl are optionally substituted
with one to three substituents independently selected from
the group consisting of:

cyano, perfluoroalkoxy, halo, C₁-C₈ alkyl, (D)C₃-C₇
cycloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl;

R⁴ is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ alkenyl, C(O)C₁-C₈ alkyl,
or (D)phenyl;

Q is: -C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})

Wherein R^{a1} is C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈
alkynyl, C₃-C₈ alkoxy, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic,
alkylheterocyclic, (D)phenyl, aryl, 5 to 7 member benzofused
bicyclic ring, or heteroaryl, and wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈
alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic,
alkylheterocyclic, phenyl, aryl, 5- or 7-membered benzofused
bicyclic ring, and heteroaryl, are each optionally
substituted with one to five substituents independently
selected from R;

R is:

hydroxy,
halo,
C₁-C₈ alkyl,
C₂-C₈ alkenyl,
C₁-C₈ alkoxy,
C₁-C₄ haloalkyl,
(D)C₃-C₇ cycloalkyl,
(D)aryl,
(D)heteroaryl;
(D)C(O)C₁-C₄ alkyl,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-523-

(D) C(O)OC₁₋₄ alkyl,

(D) C(O)heteroaryl,

(CH₂)_mN(R⁸)₂,(CH₂)_mNR⁸C(O)C₁₋₄ alkyl,(CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁₋₄ alkyl),(D) OC₁₋₄ alkyl,(D) OC(O)C₁₋₄ alkyl,

(D) heterocyclic,

(D) SC₁₋₄ alkyl, or(D) SO₂N(R⁸)₂;

wherein C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoxy, C₃₋₇ cycloalkyl, phenyl, aryl, heterocyclic, and heteroaryl are optionally substituted with one to five substituents independently selected from R⁸; and provided that when R is halo or hydroxy it is not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

R^{a2} isC₁₋₈ alkyl,C₂₋₈ alkenyl,C₂₋₈ alkynyl,(D) C₃₋₇ cycloalkyl,

phenyl,

aryl,

(CH₂)_mN(R⁸)₂,(CH₂)_mNR⁸C(O)C₁₋₄ alkyl,(CH₂)_mNR⁸C(O)OC₁₋₄ alkyl,(CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁₋₄ alkyl),(CH₂)_mOC₁₋₄ alkyl,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-524-

 $(\text{CH}_2)_m \text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{CON}(\text{R}^8)_2$,

wherein for the group or subgroup $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, each R^8 may combine with the other to form a 5, 6, or 7-membered saturated or unsaturated, optionally substituted nitrogen containing heterocycle;

$\text{R}^{\text{a}3}$ is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and propyl;

each R^8 is independently:

hydrogen,

oxo,

$\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl,

$\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl,

(D) $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl,

phenyl,

aryl or

heteroaryl,

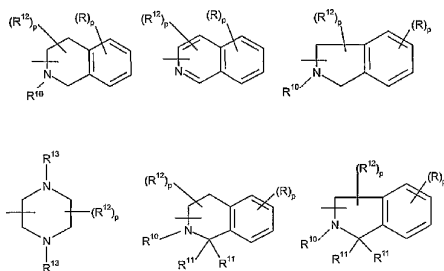
wherein $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkenyl, $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl, phenyl, aryl and heteroaryl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, halo, and hydroxy; provided that the halo and hydroxy groups are not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

T is:

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-525-



R^{10} is hydrogen, (C_1-C_8) alkyl, C_3-C_8 alkenyl, $C(O)C_1-C_8$ alkyl, C_2-C_8 alkynyl, phenyl, aryl, or heteroaryl;

R^{11} is independently hydrogen, (C_1-C_8) alkyl, or (D) phenyl, or aryl;

R^{12} is independently:

C_1-C_8 alkyl,

phenyl,

aryl,

heteroaryl,

$(CH_2)_n N(R^8)_2$,

$(CH_2)_n NR^8 C(O)C_1-C_4$ alkyl,

$(CH_2)_n NR^8 C(O)OC_1-C_4$ alkyl,

$(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n N(R^8)_2$,

$(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n NR^8 C(O)C_1-C_4$ alkyl,

$(CH_2)_n [O]_q (CH_2)_n NR^8 SO_2(C_1-C_4$ alkyl),

$(CH_2)_n [O]_q$ -heterocyclic,

$(CH_2)_n [O]_q (C_1-C_8)$ alkyl-heterocyclic; and wherein for R^{12}

n is 2-8;

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-526-

R¹³ is independently:

hydrogen,

C₁-C₈ alkyl,

(D)C₃-C₇ cycloalkyl,

(D)phenyl,

C(O)C₁-C₈ alkyl,

SO₂C₁-C₈ alkyl, or

SO₂-phenyl;

D is a bond or C₁-C₄ alkyl;

y is 1 or 2;

m is 1-4;

n is 0-8;

p is 0-4; and

q is 0-1,

useful in the manufacture of a medicament for treating obesity and/or diabetes.

25. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of Claims 1-16 and a pharmaceutical carrier.

26. The pharmaceutical composition of Claim 17 further comprising a second active ingredient selected from the group consisting of an insulin sensitizer, insulin mimetic, sulfonylurea, alpha-glucosidase inhibitor, HMG-CoA reductase inhibitor, sequestrant cholesterol lowering agent, beta 3 adrenergic receptor agonist, neuropeptide Y antagonist, phosphodiester V inhibitor, and an alpha² adrenergic receptor antagonist.

27. A method of preventing or treating obesity in a mammal comprising the administration of a therapeutically

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-527-

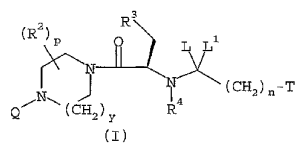
effective amount of the compound of formula I as recited in Claim 1.

28. A method of preventing or treating diabetes mellitus in a mammal comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of formula I as recited in Claim 1.

29. A method of preventing or treating male or female sexual dysfunction in a mammal comprising the administration of a therapeutically effective amount of the compound of formula I as recited in Claim 1.

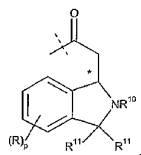
30. The method of Claim 30, wherein the male sexual dysfunction is erectile dysfunction.

31. A process for preparing a compound of formula I:



or a pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, wherein

-CLL'-(CH₂)_n-T is:



WO 02/059095

PCT/US02/00518

-528-

wherein R^{10} is a CBz or Boc protecting group, hydrogen, (C₁-C₈) alkyl, C₃-C₈ alkenyl, C(O)C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkynyl, phenyl, aryl, or heteroaryl;

R^2 is:

Hydrogen, C₁-C₈ alkyl, CONHC₁-C₄ alkyl, (D)phenyl, oxo, or (D)C₃-C₇ cycloalkyl, provided that when R^2 is oxo, R^2 is on one of the ring carbon atoms adjacent to Q bearing nitrogen atom;

R^3 is: phenyl, aryl or thienyl;

wherein phenyl, aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of:

cyano, perfluoroalkoxy, halo, C₁-C₈ alkyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl;

R^4 is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ alkenyl, C(O)C₁-C₈ alkyl, or (D)phenyl;

Q is: -C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})

Wherein R^{a1} is C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, C₃-C₈ alkoxy, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, (D)phenyl, aryl, 5 to 7 member benzofused bicyclic ring, or heteroaryl, and wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, phenyl, aryl, 5- or 7-membered benzofused bicyclic ring, and heteroaryl, are each optionally substituted with one to five substituents independently selected from R;

R is:

hydroxy,
halo,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-529-

C_1-C_8 alkyl,
 C_2-C_8 alkenyl,
 C_1-C_8 alkoxy,
 C_1-C_4 haloalkyl,
 $(D)C_3-C_7$ cycloalkyl,
 (D) aryl,
 (D) heteroaryl;
 $(D)C(O)C_1-C_4$ alkyl,
 $(D)C(O)OC_1-C_4$ alkyl,
 $(D)C(O)$ heteroaryl,
 $(CH_2)_mN(R^8)_2$,
 $(CH_2)_mNR^8C(O)C_1-C_4$ alkyl,
 $(CH_2)_mNR^8SO_2(C_1-C_4$ alkyl),
 $(D)OC_1-C_4$ alkyl,
 $(D)OC(O)C_1-C_4$ alkyl,
 (D) heterocyclic,
 $(D)SC_1-C_4$ alkyl, or
 $(D)SO_2N(R^8)_2$;

wherein C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, C_3-C_7 cycloalkyl,
 phenyl, aryl, heterocyclic, and heteroaryl are optionally
 substituted with one to five substituents independently
 selected from R^8 ; and provided that when R is halo or
 hydroxy it is not substituted on a carbon adjacent to a
 heteroatom;

R^{a2} is

C_1-C_8 alkyl,
 C_2-C_8 alkenyl,
 C_2-C_8 alkynyl,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-530-

(D) C₃-C₇ cycloalkyl,
 phenyl,
 aryl,
 (CH₂)_mN(R⁸)₂,
 (CH₂)_mNR⁸C(O)C₁-C₄ alkyl,
 (CH₂)_mNR⁸C(O)OC₁-C₄ alkyl,
 (CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁-C₄ alkyl),
 (CH₂)_mOC₁-C₄ alkyl,
 (CH₂)_mOC(O)C₁-C₄ alkyl,
 CON(R⁸)₂,

wherein for the group or subgroup -N(R⁸)₂, each R⁸ may combine with the other to form a 5, 6, or 7-membered saturated or unsaturated, optionally substituted nitrogen containing heterocycle;

R^{a3} is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and propyl;
 each R⁸ is independently:

hydrogen,
 oxo,
 C₁-C₈ alkyl,
 C₂-C₈ alkenyl,
 (D) C₃-C₇ cycloalkyl,
 phenyl,
 aryl or
 heteroaryl,

wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₃-C₇ cycloalkyl, phenyl, aryl and heteroaryl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of C₁-C₈ alkyl, halo, and hydroxy; provided that the halo

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-531-

and hydroxy groups are not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

R¹¹ is independently hydrogen, (C₁-C₈) alkyl, or (D)phenyl, or aryl;

D is a bond or C₁-C₄ alkyl;

y is 1 or 2;

m is 1-4;

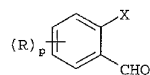
n is 0-8; and

p is 0-4;

comprising the steps of:

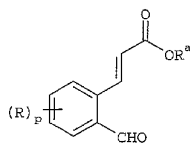
a) reacting a compound having a structural

formula 1:



(1)

with CH₂CH=C(O)OR^a wherein R^a is hydrogen or C₁-C₈ alkyl and X is halo, in the presence of a catalyst and a base in a suitable organic solvent to give the compound of formula 2



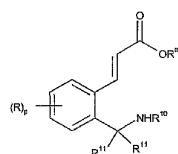
(2);

b) reductively aminating the compound of formula 2 in the presence of amine to give a compound of formula 3

WO 02/059095

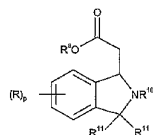
PCT/US02/00518

-532-



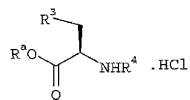
(3) ;

c) cyclizing the compound of formula 3 by Michael addition to give a compound of formula 4 or stereoisomers thereof



(4) ;

d) coupling the compound of formula 4 or stereoisomers thereof wherein R^a is H, with a compound of formula 5



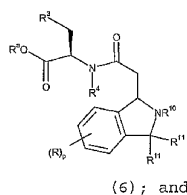
(5) ;

wherein R^a is C₁-C₈ alkyl, to give a compound of formula 6

WO 02/059095

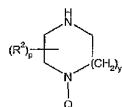
PCT/US02/00518

-533-



(6); and

e) coupling the compound of formula 6 wherein R^a is H, with a compound having a structural formula



to afford the compound of formula 1.

32. The process of Claim 31, wherein $CH_2CH=C(O)OR^a$ in Step (a) is methylacrylate.

33. The process of Claim 32, wherein the catalyst in Step (a) is selected from the group consisting of: $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$, $Pd(Ph_3P)_4Cl_2$, $Pd(Ph_3P)_4$, $Pd(Ph_3P)_2Cl_2/CuI$, $Pd(OAc)_2/Ph_3P-Bu_4NBr$, $Pd(Ph_3P)_4Cl_2/H_2$ and $Pd(OAc)_2/P(O-tol)_3$; and wherein the base in Step (a) is $N(R)_3$ wherein R is hydrogen or C_1-C_8 alkyl.

34. The process of Claim 33, wherein the amine in Step (b) is selected from the group consisting of: benzylamine, alpha-methylbenzylamine and $BocNH_2$.

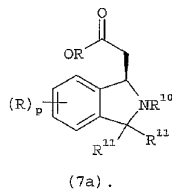
WO 02/059095

PCT/US02/00518

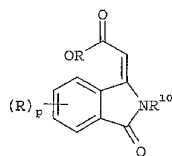
-534-

35. The process of Claim 34, wherein the Step (b) further comprises reducing an intermediate imine compound in the presence of reducing agent, the reducing agent being selected from the group consisting of: NaCNBH_3 , $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, NaBH_4/H^+ , and a combination of Et_3SiH and TFA in CH_3CN or CH_2Cl_2 .

36. The process of Claim 31, wherein the stereoisomer of compound of formula (7) in Step (c) is a compound of formula 7a



37. The process of Claim 36, wherein the compound of formula 7a is prepared by asymmetric hydrogenation of a compound having structural formula,



38. The process of Claim 31, wherein the Michael addition in Step (c) is carried out under basic workup condition.

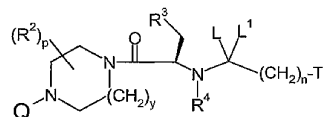
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-535-

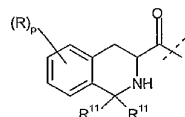
39. The process of Claim 31, wherein the Step (e) further comprises deprotecting or protecting of the compound of formula (4) at NR¹⁰.

40. A process for preparing a compound of formula I:



(I)

wherein -LL'(CH₂)_n-T is represented by the group:



R² is:

Hydrogen, C₁-C₈ alkyl, CONHC₁-C₄ alkyl, (D)phenyl, oxo, or (D)C₃-C₇ cycloalkyl, provided that when R² is oxo, R² is on one of the ring carbon atoms adjacent to Q bearing nitrogen atom;

R³ is: phenyl, aryl or thienyl;

wherein phenyl, aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of:

cyano, perfluoroalkoxy, halo, C₁-C₈ alkyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl;

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-536-

R⁴ is hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ alkenyl, C(O)C₁-C₈ alkyl, or (D)phenyl;

Q is: -C(R^{a1})(R^{a2})(R^{a3})

wherein R^{a1} is C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, C₃-C₈ alkoxy, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, (D)phenyl, aryl, 5 to 7 member benzofused bicyclic ring, or heteroaryl, and wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, phenyl, aryl, 5- or 7-membered benzofused bicyclic ring, and heteroaryl, are each optionally substituted with one to five substituents independently selected from R;

R is:

hydroxy,
halo,
C₁-C₈ alkyl,
C₂-C₈ alkenyl,
C₁-C₈ alkoxy,
C₁-C₄ haloalkyl,
(D)C₃-C₇ cycloalkyl,
(D)aryl,
(D)heteroaryl;
(D)C(O)C₁-C₄ alkyl,
(D)C(O)OC₁-C₄ alkyl,
(D)C(O)heteroaryl,
(CH₂)_nN(R⁸)₂,
(CH₂)_nNR⁸C(O)C₁-C₄ alkyl,
(CH₂)_nNR⁸SO₂(C₁-C₄ alkyl),
(D)OC₁-C₄ alkyl,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-537-

(D) OC(O)C₁-C₄ alkyl,

(D) heterocyclic,

(D) SC₁-C₄ alkyl, or(D) SO₂N(R⁸)₂;

wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, C₃-C₇ cycloalkyl, phenyl, aryl, heterocyclic, and heteroaryl are optionally substituted with one to five substituents independently selected from R⁸; and provided that when R is halo or hydroxy it is not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

R^{a2} isC₁-C₈ alkyl,C₂-C₈ alkenyl,C₂-C₈ alkynyl,(D) C₃-C₇ cycloalkyl,

phenyl,

aryl,

(CH₂)_mN(R⁸)₂,(CH₂)_mNR⁸C(O)C₁-C₄ alkyl,(CH₂)_mNR⁸C(O)OC₁-C₄ alkyl,(CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁-C₄ alkyl),(CH₂)_mOC₁-C₄ alkyl,(CH₂)_mOC(O)C₁-C₄ alkyl,CON(R⁸)₂,

wherein for the group or subgroup -N(R⁸)₂, each R⁸ may combine with the other to form a 5, 6, or 7-membered saturated or unsaturated, optionally substituted nitrogen containing heterocycle;

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-538-

R^{a3} is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and propyl;

each R⁸ is independently:

hydrogen,

oxo,

C₁-C₈ alkyl,

C₂-C₈ alkenyl,

(D)C₃-C₇ cycloalkyl,

phenyl,

aryl or

heteroaryl,

wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₃-C₇ cycloalkyl, phenyl, aryl and heteroaryl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of C₁-C₈ alkyl, halo, and hydroxy; provided that the halo and hydroxy groups are not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

R¹⁰ is hydrogen, (C₁-C₈) alkyl, C₃-C₈ alkenyl, C(O)C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkynyl, phenyl, aryl, or heteroaryl;

R¹¹ is independently hydrogen, (C₁-C₈) alkyl, or (D)phenyl, or aryl;

D is a bond or C₁-C₄ alkyl;

y is 1 or 2;

m is 1-4;

n is 0-8; and

p is 0-4;

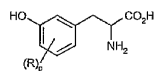
comprising the steps of:

a) esterifying a compound of formula 1 with an alcohol R^aOH

WO 02/059095

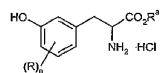
PCT/US02/00518

-539-



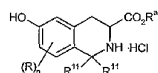
1;

to form a compound of formula 2:



2 wherein R^a is a group selected from C_1 - C_4 alkyl, and (D) phenyl;

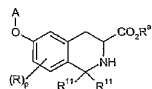
b) reacting a compound of formula 2 with $R^{11}COR^{11}$ to form a compound of formula



3

wherein R^{11} is independently hydrogen, C_1 - C_4 alkyl;

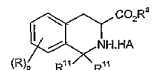
c) reacting a compound of formula 3 with an activating group to form a compound of formula 4



4

wherein A is an activating group;

d) deoxygenating the compound of formula 4 by hydrogenation to afford a compound of formula 5



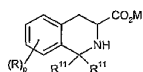
WO 02/059095

PCT/US02/00518

-540-

5;

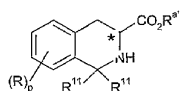
e) optionally reacting the compound of formula 5 wherein HA is an acidic, with an inorganic base to form a compound of formula 6



6

wherein M is a univalent cation;

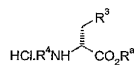
f) resolving the compound of formula 5 or the compound of formula 6 wherein M is hydrogen to afford a chiral compound of formula 7



7

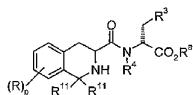
wherein Ra' is H or R^a;

g) coupling the compound of formula 7 with a compound of formula 8



8

to afford a compound of formula 9:



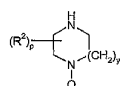
9;

WO 02/059095

PCT/US02/00518

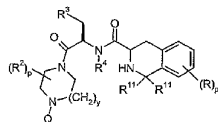
-541-

h) coupling the compound of formula 9 with a compound of formula 10:



10

to afford a compound of formula I:



I.

41. The process according to Claim 40 wherein the esterification is performed via an acylhalide intermediate formed by reaction of compound (1) with thionyl chloride, or oxalylchloride.

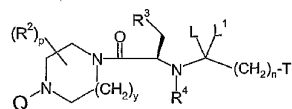
42. The process according to Claim 40 wherein the activating agent is trifluoromethanesulfonic anhydride to form the triflate.

43. A process for preparing a compound of formula I:

WO 02/059095

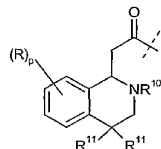
PCT/US02/00518

-542-



(I)

wherein $-LL'(CH_2)_n-T$ represents the group:



wherein R^{10} is a CBz or Boc protecting group, hydrogen, (C_1-C_8) alkyl, C_3-C_8 alkenyl, $C(O)C_1-C_8$ alkyl, C_2-C_8 alkynyl, phenyl, aryl, or heteroaryl;

R^2 is:

Hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $CONHC_1-C_4$ alkyl, (D)phenyl, oxo, or (D) C_3-C_7 cycloalkyl, provided that when R^2 is oxo, R^2 is on one of the ring carbon atoms adjacent to Q bearing nitrogen atom;

R^3 is: phenyl, aryl or thienyl;

wherein phenyl, aryl and thienyl are optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of:

cyano, perfluoroalkoxy, halo, C_1-C_8 alkyl, (D) C_3-C_7 cycloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl;

R^4 is hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 alkenyl, $C(O)C_1-C_8$ alkyl, or (D)phenyl;

Q is: $-C(Ra1)(Ra2)(Ra3)$

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-543-

Wherein R^{a1} is C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, C₃-C₈ alkoxy, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, (D)phenyl, aryl, 5 to 7 member benzofused bicyclic ring, or heteroaryl, and wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₁-C₈ alkynyl, (D)C₃-C₇ cycloalkyl, heterocyclic, alkylheterocyclic, phenyl, aryl, 5- or 7-membered benzofused bicyclic ring, and heteroaryl, are each optionally substituted with one to five substituents independently selected from R;

R is:

hydroxy,
halo,
C₁-C₈ alkyl,
C₂-C₈ alkenyl,
C₁-C₈ alkoxy,
C₁-C₄ haloalkyl,
(D)C₃-C₇ cycloalkyl,
(D)aryl,
(D)heteroaryl;
(D)C(O)C₁-C₄ alkyl,
(D)C(O)OC₁-C₄ alkyl,
(D)C(O)heteroaryl,
(CH₂)_mN(R⁸)₂,
(CH₂)_mNR⁸C(O)C₁-C₄ alkyl,
(CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁-C₄ alkyl),
(D)OC₁-C₄ alkyl,
(D)OC(O)C₁-C₄ alkyl,
(D)heterocyclic,
(D)SC₁-C₄ alkyl, or

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-544-

(D) $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$;

wherein $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkoxy, $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl, phenyl, aryl, heterocyclic, and heteroaryl are optionally substituted with one to five substituents independently selected from R^8 ; and provided that when R is halo or hydroxy it is not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

Ra2 is

$\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl,
 $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl,
 $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkynyl,
 (D) $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl,
 phenyl,
 aryl,
 $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^8)_2$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl,
 $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{O}\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl,
 $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^8\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl),
 $(\text{CH}_2)_m\text{OC}_1\text{-C}_4$ alkyl,
 $(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl,
 $\text{CON}(\text{R}^8)_2$,

wherein for the group or subgroup $\text{-N}(\text{R}^8)_2$, each R^8 may combine with the other to form a 5, 6, or 7-membered saturated or unsaturated, optionally substituted nitrogen containing heterocycle;

Ra3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and propyl;

each R^8 is independently:

hydrogen,

WO 02/059095

PCT/US02/00518

-545-

oxo,

C₁-C₈ alkyl,C₂-C₈ alkenyl,(D)C₃-C₇ cycloalkyl,

phenyl,

aryl or

heteroaryl,

wherein C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkenyl, C₃-C₇ cycloalkyl,

phenyl, aryl and heteroaryl are optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of C₁-C₈ alkyl, halo, and hydroxy; provided that the halo and hydroxy groups are not substituted on a carbon adjacent to a heteroatom;

R¹¹ is independently hydrogen, (C₁-C₈) alkyl, or (D)phenyl, or aryl;

D is a bond or C₁-C₄ alkyl;

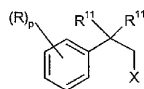
y is 1 or 2;

m is 1-4;

n is 0-8; and

p is 0-4; comprising the steps of:

a) reacting a compound formula 1:



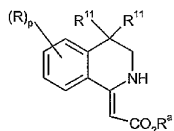
1

wherein X is halo and R¹¹ is independently, hydrogen or C₁-C₄ alkyl, with CNCH₂CO₂R^a wherein R^a is C₁-C₈ alkyl, or benzyl to afford a compound of formula 2:

WO 02/059095

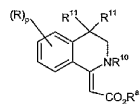
PCT/US02/00518

-546-



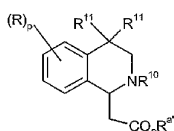
2;

b) protecting the compound of formula 2 to form the compound of formula 3:



3;

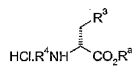
c) hydrogenating the compound of formula 3 to afford a compound of formula 4:



4

R^{8'} is hydrogen or R⁸;

d) coupling the compound of formula 4 wherein R^{8'} is hydrogen with a compound of formula 5:



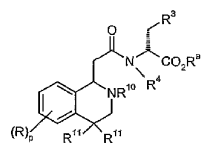
5

to afford a compound of formula 6:

WO 02/059095

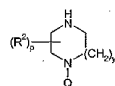
PCT/US02/00518

-547-



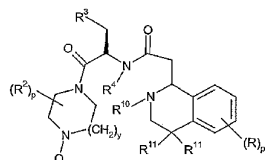
6;

e) coupling the compound of formula 6 with a compound of formula 7:



7

to afford a compound of formula I:



I.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/00518
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D217/26 C07D217/04 C07D209/44 C07D417/12 A61K31/496 A61P3/00 A61P15/00 C07D217/12 C07K5/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D C07K A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 74679 A (PATCHETT ARTHUR A ; PLOEG LEONARDUS H T V D (US); SEBHAT IYASSU (US) 14 December 2000 (2000-12-14) claims	1, 2, 24-26, 31
A	WO 99 64002 A (PATCHETT ARTHUR A ; PLOEG LEONARDUS H T V D (US); YE ZHIXIONG (US);) 16 December 1999 (1999-12-16) cited in the application claims	1, 2, 24-26, 31
A	WO 94 13696 A (PATCHETT ARTHUR A ; YANG LIHU (US); CHEN MENG HSIN (US); MERCK & CO) 23 June 1994 (1994-06-23) claims	1, 2, 24-26, 31
	- / -	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 June 2002		Date of mailing of the international search report 21/06/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2000, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Patent Application No. PCT/US 02/00518
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 55679 A (TREGA BIOSCIENCES INC) 4 November 1999 (1999-11-04) claims -----	1,2, 24-26,31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP 02/00518
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. ☒	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 27-30 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. ☐	Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3. ☐	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1. ☐	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. ☐	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. ☐	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. ☐	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims. It is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest		
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 02/00518

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0074679	A	14-12-2000	AU 5306800 A
			EP 1187614 A1
			WO 0074679 A1
			US 6350760 B1
WO 9964002	A	16-12-1999	28-12-2000
			20-03-2002
			14-12-2000
			26-02-2002
WO 9413696	A	23-06-1994	AU 742425 B2
			03-01-2002
			30-12-1999
			28-03-2001
			16-12-1999
			US 6294534 B1
			25-09-2001
			11-10-2001
			US 2001029259 A1
			US 5536716 A
			16-07-1996
			AU 673552 B2
			14-11-1996
			AU 5232093 A
			23-06-1994
			BG 61979 B1
			30-11-1998
			BG 99710 A
			31-01-1996
			CA 2110670 A1
			12-06-1994
			CN 1092071 A ,B
			14-09-1994
			CZ 9501514 A3
			13-12-1995
			EP 0615977 A1
			21-09-1994
			FI 952863 A
			09-06-1995
			HU 9500324 A3
			28-09-1995
			HU 72076 A2
			28-03-1996
			JP 2509530 B2
			19-06-1996
			JP 6263737 A
			20-09-1994
			KR 203962 B1
			15-06-1999
			MX 9307850 A1
			30-06-1994
			NO 952295 A
			10-08-1995
			NZ 258412 A
			29-01-1997
			PL 309331 A1
			02-10-1995
			RO 115804 B1
			30-06-2000
			RU 2168512 C2
			10-06-2001
			SI 9300646 A
			30-09-1994
			SK 75995 A3
			08-11-1995
			WO 9413696 A1
			23-06-1994
			US 5652235 A
			29-07-1997
			AT 178070 T
			15-04-1999
			AU 673017 B2
			24-10-1996
			AU 5232193 A
			23-06-1994
			BR 1100850 A3
			07-12-1999
			CA 2110672 A1
			12-06-1994
			CN 1092767 A ,B
			28-09-1994
			CZ 9501515 A3
			13-12-1995
			DE 69324148 D1
			29-04-1999
			DE 69324148 T2
			28-10-1999
			EP 0662481 A1
			12-07-1995
			ES 2129072 T3
			01-06-1999
			FI 952862 A
			09-06-1995
			HR 931484 A1
			30-04-1996
			HU 73228 A2
			29-07-1996
			IL 107836 A
			04-01-1998
			JP 2509147 B2
			19-06-1996
			JP 7097367 A
			11-04-1995
			MX 9307851 A1
			30-06-1994
			NO 952294 A
			10-08-1995
			NZ 258429 A
			26-05-1997
			PL 309332 A1
			02-10-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInventor's Application No.
PCT/US 02/00518

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9413696	A	SI 9300647 A WO 9419367 A1 US 5578593 A ZA 9309272 A	30-09-1994 01-09-1994 26-11-1996 08-08-1994
WO 9955679	A 04-11-1999	AU 3768799 A EP 1076649 A1 WO 9955679 A1 US 6127381 A US 6284735 B1	16-11-1999 21-02-2001 04-11-1999 03-10-2000 04-09-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 15/10	C 0 7 D 217/26	
C 0 7 D 217/26	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 417/12	A 6 1 K 37/02	
- (81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW
- (72)発明者 ライアン・トーマス・バックー
アメリカ合衆国46204インディアナ州インディアナポリス、アパートメント804、ノース・メリディアン410番
- (72)発明者 カリン・ブリナー
アメリカ合衆国46256インディアナ州インディアナポリス、パインスプリングズ・イースト・ドライブ7649番
- (72)発明者 イバン・コリャド・カノ
スペイン、エー28100マドリッド、アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア30番、リリー・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 オスカル・デ・フルトスーガルシア
スペイン、エー28100マドリッド、アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア30番、リリー・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 クリストファー・ウィリアム・ドーク
アメリカ合衆国46256インディアナ州インディアナポリス、イースト・80ストリート7515番
- (72)発明者 マシュー・ジョゼフ・フィッシャー
アメリカ合衆国46158インディアナ州ムーアズビル、クエイル・リッジ・コート10650番
- (72)発明者 クリスティナ・ガルシアーパレデス
スペイン、エー28100マドリッド、アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア30番、リリー・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 スティーブン・リー・ククリシュ
アメリカ合衆国46038インディアナ州フィッシャーズ、トレントン・コート11417番
- (72)発明者 ヴァンサン・マンキュソ
ベルギー5651ティールーシャトー、リュ・デ・オープレ27番
- (72)発明者 マイケル・ジョン・マーティネッリ
アメリカ合衆国46077インディアナ州ザイオンズビル、マルサン・ドライブ1935番
- (72)発明者 アナ・イサベル・マテオ・エランス
スペイン、エー28100マドリッド、アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア30番、リリー・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 ジェフリー・トーマス・マラニー
アメリカ合衆国46236インディアナ州インディアナポリス、ウェルカー・ドライブ6153番
- (72)発明者 ポール・レスリー・オーンスタイン
アメリカ合衆国46032インディアナ州カーメル、ボサハン・コート10441番

(72)発明者 ジペイ・ウ

アメリカ合衆国 4 6 0 6 0 インディアナ州ノーブルズビル、パークショア・ドライブ 1 0 1 8 2 番

(72)発明者 シェ・チャオユ

アメリカ合衆国 4 6 0 3 3 インディアナ州カーメル、オタワ・パス 5 7 0 5 番

F ターム(参考) 4C034 AN01

4C063 AA01 BB09 CC07 CC61 DD03 DD07 EE01

4C084 AA02 AA07 AA19 BA01 BA07 BA08 BA10 BA14 BA32 CA59

DC50 ZA701 ZA702 ZA811 ZA812 ZB212 ZC202 ZC332 ZC351 ZC352

ZC412 ZC422

4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 BC73 BC79 MA01 MA02 MA04 ZA70

ZA81 ZC35

4C204 BB01 BB09 CB04 CB26 EB02 FB19 GB01