

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5198439号
(P5198439)

(45) 発行日 平成25年5月15日 (2013. 5. 15)

(24) 登録日 平成25年2月15日 (2013. 2. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 495/04 (2006. 01)

C O 7 D 495/04 1 O 5 A

A 6 1 K 31/4365 (2006. 01)

C O 7 D 495/04 C S P

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4365

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 10 (全 76 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-514544 (P2009-514544)
(86) (22) 出願日 平成19年6月8日 (2007. 6. 8)
(65) 公表番号 特表2009-539875 (P2009-539875A)
(43) 公表日 平成21年11月19日 (2009. 11. 19)
(86) 国際出願番号 PCT/US2007/070662
(87) 国際公開番号 W02007/146758
(87) 国際公開日 平成19年12月21日 (2007. 12. 21)
審査請求日 平成22年6月2日 (2010. 6. 2)
(31) 優先権主張番号 60/811, 841
(32) 優先日 平成18年6月8日 (2006. 6. 8)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 594197872
イーライ リリー アンド カンパニー
アメリカ合衆国 インディアナ州 462
85 インディアナポリス リリー コー
ポレート センター (番地なし)
(74) 代理人 100068526
弁理士 田村 恭生
(74) 代理人 100100158
弁理士 鮫島 睦
(74) 代理人 100138900
弁理士 新田 昌宏
(72) 発明者 マックリン・ブライアン・アーノルド
アメリカ合衆国 46160 インディアナ州
モーガンタウン、ノース・ローソン・ロー
ド 6664 番

最終頁に続く

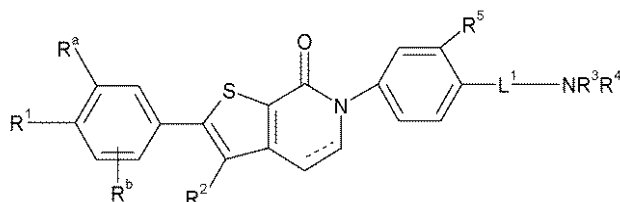
(54) 【発明の名称】 新規な MCH 受容体アンタゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

〔式中、

「————」は任意に二重結合を形成してもよい結合であり；

R¹ は独立に、水素、C₁—C₄ アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁—C₄ ハロアルキル、C₁—C₄ アルコキシ、C₁—C₄ ハロアルコキシ、—O—C₃—C₄ シクロアルキル、—SO₂—C₁—C₄ アルキルおよび—NR⁹R^{9'} からなる群から選択され；

R^a および R^b は独立に、水素、フルオロ、クロロまたはメトキシであり；

R² は水素または C₁—C₂ アルキルであり；

L¹ は結合、—OCH₂CH₂—、—OCH₂CH₂CH₂—、—CF₂CH₂CH₂—、—CHFCH₂CH₂—、—CH(OH)CH₂CH₂—、—NHC(O)CH₂—

20

、 $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ からなる群から選択され；

R^3 および R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒に任意に置換された4～7員の窒素含有複素環を形成するか、または R^3 および R^4 のうちの1つは NR^3R^4 の窒素の α 、 β 、 γ または δ 位で L^1 と一緒に任意に置換された4～7員の窒素含有複素環を形成し、 R^3 と R^4 との組合せまたは L^1 と R^3 および R^4 のいずれかとの組合せにより形成される各4～7員の窒素含有複素環は、独立にオキソ、ヒドロキシ、 $-\text{OR}^6$ 、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキルおよび $-\text{NR}^6\text{R}^6'$ から選択される1個または2個の基で任意に置換され；

R^5 は水素、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、トリフルオロメトキシまたはメトキシであり；

R^6 および R^6' は独立に、水素および C_1-C_4 アルキルからなる群から選択され；

R^9 および R^9' は独立に、水素および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される

]

で示される化合物またはその薬理学的に許容できる塩、または鏡像異性体、ジアステオマーもしくはジアステオマーの混合物。

【請求項2】

「 $-----$ 」が任意に二重結合を形成してもよい結合であり；

R^1 が独立に、水素、 C_1-C_3 アルキル、ハロ、 C_1-C_3 アルコキシ、 $-\text{OC}_3-\text{C}_4$ シクロアルキルおよび C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択され；

R^a および R^b が独立に水素またはクロロであり；

R^2 が水素であり；

L^1 が結合、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ からなる群から選択され；

R^3 および R^4 がそれらが結合する窒素原子と一緒に任意に置換された4～7員の窒素含有複素環を形成するか、または R^3 および R^4 のうちの1つが NR^3R^4 の窒素の α 、 β 、 γ または δ 位で L^1 と一緒に任意に置換された4～7員の窒素含有複素環を形成し、 R^3 と R^4 との組合せまたは L^1 と R^3 および R^4 のいずれかとの組合せにより形成される各4～7員の窒素含有複素環がアゼチジニル、モルホリノ、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペラジニルおよびピペリジニルからなる群から選択され、その各々が独立にオキソ、ハロ、ヒドロキシ、 $-\text{OR}^6$ 、 C_1-C_4 アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキルおよび $-\text{NR}^6\text{R}^6'$ からなる群から選択される1個または2個の基で任意に置換され；

R^5 がメトキシ、クロロ、フルオロおよびシアノからなる群から選択され；

R^6 および R^6' が独立に水素および C_1-C_4 アルキルからなる群から選択され；

R^9 および R^9' が独立に水素またはメチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 がメチル、クロロ、メトキシ、フルオロ、トリフルオロメチルまたはシクロプロポキシであり；

R^a および R^b が独立に水素、クロロ、フルオロまたはメトキシであり；

R^2 が水素であり；

L^1 が結合であり；

R^3 および R^4 がそれらが結合する窒素原子と一緒に任意に置換された4～7員の窒素含有複素環を形成し、その各々が独立にヒドロキシ、メチル、フルオロ、 $-\text{N}$ -メチルアミン、 N 、 N -ジメチルアミン、オキソ、シクロ

10

20

30

40

50

プロピルおよびシクロブチルから選択される1個または2個の基で任意に置換され；

R⁵が水素、メトキシ、シアノ、フルオロまたはクロロである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R¹がメチル、クロロ、メトキシ、フルオロ、トリフルオロメチルまたはシクロプロポキシであり；

R^aおよびR^bが独立に水素、フルオロまたはメトキシであり；

R²が水素であり；

L¹が結合、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}$
 H_2CH_2- からなる群から選択され；

R³およびR⁴がそれらが結合する窒素原子と一緒に任意に置換された4～7員の窒素含有複素環を形成するか、またはR³およびR⁴のうちの1つがNR³R⁴の窒素のα、βまたはγ位でL¹と一緒に任意に置換された4～7員の窒素含有複素環を形成し、R³とR⁴との組合せまたはL¹とR³およびR⁴のいずれかとの組合せにより形成される各4～7員の窒素含有複素環がピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリルおよびアゼチジニルからなる群から選択され、その各々が独立にヒドロキシ、メチル、フルオロ、 $-\text{N}-$ メチルアミン、N、N-ジメチルアミン、オキソ、シクロプロピルおよびシクロブチルから選択される1個または2個の基で任意に置換され；

R⁵が水素、メトキシ、シアノ、フルオロまたはクロロである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R¹がクロロ、フルオロ、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり；

R^aおよびR^bが独立に水素、フルオロおよびクロロから選択され；

R²が水素であり；

L¹が $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ からなる群から選択され；

R³およびR⁴がそれらが結合する窒素原子と一緒に任意に置換された4～7員の窒素含有複素環を形成するか、またはR³およびR⁴のうちの1つがNR³R⁴の窒素のα、βまたはγ位でL¹と一緒に任意に置換された4～7員の窒素含有複素環を形成し、R³とR⁴との組合せまたはL¹とR³およびR⁴のいずれかとの組合せにより形成される各4～7員の窒素含有複素環がピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリノからなる群から選択され、R³とR⁴との組合せまたはL¹とR³およびR⁴のいずれかとの組合せにより形成される各4～7員の窒素含有複素環が $-\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、シクロブチルおよびフルオロからなる群から選択される基で任意に置換され；

R⁵が水素、クロロ、フルオロまたはメトキシである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

2-(4-メトキシフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

6-[3-メトキシ-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-2-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(2,4-ジクロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、

6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

N-{4-[2-(4-クロロ-フェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-フェニル}-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド、塩酸塩、

N-{4-[2-(4-クロロ-フェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-フェニル}-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド、塩酸塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-((R)-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-6-(3-フルオロ-4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-((S)-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-((R)-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-((R)-1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-((S)-1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(1-メチル-アゼチジン-3-イルオキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-フルオロ-4-(1-メチル-アゼチジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(1-メチル-アゼチジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-((S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-((S)-3-メチルアミ

10

20

30

40

50

ノーピロリジン-1-イル)-フェニル]-6H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロフェニル)-6-[4-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-3-メトキシフェニル]-6H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-((S)-4-メチル-5-オキソモルホリン-3-イルメトキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン、

2-(4-クロロフェニル)-6-[4-(1-メチルピロリジン-3-カルボニル)-フェニル]-6H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロフェニル)-6-[4-(1-メチルアゼチジン-3-カルボニル)-フェニル]-6H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

(±)-trans-2-(4-クロロフェニル)-6-[4-(4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)-3-メトキシフェニル]-6H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

(±)-trans-2-(4-クロロフェニル)-6-[4-(4-ヒドロキシピロリジン-3-イルオキシ)-3-メトキシフェニル]-6H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、

(±)-1-メチルピロリジン-3-カルボン酸{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-6-イル]-フェニル}-アミド、塩酸塩、

trans-2-(4-クロロフェニル)-6-[4-(4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)-3-メトキシフェニル]-6H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、異性体1および

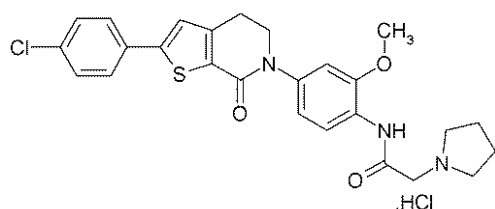
trans-2-(4-クロロフェニル)-6-[4-(4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)-3-メトキシフェニル]-6H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、異性体2

からなる群から選択される化合物。

【請求項7】

化合物N-{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシフェニル}-2-ピロリジン-1-イルアセトアミド、塩酸塩。

【化2】



【請求項8】

化合物N-{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシフェニル}-2-ピロリジン-1-イルアセトアミド、塩酸塩。

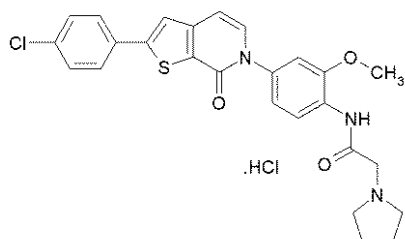
10

20

30

40

【化 3】



【請求項 9】

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、ならびに薬理学的に許容できる担体および／または希釈剤を含む、医薬組成物。

10

【請求項 10】

肥満症治療用の医薬の製造のための、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医学分野、特に肥満症および関連疾患の治療の分野に含まれる。

【背景技術】

【0002】

20

メラニン濃縮ホルモン (MCH) は、視床下部外側核群及び不確帯において産生される 19 アミノ酸神経ペプチドである。MCH の食欲促進の活性を支持する多くの証拠物が存在する。MCH R1^{-/-}マウスは、痩身型及び異化亢進性であることが最近報告され、これは R1 アイソフォームが、MCH の代謝作用の少なくともいくつかを媒介することを示している

【0003】

国際公開第 03/033476 号 A1 パンフレットはメラニン濃縮ホルモン受容体アンタゴニストとしてのピリミジノンを開示している。国際公開第 2005/047293 号 A1 パンフレットは MCH アンタゴニストとして有用であると言われている化合物を開示している。Dyck, Bら (「Thienopyridazinone-Based Melanin-Concentrating Hormone Receptor 1 Antagonist with Potent In Vivo Anorectic Properties」と題する Journal of Medicinal Chemistry (2006) 49 (13) 3753-3756) は、MCH アンタゴニストとして有用であると言われているチエノピリダジノン化合物を開示している。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

食習慣を良好に制御し、肥満症罹患の優位性を最小化し、肥満症および関連疾患の効果を治療及び／又は改善するための、強力な、選択的かつ治療上有効な薬剤の必要性が存在する。本発明は、肥満症および関連疾患の治療に有効な MCH アンタゴニストとしての、高い効力、選択性および／または in vivo 有効性を有する特に好ましい化合物を提供する。

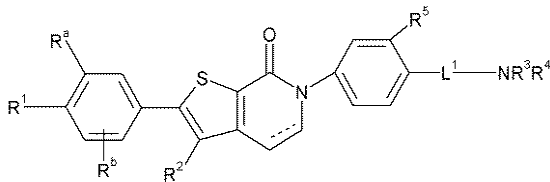
40

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は式の化合物：

【化 1】



[式中、

「————」は任意に二重結合を形成してもよい結合であり、

R^1 は独立に、水素、 C_1-C_4 アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、 $-O-C_3-C_4$ シクロアルキル、 $-SO_2-C_1-C_4$ アルキル、および $-NR^9R^{9'}$ からなる群から選択され、

R^a および R^b は独立に、水素、フルオロ、クロロ、またはメトキシであり、

R^2 は水素または C_1-C_2 アルキルであり、

L^1 は結合、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CF_2CH_2CH_2-$ 、 $-CHFCH_2CH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2CH_2-$ 、 $-NHC(O)CH_2-$ 、 $OCH_2CH=CH_2$ 、 $-NHC(O)CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2-$ 、 $-NH(CO)CH_2CH_2CH_2-$ 、および $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2$ からなる群から選択され、

R^3 は R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒に任意に置換された 4～7 員の窒素含有複素環を形成するか、または R^3 および R^4 のうちの 1 つは NR^3R^4 の窒素の α 、 β 、 γ または δ 位で L^1 と一緒に L^1 とともに 4～7 員の窒素含有複素環を形成し、 R^3 と R^4 との組合せまたは L^1 と R^3 および R^4 のいずれかとの組合せにより形成される各 4～7 員の窒素含有複素環は、独立にオキソ、ヒドロキシ、 $-OR^6$ 、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 $-C(O)C_1-C_4$ アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および $NR^6R^{6'}$ から選択される 1 個または 2 個の基で任意に置換され、

R^5 は水素、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、トリフルオロメトキシ、またはメトキシであり、

R^6 および $R^{6'}$ は独立に、水素および C_1-C_4 アルキルからなる群から選択され、

R^9 および $R^{9'}$ は独立に、水素および C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される

]

またはその薬理学的に許容できる塩、または鏡像異性体、ジアステオマーもしくはジアステオマーの混合物に関する。

【0006】

本発明はまた、式 I の化合物を含む医薬組成物に関する。

【0007】

別の実施形態では、本発明の医薬組成物は肥満症および関連疾患の治療に使用するように適合していてもよい。

【0008】

本発明はまた、肥満症および関連疾患の治療方法に関する。この方法は、治療上有効量の

【0009】

本発明の化合物をそれを必要とする患者に投与することを含む。

【0010】

本発明は、食欲抑制剤としての式 I の化合物の使用に関する。

【0011】

本発明は治療用の式 I の化合物の使用に関する。

【0012】

本発明は肥満症および関連疾患の治療用の医薬の製造のための本発明の化合物の使用に関する。

10

20

30

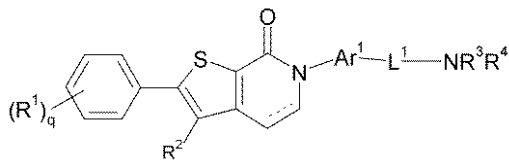
40

50

【0013】

本発明は式の化合物：

【化2】



〔式中、

「————」は任意に二重結合を形成してもよい結合であり、

q は1または2であり、

R¹ は独立に、水素、C₁—C₄ アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁—C₄ ハロアルキル、C₁—C₄ アルコキシ、C₁—C₄ ハロアルコキシ、—O—C₃—C₈ シクロアルキル、アミノ、—SO₂—C₁—C₄ アルキル、および C₁—C₄ アルキル NR⁶ R⁶′ からなる群から選択され、

R² は水素または C₁—C₄ アルキルであり、

Ar¹ は、独立に C₁—C₄ アルキル、—OC₁—C₄ アルキル、ハロ、C₁—C₄ ハロアルキル、および —OC₁—C₄ ハロアルキル からなる群から選択される1個または2個の基で任意に置換されたフェニルであり、

L¹ は結合、—OCH₂—、—OCHR⁷CH₂—、—OCH₂CHR⁷—、—OCHR⁷CH₂CH₂—、—OCH₂CHR⁷CH₂—、NR⁷CH₂CH₂—、—NR⁷CH₂CH₂CH₂—、—C(O)NR⁷CHR⁸—、—C(O)NR⁷CH₂CHR⁸—、および —C(O)NR⁷CHR⁸CH₂— からなる群から選択され、

R³ および R⁴ は独立に水素、C₁—C₄ アルキルからなる群から選択されるか、または R³ および R⁴ はそれらが結合する窒素原子と一緒に任意に置換された5～7員の複素環を形成するか、または R³ および R⁴ のうちの1つは NR³ R⁴ の窒素の α、β、γ または δ 位で L¹ と一緒に任意に置換された5～7員の窒素含有複素環式基を形成し、この複素環式基は、独立にオキソ、ヒドロキシ、—OR⁶、C₁—C₄ アルキル、—C(O)OC₁—C₄ アルキル、および C₀—C₄ アルキル NR⁶ R⁶′ からなる群から選択される1～3個の置換基で任意に置換され、

各 R⁶ および R⁶′ は独立に、水素、C₁—C₄ アルキル、ベンジル、C₃—C₈ シクロアルキル、および C₄—C₈ アルキルシクロアルキルからなる群から選択され、

各 R⁷ は独立に水素および C₁—C₄ アルキルからなる群から選択されるか、または各 R⁷ は R³ および R⁴ の1つまたは両方と一緒に任意に置換された5～7員の窒素含有複素環を形成し、

各 R⁸ は独立に水素および C₁—C₄ アルキルからなる群から選択されるか、または各 R⁸ は R³ および R⁴ の1つまたは両方と一緒に任意に置換された5～7員の窒素含有複素環を形成する]

またはその薬理学的に許容できる塩、または鏡像異性体、ジアステオマーもしくはジアステオマーの混合物に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本願明細書に開示され、及び／又は請求される本発明の目的のために、特に明記されない限り、下記の用語および定義が用いられる。

【0015】

本願明細書に記載の化合物の記述に使用される一般化学用語は通常の意味を有する。例えば、「C₁—C₄ アルキル」という用語は、1～4個の炭素原子の直鎖状又は分岐状の脂肪鎖およびその異性体を意味し、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル等が含まれる。同様に、「C₁—C₄ アルキル」という用語は、各々が示された数の炭素原子を有する C₁—C₃ アルキル、C₁—C₂ アルキル、C₂—C₃ ア

10

20

30

40

50

ルキル、および $C_2 - C_4$ アルキルという用語などを包含する。

【0016】

「 $C_3 - C_6$ シクロアルキル」という用語は、3～6個の炭素原子を有する、飽和炭素環式環を意味する。 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルを包含する。同様に、「 $C_3 - C_4$ シクロアルキル」という用語は、シクロプロピルおよびシクロブチルからなる群を意味する。「 $C_3 - C_6$ ハロアルキル」という用語は、「 $C_3 - C_5$ ハロアルキル」という用語などを包含する。

【0017】

「ハロ」という用語はハロゲン、すなわちクロロ、ブロモ、ヨード、及びフルオロを意味する。

10

【0018】

「 $C_1 - C_4$ ハロアルキル」という用語は、可能なかつ化学的に適切である限り、1、2、又は3個以上のハロゲン原子で置換された $C_1 - C_4$ アルキル基を意味する。 $C_1 - C_4$ ハロアルキルの例には、限定されないが、トリフルオロメチル、クロロエチル、及び2-クロロプロピルが含まれる。同様に、「 $C_2 - C_3$ ハロアルキル」は、1個から最大可能な数までのハロゲン原子（クロロまたはフルオロが好ましい）で置換されたメチル基またはエチル基である。 $C_1 - C_4$ ハロアルキルが $C_1 - C_3$ ハロアルキルおよび $C_2 - C_3$ ハロアルキルを包含することは当業者には明らかである。

【0019】

20

「 $C_1 - C_4$ アルコキシ」基は、オキシ結合によって結合される $C_1 - C_4$ アルキル部分（または示されているもの）である。アルコキシ基の具体例には、限定されないが、メトキシ（-OMe）、エトキシ（-OEt）、プロポキシ（-OPr）、イソプロポキシ（-OiPr）、ブトキシ（-OBu）などが含まれる。同様に、「 $C_1 - C_3$ アルコキシ」という用語にはメトキシ（-OMe）、エトキシ（-OEt）、プロポキシ（-OPr）、イソプロポキシ（-OiPr）が含まれる。同様に、 $C_1 - C_2$ アルコキシにはOMe基およびOEt基が含まれる。

【0020】

「 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ」という用語は、アルキル部分の1個以上の水素原子がハロゲンで置換されている $C_1 - C_4$ アルコキシを包含する。ハロアルコキシ基の例は、例えば、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-ハロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシを含む基を包含し、示された数の炭素原子を有する基までおよびその基を含む。例えば、 $C_1 - C_2$ ハロアルコキシは、 OCF_3 および OCH_2CH_2F 基、ならびに1個または2個の炭素原子および適切な数のハロゲンを有する他の基を包含する。

30

【0021】

「 $C_1 - C_3$ アルキルアルコール」との用語は、一価ラジカルアルコールを包含し、これにはメタノール、エタノール、プロパノール、およびイソプロパノールが含まれ、それが結合した基へ末端で付加した物として使用される。同様の用語は、示された数の炭素原子を有するアルコールをも包含する。例えば、 $C_1 - C_2$ アルキルアルコールにはメタノールおよびエタノールが含まれる。

40

【0022】

本発明では、 $C_1 - C_4$ アルキルとの用語は付記されたようなキラリティを生じる特別のアルキルをも包含することが想定されている。かかる得られたキラルな化合物もまた本発明の目的物である。

【0023】

「 α 」、「 β 」、「 γ 」または「 δ 」との用語はそれぞれ、式Iで後ろ向きに数えて NR^3R^4 の窒素から1、2、3または4番目の原子位置を意味する。「 α 」、「 β 」、「 γ 」または「 δ 」との用語は、 R^3 および R^4 のうちの1つが L^1 鎖（リンカー L^1 ）上の原子とともに複素環を形成する式Iの化合物上の位置を表す。本願明細書に開示され使

50

用される4～7員の窒素含有複素環を形成するような R^3 と R^4 との組合せまたは R^3 または R^4 と L^1 との組合せがあるときは、必要に応じて一方または両方の組み合わせられる基のCH基または CH_2 基から1個または2個の水素原子を暗黙に引き抜くことを必要とすることは当業者には明らかである。さらに本願明細書で用いられる場合、 R^3 および R^4 のうちの1つが L^1 と一緒に（4～7員の）窒素含有複素環を形成する場合、 R^3 および R^4 の他方は、水素原子または上記環の任意の置換基のいずれかであることが想定されている。この任意の置換基は以下に定義されているか、または式Iの化合物の具体的な基について示されているとおりである。

【0024】

「窒素含有複素環式」との用語は、任意に、酸素及び窒素からなる群から選択されるさらなるヘテロ原子を有する飽和、部分的に不飽和、完全に不飽和、または芳香族の4、5、6、もしくは7員環（または別に特定されるもの）を表す。代表的な複素環式基には、アゼチジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジアゼパニルおよびピロリジニルが含まれる。このように、本願明細書中で使用される場合、4～7員の窒素含有複素環式基との用語は、別個にかつ／または集合的に4～6員、5～6員、5～7員および4～7員の窒素含有複素環式基を包含する。

10

【0025】

本願明細書で用いられる「オキソ」という用語は、環または鎖の一部であってカルボニル基を形成する炭素原子に結合される酸素原子を意味する。

【0026】

20

本発明は化学的に安定な化合物を提供し、当業者は、記載されかつ／または意図された化学的に安定な化合物を実現するための水素原子（複数個であってもよい）の暗黙の付加または引き抜きを含めて、化学的安定性に導く本願明細書において定義かつ／または例示される範囲内の置換基の特定の組合せを理解している。

【0027】

用語「適切な溶媒」は、反応物質を十分に溶解して、内部で所望の反応を達成する媒体を与える、進行中の反応に対して不活性な任意の溶媒、又は溶媒混合物を意味する。

【0028】

本願明細書で用いられる「患者」との用語は、ヒト、ペット動物（犬、猫など）、および家畜動物を含む。

30

【0029】

「治療」及び「治療する」という用語は、肥満症および関連疾患の病気の症状の進行を予防、停止、制止、遅延もしくは逆行させること、または肥満症および関連疾患の病気の症状の重症度を低下させることを含む。

【0030】

本願明細書で用いられる「治療上有効量」との用語は、本願明細書に記載される種々の病態の症状を治療することができる、本発明の化合物の量を意味する。

【0031】

本願明細書で用いられる「薬理的に許容できる」の用語は、形容詞として使用され、レシピエントである患者にとって実質的に無害であることを意味する。

40

【0032】

本願明細書で用いられる「肥満症関連疾患」又は「関連疾患」という用語は、肥満状態によって引き起こされる、悪化する、誘発される、又はそれに付随する症状、疾患又は状態を意味する。このような疾患、状態及び／又は症状には、限定されないが、摂食障害（過食症、神経性無食欲症等）、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、鬱症、不安症、高血圧症、脳溢血、うっ血性心不全、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、脳卒中、高脂血症、高トリグリセリド血症、高血糖症、及び高リポタンパク血症が含まれる。

【0033】

薬理的に許容できる塩およびそれらの調製方法は当業者には周知である。例えば、P. Stahlら、Handbook of Pharmaceutical Salts

50

: Properties, Selections and Use (VCHA/Wiley-VCH, 2000); S. M. Berger, 「Pharmaceutical Salts」 Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977を参照のこと。

【0034】

(本発明の特に好ましい化合物)

本発明の特定の化合物は特に興味深くかつ特に好ましい。以下の列挙した組は、特に好ましい化合物のいくつかの群を例示する。各々に列挙される基同士を組み合わせ、定義されるとおりの本発明の範囲内に含まれる好ましい化合物のさらなる基を生成してもよいことが理解されるであろう。

10

【0035】

好ましい R^1 基は、独立に、クロロ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、プロポキシ、 $-N(CH_3)$ 、 $-SO_2CH_3$ 、およびシクロプロポキシからなる群から選択される。より好ましくは、 R^1 はフルオロ、クロロ、シクロプロポキシ、トリフルオロメトキシ、およびメトキシからなる群から選択される。もっとも好ましい R^1 はクロロまたはメトキシである。

【0036】

好ましくは R^a および R^b は、独立に水素、フルオロ、またはメトキシである。

【0037】

好ましくは R^2 は水素である。

20

【0038】

好ましくは L^1 は、結合、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CF_2CH_2CH_2-$ 、 $-CHFCH_2CH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH=CH_2-$ 、 $-NHC(O)CH_2-$ 、 $-NHC(O)CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2-$ 、および $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2$ からなる群から選択される。

【0039】

好ましくは、 R^3 および R^4 基は互いおよびそれらが結合する窒素原子と一緒に任意に置換された4～7員の窒素含有複素環を形成するか、または R^3 および R^4 のうちの1つは NR^3R^4 の窒素の α 、 β または γ 位で L^1 と一緒に任意に置換された4～7員の窒素含有複素環を形成し、これらの4～7員の窒素含有複素環は、アゼチジニル、モルホリノ、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペラジニル、ジアゼパニルおよびピペリジニルから選択され、 R^3 と R^4 により形成されるかまたは L^1 と R^3 および R^4 のいずれかとの組合せにより形成される各4～7員の窒素含有複素環は、独立にメチル、オキソ、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、 N -メチルアミンおよび N 、 N -ジメチルアミンから選択される1個または2個の基で任意に置換されている。

30

【0040】

好ましい R^5 基は、水素、クロロ、フルオロ、トリフルオロメトキシ、メトキシまたはシアノである。より好ましくは、 R^5 は水素、フルオロ、クロロ、またはメトキシである。最も好ましくは、 R^5 はメトキシ、クロロまたはフルオロである。

40

【0041】

好ましい R^6 または $R^{6'}$ は、独立に水素、および C_1-C_2 アルキルから選択される。より好ましくは、 R^6 および $R^{6'}$ 基は独立に水素、およびメチルから選択される。

【0042】

好ましくは、 R^9 および $R^{9'}$ は独立に水素およびメチルからなる群から選択される。

【0043】

本発明の好ましい化合物は、

「————」は任意に二重結合を形成してもよい結合であり、

R^1 は独立に、水素、 C_1-C_3 アルキル、ハロ、 C_1-C_3 アルコキシ、 $-OC_3-C_4$ シクロアルキル、および C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択され、

50

R^a および R^b は独立に水素、またはクロロであり、

R^2 は水素であり、

L^1 は結合、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CF_2CH_2CH_2-$ 、 $-CHFCH_2CH_2-$ 、 $CH(OH)CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH=CH_2-$ 、 $-NHC(O)CH_2-$ 、 $-NHC(O)CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2-$ 、および $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2$ からなる群から選択され、

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と一緒に任意に置換された 4～7 員の窒素含有複素環を形成するか、または R^3 および R^4 のうちの 1 つは NR^3R^4 の窒素の α 、 β 、 γ または δ 位で L^1 と一緒に任意に置換された 4～7 員の窒素含有複素環を形成し、 R^3 と R^4 との組合せまたは L^1 と R^3 および R^4 のいずれかとの組合せにより形成される各 4～7 員の窒素含有複素環は、アゼチジニル、モルホリノ、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペラジニル、およびピペリジニルからなる群から選択され、その各々は、独立にオキソ、ハロ、ヒドロキシ、 $-OR^6$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C(O)C_1-C_4$ アルキル、および $-NR^6R^6'$ からなる群から選択される 1 個または 2 個の基で任意に置換され、

R^5 は $-OMe$ 、クロロ、フルオロ、およびシアノからなる群から選択され、

R^6 および R^6' は独立に水素、および $-C_1-C_4$ アルキルからなる群から選択され、

R^9 および R^9' は独立に水素またはメチルである、式 I の化合物である。

【0044】

R^1 はメチル、クロロ、メトキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、またはシクロプロポキシであり、

R^a および R^b は独立に水素、クロロ、フルオロ、またはメトキシであり、

R^2 は水素であり、

L^1 は結合であり、

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と一緒に任意に置換された 4～7 員の窒素含有複素環を形成し、その各々は、独立にヒドロキシ、メチル、フルオロ、 $-N$ -メチルアミン、 N 、 N -ジメチルアミン、オキソ、シクロプロピルおよびシクロブチルから選択される 1 個または 2 個の基で任意に置換され、

R^5 は水素、 $-OCH_3$ 、シアノ、フルオロ、またはクロロである、式 I の化合物も好ましい。

【0045】

R^1 はメチル、クロロ、メトキシ、フルオロ、トリフルオロメチル、またはシクロプロポキシであり、

R^a および R^b は独立に水素、フルオロ、またはメトキシであり、

R^2 は水素であり、

L^1 は結合、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-NHC(O)CH_2CH_2-$ 、 $-NHC(O)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH_2-$ 、 $-C(O)CH_2CH_2-$ 、および $-C(O)NHCH_2CH_2-$ からなる群から選択され、

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と一緒に任意に置換された 4～7 員の窒素含有複素環を形成するか、または R^3 および R^4 のうちの 1 つは NR^3R^4 の窒素の α 、 β または γ 位で L^1 と一緒に任意に置換された 4～7 員の窒素含有複素環を形成し、 R^3 と R^4 との組合せまたは L^1 と R^3 および R^4 のいずれかとの組合せにより形成される各 4～7 員の窒素含有複素環は、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、およびアゼチジニルからなる群から選択され、その各々は、独立にヒドロキシ、メチル、フルオロ、 $-N$ -メチルアミン、 N 、 N -ジメチルアミン、オキソ、シクロプロピルおよびシクロブチルから選択される 1 個または 2 個の基で任意に置換され、

R^5 は水素、 $-OCH_3$ 、シアノ、フルオロ、またはクロロである、式 I の化合物も好ましい。

【0046】

R^1 はクロロ、メトキシ、またはトリフルオロメトキシであり、

R^a および R^b はともに水素であり、

R^2 は水素であり、

L^1 は $-CF_2CH_2CH_2-$ 、 $-CHFCH_2CH_2-$ 、および $-CH(OH)CH_2CH_2-$ からなる群から選択され、

R^3 は R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって任意に置換された 4～7 員の窒素含有複素環を形成するか、または R^3 および R^4 のうちの 1 つは NR^3R^4 の窒素の α 、 β または γ 位で L^1 と一緒にあって L^1 とともに 4～7 員の窒素含有複素環を形成し、 R^3 と R^4 との組合せまたは L^1 と R^3 および R^4 のいずれかとの組合せにより形成される各 4～7 員の窒素含有複素環は、ピロリジニル、ピペリジニル、およびピペラジニルからなる群から選択され、 R^3 と R^4 との組合せまたは L^1 と R^3 および R^4 のいずれかとの組合せにより形成される各 4～7 員の窒素含有複素環は、独立にメチル、フルオロ、 $-N$ -メチルアミン、 N 、 N -ジメチルアミン、およびシクロブチルから選択される 1 個または 2 個の基で任意に置換され、

R^5 は水素、メトキシ、クロロ、およびフルオロからなる群から選択される、式 I の化合物も好ましい。

【0047】

R^1 はクロロ、トリフルオロメチル、またはメトキシであり、

R^a および R^b は独立に水素、フルオロ、およびクロロから選択され、

R^2 は水素であり、

L^1 は結合または $-OCH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2-$ であり、

R^3 および R^4 はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、およびアゼチジニルからなる群から選択される 4～7 員の窒素含有複素環を形成し、各 4～7 員の窒素含有複素環は、ヒドロキシ、メチル、フルオロ、 $-N$ -メチルアミン、 N 、 N -ジメチルアミン、オキソ、シクロプロピルおよびシクロブチルから選択される 1 個または 2 個の基で任意に置換され、

R^5 は水素、 $-OCH_3$ 、シアノ、フルオロ、またはクロロである、式 I の化合物も好ましい。

【0048】

R^1 はクロロ、メトキシ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシであり、

R^a および R^b はともに水素であり、

R^2 は水素であり、

L^1 は $-NHC(O)CH_2-$ 、 $-NHC(O)CH_2CH_2-$ 、 $-NHC(O)CH_2CH_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2-$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2$ 、および $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2-$ からなる群から選択され、

R^3 および R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって任意に置換された 4～7 員の窒素含有複素環を形成するか、または R^3 および R^4 のうちの 1 つは NR^3R^4 の窒素の α 、 β または γ 位で L^1 と一緒にあって L^1 とともに 4～7 員の窒素含有複素環を形成し、 R^3 と R^4 との組合せまたは L^1 と R^3 および R^4 のいずれかとの組合せにより形成される各 4～7 員の窒素含有複素環は、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、およびアゼチジニルからなる群から選択され、かつ独立にヒドロキシ、メチル、フルオロ、 $-N$ -メチルアミン、 N 、 N -ジメチルアミン、シクロブチル、およびオキソから選択される 1 個または 2 個の基で任意に置換され、

R^5 は水素、メトキシ、シアノ、およびクロロからなる群から選択される、式 I の化合物も好ましい。

【0049】

R^1 はクロロ、フルオロ、メトキシ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシ

シであり、

R^a および R^b はともに水素であり、

R^2 は水素であり、

L^1 は結合であり、

R^3 および R^4 は、一緒になって、ピロリジニル、ピペリジニル、ジアゼパニル、およびモルホリノからなる群から選択される4～7員の窒素含有複素環を形成し、各4～7員の窒素含有複素環は、 $-OH$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、シクロブチル、およびフルオロからなる群から選択される基で任意に置換され、

R^5 は水素、メチル、メトキシ、シアノまたはクロロである、式 I の化合物も好ましい。

10

【0050】

R^1 はクロロ、フルオロ、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり、

R^a および R^b はともに水素であり、

R^2 は水素であり、

L^1 は $-OCH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2-$ であり、

R^3 および R^4 は一緒になって、ピロリジニル、ピペリジニル、ジアゼパニル、およびモルホリノからなる群から選択される4～7員の窒素含有複素環を形成し、各4～7員の窒素含有複素環は、 $-OH$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、シクロブチル、およびフルオロからなる群から選択される基で任意に置換され、

20

R^5 は水素、メチル、メトキシまたはシアノである、式 I の化合物も好ましい。

【0051】

R^1 はクロロ、フルオロ、メトキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり、

R^a および R^b は独立に水素、フルオロ、およびクロロから選択され、

R^2 は水素であり、

L^1 は $-NHC(O)CH_2-$ 、 $-NHC(O)CH_2CH_2-$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2-$ 、 $NHC(O)CH_2CH_2CH_2-$ 、および $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2-$ からなる群から選択され、

R^3 および R^4 は、それらが結合する窒素原子と一緒に任意に置換された4～7員の窒素含有複素環を形成するか、または R^3 および R^4 のうちの1つは NR^3R^4 の窒素の α 、 β または γ 位で L^1 と一緒になって L^1 とともに4～7員の窒素含有複素環を形成し、 R^3 と R^4 との組合せまたは L^1 と R^3 および R^4 のいずれかとの組合せにより形成される各4～7員の窒素含有複素環は、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリノからなる群から選択され、 R^3 と R^4 との組合せまたは L^1 と R^3 および R^4 のいずれかとの組合せにより形成される各4～7員の窒素含有複素環は、 $-OH$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、シクロブチル、およびフルオロからなる群から選択される基で任意に置換され、

30

R^5 は水素、クロロ、フルオロ、またはメトキシである、式 I の化合物も好ましい。

【0052】

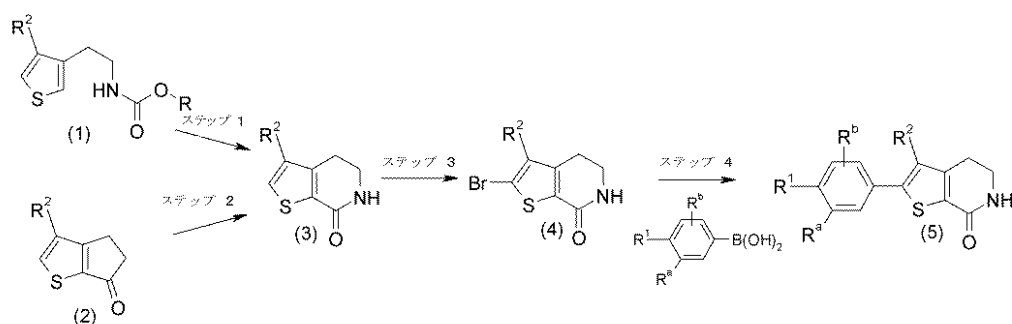
40

(本発明の化合物の調製)

本発明(すなわち、式 I)の式 I の化合物は当該分野で公知の種々の手順および以下に説明する手順によって調製することができる。以下のスキームの各ステップの生成物は、抽出、エバポレーション、沈殿、クロマトグラフィ、濾過、粉碎、結晶化などを含む従来の方法により回収することができる。以下のスキームでは、明記されない限り、すべての置換基はこれまでに定義したとおりであり、適切な試薬は当該分野で周知であり、十分に認識されているものである。

【化 3】

スキーム 1



10

【0053】

式(5)の中間体の生成は、スキーム1に図示される反応に従って実施することができる。

【0054】

スキーム1のステップ1では、式(1)のカルバメートはフリーデルクラフツアシル化を用いて式(3)のラクタムに変換される。例えば、カルバメート(1)は過剰のオキシ塩化リンに溶解され、約100～130℃で五酸化リンで処理される。

【0055】

あるいはステップ2では、式(3)のラクタムは、MeOHまたはEtOHのようなアルコール溶媒中でヒドロシキアミンおよび過剰の酢酸ナトリウムで処理することによる式(2)のケトンの環拡大によって得ることができる。中間体のイミンは濾過によって単離され、約100～150℃でポリリン酸のような強酸で処理され、ラクタム(3)を与える。

20

【0056】

ブロモチオフェン(4)を与えるチオフェン環の臭素化は酢酸、水または四塩化炭素のような適切な溶媒中で臭素で処理することにより実現される。

【0057】

式(4)のブロモチオフェンは、ステップ4で、当業者には周知の適切な金属触媒クロスカップリング反応によって式(5)のアリールチオフェンへと官能化される。例えば、ブロモチオフェン(4)は、アセトニトリル、DMF、トルエン、水などのような溶媒中でアリールボロン酸処理される。このアリール化反応には炭酸カリウムのような塩基およびPd(OAc)₂、Pd(PPh₃)₄またはPd(PPh₃)₂Cl₂などのようなパラジウム触媒が使用され、通常はPPh₃のようなホスフィン配位子が添加される。

30

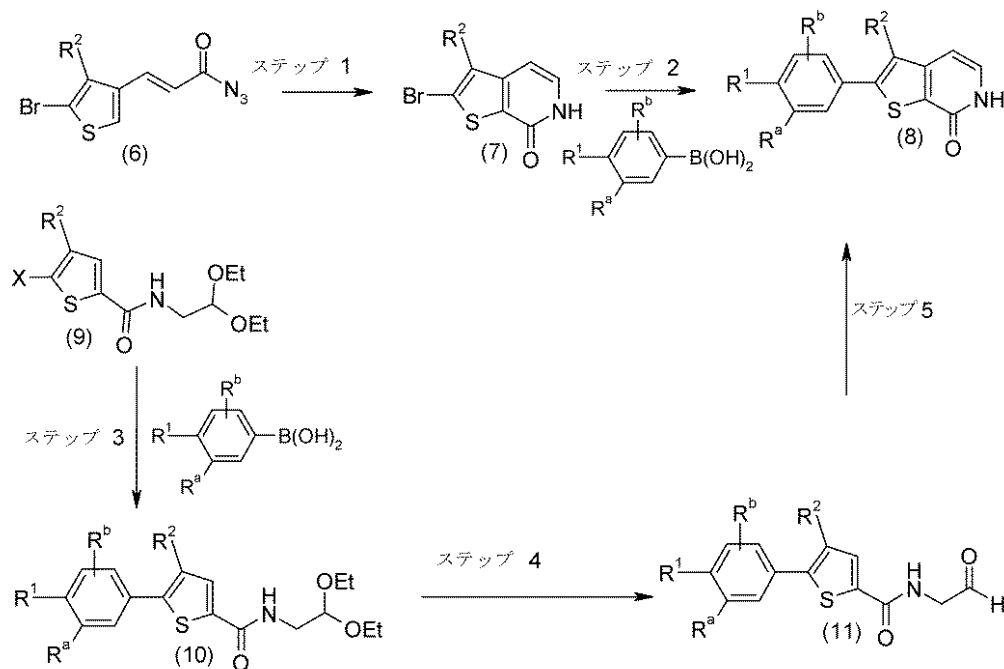
【0058】

容易に理解されるように、式(1)および(2)化合物は、当該分野で周知であり十分に認識されている手順を使用する本願明細書中に記載される方法と類似の方法によって容易に調製することができる。例えば、式(1)の化合物は、チオフェン-3-アセトニトリルをアミンに還元し、次いでクロロギ酸エチルと反応させることにより調製される。式(2)のケトンは、Aparajithan, K. ら, J. Heterocyclic Chem. 1966, 3, 466に従って容易に調製される。

40

【化 4】

スキーム 2



10

20

【0059】

式(8)の化合物の生成はスキーム2に図示する方法に従って実施することができる。適切な式(9)の化合物は、XがClまたはBrであり、R²が式(I)について定義されるとおりである化合物である。適切な式(8)の化合物は、R¹、R^a、R^bおよびR²が式(I)で定義されたとおりである化合物である。

【0060】

スキーム2のステップ1では、式(6)のアシルアジドは熱条件下で式(7)のチエノピリジノンへと環化される。例えば、アシルアジド(6)はジオキサンに溶解され、Dowtherm A(登録商標)を含む予備加熱したフラスコ(230℃)に滴下される。式(7)のプロモーチエノピリジノンは、上のスキーム1のステップ4で説明したような金属触媒クロスカップリング反応を使用してアリアルチエノピリジノンへと官能化される。

30

【0061】

スキーム2では、式(8)の化合物はステップ3、4および5に図示される方法によっても得ることができる。ステップ3では、式(9)の5-ハロチオフェンは、アリアルボロン酸との金属触媒クロスカップリング反応を使用して式(10)のアリアルチオフェンに変換される。例えば、式(9)の5-ハロチオフェン(X=Cl)はエタノールのような溶媒に溶解され、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムのような塩基の存在下でアリアルボロン酸で処理される。[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)ジクロリドのようなパラジウム触媒が添加され、反応はほぼ室温～選択した溶媒のほぼ還流温度の温度範囲で行われる。

40

【0062】

ステップ4では、式(10)のアセタールは、当該分野で一般に公知である酸性条件を使用して式(11)のアルデヒドに変換される。好ましい条件ではトリフルオロ酢酸が使用される。

【0063】

スキーム2のステップ5では、式(11)のアルデヒドは、酸性下で分子内縮合により環化し式(8)のチエノピリジノンを与える。好ましい条件では約50～150℃の温度

50

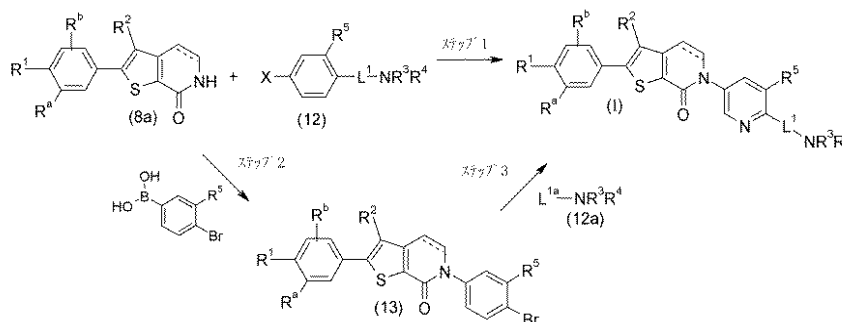
範囲で約 1～5 時間、トリフルオロメタンスルホン酸が溶媒として使用される。生成物は、反応液を冷水に注ぎ込み、引き続いて濾過することにより単離される。

【0064】

容易に理解されるように、式 (6) および式 (9) の化合物は、本願明細書中に記載される方法および手順または当該分野で公知である方法および手順によって調製することができる。例えば、式 (6) の化合物は、対応する酸 (Gronowitz, S.; Anderson, I. *Chemica Scripta* 1980, 15, 145) を酸塩化物に変換し、次いでアジ化ナトリウムと反応させて式 (6) のアシルアジドを得ることにより調製される。式 (9) の化合物は、5-ハロチオフェン-2-カルボン酸を 2, 2-ジエトキシエチルアミンでアシル化することにより調製される。

【化 5】

スキーム 3



【0065】

式 (I) の化合物の生成は、スキーム 3 に図示する方法に従って実施することができる。適切な式 (8a) の化合物は、 R^1 、 R^a 、 R^b および R^2 が式 (I) について定義されたとおりである化合物であり、適切な式 (12) の化合物は L^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 が式 (I) について定義されたとおりであり、 X がブロミドまたはヨージドである化合物である。式 (12a) の化合物は、 L^{1a} が L^1 の例として定義されている化合物である。 L^1 は結合であるか、または L^1 はカップリング結合を受けるのに適切な末端の 1 級アミンもしくは 2 級アミン、アルコール、または 1 級アミド ($H_2NC(O)-$) を含む。

【0066】

例えば、ステップ 1 では、式 (8a) の化合物は、アミドの Buchwald アリール化 (Yin, J.; Buchwald, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124 (21), 6043-6048) のような触媒的クロスカップリング条件を使用して、式 (12) の化合物と反応される。このクロスカップリング反応は、ジオキサン、トルエンまたはベンゼンのような非プロトン性溶媒中で塩基 (例えば Cs_2CO_3)、パラジウム試薬 (例えば、 Pd_2dba_3) およびホスフィン配位子 (例えば Xantphos) を使用する。反応は一般に、ほぼ室温～選択した溶媒のほぼ還流温度の温度範囲で行われる。

【0067】

あるいは、反応は銅が媒介する条件を使用して行われる。例えば、式 (8a) の化合物はトルエンまたはジオキサンに溶解され、式 (12) の化合物 (1 当量)、 K_2CO_3 (2 当量)、 N,N' -ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (0.2 当量) および CuI (0.1～0.25 当量) で処理される。反応液は 80～110℃の温度で攪拌される。

【0068】

スキーム 3 では、式 (I) の化合物はステップ 2 および 3 に図示する方法によっても得ることができる。ステップ 2 では、式 (8a) のラクタムまたはピリジノンは 4-ブロモフェニルボロン酸とのカップリングにより式 (13) のブロモフェニルアミドに変換される。好ましい条件では、ジクロロメタンのような不活性溶媒中、ほぼ室温～溶媒の還流温

10

20

30

40

50

度で4 Aモレキュラーシーブの存在下で酢酸銅が使用される。

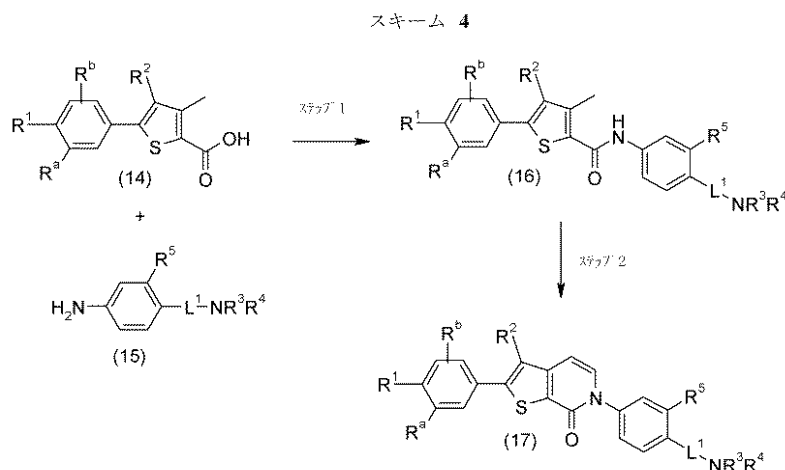
【0069】

ステップ3では、式(13)のプロモフェニルアミドは、当該分野で周知の方法を使用して、 L^1 に含まれる2級アミンまたは1級アミン、アルコールまたは1級アミド($H_2NC(O)-$)との、銅またはパラジウムが媒介するカップリング反応により式(I)の化合物に変換される。例えば、ジオキサンのような不活性溶媒中、ヨウ化銅および炭酸セシウムの存在下で、約80℃～溶媒の還流温度で1級アミドを式(13)の化合物と反応させる。

【0070】

当業者が認識するとおり、式(12)または(12a)の化合物は、当該分野で周知かつ確立された手順を使用して容易に調製することができる。例えば、式(12)の化合物は、アルキルハライドとのフェノールのアルキル化またはアルコールとのフェノールの Mitsunobu 反応により調製される。アミド結合は、安息香酸とアルキルアミンとのアシル化により調製される。その安息香酸は、そのフェノールをトリフラートに変換し、次いでカルボニル化することにより得られる。反応の性質および順序は L^1 の性質に依存することは当業者は理解しているであろう。同様に、式(12)の化合物を調製するために必要とされるステップは、部分的な式(12)の化合物を式(I)の化合物と反応したのち、カルボニル化、アルキル化、アシル化、アリール化などを後で実施して式(I)の化合物を提供することを含めて任意の順序で実施してよいことは理解される。

【化6】



【0071】

式(17)の化合物の生成は、スキーム4に図示した方法に従って実施することができる。

【0072】

スキーム4のステップ1では、式(14)のメチルチオフェンカルボン酸は式(15)のアニリンでアシル化され、式(16)のメチルチオフェニルアミドを与える。アシル化条件は当該分野で周知である。好ましい条件では、オキサリルクロリドを使用して酸塩化物を生成し、次いでアニリンと反応させる。

【0073】

式(16)のメチルチオフェニルアミドは、約-70℃以下の温度で約2.0～2.3当量の強塩基(例えば、*n*-BuLi、*t*-BuLiまたはLDA)で処理される。この溶液は次にDMFで処理され、徐々に室温まで加温され、約0.5～2時間攪拌され、式(17)のチエノピリジノンを与える。

【0074】

当業者が認識するとおり、式(14)および式(15)の化合物は、当該分野で公知の手順を使用して容易に調製できる。例えば、2-ブロモ-4-メチルチオフェンから出発し、アリールボロン酸とカップリングし、次いでカルボキシル化することにより式(1

10

20

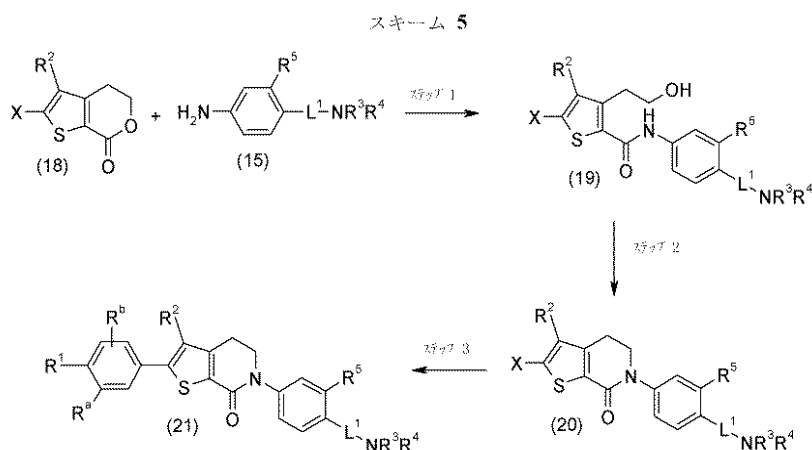
30

40

50

4) のカルボン酸が得られる。式 (15) の化合物は、p-ハローニトロベンゼン (例えば、p-クロロニトロベンゼンまたはp-フルオロニトロベンゼン) とアルコールまたはアミンとの求核的芳香族置換反応により調製される。続いてニトロ基を還元することにより、式 (15) のアニリンが得られる。式 (15) の部分構造のみ、例えばシリル基で保護したヒドロキシル基を含有するアニリンをアシル化し、後でこの保護した基を脱保護し式 (17) の化合物を合成することが可能であることはすぐにわかるであろう。

【化7】



10

20

【0075】

式 (21) のチオフェニルラクタムの生成は、スキーム 5 に図示された方法に従って実施することができる。適切な式 (18) の化合物は、 R^2 が式 (I) について定義されたとおりであり、X が Br または I である化合物である。

【0076】

スキーム 5 のステップ 1 では、式 (18) のチオフェニルラク톤は、典型的な Weinreb プロトコル (Basha, Anwer; Lipton, M.; Weinreb, Steven M. *Tetrahedron Letters*, 1977, 48, 4171) を使用して式 (19) のアミドに変換される。例えば、式 (15) のアミンは CH_2Cl_2 またはトルエンのような非プロトン性溶媒中に溶解され、ヘキサン中の Me_3Al の 2~2.5 M 溶液で処理される。得られた溶液は約 0℃~室温の温度で約 5~60 分間攪拌され、次いで式 (18) のラクトンで処理される。得られた溶液はほぼ室温~110℃の範囲で約 3~24 時間攪拌され、アミド (19) が与えられる。

30

【0077】

スキーム 5 のステップ 2 では、式 (20) のラクタムを生成する環化反応は以下で考察する少なくとも 2 つの方法によって実施することができる。

【0078】

第 1 の方法では、式 (19) のアルコールは、脱離基 (メシレートが好ましい) に変換される。これは、トリエチルアミンのような適切な塩基の存在下でのメタンサルホニルクロリドとの反応によって行うことができる。中間体のメシレートは、水系のワークアップにより単離され、すぐに極性の無水溶媒 (例えば DMF) に溶解され、水素化ナトリウムのような塩基 (1.5 当量) で約 0~25℃で処理される。

40

【0079】

第 2 の方法では、Mitsunobu 条件 (Maligres, P. E. ら、*J. Het. Chem.* 2003, 40 (2), 229-241) も採用することができる。例えば、式 (19) のアルコールは適切な無水溶媒 (THF、 CH_2Cl_2 、トルエンなど) に溶解され、約 0℃~室温の温度でトリアルキルホスフィンまたはトリアリールホスフィン (例えば Me_3P 、 Bu_3P または Ph_3P) およびジアルキルアゾジカルボキシレート (例えば DEAD または DIAD) で処理される。

【0080】

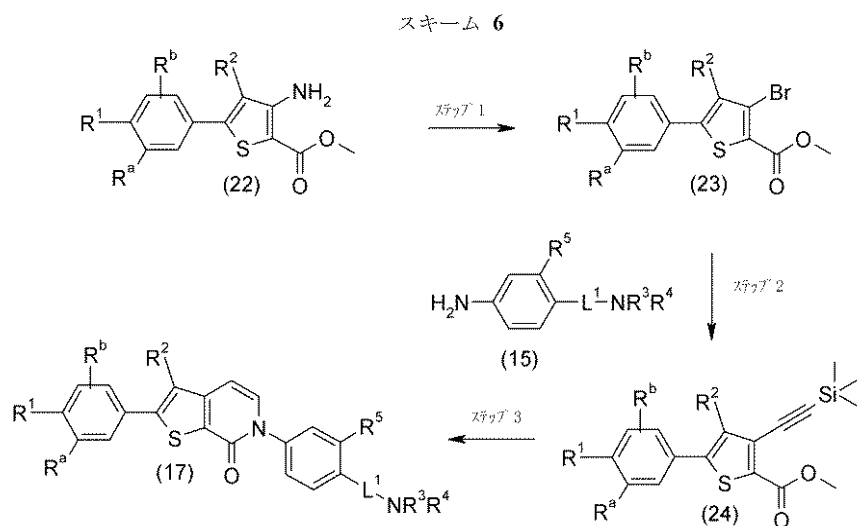
50

スキーム5のステップ3では、式(20)のラクタムは、スキーム1のステップ4について説明したような金属触媒クロスカップリング反応を使用してさらに官能化される。

【0081】

容易に理解されるように、式(18)の化合物は、本願明細書中に記載される方法と類似の方法によって、または当該分野で周知であり確立された手順を使用して容易に調製することができる。例えば、2-チオフエン-3-イルエタノールはトリホスゲンを使用してクロロギ酸エステルに変換することができ、次いでルイス酸(例えば $AlCl_3$)を使用してラクトン(チオフエンラクトン)へ環化することができる。次にチオフエンラクトンは、例えばヨウ素およびビス(トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼンで処理することによりハロゲン化され式(18)の化合物を与える。化合物(18)を与えるチオフエンラクトンのハロゲン化は2-ハロゲノチオフエンラクトンおよび3-ハロゲノチオフエンラクトンの混合物を生じる。所望の2-ハロゲノチオフエンラクトンフラクション(18、 $R^2 = H$)は、クロマトグラフィによって単離することができる(^1H NMRによって確認できる)。 R^2 が $C_1 - C_4$ アルキルである式(18)の化合物は、上で得た3-ハロゲノチオフエンラクトンフラクションを使用することにより調製することができる。3-ハロゲノチオフエンラクトンは、例えば、(アルキルボロン酸との) Suzuki カップリングのようなカップリング方法を使用して、適切に置換されたアルキル基質でアルキル化され、3-アルキルチオフエンラクトンを与える。次いで3-アルキルチオフエンラクトンはハロゲン化され、 R^2 が $C_1 - C_4$ アルキルである所望の式(18)の化合物を与える。

【化8】



【0082】

式(17)の化合物の生成はスキーム6に図示した方法に従って実施することができる。適切な式(22)、(15)および(17)の化合物は、すべての可変部分が式(I)について定義されるとおりである化合物である。

【0083】

スキーム6のステップ1では、式(22)のアミノチオフエンは、ザンドマイヤー反応に似た反応を使用して式(23)のプロモチオフエンに変換される。好ましい条件では、ほぼ室温～溶媒の還流温度で、アセトニトリルのような不活性な溶媒の存在下で $CuBr_2$ および亜硝酸tert-ブチルが使用される。

【0084】

ステップ2では、式(23)のプロモチオフエンは、パラジウムが媒介するクロスカップリング反応において(トリメチルシリル)アセチレンと反応して、式(24)のエチニルチオフエンを与える。例えば、プロモチオフエン(23)は、アセトニトリル、DMFまたはトルエンのような不活性溶媒中で、塩基(例えばジイソプロピルアミン)および

パラジウム触媒（例えば $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ または $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ など）の添加を伴って、さらに通常はホスフィン配位子（例えば PPh_3 ）の添加を伴って（トリメチルシリル）アセチレンと反応される。好ましい条件では、約 $50 \sim 150^\circ\text{C}$ の温度で CuI の添加を伴って DMF および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ が使用される。約 30 分間マイクロ波反応器中で反応を行うことが最も好ましい。

【0085】

スキーム 6 のステップ 3 では、式 (24) のエチニルチオフェンは式 (15) のアニリンと反応してアミドを与え、これは続いて *in situ* で環化され式 (17) のチエノピリジノンを与える。代表的な条件では、トルエンのような不活性溶媒中で Me_3Al を使用する、スキーム 5 のステップ 1 について説明した Weinreb プロトコルが使用される。

10

【0086】

容易に理解されるように、これまでのスキームで図示した式 (I)、(17) および (21) の化合物を調製するステップは、合成される特定の化合物、出発化合物および置換部分の相対的反応性に依存する。上記の反応を実施するために必要とされるまたは有益であり得る場合には、種々の保護および脱保護のステップも想定されている。例えば、式 (12) および (15) の中間体は、本願明細書中に記載する種々のカップリングステップまたはアシル化ステップに先立って完全に合成されている必要はない。かかる中間体は、保護されたアミンまたはヒドロキシル官能性をも有していてもよい。これらの官能性は、後に脱保護され、さらに反応されて本発明の化合物を与える。適切な保護基の選択および使用は当該分野で周知であり十分に認識されている（例えば、Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience) を参照のこと）。

20

【0087】

（機能の実証）

これらのアッセイに有用な全てのリガンド、放射性リガンド、溶媒、及び試薬は、供与元から市販されているか、又は当業者によって容易に調製することができる。

【0088】

ヒト MCHR1 の全長 cDNA は、以下のプライマー：センス ($5' - \text{GCCACCA TGGACCT GGAAGCCTCGCTGC} - 3'$)、アンチセンス ($5' - \text{TGG TGGCCCTGACTTGGAAGGTGTGC} - 3'$) を使用する標準的なポリメラーゼ連鎖反応法 (PCR) 法によってヒト成体脳 cDNA ライブラリー (Edge Biosystems, Cat. 38356) からクローン化した。PCR 反応は、 $5 \mu\text{l}$ の $10 \times$ 原液の PCR 緩衝液、 $1 \mu\text{l}$ の 10 mM dNTP 混合物（最終濃度 $200 \mu\text{M}$ ）、 $2 \mu\text{l}$ の 50 mM $\text{Mg}(\text{SO}_4)$ （最終濃度 2 mM ）、 $0.5 \mu\text{l}$ の各プライマー（最終濃度 $0.2 \mu\text{M}$ ）の $20 \mu\text{M}$ 溶液、 0.5 ng の DNA を含む $5 \mu\text{l}$ の鋳型 cDNA、 $0.5 \mu\text{l}$ の Platinum Taq High Fidelity DNA ポリメラーゼ (Gibco Life Technologies)、及び $36 \mu\text{l}$ の H_2O を含む最終体積 $50 \mu\text{l}$ で行った。PCR 増幅は、Perkin Elmer 9600 サーマサイクラーで行った。 94°C で 90 秒間変性、 94°C 25 秒間、 55°C 25 秒間、及び 72°C 2 分間増幅という順序を 30 回繰り返し、最後に 72°C 10 分間で伸長工程を行った。所望の PCR 産物 (1.1 Kb) をアガロースゲル電気泳動によって確認し、製造業者の説明書に従って GeneClean (Bio101) によってゲルからバンドを抽出した。抽出後、cDNA 断片を pCR2.1-TOPO プラスミド (Invitrogen Corp) にクローン化して、同一性及び配列を確認した。

30

40

【0089】

次いで、MCHR1 を安定に発現する細胞株を作製するために、挿入断片を p cDNA (+) - 3.1-ネオマイシン (Invitrogen) の XbaI 及び NotI 部位にサブクローニングした。Qiagen Maxi-prep kit (QIAGEN, Inc.) による精製後、Fugene 6 (Roche Applied Scienc

50

e) によって、広宿主域のGタンパク質G α_{15} を予めトランスフェクトしたAV12細胞にプラスミドをトランスフェクトした。トランスフェクト細胞をG418 (800 μ g / ml) によって10~14日間選択し、単一コロニーを培養プレートから単離した。蛍光定量的イメージングプレートリーダー (FLIPR, Molecular Devices) でMCH刺激されたCa²⁺トランジェントを測定して、MCHR1発現に対するG418耐性コロニーを更に選択した。

【0090】

通常、各クローンを、100 μ lの増殖培地 (ダルベッコ修飾イーグル培地 (DMEM)、5% ウシ胎児血清、2mM L-グルタミン、10mM HEPES、1mM ビルビン酸ナトリウム、0.5mg / ml ゼオシン、及び0.5mg / ml ジェネテシ 10
ン) において、ウェルにつき60,000細胞で96ウェルプレートに播種する。37℃で24時間後、培地を除去して50 μ lの色素添加緩衝液 (25mM HEPES、分子プローブから0.04% Plurionate 127及び8 μ M Fluo3両方を含むハンクス液 (HBSS)) と置換する。室温で60分かけて添加した後、色素添加緩衝液を吸引して、100 μ lのHEPES / HBSSと置換する。細胞プレートおよび緩衝液中に2 μ M MCHを含む化合物プレートをFLIPRに置き、初期リーディングを10秒間行った。次いで100 μ lの2 μ M MCH (アッセイにおける最終濃度は1 μ M

MCH) を細胞プレートに添加し、アゴニスト (1 μ M MCH) に応答した完全なカルシウム流出のピークについて105秒間測定を行う。ウェル毎のクローン細胞数の変化を修正するために、エピネフリンによって誘導される反応に対してMCH応答を正規化する。 20

【0091】

¹²⁵I-MCH結合アッセイ及びGTP γ S³⁵S機能的結合アッセイを、クローン43と命名したクローンから単離した膜に使用した。通常、20個のコンフルエントなT225フラスコから、冷却リン酸塩緩衝食塩水 (PBS) 中で単層を洗浄し、細胞を同一溶液中で搔爬し、細胞ペレットを1gのペーストあたり10mlの膜調製緩衝液 (pH7.4) (100mlの膜調製緩衝液あたり250mM ショ糖、50mM HEPES、pH7.5、1mM MgCl₂、及びプロテアーゼ阻害剤 (調製した100mlの緩衝液につき1 Complete (登録商標) タブレット-EDTA (Roche Diagnostics)) 中に再懸濁して細胞を処理する。細胞を5~10ストロークのオーバーヘッドモーター付攪拌機に取り付けられたテフロン (登録商標) / グラス Potter-Elvehjem ホモジナイザーで粉碎し、260×gで、4℃で15分間遠心分離した。上清を集め、ペレットを膜調製緩衝液中に再懸濁し、再度粉碎し、260×gで、4℃で15分間を遠心分離した。これを全部で3回繰り返した。このペレットは捨ててもよい。合わせた上清を30,000×gで、4℃で60分間で遠心分離した。膜ペレットを膜調製緩衝液に再懸濁し、約3~5mg / ml (標準としてウシ血清アルブミンを用いたPierce BCAアッセイ法) のタンパク質濃度が得られた。一定量を-80℃で貯蔵した。

【0092】

MCHR1への化合物の結合は、¹²⁵I-MCH、化合物、及びクローン43膜を使用する競合結合アッセイ法で評価した。アッセイ法は、96ウェルCostar 3632白色不透明プレートにおいて、25mM HEPES、pH 7.4、10mM CaCl₂、2mg / ml ウシ血清アルブミン、0.5% ジメチルスルホキシド (DMSO)、4~12 μ gのクローン43膜、200pM ¹²⁵I-MCH (NEN)、2.5mg / mL コムギ胚芽凝集素シンチレーション近接アッセイ法ビーズ (WGA-SPAビーズ、Amersham社、現在GE Healthcare社)、及び段階的用量の試験化合物を含む200 μ lの総容量において簡単に実施される。0.1 μ Mの非ラベルMCHの存在下において非特異的結合を評価する。Microbeta Trilux (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences 社) に密封されたプレートを配置し、12時間後、結合した¹²⁵I-MCHを計数 40
50

して求める。

【0093】

IC₅₀ 値 (¹²⁵I-MCHの特異結合を50%まで減少させるのに必要な試験化合物濃度と定義)は、Excel (登録商標) (Microsoft社)を使用して4種類のパラメーターモデルにおける濃度-反応データ (最大反応、最小反応、ヒル係数、IC₅₀)をフィッティングして求められる。K_i値は、Chengら、(Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50% inhibition (IC₅₀) of an enzymatic reaction, Biochem. Pharmacol., 22:3099-3108 (1973))に記載されているCheng-Prusoff近似値を用いてIC₅₀値から算出される。例証された化合物は、結合アッセイ条件下で1 μM未満のK_iを示した。特に、実施例58の化合物は、約3 nMの平均MCHR1のK_iを示す。

10

【0094】

MCHで刺激されるクローン43膜に対するGTPγ³⁵Sの結合を阻害する試験化合物の能力を測定して、MCH活性の機能的な拮抗を評価する。アッセイ法は、Costar 3632白色不透明プレートにおいて、50 mM HEPES、pH 7.4、5 mM MgCl₂、10 μg/ml サポニン、1.0 mg/ml ウシ血清アルブミン、100 mM NaCl、3 μM GDP、0.3 nM GTPγ³⁵S、10 nM MCH (EC₉₀ とほぼ等しい)、0.4 mg/ml クローン43膜、5.0 mg/ml コムギ胚芽凝集素シンチレーション近接アッセイ法ビーズ (WGA-SPAビーズ、Amersham社、現在GE Healthcare社)、及び段階的用量の試験化合物を含む200 μlの総容量において簡単に実施される。プレートを封着し、4℃で16~18時間放置する。1時間後、プレートを外界温度に平衡化させて、結合したGTPγ³⁵SをMicrobeta Trilux (Perkin Elmer Life及びAnalytical Sciences社)において計数して求める。

20

【0095】

IC₅₀ 値 (MCH刺激性GTPγ³⁵S結合を50%まで減少させるのに必要な試験化合物濃度と定義)は、Excel (登録商標) (Microsoft社)を使用して4種類のパラメーターモデルにおける濃度-反応データ (最大反応、最小反応、ヒル係数、IC₅₀)をフィッティングして求められる。シルト解析による競合拮抗性の検証後、Leff及びDougall (Trends Pharmacol. Sci. (1993) 14:110-112)により記載されているCheng-Prusoff近似値の修正値を用いて、各アンタゴニストに対するIC₅₀及びMCHに対するEC₅₀値 (独立して測定)からK_b値を算出する。例証された化合物は、本願明細書中において開示された機能アッセイ条件下で1 μM未満のK_b値を示した。特に、実施例69の化合物は約20 nMのMCHR1 K_b値を示す。

30

【0096】

in vivoでの有効性を実証するために、体重450-500 gの食餌誘発性の肥満の雄のロングエバンスネズミ (Harlan, IN)に、本発明の化合物を強制経口投与した。ビヒクルには、水中に10%アラビアゴム及び0.15%サッカリンを含有させた。

40

【0097】

12時間の昼夜逆転した周期 (夜10:00/22:00)において温度調節された部屋 (24℃)に、動物を個々に収容した。水及び食糧 (Teklad 95217, Harlan, WI)は、任意に摂取可能であった。3日間夜が明ける前に、化合物を、日に一度経口投与した。1日の摂食及び体重の変化を3日間測定した。実施例25の化合物は、ビヒクルで処理された対照群と比較した場合、10 mg/kgで約6 gの平均体重減少をもたらした。

【0098】

50

(有用性)

本発明の化合物は、MCH R 1 結合のアンタゴニストとして、MCH R 1 受容体が役割を担うことが明らかなヒト及び非ヒト（特にコンパニオン）動物における症状を治療するのに有用である。本発明の化合物から、MCH活性を阻害して食欲不振効果が得られる。すなわち、本発明の化合物は、肥満症の治療のための食欲抑止剤及び／又は体重減少薬として有用である。従って、これらの化合物は肥満症によって引き起こされるか、肥満症によって悪化するか、肥満症に由来するか、または肥満症に付随する症状を治療するのに有用である。

【0099】

非ヒト、非コンパニオン動物を治療することにおいては、本発明の化合物は、重量増加の減少、及び／又は飼料利用効率の改善、及び／又は除脂肪体重の増大に有用である。

【0100】

本発明の化合物は、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、又は鼻腔内経路を含む種々の経路によって投与してもよい。これらの化合物は、投与に先立って製剤されていることが好ましい。特定の患者に対してどの製剤を使用するかを選択は主治医によって決定される。従って、本発明の別の態様は、有効量の本発明の化合物、またはその薬理学的に許容できる塩、および薬理学的に許容できる担体、希釈剤、または賦形剤を含んでなる医薬組成物である。

【0101】

投与される具体的な用量は、各々の状況を囲む特定の状況によって決定される。これらの状況は、投与の経路、患者の病歴、治療される病状又は徴候、それらの重症度、並びにレシピエントの年齢及び性を含む。しかし、投与される治療用量は、関連した状況に照らして医師によって、又は非ヒトレシピエントについては獣医師によって決定されるということが理解される。

【0102】

一般に、本発明の化合物の1日の有効最小量は、1日当たり約10～200mgである。通常、有効最大量は、1日当たり約200～1000mgである。正確な用量は、レシピエントを「用量滴定する」という医学分野の標準実務に従って、すなわち、低用量の化合物を最初に投与して、所望の治療効果が観察されるまで段階的に増大させて決定してもよい。

【0103】

本発明の医薬組成物は、これらの種々の経路に対して適合するようにすることができ、そして例えばタブレット、カプセル、カシエ剤、紙、トローチ剤、ウェハース、エリキシル剤、軟膏、経皮パッチ、エアロゾル、吸入剤、坐薬、液剤および懸濁剤の形態で患者に投与してもよい。かかる組成物中の活性成分は、製剤の0.1重量%～99.9重量%を構成する（製剤、薬物送達方法などについての一般的な考察に関して、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)を参照のこと）。

【実施例】

【0104】

以下の実施例は、提示されているスキームおよび／又はその公知の改変に基づいて本発明の化合物を調製するための手順ならびに出願人の能力の例証を示すに過ぎない。実施例は、生成又は得られる化合物の排他性及び網羅性を目的としない。本願明細書において使用する略号は、Aldrichimica Acta, Vol. 17, No. 1, 1984に従って定義されており、それらは当該分野の当業者に一般に公知であるか、または最少の労力で確認することができるであろう。実験において使用する他の略号は以下のとおりである。N-メチル-2-ピロリジノン（NMP）、メチル t-ブチルエーテル（MTBE）、および室温（RT）。本発明の化合物名はChemDraw Ultra（登録商標）、バージョン7.0.1が与えたものである。塩は遊離塩基の名前に共役酸の名前を加えて命名した。

【0105】

(調製例1)

トリイソプロピルー(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)-シラン

4-ニトログアヤコール(50.0g、295.6mmol)をDMF(無水、1000mL)中に溶解させ、溶液を0~5℃に冷却した。温度を10℃よりも低く維持してNaH(鉱油中60%、13.4g、335.0mmol)をゆっくり加えた。黄橙色溶液を室温で30分間機械的に攪拌し、0~5℃に冷却した。温度を10℃よりも低く維持して、この混合物をトリイソプロピルシリルトリフラート(90.0mL、334.8mmol)で処理した。室温で一晩攪拌した。混合物を14% NH₄Cl水溶液(1000mL)でクエンチし、EtOAc(3×1000mL)で抽出した。有機溶液を合わせ、ブライン(1000mL)で洗浄し、真空中で濃縮して明黄色油状物を得た。100%ヘキサン、次いで10%EtOAc/ヘキサンをを用いるフラッシュクロマトグラフィによりこの油状物を精製し、95.8g(99.6%)の標題の化合物を黄色油状物として得た。MS/ES m/z 326.2 [M+H]⁺。

10

【0106】

(調製例2)

1-[2-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)-エチル]-ピロリジン

NaH(3.2g、80mmol)をDMF(180mL)中の2-ピロリジン-1-イル-エタノール(9.4mL、80mmol)の0℃溶液に少量ずつ加えた。ガスの発生が止むまで、反応液を15~20分間攪拌した。DMF(100mL)中の1-クロロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(15.0g、80mmol)の溶液をカニューレで加えた。反応液を130℃に加熱し、約18時間攪拌した。室温に冷却し、EtOAc(300mL)で希釈した。水(2×100mL)で洗浄した。有機層を1N HCl(3×150mL)で抽出した。この酸性層をEtOAc(100mL)で洗浄し、1N NaOH(500mL)を加えることによりpH=8~9まで塩基性にした。この時点の塩基性の水層をCH₂Cl₂(3×150mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して8.5g(40%)の所望の生成物を橙色固体として得た。MS/ES m/z 267.3 [M+H]⁺。

20

【0107】

(調製例3)

3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシフェニルアミン

トリイソプロピルー(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)-シラン(95.7g、294.0mmol)をEtOH(1800mL)に溶解させ、5% Pd/C(10.0g)を加えた。スラリーを50psi(345KPa)の水素下で、室温で8時間水素化した。セライト(登録商標)のパッドを通してスラリーを濾過し、EtOHでリンスした。濾液を真空中で濃縮し、褐色の油状物を得た。100%ヘキサンから20% EtOAc/ヘキサンへの勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィによってこの油状物を精製し、67.4g(77.6%)の標題の化合物を褐色固体として得た。MS/ES m/z 296.2 [M+H]⁺。

30

【0108】

(調製例4)

3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン

1-[2-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)-エチル]-ピロリジンを使用して、基本的に調製例3にて説明した手順に従い、標題の化合物を調製した。MS/ES m/z 237.3 [M+H]⁺。

40

【0109】

(調製例5)

4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7-オン

2-チオフェン-3-イル-エタノール(65.2mL、590.5mmol)をCH₂Cl₂(無水、1480mL)に溶解させ、0~5℃に冷却し、さらにトリホスゲン(

50

87.7 g、295.5 mmol)を加えた。混合物を0～5℃で約5分間攪拌し、温度を8℃より低く維持してジイソプロピルエチルアミン(102.8 mL、590.2 mmol)を約1.5時間かけてゆっくり添加した。0～5℃で4.5時間溶液を機械的に攪拌し、1N HCl(890 mL)でクエンチした。有機溶液を分離し、水層をCH₂Cl₂(2×600 mL)で抽出した。有機溶液を合わせ、ブライン(900 mL)で洗浄し、真空中で濃縮して125.3 g(70% HPLC純度に対して補正して、78.0%収率)のクロロギ酸エステルを油状物として得た。

【0110】

AlCl₃(68.0 g、510.0 mmol)およびトルエン(560 mL)を混合し、約30分間かけて、トルエン(1000 mL)中のクロロギ酸エステル(全体で125.2 g、正味87.8 g、460.5 mmol)溶液を温度を40℃より低く維持して添加した。室温で1時間、混合物を機械的に攪拌した。混合物を0～5℃に冷却し、温度を22℃より低く維持して、飽和ロシエル塩水溶液(酒石酸カリウムナトリウム)(800 mL)を用いて30分間かけてゆっくりとクエンチした。有機溶液を分離した。水層をEtOAc(500 mL)およびセライト(登録商標)(130 g)で処理し、混合物を室温で10～15分間攪拌した。濾過し、濾過ケーキをEtOAcでリンスした。有機溶液を分離し、水相を追加のEtOAc(2×500 mL)で抽出した。すべての有機部分を合わせ、ブライン(1000 mL)で洗浄し、真空中で濃縮し、重量が111.7 gの油状物を得た。この油状物は静置している間に部分的に固化した。この半固体をEtOAc/ヘキサンから再結晶し、真空下で乾燥して67.2 g(94.6%)の標題の化合物を得た。MS/ES m/z 155.1 [M+H]⁺。

【0111】

(調製例6a)

3-ヨード-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7-オン
および

(調製例6b)

2-ヨード-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7-オン

4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7-オン(1.1 g、7.14 mmol)をCCl₄(7 mL)に懸濁させた。得られたスラリーを65℃に加温した。I₂(1.08 g、4.28 mmol)、さらにビス-(トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼン(1.84 g、4.28 mmol、Aldrich)を加えた。10分間加熱を続け、室温に冷却した。1N Na₂S₂O₃(200 mL)の中に注ぎ込み、CH₂Cl₂(2×200 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200 mL)で洗浄した。有機部分をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン)により精製し、684 mg(34%)の3-ヨード異性体を得た。1 EtOAc/3 ヘキサン中でR_f=0.37(UVを使った目視による)。ES/MS m/z 281.0 [M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.91(t, 2H, J=6.2 Hz), 4.62(t, 2H, J=6.2 Hz), 7.80(s, 1H)。第2スポットを単離して、333 mg(17%)の2-ヨード異性体を得た。1 EtOAc/3 ヘキサン中でR_f=0.21(UVを使った目視による)。ES/MS m/z 281.0 [M+H]⁺。ES/MS m/z 281.0 [M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.97(t, 2H, J=6.1 Hz), 4.55(t, 2H, J=6.1 Hz), 7.18(s, 1H)。

【0112】

(調製例7)

3-メチル-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7-オン

3-ヨード-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7-オン(1.0、3.57 mmol)およびメチルボロン酸(428 mg、7.14 mmol)を7:3:1ジメトキシエタン:水:EtOH(10 mL)中で混合し、2.0M Na₂CO₃(3.5 mL)を加えた。乾燥アルゴンガスを反応液混合物に10～15分間バブリングし

て酸素を除去した。Pd (PPh₃)₄ (210mg、0.18mmol) を加え、マイクロ波照射を使用して130℃に45分間加熱した。1N NaOH (50mL) に注ぎ込み、ヘキサン (50mL) で洗浄した。5N HCl で pH=1 になるまで水層を酸性にし、EtOAc (3×50mL) で抽出した。合わせた有機抽出液をブライン (50mL) で洗浄した。濃縮し、粗中間体にトルエン (35mL) を加えた。p-トルエンスルホン酸一水和物 (339mg、1.8mmol) を加え、80℃に一晩加熱した。室温に冷却し、NaHCO₃ 水溶液 (100mL) に注ぎ込み、EtOAc (3×100mL) で抽出した。合わせた抽出液をブライン (100mL) で洗浄した。有機部分を乾燥し、濾過し濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (0~50% EtOAc / ヘキサン) を用いて精製し、133mg (22%) の所望の生成物を得た。ES/MS m/z 169.3 [M+H]⁺。

10

【0113】

(調製例8)

2-ヨード-3-メチル-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7-オン
3-メチル-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7-オンを使用して、基本的に調製例6a/6bにて説明した手順に従い、標題の化合物を調製した。ES/MS m/z 295.0 [M+H]⁺。

【0114】

(調製例9)

3-ブロモ-5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル

20

CuBr₂ (1.0g、4.44mmol) および亜硝酸tert-ブチル (0.66mL、5.55mmol) を、CH₃CN (915mL) 中、室温で30分間攪拌し、3-アミノ-5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル (1.0g、3.7mmol) を加えた。反応液を70℃で4時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、20% HCl (200mL) に注ぎ込み、CH₂Cl₂ (200mL) で抽出した。有機層を20% HCl で洗浄し、乾燥し濃縮した。10% EtOAc を含むヘキサンで溶出するクロマトグラフィで粗生成物を精製し、65g (53%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (35Cl, 81Br) 332.0 [M⁺]

30

【0115】

(調製例10)

5-(4-クロロフェニル)-3-ビニルチオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル

3-ブロモ-5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル (570mg、1.72mmol) をトルエン (10mL) に溶解させ、トリブチルビニルスズ (0.55mL、1.89mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (40mg、0.034mmol) を加えた。混合物を110℃に17時間加熱した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。5% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するクロマトグラフィにより精製し、0.37g (77%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (35Cl) 279.0 [M+H]⁺。

40

【0116】

(調製例11)

5-(4-クロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシーエチル)-チオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル

5-(4-クロロフェニル)-3-ビニルチオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル (5.35g、19.19mmol) をテトラヒドロフラン (220mL) に溶解させ、0℃に冷却した。9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン (112mL、0.5M、56mmol) をゆっくり加え、攪拌しながら16時間、反応液を室温に加温した。混合物を0℃に冷却し、過酸化水素 (74mL、721mmol)、さらに5N 水酸化ナ

50

トリウム (74 mL、370 mmol) をゆっくり加えた。水 (14 mL) を加え、酢酸エチル (3 × 150 mL) で抽出した。溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過しエバポレーションした。50% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するクロマトグラフィにより精製し、5.70 g (100%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 296.7.0 [M+H]⁺。

【0117】

(調製例 12)

2-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7-オン

5-(4-クロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシーエチル)-チオフエン-2-カルボン酸 メチルエステル (3.4 g、11.46 mmol) をトルエン (60 mL) 溶解させ、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.3 g、1.58 mmol) を加え、80℃に1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。溶液を1N NaOHで洗浄し、水性部分を酢酸エチルで2回抽出した。有機フラクションを合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し濃縮した。固体をエーテルで粉砕してリンスし、濾過し真空下で乾燥し1.3 g (43%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 265.0 [M+H]⁺。

【0118】

(調製例 13)

2-(4-クロロフェニル)-3-メチル-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7-オン

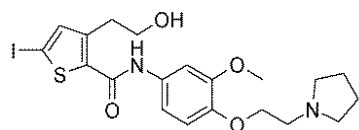
4-クロロフェニルボロン酸 (215 mg、1.38 mmol) を CH_3CN (2 mL) 中の2-ヨード-3-メチル-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7-オン (135 mg、0.46 mmol) のスラリーに加えた。PPh₃ (37 mg、0.14 mmol)、さらに2.0M Na_2CO_3 (0.69 mL) を加えた。乾燥アルゴン反応液に15分間吹き込んだ。Pd(OAc)₂ (12 mg、0.05 mmol) を加え、マイクロ波照射を用いて100℃に45分間加熱した。反応液を1N HCl (50 mL) に注ぎ込み、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液をブライン (50 mL) で洗浄した。濃縮し、粗残渣をトルエン (5 mL) に溶解させ、p-トルエンスルホン酸一水和物 (50 mg、0.26 mmol) で処理した。80℃に8時間加熱した。室温に冷却し、NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) に注ぎ込み、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた抽出液をブライン (50 mL) で洗浄し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (0~50% EtOAc/ヘキサン) を使用して得られた残渣を精製し、111 mg (87%) の所望の生成物を得た。

【0119】

(調製例 14)

3-(2-ヒドロキシーエチル)-5-ヨードチオフエン-2-カルボン酸 [3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-アミド

【化9】



3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニルアミン (調製例 4) (266 mg、1.13 mmol) をトルエン (8 mL) に溶解させ、トリメチルアルミニウム (2.0M トルエン中溶液、565 μL、1.13 mmol) を加えた。5~10分間室温で攪拌し、2-ヨード-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7-オン (315 mg、1.13 mmol) を加えた。反応液を50℃に一晩加温した。室温に冷却し、ロシエル塩の水溶液 (100 mL) を加え、1時間攪拌した。1N NaOH (50 mL) を加え、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わ

10

20

30

40

50

せ、ブライン（100 mL）で洗浄した。有機部分を濃縮し粗固体を得た。ジエチルエーテルで粉碎してリンスし、濾過し370 mg（63％）の生成物を白色固体として集めた。MS/ES m/z 517.0 [M+H]⁺。

【0120】

適切な4, 5-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-7-オンおよび対応するフェニルアミンを使用して、基本的に調製例14にて説明した手順に従い下記の表中の中間体を調製した。

【0121】

【表1】

調製例	化合物名	MS/ES (m/z)
15	5-(4-クロロ-フェニル)-3-(2-ヒドロキシ-エチル)-4-メチル-チオフェン-2-カルボン酸 [3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-アミド	515.2 [M+H] ⁺
16	3-(2-ヒドロキシ-エチル)-チオフェン-2-カルボン酸 (3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシ-フェニル)-アミド	450.4 [M+H] ⁺

【0122】

（調製例17）

2-ヨード-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン

TEA（576 μL、4.14 mmol）を20 mLのCH₂Cl₂中の3-(2-ヒドロキシ-エチル)-5-ヨード-チオフェン-2-カルボン酸 [3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-アミド（1.64 g、3.19 mmol）の0℃のスラリーに加えた。メタンスルホンクロリド（320 μL、4.14 mmol）を加え、一晩攪拌した。すべてのアルコールを消費するために必要に応じて、より多くのメタンスルホンクロリドを加えた。MSによりメシレートが完全に生成したことが判明すると、1N NaOH（250 mL）に注ぎ込み、CH₂Cl₂（2×200 mL）で抽出した。合わせた有機層を100 mLのブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗メシレートをDMF（20 mL）に溶解させた。0℃に冷却し、NaH（192 mg、4.79 mmol）を加えた。室温に加温しながら一晩攪拌した。メシレートのステップで行ったのと同じ水系ワークアップを繰り返した。（2N NH₃を含むMeOH）/CHCl₃の0～10％勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、1.07 g（68％）の所望の生成物を得た。MS/ES m/z 499.2 [M+H]⁺。

【0123】

（調製例18）

6-(3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシ-フェニル)-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン

3-(2-ヒドロキシ-エチル)-チオフェン-2-カルボン酸 (3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシ-フェニル)-アミドを使用して、基本的に調製例17にて説明した手順に従い、標題の化合物を調製した。MS/ES m/z 432.1 [M+H]⁺。

【0124】

（調製例19）

5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン

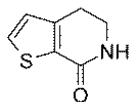
10

20

30

40

【化 10】



基本的にAparajithan, K. ; Thompson, A. C. ; Sam, J.

J. Heterocyclic Chem. 1966, 3, 466に見出される手順に従い、標題の化合物を調製した。4, 5-ジヒドロシクロペンタ[b]チオフェン-6-オン (Bonini, B. F. ら, Eur. J. Org. Chem. 2004, 4442およびそこで引用される引用文献) (0.658 g、4.77 mmol) を MeOH (50 mL) に溶解させ、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.365 g、5.25 mmol) および NaOAc (2.35 g、28.62 mmol) を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。真空中で有機溶媒を除去し、残渣を EtOAc (60 mL) で処理した。シリカゲルを通して濾過し、EtOAc で洗浄し、濃縮した。残渣を PPA (30 g) で処理し、時々攪拌しながらオイルバス中で 130℃ に 30 分間加熱した。反応液を室温まで放冷し、氷水 (100 mL) に注ぎ込んだ。CH₂Cl₂ (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機層を 0.1 M NaOH (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。75% EtOAc / ヘキサンで溶出するクロマトグラフィによりこの生成物を精製し、標題の化合物 (0.521 g、71%) を得た。MS / ES m / z 154.1 [M+H]⁺。

【0125】

(代替的手順)

ステップ 1 : 2-チオフェン-3-イル-エチルアミン塩酸塩

ボラン-メチルスルフィド錯体 (30.4 mL、304.4 mmol) をテトラヒドロフラン (450 mL) 中のチオフェン-3-イル-アセトニトリル (25.0 g、203.0 mmol) の溶液にゆっくり加えた。反応液を還流温度で 16 時間加熱し、室温に冷却した。泡立ちが観察されなくなるまで、反応液をメタノール (50 mL) でゆっくりクエンチした。この混合物に、塩化水素を飽和させたメタノール (100 mL) をゆっくり加えた。混合物を室温で 20 分間攪拌し、その後真空中で濃縮した。メタノール (100 mL) を混合物に加え、真空中で濃縮した。得られた固体をジエチルエーテル (200 mL) に懸濁させ、濾過し 31.1 g (94%) の粗な標題の化合物を得た。MS / ES m / z 128.3 [M+H]⁺。

【0126】

ステップ 2 : (2-チオフェン-3-イル-エチル)-カルバミン酸 エチルエステル

ジイソプロピルエチルアミン (54.0 g、418.0 mmol) をジクロロメタン (400 mL) 中の 2-チオフェン-3-イル-エチルアミン塩酸塩の懸濁液に加え、この混合物を室温で 40 分間攪拌した。混合物を 0℃ に冷却し、15 分間かけてクロロギ酸エチル (22.7 g、209.0 mmol) を滴下した。添加終了後、反応液を 0℃ で 1 時間攪拌した。10% 硫酸水素ナトリウム (500 mL) で洗浄した。水性部分をジクロロメタン (2×100 mL) で抽出し、合わせた有機部分を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し真空中で濃縮した。得られた残渣を 100% ジクロロメタンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、22.6 g (60%) の標題の化合物を得た。MS / ES m / z 200.3 [M+H]⁺。

【0127】

ステップ 3 : 5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン

オキシ塩化リン (167 mL) 中の 2-チオフェン-3-イル-エチル)-カルバミン酸エチルエステル (22.5 g、112.9 mmol) の溶液に五酸化リン (32.1 g、225.8 mmol) を加え、反応液を 110℃ で 3 時間 45 分の間加熱した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタン (50 mL) に溶解させ、300 g の水に注ぎ込んだ。5 N 水酸化ナトリウムを用いて混合物を pH = 7 に調整し、

ジクロロメタン（ $4 \times 100 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機部分を乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣を $0\% \sim 70\%$ 酢酸エチル／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、 8.38 g （ 48% ）の標題の化合物を得た。MS／ES m/z 154.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0128】

（調製例20）

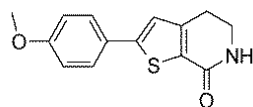
2-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン
5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン（ 4.80 g 、 31.37 mmol ）をHOAc（ 40 mL ）および水（ 30 mL ）に溶解させた。 0°C に冷却し、 Br_2 （ 1.8 mL 、 34.51 mmol ）を滴下した。反応液を 0°C で1時間
10 攪拌した。反応混合物を水（ 100 mL ）で希釈し、EtOAc（ $3 \times 100 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を 5% Na_2SO_3 （ $2 \times 50 \text{ mL}$ ）、飽和 NaHCO_3 （ $2 \times 100 \text{ mL}$ ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し濃縮して 6.198 g （ 85% ）の標題の化合物を得た。MS／ES m/z ($^8\text{ }^1\text{Br}$) 233.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ （ 400 MHz , CDCl_3 ） δ 2.87 （t, $J=6.9 \text{ Hz}$, 2H ）, 3.59 （t, $J=6.9 \text{ Hz}$, 2H ）, 6.21 （bs, 1H ）, 6.93 （s, 1H ）。

【0129】

（調製例21）

2-(4-メトキシフェニル)-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン
20

【化11】



2-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン（ 1.024 g 、 4.42 mmol ）、4-メトキシフェニルボロン酸（ 0.671 g 、 4.42 mmol ）、 Na_2CO_3 （ 0.94 g 、 8.83 mmol ）を水（ 10 mL ）、ジメトキシエタン（ 75 mL ）および CH_3OH （ 50 mL ）中で混合した。窒素を5分間
30 吹き込んだ。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （ 0.153 g 、 0.1325 mmol ）を加え、得られた混合物を一晩還流させた。反応液を室温に冷却し、水（ 100 mL ）で希釈した。EtOAc（ $3 \times 100 \text{ mL}$ ）で抽出し、濃縮した。残渣をEtOAc（ 40 mL ）で処理し、固体を集め、EtOAc（ 20 mL ）および Et_2O （ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）で洗浄して、標題の化合物（ 0.950 g ）を得た。濾液を濃縮し、得られた残渣をクロマトグラフィにより精製してさらなる生成物（ 0.140 g ）を得た。全体の収量は 1.090 g （ 95% ）であった。MS／ES m/z 260.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0130】

（調製例22）

2-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン
40

N, N-ジメチルホルムアミド（ 21 mL ）、メタノール（ 5 mL ）および水（ 1 mL ）中の2-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン（ 0.5 g 、 2.15 mmol ）、4-フルオロフェニルボロン酸（ 0.30 g 、 2.15 mmol ）、および炭酸ナトリウム（ 0.46 g 、 4.30 mmol ）の脱気した溶液にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（ 0.075 g 、 0.065 mmol ）を加えた。反応液を 90°C に16時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、水（ 75 mL ）に注ぎ込んだ。得られた固体を濾過し、真空中、 80°C で乾燥し 0.40 g （ 75% ）の標題の化合物を得た。MS／ES m/z 248.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0131】

10

20

30

40

50

適切なアリールボロン酸を使用して、基本的に調製例 2 1（調製例 2 3 に対する）または調製例 2 2（調製例 2 4 に対する）にて説明した S u z u k i カップリングの手順に従い、下記の表中の中間体を調製した。

【0 1 3 2】

【表 2】

調製例	化合物名	MS/ES (m/z)
23	2-(4-クロロ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン	(³⁵ Cl) 264.8 [M+H] ⁺
24	2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン	314.0 [M+H] ⁺

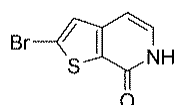
10

【0 1 3 3】

（調製例 2 5）

2-ブロモ-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン

【化 1 2】



20

(E)-3-(5-ブロモ-チオフェン-3-イル)-アクリル酸 (G r o n o w i t z, S.; A n d e r, I. C h e m i c a S c r i p t a 1980, 15, 145) (2.04 g, 8.79 mmol) を CH₂Cl₂ (30 mL) に懸濁させた。オキサリルクロリド (1.5 mL, 17.58 mmol) で処理し、次いで DMF (3 滴) を加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌し透明な溶液を得て、1.5 時間攪拌を続けた。過剰の試薬および溶媒を真空中で除去した。得られた残渣を 1,4-ジオキサン (10 mL) に溶解させ、滴下ロートに入れ、水 (10 mL) およびアセトン (10 mL) 中の NaN₃ (1.8 g, 26.37 mmol) の溶液に 0℃ で滴下した。滴下の間、内部温度を 5℃ より低く維持した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、加熱せずに真空中で濃縮した。得られた残渣を EtOAc (50 mL) に溶解させ、水 (30 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、加熱することなく真空中で濃縮し粗アシルアジド中間体を得た。

30

【0 1 3 4】

粗アシルアジドを 1,4-ジオキサン (10 mL) に溶解させ、Dowtherm A (登録商標) (15 mL) を含み冷却器つきディーンスタークトラップを備えたフラスコに取り付けた滴下ロートに入れた。Dowtherm A (登録商標) 混合物を 230℃ に加熱し、アシルアジド溶液を滴下した。滴下のあいだ反応液の内部温度は 160℃ に低下したが、後に 230℃ に上昇した。低沸点溶媒をディーンスタークトラップに集めた。反応液を 230℃ で 1 時間攪拌した。室温に冷却し、ヘキサン (40 mL) で希釈した。沈殿を濾過によって集め、ヘキサン (2×20 mL) で洗浄し 1.838 g (91%) の標題の化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.64 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.57 (s, 1H), 11.64 (bs, 1H)。MS/ES m/z (⁸¹Br) 229.8 [M-H]⁻。

40

【0 1 3 5】

（調製例 2 6）

5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 (2,2-ジエトキシエチル) アミド

5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 (100 g, 0.60 mol) およびジクロロ

50

メタン (1000 mL) を、オーバーヘッドスターラー、窒素導入口／排出口、滴下ロート、および熱電対を備えた 3 L の 3 つ口丸底フラスコに加えた。得られた溶液を、4 °C に冷却しながら窒素下で攪拌した。ジクロロメタン (35 mL) 中の 2, 2-ジエトキシエチルアミン (88.5 mL、0.60 mol) を 12 分間かけて滴下ロートによって加えた。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (123 g、0.64 mol) をこの冷却した混合物に加えた。さらにジクロロメタン (165 mL) を加え、反応混合物を室温で 22 時間攪拌した。反応液を水 (1000 mL) でクエンチし、得られた層を分離させた。水層をジクロロメタン (500 mL) で逆抽出し、有機層を合わせた。硫酸ナトリウムで乾燥し、ジクロロメタン、次いで 1% MeOH を含むジクロロメタンの混合物、次いで 10% MeOH を含むジクロロメタンの混合物で溶出してシリカゲル床を通して精製し、108 g (65%) の標題の化合物を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.26 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.37 (bs, 1H), 4.57 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.68–3.74 (m, 2H), 3.48–3.57 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 6H)。

【0136】

(調製例 27)

5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 (2, 2-ジエトキシエチル) アミド

5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸 (2, 2-ジエトキシエチル) アミド (50.15 g、0.18 mol)、4-クロロフェニルボロン酸 (29.84 g、0.18 mol)、炭酸カリウム (50 g、0.36 mol)、[1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (II) ジクロリド (4.40 g、0.006 mol)、および EtOH (1000 mL) を、オーバーヘッドスターラー、還流冷却器、窒素導入口／排出口、滴下ロート、および熱電対を備えた 2 L の 3 つ口丸底フラスコに加えた。得られたスラリーを 35 分間加熱し、活性炭 (5.8 g) を加え、さらに 0.5 時間加熱した。得られたスラリーをガラスのマイクロファイバーフィルタを通して濾過し、固体を EtOH (500 mL) でリンスした。15~20% の溶媒が残存ようになるまで濾液から溶媒を減圧下で除去した。この濾液に水 (1300 mL) を加え、得られたスラリーを室温で 1 時間攪拌し、次いで 0~5 °C で 0.5 時間攪拌した。スラリーを濾過し、固体を水 (1000 mL) でリンスし、乾燥して 66 g の粗 5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 (2, 2-ジエトキシエチル) アミドを得た。ヘプタン (1625 mL) 中のこの粗 5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 (2, 2-ジエトキシエチル) アミドを 1 時間還流させ、ガラスのマイクロファイバーフィルタを通して濾過した。濾液を丸底フラスコに移し、725 mL の溶媒が残存ようになるまで溶媒を除去した。混合物を冷却条件下で 40 分間攪拌した。得られたスラリーを濾過し、ヘプタン (100 mL) でリンスし乾燥して、41 g (64%) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.20 (bs, 1H), 4.62 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.73–3.79 (m, 2H), 3.57–3.62 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 6H)。

【0137】

(調製例 28)

5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 (2-オキソエチル) アミド

水 (21 mL)、次いでトリフルオロ酢酸 (100 g) を、オーバーヘッドスターラー、窒素導入口／排出口および熱電対を備えた 250 mL の 3 つ口丸底フラスコに加えた。この攪拌した TFA 溶液に、5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸

10

20

30

40

50

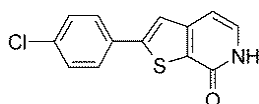
(2, 2-ジエチルオキシエチル) アミド (25 g、0.07 mol) を一度に加えた。反応混合物を4時間攪拌し、氷/水 (1200 ml) に注ぎ込み、1.25時間攪拌した。得られたスラリーを濾過し、固体を水 (500 ml) およびヘプタン (500 ml) でリンスし、乾燥して18.65 g (95%) の標題の化合物を黄色～白色固体として得た。LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) = 278 (M-H)⁻。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.40 (d, J=4.0 Hz, 2H), 6.69 (bs, 1H), 7.26 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.53-7.58 (m, 3H), 9.78 (s, 1H)。

【0138】

(調製例29)

2-(4-クロロフェニル)-6H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン

【化13】



2-ブロモ-6H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン (25.0 g、108.7 mmol)、4-クロロフェニル硼酸 (18.7 g、119.5 mmol)、炭酸ナトリウム (23.5 g、217.3 mmol)、エタノール (121 mL)、1, 2-ジメトキシエタン (604 mL)、および水 (121 mL) を混合した。混合物に窒素を20分間吹き込んだ。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (3.77 g、3.26 mmol) を加えた。反応混合物を85℃で一晩加熱した。反応液を室温に冷却した。ロータリーエバポレータ上で反応液の溶媒の体積を半分に減らした。混合物を水 (2×400 mL)、エーテル (400 mL)、および酢酸エチル (20 mL) で濾過し、固体を真空中、40℃で乾燥し25.4 g (89%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 262.0 [M+H]⁺。

【0139】

(代替的調製例)

トリフルオロメタンスルホン酸 (3 mL、0.03 mol) および5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 (2-オキシエチル) アミド (1 g、0.004 mol) を、攪拌棒、ディーンスタークトラップ、窒素導入口/排出口、および熱電対を備えた25 mLの3つ口丸底フラスコに加えた。反応混合物を95℃に2時間加熱し、40℃に冷却し、冷水 (20 mL、1.11 mol) に注ぎ込んだ。混合物を10分間攪拌した。得られたスラリーを濾過し、固体を水 (100 mL) でリンスした。乾燥して粗2-(4-クロロフェニル)-6H-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-オン (0.95 g、0.004 mol) を褐色固体として得た。LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 262 [M+1]⁺。

【0140】

(調製例30)

トルエン-4-スルホン酸 4-ブロモ-2-メトキシフェニルエステル

4-ブロモ-2-メトキシフェノール (1.032 g、5.08 mmol) をCH₂Cl₂ (10 mL) 溶解させ、TsCl (0.969 g、5.08 mmol)、次いでEt₃N (1.06 mL、7.62 mmol) で処理した。反応液を室温で2時間攪拌した。EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (2×30 mL) で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し濃縮し1.81 g (100%) の標題の化合物を得た。MS/ES m/z (⁸¹Br) 380.9 [M+Na]⁺。

【0141】

(調製例31)

トルエン-4-スルホン酸 4-ブロモフェニルエステル

4-ブロモフェノール (1.58 g、9.13 mmol) を使用して、基本的に調製例

10

20

30

40

50

30 について説明した手順に従い標題の化合物を調製し、2.76 g (92%) の生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.45 (s, 3H), 6.84–6.89 (m, 2H), 7.32 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.38–7.43 (m, 2H), 7.68–7.72 (m, 2H)。

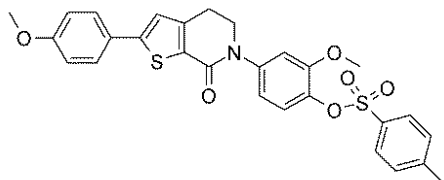
【0142】

(調製例 32)

トルエン-4-スルホン酸 2-メトキシ-4-[2-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-フェニルエステル

【化14】

10



2-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン (0.245 g、0.943 mmol)、トルエン-4-スルホン酸 4-ブromo-2-メトキシフェニルエステル (0.404 g、1.13 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (xantphos) (27.3 mg、0.05 mmol)、および Cs_2CO_3 (0.461 g、1.41 mmol) をジオキサン (25 mL) 中で混合した。反応容器に窒素を5分間吹き込んでから $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8.6 mg、0.09 mmol) を加えた。反応混合物を還流させ、16時間攪拌した。 EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (2×30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し濃縮した。30～50% EtOAc /ヘキサンで溶出するクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、0.432 g (86%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z 536.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0143】

適切なチエノピリジノンおよび適切なアリールブロミドまたはヘテロアリールブロミドを使用して、基本的に調製例 32 にて説明した手順に従い、下記の表中の化合物を調製した。

30

【0144】

【表 3】

調製例	化合物名	MS/ES (m/z)
33	トルエン-4-スルホン酸 4-[2-(4-メトキシ-フェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-フェニルエステル	506.0 [M+H] ⁺
34*	4-[2-(4-クロロ-フェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-安息香酸メチルエステル	(³⁵ Cl) 428.0 [M+H] ⁺
35	2-クロロ-4-[2-(4-クロロ-フェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-安息香酸メチルエステル	(³⁵ Cl ³⁷ C) 433.9 [M+H] ⁺
36	4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-安息香酸メチルエステル	412.0 [M+H] ⁺
37	4-[2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-安息香酸メチルエステル	478.0 [M+H] ⁺

* ワークアップ：EtOAcで希釈し、セライト（登録商標）を通して濾過し、濃縮した。残渣をEt₂Oに懸濁させ濾過した。

【0145】

(調製例38)

6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン

トルエン-4-スルホン酸 2-メトキシ-4-[2-(4-メトキシ-フェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-フェニルエステル (1.029 g、1.92 mmol) および KOH (2.15 g、38.48 mmol) を EtOH (30 mL) および水 (20 mL) と混合した。反応液を 10 時間還流させ、水 (50 mL) で希釈した。5.0 M HCl (8 mL) で酸性にした。真空中で有機溶媒を除去し、残渣を水 (10 mL) で希釈した。固体物質を濾過により集め、水 (3×10 mL) および Et₂O (2×15 mL) で洗浄し、真空オーブン中で乾燥して 0.646 g (88%) の標題の化合物を得た。MS/ES m/z 382.0 [M+H]⁺。

【0146】

(調製例39)

6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン

トルエン-4-スルホン酸 4-[2-(4-メトキシ-フェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-フェニルエステル (0.256 g、0.51 mmol) を使用して、基本的に調製例38について説明した手順に従い標題の化合物を調製し、0.135 g (76%) の生成物を得た。LC-MS/ES m/z 352.3 [M+H]⁺。

【0147】

(実施例1)

2-(4-メトキシ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩

2-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン (0.234 g、0.90 mmol)、1-[2-(4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ)-エチル]-ピロリジン (Bastian, J. A. ら, WO 97 25033 A1) (0.271 g、0.90 mmol)、N,N'-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン (16 mg、0.18 mmol)、 K_2CO_3 (0.249 g、1.81 mmol)、および CuI (17 mmol、0.09 mmol) をトルエン (10 mL) 中で混合し、110℃で48時間攪拌した。EtOAc (100 mL) で希釈し、 $NH_3 \cdot H_2O$ (5 mL) を含む水 (50 mL) で3回洗浄した。 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、7% 2M NH_3 を含む CH_3OH および 93% CH_2Cl_2 で溶出するクロマトグラフィによりこの生成物を精製し 0.125 g を得た。この生成物を CH_3OH (5 mL) に溶解させ、EtOH 中の 1.0M HCl (270 μ L、0.27 mmol) で処理した。室温で5分間攪拌し、濃縮し、標題の化合物 (0.133 g、0.26 mmol、100%) を得た。LC-MS/ES m/z 479.3 [M+H]⁺。

10

【0148】

(実施例2)

6-[3-メトキシ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-2-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩

DMF (5 mL) 中で 6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン (0.12 g、0.31 mmol) を 4-(2-クロロエチル)-モルホリン塩酸塩 (59 mg、0.31 mmol) および 60% NaH (38 mg、0.94 mmol) で処理した。反応液を 85℃で一晩攪拌した。水 (5 mL) でクエンチし、EtOAc (150 mL) で希釈した。相分離させ、有機相を水 (3×50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し濃縮した。粗生成物を 1% $NH_3 \cdot H_2O$ 、10% CH_3OH および 90% EtOAc で溶出するクロマトグラフィにより精製し、31 mg を得た。この生成物を CH_3OH (2 mL) に溶解させ、室温で5分間攪拌しながら EtOAc 中の 1.0M HCl (65 μ L、0.065 mmol) で処理した。真空中で溶媒を除去し、33 mg (20%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z 495.0 [M+H]⁺。

20

30

【0149】

(実施例3)

2-(4-メトキシフェニル)-6-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩

6-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン (0.177 g、0.51 mmol) を使用して、基本的には実施例2について説明した手順に従い、標題の化合物を調製し、0.135 g (53%) を得た。LC-MS/ES m/z 465.3 [M+H]⁺。

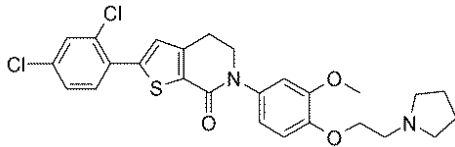
40

【0150】

(実施例4)

2-(2,4-ジクロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b]チオフェン-7-オン

【化 15】



アセトニトリル（3 mL）および水（0.5 mL）中の2-ヨード-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン（357 mg、0.72 mmol）の室温のスラリーに K_2CO_3 （200 mg、1.43 mmol）を加えた。2,4-ジクロロフェニルボロン酸（151 mg、0.79 mmol）、次いでトリフェニルホスフィン（55 mg、0.21 mmol）を加えた。 $Pd(OAc)_2$ （16 mg、0.07 mmol）を加え、窒素雰囲気下で1.5時間、80℃に加熱した。室温に冷却し、直接シリカ栓にロードした。（MeOH中の2N NH_3 ）/ $CHCl_3$ の0~30%勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、155 mg（42%）の所望の最終生成物を得た。MS/ES m/z (^{35}Cl ^{35}Cl) 517.0 $[M+H]^+$ 。

【0151】

それぞれ4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニルボロン酸、4-(メタンスルホニル)フェニルボロン酸、4-クロロフェニルボロン酸、およびp-トリルボロン酸を使用して、基本的に実施例4にて説明した手順に従い、下記の表中の実施例を調製した。

【0152】

【表4】

実施例	化合物名	MS/ES (m/z)
5	2-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン	492.0 $[M+H]^+$
6	2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン	527.0 $[M+H]^+$
7	2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン	(^{35}Cl) 483.0 $[M+H]^+$
8*	6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-2-p-トリル-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	463.0 $[M+H]^+$

*遊離塩基を CH_2Cl_2 に溶解し、ジエチルエーテル中の2.0M HCl で処理することにより塩酸塩を調製した。

【0153】

あるいは、調製例40、41、および44にて説明したようにして調製し、次いで実施例9にて説明したようにアルキル化することにより、2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン（実施例7）を調製した。

【0154】

（調製例40）

2-ブロモ-6-(3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン

3つ口丸底フラスコ中で6-(3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン(5g、11.6mmol)をTHF(100mL)に溶解させた。ドライアイス/アセトン浴中で溶液を冷却した。1つの口に10mLのTHF中の1,2-ジブromo-1,1,2,2-テトラフルオロエタン(2.8mL、23.2mmol)を含む(ドライアイス/アセトンで)冷却した滴下ロートをセットした。側の口のうちの1つからフラスコの内部を伝わせてt-BuLi(1.2Mペンタン溶液を9.7mL、11.6mmol)をすばやく加えた。t-BuLiの添加が終了して30秒以内に、求電子剤を含む滴下ロートを開いた。5~10分間攪拌し、NaHCO₃水溶液(300mL)に注ぎ込み、EtOAc(2×300mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄した。濃縮し、EtOAc/ヘキサンの0~25%の勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2.78g(47%)の所望の生成物を得た。MS/ES m/z (⁷⁹Br) 510.0 [M+H]⁺; R_f=0.52(4:1ヘキサン:EtOAc中)。

【0155】

(調製例41)

2-(4-クロロフェニル)-6-(3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン
2-ブromo-6-(3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン(2.87g、5.46mmol)をジメトキシエタン(28mL)に溶解させ、EtOH(4mL)および水(8mL)を添加した。4-クロロフェニルボロン酸(1.28g、8.19mmol)を加え、次いで2M Na₂CO₃(4mL、8.19mmol)を加えた。乾燥アルゴンガスを反応混合物に15~20分間吹き込んだ。Pd(PPh₃)₄(315mg、0.27mmol)を加え、アルゴン雰囲気下で90℃に加熱した。3時間後、反応液をセライト(登録商標)を通して濾過し、CH₂Cl₂で溶出した。濃縮し、EtOAc/ヘキサンの0~25%の勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィにより精製し2.37g(80%収率)の所望の生成物を得た。MS/ES m/z (³⁵Cl) 542.1 [M+H]⁺。

【0156】

p-トリルボロン酸および4-シクロプロポキシフェニルボロン酸(Olsson, K.ら, WO2005123673に記載されるように調製した)を使用して、基本的に調製例41にて説明した手順に従い下記の表中の中間体を調製した。

【0157】

【表5】

調製例	化合物名	MS/ES (m/z)
42	6-(3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシフェニル)-2-p-トリル-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン	522.1 [M+H] ⁺
43*	2-(4-シクロプロポキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン	546.0 [M+H] ⁺

* 別の方法: DME/EtOH/2M Na₂CO₃(水なし)。100℃で3時間マイクロ波を照射。CH₂Cl₂および1N NaOHでワークアップ。

【0158】

(調製例44)

2-(4-クロロフェニル)-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン

2-(4-クロロフェニル)-6-(3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン(1.68g、3.1mmol)をTHF(20mL)に溶解させ、テトラブチルアンモニウムフルオリドの1.0M THF溶液(3.1mL、3.1mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した。pHが約1になるまで1N HClをゆっくり加えた。沈殿が生成し始めた。室温で2~3時間静置した。得られた固体を濾過し、850mg(71%収率)の所望の生成物を得た。MS/ES m/z (³⁵Cl) 386.0 [M+H]⁺。

【0159】

基本的に調製例44にて説明した手順に従い、下記の表中の中間体を調製した。

【0160】

【表6】

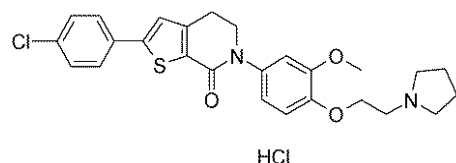
調製例	化合物名	MS/ES (m/z)
45	6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-2-p-トリル-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン	366.0 [M+H] ⁺
46	2-ブromo-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン	(⁷⁹ Br) 353.9 [M+H] ⁺
47	2-(4-シクロプロポキシ-フェニル)-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン	408.0 [M+H] ⁺

【0161】

(実施例9)

2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩

【化16】



DMF(8mL)および2-(4-クロロフェニル)-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン(850mg、2.21mmol)のスラリーを0℃に冷却した。NaH(97mg、2.43mmol)を加え、5分間攪拌した。CH₂Cl₂(50mL)中の市販の塩(500mg)のスラリーを1N NaOH(50mL)で洗浄することにより、分液ロート中で1-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩の遊離塩基を生成させた。有機層を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し1-(2-クロロエチル)-ピロリジンを得た。この遊離塩基(391mg、2.94mmol)を反応液に加え、60℃に一晩加温した。1N NaOH(100mL)を含む分液ロートに反応液を注ぎ込んだ。CH₂Cl₂(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄した。この生成物の一部を0~7%(MeOH中の2N NH₃)/CHCl₃の勾配を使用するシカゲルクロマトグラフィによって精製し、330mg(30%収率)の純粋な遊離塩基(実施例8と同一である)を得た。MS/ES m/z 483.0 [M+H]⁺。

【0162】

あるいは、遊離塩基をCH₂Cl₂に溶解させ(約10mg/mL)、ジエチルエーテル中の2.0M HCl(1.5当量)を加えることにより、生成物を塩酸塩に変換した

。溶液を濃縮するか、またはジエチルエーテルで沈殿させるかし、次いで濾過して493 mg (43%収率)の塩酸塩を得た。MS/ES m/z (^{35}Cl) 483.0 [M+H]⁺。

【0163】

適切なフェノールを使用して、基本的に実施例9にて説明したアルキル化手順に従い、下記の表中の化合物である実施例10および調製例48を調製した。1-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩の代わりにN-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩を使用して、実施例10を調製した。

【0164】

【表7】

実施例 または 調製例	化合物名	MS (ES) (m/z)
10	2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	(^{35}Cl) 499.0 [M+H] ⁺
調製例 48	2-ブromo-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン	(^{79}Br) 451.0 [M+H] ⁺

【0165】

(実施例11)

2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-3-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン

5-(4-クロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシーエチル)-4-メチル-チオフェン-2-カルボン酸 [3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-アミドを使用して、基本的に調製例17にて説明した手順に従い標題の化合物を調製した。ES/MS m/z (^{35}Cl) 497.0 [M+H]⁺。

【0166】

(実施例12)

2-(4-シクロプロポキシフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン塩酸塩

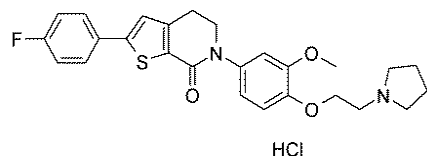
1N NaOH (75 mL) およびCH₂Cl₂ (75 mL) を含む分液ロートに塩酸塩 (84 mg、0.49 mmol) を加えることにより、2-クロロエチルピロリジンの遊離塩基を生成させた。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。別のマイクロ波容器中で、2-(4-シクロプロポキシフェニル)-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン (100 mg、0.24 mmol) をDMF (1 mL) に混合した。フェノールが溶解するまで混合物をヒートガンでわずかに加温した。粉状のK₂CO₃ (68 mg、0.49 mmol) を加えた。5~10分間室温で攪拌し、上述のクロリドをDMF溶液 (500 μL) として加えた。容器にふたをして、マイクロ波照射下で110℃に2時間加熱した。反応液を直接シリカゲル栓上にロードし、(MeOH中の2N NH₃)/CHCl₃の0~10%の勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィにより精製した。生成物の遊離塩基をCH₂Cl₂ (10 mL) に溶解させ、Et₂O中の1.0M HCl (266 μL) を加えた。濃縮し48 mg (36%) の所望の生成物を得た。MS/ES m/z 505.3 [M+H]⁺。

【0167】

(実施例13)

2-(4-フルオロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩

【化17】



2-ブロモ-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン (156 mg、0.35 mmol) をジメトキシエタン：EtOH：水、7：2：1の混合物 (2 mL) に溶解させた。4-フルオロフェニルボロン酸 (63 mg、0.45 mL) を加え、次いで 2M Na₂CO₃ (225 μL、0.45 mmol) を加えた。乾燥アルゴンガスを反応液に2～3分間吹き込み、Pd(PPh₃)₄ (20 mg、0.18 mmol) を添加した。反応液を封管し、100℃で40分間マイクロ波照射処理した。反応混合物をシリカ栓上に直接ロードし、0～10% (MeOH中の2N NH₃) / CHCl₃の勾配を用いるクロマトグラフィを使用して精製し、139 mg (85%) の所望の生成物を遊離塩基として得た。この遊離塩基をCH₂Cl₂に溶解することにより (約0.1～0.3 M)、塩酸塩を調製した。1.5当量のアセチルピペリジン溶液中の4.0 M HClを加えた。ジエチルエーテルで沈殿させて固体生成物を濾過するか、またはCH₂Cl₂溶液を単に濃縮することにより、塩を単離した。MS/ES m/z 467.0 [M+H]⁺。

【0168】

適切な ボロン酸および2-ブロモ-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オンを使用して、基本的な実施例 13にて説明したようにして下記の表中の化合物を調製した。

【0169】

【表8】

実施例	化合物名	MS (ES) (m/z)
14	6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩	533.0 [M+H] ⁺
15	2-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩	509.0 [M+H] ⁺
16	6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩	517.0 [M+H] ⁺

【0170】

(調製例49)

トリフルオロメタンスルホン酸 2-メトキシ-4-[2-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-フェニルエステル

6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン (0.486 g、

1. 28 mmol) をピリジン (5 mL) に溶解させた。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0. 26 mL, 1. 53 mmol) を加え、反応液を室温で一晩攪拌した。過剰の試薬および溶媒を真空中で除去した。得られた残渣を CH_2Cl_2 (50 mL) に溶解させた。飽和 CuSO_4 (2 × 30 mL) で洗浄し Na_2SO_4 で乾燥した。濾過し濃縮して 0. 649 g (100%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z 514. 0 [M+H]⁺。

【0171】

(調製例 50)

2-メトキシ-4-[2-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イル]-安息香酸 メチルエステル

酢酸パラジウム (0. 015 g, 0. 067 mmol)、1, 4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン (DPPB) (0. 035 g, 0. 080 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 2-メトキシ-4-[2-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イル]-フェニルエステル (0. 352 g, 0. 685 mmol)、無水メタノール (10 mL, 0. 249 mmol)、無水トリエチルアミン (0. 50 mL, 3. 5 mmol) および無水アセトニトリル (15 mL) を、テフロン (登録商標) コーティングした攪拌棒を備えたパー圧力反応装置中で混合した。反応容器に窒素 (4 ×) および一酸化炭素 (4 ×) をパージした。一酸化炭素 (100 psig, 690 KPa) で加圧し、封管し、一酸化炭素の圧力を 100 psig (690 KPa) に保ったまま 100 °C で 6 時間攪拌した。反応液を周囲温度に冷却し、反応容器から一酸化炭素を排出した。反応混合物をシリカゲルを通して濾過し、EtOAc (100 mL) で洗浄し、濃縮した。50% EtOAc/ヘキサンで溶出するクロマトグラフィで粗生成物を精製し、0. 227 g (78%) の標題の化合物を得た。MS/ES m/z 424. 0 [M+H]⁺。

【0172】

(調製例 51)

2-メトキシ-4-[2-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イル]-安息香酸

2-メトキシ-4-[2-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イル]-安息香酸 メチルエステル (0. 2274 g, 0. 54 mmol) をジオキサン (10 mL) に溶解させ、水酸化リチウム-水和物 (124 mg, 2. 69 mmol)、次いで水 (5 mL) を加えた。反応液を室温で一晩攪拌し、水 (10 mL) で希釈し、1 N HCl で酸性にした。固体を濾過により集め、水 (2 × 10 mL) および Et_2O (2 × 10 mL) で洗浄した。固体を真空オーブン中で乾燥し、0. 145 g (66%) を得た。LC-MS/ES m/z 410. 3 [M+H]⁺。

【0173】

(調製例 52)

4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イル]-2-メトキシ安息香酸

4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イル]-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル (0. 4 g, 0. 94 mmol) をメタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) に懸濁させ、1 N NaOH (1. 13 mL, 1. 13 mmol) を加えた。混合物を還流温度で 16 時間加熱し、室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を水 (25 mL) に懸濁させ、10% 硫酸水素ナトリウムで酸性にした。混合物を酢酸エチル (4 × 20 mL) で抽出し、有機部分中の懸濁液を得た。固体を濾過し、真空中で乾燥して 0. 19 g (49%) の標題の化合物を得た。濾液を真空中で濃縮しさらに 0. 09 g (23%) の標題の化合物を得た。MS/ES m/z (³⁵Cl) 414. 0 [M+H]⁺。

【0174】

(実施例 17)

2-メトキシ-4-[2-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンズアミド

2-メトキシ-4-[2-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-安息香酸(0.1451g、0.35mmol)をDMF(5mL)に懸濁させ、2-ピロリジン-1-イル-エチルアミン(45mg、0.39mmol)、EDCI(81mg、0.42mmol)、HOBt(57mg、0.42mmol)およびEt₃N(0.15mL、1.06mmol)を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。2% NH₃-H₂O、50% CH₃OH/EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、9mg(5%)の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z 506.2[M+H]⁺。

【0175】

(実施例 18)

4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ベンズアミド、塩酸塩

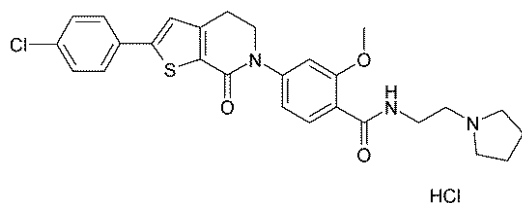
塩化チオニル(1mL)中の4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ安息香酸(0.10g、0.24mmol)の溶液を還流温度で1時間加熱した。冷却し、反応液を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタン(0.5mL)に溶解させ、ジクロロメタン(0.5mL)中の4-(2-アミノエチル)モルホリン(0.038g、0.29mmol)およびトリエチルアミン(0.029g、0.29mmol)の0℃の溶液に加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。反応液を水(2mL)で洗浄し、水性部分をジクロロメタン(2×2mL)で逆抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し真空中で濃縮した。ジクロロメタンから5% 2M アンモニアを含むメタノール/ジクロロメタンへの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによりこの生成物を精製し、0.085gの遊離アミンを得た。このアミンをジクロロメタン(0.5mL)に溶解させ、エタノール中の1N HCl(0.16mL)を加えた。ジエチルエーテル(2mL)を加え、得られた固体を濾過し、真空中80℃で乾燥して0.08g(59%)の標題の化合物を得た。MS/ES m/z (3⁵Cl) 526.2[M+H]⁺。

【0176】

(実施例 19)

4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-N-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンズアミド塩酸塩

【化18】



トルエン中の2.0M トリメチルアルミニウム(0.26mL、0.53mmol)を、トルエン(7mL)中の1-(2-アミノエチル)ピロリジン(0.042g、0.37mmol)の溶液に加え、混合物を5分間攪拌した。トルエン(2mL)中の4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ安息香酸メチルエステル(0.15g、

0.35 mmol) の懸濁液を加え、反応液を100℃で3時間加熱した。反応液を室温に冷却し、泡立ちが観察されなくなるまで水でゆっくりクエンチした。混合物を1N NaOHで希釈し、酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機部分を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し真空中で濃縮して遊離アミン(63 mg)を得た。このアミンをジクロロメタン(0.5 mL)に溶解させ、エタノール中の1N 塩化水素(0.117 mL)を加えた。ジエチルエーテル(5 mL)を加え、濾過し、得られた白色固体を真空中で乾燥して0.053 g(28%)の標題の化合物を得た。MS/ES m/z (³⁷Cl) 511.3 [M⁺]。

【0177】

適切なエステルおよびアミンを使用して、基本的な実施例19について説明した手順に従い、下記の表中の化合物、実施例20、実施例21および調製例53、調製例54を調製した。

【0178】

【表9】

実施例	化合物名	LC-MS/ES (m/z)
20	4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-N-(2-ピロリジン1-イル-エチル)-ベンズアミド, 塩酸塩	494.0 [M+H] ⁺
21	4-[2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-N-(2-ピロリジン1-イル-エチル)-ベンズアミド, 塩酸塩	560.0 [M+H] ⁺
調製例 53**	(±)-4-[2-(4-クロロ-フェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-ベンゾイルアミノ}-メチル)-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル	(³⁷ Cl) 613.3 [M ⁺]
調製例 54**	4-{4-[2-(4-クロロ-フェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-ベンゾイルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	(³⁷ Cl) 597.3 [M ⁺]

** 0%~75%または80% EtOAc/ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製した。

【0179】

(実施例22)

(±)-4-[2-(4-クロロ-フェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-N-モルホリン-2-イルメチル-ベンズアミド、塩酸塩

1,4-ジオキサン中の4M HCl(3 mL)中の4-[2-(4-クロロ-フェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-ベンゾイルアミノ}-メチル)-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.20 g、0.33 mmol)の溶液を室温で2時間攪拌した。ジエチルエーテル(5 mL)を加え、濾過し、真空中80℃で乾燥して0.153 g(85%)の標題の化合物を得た。MS/ES m/z (³⁷Cl) 513.0 [M⁺]

【0180】

(実施例23)

4-[2-(4-クロロ-フェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[

10

20

30

40

50

2, 3-c] ピリジン-6-イル] - 2-メトキシ-N-ピペリジン-4-イルベンズアミド、塩酸塩

4- { 4- [2- (4-クロロフェニル) - 7-オキソ-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イル] - 2-メトキシ-ベンゾイルアミノ } -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを使用して、基本的に実施例 22 について説明した手順に従って標題の化合物を調製し、0. 122 g (76 %) の生成物を得た。MS/ES m/z (³⁷Cl) 497. 0 [M+]。

【0181】

(実施例 24)

2-クロロ-4- [2- (4-クロロフェニル) - 7-オキソ-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イル] -N- (2-ピロリジン-1-イル-エチル) -ベンズアミド、塩酸塩

塩化インジウム (I I I) (0. 046 g、0. 093 mmol) を、1- (2-アミノエチル) ピロリジン (0. 9 mL、7. 1 mmol) 中の 2-クロロ-4- [2- (4-クロロフェニル) - 7-オキソ-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イル] -安息香酸 メチルエステル (0. 2 g、0. 46 mmol) の懸濁液に加え、混合物を 120 °C で 16 時間加熱した。室温に冷却し、水 (10 mL) で希釈した。混合物をジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。ジクロロメタンから 6 % 2 M アンモニアを含むメタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィにより残渣を精製して、71 mg (30 %) の遊離アミンを得た。この遊離アミンをクロロホルム (0. 5 mL) に溶解させ、エタノール中の 1 N HCl (0. 138 mL) を加えた。溶液をジエチルエーテル (5 mL) で希釈し、濾過し、得られた白色固体を真空中 80 °C で乾燥して 0. 06 g (24 %) の標題の化合物を得た。MS/ES m/z (³⁵Cl ³⁵Cl) 514. 0 [M+H]⁺。

【0182】

(調製例 55)

1- (2-メトキシ-4-ニトロフェニル) -4-メチルピペラジン

封管したチューブ中で 1-クロロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン (1. 0 g、5. 33 mmol) および 1-メチルピペラジン (1. 33 g、13. 30 mmol) を 100 °C で 16 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (50 mL) と水 (50 mL) との間に分配させた。有機部分を分離し、水性部分をジクロロメタン (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機部分を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮し、1. 05 g (78 %) の標題の化合物を得た。MS/ES m/z 252. 0 [M+H]⁺。

【0183】

(調製例 56)

3-メトキシ-4- (メチルピペラジン-1-イル) -フェニルアミン

1- (2-メトキシ-4-ニトロフェニル) -4-メチルピペラジン (1. 05 g、4. 18 mmol) を酢酸エチル (50 mL) に溶解させ、10 % Pd/C (0. 20 g) を加えた。このスラリーを、水素を充填したバルーン下で室温で 16 時間水素化した。このスラリーをセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、酢酸エチルでリンスした。濾液を真空中で濃縮し、赤色を帯びた固体 (0. 66 g、71 % 収率) を得た。MS/ES m/z 220. 0 (M+1)⁺。

【0184】

(調製例 57)

4- (2-フルオロ-4-ニトロフェニル) -ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3, 4-ジフルオロニトロベンゼン (2. 0 g、12. 6 mmol) をアセトニトリル (35 mL) に溶解させ、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4

10

20

30

40

50

． 7 g、25.2 mmol)を加えた。混合物を還流温度で16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタン(75 mL)と水(75 mL)との間に分配し、有機部分を分離し、水性部分をジクロロメタン(2×25 mL)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮し、2.83 g(72%)の標題の化合物を得た。MS/ES m/z 270.2 [M-tertBu+H]⁺。

【0185】

(調製例58)

(S)-3-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

N-tert-ブチル-(S)-3-ヒドロキシピロリジン(35 g、187 mmol)を無水DMF(500 mL)に0℃で10分間溶解させた。NaH(鉱油中60%、8.98 g、224 mmol)を少しずつ加えた。反応液を0℃で30分間攪拌し、窒素雰囲気下でカニューレを用いてDMF(120 mL)中の2-クロロ-5-ニトロアニソール(35.1 g、187 mmol)の溶液を滴下した。反応液を130℃で一晩攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。水(1 L)で希釈し、EtOAc(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機部分を水(2×200 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣を、ヘキサン中の0~50% EtOAcの溶媒勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって精製した。目的物を集め、Et₂Oで一晩粉砕してリンスした。固体を真空濾過により濾過し、37 g(58%)の標題の化合物を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.43(s, 9H), 2.27-2.05(m, 2H), 3.69-3.48(m, 4H), 4.98(m, 1H), 3.89(s, 3H), 6.85-6.83(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.73-7.72(d, J=2.6 Hz, 1H), 7.85-7.83(br d, J=9.0 Hz, 2H)。

【0186】

(調製例59)

(R)-3-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

(R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(35.0 g、174 mmol)を使用して、基本的に調製例58について説明した手順に従って標題の化合物を調製し、47.0 g(76%)の標題の化合物を得た。MS/ES m/z 297.2 [M-tBu+H]⁺。

【0187】

(調製例60)

3-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

1-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(118 g、689 mmol)および3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(125 g、724 mmol)をTHF(800 mL)に溶解させ、0℃に冷却した。窒素雰囲気下でこの溶液にtBuOKの1 M溶液(1 L、THF溶液)を滴下した。滴下終了後、暗褐色溶液を0℃で30分間攪拌し、10分間かけて水(1 L)で希釈した。混合物を5分間攪拌し、MTBEで2回抽出した。有機溶液を合わせ、ブライン(2×700 mL)で洗浄し、乾燥し濃縮した。固体を真空中45℃で20時間乾燥して216 g(95%)の標題の化合物を黄色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.42(s, 9H), 3.80(s, 3H), 4.04(m, 2H), 4.18(m, 2H), 4.76(m, 1H), 6.17(dd, 1H, J=2.4, 8.5), 6.30(d, 1H, J=2.6), 6.47(d, 1H, J=8.5)。

【0188】

適切なアルコールを使用して、基本的に調製例60にて説明したのと同じ手順を用いて

以下の化合物を調製した。

【0189】

【表10】

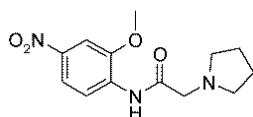
調製例	化合物名	MS/ES (m/z)
61	(R)-3-(2-メトキシ-4-ニトロ-フェノキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	283.0 [M-tBu+H] ⁺
62	4-(2-メトキシ-4-ニトロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	297.0 [M-tBu+H] ⁺
63	(S)-3-(2-メトキシ-4-ニトロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	297.2 [M-tBu+H] ⁺
64	3-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	257.0 [M-tBu+H] ⁺

【0190】

(調製例65)

N-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド

【化19】



2-メトキシ-4-ニトロフェニルアミン (1.0 g, 5.95 mmol)、ピロリジン-1-イル-酢酸塩酸塩 (0.99 g, 5.95 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.08 mL, 6.55 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解させ、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 (2.49 g, 6.55 mmol) を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。クロマトグラフィ (0%~4% MeOH/CH₂Cl₂) で精製し、0.77 g (46%) の標題の化合物を得た。MS/ES m/z 280.0 [M+H]⁺。

【0191】

(調製例66)

(R)-1-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-トリイソプロピルシリルオキシ-ピロリジン

1-クロロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン (10 g, 53.3 mmol) および (R)-3-ピロリジノール (9.3 g, 106.6 mmol) を混合した。混合物を100℃で一晩加熱した。混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (200 mL) に溶解させ、1N NaOH (100 mL) で洗浄した。抽出液をブライン (3×50 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、中間体ピロリジノールを粗な暗赤色の湿った固体 (12.17 g, 95%) として得た。MS (ES+) 239.1 (M+1)⁺。

【0192】

この粗(R)-1-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-ピロリジン-3-オール(10.9 g、45.5 mmol)を無水ピリジン(50 mL)に溶解させ、0℃に冷却した。クロロトリイソプロピルシラン(19.8 mL、91 mmol)を滴下し、80℃に一晩加熱した。ピリジンを減圧下で除去し、粗生成物をNaHSO₃溶液で洗浄し、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。有機溶液を合わせ、乾燥して濃縮し粗生成物を得た。ヘキサン(300 mL)を用いてシリカ栓で精製し、10% EtOAcを含むヘキサン(800 mL)で流し出して標題の化合物を赤みを帯びた油状物(17.85 g、99%)として得た。MS/ES m/z 395.2 [M+H]⁺。

【0193】

10

(調製例67)

(S)-1-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-トリイソプロピルシラニルオキシ-ピロリジン

(S)-3-ピロリジノールを使用して、基本的に調製例56にて説明した手順に従い標題の化合物を調製した。MS/ES m/z 395.3 [M+H]⁺。

【0194】

(調製例68)

(S)-3-(4-アミノ-2-メトキシフェノキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

(S)-3-(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(2.0 g、5.91 mmol)を酢酸エチル(50 mL)に溶解させ、10% Pd/C(0.20 g)を加えた。このスラリーを、水素を充填したバルーン下で室温で16時間水素化した。スラリーをセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、酢酸エチルでリンスした。濾液を真空中で濃縮し赤みを帯びた固体(1.82 g、100%収率)を得た。MS/ES m/z 253.0 [M-tert-ブチル+H]⁺。

20

【0195】

調製例72および調製例73についてはメタノールを溶媒に使用したこと、および調製例72については5% Pd/Cを使用したこと以外は、基本的に調製例68にて説明した手順に従い、以下の化合物を調製した。

30

【0196】

【表 1 1】

調製例	化合物名	MS/ES (m/z)
69	4-(4-アミノ-2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	296.0 [M+H] ⁺
70	(R)-3-(4-アミノ-2-メトキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	345.0 [M+Na] ⁺
71	N-(4-アミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド	250.0 [M+H] ⁺
72	3-(4-アミノ-2-メトキシ-フェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	239.0 [M-tBu+H] ⁺
73*	3-(4-アミノ-2-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	227.0 [M-tBu+H] ⁺
74	(R)-3-(4-アミノ-2-メトキシ-フェノキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	253.0 [M-tBu+H] ⁻
75	4-(4-アミノ-2-メトキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	267.0 [M-tBu+H] ⁺
76	(S)-3-(4-アミノ-2-メトキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	267.3 [M-tBu+H] ⁻
77	(R)-3-メトキシ-4-(3-トリイソプロピルシラニルオキシ-ピロリジン-1-イル)-フェニルアミン	365.2 [M+H] ⁺
78	(S)-3-メトキシ-4-(3-トリイソプロピルシラニルオキシ-ピロリジン-1-イル)-フェニルアミン	365.0 [M+H] ⁺

* 50% EtOAc / ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製した。

【0197】

(調製例 79)

5-(4-クロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシーエチル)-チオフエン-2-カルボン酸 [3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド

N-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド (1.32 mmol, 330 mg) をトルエン (14 mL) に溶解させ、トルエン中の 2M トリメチルアルミニウム (1.32 mmol, 661 μL) をシリンジによって加えた。5分後、2-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロチエノ [2,3-c] ピラン-7-オン (944 μmol, 250 mg) を加え、反応液を 80℃ で 17 時間加熱した。反応液を室温に冷却し、5 mL のロシエル塩の飽和水溶液でゆっくりクエンチした。混合物を 10 mL の水で希釈し、ジクロロメタン (4 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、乾固するまで濃縮した。クロマトグラフィ (0% ~ 5% MeOH / CH₂Cl₂) で精製し、321 mg (66%) の標題の化合物を得た。MS / ES m / z (³⁵Cl) 513.0 [M+]⁺。

【0198】

(調製例 80)

4-ブロモ-2-メトキシフェニルアミン

臭素 (0.83 mL, 16.2 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (130 mL) をジクロロメタン (100 mL) 中の 2-メトキシフェニルアミン (2.0 g, 16.2 mmol)

1) の溶液に 0℃で 45 分間かけて滴下した。混合物を 0℃～室温で一晩攪拌した。混合物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を 10% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィにより精製し、1.95 g (59%) の標題の化合物を得た。GC m/z (^{81}Br) 203 [M+]

【0199】

(調製例 81)

N-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-2-クロロアセトアミド

CH_2Cl_2 (48 mL) 中の 4-ブロモ-2-メトキシフェニルアミン (1.94 g、9.60 mmol) の溶液にクロロ酢酸無水物 (1.78 g、10.1 mmol) を 0℃で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、1 N NaOH、ブライン、および水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して 2.6 g (97%) の標題の化合物を得た。LC-ES/MS m/z (^{81}Br , ^{35}Cl) 280.0 [M+H]⁺。

【0200】

(調製例 82)

N-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-2-ピロリジン-1-イルアセトアミド

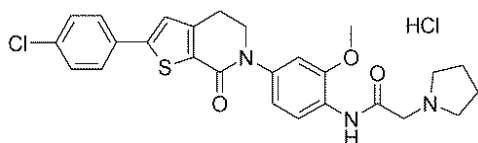
アセトニトリル (180 mL) 中の N-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-2-クロロアセトアミド (5.0 g、18 mmol) および炭酸カリウム (4.96 g、36 mmol) の混合物にピロリジン (7.5 mL、90 mmol) を加えた。混合物を 80℃で 4 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、 CH_2Cl_2 (300 mL) を用いて濾過した。濾液をブライン (400 mL) で洗浄し、水層を CH_2Cl_2 (300 mL) で 2 回逆抽出した。合わせた有機層を水 (250 mL) で洗浄した。有機部分を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた固体を真空乾燥機で一晩乾燥し、5.6 g (99%) の標題の化合物を得た。LC-ES/MS m/z (^{81}Br) 314.0 [M+]

【0201】

(実施例 25)

N-{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシフェニル}-2-ピロリジン-1-イルアセトアミド塩酸塩

【化 20】



5-(4-クロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシーエチル)-チオフェン-2-カルボン酸 [3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イルアセチルアミノ)-フェニル]-アミド (623 μmol、320 mg) およびトリ-n-ブチルホスフィン (934 μmol、233 μL) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解させ、シリンジを用いてジイソプロピルアゾジカルボキシレート (934 μmol、185 μL) を滴下した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を 15 mL の Et₂O で希釈し、得られた固体を濾過し、真空下 60℃で乾燥し、195 mg (63%) の N-{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシフェニル}-2-ピロリジン-1-イルアセトアミドを得た。エタノール中の 1 N HCl を用いてこの遊離塩基の塩酸塩を調製した。この塩溶液をエーテルで希釈し、生成物を濾別した。真空中で乾燥し、標題の化合物を得た。MS/ES m/z (^{35}Cl) 496.2 [M+H]⁺。

【0202】

実施例 25、代替の手順：

2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン (2.0 g、7.58 mmol)、N-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド (2.85 g、9.10 mmol)、 Cs_2CO_3 (4.94 g、15.2 mmol)、1,4-ジオキサン (76 mL)、および CuI (0.578 g、3.03 mmol) を混合した。混合物に窒素を10分間吹き込んだ。sym-ジメチルエチレンジアミン (0.53 g、6.01 mmol) を加え、混合物を100℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、 CH_2Cl_2 で希釈し、5% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ の溶液で2回洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を H_2O および Et_2O を用いて濾過した。この固体を CH_2Cl_2 に溶解させることにより塩酸塩を調製した。1当量の1M $\text{HCl}/\text{エーテル}$ を加え、溶液を15分間攪拌し、濃縮して2.92 g (72%) の標題の化合物を得た。LC-ES/MS m/z (^{35}Cl) 496.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

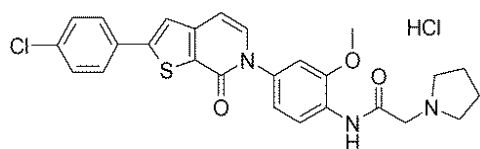
10

【0203】

(実施例 26)

N-{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシフェニル}-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド、塩酸塩

【化21】



20

2-(4-クロロフェニル)-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン (1.8 g、6.88 mmol)、N-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド (2.58 g、8.25 mmol)、 Cs_2CO_3 (4.48 g、13.8 mmol)、1,4-ジオキサン (69 mL)、および CuI (0.520 g、2.75 mmol) を混合した。混合物に窒素を10分間吹き込んだ。sym-ジメチルエチレンジアミン (0.49 g、5.50 mmol) を加え、この混合物を100℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、 CH_2Cl_2 で希釈し、5% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (2×) の溶液で2回洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を H_2O および Et_2O を用いて濾過した。粗生成物をヘキサン中の20~50%アセトンの勾配を使用するクロマトグラフィによって精製した。固体を CH_2Cl_2 に溶解させることにより塩酸塩を調製した。1当量の1M $\text{HCl}/\text{エーテル}$ を加え、溶液を15分間攪拌して濃縮し、1.95 g (53%) の標題の化合物を得た。LC-ES/MS m/z (^{35}Cl) 494.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0204】

(調製例 83)

2-(4-クロロフェニル)-4-メチルチオフェン

40

1-クロロ-4-ヨードベンゼンおよび4-メチルチオフェン-2-ボロン酸を使用して、基本的に調製例 21 にて説明した手順に従って標題の化合物を調製し、4.34 g (95%) の生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.28 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 6.87 (pent, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)。

【0205】

(調製例 84)

5-(4-クロロフェニル)-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸

2-(4-クロロフェニル)-4-メチルチオフェン (0.53 g、1.85 mmol)

50

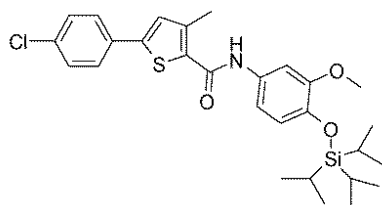
o 1) を THF (25 mL) に溶解させ、 -78°C に冷却した。t-BuLi (1.7 M、2.3 mL、3.88 mmol) を滴下した。溶液を -78°C で20分間攪拌した。この溶液を、粉状にしたドライアイス (10 g) を含むフラスコにカニユーレで移した。反応液を攪拌し、室温まで加温した。反応液を飽和 NH_4Cl (10 mL) でクエンチし、水 (40 mL) で希釈し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン (2×20 mL) で洗浄することにより粗生成物を精製し、0.35 g (74%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 251.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

【0206】

(調製例 85)

5-(4-クロロフェニル)-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (3-メトキシ-4-トリイソプロピルシリルオキシフェニル)-アミド

【化 22】



5-(4-クロロフェニル)-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (2.13 g、8.44 mmol) を CH_2Cl_2 (15 mL) に懸濁させ、オキサリルクロリド (1.5 mL、16.87 mmol) で処理し、DMF (2 滴) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、真空中でエバポレーションした。得られた固体材料を CH_2Cl_2 (30 mL) に溶解させ、 0°C に冷却した。 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の3-メトキシ-4-トリイソプロピルシリルオキシフェニルアミン (2.62 g、8.86 mmol) および Et_3N (1.8 mL、12.66 mmol) を 0°C で滴下した。反応液を 0°C で10分間、そして室温で30分間攪拌した。反応液を CH_2Cl_2 (100 mL) で希釈し、0.1 M HCl (2×30 mL)、1.0 M NaOH (2×30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。20% EtOAc/ヘキサンで溶出するクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、3.53 g (79%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (^{37}Cl) 531.2 $[\text{M}+]$ 。

【0207】

5-(4-クロロフェニル)-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸および適切なフェニルアミンを使用して、基本的に調製例 85 にて説明した手順に従い、下記の表中の化合物を調製した。

【0208】

10

20

30

【表 1 2】

調製例	化合物名	MS/ES (m/z)
86*	5-(4-クロロ-フェニル)-3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸 [3-メトキシ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミド	(³⁵ Cl) 456.3 (M+H) ⁺
87*	(S)-3-(4-{[5-(4-クロロ-フェニル)-3-メチル-チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシ-フェノキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	(³⁷ Cl) 487.0 (M -tBu+H) ⁺
88	(R)-3-(4-{[5-(4-クロロ-フェニル)-3-メチル-チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	(³⁵ Cl) 555.0 [M- H] ⁻
89	4-(4-{[5-(4-クロロ-フェニル)-3-メチル-チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	(³⁵ Cl) 530.0 [M+H] ⁺
90	4-(4-{[5-(4-クロロ-フェニル)-3-メチル-チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	LC- MS/ES m/z (³⁵ Cl) 555.3 [M-
91	(S)-3-(4-{[5-(4-クロロ-フェニル)-3-メチル-チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	LC- MS/ES m/z (³⁵ Cl) 555.0 [M-
92	(R)-3-(4-{[5-(4-クロロ-フェニル)-3-メチル-チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシ-フェノキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	LC- MS/ES m/z (³⁵ Cl) 541.0 [M-
93	5-(4-クロロ-フェニル)-3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸 [3-メトキシ-4-((R)-3-トリイソプロピルシラニルオキシ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-アミド	(³⁵ Cl) 599.3 [M+H] ⁺
94	5-(4-クロロ-フェニル)-3-メチル-チオフェン-2-カルボン酸 [3-メトキシ-4-((S)-3-トリイソプロピルシラニルオキシ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-アミド	(³⁵ Cl) 599.3 [M+H] ⁺

* カップリング反応液を室温で16時間攪拌した。10%硫酸水素ナトリウムでワークアップした。(2N NH₃を含むMeOH)/CHCl₃の0~5%の勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製した。

【0209】

(調製例95)

3-(4-{[5-(4-クロロ-フェニル)-3-(2-ヒドロキシーエチル)-チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシ-フェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

3-(4-アミノ-2-メトキシ-フェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (2.27mmol、667mg) をトルエン (35mL) に溶解させ、トルエン中の2M トリメチルアルミニウム (2.27mmol、1.13mL) を加えた。この溶液に、2-(4-クロロ-フェニル)-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピラン-7-オン (1.51mmol、400mg) を加え、反応液を80℃で5時間加熱した。反応液を室温に冷却し、10mLの飽和ロシエル塩でゆっくりクエン

10

20

30

40

50

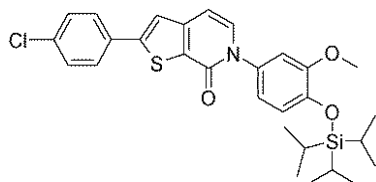
チした。混合物を10分間攪拌し、40mLの水で希釈した。有機部分を分離し、水性部分をEtOAc(2×25mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、乾固するまで濃縮した。クロマトグラフィ(ヘキサン～70%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、840mg(99%)の標題の化合物を得た。MS/E S m/z (³⁵Cl) 557.0 [M-H]⁻。

【0210】

(調製例96)

2-(4-クロロフェニル)-6-(3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシフェニル)-3a,7a-ジヒドロ-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン

【化23】



5-(4-クロロフェニル)-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシフェニル)-アミド (3.53g、6.66mmol)をTHF(70mL)溶解させた。この溶液を-78℃に冷却した。内部温度を-70℃より低く維持しながらt-BuLi(1.7M、8.6mL、14.65mmol)を滴下した。得られた青色溶液を-78℃で15分間攪拌した。DMF(5mL)を滴下し、反応液を-78℃で10分間攪拌し、0℃に徐々に加温し、0℃で30分間攪拌した。0℃で1.0M HCl(20mL)を用いてクエンチし、5分間次いで室温で15分間攪拌した。水(50mL)およびEtOAc(100mL)で希釈した。有機層を分離し、0.1M HCl(2×50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を20%EtOAc/ヘキサンで溶出するクロマトグラフィにより精製し、2.86g(80%)の標題の化合物を得た。LC-MS/E S m/z (³⁵Cl) 540.0 [M+H]⁺。

【0211】

適切なアミド前駆体を使用して、基本的に調製例96にて説明した手順に従い、下記の表中の実施例を調製した。塩酸塩を生成するために、遊離アミンをCH₂Cl₂に溶解させ、EtOH中の1M HCl(1当量)を加え、攪拌し、ジエチルエーテルで沈殿させ、濾過した。

【0212】

【表13】

実施例	化合物名	MS (m/z)
27	2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	(³⁵ Cl) 466.3 (M+H) ⁺
28	(S)-2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	(³⁵ Cl) 453.0 (M+H) ⁺

【0213】

(実施例29)

2-(4-クロロフェニル)-6-[4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メトキシフェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン塩酸塩

10

20

30

40

50

5-(4-クロロフェニル)-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸 [3-メトキシ-4-((R)-3-トリイソプロピルシラニルオキシピロリジン-1-イル)-フェニル]-アミド (0.573 g, 0.958 mmol) を THF (10 mL) に溶解させた。アルゴン下で混合物を -78℃ に冷却した。t-BuLi (1.2 mL, 2.11 mmol) を滴下し、-78℃ で 20 分間攪拌した。DMF (1.5 mL) を加え、-78℃ で 10 分間攪拌し、徐々に 0℃ に加温した。混合物を飽和 NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (2×30 mL) で洗浄した。溶液を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物をトルエン (40 mL) に懸濁させ、p-トルエンスルホン酸-H₂O (0.45 g, 2.37 mmol) で処理した。ディーンスタークトラップを使用して混合物を還流させた。混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (2×50 mL) で洗浄した。溶液を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。100% EtOAc で溶出するクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、0.144 g (33%) の 2-(4-クロロフェニル)-6-[4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メトキシフェニル]-6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オンを得た。

【0214】

遊離塩基をジクロロメタンおよび MeOH に溶解させることにより塩酸塩を調製した。混合物を EtOH 中の 1.0 M HCl で処理した。Et₂O を加え、濾過し、Et₂O で洗浄した。真空オーブン中で室温で 2 日間乾燥し、0.123 g (79%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 453.0 [M+H]⁺。

【0215】

(調製例 97)

2-(4-クロロフェニル)-6-[4-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メトキシフェニル]-6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン
5-(4-クロロフェニル)-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸 [3-メトキシ-4-((S)-3-トリイソプロピルシラニルオキシピロリジン-1-イル)-フェニル]-アミドを使用して、塩酸塩 (0.338 g, 26%) を調製しなかったこと以外は基本的に実施例 28 にて説明した手順に従い、標題の化合物を調製した。LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 452.8 [M+H]⁺。

【0216】

(調製例 98)

3-{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イル]-2-メトキシフェノキシ}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

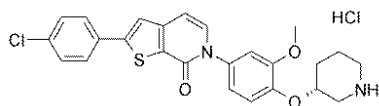
3-(4-{[5-(4-クロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシアチル)-チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシフェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (840 mg, 1.50 mmol) およびトリ-n-ブチルホスフィン (2.25 mmol, 562 μL) をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解させ、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (2.25 mmol, 447 μL) をゆっくり滴下した。混合物を一晩攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を Et₂O で粉砕してリンスし、濾過し、真空中で乾燥し、550 mg (62%) の標題の化合物を白色固体として得た。LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 441.0 [M-tBuCO₂+H]⁺。

【0217】

(実施例 30)

2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-((R)-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン、塩酸塩

【化 2 4】



(R) - 3 - (4 - { [5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチルーチオフェン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 2 - メトキシフェノキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.63 g, 4.72 mmol) をアルゴン下でテトラヒドロフラン (35 mL) に溶解させ、 -78°C に冷却した。温度を -70°C より低く維持しながら、1.7 M tert - ブチルリチウムのペンタン溶液 (6.1 mL, 10.38 mmol) を加えた。溶液を -78°C で20分間攪拌した。N, N - ジメチルホルムアミド (2.68 mL, 34.46 mmol) を温度を -70°C より低く維持した溶液に加えた。5分間後に冷却浴を取り除き、反応液を30分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) でクエンチした。混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を30 mL の酢酸エチルに溶解させ、p - トルエンスルホン酸 (1.41 g, 7.08 mmol) を加えた。混合物を還流温度で一晩加熱し、冷却し、水 (30 mL) で希釈した。1 N NaOH を用いて混合物を塩基性にし、酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。クロマトグラフィ (ジクロロメタン ~ 7 % 2 M アンモニアを含むメタノール / ジクロロメタン) により精製し、0.77 g (35 %) の2 - (4 - クロロフェニル) - 6 - [3 - メトキシ - 4 - ((R) - ピペリジン - 3 - イルオキシ) - フェニル] - 6H - チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - オンを得た。

【0218】

遊離塩基 (305 mg, 0.65 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶解させ、エタノール中の1 N 塩化水素 (0.65 mL, 0.65 mmol) を加えた。ジエチルエーテル (10 mL) を得られた懸濁液に加えた。得られた固体を濾過し、乾燥して269 mg (82 %) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 467.3 [M+H]⁺。

【0219】

適切なアミドを使用して、基本的に実施例30にて説明した手順に従い、表中の化合物を調製した。

【0220】

【表 1 4】

実施例	化合物名	MS (m/z)
31	2-(4-クロロ-フェニル)-6-(3-フルオロ-4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-6H-チエノ [2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	(^{35}Cl) 440.0 [M+H] ⁺
32	2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-((S)-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ [2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 467.0 [M+H] ⁺
33	2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-((R)-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ [2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 453.0 [M+H] ⁺
34	2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ [2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 467.0 [M+H] ⁺

【0221】

(実施例 35)

6-[4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-3-メトキシフェニル]-2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン塩酸塩

3-{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシフェノキシ}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (924 μmol , 500 mg) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を加え、反応液を室温で 2 時間攪拌した。この反応液を真空中で濃縮し、残渣を 1 N NaOH (10 mL) と CH_2Cl_2 (15 mL) との間に分配させた。有機部分を分離させ、水性部分を CH_2Cl_2 (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、乾固するまで濃縮して 320 mg の 6-[4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-3-メトキシフェニル]-2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オンを白色固体として得た。

【0222】

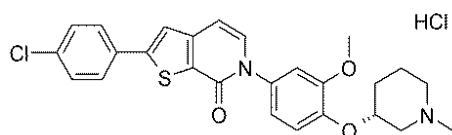
残渣を CH_2Cl_2 に溶解させ、エタノール中の HCl を加えることにより塩酸塩を調製した。エーテルをこの混合物に加え、濾過し、固体を乾燥して標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 441.0 [M+H]⁺。

【0223】

(実施例 36)

2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-((R)-1-メチルピペリジン-3-イルオキシ)フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン塩酸塩

【化25】



メタノール (34 mL) 中の 2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-((R)-ピペリジン-3-イルオキシ)フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン (446 mg, 0.96 mmol)、ホルムアルデヒド (0.38 mL, 37% 水溶液)、および酢酸 (0.22 mL, 3.84 mmol) の溶液を室温で 5 分間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (150 mg, 2.4 mmol) をこの溶液に加え、反応液を 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタン (20 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム (20 mL) との間に分配させた。有機部分を分離させ、水性部分をジクロロメタン (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。クロマトグラフィ (ジクロロメタン~5% 2 M アンモニアを含むメタノール/ジクロロメタン) により精製し、158 mg (34%) の 2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-((R)-1-メチルピペリジン-3-イルオキシ)フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オンを得た。

【0224】

残渣を CH_2Cl_2 に溶解させ、エタノール中の HCl を加えることにより塩酸塩を調製した。エーテルをこの混合物に加え、濾過し、固体を乾燥して標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 481.0 [M+H]⁺。

【0225】

適切なアミンを使用して、基本的に実施例 36 にて説明した手順に従い下記の表中の化合物を調製した。

【0226】

10

20

30

40

50

【表 15】

実施例	化合物名	MS/ES (m/z)
37	2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-((S)-1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	(³⁵ Cl) 481.2 [M+H] ⁺
38	2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(1-メチル-アゼチジン-3-イルオキシ)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	(³⁵ Cl) 455.0 [M+H] ⁺

10

【0227】

(調製例99)

3-ブロモ-5-(4-クロロ-フェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル

CuBr₂ (1.0 g、4.44 mmol) および亜硝酸tert-ブチル (0.66 mL、5.55 mmol) をCH₃CN (15 mL) に懸濁させ、室温で30分間撹拌した。3-アミノ-5-(4-クロロ-フェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル (1.0 g、3.7 mmol) を加え、反応液を70℃に4時間加温した。反応混合物を室温に冷却し、20% HCl (200 mL) に注ぎ込み、CH₂Cl₂ (200 mL) で抽出した。有機層を20% HCl で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。10% EtOAc/ヘキサンで溶出するクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、0.65 g (53%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (⁷⁹Br) 332.0 [M+H]⁺。

20

【0228】

(調製例100)

5-(4-クロロ-フェニル)-3-トリメチルシラニルエチン-チオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル

マイクロ波反応器中で、3-ブロモ-5-(4-クロロ-フェニル)-チオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル (0.66 g、2.0 mmol) を、(トリメチルシリル)アセチレン (216 mg、2.2 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140 mg、0.20 mmol)、CuI (38.2 mg、0.20 mmol)、PPh₃ (210 mg、0.80 mmol) およびジイソプロピルアミン (3.3 mL、30 mmol) とDMF (1.0 mL) 中、120℃で30分間反応させた。混合物をEt₂O (15 mL) で処理し、濾過し、0.1 M HCl (15 mL) に注ぎ込み、Et₂O (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃ (20 mL) および水 (20 mL) で洗浄した。粗生成物を30% CH₂Cl₂/ヘキサンで溶出するクロマトグラフィにより精製し、400 mg (57%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 349.0 [M+H]⁺。

30

【0229】

(調製例101)

3-{4-[2-(4-クロロ-フェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-フルオロ-フェノキシ}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

トルエン (20 mL) 中の5-(4-クロロ-フェニル)-3-トリメチルシラニルエチン-チオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル (0.851 g、2.44 mmol) および3-(4-アミノ-2-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.688 g、2.44 mmol) の懸濁液に2.0 M

40

Al(CH₃)₃ (1.28 mL、2.56 mmol) を加えた。反応液を60℃で4時間撹拌した。混合物を0℃に冷却し、2.0 M NaOH (5 mL) および水 (20 mL

50

L) でクエンチし、 CHCl_3 (3×50 mL) で抽出した。 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を THF (50 mL) に溶解させ、1.0 M TBAF (2.93 mL、2.93 mmol) で処理し、室温で一晩撹拌した。EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (3×40 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を 5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ で溶出するクロマトグラフィにより精製し、1.03 g (80%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 526.9 [M+H]⁺。

【0230】

(実施例 39)

2-(4-クロロフェニル)-6-[3-フルオロ-4-(1-メチルアゼチジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン塩酸塩 3-{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-フルオロフェノキシ}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.491 g、0.932 mmol) を CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解させ、TFA (3 mL) で処理し、室温で 2 時間撹拌した。過剰の試薬および溶媒を真空中で除去した。粗生成物を CH_3OH (15 mL) に溶解させ、ホルムアルデヒド (0.28 mL、3.71 mmol、37% 水溶液)、HOAc (0.21 mL、3.71 mmol) および NaBH_3CN (0.233 g、3.71 mmol) で処理した。混合物を室温で 30 分間撹拌し、4 時間還流させた。混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (10 mL) でクエンチした。水 (10 mL) および飽和 NaHCO_3 (30 mL) で希釈した。EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。1% Et_3N 、10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ で溶出するクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、2-(4-クロロフェニル)-6-[3-フルオロ-4-(1-メチルアゼチジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン (0.3012 g、0.683 mmol、74%) を得た。遊離塩基 (0.152 g、344.7 μmol) を CH_2Cl_2 (5 mL) および CH_3OH (0.5 mL) に溶解させた。混合物を EtOH 中の 1.0 M HCl (344.7 μmol ; 344.7 μL) で処理した。Et₂O (50 mL) を加え、濾過し、Et₂O (2×20 mL) で洗浄した。真空オーブンの中で室温で 2 日間乾燥し、0.14 g (83%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 441.0 [M+H]⁺。

【0231】

(調製例 102)

3-(4-{[5-(4-クロロフェニル)-3-トリメチルシラニルエチニル-チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシフェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-(4-アミノ-2-メトキシフェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (320 mg、1.09 mmol) をトルエン (11 mL) に溶解させ、2 M トリメチルアルミニウム (0.65 mL、1.30 mmol、トルエン溶液) を加えた。溶液を室温で 1 時間撹拌し、5-(4-クロロフェニル)-3-トリメチルシラニルエチニル-チオフェン-2-カルボン酸 メチルエステル (380 mg、1.09 mmol) を加えた。溶液を 50℃で一晩撹拌し、飽和ロシエル塩溶液で注意深くクエンチした。混合物を 1 時間撹拌し、 CH_2Cl_2 (3×30 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を、 CH_2Cl_2 中の 8% MeOH (2 N NH_3) を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィにより精製し、425 mg (64%) の標題の化合物を白色固体として得た。LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 555.0 [M-tert-ブチル+H]⁺。

【0232】

(調製例 103)

3-{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3-c]

ピリジン-6-イル]-2-メトキシフェノキシ}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-(4-{[5-(4-クロロフェニル)-3-トリメチルシラニルエチニル-チオフェン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシフェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (420 mg、0.69 mmol) を THF (11 mL) に溶解させ、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.50 mL、1.50 mmol、THF 溶液) を加えた。この溶液を室温で一晩攪拌した。溶液を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (3×50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機溶液を乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。30~70% EtOAc/ヘキサンの線形勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、280 mg (75%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 483.0 [M-tert-ブチル+H]⁺。

10

【0233】

(調製例104)

6-[4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-3-メトキシフェニル]-2-(4-クロロフェニル)-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン トリフルオロアセテート

3-{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシフェノキシ}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (280 mg、0.52 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 mL) に溶解させ、この溶液を室温で1時間攪拌した。溶液を真空中で濃縮し、8% MeOH (2N NH₃) を含む CH₂Cl₂ を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、213 mg (93%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 439.0 [M+H]⁺。

20

【0234】

(実施例40)

2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(1-メチルアゼチジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン塩酸塩

6-[4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-3-メトキシフェニル]-2-(4-クロロフェニル)-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オントリフルオロ酢酸塩 (210 mg、0.48 mmol) をメタノール (10 mL) および酢酸 (0.3 mL) と混合した。ホルムアルデヒド (0.20 mL、2.66 mmol、37% 水溶液) の溶液を加え、混合物を15分間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (110 mg、1.75 mmol) を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、粗生成物を飽和 NaHCO₃ (25 mL) と CH₂Cl₂ (25 mL) との間で分配させた。有機溶液を除去し、水層をさらなる CH₂Cl₂ (2×25 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、真空中で濃縮した。5% MeOH (2N NH₃) を含む CH₂Cl₂ を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、133 mg (61%) の 2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(1-メチルアゼチジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オンを白色固体として得た。

30

40

遊離塩基 (128 mg、0.28 mmol) をメタノール (3 mL) と混合し、4 M HCl (0.1 mL、0.4 mmol、1,4-ジオキサン溶液) および CH₂Cl₂ (3 mL) を加えた。この溶液を室温で30分間攪拌し、ジエチルエーテル (15 mL) で希釈した。混合物を室温で30分間攪拌し、白色固体を濾過により集め、真空下で乾燥して123 mg (89%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 453.0 [M+H]⁺。

【0235】

(調製例105)

2-(4-クロロフェニル)-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-3

50

a, 7a-ジヒドロ-6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン

2-(4-クロロフェニル)-6-(3-メトキシ-4-トリイソプロピルシラニルオキシフェニル)-3a, 7a-ジヒドロ-6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン (2.86 g, 5.29 mmol) を THF (55 mL) に溶解させ、0℃に冷却し、1.0M TBAF (5.8 mL, 5.8 mmol) で処理した。反応液を 0℃で 10 分間、そして室温で 2 時間攪拌した。反応液を EtOAc (150 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl (100 mL)、水 (100 mL)、およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機部分を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物を還流ヘキサン (2×40 mL) で洗浄し、真空中で乾燥して 1.95 g (96%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 384.0 [M-H]⁻。

10

【0236】

(実施例 41)

2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン、塩酸塩

2-(4-クロロフェニル)-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-3a, 7a-ジヒドロ-6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン (0.233 g, 0.61 mmol) をアセトニトリル (12 mL) に懸濁させた。Cs₂CO₃ (0.40 g, 1.22 mmol) を加え、1 時間還流させた。アセトニトリル (5 mL) 中の 1-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩 (114 mg, 0.67 mmol) の溶液を 5 分間かけて滴下した。反応液を 2.5 時間還流させた。室温まで冷却し、EtOAc (50 mL) で希釈した。水 (2×30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。2% NH₃·H₂O、50% CH₃OH/EtOAc で溶出するクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、0.164 g を得た。この生成物を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶解させ、EtOH 中の 1.0M HCl (340 μL) で処理した。室温で 5 分間攪拌し、濃縮し、0.172 g (59%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (³⁷Cl) 482.0 [M+]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.82-1.96 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 2H), 3.08-3.23 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.04 (t, J=4.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.84-7.89 (m, 3H), 10.69 (bs, 1H)。

20

30

【0237】

(実施例 42)

2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメトキシ)-フェニル]-6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン、塩酸塩

2-(4-クロロフェニル)-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-3a, 7a-ジヒドロ-6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン (0.271 g, 0.71 mmol) を NMP (10 mL) に溶解させ、K₂CO₃ (0.39 g, 2.83 mmol)、および 5-クロロメチル-1-メチル-1H-イミダゾール塩酸塩 (123 mg, 0.74 mmol) で処理した。混合物を 80℃で一晩攪拌した。反応液を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (3×25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。1% NH₃·H₂O、30% CH₃OH/EtOAc で溶出するクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、0.105 g を得た。この生成物を CHCl₃ (5 mL) および CH₃OH (2 mL) に溶解させた。EtOH 中の 1.0M HCl (213 μL) を加え、攪拌した。濃縮し、真空中で乾燥して 0.104 g (28%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (³⁷Cl) 479.0 [M+]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.79 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.83 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.84-7.89 (m, 3H), 10.69 (bs, 1H)。

40

50

3, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.5 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.88 (s, 3H), 9.07 (bs, 1H)。

【0238】

(調製例106)

メタンスルホン酸 (R)-1-{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシフェニル}-ピロリジン-3-イルエステル

2-(4-クロロフェニル)-6-[4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メトキシフェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン (2.407 g, 5.34 mmol) を CH_2Cl_2 (50 mL) に溶解させ、 MsCl (0.46 mL, 5.87 mmol) および Et_3N (1.0 mL, 7.32 mmol) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈し、水 (30 mL) で洗浄した。この溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し濃縮した。10% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出するクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、1.05 g (37%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 531.8 [M+H]⁺。

【0239】

(調製例107)

メタンスルホン酸 (S)-1-{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシフェニル}-ピロリジン-3-イルエステル

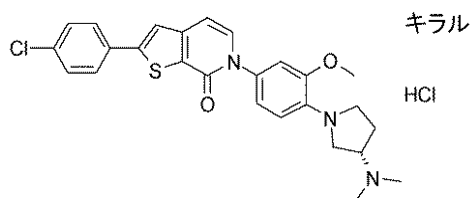
基本的に調製例105にて説明した手順に従って標題の化合物を調製し、0.397 g (100%) を得た。LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 531.8 [M+H]⁺。

【0240】

(実施例43)

2-(4-クロロフェニル)-6-[4-((S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-3-メトキシフェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン塩酸塩

【化26】



メタンスルホン酸 (R)-1-{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシフェニル}-ピロリジン-3-イルエステル (0.504 g, 0.952 mmol) を THF (10 mL) 中の 2M ジメチルアミンに溶解させた。封管した耐圧反応チューブ中で、この混合物を 75℃で一晩攪拌した。混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 (2×20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。この溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。2% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/50\% \text{CH}_3\text{OH}/\text{EtOAc}$ で溶出するクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、0.293 g (64%) の 2-(4-クロロフェニル)-6-[4-((S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-3-メトキシフェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オンを得た。

【0241】

遊離塩基をジクロロメタンおよび MeOH に溶解させることにより塩酸塩を調製した。

この混合物をEtOH中の1.0M HClで処理し、Et₂Oを加え、濾過し、Et₂Oで洗浄した。真空オーブン中で室温で2日間乾燥し、0.249g(79%)の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 480.2 [M+H]⁺。

【0242】

対応するメシレート、およびメチルアミンまたはジメチルアミンのいずれかを使用して、基本的の実施例43にて説明した手順に従い下記の表中の化合物を調製した。

【0243】

【表16】

実施例	化合物名	LC-MS/ES (m/z)
44	2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-((S)-3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	(³⁵ Cl) 466.2 [M+H] ⁺
45	2-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-((R)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	(³⁵ Cl) 480.2 [M+H] ⁺

【0244】

(調製例108)

(R)-5-ベンジルオキシメチル-4-メチル-モルホリン-3-オン

CH₂Cl₂(75mL)中の(S)-2-アミノ-3-ベンジルオキシプロパン-1-オール塩酸塩(5g、23.0mmol)の室温のスラリーにトリエチルアミン(7.0mL、50.6mmol)を加えた。すべての固体が溶解するまで攪拌し、0℃に冷却した。クロロアセチルクロリド(2.0mL、25.3mmol)を加えた。1時間攪拌し、TEA(960μL、6.9mmol)およびクロロアセチルクロリド(549μL、6.9mmol)をさらに加えてすべての出発アミンを消費させ、2時間攪拌を続けた。1N HCl(200mL)を含む分液ロートに注ぎ込み、CH₂Cl₂(2×250mL)で抽出した。合わせた有機抽出液をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗N-(S)-1-ベンジルオキシメチル-2-ヒドロキシエチル)-2-クロロアセトアミドを得た。この中間体をTHF(75mL)に溶解させ、0℃に冷却し、NaH(1.1g、27.6mmol)で処理した。0℃で6時間攪拌してNHモルホリンを生成させた。さらにNaH 1.1g(27.6mmol)を加え、次いでMeI(3.6mL、57.5mmol)を加えた。0℃で30分間攪拌し、0.1M HCl(200mL)を含む分液ロートに注ぎ込んだ。EtOAc(2×250mL)で抽出した。合わせた有機抽出液をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して粗メチル化生成物を得た。0~100% EtOAc/ヘキサンの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、1.3g(24%、3ステップ)の標題の化合物を得た。MS/ES m/z 236.1 [M+H]⁺。

【0245】

(調製例109)

(R)-5-ヒドロキシメチル-4-メチル-モルホリン-3-オン

MeOH(50mL)中の10% Pd/C(137mg)を含むスラリーを調製した。(R)-5-ベンジルオキシメチル-4-メチル-モルホリン-3-オン(1.3g、5.5mmol)のMeOH(100mL)溶液を添加した。水素ガス(50psi(約345KPa))で加圧し、2時間攪拌した。セライト(登録商標)を通して反応液を濾過し、MeOHで溶出させた。濾液を濃縮して767mg(96%)の標題の化合物を得た。MS/ES m/z 146.1 [M+H]⁺。

【0246】

10

20

30

40

50

(調製例 110)

トルエン-4-スルホン酸 (S)-4-メチル-5-オキソ-モルホリン-3-イルメチルエステル

(R)-5-ヒドロキシメチル-4-メチル-モルホリン-3-オン (767 mg、5.29 mmol) をピリジン (18 mL) に溶解させた。反応液を 0 °C に冷却し、1.3 g (6.9 mmol) の p-トルエンスルホニルクロリド (1.3 g、6.9 mmol) を加え、90 分間攪拌した。1 N HCl (50 mL) に注ぎ込み、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得た。0 ~ 100 % EtOAc / ヘキサンの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィにより精製して 684 mg (43 %) の標題の化合物を得た。MS / ES m/z 300.0 [M+H]⁺。

【0247】

(実施例 46)

2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-((S)-4-メチル-5-オキソ-モルホリン-3-イルメトキシ)-フェニル]-6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン

10 mL CH₃CN (10 mL) 中の 2-(4-クロロフェニル)-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン (調製例 47) (200 mg、0.522 mmol) のスラリーに Cs₂CO₃ (339 mg、1.04 mmol) を加えた。1 時間攪拌し、トルエン-4-スルホン酸 (S)-4-メチル-5-オキソ-モルホリン-3-イルメチルエステル (172 mg、0.57 mmol) を加えた。加温して一晩還流させた。室温に冷却し、1 M NaOH (100 mL) に注ぎ込み、CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液をブライン (100 mL) で洗浄した。0 ~ 5 ~ 20 % (MeOH 中の 2 N NH₃) / CHCl₃ を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、41 mg の生成物 (純度 86 %) を得た。CH₂Cl₂ / ヘキサンから再結晶して 28 mg の所望の生成物を良好な純度で得た。MS / ES m/z (³⁵Cl) 511.0 [M+H]⁺。

【0248】

(調製例 111)

1, 4-ジブロモ-2-メトキシベンゼン

THF (492 mL) および MeOH (40 mL、984.7 mmol) 中の 1, 4-ジブロモ-2-フルオロベンゼン (25.0 g、98.5 mmol) の溶液にカリウム tert-ブトキシド (118.2 mL、118.2 mmol、1 M ヘキサン溶液) を室温で滴下した。混合物を 70 °C で一晩加熱した。混合物を水 (50 mL) でクエンチし、Et₂O (400 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl (300 mL) で 1 回洗浄し、水層を Et₂O (200 mL) で逆抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。5 ~ 10 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、22.0 g (84 %) の標題の化合物を得た。GC m/z (⁷⁹Br ⁸¹Br) 266 [M]⁺。

【0249】

(調製例 112)

(±)-3-(メトキシメチルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

ジクロロメタン (77 mL) 中のピロリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (5.0 g、23.2 mmol) の溶液に室温で 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (4.14 g、25.6 mmol) を少しずつ加えた。混合物を 15 分間攪拌した。N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.7 g、27.9 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をジクロロメタン (200 mL) で希釈し、水 (2 × 300 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。50 ~ 100 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出するフラッ

シクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、5.36 g (89%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z 203.0 [M-tertBu+H]⁺。

【0250】

(調製例113)

3-(メトキシメチルカルバモイル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

アゼチジン-1, 3-ジカルボン酸 モノ-tert-ブチルエステルを使用して、基本的に調製例111にて説明した手順に従い標題の化合物を調製した。GC-MS/ES m/z 244 [M⁺]。

【0251】

(調製例114)

(±)-3-(4-ブロモベンゾイル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

ジエチルエーテル (140 mL) 中の1, 4-ジブロモフェニル (3.7 g、15.4 mmol) の溶液に、窒素下、-78℃でn-BuLi (9.6 mL、15.4 mmol、1.6 Mヘキサン溶液) を滴下した。混合物を-78℃で1時間攪拌した。ジエチルエーテル (10 mL) 中の3-(メトキシメチルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.97 g、15.4 mmol) の溶液を滴下した。反応混合物を-78℃で1時間攪拌した。混合物を-10℃に加温し、飽和NH₄Cl溶液 (1 mL) でクエンチした。混合物を室温に加温し、有機層を分離し、濃縮した。15~25% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、3.79 g (70%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (⁷⁹Br) 298 [M-tertBu+H]⁺。

【0252】

対応するジブロミドおよび3-(メトキシメチルカルバモイル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルまたは3-(メトキシメチルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを使用して、基本的に調製例114にて説明した手順に従い、下記の表中の中間体を調製した。

【0253】

【表17】

調製例	化合物名	LC-MS/ES (m/z)
115	3-(4-ブロモベンゾイル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	(⁸¹ Br) 286 [M-tertBu+H] ⁺
116	3-(4-ブロモ-2-メトキシベンゾイル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	(⁷⁹ Br) 314.0 [M-tertBu+H] ⁺
117	(±)-3-(4-ブロモ-2-メトキシベンゾイル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	(⁸¹ Br) 330 [M-tertBu+H] ⁺

【0254】

(調製例118)

(±)-(4-ブロモフェニル)-ピロリジン-3-イルメタノン

ジオキサン中の4 M HCl (21.4 mL) 中の3-(4-ブロモベンゾイル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.79 g、10.7 mmol) の溶液を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、混合物をCH₂Cl₂で希釈し、5 N NaOH (15 mL) で洗浄し、水層をCH₂Cl₂で逆抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。5~10%のM

$\text{eOH} (2\text{N } \text{NH}_3) / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出するフラッシュクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、 2.24 g (82%) の標題の化合物を得た。LC-MS m/z (^{79}Br) 254.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0255】

(調製例119)

アゼチジン-3-イル-(4-ブロモフェニル)-メタノン

3-(4-ブロモベンゾイル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを使用して、基本的に調製例117にて説明した手順に従い標題の化合物を調製した。LC-MS/ES m/z (^{81}Br) 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0256】

(調製例120)

(±)-(4-ブロモフェニル)-(1-メチルピロリジン-3-イル)-メタノン
メタノール (44 mL) 中の (4-ブロモフェニル)-ピロリジン-3-イル-メタノン (2.24 g 、 8.81 mmol) の溶液に酢酸 (1.01 mL 、 17.6 mmol) およびホルムアルデヒド (2.15 g 、 26.4 mmol 、 37% 水溶液) を加えた。15分後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (5.60 g 、 26.4 mmol) を加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。水を加え、 2N NaOH を用いて溶液を $\text{pH}=10$ に調整した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。 $5\sim 10\%$ $\text{MeOH} (2\text{N } \text{NH}_3) / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、 1.61 g (68%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (^{79}Br) 268.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0257】

(調製例121)

(4-ブロモフェニル)-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-メタノン

アゼチジン-3-イル-(4-ブロモフェニル)-メタノンを使用して、基本的に調製例119の手順に従い標題の化合物を調製した。LC-MS/ES m/z (^{79}Br) 254.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0258】

(調製例122)

(±)-3-[(4-ブロモフェニル)-ジフルオロメチル]-1-メチルピロリジン

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の DAST (1.50 g 、 9.32 mmol) の溶液を CH_2Cl_2 (20 mL) 中の (4-ブロモフェニル)-(1-メチルピロリジン-3-イル)-メタノン (0.5 g 、 1.86 mmol) の溶液に 0°C で滴下した。この混合物を室温に加温し、 40°C で48時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、飽和 NaHCO_3 で注意深くエンチした(発熱的であり、かつガスの発生があった)。混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィにより粗生成物を精製したが、生成物がUVで見分けられなかったため、すべての画分を集めた。 $3\sim 5\%$ $\text{MeOH} (2\text{N } \text{NH}_3) / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出し、 0.081 g (15%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (^{81}Br) 292.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0259】

(調製例123)

(±)-(4-ブロモフェニル)-(1-メチルピロリジン-3-イル)-メタノール

CH_2Cl_2 中の (4-ブロモフェニル)-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-メタノン (0.64 g 、 2.38 mmol) の溶液に 0°C でテトラヒドロホウ酸ナトリウム (0.36 g 、 9.52 mmol) を少しずつ加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、水でエンチした。 1N NaOH を使用して水層を $\text{pH}=10$ に調整し、酢酸エチル

10

20

30

40

50

ル (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し濃縮した。フラッシュクロマトグラフィにより粗生成物を精製したが、生成物が UV で見分けられなかったため、すべての画分を集めた。10% MeOH (2N NH_3) / CH_2Cl_2 で溶出して 0.22 g (34%) の標題の化合物を得た。LC-MS / ES m/z (^{79}Br) 270.0 [M+H]⁺。

【0260】

(調製例 124)

(±) - 3 - [(4-ブロモフェニル) - フルオロメチル] - 1-メチルピロリジン

CH_2Cl_2 (6.5 mL) 中の (4-ブロモフェニル) - (1-メチルピロリジン-3-イル) - メタノールの溶液を 0℃ に冷却した。DAST (0.1 mL、0.78 mmol) の CH_2Cl_2 溶液をゆっくり加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を 0℃ に冷却し、飽和 NaHCO_3 で注意深くエンチした (発熱的であり、かつガスの発生があった)。水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィにより粗生成物を精製したが、生成物が UV で見分けられなかったため、すべての画分を集めた。5~10% MeOH (2N NH_3) / CH_2Cl_2 で溶出して、0.049 g (35%) の標題の化合物を得た。LC-MS / ES m/z (^{79}Br) 272.0 [M+H]⁺。

【0261】

(調製例 125)

(±) - trans - 3 - (4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ) - 4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-ブロモグアヤコール (1.19 g、5.72 mmol) および 6-オキサ-3-アザ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (Syn. Comm. V26, Is 8, p1499, 1996 に従って調製した) (530 mg、2.86 mmol) をエタノール (6 mL) に懸濁させ、炭酸セシウム (2.33 g、7.15 mmol) および 18-クラウン-6 (5 mg) を加えた。反応混合物を還流温度で 4 日間加熱した。混合物を濾過し、濾液をエバポレーションした。0~65% EtOAc を含むヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製し 760 mg (69%) の標題の化合物を黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.42 (bs, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (td, J = 12.6, 4.1, 1H), 3.40 (td, J = 12.6, 4.1, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.47 (m, 9H)。

【0262】

(調製例 126)

(±) - trans - 4 - (4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ) - ピロリジン-3-オール

3 - (4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ) - 4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (603 mg、1.55 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、この混合物を 0℃ に冷却した。トリフルオロ酢酸 (2.0 mL、26.45 mmol) を加え、混合物を室温に 1 時間加温した。揮発物を減圧下で除去し、2 連の 10 g SCX カートリッジにかけた。この生成物をメタノールで洗浄し、メタノール中の 2N アンモニアで溶出して 420 mg (93%) の標題の化合物を透明な油状物として得た。LC-MS / ES m/z (^{81}Br) 290.0 [M+H]⁺。

【0263】

(調製例 127)

(±) - trans - 4 - (4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ) - 1-メチルピ

10

20

30

40

50

ロリジン-3-オール

4-(4-ブromo-2-メトキシフェノキシ)-ピロリジン-3-オール (409 mg、1.42 mmol) をジクロロエタン (15 mL) に溶解させ、ホルムアルデヒド (0.117 mL、1.56 mmol、37%水溶液)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (451 mg、2.13 mmol)、および酢酸 (0.325 mL、5.68 mmol) を加えた。この混合物を一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムで希釈し、ジクロロメタンで3回抽出した。すべての有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液をエバポレーションした。2 Nアンモニアとともに0~6% MeOHを含むジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、410 mg (95%) の標題の化合物を透明な油状物として得た。LC-MS/ES m/z (^{81}Br) 304.0 [M+H]⁺。

10

【0264】

(調製例128)

(±)-cis-3-(4-ブromo-2-メトキシフェノキシ)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン

ジクロロメタン (7 mL) 中の4-(4-ブromo-2-メトキシフェノキシ)-1-メチル-ピロリジン-3-オール (0.329 g、1.09 mmol) の溶液に三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (0.173 mL、1.31 mmol) を-78℃で加えた。この混合物を室温に加熱し一晩攪拌した。混合物をエバポレーションし、得られた残渣を0~70%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、130 mg (39%) の標題の化合物を淡褐色油状物として得た。LC-MS/ES m/z (^{81}Br) 306.0 [M+H]⁺。

20

【0265】

(調製例129)

1-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)-ピペラジン

1-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン (5.0 g、26.0 mmol) をジクロロメタン (450 mL) に溶解させ、0℃に冷却した。臭素 (4.16 g、26.0 mmol) をゆっくり滴下した。2時間後、反応混合物を1 N水酸化ナトリウム (250 mL) で洗浄した。有機部分を分離し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮して7.0 g (99%) の標題の化合物を得た。MS/ES m/z (^{81}Br) 273.0 [M+H]⁺。

30

【0266】

(調製例130)

1-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)-4-メチル-ピペラジン

1-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)-ピペラジン (7.0 g、25.8 mmol) および酢酸 (5.9 mL、103.2 mmol) をメタノール (500 mL) に溶解させ、ホルムアルデヒド水溶液 (37%、5.3 mL) を加えた。5分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (4.05 g、64.5 mmol) を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン (200 mL) と1 N水酸化ナトリウム (200 mL) との間に分配させた。有機部分を分離し、水性部分をジクロロメタン (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮して7.1 g (96%) の標題の化合物を得た。MS/ES m/z (^{79}Br) 285.0 [M+H]⁺。

40

【0267】

(調製例131)

3-(4-ブromoフェノキシ)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

THF (144 mL) 中のp-ブromoフルオロベンゼン (6.1 g、34.6 mmol) および3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.0 g、28.9 mmol) の溶液に室温でTHF中のカリウム tert-ブトキシド

50

(34.6 mL、34.6 mmol)を滴下した。この混合物を70℃で一晩加熱した。混合物を室温で冷却し、水でクエンチし、Et₂Oで希釈し、飽和NH₄Clで1回洗浄した。水層をEt₂Oで逆抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。25% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、4.4 g (46%)の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (⁸¹Br) 274 [M-tert Bu+H]⁺。

【0268】

(調製例132)

N-(4-ブロモフェニル)-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド

炭酸カリウム(2.1 g、15.5 mmol)およびピロリジン(9.65 mL、116 mmol)を、アセトニトリル(78 mL)中のN-(4-ブロモフェニル)-2-クロロアセトアミド(2.0 g、7.7 mmol)の溶液に室温に加えた。この混合物を80℃で4時間加熱した。混合物を室温に冷却し、CH₂Cl₂で希釈し、ブラインおよび水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して2.17 g (99%)の標題の化合物を得た。LC-ES/MS m/z (⁷⁹Br) 283.0 [M+H]⁺。

【0269】

(調製例133)

6-(4-ブロモフェニル)-2-(4-クロロフェニル)-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン

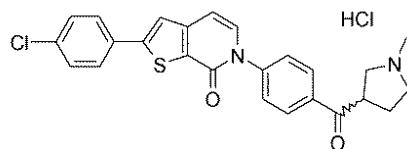
ピリジン(0.62 mL、7.64 mmol)およびトリエチルアミン(0.53 mL、3.82 mmol)を、ジクロロメタン(38 mL)中の2-(4-クロロフェニル)-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン(0.5 g、1.91 mmol)、4-ブロモベンゼンボロン酸(1.15 g、5.73 mmol)、酢酸銅(II)(1.05 g、5.73 mmol)、および4 Åモレキュラーシーブ(0.4 g)の混合物に加えた。この混合物を室温で2日間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂で希釈し、5% NH₄OH/H₂Oの溶液、およびH₂Oで2回洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、Et₂Oで洗浄し、濃縮した。10~15% EtOAc/CH₂Cl₂で溶出するフラッシュクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、0.2 g (25%)の標題の化合物を得た。LC-ES/MS m/z (⁸¹Br, ³⁵Cl) 417.8 [M+H]⁺。

【0270】

(実施例47)

2-(4-クロロフェニル)-6-[4-(1-メチル-ピロリジン-3-カルボニル)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩

【化27】



2-(4-クロロフェニル)-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン(0.15 g、0.57 mmol)、(4-ブロモフェニル)-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-メタノン(0.16 g、0.60 mmol)、Cs₂CO₃(0.37 g、1.15 mmol)、1,4-ジオキサン(6 mL)、およびCuI(0.044 g、0.23 mmol)を混合した。混合物に窒素を10分間吹き込んだ。sym-ジメチルエチレンジアミン(0.040 g、0.46 mmol)を加えた。混合物を100℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、CH₂Cl₂(200 mL)で希釈し、5% NH₄OH/H₂O(2×30 mL)の溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。この粗生成物をH₂O(200 mL)およびEt₂O(100 mL)を

10

20

30

40

50

用いて濾過した。この固体を CH_2Cl_2 に溶解させ、1当量の 1M HCl / エーテルを加えることにより、塩酸塩を調製した。この溶液を 15 分間攪拌し、濃縮して 0.21 g (77%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 449.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0271】

適切な 5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オンまたは 6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オンと対応するアリアルブロミドとをカップリングすることにより、基本的な実施例 47 にて説明した手順と同一の手順に従い、下記の表中の実施例および中間体を調製した。示した場合には、対応する塩酸塩を調製した。

【0272】

【表 18】

実施例または調製例	化合物名	LC-MS/ES (m/z)
48	2-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(1-メチル-アゼチジン-3-カルボニル)-フェニル]-6H-チエノ [2,3-c] ピリジン-7-オン, 塩酸塩	(^{35}Cl) 435.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
49	(±)-2-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(1-メチル-ピロリジン-3-カルボニル)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ [2,3-c] ピリジン-7-オン, 塩酸塩	(^{35}Cl) 451.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
50	2-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(1-メチル-アゼチジン-3-カルボニル)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ [2,3-c] ピリジン-7-オン, 塩酸塩	(^{35}Cl) 437.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
51	(±)-2-(4-クロロ-フェニル)-6-{4-[ジフルオロ-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-メチル]-フェニル}-6H-チエノ [2,3-c] ピリジン-7-オン	(^{35}Cl) 471.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
52	(±)-2-(4-クロロ-フェニル)-6-{4-[ヒドロキシ-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-メチル]-フェニル}-6H-チエノ [2,3-c] ピリジン-7-オン	(^{35}Cl) 451.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
53	(±)-2-(4-クロロ-フェニル)-6-{4-[ヒドロキシ-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-メチル]-フェニル}-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ [2,3-c] ピリジン-7-オン	(^{35}Cl) 453.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
54	(±)-2-(4-クロロ-フェニル)-6-{4-[フルオロ-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-メチル]-フェニル}-6H-チエノ [2,3-c] ピリジン-7-オン	(^{35}Cl) 453.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
55*	(±)- <i>trans</i> -2-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-6H-チエノ [2,3-c] ピリジン-7-オン, 塩酸塩	(^{35}Cl) 483.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

20

30

40

56	(±)- <i>cis</i> -2-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-6H-チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-7-オン	$(^{35}\text{Cl})\ 485.0\ [\text{M}+\text{H}]^+$
57	2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-7-オン 塩酸塩	$(^{35}\text{Cl})\ 468.0\ [\text{M}+\text{H}]^+$
58	N-{4-[2-(4-クロロ-フェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-6-イル]-フェニル}-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド, 塩酸塩	$(^{35}\text{Cl})\ 464.0\ [\text{M}+\text{H}]^+$
調製例 134	3-{4-[2-(4-クロロ-フェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-ベンゾイル}-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	$(^{35}\text{Cl})\ 495.0\ [\text{M} - \text{tert Bu} + \text{H}]^+$
調製例 135	3-{4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-ベンゾイル}-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	$479.0\ [\text{M} - \text{tert Bu} + \text{H}]^+$
調製例 136	(±)-3-{4-[2-(4-クロロ-フェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-ベンゾイル}-ピロリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	$(^{35}\text{Cl})\ 509.0\ [\text{M} - \text{tert Bu} + \text{H}]^+$
調製例 137	(±)- <i>trans</i> -3-{4-[2-(4-クロロ-フェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-6-イル]-2-メトキシ-フェノキシ}-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	$(^{35}\text{Cl})\ 513.0\ [\text{M} - \text{tert Bu} + \text{H}]^+$
調製例 138	3-{4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-6-イル]-フェノキシ}-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	$437.0\ [\text{M} - \text{tert Bu} + \text{H}]^+$

10

20

* メタノールおよびジクロロメタン中で1当量の塩化アンモニウムを加えることにより、塩酸塩を調製した。

30

【0273】

(調製例139)

(±)-3-{4-[2-(4-クロロ-フェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3-*c*]ピリジン-6-イル]-フェニルカルバモイル}-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

3-カルバモイル-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.21 g、0.96 mmol)、6-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-6H-チエノ[2,3-*c*]ピリジン-7-オン (0.2 g、0.48 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.31 g、0.96 mmol)、1,4-ジオキサン (5 mL)、および CuI (0.037 g、0.19 mmol) を混合した。この混合物に窒素を10分間吹き込み、*sym*-ジメチルエチレンジアミン (0.034 g、0.38 mmol) を加えた。混合物を100℃で一晩加熱した。この混合物を室温に冷却し、 CH_2Cl_2 で希釈し、5% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ の溶液で2回洗浄した。有機層 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を Et_2O および水を用いて濾過し、0.117 g (43%) の標題の化合物を得た。LC-ES/MS m/z (^{35}Cl) 494.0 $[\text{M} - \text{tert Bu} + \text{H}]^+$ 。

40

【0274】

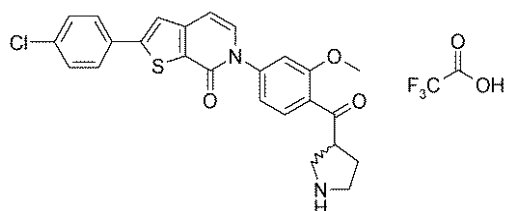
(調製例140)

(±)-2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(ピロリジン-3-

50

カルボニル) -フェニル] - 6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン、トリフル
オロ酢酸

【化 2 8】



10

トリフルオロ酢酸 (8.58 mL、113.5 mmol) を、 CH_2Cl_2 (17 mL) 中の 3-{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-7H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イル]-2-メトキシベンゾイル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.97 g、1.72 mmol) の溶液に加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮して 1.37 g の粗生成物を得た。LC-MS/ES m/z (^{35}Cl) 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0 2 7 5】

対応する保護されたアミンを使用して、基本的に調製例 140 にて説明した手順に従い、下記の表中の化合物を調製した。

【0 2 7 6】

20

【表 1 9】

調製例	化合物名	LC-MS (m/z)
141	6-[4-(アゼチジン-3-カルボニル)-3-メトキシ-フェニル]-2-(4-クロロ-フェニル)-6H-チエノ [2,3-c] ピリジン-7-オン、トリフルオロ酢酸	(^{35}Cl) 451.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
142	6-[4-(アゼチジン-3-カルボニル)-3-メトキシ-フェニル]-2-(4-フルオロ-フェニル)-6H-チエノ [2,3-c] ピリジン-7-オン、トリフルオロ酢酸	435.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
143*	6-[4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-フェニル]-2-(4-フルオロ-フェニル)-6H-チエノ [2,3-c] ピリジン-7-オン	393.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

*粗残渣を CH_2Cl_2 で希釈し、NaOH および水で洗浄した。溶液を乾燥しエバポレーションした。

【0 2 7 7】

(調製例 144)

(±)-ピロリジン-3-カルボン酸 {4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-7H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イル]-フェニル}-アミド

40

トリフルオロ酢酸 (1.06 mL、14.1 mmol) を、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中の 3-{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-7H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-6-イル]-フェニルカルバモイル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.12 g、0.21 mmol) の溶液に加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣を CH_2Cl_2 に溶解させ、 CH_2Cl_2 および MeOH を用いて SCX カラムを通して濾過し、次いで生成物を MeOH 中の 2N NH_3 で溶出させた。溶液を濃縮し、固体を Et_2O を用いて濾過し、0.84 g (88%) の標題の化合物を得た。LC-ES/MS m/z (^{35}Cl) 450.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0 2 7 8】

50

(実施例 59)

(±)-trans-2-(4-クロロフェニル)-6-[4-(4-ヒドロキシピロリジン-3-イルオキシ)-3-メトキシフェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩

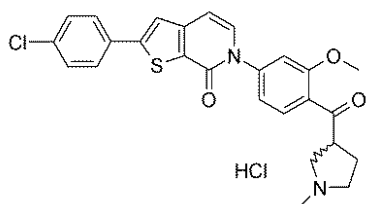
3-{4-[2-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-2-メトキシフェノキシ}-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.97 g, 1.70 mmol) をジクロロメタン (15 mL) に溶解させ、この混合物を 0℃ に冷却した。トリフルオロ酢酸 (3 mL) を加えた。0℃ で 1 時間、そして室温で 1 時間攪拌した。混合物をエバポレーションし、得られた残渣を 3 連の 10 g SCX カートリッジにかけた。この生成物をメタノールで洗浄し、2 N アンモニアを含むメタノールで溶出し、黄色固体 (0.54 g, 67%) を得た。残渣 (27 mg, 0.057 mmol) をメタノール (2 mL) に溶解させ、塩化アンモニウム (3.05 mg, 0.057 mmol) を加えた。混合物を 5 分間超音波処理し、エバポレーションし、0.029 g (100%) の黄色生成物を得た。LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 469 [M+H]⁺。

【0279】

(実施例 60)

(±)-2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(1-メチルピロリジン-3-カルボニル)フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩

【化 29】



酢酸 (1.50 g, 2.48 mmol) およびホルムアルデヒド (0.20 g, 2.48 mmol, 37% 水溶液) を、メタノール (31 mL) 中の 2-(4-クロロフェニル)-6-[3-メトキシ-4-(ピロリジン-3-カルボニル)フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、トリフルオロ酢酸 (0.36 g, 0.62 mmol) の溶液に加えた。この混合物を室温で 15 分間攪拌し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.55 g, 2.48 mmol) を加え、この混合物を室温で 2 時間攪拌し続けた。混合物を CH₂Cl₂ (200 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、水層を CH₂Cl₂ (100 mL) で逆抽出した。合わせた有機相を水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。Et₂O (100 mL) および水 (50 mL) を用いて濾過することにより粗生成物を精製した。塩酸塩を調製するために、この固体を CH₂Cl₂ に溶解させ、1 当量の 1 M HCl/エーテルを加えた。この溶液を 15 分間攪拌し、濃縮して 0.16 g (50%) の標題の化合物を得た。LC-MS/ES m/z (³⁵Cl) 479.0 [M+H]⁺。

【0280】

4 A モレキュラーシーブを混合物に添加したこと以外は基本的に実施例 60 にて説明した手順に従い、下記の表中の化合物を調製した。ホルムアルデヒドまたはシクロブタノンとともに適切なアミンを使用した。

【0281】

【表 20】

実施例	化合物名	LC-MS/ES (m/z)
61	2-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(1-メチル-アゼチジン-3-カルボニル)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	(³⁵ Cl) 465.0 [M+H] ⁺
62	2-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(1-シクロブチル-アゼチジン-3-カルボニル)-3-メトキシ-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	(³⁵ Cl) 505.0 [M+H] ⁺
63	2-(4-フルオロ-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(1-メチル-アゼチジン-3-カルボニル)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	449.0 [M+H] ⁺
64	(±)-2-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(1-シクロブチル-ピロリジン-3-カルボニル)-3-メトキシ-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	(³⁵ Cl) 519.0 [M+H] ⁺
65	2-(4-フルオロ-フェニル)-6-[4-(1-メチル-アゼチジン-3-イルオキシ)-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン, 塩酸塩	407.0 [M+H] ⁺
66	(±)-1-メチル-ピロリジン-3-カルボン酸 {4-[2-(4-クロロ-フェニル)-7-オキソ-7H-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-フェニル}-アミド, 塩酸塩	(³⁵ Cl) 464.0 [M+H] ⁺

10

20

【0282】

(実施例67)

trans-2-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(4-ヒドロキシー-1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、異性体1

30

および

(実施例68)

trans-2-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(4-ヒドロキシー-1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、塩酸塩、異性体2

(±)-2-(4-クロロ-フェニル)-6-[4-(4-ヒドロキシー-1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-メトキシ-フェニル]-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オンの鏡像異性体を、4.6×150mm Chiralcel (登録商標) OJ-Hカラムを使用し、0.2%ジメチルエチルアミンを含む100%メタノールで溶出して生成し、2つのtrans異性体を得た。異性体1：T_R=9.3分；異性体2：T_R=14.0分。

40

【0283】

各異性体をメタノール(3mL)に溶解させ、塩化アンモニウムを加え、混合物をエバポレーションして、標題の化合物を白色固体として得た。異性体1：LC-MS/ES m/z(³⁵Cl) 483.0 [M+H]⁺；異性体2：LC-MS/ES m/z(³⁵Cl) 483.0 [M+H]⁺。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 3/04 (2006.01) A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 イェン・ダオ
アメリカ合衆国46229インディアナ州インディアナポリス、フォール・ドライブ11157番
- (72)発明者 ケビン・マシュ・ガーディニア
アメリカ合衆国46037インディアナ州フィッシャーズ、グレイ・イーグル・ドライブ11874番
- (72)発明者 デイビッド・ジョゼフ・ガーマン
アメリカ合衆国46205インディアナ州インディアナポリス、ノース・キャロルトン・アベニュー5010番
- (72)発明者 スティーブン・ジェイムズ・グリーン
アメリカ合衆国46203インディアナ州インディアナポリス、カプセラ・レイン3403番
- (72)発明者 エリック・ジェイムズ・ヘンブル
アメリカ合衆国46202インディアナ州インディアナポリス、ノース・ニュー・ジャージー・ストリート1332番
- (72)発明者 ル・ジャンリヤン
アメリカ合衆国46307インディアナ州フィッシャーズ、キャッスルストーン・ドライブ11921番

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第05/103039 (WO, A1)
国際公開第04/092181 (WO, A1)
特表2005-508966 (JP, A)
国際公開第05/077905 (WO, A1)
特開2002-003370 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D493/00-497/22
A61K 31/33- 33/44
A61P 1/00- 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)