

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-502864

(P2007-502864A)

(43) 公表日 平成19年2月15日(2007.2.15)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|--------------------------------------|-----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/4184 (2006.01) | A 6 1 K 31/4184 | 4 C O 5 O |
| A 6 1 K 31/4709 (2006.01) | A 6 1 K 31/4709 | 4 C O 6 3 |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01) | A 6 1 K 31/506 | 4 C O 6 5 |
| A 6 1 K 31/4439 (2006.01) | A 6 1 K 31/4439 | 4 C O 8 4 |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 | 4 C O 8 6 |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 328 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2006-533279 (P2006-533279) | (71) 出願人 | 599084588 |
| (86) (22) 出願日 | 平成16年5月21日 (2004. 5. 21) | | アノーマッド インコーポレイティド |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成18年1月6日 (2006. 1. 6) | | カナダ国, プイ2ワイ 1 エヌ5, プリテ |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2004/015977 | | イッシュ コロンビア, ラングリー, シッ |
| (87) 国際公開番号 | W02004/106493 | | クスティーフォース アベニュー 2035 |
| (87) 国際公開日 | 平成16年12月9日 (2004. 12. 9) | | 3, 200 |
| (31) 優先権主張番号 | 10/446, 170 | (74) 代理人 | 100078282 |
| (32) 優先日 | 平成15年5月23日 (2003. 5. 23) | | 弁理士 山本 秀策 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | (74) 代理人 | 100062409 |
| (31) 優先権主張番号 | 10/457, 034 | | 弁理士 安村 高明 |
| (32) 優先日 | 平成15年6月6日 (2003. 6. 6) | (74) 代理人 | 100113413 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | 弁理士 森下 夏樹 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 有効性を高めたケモカインレセプタ結合複素環化合物

(57) 【要約】

本発明は、3つのペンダント基に囲まれたコア窒素原子からなる複素環化合物を提供する。これらのペンダント基のうちの2つは、好ましくは、ベンズイミダゾリルメチルおよびテトラヒドロキノリルであり、そして第3のペンダント基はNを含み、そして必要に応じてさらなる環を含む。この化合物は、ケモカインレセプター（CXC R 4およびCXC R 5を含む）に結合し、そしてヒト免疫不全ウイルス（HIV）による標的細胞の感染に対する保護効果を示す。

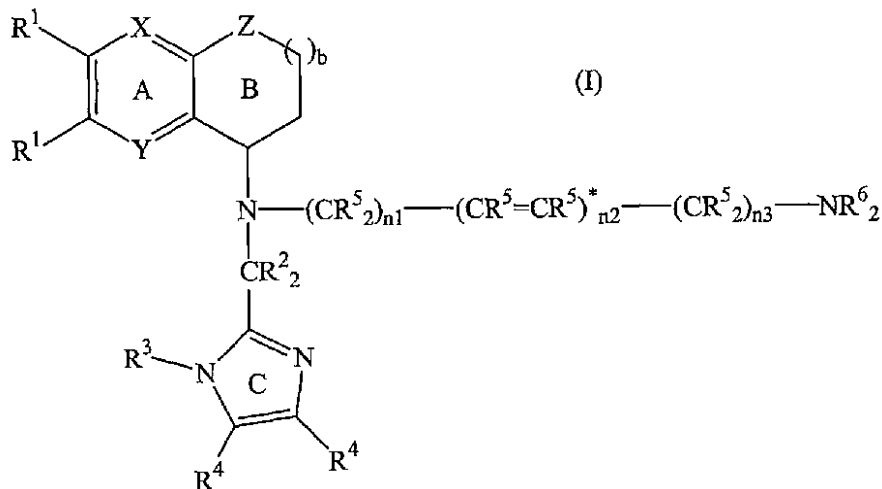
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験体における前駆細胞および / または幹細胞の集団を増やす方法であって、

該方法は、該被験体中の該前駆細胞および / または幹細胞を増加させるのに有効な量で、該被験体に、次式の化合物またはそれらの塩またはプロドラッグ（それらの任意の立体異性形態を含めて）を投与する工程を包含する：

【化 1】



(I)

10

20

X および Y は、別個に、N または C R¹ である；

Z は、S、O、N R¹ または C R¹₂ である；

各 R¹ ~ R⁶ は、別個に、H または非妨害置換基である；

n 1 は、0 ~ 4 である；

n 2 は、0 ~ 1 であり、ここで、* は、C—C が C R⁵ = C R⁵ の代わりとなり得ることを示す；

n 3 は、0 ~ 4 である；

ここで、n 1 + n 2 + n 3 は、2 以上である；

b は、0 ~ 2 である；

30

ここで、R 基の以下の組合せは、連結されて、環を生成し得、該環は、飽和または不飽和であり得る：

R² + R²

1 個の R² + R³

R³ + 1 個の R⁴、

R⁴ + R⁴、

1 個の R⁵ + 他の R⁵、

1 個の R⁵ + 1 個の R⁶、および

R⁶ + R⁶；

ここで、該環は、環形成に関与する基が 2 個の R⁵ であるとき、芳香族でなくてもよい；そして

40

ここで、n 2 が 1 であるとき、n 1 も n 3 もいずれも 0 ではあり得ない、方法。

【請求項 2】

R¹ ~ R⁶ の各々が、別個に、H または非妨害置換基であり、該非妨害置換基が、アルキル (C₁ ~ 10)、アルケニル (C₂ ~ 10)、アルキニル (C₂ ~ 10)、アリール (C₅ ~ 12)、アリールアルキル、アリールアルケニルまたはアリールアルキニルであり、それらの各々が、必要に応じて、O、S および N から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し得、そして、それらの各々が、さらに置換され得るか；あるいはアシル、アリールアシル、アルキル - アルケニル -、アルキニル - またはアリールスルホ

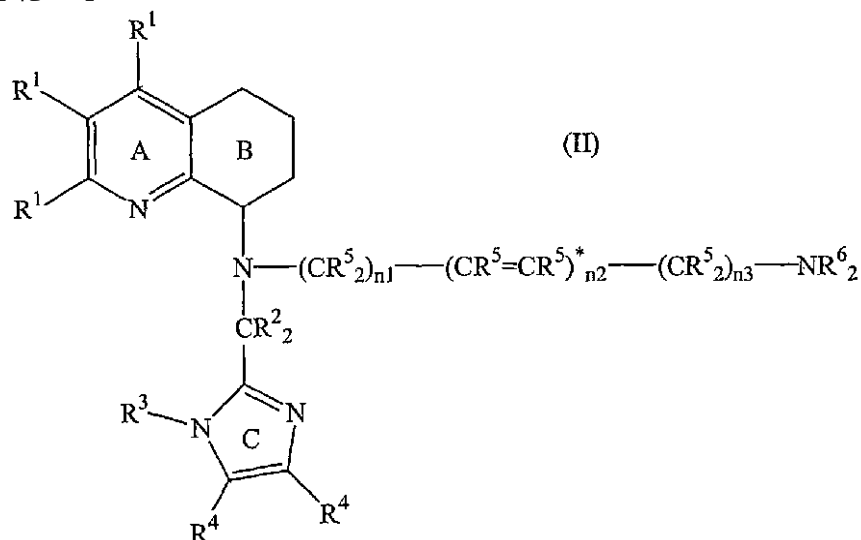
50

ニルの必要に応じて置換した形態および該アルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分またはアリール部分でヘテロ原子を含有する形態であるか；あるいはOR、SR、NR₂、COOR、CONR₂であり、ここで、Rが、Hまたは上で定義したような必要に応じて置換したアルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり、ここで、該置換した原子がCであるとき、該非妨害置換基が、ハロ、OOCR、NROCRであり得、ここで、Rが、Hまたは上で述べた置換基であるか、または=Oであり得る、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記化合物が、次式：

【化2】



であるか、それらの塩またはプロドラッグ形態であって、それらの任意の立体異性形態を含み、ここで、R¹ ~ R⁶ および n₁ ~ n₃ が、式 I について定義したとおりである、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

R¹ ~ R⁶ の各々が、別個に、Hまたは非妨害置換基であり、該非妨害置換基が、アルキル(C₁ ~ C₁₀)、アルケニル(C₂ ~ C₁₀)、アルキニル(C₂ ~ C₁₀)、アリール(C₅ ~ C₁₂)、アリールアルキル、アリールアルケニルまたはアリールアルキニルであり、それらの各々が、必要に応じて、O、SおよびNから選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し得、そして、それらの各々が、さらに置換され得るか；あるいはアシル、アリールアシル、アルキル-アルケニル-、アルキニル-またはアリールスルホニルの必要に応じて置換した形態および該アルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分またはアリール部分でヘテロ原子を含有する形態であるか；あるいはOR、SR、NR₂、COOR、CONR₂であり、ここで、Rが、Hまたは上で定義したような必要に応じて置換したアルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり、ここで、該置換した原子がCであるとき、該非妨害置換基が、ハロ、OOCR、NROCRであり得、ここで、Rが、Hまたは上で述べた置換基であるか、または=Oであり得る、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

前記化合物が、次式：

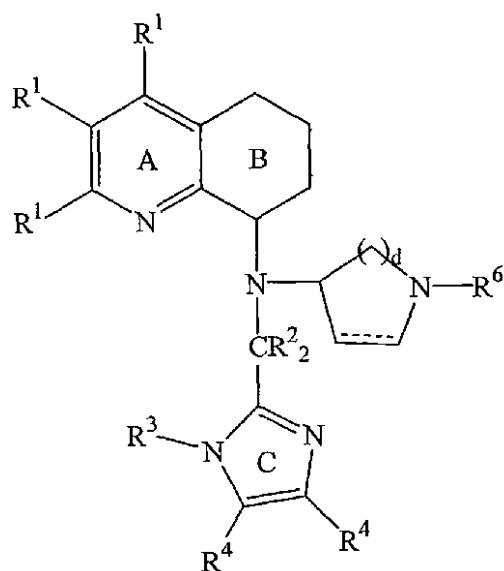
10

20

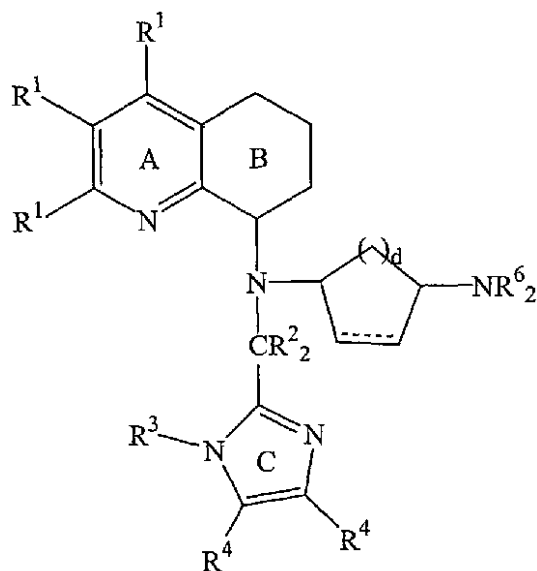
30

40

【化 3】



IIIa



IIIb

10

であるか、それらの塩またはプロドラッグ形態であって、それらの任意の立体異性形態を含み、ここで、 d が、 $0 \sim 3$ であり、点線が、任意の結合を表わし、そして $R^1 \sim R^6$ が、請求項 1 で定義したとおりである、請求項 1 に記載の方。

20

【請求項 6】

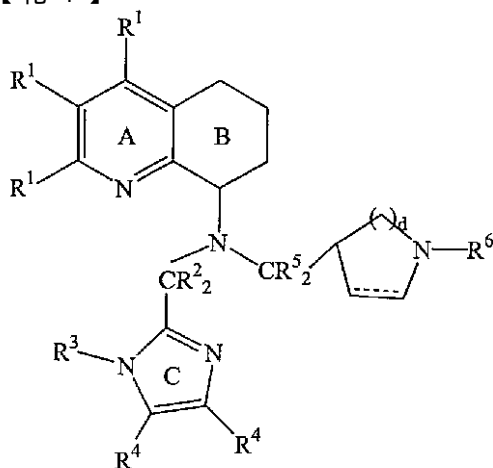
$R^1 \sim R^6$ の各々が、別個に、H または非妨害置換基であり、該非妨害置換基が、アルキル ($C_{1 \sim 10}$)、アルケニル ($C_{2 \sim 10}$)、アルキニル ($C_{2 \sim 10}$)、アリール ($C_{5 \sim 12}$)、アリールアルキル、アリールアルケニルまたはアリールアルキニルであり、それらの各々が、必要に応じて、O、S および N から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し得、そして、それらの各々が、さらに置換され得るか；あるいはアシル、アリールアシル、アルキル - アルケニル -、アルキニル - またはアリールスルホニルの必要に応じて置換した形態および該アルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分またはアリール部分でヘテロ原子を含有する形態であるか；あるいは OR、SR、NR₂、COOR、CONR₂ であり、ここで、R が、H または上で定義したような必要に応じて置換したアルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり、ここで、該置換した原子が C であるとき、該非妨害置換基が、ハロ、OOCR、NROCR であり得、ここで、R が、H または上で述べた置換基であるか、または = O であり得る、請求項 5 に記載の方法。

30

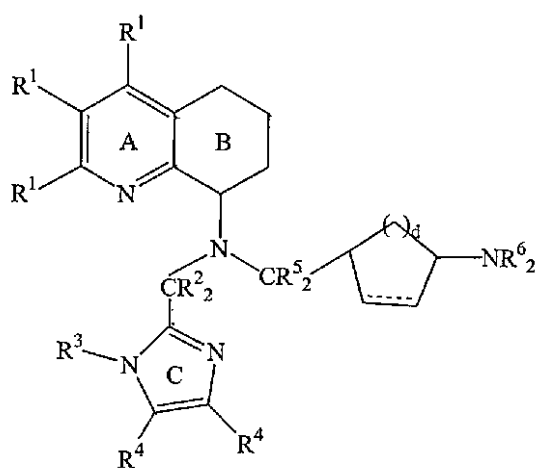
【請求項 7】

前記化合物が、次式：

【化 4】



IIIc



IIIId

であるか、それらの塩またはプロドラッグ形態であって、それらの任意の立体異性形態を含み、ここで、d が、0 ~ 3 であり、点線が、任意の結合を表わし、そして $R^1 \sim R^6$ が、請求項 1 で定義したとおりである、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 8】

$R^1 \sim R^6$ の各々が、別個に、H または非妨害置換基であり、該非妨害置換基が、アルキル ($C_{1 \sim 10}$)、アルケニル ($C_{2 \sim 10}$)、アルキニル ($C_{2 \sim 10}$)、アリール ($C_{5 \sim 12}$)、アリールアルキル、アリールアルケニルまたはアリールアルキニルであり、それらの各々が、必要に応じて、O、S および N から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し得、そして、それらの各々が、さらに置換され得るか；あるいはアシル、アリールアシル、アルキル - アルケニル -、アルキニル - またはアリールスルホニルの必要に応じて置換した形態および該アルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分またはアリール部分でヘテロ原子を含有する形態であるか；あるいは OR、SR、NR₂、COOR、CONR₂ であり、ここで、R が、H または上で定義したような必要に応じて置換したアルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり、ここで、該置換した原子が C であるとき、該非妨害置換基が、ハロ、OOCR、NROCR であり得、ここで、R が、H または上で述べた置換基であるか、または = O であり得る、請求項 7 に記載の方法。

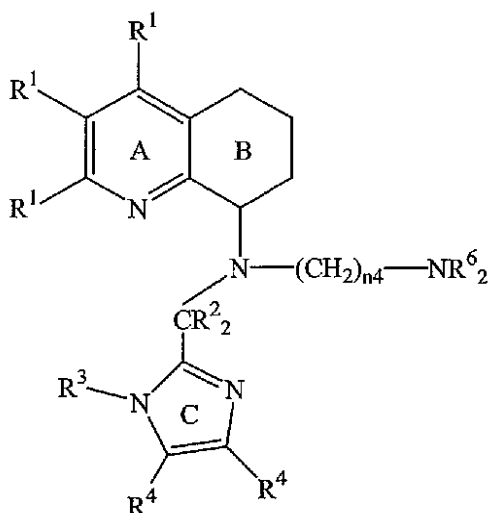
20

30

【請求項 9】

前記化合物が、次式：

【化 5】



IIIe

10

であるか、それらの塩またはプロドラッグ形態であって、それらの任意の立体異性形態を含み、ここで、 $R^1 \sim R^6$ が、請求項 1 で定義したとおりであり、そして n が、2 ~ 6 である、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 10】

$R^1 \sim R^6$ の各々が、別個に、H または非妨害置換基であり、該非妨害置換基が、アルキル ($C_{1 \sim 10}$)、アルケニル ($C_{2 \sim 10}$)、アルキニル ($C_{2 \sim 10}$)、アリール ($C_{5 \sim 12}$)、アリールアルキル、アリールアルケニルまたはアリールアルキニルであり、それらの各々が、必要に応じて、O、S および N から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し得、そして、それらの各々が、さらに置換され得るか；あるいはアシル、アリールアシル、アルキル-アルケニル-、アルキニル-またはアリールスルホニルの必要に応じて置換した形態および該アルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分またはアリール部分でヘテロ原子を含有する形態であるか；あるいは OR、SR、NR₂、COOR、CONR₂ であり、ここで、R が、H または上で定義したような必要に応じて置換したアルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり、ここで、該置換した原子が C であるとき、該非妨害置換基が、ハロ、OOCR、NROCR であり得、ここで、R が、H または上で述べた置換基であるか、または =O であり得る、請求項 9 に記載の方法。

30

【請求項 11】

各 R^1 が、別個に、H、ハロ、アルキル、アルコキシまたは CF₃ である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

各 R^2 が、別個に、H またはアルキルである、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 13】

R^3 が、H、アルキル、アルケニル、アリールアルキルまたはアリールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

各 R^4 が、H またはアルキルであるか、あるいは、2 個の R^4 が、一緒になって、芳香環を形成する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

各 R^5 が、別個に、H、アルキルまたはアルケニルであり、ここで、該アルキルまたはアルケニルが、必要に応じて、置換され得る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

50

単一炭素あるいは非隣接炭素または隣接炭素上の前記アルキル置換基またはアルケニル置換基が、飽和または不飽和の環を形成し、ここで、該環が、芳香族ではあり得ない、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

1 個の R^5 が、オキシム、アルキル化オキシム、アルキル化ヒドロキシルアミン、ヒドロキシルアミンまたはハロである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

各 R^6 が、別個に、H、または必要に応じてヘテロ原子を含有するアリールアルキル、アリールスルホニルであるか、あるいはグアニジル基、カルボニル基またはカルバミノ基を含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 19】

2 個の R^6 が、飽和、不飽和または芳香族の環を形成し、ここで、該環が、必要に応じて、1 個またはそれ以上のヘテロ原子 (N、S または O) を含有し得る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

1 個の R^5 および 1 個の R^6 が、飽和または不飽和または芳香族の環を形成し、該環が、必要に応じて、さらなるヘテロ原子を含有し得る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】

前記被験体が、化学療法または放射線療法に由来する造血欠損を示す、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 22】

前記被験体が、再生不良性貧血、白血病および薬剤誘発性貧血からなる群から選択される状態に持っている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 23】

前記被験体が、被移植者である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 24】

前記被験体が、健康な幹細胞ドナーである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 25】

前記前駆細胞および / または幹細胞が、創傷の治癒を向上させる、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 26】

前記前駆細胞および / または幹細胞が、細菌による炎症を改善させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 27】

前記前駆細胞および / または幹細胞が、損傷した臓器組織を回復させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 28】

前記化合物が、静脈内または皮下経路または経口経路により、前記被験体に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 29】

前記化合物が、経口経路により、前記被験体に投与される、請求項 28 に記載の方法。

40

【請求項 30】

式 I の前記化合物が、約 $0.1 \mu\text{g} / \text{体重 } 1 \text{ kg} \sim 5 \text{ mg} / \text{体重 } 1 \text{ kg}$ の投薬量範囲で、前記被験体に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 31】

末梢血または骨髄における前駆細胞および / または幹細胞の集団を増やす方法であって、該末梢血または骨髄における該前駆細胞および / または幹細胞を増加させるのに有効な量で、該末梢血または骨髄を請求項 1 に記載の化合物で処理する工程を包含する、方法。

【請求項 32】

さらに、前記末梢血または骨髄をマクロファージ炎症タンパク質で処理する工程を包含す

50

る、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記処理が、エキソピボである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記末梢血または骨髓が、G - C S F で治療した被験体に由来する、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 5】

単位剤形で、被験体における前駆細胞および / または幹細胞の集団を増加させるのに有効な量の請求項 1 に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

【請求項 3 6】

さらに、G - C S F、顆粒球 - マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F)、インターロイキン - 1 (I L - 1)、インターロイキン - 3 (I L - 3)、インターロイキン - 8 (I L - 8)、P I X Y - 3 2 1 (G M - C S F / I L - 3 融合タンパク質)、マクロファージ炎症性タンパク質、幹細胞因子、トロンボポエチン、および / または成長関連発癌遺伝子の 1 種またはそれ以上を含有する、請求項 3 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 7】

被験体における前駆細胞および / または幹細胞の集団を増加させる方法であって、該被験体に、該前駆細胞および / または幹細胞の集団を増加させるのに十分な量のケモカイン受容体 C X C R 4 に結合する化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 3 8】

末梢血または骨髓における前駆細胞および / または幹細胞の集団を増加させる方法であって、該末梢血または骨髓を、該末梢血または骨髓における該前駆細胞および / または幹細胞の集団を増加させるのに十分な量のケモカイン受容体 C X C R 4 に結合する化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 3 9】

被験体における心臓組織の再生を引き起こす方法であって、そのような再生を必要とする被験体に、該組織を再生するのに十分な量のケモカイン受容体 C X C R 4 に結合する化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 4 0】

白血球 (W B C) 総数を増加させることにより恩恵を受ける被験体を処置する方法であって、該被験体に、該被験体における該 W B C 総数を増加させるのに有効な量で、請求項 1 に記載の化合物の一定量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 4 1】

前記被験体が、化学療法または放射線療法に由来する造血欠損を示すか、または該被験体が、再生不良性貧血、白血病および薬剤誘発性貧血からなる群から選択される状態を持っているか、または該被験体が、被移植者である、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記 W B C 総数の増加が、創傷の治癒を向上させるか、または W B C 総数の増加が、細菌による炎症を改善させる、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記化合物が、静脈内または皮下経路または経口経路により、前記被験体に投与される、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記化合物が、経口経路により、前記被験体に投与される、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

式 I の前記化合物が、約 0 . 1 μ g / 体重 1 k g ~ 5 m g / 体重 1 k g の投薬量範囲で、前記被験体に投与される、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 6】

単位剤形で、被験体における白血球総数を増加させるのに有効な量の請求項 1 に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 47】

被験体における心臓組織の再生を引き起こすのに有効な量で、請求項 1 で述べた式 I の化合物の一定量を該被験体に投与することにより、該被験体における心臓組織の再生を引き起こす方法。

【請求項 48】

前記化合物が、静脈内または皮下経路または経口経路により、前記被験体に投与される、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

前記化合物が、経口経路により、前記被験体に投与される、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

式 I の前記化合物が、約 0.1 μg / 体重 1 kg ~ 5 mg / 体重 1 kg の投薬量範囲で、前記被験体に投与される、請求項 47 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2003 年 5 月 23 日に出願された米国特許出願第 10 / 446, 170 号の部分継続出願であり、この出願は、2002 年 12 月 23 日に米国特許出願第 10 / 329, 329 号の部分継続出願であり、この出願は、2001 年 12 月 21 日に米国仮出願第 60 / 342, 716 号および 2002 年 1 月 17 日に米国仮出願第 60 / 350, 822 号から優先権を主張している。これらの出願の内容は、本明細書中で参考として援用されている。

【0002】

(技術分野)

本発明は、一般に、新規な化合物、製薬組成物およびそれらの使用に関する。さらに具体的には、本発明は、新規な複素環式化合物に関し、これらは、ケモカインレセプタ (CXCR4 および CCR5 を含めて) に結合して、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) による標的細胞の感染に対して保護効果を示すだけでなく、前駆細胞および / または幹細胞の集団を増やすか、または白血球の産生を刺激する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

およそ 40 種のヒトケモカインが記述されており、これらは、少なくとも部分的には、刺激因子に応答したリンパ球の運動および白血球の血管外遊出および組織浸潤に重要な一連の複雑で重複した生体活性を調節することにより機能する (例えば、P. Ponath, Exp. Opin. Invest. Drugs (1998), 7: 1 ~ 18 を参照)。これらの走化性サイトカイン (すなわち、ケモカイン) は、およそ 8 ~ 10 kDa のサイズの 1 系統のタンパク質を構成する。ケモカインは、共通の構造モチーフ (これは、三次構造を維持する際に関与している 4 個の保存システインからなる) を共有するように思われる。以下の 2 つの主要な下位系統のケモカインが存在している: 「CC」または - ケモカインおよび 「CXCR」または - ケモカイン。これらのケモカインのレセプタは、レセプタの天然リガンドを構成するケモカインに基づいて、分類されている。これらの - ケモカインのレセプタは、「CCR」と命名されている; これに対して、これらの - ケモカインのレセプタは、「CXCR」と命名されている。

【0004】

ケモカインは、炎症の開始および維持において、主要な媒介物と考えられている (Chemokines in Disease, Humana Press により出版 (1999), C. Herbert 編; Murdochら、Blood (2000) 95, 3032 ~ 3043 を参照)。さらに具体的には、ケモカインは、内皮細胞機能 (これには、傷害後の血管形成および再内皮形成 (re-endothelialization) 中

10

20

30

40

50

での増殖、移動および分化が挙げられる)の調節において、重要な役割を果たすことが発見されている (G u p t a ら、J . B i o l o g . C h e m . (1 9 9 8) 7 : 4 2 8 2 ~ 4 2 8 7) 。 2 種 の 特 定 の ケ モ カ イ ン は 、 ヒ ト 免 疫 不 全 ウ イ ル ス (H I V) に よ る 感 染 の 病 因 に 関 係 し て い る 。

【 0 0 0 5 】

大ていの場合には、H I V は、最初は、その g p 1 2 0 エンベロープタンパク質を介して、標的細胞の C D 4 レセプタに結合する。g p 1 2 0 では、立体配座変化が起こると思われる、その結果、これは、それに引き続いて、ケモカインレセプタ (例えば、C C R - 5) に結合する (W y a t t ら、S c i e n c e (1 9 9 8) 2 8 0 : 1 8 8 4 ~ 1 8 8 8) 。 この感染において引き続いて生じる H I V - 1 単離体は、この C X C R - 4 ケモカインレセプタに結合する。ネコ免疫不全ウイルス (他の関連したレトロウイルス) が、最初に C D 4 レセプタに結合する必要なしに、ケモカインレセプタに結合するという事実を考慮すると、ケモカインレセプタは、免疫不全レトロウイルスに対する始原絶対レセプタ (p r i m o r d i a l o b l i g a t e r e c e p t o r s) であり得ることが示唆されている。

10

【 0 0 0 6 】

H I V が C D 4 に最初に結合することについて、ウイルス - 細胞融合が生じ、これは、H I V - 1 のマクロファージ向性 (M - 向性) および T 細胞株向性 (T - 向性) 単離体の融合共同因子として役立つ異なるメンバーと共に、ケモカインレセプタファミリーのメンバーにより、媒介される (C a r o l l ら、S c i e n c e (1 9 9 7) 2 7 6 : 2 7 2 ~ 2 7 6 ; F e n g ら、S c i e n c e (1 9 9 6) 2 7 2 , 8 7 2 ~ 8 7 7 ; B l e u l ら、N a t u r e (1 9 9 6) 3 8 2 , 8 2 9 ~ 8 3 3 ; O b e r l i n ら、N a t u r e (1 9 9 6) 3 8 2 , 8 3 3 ~ 8 3 5 ; C o c c h i ら、S c i e n c e (1 9 9 5) 2 7 0 , 1 8 1 1 ~ 1 8 1 5 ; D r a g i c ら、N a t u r e (1 9 9 6) 3 8 1 , 6 6 7 ~ 6 7 3 ; D e n g ら、N a t u r e (1 9 9 6) 3 8 1 , 6 6 1 ~ 6 6 6 ; A l k h a t i b ら、S c i e n c e (1 9 9 6) 2 7 2 , 1 9 5 5 ~ 1 9 5 8) 。 患者での感染過程にて、大部分の H I V 粒子は、M - 向性から、より攻撃的な病原性の T - 向性ウイルス表現型へとシフトすると思われる (M i e d e m a ら、I m m u n e . R e v . (1 9 9 4) 1 4 0 : 3 5 ; B l a a k ら、P r o c . N a t l . A c a d . S c i . (2 0 0 0) 9 7 , 1 2 6 9 ~ 1 2 7 4 ; S i m m o n d s ら、J . V i r o l . (1 9 9 6) 7 0 , 8 3 5 5 ~ 8 3 6 0 ; T e r s m e t t e ら、J . V i r o l . (1 9 8 8) 6 2 , 2 0 2 6 ~ 2 0 3 2) ; C o n n o r , R . I . , H o , D . D . J . V i r o l . (1 9 9 4) 6 8 , 4 4 0 0 ~ 4 4 0 8 ; S c h u i t e m a k e r ら、J . V i r o l . (1 9 9 2) 6 6 , 1 3 5 4 ~ 1 3 6 0) 。 この M - 向性ウイルス表現型は、そのウイルスが C C R - 5 レセプタとの結合に続いてその細胞に入る性能と相関しているのに対して、この T - 向性ウイルス表現型は、C X C R - 4 レセプタとの結合および膜融合に続いてウイルスがその細胞に入ることに相関している。臨床的な観察により、C C R - 5 または C X C R - 4 において遺伝子突然変異がある患者は、H I V 感染に対して抵抗性があるかまたはそれを受けにくいように思われることが示唆されている (L i u ら、C e l l (1 9 9 6) 8 6 , 3 6 7 ~ 3 7 7 ; S a m s o n ら、N a t u r e (1 9 9 6) 3 8 2 , 7 2 2 ~ 7 2 5 ; M i c h a e l ら、N a t u r e M e d . (1 9 9 7) 3 , 3 3 8 ~ 3 4 0 ; M i c h a e l ら、J . V i r o l . (1 9 9 8) 7 2 , 6 0 4 0 ~ 6 0 4 7 ; O b r i e n ら、L a n c e t (1 9 9 7) 3 4 9 , 1 2 1 9 ; Z h a n g ら、A I D S R e s . H u m . R e t r o v i r u s e s (1 9 9 7) 1 3 , 1 3 5 7 ~ 1 3 6 6 ; R a n a ら、J . V i r o l . (1 9 9 7) 7 1 , 3 2 1 9 ~ 3 2 2 7 ; T h e o d o r o u ら、L a n c e t (1 9 9 7) 3 4 9 , 1 2 1 9 - 1 2 2 0) 。 多数のケモカインレセプタが H I V の細胞侵入を媒介することが報告されているにもかかわらず、C C R 5 および C X C R 4 は、広範囲の初代臨床 H I V - 1 株により使用される唯一の生理学的に関連したコレセプタであると思われる (Z h a n g ら、J . V i r o l . (1 9 9 8) 7 2 , 9 3 0 7 ~ 9 3 1 2 ; Z h a n g ら、J . V i r o l . (1 9 9 9) 7 3 , 3 4 4 3 ~ 3

20

30

40

50

448; Simmondsら、J. Virol. (1988) 72, 8453~8457)。CXCR4を使用するT-向性ウイルスの融合および侵入は、天然CXCR4-ケモカイン間質細胞誘導第1因子により阻止されるのに対して、CCR5を使用するM-向性ウイルスの融合および侵入は、天然CCR5-ケモカイン、すなわち、Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted (RANTES) およびマクロファージ炎症性タンパク質 (MIP-1 および) により阻止される。

【0007】

しかしながら、ケモカインレセプタがそれらの天然リガンドと結合することは、HIV 10 感染の媒介物としてのみよりも進化した中心的な役割を果たすと思われる。天然リガンドであるプレ-B-細胞成長刺激因子/間質細胞誘導因子 (PBSF/SDF-1) をCXCR4ケモカインレセプタに結合すると、重要なシグナル伝達機構が得られる: CXCR4またはSDF-1ノックアウトマウスは、小脳、心臓および消化管の異常を示し、子宮 20 内で死ぬ (Zouら、Nature (1998), 393: 591~594; Tachibanaら、Nature (1998), 393: 591~594; Nagasawaら、Nature (1996) 382, 635~638)。CXCR4欠乏マウスもまた、造血欠陥を示す (Nagasawaら、Nature (1996) 382, 635~638); 白血球および造血前駆体を発現するCXCR4のSDF-1への移動は、B-細胞 20 系統を維持し骨髓内でCD34⁺前駆細胞を局在化するのに重要であると思われる (Bleulら、J. Exp. Med. (1998) 187, 753~762; Viardotら、Ann. Hematol. (1998) 77, 195~197; Auitiら、J. Exp. Med. (1997) 185, 111~120; Peledら、Science (1999) 283, 845~848; Qingら、Immunity (1999) 10, 463~471; Latailladeら、Blood (1999) 95, 756~768; Ishiiら、J. Immunol. (1999) 163, 3612~3620; Maekawaら、Internal Medicine (2000) 39, 90~100; Fedykら、J. Leukocyte Biol. (1999) 66, 667~673; Peledら、Blood (2000) 95, 3289~3296)。

【0008】

血球は、ヒトを含めた動物の健康および生存性を維持するにおいて非常に重要な役割を 30 演じている。白血球細胞は好中球、マクロファージ、好酸球および好塩基球/肥満細胞ならびに免疫系のBおよびT細胞を含む。白血球細胞は、特に、造血系組織における幹細胞および前駆細胞に対するコロニー刺激因子 (CSF) および種々のサイトカインの作用によって、造血系を介して継続的に置き換わる。多数のこれらの成長因子をコードするヌクレオチド配列はクローン化され、配列決定されている。恐らくは、これらのうち最も広く 30 知られているのは顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) であり、これは、白血球細胞および前駆細胞の生産を刺激することによって (末梢血液幹細胞動員) 化学療法の負の効果に逆作用するにおいて使用が認可されている。この因子の造血効果の議論は、例えば、ここに引用して援用する米国特許第5,582,823号に見出すことができる。

【0009】

いくつかの他の因子が、ヒトおよび動物双方の被験体において白血球細胞および前駆細胞を増加させることが報告されている。これらの剤は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、インターロイキン-1 (IL-1)、インターロイキン-3 (IL-3)、インターロイキン-8 (IL-8)、PIXY-321 (GM-CSF/IL-3 融合タンパク質)、マクロファージ炎症性タンパク質、幹細胞因子、トロンボポエシチンおよび増殖関連オンコジーンを単一の剤としてまたは組み合わせて含む (Dale, D.ら、Am. J. of Hematol. (1998) 57: 7-15; Rosenfeld, C.ら、Bone Marrow Transplantation (1997) 17: 179-183; Pruijt, J.ら、Cur. Op. in Hematol. (1999) 6: 152-158; Broxmeyer, H.ら、Exp. Hema 40 50

tol. (1995) 23: 335 - 340; Broxmeyerら、Blood Cells, Molecules and Disease (1998) 24: 14 - 30; Glaspy, J.ら、Cancer Chemother. Pharmacol. (1996) 38 (suppl): S53 - S57; Vadhan-Raj, S.ら、Ann. Intern. Med. (1997) 126: 673 - 681; King, A.ら、Blood (2001) 97: 1534 - 1542; Glaspy, J.ら、Blood (1997) 90: 2939 - 2951)。

【0010】

内因性成長因子は薬理的に有効であるが、医薬としてタンパク質およびペプチドを使用するよく知られた不利は、低分子である薬剤と共にそのような成長因子のレパートリーに加える必要性にある。もう一つの態様において、そのような低分子は、大量の生産が望まれる場合に、タンパク質およびペプチドよりも有利である。

10

【0011】

CXCR4に結合する際にSDF-1により得られる信号もまた、腫瘍細胞の増殖および腫瘍細胞に関連した血管形成の制御において、重要な役割を果たし得る(「Chemokines and Cancer」、Humana Pressにより出版(1999); B. J. Rollins編; Arenburgら、J. Leukocyte Biol. (1997) 62, 554~562; Mooreら、J. Invest. Med. (1998) 46, 113~120; Mooreら、Trends cardiovasc. Med. (1998) 8, 51~58; Seghalら、J. Surg. Oncol. (1998) 69, 99~104を参照); 公知の血管形成成長因子VEGFおよびbFGFは、内皮細胞におけるCXCR4のレベルを上方制御し、そしてSDF-1は、インビボでの新血管形成を誘発できる(Salcedoら、Am. J. Pathol. (1999) 154, 1125~1135); CXCR4を発現する白血病細胞は、遊走してリンパ節およびSDF-1を発現する骨髄間質細胞に接着する(Burgerら、Blood (1999) 94, 3658~3667; Araiら、Eur. J. Haematol. (2000) 64, 323~332; Bradstockら、Leukemia (2000) 14, 882~888)。

20

【0012】

SDF-1のCXCR4への結合はまた、アテローム性動脈硬化症(Abi-Younesら、Circ. Res. (2000) 86, 131~138)、腎臓同種移植片の拒絶(Eitnerら、Transplantation (1998) 66, 1551~1557)、喘息およびアレルギー性気道炎症(Ysselら、Clinical and Experimental Allergy (1998) 28, 104~109; J. Immunol. (2000) 164, 5935~5943; Gonzaloら、J. Immunol. (2000) 165, 499~508)、アルツハイマー病(Xiaら、J. Neurovirology (1999) 5, 32~41)および関節炎(Nankiら、J. Immunol. (2000) 164, 5010~5014)の病因と関係づけられている。

30

40

【0013】

ケモカインとそれらのレセプタとの間の関係をさらに理解しようと試みて、モノクローナル抗体または小分子を使用することによって、CXCR4ケモカインレセプタを介するHIVの融合、侵入および複製を阻止する最近の実験が行われたが、これは、有用な治療方策を示唆していると思われる(Scholsら、J. Exp. Med. (1997) 186: 1383~1388; Scholsら、Antiviral Research (1997) 35: 147~156; Bridgerら、J. Med. Chem. (1999) 42, 3971~3981; Bridgerら、「Bicyclam Derivatives as HIV Inhibitors」、Advances in Antiviral Drug Design Volume 3, 161~229ページ; J

50

AI press により出版 (1999); E. De Clercq 編)。小分子 (例えば、バイサイクラム (bicyclams)) は、CXCR-4 に特異的に結合するが、CCR-5 には特異的に結合しないようである (Donzella ら、Nature Medicine (1998) 4: 72~77)。これらの実験により、インビトロでの標的細胞への HIV の侵入および膜融合を妨害することが立証された。さらに最近では、バイサイクラムはまた、猫免疫不全ウイルス (FIV) (これは、侵入に CXCR4 を使用する) の融合および複製を阻止することを明らかとなった (Egberink ら、J. Virol. (1999) 73, 6346~6352)。

【0014】

追加実験により、このバイサイクラムは、用量に依存して、125I-標識 SDF-1 の CXCR4 への結合および SDF-1 に応答したシグナル伝達 (これは、細胞内カルシウムの増加により示される) を阻止することが明らかとなった。それゆえ、このバイサイクラムはまた、間質誘導因子または SDF-1 (CXCR4 に対する天然ケモカイン) の結合により生じるシグナル伝達に対するアンタゴニストとして、機能した。バイサイクラムはまた、非 HIV 感染細胞において、HIV gp120 (エンベロープ) 誘発アポトーシスを阻害した (Blanco ら、Antimicrobial Agents and Chemother. (2000) 44, 51~56)。

【0015】

米国特許第 5,583,131 号; 第 5,698,546 号; 第 5,817,807 号; 第 5,021,409 号; 第 6,001,826 号; および米国特許出願第 09/740,050 号 (これらの内容は、本明細書中で参考として援用されている) は、インビトロ試験において HIV-1 および HIV-2 に対して活性である環状化合物を開示している。引き続いて、これらの化合物は、免疫系の特定細胞の表面で発現されるケモカインレセプター CXCR4 に結合することにより、抗 HIV 活性を示すことが発見され、PCT WO 02/34745 でさらに開示された。この競合結合は、それにより、これらの標的細胞を、HIV (これは、侵入のために、CXCR4 レセプターを利用する) による感染から保護する。それに加えて、これらの化合物は、CXCR4 に対する天然リガンドであるケモカイン間質細胞誘導因子 1 (SDF-1) の結合効果、シグナル伝達効果および走化効果を拮抗する。本発明者らは、さらに、これらの新規化合物が、インビトロで CCR5 レセプターに結合することにより、標的細胞の HIV 感染に対する保護効果を示すことを開示した。

【0016】

さらに、本発明者は、米国特許第 6,365,583 号において、上述の特許/特許出願で記述されたこれらの環状ポリアミン抗ウイルス剤が、白血球の産生を高めるだけでなく抗ウイルス特性を示す効果を有することを開示した。それゆえ、これらの試薬は、化学療法の副作用を抑制し、骨髄移植の成立率を高め、創傷治癒および火傷治療を向上するだけでなく、白血病における細菌感染と闘うのに有用である。

【0017】

血球の発生および成熟は、複雑なプロセスである。成熟血球は、骨髄を含む特定の造血組織に存在する造血前駆細胞 (前駆体) 細胞および幹細胞由来である。これらの環境において、造血細胞は、循環に入る前に増殖し、分化する。ケモカインレセプター CXCR4 およびその天然のリガンド間質細胞由来因子-1 (SDF-1) は、このプロセスにおいて重要であるようである (総説について、Maekawa, T., et al., Internal Med. (2000) 39: 90-100; Nagasawa, T., et al., Int. J. Hematol. (2000) 72: 408-411 を参照のこと)。これは、CXCR4 または SDF ノックアウトマウスが、造血欠損を示すという報告によって実証されている。Ma, Q., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998) 95: 9448-9453; Tachibana, K., et al., Nature (1998) 393: 591-594; Zou, Y.-R., et al., Nature (1998) 393: 595-599)。CD34+ 前

駆体細胞が C X C R 4 を発現し、化学誘因および植え付け (e n g r a f t m e n t) に
 ついて骨髓間質細胞によって産生される S D F - 1 を必要とすること (P e l e d , A .
 , e t a l . , S c i e n c e (1 9 9 9) 2 8 3 : 8 4 5 - 8 4 8)、インビトロ
 で、S D F - 1 が C D 3 4 + 細胞 (A i u t i , A . , e t a l . , J . E x p . M e d . (1 9 9 7) 1 8 5 : 1 1 1 - 1 2 0 ; V i a r d o t , A . , e t a l . , A n n . H e m a t o l . (1 9 9 8) 7 7 : 1 9 4 - 1 9 7) および前駆体 / 幹細胞 (J o , D - Y . , e t a l . , J . C l i n . I n v e s t . (2 0 0 0) 1 0 5 : 1 0 1 - 1 1 1) の両方について化学誘因性であることもまた公知である。S D F - 1 はまた、
 T リンパ球および単球 (B l e u l , C . , e t a l . , J . E x p . M e d . (1 9 9 6) 1 8 4 : 1 1 0 1 - 1 1 0 9)、p r o - および p r e - B リンパ球 (F e d y k , E . R . , e t a l . , J . L e u k o c . B i o l . (1 9 9 9) 6 6 : 6 6 7 - 6 7 3 ; M a , Q . , e t a l . , I m m u n i t y (1 9 9 9) 1 0 : 4 6 3 - 4 7 1) ならびに巨核球 (H o d o h a r a , K . , e t a l . , B l o o d (2 0 0 0) 9 5 : 7 6 9 - 7 7 5 ; R i v i e r e , C . , e t a l . , B l o o d (1 9 9 9) 9 5 : 1 5 1 1 - 1 5 2 3 ; M a j k a , M . , e t a l . , B l o o d (2 0 0 0) 9 6 : 4 1 4 2 - 4 1 5 1 ; G e a r , A . , e t a l . , B l o o d (2 0 0 1) 9 7 : 9 3 7 - 9 4 5 ; A b i - Y o u n e s , S . , e t a l . , C i r c . R e s . (2 0 0 0) 8 6 : 1 3 1 - 1 3 8) を含む、いくつかの他のより委任された (c o m m i t t e d) 前駆体および成熟血球に対して、重要な化学誘因因子であり、C X C R 4 レセプターを介してシグナル伝達する。

10

20

【0018】

従って、S D F - 1 が、C X C R 4 を有する細胞の位置付けおよび分化を、これらの細胞が幹細胞 (すなわち、C D 3 4 + である細胞) であるか、そして / または前駆体細胞 (特定の刺激に应答して、特定の型のコロニーの形成を生じる ; C D 3 4 + または C D 3 4 - であり得る) であるか、あるいはいくぶんより分化した細胞であるかに関わらず、制御し得るようである。

【0019】

最近、自己幹細胞移植に使用される末梢血前駆体細胞のプールに動員された C D 3 4 + 細胞の数において、かなりの注意が向けられている。C D 3 4 + 集団は、化学療法後の改善された回復時間を主に担うと考えられている成分であり、この細胞は、長期の植え付けおよび造血の回復を最も良く担いそうである (C r o o p , J . M . , e t a l . , B o n e M a r r o w T r a n s p l a n t a t i o n (2 0 0 0) 2 6 : 1 2 7 1 - 1 2 7 9)。C D 3 4 + 細胞の再植え付けの機構は、C X C R 4 発現細胞に対する S D F - 1 の走化性効果に起因し得る (V o e r m a n s , C . , B l o o d (2 0 0 1) 9 7 : 7 9 9 - 8 0 4 ; P o n o m a r y o v , T . , e t a l . , J . C l i n . I n v e s t . (2 0 0 0) 1 0 6 : 1 3 3 1 - 1 3 3 9)。より最近において、成体造血幹細胞は、マウスの損傷した心臓組織を回復し得ることを示された (J a c k s o n , K . , e t a l . , J . C l i n . I n v e s t . (2 0 0 1) 1 0 7 : 1 3 9 5 - 1 4 0 2 ; K o c h e r , A . , e t a l . , N a t u r e M e d . (2 0 0 1) 7 : 4 3 0 - 4 3 6)。従って、細胞位置付けおよび分化を管理することにおける C X C R 4 レセプターの役割は、かなり有意であるとみなした。

30

40

【0020】

さらに最近では、本発明者らは、P C T W O 0 0 / 5 6 7 2 9、P C T W O 0 2 / 2 2 6 0 0、P C T W O 0 2 / 2 2 5 9 9 および P C T W O 0 2 / 3 4 7 4 5 において、その免疫系の特定細胞の表面で発現するケモカインレセプター C X C R 4 および C C R 5 に結合することにより抗 H I V 活性を示す一連の複素環式化合物を開示した。この競合結合は、それにより、それらの標的細胞を、H I V (これは、侵入のために、C X C R 4 または C C R 5 レセプターを利用する) による感染から保護する。それに加えて、これらの化合物は、C X C R 4 に対する天然リガンドであるケモカイン間質細胞誘発因子 1 (S D F - 1) および / または C C R 5 に対する天然リガンドであるケモカイン R A

50

N T E S の結合効果、シグナル伝達効果および走化効果を拮抗する。

【 0 0 2 1 】

ケモカインレセプタ C X C R - 4 は、胃腸管の血管新生 (T a c h i b a n a ら、N a t u r e (1 9 9 8) 3 9 3 : 5 9 1 - 5 9 4)、ならびに造血および小脳発達 (Z o u ら、N a t u r e (1 9 9 8) 3 9 3 : 5 9 1 - 5 9 4) に必須であることが発見されている。プレ - B - 細胞成長刺激因子 / 間質細胞誘導因子 (P B S F / S D F - 1) を C X C R 4 ケモカインレセプタに結合することにより働くこれらの重要な機能のいずれかを妨害すると、血管発生、造血および心発生に致命的な欠損を生じる。同様に、胎児の小脳発達は、神経細胞移動における C X C R - 4 の有効な動作および中枢神経系のパターン化に頼っていると思われる。この G - タンパク質結合ケモカインレセプタは、小脳原基にある顆粒細胞の移動の必須パターンを保証する際に、重要な役割を果たすと思われる。

10

【 0 0 2 2 】

本明細書中において、本発明者らは、独特の化学属性を有するうえに先に開示した大環状化合物に類似の様式でケモカインレセプタ C X C R 4 または C C R 5 に結合することにより標的細胞の H I V 感染に対する保護効果を示す化合物を開示している。それに加えて、これらの化合物は、C X C R 4 に対する天然リガンドであるケモカイン間質細胞誘導因子 1 (S D F - 1) および / または C C R 5 に対する天然リガンドであるケモカイン R A N T E S の結合効果、シグナル伝達効果および走化効果を拮抗する。さらに、本発明の成分は、前駆細胞および / または幹細胞を増加させる効果を有する。なおかつ、これらの化合物は、白血球の産生を高める効果を有するだけでなく、抗ウイルス特性も示す。それゆえ、これらの薬剤は、治療が白血球減少を生じる骨髓内での活動に影響を与える場合に有用であり、それゆえ、化学療法、放射線療法の副作用を抑制し、骨髓移植の成功を高め、創傷の治癒および火傷の治療を向上させるだけでなく、白血病における細菌感染に効く。

20

【 0 0 2 3 】

上記文献の引用は、前述のいずれかが適切な従来技術であると認めるようには解釈されない。これらの文献の日付に関する全ての記載または内容に関する全ての表示は、出願人が入手できる情報に基づいており、これらの文献の日付または内容が正しいことを何らかの形で認めるものではない。さらに、本願全体にわたって引用された全ての文献の内容は、本明細書中で参考として援用されている。

30

【 発明の開示 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 2 4 】

(発明の開示)

本発明は、ケモカインレセプタに結合しそのレセプタへの天然リガンドの結合を妨害する新規化合物を提供する。本発明の化合物は、H I V 感染からの標的細胞に対する保護効果を示す薬剤として有用であり、また、これらは、慢性関節リウマチを治療するのに有用である。本発明の実施態様は、ケモカインレセプタのアンタゴニストまたはアゴニスト (これらは、C D 4 ⁺ 細胞のレベルを高めることにより、免疫系を再構成できる試薬である) として ; 免疫細胞 (例えば、C D 8 ⁺ 細胞) および神経細胞でのアポトーシスのアンタゴニスト剤として ; ヒト骨髓 B 系統細胞の間質誘導第 1 因子への移動、およびケモカインがそれらのレセプタに結合するのを阻止するこれらの細胞の能力に関連した他の生体活性のアンタゴニスト剤として作用する化合物である。

40

【 0 0 2 5 】

それに加えて、本発明は、前駆細胞および / または幹細胞の数を増やすために、動物被験体 (特に、家畜およびヒト被験体) を治療する方法に関する。これらの前駆細胞および / または幹細胞は、細胞移植において収穫され使用され得る。さらに、本発明は、本明細書中で開示された化合物を使用して、白血球 (W B C) 総数が欠けているか W B C レベルの増加により恩恵を受ける動物被験体 (特に、家畜およびヒト被験体) を治療する方法に関する。

50

【 0 0 2 6 】

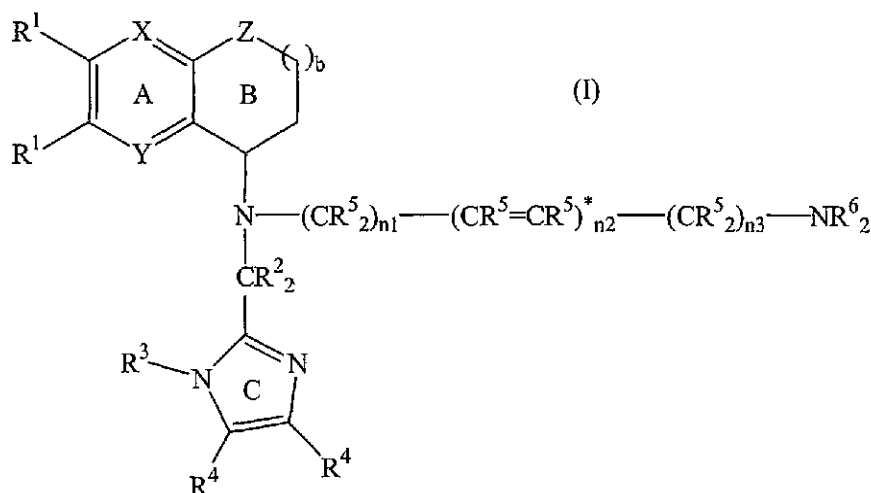
さらに特定すると、本発明は、大環状化合物に関し、これらは、一般に、3個のペンダント基で取り囲まれた「コア」窒素原子からなるとして記述でき、ここで、これらの3個のペンダント基のうちの2個は、好ましくは、ベンズイミダゾリルメチルおよびテトラヒドロキノリニルであり、第三のものは、追加窒素を含有するペンダント基である。

【 0 0 2 7 】

1局面では、本発明は、次式の化合物に関する：

【 0 0 2 8 】

【 化 6 】



10

20

XおよびYは、別個に、NまたはC R¹である；

Zは、S、O、N R¹またはC R¹₂である；

各R¹ ~ R⁶は、別個に、Hまたは非妨害置換基である；

n₁は、0 ~ 4である；

n₂は、0 ~ 1であり、ここで、*は、C—CがC R⁵ = C R⁵の代わりとなり得ることを意味する；

n₃は、0 ~ 4である；

30

ここで、n₁ + n₂ + n₃は、2に等しいかそれより大きい；

bは、0 ~ 2である；

ここで、R基の以下の組合せは、連結されて、環を生成し得、該環は、飽和または不飽和であり得る：

R² + R²

1個のR² + R³

R³ + 1個のR⁴、

R⁴ + R⁴、

1個のR⁵ + 他のR⁵、

1個のR⁵ + 1個のR⁶、および

R⁶ + R⁶；

40

ここで、該環は、環形成に関与する基が2個のR⁵であるとき、芳香族でなくてもよい；

ここで、n₂が1であるとき、n₁もn₃もいずれも0ではあり得ない。

【 0 0 2 9 】

同じ原子上の2個のR⁵（および同じ原子上の2個のR²またはR⁶）は、架橋を形成し得ることに注目すべきである。

【 0 0 3 0 】

環Bには、6員環が好ましく、環AおよびBの好ましい組合せは、テトラヒドロキノリニルである。

50

【0031】

適当な非妨害置換基としては、アルキル (C_{1-10})、アルケニル (C_{2-10})、アルキニル (C_{2-10})、アリール (C_{5-12})、アリールアルキル、アリールアルケニルまたはアリールアルキニルが挙げられ、それらの各々は、必要に応じて、O、SおよびNから選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し得、また、それらの各々は、さらに、置換され得るか；またはアシル、アリールアシル、アルキル-アルケニル-、アルキニル-またはアリールスルホニルの必要に応じて置換した形態および該アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリール部分でヘテロ原子を含有する形態である。他の非妨害置換基には、OR、SR、NR₂、COOR、CONR₂が挙げられ、ここで、Rは、Hまたは上で定義したようなアルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールである。該置換された原子がCである場合、その置換基としては、上で列挙した置換基に加えて、ハロ、OOCR、NROCRが挙げられ得、ここで、Rは、Hまたは上で述べた置換基であるか、または=Oであり得る。

10

【0032】

一般に、「非妨害置換基」とは、その存在が式Iの化合物がケモカインとして挙動する能力を壊さない置換基である。具体的には、この置換基の存在は、この化合物の有効性を壊さない。本発明の化合物は、HIV複製を阻害し、具体的には、CXCR4レセプタと相互作用することが分かっているので、本発明の化合物は、CXCR4およびCXCR5媒介活性を変調する必要がある疾患を治療する際に有効であることが明らかである。

【0033】

20

1局面では、本発明は、被験体中の該前駆細胞および/または幹細胞を増加させる方法に関する。この方法は、該被験体に、前駆細胞および/または幹細胞のレベルを上昇させるのに有効な量の式Iの化合物またはそれらの薬学的組成物を投与する工程を包含する。1実施態様では、心筋を修復するために、骨髓前駆細胞および/または幹細胞が動員される。

【0034】

本発明の方法はまた、細胞集団をエキソビボで式Iの化合物で治療する工程および治療した集団を適合性被験体に導入する工程を包含する。式Iの化合物は、末梢血における幹細胞および/または前駆細胞の集団を増やすために、単独で、または他の化合物および組成物と併用して、使用され得る。骨髓において白血球の産生の増加もまた、起こり得る。

30

【0035】

他の局面では、本発明は、WBCの増加を必要としている被験体において白血球(WBC)総数を増加させる方法に関し、この方法は、この被験体に、WBCレベルを増加させる量の式Iの化合物またはそれらの薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0036】

さらに他の局面では、本発明は、動物被験体において前駆細胞および/または幹細胞の増加を引き起こす際に使用するか、および/または動物被験体におけるWBC総数の増加を引き起こす際に使用する薬学的組成物に関する。

【0037】

他の局面では、本発明は、式Iの少なくとも1種の化合物を含有する薬学的組成物、およびCXCR4レセプタまたはCXCR5レセプタにより変調される状態を改善する方法に関する。このような状態には、HIV感染、炎症に関連した疾患、免疫抑制に関連した疾患およびある種の癌が挙げられる。

40

【0038】

(発明を実施する様式)

本発明は、ケモカイン(それゆえ、ケモカインレセプタのモジュレータ)である式Iの上記化合物を提供する。

【0039】

さらに詳細には、これらの化合物は、ケモカインレセプタを結合し、そこへの天然リガンドの結合を妨害し、HIV感染からの標的細胞に対する保護効果を示す。これらの化合

50

物はまた、ケモカインレセプタのアンタゴニストまたはアゴニスト（従って、 $CD4^+$ 細胞のレベルを高めることにより、免疫系を再構成できる）として；免疫細胞（例えば、 $CD8^+$ 細胞）および神経細胞でのアポトーシスのアンタゴニスト剤として；ヒト骨髓B系統細胞の間質誘導因子1への移動、ならびにケモカインがそれらのレセプタに結合するのを阻止するこれらの化合物の能力に関連した他の生体活性のアンタゴニスト剤として有用である。この化合物は、天然リガンド、ケモカインSDF-1によって誘導される結合およびシグナリングも阻害する。いずれの理論にも拘束されるつもりはないが、SDF-1のCXCR4への結合を阻害する式Iの化合物は、そのような阻害によって、幹および/または前駆細胞の増加を行う。血液中での幹および/または前駆細胞を増強することは、白血球減少症をもたらすもののような、骨髓に悪影響するプロトコルの効果を軽減するための処置で助けとなる。これらは化学療法および放射線療法の公知の副作用である。式Iの化合物が、骨髓移植の成功を高め、創傷治癒および火傷処置を高め、損傷した器官組織の回復で助けとなる。また、それらは白血病において優勢である細菌感染と戦う。式Iの化合物は、他の動員因子と組み合わせて、およびこの組み合わせなしに、アフェレーシスを介して $CD34^+$ 細胞を動員し、それを収穫するのに用いられる。収穫された細胞は幹細胞移植を必要とする治療で用いられる。

【0040】

本明細書中で用いるように、用語「前駆細胞」とは、ある刺激に応答して、分化された造血系または骨髓系細胞を形成することができる細胞をいう。前駆細胞の存在は、例えば、CFU-GM（コロニー-形成単位、顆粒球-マクロファージュ）；CFU-GEMM（コロニー-形成単位多能性）；BFU-E（バースト-形成単位、赤血球）；HPP-CFC（高増殖性の潜在的コロニー-形成細胞）；公知のプロトコルを用いて培養で得ることができる他のタイプと分化してコロニーを形成する試料中の細胞の能力によって評価することができる。

【0041】

本明細書中で用いるように、「幹」細胞は前駆細胞のより分化していない形態である。典型的には、そのような細胞は、しばしば、 $CD34$ に対して陽性である。しかしながら、いくつかの幹細胞はこのマーカーを含有しない。これらの $CD34^+$ 細胞は蛍光活性化細胞ソーティング（FACS）を用いてアッセイすることができ、かくして、それらの存在は、この技術を用いて試料中で評価することができる。

【0042】

一般に、 $CD34^+$ 細胞は血液中で低いレベルでのみ存在するが、骨髓では大きな数で存在する。内皮細胞および肥満細胞のような他のタイプの細胞もまたこのマーカーを呈することができるが、 $CD34$ が幹細胞の存在の指標と考えられる。

【0043】

ケモカインがそのレセプタに結合するのを妨害するケモカインアンタゴニストは、 $CD4^+$ 細胞のレベルを高めることにより、免疫系を再構築するのに有用であり（Biard-Piechaczykら、Immunol. Lett. (1999) 70:1-3）；免疫細胞（例えば、 $CD8^+$ 細胞）でのアポトーシスのアンタゴニスト剤として（Herbinら、Nature (1998) 395:189-193）、および神経細胞でのアポトーシスのアンタゴニスト剤として（Ohagenら、J. of Virol. (1999) 73:897-906；およびHesseltgersら、Curr. Biol. (1998) 8:595-598）、有用である。ケモカインレセプタアンタゴニスト剤はまた、ヒト骨髓B系統細胞の間質誘導因子1への移動を阻止する（例えば、E. Fedykら、J. of Leukocyte Biol. (1999) 66:667-783を参照）。

【0044】

本発明は、少なくとも1種の賦形剤と共に治療有効量の式Iの化合物を含有する薬学的組成物、および人体または他の動物の身体の疾患をこのような組成物で治療する方法を包含する。本発明は、ケモカインレセプタとその天然リガンドとの結合を阻止または妨害す

る方法を提供し、該方法は、該ケモカインレセプタを有効量の式 I の化合物と接触させる工程を包含する。また、ケモカインレセプタ（そこに病原体因子が結合すると、疾患または症状を引き起こす）を有する標的細胞を保護する方法も包含され、該方法は、哺乳動物被験体に、治療有効量の式 I の化合物を含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する。本発明は、ケモカインレセプタのその天然リガンドとの結合を阻止または妨害するのが有利な疾患の治療用の医薬の製造における式 I の化合物の使用を包含する。該化合物は、式 I の化合物の治療有効量に相当する量で、組成物に処方される。

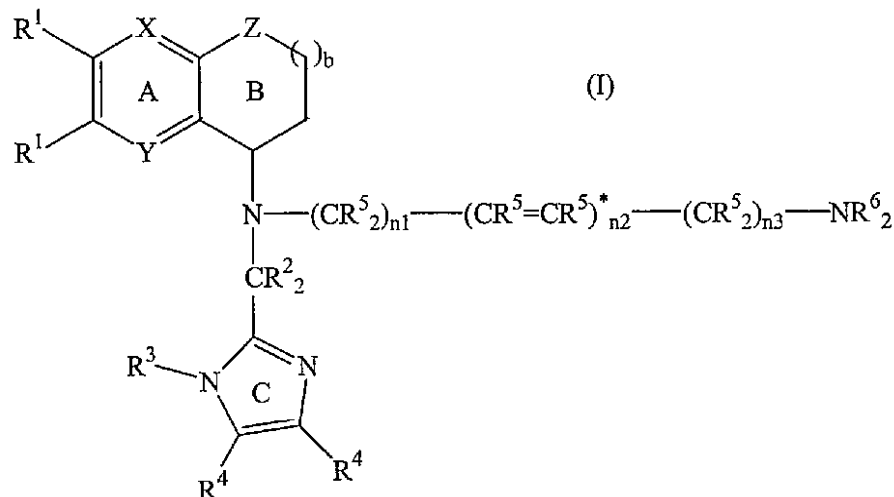
【 0 0 4 5 】

（発明化合物）

本発明の化合物は、一般に、式 I により記述され、これは、本発明の目的のために、以下で再現する。 10

【 0 0 4 6 】

【 化 7 】

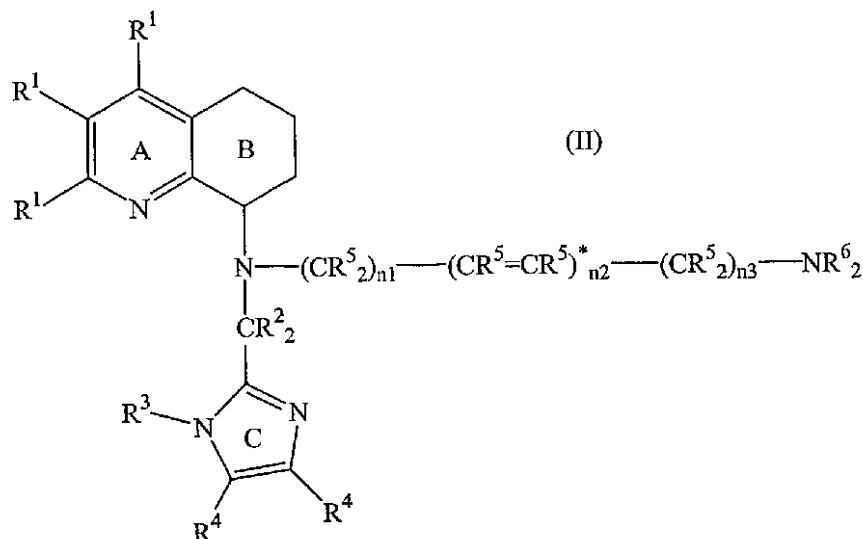


20

1 実施態様では、本発明の化合物は、式 I の化合物またはそれらの塩およびプロドラッグ形態であり、これは、式 I の化合物の下位集合である：

【 0 0 4 7 】

【 化 8 】



40

ここで、b は、1 であり、X は、C R¹ であり、Y は、N であり、そして Z は、C R¹ ₂ であり、そして R¹ ~ R⁶ および n 1 ~ n 3 は、式 I について定義したとおりである。この垂属では、好ましいテトラヒドロキノリルおよびイミダゾール / ベンズイミダゾリルメチル基は、そのコア窒素に結合している。

50

【 0 0 4 8 】

1実施態様では、非コア窒素（そこには、2個の R^6 が連結されている）を含有する分子の部分では、環が形成されない。他の実施態様では、任意の2個の R^5 （同じC上の2個の R^5 を含めて）、2個の R^6 または1個の R^5 、および1個の R^6 は、1員～6員のリンカーを介して、一緒に結合して環を形成し得る。また、2個の R^2 、1個の R^2 と R^3 、および R^3 と1個の R^4 により形成される環も、考慮される。代表的な環には、特に、シクロアルキル、シクロアルケニル、飽和または部分不飽和複素環（ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、イミダゾリン、モルホリン、チオモルホリン、ピラゾリン、テトラヒドロフラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピランなど）が挙げられる。しかしながら、同じC以外のものに由来の2個の R^5 から形成された環は、芳香族ではあり得ない。

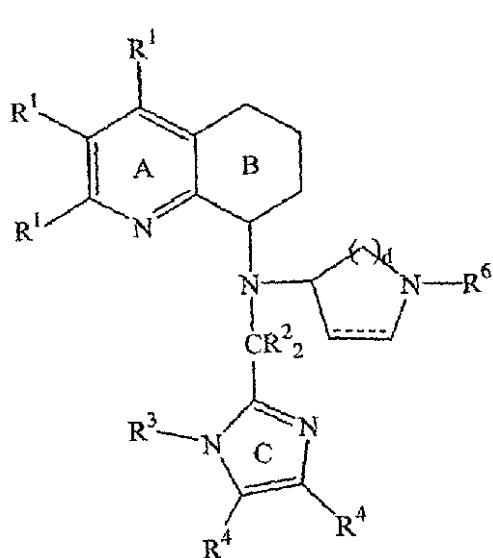
10

【 0 0 4 9 】

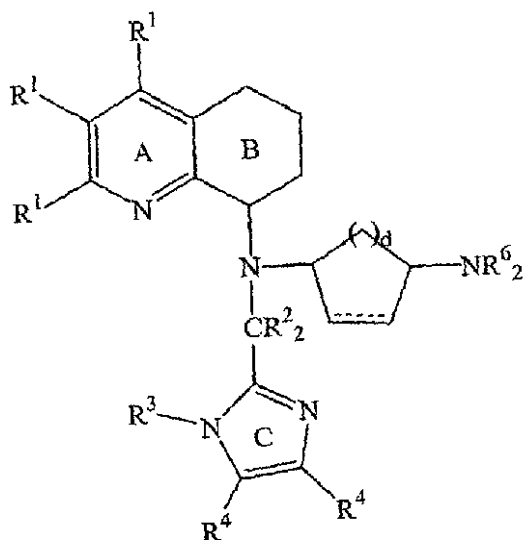
それゆえ、代替的には、本発明は、式IIIa～IIIeの化合物またはそれらの塩またはプロドラッグ形態を提供する：

【 0 0 5 0 】

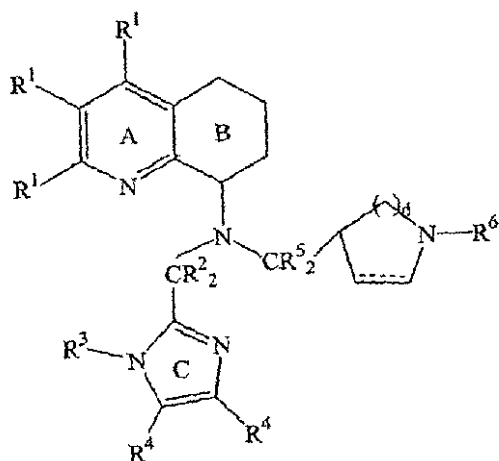
【 化 9 】



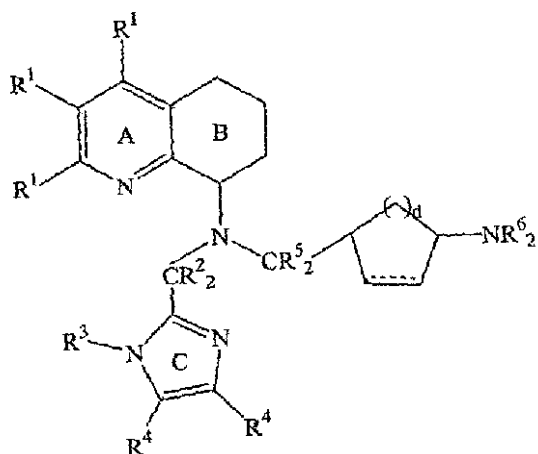
IIIa



IIIb



IIIc



IIId

【 0 0 5 1 】

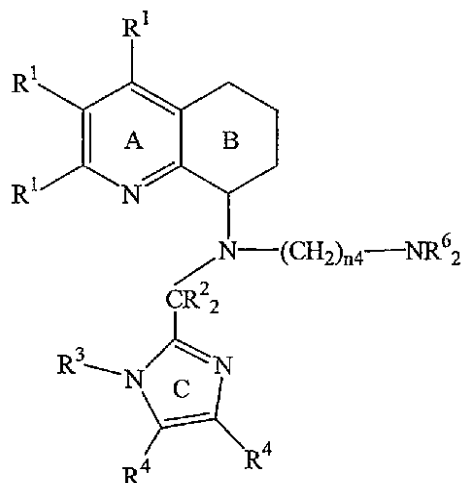
20

30

40

50

【化 10】



IIIe

10

ここで：

d = 0 ~ 3 であり、そして n 4 は、2 ~ 6 であり、特に、ここで、両方の R⁶ は、H であるか、または 1 個の R⁶ は、H であり、そして他の R⁶ は、アリール部分を含有するか、または、ここで、2 個の R⁶ は、環を形成する。

20

【0052】

これらの化合物は、「プロドラッグ」として、すなわち、保護形態として供給され得、これらは、患者に投与した後、その化合物を放出する。例えば、この化合物は、保護基を備え得、これは、体液（例えば、血流）での加水分解により分割され、それにより、活性化合物を放出するか、または体液中で酸化または還元されて、この化合物を放出する。プロドラッグに関する論述は、「Smith and Williams' Introduction to the Principles of Drug Design」(H. J. Smith, Wright, Second Edition, London 1988) で見られる。

30

【0053】

これらの化合物はまた、非毒性である有機または無機の酸または塩基との塩として、供給され得る。本願の文脈での非毒性とは、感染した患者を治療せずに置いた予後に関連して、考慮されなければならない。無機塩基の例としては、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ土類金属水酸化物（例えば、カルシウム、マグネシウムなどのもの）、およびアルミニウム、アンモニウムなどの水酸化物が挙げられる。有機塩基の例には、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミンなどが挙げられる。無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などが挙げられる。有機酸の例には、ギ酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸などが挙げられる。また、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン、リシン、オルニチンなど）との塩、および酸性アミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸など）との塩も含まれる。

40

【0054】

本発明の化合物の全ては、少なくとも 1 個のキラル中心を含む。本発明は、立体異性体、個々の立体異性体、および鏡像異性体混合物、および複数の立体異性体の混合物を包含する。簡単に言えば、この化合物は、任意の所望程度のキラル純度で、供給され得る。

【0055】

上で述べたように、本発明の化合物の基本構造は、式 I で定義されており、特定の例証

50

的な実施態様は、式 I ~ I I I で見られる。本発明の化合物のさらに別の定義は、非妨害置換基の同定にかかる。

【0056】

R^1 の好ましい実施態様には、H、ハロ、アルキル、アルコキシ、 CF_3 などが挙げられる。好ましくは、 R^1 は、Hであるか、または1個の R^1 は、H以外のものであり、そして残りの2個の R^1 は、Hである。

【0057】

R^2 の好ましい実施態様には、H、アルキルおよびアルケニル、特に、Hおよびメチルが挙げられる。

【0058】

R^3 の好ましい実施態様には、H、アルキル、アルケニル、アリーラルキルおよびアリールが挙げられる。

【0059】

R^4 の好ましい実施態様には、H、アルキル、アルケニル、特に、2個の R^4 が、そのコア窒素上の置換基がベンズイミダゾリルメチル（それらのさらにヘテロ原子を含有する形態を含めて）であるように、架橋して芳香環を形成する。

【0060】

R^5 の好ましい実施態様には、H、アルキルおよびアルケニルが挙げられ、各々は、必要に応じて、置換されており、これには、単一炭素または隣接または非隣接炭素上のアルキルまたはアルケニル置換基が飽和または不飽和環を形成するものが含まれる。この環は、芳香族ではあり得ない、 R^5 の代替実施態様には、オキシム、アルキル化オキシム、アルキル化ヒドロキシルアミン、ヒドロキシルアミン、ハロなどがある。

【0061】

R^6 の好ましい実施態様には、H、アリーラルキル、アリールスルホニルが挙げられ、これには、その環内に1個またはそれ以上の窒素原子が存在しているもの、および縮合環アリール基（例えば、インドリル）が含まれる。また、 R^6 には、ヘテロ原子含有基（例えば、グアニジル基、カルボキシル基およびカルバミノ基）、アミド、アリールスルホン酸およびアリールアシル置換基（この場合もやはり、1個またはそれ以上の窒素を含有するアリール基を含めて）、アルケニル、シクロアルキル、カルボキシル、必要に応じて、置換基、アルキルおよびアルケニル部分（アルコールまたはアミドで置換されたものを含めて）が好ましい。2個の R^6 は、飽和、不飽和または芳香環を形成し得、これには、必要に応じて、1個またはそれ以上のN、Oおよび/またはSを含有する。 R^5 および R^6 または2個の R^6 はまた、共有アルキレンまたはアルケニレン架橋を構成し、飽和または不飽和環が得られ、これは、芳香族であり得る。全ての場合（ $R^5 + R^5$ または $R^5 + R^6$ または $R^6 + R^6$ ）、共有アルキレンまたはアルケニレン置換基は、1個またはそれ以上のヘテロ原子（例えば、N、SまたはO）を含有し得る。

【0062】

R^5 基の1個~3個だけ、好ましくは、1個~2個が水素以外のものであるのが好ましい。1実施態様では、全ての R^5 は、水素であり、他の実施態様では、一对の R^5 は、共有アルキレン、アルケニレンであるか、またはヘテロ原子を含むような部分である。

【0063】

必要に応じて置換したアルキル基の例には、メチル、エチル、プロピルなどが挙げられ、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）が含まれる；必要に応じて置換したアルケニル基の例には、アリル、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニル、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなどが挙げられる； C_{1-6} アルキルおよびアルケニルが好ましい。

【0064】

ハロゲンの例には、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、フッ素および塩素が好ましい。

10

20

30

40

50

【0065】

必要に応じて置換した水酸基およびチオール基の例には、必要に応じて置換したアルキルオキシまたはアルキルチオ（例えば、 $C_1 \sim 10$ アルキル）、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、第三級ブチル、ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）；必要に応じて置換したアリールアルキルオキシまたはアリールアルキルチオ（例えば、フェニル $C_1 \sim 4$ アルキル、例えば、ベンジル、フェネチルなど）が挙げられる。2 個の隣接したヒドロキシルまたはチオール置換基が存在している場合、それらのヘテロ原子は、アルキレン基（例えば、 $O(CH_2)_nO$ および $S(CH_2)_nS$ （ここで、 $n = 1 \sim 5$ である））を介して、連結され得る。例には、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどが挙げられる。チオエーテル基の酸化物（例えば、スルホキシドおよびスルホン）もまた、想定される。

10

【0066】

必要に応じて置換した水酸基の例には、また、必要に応じて置換した $C_2 \sim 4$ アルカノール（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）および必要に応じて置換した芳香族基および複素環カルボニル基（ベンゾイル、ピリジンカルボニルを含めて）が挙げられる。

【0067】

必要に応じて置換したアミノ基上の置換基は、互いに結合して、環状アミノ基（例えば、5～6 員環状アミノ基など、例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなど）を形成し得る。上記の環状アミノ基は、置換基を有し得、これらの置換基の例には、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、必要に応じてハロゲン化した $C_1 \sim 4$ アルキル（例えば、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、必要に応じて水素化した $C_1 \sim 4$ アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 $C_2 \sim 4$ アルカノイル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）が挙げられ、好ましい置換基の数は、1 個～3 個である。

20

30

【0068】

このアミノ基はまた、以下のような基で、1 回または 2 回置換されている（第二級アミンまたは第三級アミンを形成し得る）：必要に応じて置換したアルキル基（これには、 $C_1 \sim 10$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピルなど）が挙げられる）；必要に応じて置換したアルケニル基（例えば、アリル、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど）、または必要に応じて置換したシクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）。これらの場合、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アルケニルおよびシクロアルキルが好ましい。このアミン基はまた、芳香族基または複素環基、アラルキル（例えば、フェニル $C_1 \sim 4$ アルキル）またはヘテロアルキル（例えば、フェニル、ピリジン、フェニルメチル（ベンジル）、フェネチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチルなど）で置換され得る。この複素環基は、1 個～4 個のヘテロ原子を含有する 5 員または 6 員環であり得る。

40

【0069】

このアミノ基は、必要に応じて置換した $C_2 \sim 4$ アルカノイル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）または $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、またはカルボニルまたはスルホニル置換した芳香環または複素環（例えば、ベンゼンスルホニル、ベンゾイル、ピリジンスルホニル、ピリジンカルボニルなど）で置換され得る。これらの複素環は、上で定義したとおりである。

【0070】

50

必要に応じて置換したカルボニル基またはスルホニル基の例には、上で定義したように、種々のヒドロカルビル（例えば、アルキル、アルケニルおよび5員～6員の一環式芳香族基（例えば、フェニル、ピリジルなど）から形成されたこのような基の必要に応じて置換した形態が挙げられる。

【0071】

（有用性および投与）

本発明は、式Iの化合物に関し、これらは、ケモカインレセプタ活性を調節する。ケモカインレセプタには、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CXCR3およびCXCR4が挙げられるが、これらに限定されない。

【0072】

1実施態様では、本発明は、式Iの化合物を提供し、これらは、ケモカインレセプタを特異的に結合することにより、標的細胞に対するHIV感染からの保護効果を示し、それゆえ、標的細胞のCCR5および/またはCXCR4への天然配位子の結合に影響を与える。

【0073】

他の実施態様では、本発明の化合物は、ケモカインレセプタ（例えば、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CXCR3およびCXCR4）に影響を与える試薬として有用であり得、この場合、このようなケモカインレセプタは、多くの炎症性疾患だけでなく免疫調節性疾患の重要な媒介物として、相互に関係している。

【0074】

モジュレーターとしてのケモカインとも関係している他の疾患には、血管形成および腫瘍形成（例えば、脳腫瘍および乳癌）が挙げられる。それゆえ、このようなケモカインレセプタの活性を調節する化合物は、このような疾患の治療または予防に有用である。

【0075】

本明細書中で使用する「モジュレーター」は、アンタゴニスト、アゴニスト、部分アンタゴニストおよび/または部分アゴニスト、インヒビターおよびアクチベーターを含むことが意図される。本発明の好ましい実施態様では、式Iの化合物は、標的細胞のケモカインレセプタ（例えば、CCR5および/またはCXCR4）へのHIVの結合を阻害することにより、HIV感染に対して保護効果を示す。このような調節は、この標的細胞をケモカインレセプタに対するウイルスの結合を阻害するのに有効な量の化合物と接触させる工程を包含する方法により、得られる。

【0076】

ケモカインレセプタの活性および機能を阻害する化合物は、例えば、以下の炎症に関連した疾患の治療に使用され得る：喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、間質性肺疾患（ILD）（例えば、特発性肺線維症、または関節リウマチに関連したILD、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎）；全身性過敏症または過敏応答、薬剤アレルギー、昆虫刺傷アレルギー；自己免疫疾患（例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、若年型糖尿病、糸球体腎炎、自己免疫ソロイディティス（*throiditis*）、移植片拒絶（同種移植片拒絶または移植片対宿主疾患を含めて））；炎症性腸疾患（例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎）；脊椎関節症；強皮症；乾癬（T細胞媒介乾癬を含めて）および炎症性皮膚疾患（例えば、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹、脈管炎（例えば、壊死性、皮膚反応および過敏性脈管炎）；好酸球ミオティス（*myotitis*）、好酸球筋膜炎；および癌。

【0077】

それに加えて、ケモカインレセプタの機能を活性化または促進する化合物は、例えば、以下の免疫抑制に関連した疾患の治療に使用され得る：化学療法、放射線療法、創傷治療および火傷治療の向上、自己免疫疾患用の療法または他の薬剤療法（例えば、コルチコステロイド療法）または自己免疫疾患および移植片/移植拒絶の治療に使用される通常の薬

10

20

30

40

50

剤の組合せ（これは、免疫抑制を引き起こす）を受けている個体；レセプタ機能の先天的欠乏または他の原因による免疫抑制；および感染症（例えば、寄生虫病（これには、蠕虫感染（例えば、線虫（回虫）、*Trichuriasis*、*Enterobiasis*、*Ascariasis*、*Hookworm*、*Strongyloidiasis*、*Trichinosis*、フィラリア症；吸虫；内臓虫（*visceral worms*）、内臓幼虫移行症（例えば、*Toxocara*）、好酸球性胃腸炎（*Anisakis* spp.、*Phocanema* spp.）、皮膚幼虫移行症（*Ancylostoma braziliense*、*Ancylostoma caninum*）；マラリアが原因の原虫 *Plasmodium vivax*、ヒトサイトメガロウイルス、*Herpesvirus saimiri*、およびカポジ肉腫ヘルペスウイルス（これはまた、ヒトヘルペスウイルス 8 としても知られている）、およびポックスウイルス *Moluscum contagiosum*。

10

【0078】

本発明の方法によって軽減できる、またはそうでなければ利益を受け得る典型的な疾患は形成不全貧血、白血病、薬物誘導貧血、および化学療法または放射線療法からの造血系欠乏のような造血系障害を含む。本発明の方法は、免疫抑制治療の間および後における移植の成功を高めるにおいて、ならびにより効果的な創傷治癒および細菌炎症の治療を行うにおいても有用である。本発明の方法は、免疫寛容である、あるいはその免疫系がそうでなければ損なわれている被験体を処置するのにさらに有用である。本発明の方法によって軽減される、またはそうでなければ利益を受ける典型的な疾患は、レトロウイルスに感染した、より具体的にはヒト免疫不全ウイルス（*HIV*）に感染した被験体を含む。本発明の方法は、かくして、被験体における前駆細胞および／または幹細胞の上昇が利益となる。または引き続いての幹細胞移植のための前駆細胞および／または幹細胞の収穫が有益であろう広いスペクトルの疾患を標的とする。加えて、本発明の方法は、白血球細胞の総数の欠乏によって特徴付けられる、またはこの *WBC* 総数の上昇から利益を受けるであろう広いスペクトルの疾患を標的とする。さらに、本発明の方法は、骨髄幹細胞を動員することによって心筋を再生するために有用である。

20

【0079】

本発明の化合物は、プロドラッグの形態、すなわち、被験体への投与後に本発明の化合物を放出する保護された形態で調製することができる。典型的には、保護基は血流中のような体液中で加水分解され、かくして、有効成分はインビボで酸化または還元されて、活性な化合物を放出する。プロドラッグの議論は *Smith and Williams Introduction to the Principles of Drug Design*, *Smith, H. J. ; Wright, 2nd ed., London (1988)* に見出される。

30

【0080】

本発明の化合物は、ポリアミンであるので、その酸付加塩または金属複合体の形態で調製されて投与され得る。適切な酸付加塩としては、*HCl*、*HBr*、硫酸、リン酸などを含む生体適合性の無機酸、および酢酸、プロピオン酸、酪酸などのような有機酸、ならびに1つより多くのカルボキシル基を含む酸（例えば、シュウ酸、グルタル酸、アジピン酸など）の塩が挙げられる。代表的に、生理学的 *pH* において、本発明の化合物は、酸付加塩の形態である。塩酸塩が特に好ましい。さらに、精製形態として調製される場合、その化合物は、水和物として結晶化され得る。

40

【0081】

本発明の化合物は、唯一の有効成分として、式 I の種々の化合物の混合物として、および／または抗生物質、ビタミン、薬草エキス、抗炎症剤、グルコース、解熱薬、鎮痛剤、顆粒球 - マクロファージコロニー刺激因子（*GM-CSF*）、インターロイキン - 1（*IL-1*）、インターロイキン - 3（*IL-3*）、インターロイキン - 8（*IL-8*）、*P1XY-321*（*GM-CSF / IL-3* 融合タンパク質）、マクロファージ炎症性タンパク質、幹細胞因子、トロンボポエチン、成長関連オンコジーンまたは化学療法等のよう

50

な、治療的にまたは栄養的に有用なさらなる有効成分と混合して投与することができる。加えて、本発明の化合物は、抗生物質、ビタミン、薬草エキス、抗炎症剤、グルコース、解熱薬、鎮痛薬等のような、治療的にまたは栄養的に有用なさらなる有効成分と混合して投与することができる。

【0082】

本発明の化合物は、当該分野でよく知られた通常に理解された処方技術を用いて動物の被験体への投与用に処方することができる。投与の特別な形態に、および式 I のものによって代表されるタイプの化合物に適した処方は、Remington's Pharmaceutical Sciences, latest Edition, Mack Publishing Company, Easton, PAに見出すことができる。

10

【0083】

好ましくは、化合物は注射によって、最も好ましくは静脈注射によって、また皮下または腹腔内注射等によって投与される。さらなる非経口投与経路は筋肉内および動脈内注射を含む。静脈内または非経口投与では、化合物は必要な賦形剤とで適当な液体形態に処方される。組成物はリポソームまたは他の適当な担体を含むことができる。静脈内注射では、ハンクス溶液のような標準的な製剤を用いて溶液を等張とされる。

【0084】

注射以外に、他の投与経路も用いることができる。化合物は、錠剤、カプセル、シロップ、粉末または経口投与に適した他の形態に処方することができる。適当な賦形剤を用いることによって、これらの化合物は、坐薬または鼻孔内スプレーを用いて粘膜を介して投与することもできる。適当な浸透剤を用いて、放出の速度を制御することによって、経皮投与を行うこともできる。

20

【0085】

選択された処方および投与経路は個々の被験体、被験体で治療すべき疾患の性質、および一般には、主治医の判断に適合させられる。

【0086】

式 I の化合物に適した投与量範囲は、これらの考慮に従って変化するが、一般には化合物は約 $0.1 \mu\text{g} / \text{体重 } 1 \text{ kg} \sim 5 \text{ mg} / \text{体重 } 1 \text{ kg}$ の範囲で投与され；好ましくは、この範囲は約 $1 \mu\text{g} / \text{体重 } 1 \text{ kg} \sim 300 \mu\text{g} / \text{体重 } 1 \text{ kg}$ ；最も好ましくは約 $10 \mu\text{g} / \text{体重 } 1 \text{ kg} \sim 100 \mu\text{g} / \text{体重 } 1 \text{ kg}$ である。典型的な 70 kg のヒト被験体では、かくして、投与量範囲は約 $0.7 \mu\text{g} \sim 350 \text{ mg}$ ；好ましくは約 $700 \mu\text{g} \sim 20 \text{ mg}$ ；最も好ましくは約 $700 \mu\text{g} \sim 7 \text{ mg}$ である。投与量は、化合物を経口または経皮投与する場合には、例えば、静脈内投与と比較してより高くすることができる。

30

【0087】

化合物は単一のボラス用量、経時的な用量として、静脈内または経皮投与、または複数投与量として投与することができる。

【0088】

被験体への直接的投与に加えて、式 I の化合物は生体外処置プロトコルで用いて、細胞培養を調製することができ、次いで、これを用いて被験体の血球を補充する。生体外処置は、末梢血液または骨髓から、またはマッチしたドナーからの同種移植片から収穫されたオートロガス細胞で行うことができる。単独、あるいはマクロファージ炎症性タンパク質のような他の剤と組み合わせた式 I の化合物または化合物類の濃度は慣用的な最適化の事項である。

40

【0089】

本発明の化合物は、さらに、組合せ療法が、ケモカインレセプタ活性を変調し、それにより、炎症および免疫調節病を予防し、処置するのに有用な場合に、いずれかの他の活性剤または薬学的組成物と組み合わせて用いることができる。

【0090】

この化合物は、さらに、HIVの予防または治療で有用な1以上の剤と組み合わせて用いることができる。そのような剤の例は：

50

(1) テノフォビルジソプロキシルフマル酸塩；ラミブジン／ジドブジン；アバカビル；ラミブジン；ジドブジン；エントリシタピン；アムドキシビル；アロブジン；DPC-817；SPD-756；GS7340；ACH-126，443ベータ）-L-Fd4C；ジダノシン、ザルシタピン、スタブジン、アデフェビル、アデフォビル、ジビドキシル、フォジブジントドキシル等のようなヌクレオチド逆転写酵素阻害剤；

(2) ネビラピン、デカビルジン、エファビレンズ、ロビライド、イムノカル、オルティパラズ、TMC-125；DPC-083；カブラバリン；カラノリドA；SJ-3366シリーズ等のような（イムノカル、オルティパラズ等のような抗酸化活性を有する剤を含めた）非-ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤；

(3) サキナビル、ロピナビル；リトナビル、アタザナビル、フォサムプレナビル、ティブラナビル、TMC-114、DPC-684、インディナビル、ネルフィナビル、アムプレナビル、パリナビル、ラシナビル等のようなプロテアーゼ阻害剤； 10

(4) T-20；T-1249；PRO-542；PRO-140；TNX-355；BMS-806シリーズ；および5-ヘリックスのような侵入阻害剤；

(5) Sch-C（またはSCH351125）；Sch-D、およびSCH350634；TAK779；UK427，857およびTAK449のようなCCR5-レセプタ阻害剤；

(6) L-870，810；GW-810781（S-1360）のようなインテグラーゼ阻害剤；および 20

(7) PA-344；およびPA-457のような出芽阻害剤；を含む。

【0091】

本発明の化合物とHIV剤との組合せは(1)、(2)および／または(3)に限定されず、HIVの治療で有用ないずれの剤との組合せも含む。本発明の化合物および他のHIV剤の組合せは別々に、または同時に投与することができる。1つの剤の投与は、他の剤の投与に先立って、同時にまたは引き続いて行うことができる。

【0092】

本発明の化合物のように、AMD3100はCXCR4ケモカインレセプタに関してアンタゴニストである（Gerlachら、J. Biol. Chem. (2001) 276 : 14153-14160）。これらの化合物は、骨髓間質細胞由来SDF-1と幹細胞上のCXCR4との結合に干渉し、これは造血幹細胞の骨髓から循環系への放出に導く（Broxmeyerら、Blood (2001) 98 : 811a (Abstract)）。University of Washington, Seattleにおける相1実験において80 μg/kgのAMD3100の単一用量の結果、17,000/μlのWBC総数、および6時間の時点における循環CD34⁺前駆細胞／幹細胞のピーク6倍増加がもたらされた（Lilesら、Blood (2001) 98 : 737a (Abstract)）。もう1つの最近の実験では、マウスにrhG-CSFおよび組換えラット幹細胞因子（rrSCF）を注射して、非常に多数の骨髓幹細胞を循環系に動員し、従って、我々は心臓発作を誘導した。rrSCFおよびrhG-CSFの組合せは、5回の毎日の注射後にピーク数の循環幹細胞を供する。外科的処置後27日において、処置群vs被験体において生存の68%改良があった。この時点において、死滅した組織を再生する心筋で置き換え、全てのテストした機能的パラメーターを被験体と比べて改善した（Orlicら、PNAS (2001) 98 : 10344-10349）。かくして、本発明の化合物は、幹細胞および前駆細胞の生産および増殖を刺激するのに有用である。 40

【0093】

広い範囲の投与経路が考えられる。かくして、本発明による化合物は、経口、筋肉内、腹腔内、静脈内、槽内注射または注入、皮下注射、経皮または経粘膜投与によって、またはインプラントによって投与することができる。また、それらは、吸入スプレー、鼻孔、膣、直腸、舌下、または局所経路によって投与することもでき、各投与経路に適した、慣 50

用的な非 - 毒性の医薬上許容される担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する適当な投与単位処方にて、単独に、あるいは一緒に処方することができる。

【0094】

本発明の化合物は、マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ、およびサル、ならびにニワトリのような鳥類などを含めた動物を処置するのに用いられる。本発明の化合物はヒトで用いるのにも効果的である。一般に、前駆細胞および/または幹細胞の上昇から利益を受けるであろう、あるいはその前駆細胞および/または幹細胞が幹細胞移植で望ましいいずれの被験体も、本発明の投与で適当であり、および/またはWBC欠乏を有する、またはより一般的には、白血球細胞総数の上昇から利益を受けるであろう、あるいは心臓組織の再生から利益を受けるであろういずれの被験体も本発明の方法の投与で適切である。

10

【0095】

また、本発明は、医薬上許容される担体または希釈剤、および有効量の式Iの化合物を含む薬学的組成物に関する。この化合物は、単独で、あるいは医薬上許容される担体（例えば、錠剤、カプセル、顆粒、粉末などのような固体処方；シロップ、注射などのような液体処方）と混合して投与することができ、経口または非経口投与することができる。非経口処方の例は注射、点滴剤、坐薬、ペッサリーを含む。

【0096】

ケモカインレセプタ変調を必要とする疾患の治療または予防において、適当な投与レベルは、一般には、1日当たり被験体体重kg当たり約0.01~500mgであり、これは、単一または複数用量で投与することができる。好ましくは、投与レベルは1日当たり約0.1~試薬50mg/kgである。いずれかの特定の患者についての具体的な用量レベルおよび投与の頻度は変化させることができ、これは、用いる特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、一般的健康、性別、ダイエット、投与の太陽および時間、排出の速度、薬物の組合せ、特定の疾患の重傷度、および患者が受けている療法を含めた種々の因子に依存するであろう。

20

【0097】

以下の実施例は、本発明を説明するために提供され、制限するためではない。

【実施例】

【0098】

中間体8 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリンおよび8 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリンは、Bridgerら、PCT特許出願WO 00/56729で記述された手順に従って、調製した。その中間体N' - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 8 - キノリニル) - 1, 4 - ベンゼンジメタンアミンは、Bridgerら、米国特許出願第60/232, 891号、米国特許出願第60/234, 510号で記述されたように、調製した。中間体1 - N - 第三級ブトキシカルボニル - 2 - クロロメチルベンズイミダゾールは、An, H.ら、Tetrahedron (1998) 54, 3999 - 4012で記述されたようにして、調製した。

30

【0099】

一般合成手順：

((1 - 第三級ブトキシカルボニル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミンをメシレートまたはアルキルでN - アルキル化する一般的手順)

((1 - 第三級ブトキシカルボニル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (またはアミン) (1 ~ 1.4当量)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (またはK₂CO₃) (1.5 ~ 2当量) およびKI (0.05 ~ 0.16当量) のCH₃CN (濃度約0.1 ~ 0.2M) 溶液に、このメシレートまたは塩化アルキル (例えば、1 - N - 第三級ブトキシカルボニル - 2 - クロロメチルベンズイミダゾール) (1 ~ 1.4当量) を加え、その混合物を、

40

50

分析薄層クロマトグラフィーでモニターしつつ、50～70 で、3～25時間攪拌した。その反応混合物を冷却し、 CH_2Cl_2 (10 mL / アミン 1 mmol) で希釈し、そして飽和 NaHCO_3 水溶液またはブライン (10 mL / 1 mmol アルコール) のいずれかに注いだ。相分離し、その水相を CH_2Cl_2 (3 × 10 mL / アミン 1 mmol) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na_2SO_4 または MgSO_4)、そして減圧下にて濃縮した。その粗製物質をクロマトグラフィーで精製して、所望 N - アルキル化生成物を得た。

【0100】

一般的手順 A : NaBH_3CN での直接還元アミノ化

このアミン (1 当量) の無水メタノール攪拌溶液 (濃度約 0.1 M) に、室温で、このカルボニル化合物 (約 1～2 当量) を一度に加えた。一旦、そのカルボニルが溶解すると (約 5 分間)、 NaBH_3CN (約 2～4 当量) を一度に加え、その反応物溶液を室温で攪拌した。減圧下にて溶媒を除去し、その残留物に、 CH_2Cl_2 (20 mL / アミン 1 mmol) およびブラインまたは 1.0 M NaOH 水溶液 (10 mL / アミン 1 mmol) を加えた。相分離し、その水相を CH_2Cl_2 (3 × 10 mL / アミン 1 mmol) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、そして減圧下にて濃縮した。その粗製物質をクロマトグラフィーで精製した。

10

【0101】

一般的手順 B : $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ または NaBH_4 での直接還元アミノ化

このアミン (1 当量) の CH_2Cl_2 攪拌溶液 (濃度約 0.2 M) に、室温で、このカルボニル化合物 (約 1～2 当量)、氷酢酸 (0～2 当量) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (約 1.5～3 当量) を加え、得られた溶液を、室温で攪拌した。その反応混合物を、飽和 NaHCO_3 水溶液または 1.0 M NaOH 水溶液 (10 mL / 1 mmol アルコール) のいずれかに注いだ。相分離し、その水相を CH_2Cl_2 (3 × 10 mL / アミン 1 mmol) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、そして減圧下にて濃縮した。その粗製物質をクロマトグラフィーで精製した。

20

【0102】

同様に、このアミン (1 当量) の無水 MeOH (濃度約 0.1 M) 攪拌溶液に、室温で、このカルボニル化合物 (1 当量) を加えた。得られた溶液を、室温で攪拌するか、または 4～24 時間にわたって、還流状態まで加熱した。 NaBH_4 (1～2 当量) を加え、得られた混合物を、室温で、約 20 分間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、 CH_2Cl_2 に溶解し、飽和 NaHCO_3 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で連続的に洗浄した。その水層を CH_2Cl_2 (2 ×) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、そして濃縮した。

30

【0103】

一般的手順 C : アルコールと塩化メタンスルホニルとの反応

このアルコール (1 当量) および Et_3N (1.5～2 当量) の CH_2Cl_2 (または THF) (濃度約 0.1 M) 攪拌溶液に、室温 (または 0) で、塩化メタンスルホニル (約 1.5 当量) を加え、この反応混合物を、室温で、0.5～1 時間攪拌した。その反応混合物を、飽和 NaHCO_3 水溶液または飽和 NH_4Cl (10 mL / 1 mmol アルコール) のいずれかに注いだ。相分離し、その水相を CH_2Cl_2 (3 × 10 mL / アミン 1 mmol) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、そして減圧下にて濃縮した。その粗製物質をクロマトグラフィーで精製したか、またはさらに精製することなく N - アルキル化工程で使用した。

40

【0104】

一般的手順 D : 酢酸中での飽和 HBr (g) を使用した塩形成 :

この遊離塩基の氷酢酸 (2 mL) 溶液に、 HBr (g) の酢酸 (2 mL) 飽和溶液を加えた。次いで、大容量のエーテル (25 mL) を加えて、固形物を沈殿させ、これを、フラスコの底部に沈降させ、その上澄み液を捨てた。この固形物をデカンテーションによりエーテル (3 × 25 mL) で洗浄し、残りの痕跡量の溶媒を減圧下にて除去した。さらに

50

精製するために、この固形物をメタノールに溶解し、そして大容量のエーテルで再沈した。その固形物をデカンテーションによりエーテルで洗浄し、続いて、この固形物を減圧中 (0.1 Torr) で乾燥して、所望化合物を得た。

【0105】

(中間体)

(4-ヒドロキシメチルベンズアルデヒドの調製)

テレフタルジカルボキシアルデヒド (30.02 g、224 mmol)、メタノール (200 mL)、活性炭素担持パラジウム (10%、3.02 g) および 2-(アミノメチル)ピリジン (2.3 mL、22 mmol、0.01 mol 当量) を水素付加容器中で合わせ、その反応混合物を Parr 水素付加器にて、2.5 時間、40 psi の水素にて振盪した。その混合物を、セライトを通して濾過し、そのケーキを、メタノールで洗浄し、その溶出物から溶媒を真空下で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる粗生成物の精製 (EtOAc/ヘキサン、1:1) により、白色固形物として、表題化合物 (23.8 g、78%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 4.80 (s, 2H), 7.53 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.87 (d, 2H, J = 9 Hz), 10.00 (s, 1H)。

10

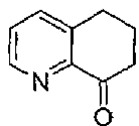
【0106】

(6,7-ジヒドロ-5H-キノリノン-8-オンの調製)

【0107】

【化11】

20



8-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (13.96 g、93.6 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (400 mL) 攪拌溶液に、活性化二酸化マンガ (純度 85%、82.22 g、804 mmol) を加えた。得られた不均質混合物を、18 時間攪拌し、その時点で、黒色スラリーをセライトケーキを通して濾過し、CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) で洗浄した。合わせた洗浄物を濃縮して、淡黄色固形物として、11.27 g (82%) の表題化合物を得、それを、さらに精製することなく、その後の反応において使用した。

30

¹H NMR (CDCl₃) 2.17 - 2.25 (m, 2H), 2.82 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.04 (t, 2H, J = 6 Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 9, 6 Hz), 7.66 (dd, 1H, J = 9, 1 Hz), 8.71 (dd, 1H, J = 6, 1 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) 22.2, 28.6, 39.2, 126.6, 137.3, 140.5, 147.6, 148.6, 196.5. ES-MS m/z 148 (M+H)。

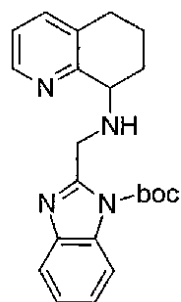
【0108】

((1-第三級ブトキシカルボニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミンの調製)

40

【0109】

【化 1 2】



10

N - アルキル化についての一般的手順を使用：8 - アミノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン (7 . 3 4 g , 4 9 . 6 m m o l) の無水 CH_3CN (2 5 0 m L) 攪拌溶液に、1 - N - 第三級ブトキシカルボニル - 2 - クロロメチルベンズイミダゾール (1 3 . 2 2 g , 4 9 . 6 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 5 . 5 m L , 8 9 . 2 m m o l) およびヨウ化カリウム (0 . 4 1 g , 8 . 2 m m o l) を加え、その混合物を、6 0 ° で、3 . 5 時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH , 9 9 : 1 、その後、9 7 : 3 および 9 6 : 4) で精製すると、橙色の粘性油として、中間体アミン (6 . 3 8 g , 3 4 %) が得られた。

^1H NMR (CDCl_3) 1 . 7 6 (s , 9 H) , 1 . 8 1 - 2 . 1 0 (m , 2 H) , 2 . 2 5 - 2 . 3 7 (m , 1 H) , 2 . 7 2 - 2 . 8 9 (m , 2 H) , 3 . 7 7 - 3 . 8 4 (m , 1 H) , 4 . 3 9 (d , 1 H , $J = 1 5 . 0 \text{ Hz}$) , 4 . 5 6 (d , 1 H , $J = 1 5 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 0 0 - 7 . 0 6 (m , 1 H) , 7 . 2 7 - 7 . 3 7 (m , 1 H) , 7 . 6 4 - 7 . 7 4 (m , 1 H) , 7 . 9 0 - 7 . 9 6 (d , 2 H , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 8 . 3 4 (d , 1 H , $J = 3 . 0 \text{ Hz}$) ; ^{13}C NMR (CDCl_3) 2 0 . 1 3 , 2 8 . 4 8 , 2 9 . 0 0 , 2 9 . 2 0 , 4 7 . 1 5 , 5 6 . 8 9 , 8 6 . 2 0 , 1 1 5 . 3 2 , 1 2 0 . 2 8 , 1 2 2 . 0 6 , 1 2 4 . 4 3 , 1 2 4 . 8 5 , 1 3 2 . 7 7 , 1 3 3 . 7 4 , 1 3 7 . 0 1 , 1 4 2 . 4 4 , 1 4 7 . 1 0 , 1 4 9 . 2 2 , 1 5 4 . 9 0 , 1 5 7 . 7 2 ; ES - MS m/z 2 7 9 ($M + H - \text{boc}$) 。

20

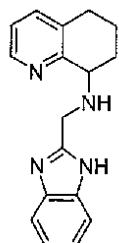
【0 1 1 0】

30

((1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミンの調製)

【0 1 1 1】

【化 1 3】



40

(2 - アミノメチル) ベンズイミダゾールジヒドロクロライドヒドレート (5 . 9 6 g , 2 7 . 1 m m o l) の無水 MeOH (2 2 5 m L) 攪拌溶液に、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - キノリン - 8 - オン (3 . 9 9 g , 2 7 . 1 m m o l) を加え、その混合物を、室温で、6 9 時間攪拌した。得られた溶液に、ホウ化水素ナトリウム (2 . 0 6 g , 5 4 . 2 m m o l) を 2 つの部分で加え、その混合物を 1 . 5 時間攪拌した。その反応混合物を真空下で濃縮し、そして CH_2Cl_2 (1 5 0 m L) で希釈した。その有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 0 0 m L) で洗浄し、その水層を CH_2Cl_2 ($2 \times 5 0 \text{ mL}$) で抽出し、そして合わせた有機層を乾燥し (Na_2SO_4) 、濾過し、そして真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH , 9 9 : 1 、

50

その後、98 : 2 および 96 : 4) で精製すると、黄色泡状物として、中間体アミン (3 . 59 g、50 %) が得られた。

^1H NMR (CDCl_3) 1 . 66 - 1 . 90 (m , 3 H) , 1 . 91 - 2 . 00 (m , 1 H) , 2 . 00 - 2 . 17 (m , 1 H) , 2 . 33 - 2 . 69 (br m , 1 H) , 3 . 88 - 3 . 96 (m , 1 H) , 4 . 37 (d , 1 H , J = 3 . 0 \text{ Hz}) , 7 . 18 - 7 . 26 (m , 4 H) , 7 . 48 (d , 1 H , J = 6 . 0 \text{ Hz}) , 7 . 58 - 7 . 78 (br m , 1 H) , 8 . 55 - 8 . 58 (m , 1 H) ; ^{13}C NMR (CDCl_3) 19 . 66 , 29 . 12 , 30 . 24 , 46 . 62 , 57 . 28 , 122 . 21 , 122 . 83 , 133 . 55 , 138 . 07 , 146 . 98 , 156 . 17 , 157 . 73 .

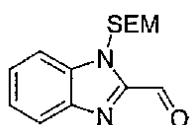
10

【 0 1 1 2 】

(1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 2 - ホルミル - ベンズイミダゾールの調製)

【 0 1 1 3 】

【 化 1 4 】



2 - ヒドロキシメチルベンズイミダゾール (31 . 94、0 . 216 mol) の無水 D M F (450 mL) 攪拌溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (90 mL、0 . 52 mol) を加え、その後、2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロライド (ペンタン中で 75 %、55 g、0 . 25 mol) を加え、その混合物を 60 まで 2 時間加熱した。その混合物を、室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、EtOAc (400 mL) と蒸留水 (700 mL) との間で分配した。層分離し、その水層を EtOAc (2 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1 x 400 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4 % MeOH / CH_2Cl_2) で精製すると、黄色油状物として、所望の 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 2 - ヒドロキシメチルベンズイミダゾール (26 . 28 g、44 %) が得られた。

20

30

^1H NMR (CDCl_3) - 0 . 04 (s , 9 H) , 0 . 89 (t , 2 H , J = 9 \text{ Hz}) , 1 . 75 (br s , 1 H) , 3 . 55 (t , 2 H , J = 9 \text{ Hz}) , 4 . 94 (s , 2 H) , 5 . 58 (s , 2 H) , 7 . 26 - 7 . 30 (m , 2 H) , 7 . 43 - 7 . 45 (m , 1 H) , 7 . 70 - 7 . 72 (m , 1 H) 。

【 0 1 1 4 】

上記からのアルコール (26 . 58 g、0 . 096 mol) の無水 CH_2Cl_2 (450 mL) 攪拌溶液に、活性化 MnO_2 (< 5 ミクロン、約 85 %、93 g、0 . 91 mol) を加え、その懸濁液を、室温で、一晚攪拌した。その混合物をセライト (C) (175 g) に通して濾過し、そのケーキを CH_2Cl_2 で洗浄した。その溶媒を減圧下で溶出物から取り出し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 % MeOH / CH_2Cl_2) で精製すると、淡黄色油状物として、表題アルデヒド (14 . 41 g、55 %) が得られた。

40

^1H NMR (CDCl_3) - 0 . 07 (s , 9 H) , 0 . 90 (t , 2 H , J = 9 \text{ Hz}) , 3 . 56 (t , 2 H , J = 9 \text{ Hz}) , 6 . 04 (s , 2 H) , 7 . 43 - 7 . 51 (m , 2 H) , 7 . 66 (d , 1 H , J = 9 \text{ Hz}) , 7 . 95 (d , 1 H , J = 9 \text{ Hz}) , 10 . 13 (s , 1 H) ; ^{13}C NMR (CD_3OD) 1 . 19 , 17 . 94 , 66 . 62 , 73 . 30 , 112 . 22 , 122 . 51 , 124 . 64 , 127 . 43 , 136 . 62 , 143 . 11 , 146 . 39 , 185 . 10 ; ES - MS m / z (M + H) 。

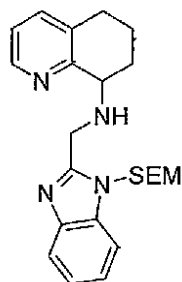
50

【 0 1 1 5 】

([1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル] - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミンの調製)

【 0 1 1 6 】

【 化 1 5 】



10

1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 2 - ホルミル - ベンズイミダゾール (4 . 2 6 g , 1 5 . 4 m m o l) の無水 M e O H (5 0 m L) 攪拌溶液に、8 - アミノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン (2 . 2 0 g , 1 4 . 8 m m o l) の無水 M e O H (2 0 m L) 溶液を加え、その混合物を、アルゴン雰囲気下にて、室温で、2 時間攪拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を ^1H NMR で分析して、イミン形成を確認した。その残渣を無水 M e O H (8 0 m L) に再溶解し、得られた溶液に、
20
ホウ化水素ナトリウム (1 . 1 7 g , 3 0 . 8 m m o l) を加えた。その混合物を 5 時間攪拌し、真空下で濃縮し、 CH_2Cl_2 (1 0 0 m L) および飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 2 5 m L) で希釈した。相分離し、その水層を CH_2Cl_2 ($2 \times 7 5 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4) 、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗物質をシリカゲル柱 (CH_2Cl_2 / M e O H の 9 6 : 4) で精製すると、橙色油状物として、所望のアミン (5 . 9 1 g , 9 8 %) が得られた。

20

^1H NMR (CDCl_3) - 0 . 0 7 (s , 9 H) , 0 . 9 0 (t , 2 H , J = 9 H z) , 1 . 7 2 - 1 . 8 3 (m , 2 H) , 1 . 9 5 - 2 . 0 1 (m , 1 H) , 2 . 7 6 - 2 . 8 5 (m , 2 H) , 3 . 5 4 (t , 2 H , J = 9 H z) , 4 . 3 3 (m , 2 H) , 5 . 6 8 (d , 1 H , J = 1 2 H z) , 5 . 7 5
30
(d , 1 H , J = 1 2 H z) , 7 . 0 5 - 7 . 0 9 (m , 1 H) , 7 . 2 5 - 7 . 3 0 (m , 2 H) , 7 . 3 8 (d , 1 H , J = 9 H z) , 7 . 4 4 - 7 . 4 6 (m , 1 H) , 7 . 7 1 - 7 . 7 3 (m , 1 H) , 8 . 3 6 - 8 . 3 8 (m , 1 H)) 。

30

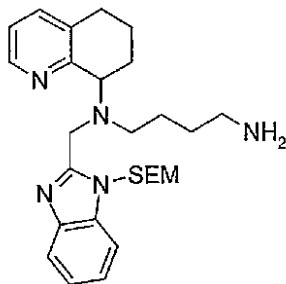
【 0 1 1 7 】

(N^1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - N^1 - [1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル] - ブタン - 1 , 4 - ジアミンの調製)

【 0 1 1 8 】

【 化 1 6 】

40



(5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - [1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル] - アミン (2 .

50

8.6 g、6.93 mmol)、プロモブチロニトリル(1.4 mL、14.1 mmol)およびDIPEA(3.0 mL、17.2 mmol)のCH₃CN(75 mL)溶液を、80℃で、2日間攪拌した。KI(54 mg、0.33 mmol)を加え、得られた混合物を、80℃で、20時間攪拌した。その混合物を減圧下で濃縮し、CH₂Cl₂(100 mL)で希釈し、そして飽和NaCl水溶液で洗浄した。その水相をCH₂Cl₂(3×50 mL)で抽出し、そして合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、80:1)で精製すると、橙色シロップとして、所望のニトリル(1.19 g、36%)が得られた。

¹H NMR (CDCl₃) - 0.09 (s, 9H), 0.81 - 0.87 (m, 2H), 1.56 - 1.75 (m, 2H), 1.87 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 2.26 (m, 1H), 2.29 - 2.53 (m, 2H), 2.62 - 2.86 (m, 4H), 3.35 - 3.48 (m, 2H), 3.95 - 4.01 (m, 1H), 4.16 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 4.26 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 5.76 (d, 1H, J = 11.1 Hz), 6.17 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 7.04 (dd, 1H, J = 7.5, 4.5 Hz), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.43 - 7.46 (m, 1H), 7.69 - 7.73 (m, 1H), 8.46 (dd, 1H, J = 4.8, 1.3 Hz)。

【0119】

(4-{(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル]-アミノ}-ブチロニトリル(840 mg、1.75 mmol)をNH₃飽和MeOH(15 mL)に溶解し、Raneyニッケル(過剰)で処理し、そしてParr振盪器にて、45 psiのH₂下にて、16時間置いた。その混合物をMeOHで希釈し、そしてセライトに通して濾過した。そのケーキをMeOHで洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、50:2:1)で精製すると、橙色シロップとして、所望のアミン(560 mg、66%)が得られた。¹H NMR (CDCl₃) - 0.10 (s, 9H), 0.81 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 1.43 - 1.50 (m, 4H), 1.59 - 1.76 (m, 1H), 1.86 - 2.09 (m, 2H), 2.08 - 2.23 (m, 1H), 2.56 - 2.71 (m, 4H), 2.76 - 2.85 (m, 2H), 2.41 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 4.07 - 4.12 (m, 3H), 5.71 (d, 1H, J = 11.1 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 11.1 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 7.5, 4.5 Hz), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 8.58 (d, 1H, J = 3.6 Hz)。

【0120】

(N¹-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-N¹-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-シクロヘキサン-トランス-1,4-ジアミンの調製)

【0121】

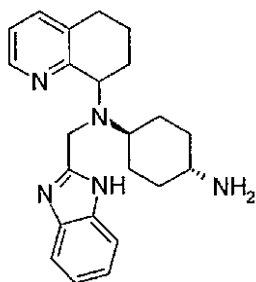
10

20

30

40

【化 17】



(N - 第三級ブトキシカルボニル - トランス - 1, 4 - シクロヘキサンジアミンの調製 (Smith, J. ら、J. Org. Chem. (1996) 61, 8811 - 8818)) 10

トランス - 1, 4 - シクロヘキサンジアミン (8.01 g、70.1 mmol) の CHCl_3 (230 mL) 溶液に、シリンジポンプを介して、6時間かけて、二炭酸ジ第三級ブチル (7.67 g、35.1 mmol) の CHCl_3 (50 mL) 溶液を加えた。得られた白色懸濁液を、室温で、さらに10時間攪拌し、その後、真空下で濃縮して、 CH_2Cl_2 (100 mL) および飽和 Na_2CO_3 水溶液 (100 mL) で希釈した。層分離し、その有機層を飽和 Na_2CO_3 水溶液 (2 x 30 mL) で洗浄した。合わせた有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして濃縮して、白色固形物として、表題化合物 (5.30 g、 Boc_2O ベースで71%) を得た。 20

【0122】

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を使用する還元性アミン化のための一般的手順に従う：6, 7 - ジヒドロ - 5H - キノリノン - 8 - オン (3.04 g、20.65 mmol) および N - 第三級ブトキシカルボニル - トランス - 1, 4 - シクロヘキサンジアミン (4.42 g、20.65 mmol) の無水 THF (100 mL) 攪拌溶液に、 AcOH (3 mL) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5.69 g、26.85 mmol) を加え、その混合物を、室温で、一晚攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、96 : 4 : 0、その後、94 : 5 : 1) で精製すると、白色固形物として、所望のアミン (3.79 g、53%) が得られた。

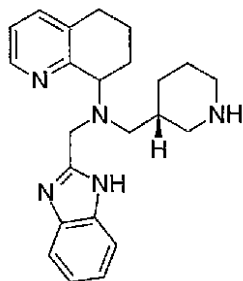
【0123】

30

(実施例1)

【0124】

【化 18】



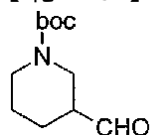
40

(化合物1：(1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 3 - イルメチル - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (臭化水素酸塩) の調製)

(3 - ホルミル - N - 第三級ブトキシカルボニル - ピペリジンの調製)

【0125】

【化 19】



3 - ピペリジンメタノール (0 . 5 4 4 g 、 4 . 7 2 m m o l) の T H F (2 0 m L) 溶液に、二炭酸ジ第三級ブチル (1 . 0 1 g 、 4 . 6 3 m m o l) を加え、その混合物を、室温で、2 時間攪拌した。その混合物を、減圧下で濃縮し、そして得られた粗生成物を、さらに精製することなく、次の反応において使用した。

【 0 1 2 6 】

上記からのアルコール (約 4 . 7 m m o l) および粉末 3 分子篩 (1 . 1 7 g) の $C H_2 C l_2$ (1 0 m L) 懸濁液に、4 - メチルモルホリン N - オキシド (0 . 6 7 2 g 、 5 . 7 4 m m o l) およびテトラプロピルアンモニウムパールテネート (0 . 0 8 4 g 、 0 . 2 4 m m o l) を加え、その混合物を一晩攪拌した。その反応を減圧下で濃縮し、シリカゲル栓を通すカラムクロマトグラフィーによる精製 (酢酸エチル / ヘキサン、1 : 2) により、透明油状物として、表題化合物 (0 . 4 2 9 g 、 2 工程にわたり 4 3 %) を得た。

$^1 H$ NMR ($C D C l_3$) 1 . 4 6 (b r s , 9 H) , 1 . 4 8 - 1 . 5 5 (m , 1 H) , 1 . 6 5 - 1 . 7 3 (m , 2 H) , 1 . 9 1 - 1 . 9 9 (m , 1 H) , 2 . 4 0 - 2 . 4 4 (m , 1 H) , 3 . 0 4 - 3 . 1 3 (m , 1 H) , 3 . 3 2 (d d , 1 H , J = 1 5 , 9 H z) , 3 . 6 0 - 3 . 6 5 (m , 1 H) , 3 . 8 9 - 3 . 9 4 (m , 1 H) , 9 . 7 0 (s , 1 H) 。

【 0 1 2 7 】

一般的手順 B を使用 : (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (1 5 9 m g 、 0 . 5 7 m m o l) および 3 - ホルミル - N - 第三級ブトキシカルボニル - ピペリジン (1 2 5 m g 、 0 . 5 9 m m o l) の $C H_2 C l_2$ (5 m L) 攪拌溶液に、 $N a B H (O A c)_3$ (1 5 7 m g 、 0 . 7 4 m m o l) を加え、得られた混合物を、室温で、2 . 5 時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる粗物質の精製 ($C H_2 C l_2$ / M e O H , 9 6 : 4) により、アルキル化生成物を (1 8 5 m g 、 6 8 %) ジアステレオマー混合物として得た。

【 0 1 2 8 】

上記オイルからの黄色泡状物 (1 8 5 m g 、 0 . 3 9 m m o l) を $C H_2 C l_2$ / T F A (1 : 1 , 2 m L) に溶解し、その混合物を一晩攪拌した。その後、その反応物を濃縮し、そして $C H_2 C l_2$ (3 0 m L) および 1 N $N a O H$ (3 0 m L) で希釈した。その水層を $C H_2 C l_2$ ($2 \times 1 0 m L$) で洗浄し、合わせた有機抽出物を乾燥 ($N a_2 S O_4$) し、濾過し、そして濃縮して、ジアステレオマー混合物として、Boc 脱保護物質を得た。放射状シリカゲルクロマトグラフィー (1 m m プレート、5 0 : 1 : 1 の $C H_2 C l_2$ / M e O H / $N H_4 O H$) によるジアステレオマーの精製および分離により、上部の極性が低いジアステレオマー (2 5 m g 、 1 7 %) および下部の極性が大きいジアステレオマー (2 0 m g 、 1 4 %) を、両方とも透明泡状物として得た。

【 0 1 2 9 】

一般的手順 D を使用 : 上記からの極性が大きい下部ジアステレオマー (2 0 m g 、 0 . 0 5 m m o l) からその臭化水素酸塩への変換、およびその後のメタノール / エーテルからの中間体固体の再沈殿により、白色固形物として、化合物 1 (3 4 m g 、 9 7 %) 得た。

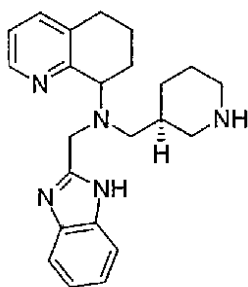
$^1 H$ NMR ($D_2 O$) 0 . 9 7 - 1 . 0 9 (m , 1 H) , 1 . 4 4 - 1 . 5 7 (m , 1 H) , 1 . 7 2 - 1 . 8 8 (m , 2 H) , 1 . 9 0 - 2 . 0 7 (m , 2 H) , 2 . 1 3 - 2 . 3 6 (m , 4 H) , 2 . 5 3 (b r t , 1 H , J = 1 2 H z) , 2 . 7 4 - 2 . 9 0 (m , 2 H) , 2 . 9 8 - 3 . 0 0 (m , 2 H) , 3 . 2

7.332 (m, 2H), 4.38 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.48 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.50 - 4.55 (m, 1H), 7.62 (dd, 2H, J = 6.3, 3.3 Hz), 7.81 (dd, 2H, J = 6.3, 3.3 Hz), 7.89 (dd, 1H, J = 7.8, 6 Hz), 8.37 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.67 (d, 1H, J = 5.6 Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 19.89, 20.27, 21.58, 26.64, 27.79, 31.91, 44.57, 47.09, 48.00, 54.69, 59.91, 114.34, 126.18, 127.09, 131.14, 139.59, 141.23, 148.32, 150.59, 150.76. ES-MS m/z 376 (M+H). 分析計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 3.0\text{HBr} \cdot 2.2\text{H}_2\text{O}$: C, 41.99; H, 5.58; N, 10.65; Br, 36.44. 実測値: C, 42.05; H, 5.44; N, 10.50; Br, 36.40.

(実施例2)

【0130】

【化20】



(化合物2: (1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-ピペリジン-3-イルメチル-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン(臭化水素酸塩)の調製)

一般的手順Dを使用: 上記からの極性が小さい上部のジアステレオマー(化合物1を参照のこと)(25mg、0.07mmol)からその臭化水素酸塩への変換、およびその後のメタノール/エーテルからの中間体固体の再沈殿によって、白色固形物として、化合物2(39mg、88%)を得た。

^1H NMR (D_2O) 1.07 - 1.19 (m, 1H), 1.54 - 1.68 (m, 1H), 1.74 - 1.90 (m, 3H), 1.97 - 2.07 (m, 2H), 2.13 - 2.22 (m, 1H), 2.30 - 2.43 (m, 2H), 2.52 (br t, 1H, J = 12 Hz), 2.80 (td, 1H, J = 13.2, 2.4 Hz), 2.92 (dd, 1H, J = 13.8, 4.5 Hz), 2.98 - 3.00 (m, 2H), 3.32 - 3.36 (m, 1H), 3.61 - 3.65 (m, 1H), 4.38 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.46 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.52 (dd, 1H, J = 10.5, 5.7 Hz), 7.63 (dd, 2H, J = 6.3, 3.3 Hz), 7.82 (dd, 2H, J = 6.3, 3.3 Hz), 7.90 (dd, 1H, J = 7.5, 6.3 Hz), 8.37 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.68 (d, 1H, J = 6 Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 18.97, 19.39, 21.05, 26.03, 26.91, 31.14, 43.69, 46.67, 47.04, 54.41, 58.71, 113.46, 125.31, 126.27, 130.15, 138.77, 140.30, 147.54, 149.50, 149.74. ES-MS m/z 376 (M+H). 分析計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 3.0\text{HBr} \cdot 2.6\text{H}_2\text{O}$: C, 41.54; H, 5.64; N, 10.53; Br, 36.04. 実測値: C, 41.47; H, 5.41; N, 10.22; Br, 36.19.

(実施例3)

10

20

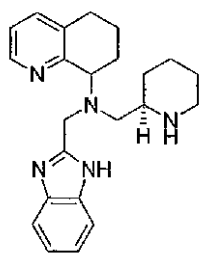
30

40

50

【 0 1 3 1 】

【 化 2 1 】



10

(化合物3：(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-ピペリジン-2-イルメチル-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン(臭化水素酸塩)の調製)

(2-ホルミル-ピペリジン-1-カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

2-ピペリジンメタノール(561mg、4.9mmol)の無水THF(10mL)溶液に、二炭酸ジ第三級ブチル(1.14g、5.2mmol)を加え、その混合物を、室温で、一晚攪拌した。その反応混合物を真空下で濃縮して、無色油状物を得、それを、さらに精製することなく、次の反応において使用した。

【 0 1 3 2 】

2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-カルボン酸第三級ブチルエステル(0.737g、3.4mmol)の無水CH₂Cl₂(10mL)攪拌溶液に、3分子篩(1.03g)、N-メチルモルホリン-N-オキシド(0.644g、5.5mmol)、およびテトラプロピルアンモニウムパーフルオロボレート(72mg、0.21mmol)を加え、その混合物を、室温で、3時間攪拌した。その反応混合物を、シリカゲル栓を通して精製し(ヘキサン/EtOAc, 70:30、その後、100:0)、表題アルデヒド(0.500g、70%)を淡黄色油状物として得た。

20

【 0 1 3 3 】

一般的手順Bを使用：2-ホルミル-ピペリジン-1-カルボン酸第三級ブチルエステル(0.163g、0.76mmol)の無水CH₂Cl₂(3.5mL)攪拌溶液に、(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン(0.210g、0.76mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.240g、1.1mmol)を加え、その混合物を、室温で、一晚攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH, 98:2、その後、96:4)で精製すると、ジアステレオマー混合物を含む淡黄色泡状物(0.305g)が得られた。

30

【 0 1 3 4 】

ジアステレオマー(0.305g)の無水CH₂Cl₂(2mL)攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸(1mL)を滴下し、その混合物を、室温で、3.5時間攪拌した。その反応混合物をCH₂Cl₂(10mL)で希釈し、その後、真空下で濃縮した。その濃縮物をCH₂Cl₂(20mL)で希釈し、1N NaOH(30mL)で抽出した。その水層をCH₂Cl₂(2×15mL)で洗浄し、その後、合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして真空下で濃縮した。1mm TLCグレードシリカゲルプレート上での放射状クロマトグラフィーによる2つのジアステレオマーの精製および分離(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 100:1:1、その後、50:1:1)により、極性が小さいジアステレオマー(63mg、22%)および極性が大きいジアステレオマー(22mg、8%)(未知の立体化学)を、両方とも無色の油状物として得た。

40

【 0 1 3 5 】

一般的手順Dを使用：上記からの極性が小さいジアステレオマー(63mg、0.17mmol)からその臭化水素酸塩への変換により、化合物3(83mg)を白色固形物として得た。

50

^1H NMR (D_2O) 1.34 - 1.68 (m, 3H), 1.73 - 1.93 (m, 3H), 1.93 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 2.23 (m, 1H), 2.24 - 2.38 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H, $J = 14.7, 9.9$ Hz), 2.94 - 3.07 (m, 3H), 3.27 (dd, 1H, $J = 14.7, 9.9$ Hz), 3.38 - 3.56 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.57 (dd, 1H, $J = 9.9, 5.7$ Hz), 7.56 - 7.62 (m, 2H), 7.70 - 7.83 (m, 3H), 8.28 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.57 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 19.84, 20.28, 21.76, 22.16, 26.99, 27.83, 45.34, 47.01, 54.30, 54.82, 58.86, 114.55, 125.99, 127.08, 131.59, 140.23, 141.046, 147.96, 149.03, 149.84; ES-MS m/z 376 ($M+H$); 分析計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 3.0\text{HBr} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O} \cdot 0.3\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 43.90; H, 5.69; N, 10.58; Br, 36.20. 実測値: C, 43.78; H, 5.47; N, 10.54; Br, 36.41.

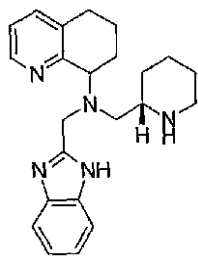
10

【0136】

(実施例4)

【0137】

【化22】



20

(化合物4: (1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-ピペリジン-2-イルメチル-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル-アミン(臭化水素酸塩)の調製)

30

一般的手順Dを使用: 上記からの極性が高いジアステレオマー(化合物3を参照のこと)(22mg、0.059mmol)からその臭化水素酸塩への変換により、化合物4(35mg)を白色固形物として得た。

^1H NMR (D_2O) 1.22 - 1.39 (m, 1H), 1.39 - 1.68 (m, 2H), 1.71 - 1.93 (m, 3H), 2.03 - 2.24 (m, 3H), 2.31 - 2.42 (m, 1H), 2.79 - 2.89 (m, 1H), 2.91 - 3.07 (m, 3H), 3.16 (dd, 1H, $J = 13.8, 6.0$ Hz), 3.32 - 3.49 (m, 2H), 4.34 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 4.43 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 4.53 (dd, 1H, $J = 10.2, 6.0$ Hz), 7.54 - 7.61 (m, 2H), 7.65 - 7.77 (m, 3H), 8.25 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.49 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 20.04, 20.25, 21.54, 22.23, 27.04, 27.75, 45.22, 46.43, 54.61, 55.98, 60.69, 114.46, 125.90, 127.01, 131.66, 139.70, 140.96, 148.03, 149.70; ES-MS m/z 376 ($M+H$); 分析計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 3.0\text{HBr} \cdot 2.2\text{H}_2\text{O}$: C, 41.99; H, 5.58; N, 10.65; Br, 36.44. 実測値: C, 42.22; H, 5.46; N, 10.47; Br, 36.23.

40

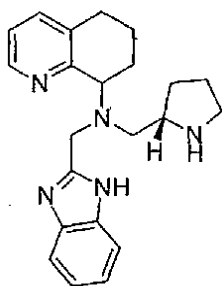
【0138】

(実施例5)

50

【 0 1 3 9 】

【 化 2 3 】



10

(化合物5：(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(S)-1-ピロリドン-2-イルメチル-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン(臭化水素酸塩の調製))

一般的手順Bを使用：(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン(148mg、0.53mmol)およびN-第三級ブトキシカルボニル-L-プロリナール(110mg、0.55mmol)のCH₂Cl₂(5mL)攪拌溶液に、NaBH(OAc)₃(146mg、0.69mmol)を加え、得られた混合物を、室温で一晩攪拌した。放射状シリカゲルクロマトグラフィー(2mmプレート, 50:1:1のCH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、その後、10:1:1のCH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)による粗物質の精製によって、黄色油状物として、望ましいアミン(73mg、30%)を得た。

20

【 0 1 4 0 】

一般的手順Dを使用：上記からの油状物(40mg、0.11mmol)からその臭化水素酸塩への変換、およびその後のメタノール/エーテルからの中間体固体の再沈殿によって、化合物5(53mg、73%)をベージュ色固形物として得た。

¹H NMR (D₂O) 1.22 - 1.28 (m, 1H), 1.61 - 1.74 (m, 1H), 1.75 - 1.89 (m, 1H), 1.99 - 2.09 (m, 3H), 2.16 - 2.31 (m, 1H), 2.33 - 2.39 (m, 1H), 2.92 (dd, 1H, J = 14.4, 9.3 Hz), 2.97 - 3.03 (m, 1H), 3.25 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 3.33 - 3.41 (m, 1H), 3.35 (td, 2H, J = 7.5, 2.4 Hz), 3.86 - 3.96 (m, 1H), 4.34 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 4.42 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 4.59 (dd, 1H, J = 10.2, 6 Hz), 7.59 (dd, 2H, J = 6.3, 3.3 Hz), 7.78 (dd, 2H, J = 6.3, 3.3 Hz), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 5.1 Hz);

30

¹³C NMR (D₂O) 19.91, 20.29, 22.88, 27.80, 28.46, 45.88, 47.28, 52.97, 58.23, 58.77, 114.47, 126.02, 127.00, 131.50, 140.22, 141.00, 147.99, 149.62, 149.98. ES-MS m/z 362 (M+H). 分析計算値 C₂₂H₂₇N₅·3HBr·2H₂O·0.2C₄H₁₀O: C, 41.80; H, 5.54; N, 10.69; Br, 36.59. 実測値: C, 41.66; H, 5.45; N, 10.65; Br, 36.93.

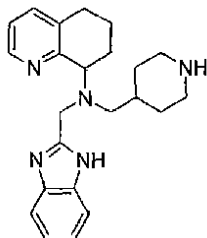
40

【 0 1 4 1 】

(実施例 6)

【 0 1 4 2 】

【化 2 4】



(化合物 6 : (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (臭化水素酸塩) の調製) 10

(1 - (第三級ブトキシカルボニル) - ピペリジン - 4 - カルボキシアルデヒドの調製)

エチルisonipeccotate (isonipeccotate) (0.750 g、4.77 mmol) の THF (24 mL) 溶液に、水 (1 mL) を加え、その後、二炭酸ジ第三級ブチル (1.09 g、5.00 mmol) を加え、そして得られた混合物を、室温で、1 時間攪拌した。その混合物を、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、その有機相をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮して、無色油状物として、1.20 g (98%) の 1 - (第三級ブトキシカルボニル) - 4 - (カルボエトキシ) - ピペリジンを得た。 20

【0143】

上記からの油状物 (1.20 g、4.67 mmol) の無水 THF (46 mL) 冷 (-78) 攪拌溶液に、ジイソブチルアルミニウムヒドريد (THF 中 1.0 M, 15 mL、15 mmol) を加えた。30 分間後、その反応混合物を室温まで加温し、さらに 20 分間攪拌した。飽和 NH₄Cl (5 mL) 水溶液を加え、得られた白色スラリーを、室温で、45 分間攪拌した。固体 MgSO₄ (5 g) を加え、その混合物を Florisil (C) に通して濾過した。そのカラムを酢酸エチル (200 mL) で洗浄した。合わせた溶出物を減圧下で濃縮して、1.01 g (97%) の 1 - (第三級ブトキシカルボニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - ピペリジンを白色固形物として得た。

【0144】

上記アルコール (0.437 g、2.03 mmol) の CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に、室温にて、3 分子篩 (1.07 g)、N - メチルモルホリン N - オキシド (0.365 g、3.11 mmol)、およびテトラプロピルアンモニウムパールテネート (70 mg、0.20 mmol) を連続して加えた。1 時間後、その混合物を、短いシリカゲルカラムに通して濾過し、そのケーキを、酢酸エチルで洗浄した。その溶媒を、減圧下で濾液から除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (4 : 1 のヘキサン - 酢酸エチル) による粗物質の精製により、90 mg (20%) の 1 - (第三級ブトキシカルボニル) - ピペリジン - 4 - カルボキシアルデヒドを無色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.46 (s, 9H), 1.51 - 1.62 (m, 2H), 1.85 - 1.93 (m, 2H), 2.37 - 2.46 (m, 1H), 2.88 - 2.97 (m, 2H), 3.94 - 4.00 (m, 2H), 9.66 (s, 1H)。 40

【0145】

一般的手順 B を使用 : 1 - (第三級ブトキシカルボニル) - ピペリジン - 4 - カルボキシアルデヒド (0.090 g、0.42 mmol) および (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (0.110 g、0.40 mmol) と NaBH(OAc)₃ (0.223 g、1.05 mmol) との CH₂Cl₂ (5 mL) 中での 20 時間の反応、およびその後の、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる粗物質の精製 (50 : 1 : 1 の CH₂Cl₂ - CH₃OH - NE₄OH) によって、0.120 g (63%) の灰白色の固体を得た。

【0146】

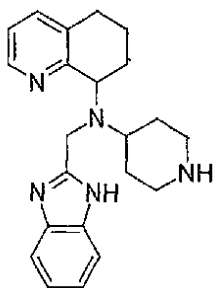
一般的手順 D を使用：上記灰白色固形物（120 mg）からその臭化水素酸塩への変換、および BOC 保護基の同時除去、およびその後のメタノール／エーテルからの中間体固体の再沈殿によって、化合物 6（98 mg）を白色固形物として得た。

^1H NMR (D_2O) 1.13 - 1.28 (m, 2H), 1.80 - 2.36 (m, 8H), 2.81 - 3.00 (m, 5H), 3.35 - 3.43 (m, 2H), 4.38 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 4.46 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 4.52 (dd, 1H, $J = 10.5, 6.0$ Hz), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 7.78 - 7.85 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H, $J = 7.8, 6.0$ Hz), 8.37 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.67 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 17.72, 18.24, 24.98 (2 炭素), 25.71, 29.64, 41.94, 42.05, 45.79, 54.96, 57.53, 112.25, 124.08, 125.04, 128.97, 137.47, 139.09, 146.24, 148.75 (2 炭素); ES-MS m/z 376 ($M+H$). 分析計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 3.1 \text{ HBr} \cdot 1.8 \text{ H}_2\text{O}$: C, 41.93; H, 5.46; N, 10.63; Br, 37.60. 実測値: C, 42.07; H, 5.55; N, 10.28; Br, 37.43.

(実施例 7)

【0147】

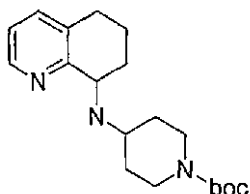
【化 25】



(化合物 7: (1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-ピペリジン-4-イル-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミン(臭化水素酸塩))
(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

【0148】

【化 26】



一般的手順 B を使用: Boc-4-ピペリドン(641 mg、3.22 mmol)、5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イルアミン(476 mg、3.22 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.36 g、6.44 mmol)および酢酸(0.25 mL)の、THF(25 mL)中での室温での N_2 下で20分間の反応によって、黄色油状物として、表題化合物(1.05 g、98%)を得た。

【0149】

4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸第三級ブチルエステル(240 mg、0.72 mmol)、2-クロロメチル-ベンズイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステル(212 mg、0.79 mmol)、DIPEA(0.20 mL、1.58 mmol)、および KI(6 mg、0

． 0 3 6 m m o l) を、 N_2 下にて、一晚にわたって、 CH_3CN (7 m L) 中で、6 0 まで加熱した。その反応混合物を真空下で濃縮して、酢酸エチルで希釈し、 NH_4Cl 水溶液、 $NaCl$ 水溶液で洗浄し、そして乾燥 ($MgSO_4$) した。溶媒の蒸発およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ($CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH$ 9 8 : 1 : 1) による残渣の精製によって、白色泡状物として、表題化合物 (3 3 1 m g 、 8 2 %) を得た。

【 0 1 5 0 】

一般的手順 D を使用：上記からの泡状物 (1 0 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) から、酢酸 / HBr 溶液を使用するその臭化水素酸塩への変換、およびその後のジエチルエーテルからのその塩の再沈殿によって、白色固形物として、化合物 7 を得た。

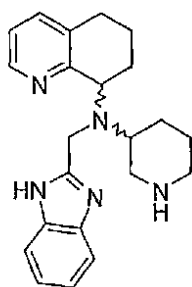
1H NMR (CD_3OD) イソマー混合物 1 . 9 4 - 2 . 1 5 (m , 3 H) , 2 . 1 9 - 2 . 2 6 (m , 2 H) , 2 . 4 1 - 2 . 5 1 (m , 2 H) , 2 . 6 0 - 2 . 6 5 (m , 1 H) , 3 . 0 3 - 3 . 1 4 (m , 4 H) , 3 . 1 8 - 3 . 2 8 (m , 1 H) , 3 . 4 1 - 3 . 5 2 (m , 2 H) , 4 . 6 1 (d , 2 H , $J = 3 . 9$ Hz) , 4 . 6 7 - 4 . 7 2 (m , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 6 3 (m , 2 H) , 7 . 8 6 - 7 . 9 4 (m , 3 H) , 8 . 3 7 (d , 1 H , $J = 8 . 1$ Hz) , 8 . 9 1 (d , 1 H , $J = 5 . 7$ Hz) ; ^{13}C NMR (CD_3OD) イソマー混合物 2 5 . 7 1 , 2 9 . 1 9 , 3 1 . 6 7 , 3 2 . 4 7 , 3 3 . 3 0 , 4 8 . 6 2 , 4 8 . 7 6 , 4 8 . 9 3 , 6 0 . 9 3 , 6 3 . 2 7 , 1 1 8 . 9 6 , 1 3 0 . 5 1 , 1 3 1 . 5 1 , 1 3 6 . 1 2 , 1 4 4 . 9 1 , 1 4 5 . 3 6 , 1 5 2 . 5 1 , 1 5 6 . 4 5 , 1 5 6 . 6 3 ; ES - MS m/z 3 6 2 . 3 ($M + H$) ; 分析計算値 ($C_{22}H_{27}N_5$) $\cdot 3 . 0$ (HBr) $\cdot 1 . 8$ (H_2O) $\cdot 0 . 4$ ($C_4H_{10}O$) : C , 4 2 . 5 4 ; H , 5 . 6 9 ; N , 1 0 . 5 1 ; Br , 3 5 . 9 8 . 実測値 C , 4 2 . 6 1 ; H , 5 . 4 7 ; N , 1 0 . 4 6 ; Br , 3 5 . 9 3 .

【 0 1 5 1 】

(実施例 8)

【 0 1 5 2 】

【 化 2 7 】



(化合物 8 : (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 3 - イル - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミン (臭化水素酸塩) の調製)

(第三級ブチル - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジincarボキシレートの調製)

3 - ヒドロキシピペリジン (2 . 1 2 g 、 2 1 . 0 m m o l) の $EtOH$ (2 0 m L) 中の 0 溶液に、 NEt_3 (5 . 6 m L 、 4 0 . 2 m m o l) を加え、その後、(Boc) $_2O$ (5 . 0 3 g 、 2 3 . 0 m m o l) の $EtOH$ (2 0 m L) 溶液を加えた。その反応物を、室温で、1 時間攪拌し、その後、その溶媒を減圧下で蒸発させた。その残渣を $EtOAc$ (5 0 m L) 中に溶解し、そして 1 0 % クエン酸 (5 0 m L) 、水 (5 0 m L) およびブライン (5 0 m L) で洗浄した。その有機溶液を乾燥し ($MgSO_4$) 、濾過し、そして減圧下で蒸発させて、粗生成物を白色固形物 (3 . 5 5 g 、 1 7 . 6 m m o l 、 8 4 %) として得た。

【 0 1 5 3 】

^1H NMR (CDCl_3) 1.45 (s, 9H), 1.481.52 (m, 2H), 1.72 - 1.78 (m, 1H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 2.12 (br. s, 1H), 3.01 - 3.12 (m, 2H), 3.46 - 3.59 (m, 1H), 3.65 - 3.78 (m, 2H)。

【0154】

(第三級ブチル - 3 - オキソ - 1 - ピペリジンカルボキシレートの調製)

上記アルコール (2.01 g、10.0 mmol) の CH_2Cl_2 (50 mL) 0 溶液に、粉碎した 3 分子篩 (5.26 g)、4 - メチルモルホリン - N - オキシド (1.76 g、15.0 mmol) およびテトラプロピルアンモニウムパールテネート (357 mg、1.02 mmol) を加えた。得られた黒色溶液を、0 で、20 分間攪拌し、その後、室温で、さらに 1 時間攪拌した。その混合物を、シリカゲル栓に通して濾過し、EtOAc でリンスし、そして濃縮した濾液を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン, 1 : 1) で精製して、黄色液体 (1.49 g、7.48 mmol、75%) として、このケトンを得た。

10

【0155】

^1H NMR (CDCl_3) 1.46 (s, 9H), 1.98 (dddd, 2H, $J = 12.3, 6.5, 6.0$ Hz), 2.47 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 3.58 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 4.00 (s, 2H)。

【0156】

(第三級ブチル 3 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イルアミノ) - ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製)

20

8 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン (1.00 g、6.75 mmol) の MeOH (30 mL) 溶液に、このケトン (1.40 g、7.03 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液を加えた。この反応物を、室温で、16 時間攪拌した。NaBH₄ (848 mg、22.4 mmol) を加え、その混合物を、さらに 45 分間攪拌した。減圧下にて溶媒を蒸発させ、その残渣を CH_2Cl_2 (50 mL) に溶解し、そして飽和水性 NaHCO₃ (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機溶液を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、そして減圧下で蒸発させた。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH₄OH, 9 : 1 : 0.5) による精製によって褐色のオイルを得て、続いて 2 回目の精製 (CH_2Cl_2 / MeOH, 97 : 3) によって、黄色のオイル (638 mg、1.92 mmol、28%) として、このアミンを得た。

30

【0157】

^1H NMR (CDCl_3) 1.22 - 1.40 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.65 - 1.81 (m, 3H), 1.91 - 2.04 (m, 2H), 2.11 - 2.25 (m, 2H), 2.44 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.90 (m, 4H), 3.88 - 4.05 (m, 2H), 4.05 - 4.31 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H, $J = 7.7, 4.7$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.37 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz)。

(化合物 8 の調製)

40

CH_3CN (4 mL) 中のこのアミン (247 mg、0.75 mmol)、第三級ブチル 2 - クロロメチル - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボキシレート (238 mg、0.89 mmol)、DIPEA (0.20 mL、1.2 mmol) および KI (I (14 mg、0.08 mmol) の混合物を、60 で 20 時間加熱した。冷却後、反応物を飽和水性 NaHCO₃ (10 mL) で希釈し、そして CH_2Cl_2 (25 mL × 3) で抽出した。その有機溶液を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、そして減圧下で蒸発させた。得られる暗赤色オイルをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH, 9 : 1) によって精製して橙色の泡状物を得た。2 回目の精製 (CH_2Cl_2 / MeOH, 19 : 1) によって、橙色固体 (83 mg、20%) として、三級アミンを得た。

50

【0158】

この物質を、TFA (1.5 mL) 中で室温で2時間攪拌し、次いで過剰の溶媒を減圧下で蒸発させた。この残渣をCH₂Cl₂ (20 mL) 中に溶解し、そして飽和水性NaHCO₃ (10 mL) で洗浄した。水性溶液をCH₂Cl₂ (20 mL × 2) で抽出し、そして合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH、89 : 10 : 1) による精製によって、黄色泡状物 (21 mg、0.06 mmol、41%) として、遊離アミンのジアステレオ異性体の約2 : 1の混合物を得た。

【0159】

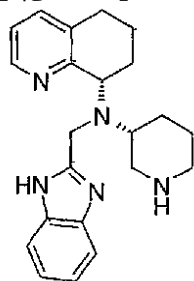
この物質 (20 mg、0.055 mmol) の氷HOAc (1 mL) 溶液に、HOAc 10
溶液 (0.5 mL) 中の飽和HBrを加えた。反応物を室温で40分間攪拌した。Et₂O (2 mL) を加え、懸濁液を攪拌し、そして溶媒をデカントした。沈澱物をEt₂O (1 mL × 5) で洗浄し、次いで減圧下で乾燥して、黄色固形物 (26 mg、0.038 mmol、70%) として、化合物8を得た。¹H NMR (D₂O) 1.61 - 1.94 (m, 3H), 1.98 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.49 (m, 1H), 2.80 - 2.92 (m, 1H), 2.93 - 3.01 (m, 2H), 3.09 - 3.25 (m, 2H), 3.31 - 3.40 (m, 1H), 3.82 - 3.90 (m, 1H), 4.43 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.55 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.55 - 4.65 (m, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 7.67 - 7.77 (m, 3H), 8.20 (d, 0.67H, J = 7.8 Hz), 8.23 (d, 0.33H, J = 7.8 Hz), 8.51 (d, 0.67H, J = 5.7 Hz), 8.55 (d, 0.33H, J = 5.7 Hz). ¹³C NMR (D₂O) 20.5 および 20.6, 21.9 および 22.1, 24.2 および 24.5, 26.8 および 27.5, 28.0, 43.2, 44.0, 46.2 および 47.0, 58.5 および 59.2, 114.4, 125.8, 126.8, 131.7, 139.5, 140.5 および 141.6, 147.7 および 147.8, 150.6 および 151.2. ES-MS m/z 362 (M + H). 分析計算値 C₂₂H₂₇N₅ · 3 · 1HBr · 1.8H₂O · 0.3C₄H₁₀O : C, 41.78; H, 5.55; N, 10.50; Br, 37.14. 実測値 : 30
C, 41.48; H, 5.44; N, 10.44; Br, 37.50。

【0160】

(実施例9)

【0161】

【化28】



40

(化合物9 : (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-ピペリジン-3-イル-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミン(臭化水素酸塩)の調製)

この遊離塩基を、上記(化合物8を参照のこと)に記載の通りに、N-アルキル化およびTFA脱保護によって調製した。粗製物質をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH、9 : 1 : 0.1) で精製して、褐色泡状物として、18 mgの単一のジアステレオ異性体 (0.05 mmol、5%) を得、 50

黄色泡状物として、51mgのジアステレオ異性体混合物(0.14mmol、14%)を得た。

【0162】

単一のジアステレオ異性体(18mg、0.05mmol)をHOAc(1mL)中に溶解し、そしてHOAc(0.5mL)中の飽和HBrを加えた。その溶液を、室温で、40分間攪拌した。Et₂O(2mL)を加え、その混合物を攪拌し、そして溶媒をデカントした。その沈澱物をEt₂O(1mL×5)で洗浄し、減圧下にて、90℃で乾燥して、黄色粉末(22mg、0.03mmol、67%)として、ジアステレオ異性体化合物9を得た。

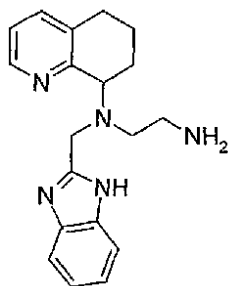
¹H NMR (D₂O) 1.57 - 1.74 (m, 1H), 1.75 - 1.90 (m, 2H), 2.03 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 2.24 (m, 2H), 2.31 - 2.47 (m, 2H), 2.80 - 2.92 (m, 1H), 2.92 - 3.00 (m, 2H), 3.06 - 3.20 (m, 2H), 3.29 - 3.38 (m, 1H), 3.47 - 3.57 (m, 1H), 4.43 - 4.53 (m, 1H), 4.48 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.51 - 7.58 (m, 2H), 7.68 - 7.76 (m, 3H), 8.20 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.53 (d, 1H, J = 5.7 Hz). ¹³C NMR (D₂O) 20.5, 21.9, 24.2, 26.8, 27.5, 43.4, 43.9, 47.0, 55.5, 59.2, 114.4, 125.8, 126.6, 132.0, 139.7, 140.5, 147.6, 150.9, 151.1. ES-MS m/z 362 (M+H). 分析計算値 C₂₂H₂₇N₅・3.0HBr・1.8H₂O・0.3C₄H₁₀O: C, 42.29; H, 5.60; N, 10.63; Br, 36.38. 実測値: C, 42.27; H, 5.60; N, 10.62; Br, 36.42.

【0163】

(実施例10)

【0164】

【化29】



(化合物10: N¹-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-N¹-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-エタン-1,2-ジアミン(臭化水素酸塩)の調製)

一般的手順Bを使用: N-(第三級ブトキシカルボニル)-2-アミノ-アセトアルデヒド(0.112g、0.71mmol)および(1-第三級ブトキシカルボニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン(0.189g、0.50mmol)と、CH₂Cl₂(5mL)中のNaBH(OAc)₃(0.215g、1.01mmol)との18時間にわたる反応、続いてシリカゲルでの放射状クロマトグラフィー(2mmプレート、100:1:1のCH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH)による粗製物質の精製によって、白色固形物(0.167g、64%)を得た。

【0165】

一般的手順Dを使用: BOC保護基の同時除去を用いた、白色固形物(167mg)の臭化水素酸塩への変換、続いてメタノール/エーテルからの中間体固体の再沈澱によって

、白色固形物として、化合物 10 (173 mg) を得た。

【 0166 】

^1H NMR (D_2O) 1.75 - 1.89 (m , 1 H) , 1.98 - 2.11 (m , 1 H) , 2.15 - 2.22 (m , 1 H) , 2.38 - 2.43 (m , 1 H) , 2.91 - 3.02 (m , 3 H) , 3.16 - 3.31 (m , 3 H) , 4.40 (d , 1 H , J = 16.5 Hz) , 4.52 - 4.67 (m , 2 H) , 7.58 - 7.63 (m , 2 H) , 7.76 - 7.84 (m , 3 H) , 8.32 (d , 1 H , J = 7.8 Hz) , 8.59 (d , 1 H , J = 5.4 Hz) ; ^{13}C NMR (D_2O) 20.30 , 20.44 , 27.68 , 37.75 , 47.12 , 49.11 , 60.07 , 114.40 , 126.08 , 127.11 , 131.17 , 139.78 , 140.92 , 148.23 , 150.09 , 150.17 ; E S - M S m / z 322 (M + H) . 分析計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5 \cdot 3.0 \text{HBr} \cdot 1.1 \text{H}_2\text{O}$: C , 39.08 ; H , 4.87 ; N , 11.99 ; Br , 41.05 . 実測値 : C , 39.19 ; H , 4.98 ; N , 11.76 ; Br , 40.89 .

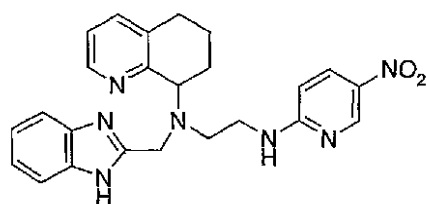
10

【 0167 】

(実施例 11)

【 0168 】

【 化 30 】



20

(化合物 11 : (N^1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^2 - (5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル) - N^1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - エタン - 1 , 2 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

一般的手順 B を使用 : 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - キノリン - 8 - オン (294 mg 、 2 mmol) の MeOH (6 mL) 溶液に、2 - (2 - アミノエチルアミノ) - 5 - ニトロピリジン (368 mg 、 2.02 mmol) を加え、そして得られた溶液を室温で 3 時間攪拌した。この溶液に固体 NaBH_4 (168 mg 、 4.44 mmol) を加え、その混合物を、室温で、さらに 45 分間攪拌した。得られた粗製黄色泡状物 (639 mg) を、さらに精製することなく、次の工程で用いた。

30

【 0169 】

N - アルキル化についての一般的手順を使用 : 上記からの物質 (639 mg) 、ヨウ化カリウム (5 mg 、 0.030 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.70 mL 、 4.0 mmol) の CH_3CN (10 mL) 溶液に、N - (第三級ブトキシカルボニル) - 2 - クロロメチルベンゾイミダゾール (An , H . ら、Tetrahedron (1998) 54 , 3999 - 4012 によって記載される通りに調製した) (527 mg 、 1.98 mmol) を加え、その反応物を、60 で、6.5 時間攪拌した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (99 : 1 の CH_2Cl_2 / MeOH 、次いで 98 : 2) による粗製褐色泡状物の精製によって、黄色泡状物として、アルキル化生成物 2 - { [[2 - (5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (645 mg 、 60 %) が得られた。

40

【 0170 】

一般的手順 D を使用 : 上記からの遊離塩基 (84 mg 、 0.16 mmol) の臭化水素酸塩への変換、続いてメタノール / エーテルからの中間体固体の再沈澱によって、黄色固形物として、化合物 11 (87 mg 、 78 %) が得られた。

50

^1H NMR (D_2O) 1.81 - 1.88 (m, 1H), 2.06 - 2.17 (m, 2H), 2.38 - 2.43 (m, 1H), 2.88 - 2.96 (m, 1H), 3.01 - 3.03 (m, 2H), 3.14 - 3.21 (m, 1H), 3.39 - 3.57 (m, 2H), 4.37 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 4.57 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 4.61 - 4.66 (m, 1H), 6.49 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.42 (dd, 2H, $J = 6, 3$ Hz), 7.57 (dd, 2H, $J = 6, 3$ Hz), 7.86 - 7.93 (m, 2H), 8.33 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.70 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 20.41, 20.79, 27.80, 41.02, 49.30, 50.55, 62.07, 110.03, 110.77, 114.22, 126.02, 126.66, 130.60, 133.75, 135.36, 139.77, 140.95, 143.67, 148.28, 150.42, 151.28, 179.57; ES-MS m/z 444 (M+H). 分析計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 2.9\text{HBr} \cdot 2.4\text{H}_2\text{O}$: C, 39.96; H, 4.57; N, 13.59; Br, 32.12. 実測値: C, 40.17; H, 4.47; N, 13.20; Br, 32.03.

10

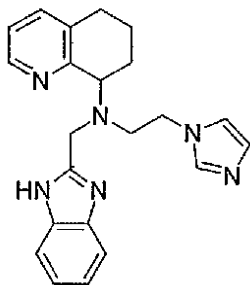
【0171】

(実施例12)

【0172】

【化31】

20



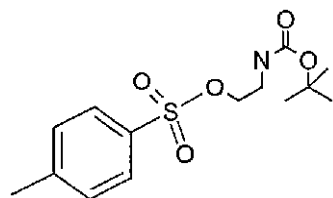
(化合物12: (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(2-イミダゾール-1-イル-エチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミンの調製)

30

(トルエン-4-スルホン酸2-第三級ブトキシカルボニルアミノ-エチルエステルの調製)

【0173】

【化32】



40

(2-ヒドロキシ-エチル)-カルバミン酸第三級ブチルエステル(0.84g、5.2mmol)および Et_3N (1.23mL、8.82mmol)の CH_2Cl_2 (26mL)溶液に、塩化トシル(1.50g、7.87mmol)を加え、その溶液を、室温で、17時間攪拌した。この溶液を H_2O (15mL)で洗浄し、そして水相を CH_2Cl_2 (10mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥(MgSO_4)し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc /ヘキサン)による粗製物質の精製によって、黄色結晶(1.29g、79%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) 1.41 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.82 (br s, 1H), 7.

50

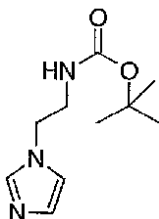
3.5 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.79 (d, 2H, J = 8.1 Hz)。

【0174】

(2-イミダゾール-1-イル-エチル)-カルバミン酸第三級ブチルエステル)

【0175】

【化33】



10

NaH (鋅油中60%、164mg、4.10mmol)のDMF(8mL)懸濁液に、イミダゾール(253mg、3.72mmol)のDMF(2mL)溶液を加え、その混合物を、室温で、45分間攪拌した。トルエン-4-スルホン酸2-第三級ブトキシカルボニルアミノ-エチルエステル(1.29g、4.09mmol)のDMF(6mL)溶液を加え、その混合物を、室温で、16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この残渣をH₂O(25mL)とEtOAc(25mL)との間で分配し、水相をEtOAc(25mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥(MgSO₄)し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(200:5:1~100:5:1のCH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)による粗製物質の精製によって、無色のオイル(224mg、29%)を得た。

20

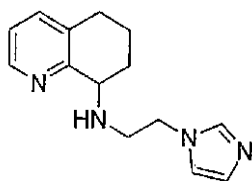
¹H NMR (CDCl₃) 1.44 (s, 9H), 3.43 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.64 (br s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.46 (s, 1H)。

【0176】

(2-イミダゾール-1-イル-エチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン)

【0177】

【化34】



30

(2-イミダゾール-1-イル-エチル)-カルバミン酸第三級ブチルエステル(224mg、1.06mmol)の1:1 TFA/CH₂Cl₂(4mL)溶液を、室温で、1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を1N NaOH(aq)(10mL)に溶解し、次いで塩化ナトリウムで飽和させ、そしてCHCl₃(5×15mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(MgSO₄)、そして減圧下で濃縮して、黄色のオイル(55mg)を得た。

40

【0178】

一般的手順Bを使用：上記からのアミン(55mg)、6,7-ジヒドロ-5H-キノリン-8-オン(73mg、0.50mmol)およびAcOH(0.030mL、0.52mmol)のTHF(5mL)攪拌溶液に、NaBH(OAc)₃(315mg、1.49mmol)を加え、その混合物を、室温で、2時間攪拌した。粗製物質を飽和HBr/AcOH(2mL)に溶解し、そして室温で、15分間攪拌した。この溶液を10N NaOH(aq)で塩基性にし、そしてCH₂Cl₂(3×15mL)で抽出した。合

50

わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO_4) し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー ($200:5:1$ の $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) による粗製物質の精製によって、黄色のオイル (92mg 、 77%) を得た。

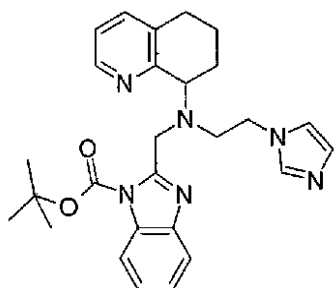
^1H NMR (CDCl_3) 1.73 (m, 2H), $1.91-2.13$ (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, $J = 7.5\text{ Hz}$), 7.56 (s, 1H), 8.37 (d, 1H, $J = 3.9\text{ Hz}$) .

(2 - { [(2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル} - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル)

10

【0179】

【化35】



20

アセトニトリル (4mL) 中の (2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (92mg 、 0.37mmol)、2 - クロロメチル - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (101mg 、 0.379mmol)、ヨウ化カリウム (3mg 、 0.02mmol) および N,N - ジイソプロピルエチルアミン (0.10mL 、 0.57mmol) の混合物を、 60°C で、15 分間加熱した。飽和 NaHCO_3 (aq) (15mL) を加え、その混合物を CH_2Cl_2 ($3 \times 15\text{mL}$) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー ($250:5:1$ の $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) による粗製物質の精製によって、黄色のオイル (21mg 、 12%) を得た。

30

^1H NMR (CDCl_3) 1.45 (m, 1H), 1.66 (m, 10H), 1.91 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 4.20 (dd, 1H, $J = 10, 5.6\text{ Hz}$), 4.67 (d, 1H, $J = 15\text{ Hz}$), 4.80 (d, 1H, $J = 15\text{ Hz}$), 6.74 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H, $J = 7.7, 4.7\text{ Hz}$), 7.33 (m, 4H), 7.73 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.38 (d, 1H, $J = 3.3\text{ Hz}$) .

【0180】

40

(1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (化合物 12)

2 - { [(2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル} - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (21mg 、 0.044mmol) の $3:1$ $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4mL) 溶液を、室温で、30 分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (20mL) と 1N NaOH (aq) (10mL) との間で分配し、その水相を CH_2Cl_2 (10mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、そして減圧下で濃縮して、黄色泡状物 (15mg 、 83%) として、化合物 12 を得た。

50

^1H NMR (CDCl_3) 1.73 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.69 - 2.88 (m, 2H), 2.92 - 3.08 (m, 2H), 3.82 - 3.98 (m, 2H), 4.04 (d, 1H, $J = 17$ Hz), 4.09 (m, 1H), 4.19 (d, 1H, $J = 17$ Hz), 6.70 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.57 (br s, 2H), 8.51 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) 21.55, 25.06, 29.36, 46.03, 50.34, 52.23, 62.59, 119.32, 122.26, 122.82, 129.55, 134.97, 137.93, 147.26, 155.42, 156.77. ES-MS m/z 373 ($M+H$). 分析計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6 \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.8\text{CH}_4\text{O}$: C, 66.55; H, 6.70; N, 20.25. 実測値: C, 66.64; H, 6.40; N, 20.06.

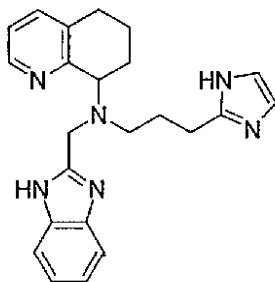
10

【0181】

(実施例13)

【0182】

【化36】



20

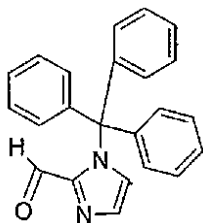
(化合物13: (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-プロピル]- (5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミンの調製)

(1-トリチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒドの調製)

【0183】

【化37】

30



イミダゾール-2-カルボキシアルデヒド (imidazole-2-carboxaldehyde) (1.00 g、10.4 mmol) の DMF (16 mL) 懸濁液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (4.0 mL、23.0 mmol) を加え、続いてトリチルクロリド (3.19 g、11.4 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を加え、その混合物を、30 で、21時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、次いで EtOAc (60 mL) 中に溶解した。溶液を飽和 NaHCO_3 (aq) (2 x 30 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄し、次いで乾燥 (MgSO_4) し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) による粗製物質の精製によって、黄色固形物 (1.63 g、46%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 7.03 (s, 1H)、7.12 (m, 6H)、7.32 (m, 10H)、9.23 (s, 1H)。

40

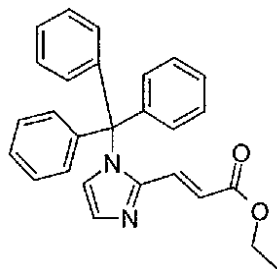
【0184】

((E)-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル)-アクリル酸エチルエステル)

50

【 0 1 8 5 】

【 化 3 8 】



10

水素化ナトリウム（鉱油中 60%、212 mg、5.30 mmol）の DME（5 mL）懸濁液に、トリエチルホスホノアセテート（1.24 mL、6.25 mmol）を滴下し、そして室温で、30 分間攪拌した。この溶液を、1-トリチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド（1.63 g、4.82 mmol）の DME（7 mL）懸濁液に加え、その混合物を、還流しながら、15 分間加熱し、次いで 60 で、1 時間攪拌した。この反応混合物を H₂O（30 mL）でクエンチし、そして CH₂Cl₂（3 × 15 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し（MgSO₄）、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（25% EtOAc / ヘキサン）による粗製物質の精製によって、黄色固形物（1.32 g、67%）が得られた。

20

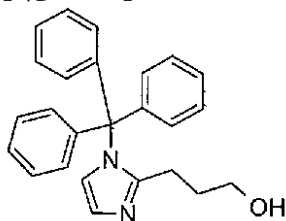
¹H NMR (CDCl₃) 1.13 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.00 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 15 Hz), 6.70 (d, 1H, J = 15 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.13 (m, 7H), 7.33 (m, 9H)。

【 0 1 8 6 】

(3 - (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - プロパン - 1 - オール)

【 0 1 8 7 】

【 化 3 9 】



30

(E) - 3 - (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - アクリル酸エチルエステル（1.32 g、3.23 mmol）の 4 : 1 MeOH / EtOAc（20 mL）溶液を、10% Pd / C（132 mg、0.124 mmol）の懸濁液と共に、水素雰囲気（1 気圧）下にて、室温で、20 時間攪拌した。触媒を濾過によって除去し、その濾液を減圧下で濃縮して、黄色結晶（1.49 g）を得た。

【 0 1 8 8 】

上記からの粗製エステル（1.49 g）の THF（7 mL）溶液に、0 の LiAlH₄（1.0 M / THF、7.0 mL、7.0 mmol）を加え、その混合物を、室温で、1 時間攪拌した。メタノール（5 mL）を加え、続いて 1N NaOH（aq）（40 mL）を加え、その混合物を CH₂Cl₂（2 × 25 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し（MgSO₄）、そして減圧下で濃縮した。

40

¹H NMR (CDCl₃) 1.37 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 6.68 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.13 (m, 6H), 7.33 (m, 9H)。

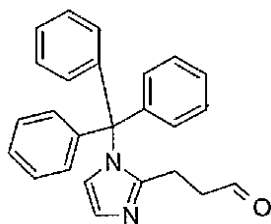
【 0 1 8 9 】

(3 - (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - プロピオンアルデヒド)

50

【 0 1 9 0 】

【 化 4 0 】



CH_2Cl_2 (6 mL) 中の 3 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - プロパン - 1 - オール (201 mg、0.545 mmol) の溶液に、室温の Dess - Martin ペルヨージナン (278 mg、0.655 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、1 N NaOH (aq) (2 × 10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、次いで乾燥し (MgSO_4)、そして減圧下で濃縮して、黄褐色の泡状物 (178 mg、89%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) 2.19 (m, 2 H), 2.37 (m, 2 H), 6.75 (d, 1 H, $J = 1.5$ Hz), 6.93 (d, 1 H, $J = 1.5$ Hz), 7.13 (m, 6 H), 7.34 (m, 9 H), 9.54 (s, 1 H)

【 0 1 9 1 】

(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - [3 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - プロピル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (化合物 13)

一般的手順 B を使用：2 - [(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - メチル] - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (184 mg、0.486 mmol) および 3 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - プロピオンアルデヒド (178 mg、0.486 mmol) の THF (5 mL) 攪拌溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (206 mg、0.972 mmol) を加え、その混合物を、室温で、3.5 時間攪拌した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (200 : 5 : 1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) による粗製物質の精製により、黄色オイル (168 mg) を得た。この黄色オイルは、 ^1H NMR により、2 - ({ (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - [3 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - プロピル] - アミノ } - メチル) - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルおよび 3 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - プロパン - 1 - オールの混合物であると決定され、これを、さらに精製することなく、次の工程において用いた。

【 0 1 9 2 】

上記からの粗製アミン (168 mg) の飽和 HBr / AcOH (3 mL) 溶液を、室温で、1 時間攪拌し、次いで 10 N NaOH (aq) を用いて塩基性にし、そして CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO_4) し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (300 : 5 : 1 の CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) による粗製物質の精製により、黄色のオイル (101 mg、2 工程全体で 33%) として、(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - [3 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - プロピル] - アミンを得た。

【 0 1 9 3 】

(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - [3 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - プロピル] - アミン (101 mg、0.161 mmol) の CH_2Cl_2 (1.6 mL) 溶液に、トリエチルシラン (0.38 mL、2.4 mmol)、続いて TFA (1.9 mL、

25 mmol)を加え、この溶液を、室温で、21時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (15 mL)に溶解し、そして1N NaOH (aq) (10 mL)で洗浄した。その水相をCH₂Cl₂ (2×10 mL)で抽出し、合わせた有機相を乾燥し(MgSO₄)、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(150:5:1のCH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)による粗製物質の精製によって、無色の泡状物(47 mg、69%)として、化合物13を得た。

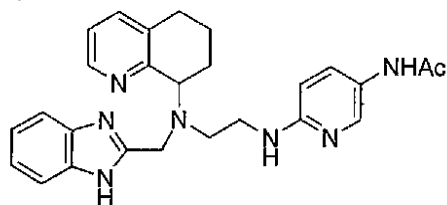
¹H NMR (CDCl₃) 1.62 - 1.93 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.58 - 2.88 (m, 6H), 3.91 (d, 1H, J = 16 Hz), 3.98 (d, 1H, J = 16 Hz), 4.02 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.43 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.55 (m, 2H), 8.55 (d, 1H, J = 3.6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) 21.52, 23.71, 25.96, 26.67, 29.43, 49.21, 51.07, 62.23, 115.28, 120.75, 122.41, 122.81, 135.47, 138.23, 138.86, 146.68, 148.71, 155.28, 157.49. ES-MS m/z 387 (M+H). 分析計算値 C₂₃H₂₆N₆・0.21H₂O・0.36CH₂Cl₂: C, 66.67; H, 6.50; N, 19.97. 実測値: C, 66.77; H, 6.65; N, 19.69.

【0194】

(実施例14)

【0195】

【化41】



(化合物14: N-(6-{2-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-エチルアミノ}-ピリジン-3-イル)-アセトアミドの調製)

2-{[[2-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-エチル]-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ベンゾイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステル(化合物11を参照のこと)(316 mg、0.58 mmol)のAcOH (4 mL)溶液に、鉄粉末(172 mg、3.08 mmol)を加え、その反応物を、還流下で、2時間加熱した。その混合物を室温まで冷却し、水(5 mL)で希釈し、そしてCH₂Cl₂ (3×25 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮し、そしてシリカゲルでの放射状クロマトグラフィー(1 mmプレート、100:1:1のCH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、次いで50:1:1)で精製して、透明なオイルとして、所望生成物(96 mg、30%)を得た。

【0196】

一般的手順Dを使用:遊離塩基(25 mg、0.055 mmol)の臭化水素酸塩への変換、続いてメタノール/エーテルからの中間体固体の再沈澱物によって、白色固形物として、化合物14(36 mg)を得た。

¹H NMR (D₂O) 1.83 - 1.90 (m, 1H), 2.05 - 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.39 - 2.43 (m, 1H), 2.86 - 2.94 (m, 1H), 3.01 - 3.03 (m, 2H), 3.18 - 3.25 (m, 1H), 3.39 - 3.49 (m, 2H), 4.38 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.58 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.62 - 4.6

8 (m, 1H), 6.75 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.47 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.60 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7.83 (s, 1H), 7.89 (t, 1H, J = 6 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.71 (d, 1H, J = 6.6 Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 20.39, 20.84, 23.07, 27.83, 41.24, 49.13, 50.29, 62.01, 113.37, 114.24, 125.70, 125.82, 126.11, 126.96, 130.58, 138.24, 139.94, 141.08, 148.39, 149.47, 150.18, 151.32, 172.99; ES-MS m/z 456 (M+H).
 分析計算値 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O} \cdot 3.2\text{HBr} \cdot 2.4\text{H}_2\text{O}$: C, 41.21; H, 4.92; N, 12.94; Br, 33.75. 実測値: C, 41.12; H, 4.98; N, 12.77; Br, 34.06.

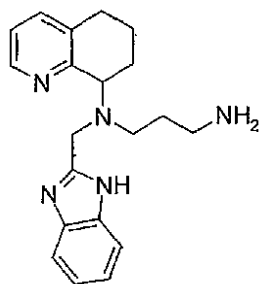
10

【0197】

(実施例15)

【0198】

【化42】



20

(化合物15: N^1 - (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル) - プロパン-1, 3-ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

(N - (第三級ブトキシカルボニル) - 3 - アミノ - プロピオンアルデヒドの調製)

第三級ブチル N - (3 - ヒドロキシプロピル) カルバメート (0.177 g、1.01 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、Desse-Martin ペルヨージナン (0.545 g、1.28 mmol) を加え、そして得られた混合物を、室温で、2.5 時間攪拌した。この混合物をエーテル (20 mL) で希釈し、そして 20% 水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) および飽和水性 NaHCO_3 (5 mL) で処理した。10 分間後、この混合物は透明かつ無色になり、そして相分離した。その水相をエーテル (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、20% 水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL)、飽和水性 NaHCO_3 (10 mL)、およびブライン (10 mL) で順次洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、そして濃縮して、無色オイルとして、0.127 g (96%) の N - (第三級ブトキシカルボニル) - 3 - アミノ - プロピオンアルデヒドを得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.43 (s, 9H)、2.71 (t, 2H, J = 6.0 Hz)、3.42 (m, 2H)、4.89 (br s, 1H)、9.81 (s, 1H)。

40

【0199】

一般的手順 B を使用: N - (第三級ブトキシカルボニル) - 2 - アミノ - プロピオンアルデヒド (0.127 g、0.73 mmol) および (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル) - アミン (0.152 g、0.55 mmol) と、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中の $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.262 g、1.24 mmol) との 18 時間にわたる反応、続いてシリカゲルでの放射状クロマトグラフィー (2 mm プレート、50:1:1 の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) での粗製物質の精製によって、0.169 g の黄色泡状物を得た。この泡状物を CH_2Cl_2 (2 mL) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理した。得られた溶液を、室温で、2 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2

50

(10 mL) に溶解し、そして水相が塩基性 (pH 14) になるまで NaOH (10 M、約 2 mL) で処理した。相分離し、その水相を CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、そして濃縮した。シリカゲルでの放射状クロマトグラフィー (1 mm プレート、10 : 1 : 1 の CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH) による粗製物質の精製により、57 mg の白色泡状物を得た。

【0200】

一般的手順 D を使用：遊離塩基 (57 mg) の臭化水素酸塩への変換、続いてメタノール/エーテルからの中間体固体の再沈澱によって、化合物 15 (75 mg) を白色固形物として得た。

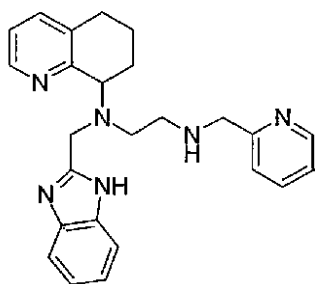
¹H NMR (D₂O) 1.77 - 2.09 (m, 4H), 2.18 - 2.22 (m, 1H), 2.38 - 2.42 (m, 1H), 2.60 - 2.70 (m, 1H), 2.87 - 2.97 (m, 3H), 3.01 - 3.04 (m, 2H), 4.42 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.51 - 4.49 (m, 2H), 7.60 - 7.63 (m, 2H), 7.79 - 7.90 (m, 3H), 8.36 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.65 (d, 1H, J = 5.7 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 20.41 (2 炭素), 26.38, 27.66, 37.69, 47.94, 49.13, 60.39, 114.32, 126.02, 126.98, 131.10, 139.50, 140.73, 148.18, 150.96, 151.36; ES-MS m/z 336 (M+H). 分析計算値 C₂₀H₂₅N₅ · 3.0 HBr · 1.6 H₂O : C, 39.57; H, 5.18; N, 11.54; Br, 39.49. 実測値 : C, 39.85; H, 5.10; N, 11.45; Br, 39.15.

【0201】

(実施例 16)

【0202】

【化 43】



(化合物 16 : N¹ - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N² - ピリジン - 2 - イルメチル - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - エタン - 1, 2 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

N¹ - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - エタン - 1, 2 - ジアミン臭化水素酸塩 [化合物 10] (98 mg、0.168 mmol) の H₂O (2 mL) 溶液に、NaOH (10 M、2 mL) を加えた。得られた溶液を CH₂Cl₂ (4 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮して、53 mg の遊離塩基を得た。上記からの遊離塩基 (53 mg、0.165 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に、ピリジン - 2 - カルボキシアルデヒド (carboxaldehyde) (20 μL、0.210 mmol) を加え、そして得られた溶液を、室温で、2 時間攪拌した。NaBH₄ (36 mg、0.95 mmol) を加え、その混合物を 15 分間攪拌した。この混合物を濃縮し、そして残渣を CH₂Cl₂ (10 mL) とブライン (5 mL) との間で分配した。相分離し、その水相を CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、そして濃縮した。シリカゲルでの放射状クロマトグラフィー (1 mm プレート、25 : 1 : 1 の CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH) による粗製物質

の精製によって、34 mg (45%) の遊離塩基の表題化合物を得た。

【0203】

一般的手順Dを使用：遊離塩基(34 mg)の臭化水素酸塩への変換、続いてメタノール/エーテルからの中間体固体の再沈澱によって、化合物16(57 mg)を白色固形物として得た。

^1H NMR (D_2O) 1.78 - 1.90 (m, 1H), 1.98 - 2.11 (m, 1H), 2.17 - 2.22 (m, 1H), 2.39 - 2.43 (m, 1H), 2.97 - 3.09 (m, 3H), 3.25 - 3.37 (m, 3H), 4.39 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 4.47 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz), 4.54 - 4.59 (m, 2H), 7.57 - 7.65 (m, 4H), 7.77 - 7.88 (m, 3H), 8.04 (dt, 1H, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 8.35 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.50 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 8.61 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 20.27, 20.54, 27.67, 45.45, 47.48, 48.12, 50.32, 60.32, 114.42, 125.85, 126.11, 126.19, 127.27, 130.98, 139.83, 141.03, 141.70, 147.87, 148.39 (2 炭素), 149.85, 150.06; ES-MS m/z 413 (M+H). 分析計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6 \cdot 4.1 \text{HBr} \cdot 2.0 \text{H}_2\text{O}$: C, 38.48; H, 4.66; N, 10.77; Br, 41.98. 実測値: C, 38.69; H, 4.78; N, 10.60; Br, 41.70.

10

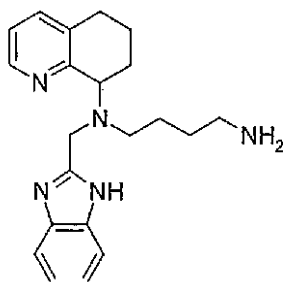
20

【0204】

(実施例17)

【0205】

【化44】



30

(化合物17: N^1 -(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)- N^1 -(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブタン-1,4-ジアミン(臭化水素酸塩)の調製)

(1-第三級ブトキシカルボニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン(0.169 g、0.451 mmol)の CH_3CN (5 mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.25 mL、1.44 mmol)、続いて4-プロモブチロニトリル(0.10 mL、1.01 mmol)を加えた。得られた混合物を、80 で5時間加熱し、次いで室温まで冷却した。この混合物を濃縮し、そして残渣を CH_2Cl_2 (20 mL)とブライン(10 mL)との間で分配した。相分離し、その水相を CH_2Cl_2 (3×10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、そして濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(30:1:1の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH)による粗製物質の精製によって、108 mg (54%)の黄色泡状物を得た。

40

【0206】

上記からの中間体(108 mg、0.24 mmol)を NH_3 飽和メタノール(4 mL)に溶解し、Raney ニッケル(100 mg)で処理し、そしてParrシェーカー上にて、50 psiの H_2 下に24時間置いた。その混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、そしてケーキをメタノールで洗浄した。その溶離液を減圧下で濃縮した。シリ

50

カゲルでの放射状クロマトグラフィー（1 mm プレート、20 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH ）による粗製物質の精製によって、表題化合物の遊離塩基 33 mg（39%）を白色泡状物として得た。

【0207】

一般的手順 D を使用：白色泡状物（33 mg）の臭化水素酸塩への変換、続いてメタノール／エーテルからの中間体固体の再沈澱によって、化合物 17（40 mg）を白色固形物として得た。

^1H NMR (D_2O) 1.52 (br s, 4H), 1.74 - 1.88 (m, 1H), 1.95 - 2.08 (m, 1H), 2.15 - 2.21 (m, 1H), 2.34 - 2.39 (m, 1H), 2.50 - 2.61 (m, 1H), 2.79 - 2.86 (m, 3H), 2.99 - 3.02 (m, 2H), 4.38 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 4.47 - 4.56 (m, 2H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 7.76 - 7.88 (m, 3H), 8.34 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.62 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 20.42 (2 炭素), 25.03, 25.42, 27.64, 39.50, 48.20, 51.71, 60.64, 114.26, 125.93, 126.93, 131.05, 139.32, 140.62, 148.09, 150.31, 151.82; ES-MS m/z 350 ($M+H$). 分析計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5 \cdot 2.9 \text{HBr} \cdot 2.2 \text{H}_2\text{O}$: C, 40.44; H, 5.54; N, 11.23; Br, 37.15. 実測値: C, 40.38; H, 5.42; N, 10.85; Br, 37.42.

10

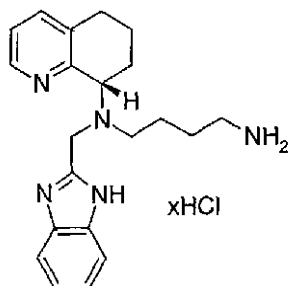
20

【0208】

（実施例 18）

【0209】

【化 45】



30

（化合物 18：N' - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - (S) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - ブタン - 1, 4 - ジアミン（塩酸塩）の調製）

（4 - フタルアミド - ブチルアルデヒドの調製：）

4 - アミノ - 1 - ブタノール（5.0 g、56 mmol）および無水フタル酸（8.3 g、56 mmol）の 20% MeOH / CHCl_3 （140 mL）溶液を、66 時間還流しながら攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、そして水（3 × 75 mL）および 1 N NaOH（3 × 50 mL）で連続して洗浄した。分離した有機層を乾燥し（ MgSO_4 ）、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（内径 5 cm、120 g シリカゲル、2% MeOH / CH_2Cl_2 で溶出）で精製して、白色固形物（4.21 g、34%）として、所望のアルコールを得た。

40

【0210】

TPAP（340 mg、0.96 mmol）、NMO（3.4 g、29 mmol）および 3 のモレキュラーシーブ（10 g）の CH_2Cl_2 （100 mL）攪拌スラリーに、30 分間かけて、上記からのアルコール（4.2 g、19 mmol）の CH_2Cl_2 （50 mL）溶液を滴下した。この添加後 30 分間、その黒色スラリーを N_2 下で攪拌し、減圧下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（内径 5 cm、80 g シリカゲル、

50

EtOAcで溶出)で精製して、灰色固形物(3.30 g、80%)として、純粋な表題化合物を得た。¹H NMR(CDCl₃) 1.97 - 2.07 (m、2H)、2.54 (t、2H、J = 7.2 Hz)、3.74 (t、2H、J = 6.8 Hz)、7.71 - 7.75 (m、2H)、7.82 - 7.88 (m、2H)、9.77 (s、1H)。

【0211】

一般的手順Bを使用：上記からの4-フタルアミド-ブチルアルデヒド(3.21 g、14.8 mmol)を、ジクロロメタン(150 mL)中に、S-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン(2.40 g、16.3 mmol)およびNaBH(OAc)₃(9.54 g、45.0 mmol)と反応させた。フラッシュクロマトグラフィー(内径5 cm、200 gシリカゲル、5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出)により、白色発泡固体(2.48 g、48%)として、純粋な2°アミンを得た。

10

【0212】

上記からのアミン(2.5 g、7.1 mmol)のアセトニトリル(70 mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(1.9 mL、10.7 mmol)、1-boc-2-クロロメチルベンゾイミダゾール(2.3 g、8.6 mmol)およびヨウ化カリウム(115 mg、0.70 mmol)を加えた。その混合物を、N₂雰囲気下にて、60℃で、15時間攪拌し、室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮した。その残渣を、クロロホルム(150 mL)と水(100 mL)との間で分配した。分離した有機層を乾燥し(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー(内径5 cm、120 gシリカゲル、CH₂Cl₂で溶出して、未反応塩化物を除去し、次いで2% MeOH/CH₂Cl₂で溶出して、所望生成物を得る)で精製して、淡黄色発泡固体(3.50 g、85%)として、所望のアミンを得た。

20

【0213】

上記からのアミン(3.33 g、5.7 mmol)のエタノール(30 mL)溶液をヒドラジン-水和物(1.80 g、36 mmol)で処理し、3時間攪拌した。次いで、その混合物を減圧下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー(内径5 cm、80 gシリカゲル、5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出)で精製して、淡黄色発泡固体(1.70 g、86%)として、未保護アミンを得た。

【0214】

上記からのアミン(1.70 g、4.86 mmol)を氷酢酸(5 mL)に溶解し、そしてHClで飽和させた酢酸(5 mL)で処理した。この溶液を室温で5時間攪拌し、次いで、これを、激しく攪拌しながら、ジエチルエーテル(400 mL)にゆっくりと滴下した。得られたスラリーを、ガラス漏斗を通して吸引濾過し、その濾過ケーキをジエチルエーテル(3×100 mL)で洗浄し、そして減圧オープン内にて、40℃で、16時間乾燥して、白色固形物(2.34 g、94%)として、化合物18を得た。

30

¹H NMR(D₂O) 1.46 - 1.63 (m, 4H), 1.70 - 1.87 (m, 1H), 1.97 - 2.07 (m, 1H), 2.10 - 2.21 (m, 1H), 2.28 - 2.38 (m, 1H), 2.55 - 2.65 (m, 1H), 2.81 - 2.90 (m, 3H), 2.91 - 3.00 (m, 2H), 4.30 (d, 1H, J = 16.3 Hz), 4.41 (d, 1H, J = 16.3 Hz), 4.42 - 4.48 (m, 1H), 7.48 - 7.51 (m, 2H), 7.70 - 7.75 (m, 3H), 8.20 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.53 (d, 1H, J = 4.5 Hz); ¹³C NMR(D₂O) 20.36, 20.43, 21.67, 24.99, 25.24, 27.60, 39.51, 48.29, 51.78, 60.54, 114.46 (2炭素), 125.63, 126.10 (2炭素), 132.53, 139.58, 140.16, 147.34, 151.41, 151.81. ES-MS m/z 350 (M+H). 分析計算値 C₂₁H₂₇N₅·2.5HCl·2.0H₂O·0.6CH₃COOH: C, 52.01; H, 7.06; N, 13.66; Cl, 17.29. 実測値: C, 52.15; H, 7.09; N, 13.40; Cl, 17.56。

40

50

【 0 2 1 5 】

以下の条件を使用するキラルHPLCによって、化合物18のエナンチオマー純度は、96.7%であると決定された：機器：Hewlett Packard 1100 HPLC (VWD1)；カラム：Chiralpak OD、0.46 cm x 25 cm；移動相：A：0.1% DEAを含む90：10ヘキサン/イソプロパノール、B：イソプロパノール；無勾配：90% A、10% B；総実行時間：20分間；流量：0.5 mL / 分；温度：10；検出器：270 nmのUV；注入体積：20 μL。

【 0 2 1 6 】

Sエナンチオマーの保持時間 = 16.3分。

【 0 2 1 7 】

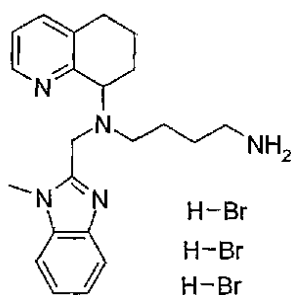
Rエナンチオマーの保持時間 = 21.9分。

【 0 2 1 8 】

(実施例19)

【 0 2 1 9 】

【 化 4 6 】



(化合物19：N¹ - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

化合物18についての手順に従って、2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] イソインドール - 1, 3 - ジオンを調製した。還元のアミノ化についての一般的手順に従って、2 - {4 - [(1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル} - イソインドール - 1, 3 - ジオンを調製した。

【 0 2 2 0 】

2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] イソインドール - 1, 3 - ジオン (0.2011 g、0.58 mmol) のジクロロメタン (5.8 mL) 溶液に、1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルバルデヒド (0.1844 g、1.15 mmol) および NaBH(OAc)₃ (0.2462 g、1.16 mmol) を加え、そして室温で4日間攪拌した。その有機相を NaHCO₃ (2 x 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。この粗製物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (47：2：1のCH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH) で精製すると、103 mg (36%) の2 - {4 - [(1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル} イソインドール - 1, 3 - ジオンが得られた。

¹H NMR (CDCl₃) 1.30 - 1.44 (m, 2H), 1.48 - 1.63 (m, 3H), 1.84 - 1.96 (m, 2H), 2.03 - 2.07 (m, 1H), 2.54 - 2.81 (m, 4H), 3.51 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.99 - 4.06 (m, 2H), 4.19 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 6.94 - 6.98 (m, 1H), 7.13 - 7.21 (m, 2H), 7.24 - 7.29 (m, 2H), 7.63 - 7.68 (m, 3H), 7.74 - 7.78 (m, 2H), 8.40 (d, 1H, J = 3.6 Hz)

。

【0221】

2 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル } イソインドール - 1 , 3 - ジオン (0 . 1 0 3 0 g 、 0 . 2 1 m m o l) のエタノール (1 m L) 溶液に、ヒドラジン - 水和物 (0 . 5 1 m L 、 1 0 . 5 m m o l) を加え、その反応混合物を、室温で、18時間攪拌した。この混合物を濃縮し、まずシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (9 1 : 1 2 : 1 の CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH) を介して、次いでシリカゲルでの放射状クロマトグラフィー (1 8 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH) で精製して、0 . 0 2 4 6 g (3 2 %) の N^1 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 -

10

^1H NMR (CDCl_3) 1 . 3 2 - 1 . 4 2 (m , 5 H) , 1 . 9 1 - 2 . 0 2 (m , 2 H) , 2 . 0 5 - 2 . 1 1 (m , 1 H) , 2 . 5 5 (t , 2 H , J = 6 . 9 \text{ Hz}) , 2 . 6 0 - 2 . 6 4 (m , 3 H) , 2 . 7 6 - 2 . 8 6 (m , 1 H) , 3 . 9 8 (s , 3 H) , 4 . 0 4 - 4 . 1 7 (m , 3 H) , 7 . 0 0 - 7 . 0 4 (m , 1 H) , 7 . 2 1 - 7 . 2 7 (m , 2 H) , 7 . 3 0 - 7 . 3 3 (m , 2 H) , 7 . 6 8 - 7 . 7 2 (m , 1 H) , 8 . 4 7 (d , 1 H , J = 3 . 3 \text{ Hz}) .

一般的手順Dに従って、 N^1 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミンを塩析した。 N^1 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (0 . 0 2 4 6 g 、 0 . 0 6 8 m m o l) の酢酸 (0 . 8 m L) 溶液に、HBr / AcOH (1 m L) を加え、次いでジエチルエーテル (5 0 m L) を加え、これにより、塩の沈殿を生じた。このエーテルを乾燥により除去し、そして残りの固体をジエチルエーテル (2 x 5 0 m L) で洗浄した。任意の残留ジエチルエーテルを減圧により除去し、その固形物に、メタノール (1 m L) を加えた。再度、ジエチルエーテル (5 0 m L) を加え、その塩をジエチルエーテル (3 x 5 0 m L) で洗浄して、白色固形物として、化合物19 (2 3 m g 、 7 6 %) を得た。

20

^1H NMR (D_2O) 1 . 5 2 - 1 . 5 3 (m , 4 H) , 1 . 7 3 - 1 . 8 7 (m , 1 H) , 1 . 9 9 - 2 . 1 1 (m , 1 H) , 2 . 1 5 - 2 . 1 9 (m , 1 H) , 2 . 4 0 - 2 . 4 3 (m , 1 H) , 2 . 5 1 - 2 . 5 8 (m , 1 H) , 2 . 7 8 - 2 . 8 4 (m , 3 H) , 2 . 9 7 - 2 . 9 9 (m , 2 H) , 3 . 9 6 (s , 3 H) , 4 . 3 8 (d , 1 H , J = 1 7 . 7 \text{ Hz}) , 4 . 4 8 - 4 . 5 4 (m , 1 H) , 4 . 5 9 (d , 1 H , J = 1 7 . 7 \text{ Hz}) , 7 . 5 8 - 7 . 6 1 (m , 2 H) , 7 . 7 5 - 7 . 8 4 (m , 3 H) , 8 . 3 0 (d , 1 H , J = 7 . 8 \text{ Hz}) , 8 . 5 8 (d , 1 H , J = 5 . 4 \text{ Hz}) ; ^{13}C NMR (D_2O) 2 0 . 4 4 (2 H) , 2 5 . 0 3 , 2 5 . 4 4 , 2 7 . 6 9 , 3 1 . 5 2 , 3 9 . 4 7 , 4 7 . 7 0 , 5 2 . 1 8 , 6 0 . 8 8 , 1 1 2 . 8 0 , 1 1 4 . 2 2 , 1 2 5 . 8 8 , 1 2 6 . 7 3 , 1 2 7 . 1 2 , 1 3 0 . 0 8 , 1 3 3 . 4 5 , 1 3 9 . 3 2 , 1 4 0 . 6 4 , 1 4 8 . 0 9 , 1 5 1 . 1 3 , 1 5 1 . 6 8 . ES - MS m / z 3 6 4 (M + H) . 分析計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 3 \cdot 2 \text{HBr} \cdot 2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$: C , 3 9 . 9 1 ; H , 5 . 5 7 ; N , 1 0 . 5 8 ; Br , 3 8 . 6 2 . 実測値 : C , 3 9 . 9 7 ; H , 5 . 4 4 ; N , 1 0 . 3 7 ; Br , 3 8 . 4 9 .

30

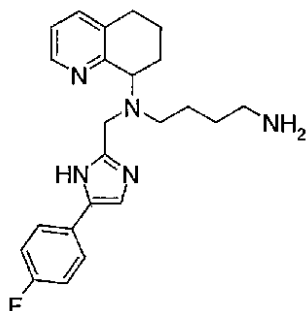
40

【0222】

(実施例 2 0)

【0223】

【化 4 7】



10

(化合物 20 : N^1 - [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル] - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミンの調製)

2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] イソインドール - 1, 3 - ジオンを、還元的アミノ化についての一般的手順 B に従って調製した。5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミン (1.0609 g、7.1 mmol) および 4 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ブチルアルデヒド (1.4079 g、6.8 mmol) (化合物 18 についての手順に従って調製した) の塩化メチレン (64 mL) 溶液に、 $NaBH(OAc)_3$ (4.07 g、19.2 mmol) を加え、その反応物を、室温で、2 時間攪拌した。この反応物を、1N $NaOH$ (45 mL) でクエンチし、塩化メチレン (2 × 55 mL) で抽出し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして濃縮した。この粗製物質をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (40 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 - $MeOH$ - NH_4OH) で精製すると、1.16 g (52%) の 2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] イソインドール - 1, 3 - ジオンが得られた。

20

1H NMR ($CDCl_3$) 1.57 - 1.66 (m, 3H), 1.69 - 1.84 (m, 4H), 1.93 - 2.03 (m, 1H), 2.07 - 2.13 (m, 1H), 2.69 - 2.86 (m, 4H), 3.70 - 3.77 (m, 3H), 7.03 - 7.07 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.67 - 7.73 (m, 2H), 7.80 - 7.85 (m, 2H), 8.37 (d, 1H, $J = 3$ Hz)。

30

【0224】

4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド (0.2301 g、0.72 mmol) の塩化メチレン (7.2 mL) 溶液に、2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] イソインドール - 1, 3 - ジオン (0.3030 g、0.87 mmol) を加え、次いで $NaBH(OAc)_3$ (0.3060 g、1.44 mmol) を加え、その反応混合物を、室温で、4 日間攪拌した。この反応物を飽和 $NaHCO_3$ (6 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 (2 × 25 mL) で抽出し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして濃縮した。この粗製物質をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (50 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 - $MeOH$ - NH_4OH) で精製すると、0.3125 g (66%) の 2 - {4 - [[5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル} - イソインドール - 1, 3 - ジオンが得られた。

40

1H NMR ($CDCl_3$) 0.82 - 0.87 (m, 2H), 1.25 - 1.37 (m, 2H), 1.48 - 1.69 (m, 10H), 1.88 - 2.08 (m, 3H), 2.56 - 2.82 (m, 4H), 3.38 - 3.44 (m, 2H), 3.53 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.96 (s, 2H), 4.01 - 4.04 (m, 1H), 5.56 (d, 1H, 10.8 Hz), 5.79 (d, 1H

50

, J = 10.5 Hz), 6.97 - 7.03 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.61 - 7.70 (m, 4H), 7.75 - 7.79 (m, 2H), 8.44 (d, 1H, J = 4.5 Hz)。

【0225】

2 - { 4 - [[5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル] - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル } - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (0.3125 g、0.48 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に、ヒドラジーン水和物 (0.12 mL) を加え、その反応混合物を、室温で、17時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (20 : 1 : 1 の CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH) で精製して、0.1838 g (73%) の N¹ - [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (2 - トリメチルシアリル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル] - N¹ - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミンを得た。

¹H NMR (CDCl₃) 0.85 (t , 2 H , J = 8.1 Hz) , 1.25 - 1.34 (m , 7 H) , 1.61 - 1.72 (m , 1 H) , 1.89 - 2.05 (m , 4 H) , 2.54 - 2.82 (m , 8 H) , 3.35 - 3.47 (m , 3 H) , 3.93 (s , 2 H) , 4.06 (t , 1 H , J = 8.1 Hz) , 5.53 (d , 2 H , J = 10.5 Hz) , 5.78 (d , 2 H , J = 10.8 Hz) , 6.99 - 7.04 (m , 3 H) , 7.15 (s , 1 H) , 7.31 (d , 1 H , J = 7.5 Hz) , 7.66 - 7.70 (m , 2 H) , 8.47 (d , 1 H , J = 3.6 Hz) 。

【0226】

N¹ - [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (2 - トリメチルシアリル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル] - N¹ - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (0.1838 g、0.35 mmol) の塩化メチレン (methylene chloride) (5 mL) 溶液に、TFA (5 mL) を加え、そして室温で、3日間攪拌した。この混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ に溶解し、そして10N NaOHで中和した。水層をCH₂Cl₂ で (4回) 抽出し、次いで、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 、濾過し、そして濃縮した。この粗製物質を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (15 : 1 : 1 の CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH) 、次いでシリカでの放射状クロマトグラフィー (15 : 1 : 1 の CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH) で精製して、橙色油状物として、化合物20 (0.0421 g、31%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.25 - 1.43 (m , 4 H) , 1.62 - 1.75 (m , 1 H) , 1.84 - 1.92 (m , 1 H) , 1.96 - 2.05 (m , 1 H) , 2.13 - 2.15 (m , 1 H) , 2.44 - 2.50 (m , 3 H) , 2.63 - 2.73 (m , 2 H) , 2.79 - 2.89 (m , 1 H) , 3.87 (s , 1 H) , 3.99 - 4.04 (m , 2 H) , 7.04 (t , 2 H , J = 9 Hz) , 7.10 - 7.14 (m , 1 H) , 7.23 (s , 1 H) , 7.40 (d , 1 H , J = 7.5 Hz) , 7.65 - 7.70 (m , 2 H) , 8.50 (d , 1 H , J = 4.2 Hz) ; ¹³C NMR (CDCl₃) 21.70 , 23.02 , 26.37 , 29.57 , 30.17 , 41.44 , 49.02 , 50.72 , 61.70 , 115.83 (d , 2 C , J = 14.34 Hz) , 122.49 , 126.43 (d , 2 C , J = 5.18 Hz) , 130.26 , 135.01 , 137.74 , 147.14 (2 C) , 149.64 , 157.77 , 160.34 , 163.58 . ES - MS m/z 394 (M+H) . 分析計算値 C₂₃H₂₈N₅F・1.3 C H₂Cl₂ : C , 70.20 ; H , 7.17 ; N , 17.80 . 実測値 : C , 58.09 ; H , 6.23 ; N , 13.59 .

10

20

30

40

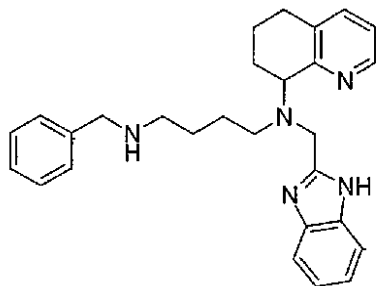
50

【 0 2 2 7 】

(実 施 例 2 1)

【 0 2 2 8 】

【 化 4 8 】



10

(化 合 物 2 1 : N' - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - N - ベンジル - 1 , 4 - ブタンジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

N' - (1 - (2 - トリメチルシリル) - エタン - 1 イルオキシメチル) - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - 1 , 4 - ブタンジアミン (7 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l) の、メタノール (4 m L) 溶液に、ベンズアルデヒド (0 . 0 1 5 m L 、 0 . 1 5 m m o l) を加えた。この混合物を、室温で、一晚攪拌し、次いで 0 に冷却した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム (3 8 m g 、 1 . 0 m m o l) を加え、この反応物を、室温まで次第に暖めながら 1 時間攪拌した。次いで、この溶液を濃縮した。その残渣をジクロロメタンに溶解し、そして 1 N 水酸化ナトリウム (3 m L) で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、そしてシリカゲルでのクロマトグラフィー (1 0 : 1 のジクロロメタン : メタノール) で精製して、N' - (1 - (2 - トリメチルシリル) - エタン - イルオキシメチル) - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - N - ベンジル - 1 , 4 - ブタンジアミン (3 9 m g 、 4 9 %) を得た。

20

^1H NMR (CDCl_3) 0 . 1 0 (s , 9 H) , 0 . 8 0 (t , 2 H , J = 7 . 0 H z) , 1 . 4 1 (m , 3 H) , 1 . 7 6 - 2 . 2 1 (m , 5 H) , 2 . 4 4 (m , 2 H) , 2 . 4 6 - 2 . 2 6 (m , 2 H) , 3 . 3 5 (t , 2 H , J = 7 . 0 H z) , 3 . 6 7 (s , 2 H) , 4 . 0 6 (m , 1 H) , 4 . 0 8 (d , 1 H , J = 1 5 . 8 H z) , 4 . 2 2 (d , 1 H , J = 1 5 . 8 H z) , 5 . 8 0 (d , 1 H , J = 1 4 . 6 H z) , 6 . 0 2 (d , 1 H , J = 1 4 . 6 H z) , 7 . 0 0 (m , 1 H) , 7 . 2 7 (m , 8 H) , 7 . 4 2 (m , 1 H) , 7 . 8 0 (m , 1 H) , 8 . 4 4 (d , 1 H , J = 4 . 8 H z) 。

30

【 0 2 2 9 】

酢酸 (1 m L) に溶解した際に、これに酢酸中の H B r の飽和溶液 (1 m L) を加えた。次いで、この混合物を攪拌し、沈殿させ、そして手順 D に従って単離して、白色結晶性固形物 (2 6 m g) として、化合物 2 1 を得た。

40

^1H NMR (D_2O) 1 . 5 2 (m , 4 H) , 1 . 8 8 (m , 1 H) , 2 . 0 1 (m , 1 H) , 2 . 0 8 (m , 1 H) , 2 . 3 1 (m , 1 H) , 2 . 4 4 (m , 1 H) , 2 . 8 8 (m , 1 H) , 3 . 0 0 (t , 2 H , J = 6 . 9 H z) , 3 . 0 3 (m , 2 H) , 4 . 1 3 (s , 1 H) , 4 . 3 1 (d , 1 H , J = 1 6 . 1 H z) , 4 . 4 7 (m , 1 H) , 4 . 4 9 (d , 1 H , J = 1 6 . 1 H z) , 7 . 3 6 (m , 5 H) , 7 . 6 0 (m , 2 H) , 7 . 7 7 (m , 2 H) , 7 . 8 3 (m , 1 H) , 8 . 2 6 (d , 1 H , J = 7 . 8 H z) , 8 . 6 8 (d , 1 H , J = 4 . 9 H z) 。 ^{13}C NMR (D_2O) 2 0 . 4 1 , 2 3 . 6 8 , 2 5 . 4 5 , 2 7 . 6 3 , 4 6 . 8 6 , 4 8 . 2 4 , 5 1 . 3 4 , 5 1 . 5 7 , 6 0 . 6 3 , 1 1 4 . 2 5 , 1 2 5 . 9 3 , 1 2 6 . 9 5 , 1 2 9 . 6 6 , 1 3 0 . 0

50

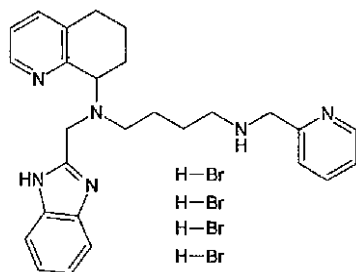
8, 130.17, 130.98, 139.30, 140.60, 148.10, 151.24, 151.77。ES-MS m/z 440 ($M+H$) ; 分析計算値 ($C_{28}H_{33}N_5 \times 3.1 HBr \times 1.4 H_2O$) : C, 46.99 ; H, 5.48 ; N, 9.79 ; Br 34.61。実測値 : C, 47.00 ; H, 5.44 ; N, 9.54 ; Br, 34.57。

【0230】

(実施例22)

【0231】

【化49】



10

(化合物22 : N^1 - (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) - N^4 - ピリジン-2-イルメチル - N^1 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル) - ブタン-1, 4-ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)。

20

【0232】

一般的手順B (2工程還元的アミノ化) を使用 : N^1 - (1 - (2-トリメチルシリル) エトキシメチル) - 1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル) - ブタン-1, 4-ジアミン (101 mg、0.21 mmol) の、ピリジン-2-カルボキサリデヒド (30 μ L、0.32 mmol) との、 CH_3OH (4 mL) 中での6時間の反応、および $NaBH_4$ (35 mg、0.92 mmol) との40分間の反応、次いで、粗製物質のシリカゲルでの放射状クロマトグラフィー (1 mm プレート、20 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) で精製すると、84 mg (70%) の無色油状物が得られた。上記からの油状物 (84 mg、0.15 mmol) を、6N HCl (2 mL) に溶解し、50 で4.5時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。この溶液を10N $NaOH$ (2 mL) で処理し、そして CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。この粗製物質をシリカゲルでの放射状クロマトグラフィー (1 mm プレート、10 : 1 : 1 CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) で精製すると、無色油状物として、41 mg (63%) の表題化合物の遊離塩基が得られた。

30

【0233】

一般的手順Dを使用 : 上記からの油状物 (41 mg、0.092 mmol) の、臭化水素酸塩への変換、続いて、メタノール/エーテルからの中間体固体の再沈澱により、化合物22 (72 mg、93%) を、白色固形物として得た。

1H NMR (D_2O) 1.50 - 1.66 (m, 4H), 1.79 - 1.89 (m, 1H), 1.96 - 2.08 (m, 1H), 2.15 - 2.20 (m, 1H), 2.35 - 2.39 (m, 1H), 2.50 - 2.60 (m, 1H), 2.80 - 2.88 (m, 1H), 3.00 - 3.10 (m, 4H), 4.36 - 4.56 (m, 5H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 7.72 - 7.88 (m, 5H), 8.22 (dt, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.66 (d, 1H, J = 5.4 Hz) ; ^{13}C NMR (D_2O) 20.43 (2炭素), 23.77, 25.43, 27.65, 47.86, 48.23, 49.66, 51.64, 60.64, 114.26, 125.94, 126.42, 126.54, 126.95, 130.97, 139.33, 140.62, 143.16, 146.99

40

50

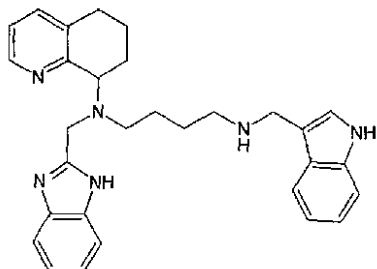
, 148.09, 148.11, 151.23, 151.76. ES-MS m/z
 441 (M+H). 分析計算値 $C_{27}H_{32}N_6 \cdot 4.0HBr \cdot 3.7H_2O$:
 C, 39.03; H, 5.26; N, 10.11; Br, 38.47. 実測値: C,
 39.04; H, 5.22; N, 10.04; Br, 38.52.

【0234】

(実施例23)

【0235】

【化50】



10

(化合物23: N^1 -(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)- N^4 -(1H-インドール-3-イルメチル)- N^1 -(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブタン-1,4-ジアミン(遊離塩基)の調製)

N^1 -(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)- N^1 -(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブタン-1,4-ジアミン(73mg、0.16mmol)の CH_2Cl_2 (2mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(4mL)を加え、そして得られた溶液を、室温で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。その残渣を CH_2Cl_2 (10mL)および水(5mL)に溶解し、そして水相が塩基性(pH14)になるまで、NaOH(10M、約2mL)で処理した。相分離し、その水相を CH_2Cl_2 (3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、そして濃縮した。この粗製物質をシリカゲルでの放射状クロマトグラフィー(1mmプレート、15:1:1の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH)で精製すると、白色泡状物として、37mgの N^1 -(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)- N^1 -(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブタン-1,4-ジアミンが得られた。

20

30

【0236】

一般的手順B(2工程還元的アミノ化)を使用: N^1 -(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)- N^1 -(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブタン-1,4-ジアミン(86mg、0.25mmol)の、インドール-3-カルボキサルデヒド(55mg、0.38mmol)との CH_3OH (2.5mL)中で一晩の反応、および $NaBH_4$ (27mg、0.71mmol)との30分間の反応、次いで、粗製物質の、シリカゲルでの放射状クロマトグラフィー(1mmプレート、50:1:1の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH)での精製によって、白色固形物として、74mg(60%)の化合物23を得た。

40

1H NMR ($CDCl_3$) 1.38-1.52 (m, 4H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.49-2.56 (m, 3H), 2.67-2.89 (m, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.96-4.10 (m, 3H), 7.03 (br s, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.35 (dd, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.58-7.60 (m, 3H), 8.17 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H, J = 4.5 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 21.79, 23.58, 26.53, 27.64, 29.64, 44.94, 49.34, 49.88, 50.59, 61.83, 111.66

50

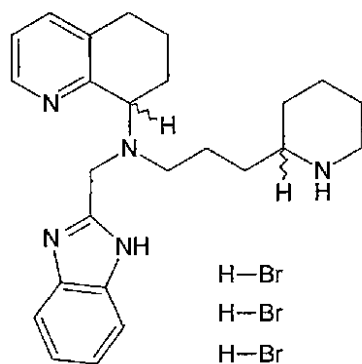
, 114.88, 118.99, 119.72, 121.96, 122.29, 122.51, 123.13, 127.42, 135.05, 136.74, 137.72, 147.10, 156.87, 157.83. ES-MS m/z 479 ($M+H$).
 分析計算値 $C_{30}H_{34}N_6 \cdot 1.3 H_2O$: C, 71.77; H, 7.35; N, 16.74. 実測値: C, 71.69; H, 7.14; N, 16.59.

【0237】

(実施例24)

【0238】

【化51】



10

20

(化合物24: (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(3-ピペリジン-2-イル-プロピル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン(臭化水素酸塩)の調製)

エタノール(3.1 mL)中の3-(2-(ピリジル)-1-プロパノール(0.75 mL、5.83 mmol)、 PtO_2 (60 mg、0.26 mmol)および濃HCl(0.48 mL、5.86 mmol)の混合物を、室温で20時間、Parrシェーカーで水素化した(50 psi)。この混合物を、セライトに通して濾過し、そのケーキをメタノールで洗浄した。この溶媒を濾液から減圧下で除去し、そして1.34 gの白色のどろどろした固形物を得た。この固形物(1.34 g)をTHF(30 mL)および水(1 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.0 mL、11.42 mmol)および二炭酸ジ第三級ブチル(2.16 g、9.89 mmol)で処理し、そして得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水(30 mL)で希釈し、そしてEtOAc(3×60 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2×20 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製物質の、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(2:1のヘキサン-酢酸エチル)で精製すると、無色油状物として、1.38 g(3-(2-ピリジル)-1-プロパノールから97%)のN-第三級ブトキシカルボニル-3-ピペリジン-2-イル-プロパン-1-オールが得られた。

30

1H NMR($CDCl_3$) 1.40-2.04(m, 20H)、2.75(t, 1H、 $J=12$ Hz)、3.66-3.69(m, 1H)、3.94-3.96(m, 1H)、4.25(br s, 1H)。

40

【0239】

N-第三級ブトキシカルボニル-3-ピペリジン-2-イル-プロパン-1-オール(0.372 g、1.53 mmol)の CH_2Cl_2 (7.5 mL)溶液に、室温で、3のモレキュラーシーブ(0.814 g)、N-メチルモルホリンN-オキシド(0.278 g、2.37 mmol)および過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(56 mg、0.16 mmol)を連続的に加えた。90分後、この混合物を、シリカゲルのショートカラムに通して濾過し、そのケーキを酢酸エチルで洗浄した。その溶媒を、減圧下でその濾液から除去し、緑色油状物として、0.32 g(86%)のN-第三級ブトキシカルボニル-3-ピペリジン-2-イルプロピオンアルデヒドを得、これを、さらに精製することなく、使用した。

50

【0240】

一般的手順Bを使用：N - 第三級ブトキシカルボニル - 3 - ピペリジン - 2 - イルプロピオンアルデヒド (0.32 g、1.33 mmol) および (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) アミン (0.307 g、1.10 mmol) の、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.448 g、2.11 mmol) との CH_2Cl_2 (10 mL) 中での16時間の反応、続いて粗製物質のシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (30 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) での精製によって、0.285 g の黄色泡状物を得た。この泡状物 (0.285 g) を THF (10 mL) に溶解し、3N HCl (10 mL) で処理し、そして得られた溶液を、室温で、75分間攪拌した。10N NaOH (約4 mL) を使用して、この溶液のpHを約14に調整した。この溶液を CH_2Cl_2 (4 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。粗製物質をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (25 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) で精製すると、白色泡状物として、0.176 g (40%) の表題化合物の遊離塩基が得られた。

10

【0241】

一般的手順Dを使用：上記泡状物 (69 mg、0.17 mmol) の、臭化水素酸塩への変換、続いて、メタノール/エーテルからの中間体の再沈殿によって、白色固形物として、化合物24 (79 mg、67%) を得た。NMRおよびHPLC分析は、ジアステレオマーのおよそ1 : 1の混合物を示した。

20

^1H NMR (D_2O) 1.18 - 1.53 (m, 7H), 1.78 - 1.84 (m, 4H), 1.96 - 2.08 (m, 1H), 2.15 - 2.20 (m, 1H), 2.35 - 2.40 (m, 1H), 2.49 - 2.56 (m, 1H), 2.81 - 3.00 (m, 5H), 3.28 - 3.32 (m, 1H), 4.35 - 4.56 (m, 3H), 7.59 - 7.62 (m, 2H), 7.79 - 7.89 (m, 3H), 8.34 (br d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.63 (br d, 1H, $J = 5.4$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 20.42 (2炭素), 21.82, 22.22, 24.03, 27.64, 28.23, 31.02 & 31.11, 45.11, 48.13 & 48.24, 51.76 & 51.88, 56.76 & 56.83, 60.59 & 60.71, 114.25, 125.94, 126.97, 130.99, 139.31, 140.65, 148.11, 151.26, 151.75. ES-MS m/z 404 ($M+H$). 分析計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5 \cdot 3.0\text{HBr} \cdot 3.2\text{H}_2\text{O}$: C, 42.66; H, 6.07; N, 9.95; Br, 34.05. 実測値: C, 42.47; H, 5.82; N, 9.78; Br, 34.43.

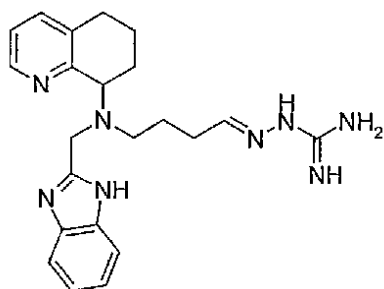
30

【0242】

(実施例25)

【0243】

【化52】



40

(化合物25: 4 - [(1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] ブチルアルデヒドアミノグアニジンヒドラゾン (臭化水素酸塩) の調製)

50

一般的手順 B を使用：4 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] ブチルアルデヒド (調製については、化合物 32 を参照のこと) (0 . 2182 g 、 0 . 63 mmol) およびアミノグアニジン塩酸塩 (69 mg 、 0 . 63 mmol) の無水 MeOH (4 mL) 攪拌溶液に、AcOH (75 μ L 、 1 . 26 mmol) を加え、その混合物を、室温で 3 時間攪拌した。この反応物を濃縮し、その残渣を、CH₂Cl₂ (20 mL) と飽和水性 NaHCO₃ (30 mL) との間で分配し、相分離し、その水層を CH₂Cl₂ (2 \times 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄) 、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗製物質をシリカゲルでの放射状クロマトグラフィー (1 mm プレート、CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 、 20 : 1 : 1 、次いで 10 : 1 : 1) で精製すると、淡黄色泡状物として、所望のアミノグアニジンヒドラゾン (69 mg 、 30 %) が得られた。

10

【 0 2 4 4 】

一般的手順 D を使用：上記からの泡状物 (69 mg 、 0 . 17 mmol) の、臭化水素酸塩への変換、続いてメタノール / エーテルからの中間体の再沈殿によって、ベージュの固形物として、化合物 25 (93 mg 、 76 %) を得た。

¹H NMR (D₂O) 1 . 54 - 1 . 77 (m , 2 H) , 1 . 78 - 1 . 94 (m , 1 H) , 1 . 95 - 2 . 11 (m , 1 H) , 2 . 12 - 2 . 31 (m , 3 H) , 2 . 32 - 2 . 44 (m , 1 H) , 2 . 45 - 2 . 62 (m , 1 H) , 2 . 79 - 2 . 91 (m , 1 H) , 2 . 96 - 3 . 08 (m , 2 H) , 4 . 35 (d , 1 H , J = 16 . 5 Hz) , 4 . 50 (d , 1 H , J = 16 . 5 Hz) , 4 . 51 - 4 . 59 (m , 1 H) , 7 . 32 (t , 1 H , J = 5 . 1 Hz) , 7 . 58 - 7 . 64 (m , 2 H) , 7 . 77 - 7 . 81 (m , 2 H) , 7 . 88 (dd , 1 H , J = 7 . 8 , 5 . 7 Hz) , 8 . 36 (d , 1 H , J = 7 . 8 Hz) , 8 . 65 (d , 1 H , J = 9 . 6 Hz) ; ¹³C NMR (D₂O) 20 . 40 , 23 . 75 , 27 . 69 , 29 . 09 , 48 . 45 , 50 . 79 , 60 . 42 , 114 . 20 , 125 . 88 , 126 . 99 , 130 . 98 , 139 . 35 , 140 . 72 , 148 . 06 , 151 . 35 , 151 . 79 , 152 . 94 . ES - MS m/z 405 (M + H) . 分析計算値 C₂₂H₂₈N₈ · 3 . 1 HBr · 1 . 4 H₂O · 0 . 4 C₄H₁₀O : C , 39 . 91 ; H , 5 . 38 ; N , 15 . 78 ; Br , 34 . 88 . 実測値 : C , 39 . 89 ; H , 5 . 29 ; N , 15 . 84 ; Br , 34 . 94 .

20

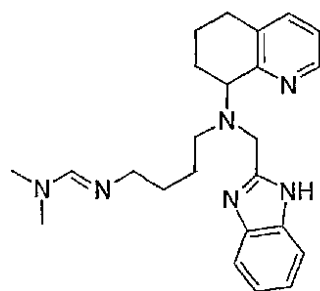
30

【 0 2 4 5 】

(実施例 26)

【 0 2 4 6 】

【 化 5 3 】



40

(化合物 26 : 1 - N' - [4 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - アミノブタン - N , N - ジメチルホルムアミド (臭化水素酸塩) の調製)

L . Cai (Y . Han および L . Cai Tetrahedron Lett . 1997 , 38 (31) , 5423 - 5426) の手順を使用して、2 - ピリジンスルホニルクロリド (56 mg 、 0 . 32 mmol) の DMF (1 mL) 溶液を、室温で 10 分間攪

50

拌した。次いで、N' - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (73 mg、0.21 mmol) を加え、その混合物を、室温で、2 時間攪拌した。次いで、DMF を減圧下で除去し、その残渣をジクロロメタンに溶解し、そして炭酸ナトリウム飽和水溶液、次いで蒸留水で、連続的に洗浄した。次いで、有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。次いで、その残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、以下の 2 つの生成物を得た：1 - N' - [4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ] - アミノブタン - N, N - ジメチルホルムアミド (51 mg、59%)、および N' - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 10
キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン - N - (2 - ピリジニル) - スルホンアミド (31 mg、29%)。ホルムアミドについてのスペクトルデータは、以下の通りである：

^1H NMR (CDCl_3) 1.38 - 1.44 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.66 - 3.01 (m, 4H), 3.01 (s, 6H), 3.16 (t, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 4.05 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.53 (m, 1H)。スルホンアミドは、 ^1H NMR スペクトル (CDCl_3 中) において、過剰の幅広化を示した。従って、これはこの段階では完全には特徴付けられず、そして塩化反応 20
に直接持ち越した。

【0247】

1 - N' - [4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - アミノブタン - N, N - ジメチルホルムアミド (49 mg、0.120 mmol) を酢酸 (1 mL) に溶解し、これに、酢酸中の HBr の飽和溶液 (1 mL) を加えた。次いで、この混合物を攪拌し、沈澱させ、そして手順 D に従って単離して、白色結晶性固形物として、化合物 26 を得た (52 mg)。

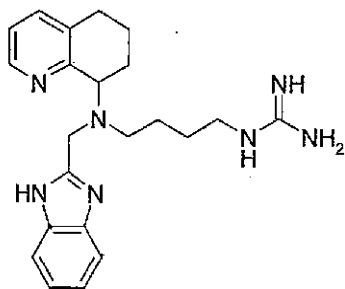
^1H NMR (D_2O) 1.39 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.25 (t, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 4.46 (d, 1H, $J = 16.8 \text{ Hz}$), 4.51 (m, 1H), 4.52 (d, 1H, $J = 16.8 \text{ Hz}$), 7.60 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H, $J = 7.8, 5.8 \text{ Hz}$), 8.35 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.63 (d, 1H, $J = 5.8 \text{ Hz}$)。 ^{13}C NMR (D_2O) 22.89, 23.27, 27.81, 30.10, 38.38, 45.57, 49.52, 51.21, 54.51, 63.61, 116.70, 128.35, 129.43, 133.35, 141.73, 143.03, 150.53, 153.75, 154.54, 158.63。ES - MS m/z 405 (M + H); 分析計算値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6 \times 3.3 \text{ HBr} \times 1.8 \text{ H}_2\text{O}$): C, 40.95; H, 5.57; N, 11.94; Br 37.46。 40
実測値: C, 40.77; H, 5.59; N, 11.78; Br, 37.72。

【0248】

(実施例 27)

【0249】

【化 5 4】



(化合物 27: N - { 4 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル } - グアニジン (臭化水素酸塩) の調製)

N¹ - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - N¹ - [1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル] - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (170 mg、0.35 mmol)、1 - H - ピラゾール - 1 - カルボキサミジン塩酸塩 (51 mg、0.35 mmol) および DIPEA (61 μl、0.35 mmol) の THF (0.2 mL) 溶液を、室温で、3 時間攪拌した。エーテル (1 × 10 mL および 3 × 5 mL) を加え、そしてデカンテーションした。得られたシロップを減圧下で乾燥して、白色泡状物 (150 mg) を得た。これを、さらに精製することなく、次の反応において使用した。

【0250】

上記からのグアニジン (150 mg) の 6 N HCl (5 mL) 溶液を、50 で、4 時間加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、H₂O (5 mL) を加え、この混合物を、NaHCO₃ および NaCl で中和した。水層を CHCl₃ (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる精製 (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH、20 : 1 : 1) により、淡黄色泡状物 (63 mg、2 工程にわたって 46 %) として、所望のグアニジンを得た。

【0251】

一般的手順 D を使用: 上記からの泡状物の、臭化水素酸塩への変換により、淡いページの固形物として、化合物 27 を得た。

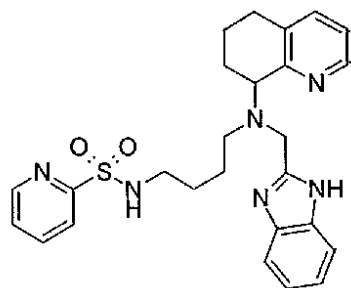
¹H NMR (D₂O) 1.40 (br s , 4 H) , 1.81 - 1.90 (m , 1 H) , 1.98 - 2.10 (m , 2 H) , 2.34 - 2.38 (m , 1 H) , 2.48 - 2.54 (m , 1 H) , 2.74 - 2.83 (m , 1 H) , 2.99 - 3.03 (m , 4 H) , 4.44 (d , 1 H , J = 10.8 Hz) , 4.51 - 4.63 (m , 2 H) , 7.57 - 7.63 (m , 2 H) , 7.77 - 7.82 (m , 2 H) , 7.87 (dd , 1 H , J = 7.8 , 6.0 Hz) , 8.35 (d , 1 H , J = 8.1 Hz) , 8.64 (d , 1 H , J = 5.5 Hz) ; ¹³C NMR (D₂O) 20.45 , 25.52 , 26.10 , 27.66 , 41.01 , 48.97 , 51.89 , 61.17 , 114.27 , 125.92 , 126.92 , 131.04 , 139.29 , 140.50 , 148.04 , 151.41 , 152.03 , 156.91 . ES - MS m/z 392.3 (M + H) . 分析計算値 C₂₂H₂₉N₇ · 3 · 1 HBr · 1.2 H₂O · 0.3 C₄H₁₀O : C , 40.61 ; H , 5.51 ; N , 14.29 ; Br , 36.10 . 実測値 : C , 40.92 ; H , 5.31 ; N , 14.28 ; Br , 35.70 .

【0252】

(化合物 28)

【0253】

【化 5 5】



(化合物 28 : N' - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン - N - (2 - ピリジル) - スルホンアミド (臭化水素酸塩) の調製)

N' - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン - N - (2 - ピリジニル) - スルホンアミド (上記反応から、31mg、0.063mmol) を酢酸 (1mL) に溶解し、これに、HBr の酢酸中の飽和溶液 (1mL) を加えた。次いで、この混合物を、手順 D に従って攪拌し、沈澱させ、そして単離して、白色結晶性固形物 (52mg) として、化合物 28 を得た。

^1H NMR (D_2O) 1.30 (m , 4 H) , 1.81 (m , 1 H) , 1.91 (m , 1 H) , 2.05 (m , 1 H) , 2.31 (m , 1 H) , 2.43 (m , 1 H) , 2.79 (m , 1 H) , 2.83 (t , 2 H , J = 6.9 Hz) , 3.00 (m , 2 H) , 4.31 (d , 1 H , J = 16.3 Hz) , 4.49 (m , 1 H) , 4.51 (d , 1 H , J = 16.3 Hz) , 7.57 (m , 2 H) , 7.86 (m , 2 H) , 7.83 (m , 2 H) , 8.00 (t , 2 H , J = 7.8 Hz) , 8.32 (d , 1 H , J = 7.8 Hz) , 8.56 (d , 1 H , J = 4.9 Hz) , 8.68 (d , 1 H , J = 5.4 Hz) .

^{13}C NMR (D_2O) 20.43 , 20.81 , 24.95 , 26.54 , 27.64 , 42.44 , 48.80 , 51.47 , 60.94 , 114.26 , 122.86 , 125.92 , 126.91 , 128.36 , 130.97 , 139.30 , 140.08 , 140.48 , 140.06 , 150.22 , 151.40 , 152.00 .

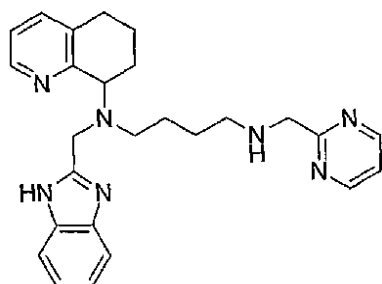
ES - MS m/z 491 (M + H) ; 分析計算値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \times 3.1 \text{ HBr} \times 1.7 \text{ H}_2\text{O} \times 0.9 \text{ HOAc}$) : C , 40.42 ; H , 4.89 ; N , 10.17 ; Br 29.98 . 実測値 : C , 40.31 ; H , 4.98 ; N , 10.13 ; Br , 30.22 .

【 0 2 5 4 】

(実施例 2 9)

【 0 2 5 5 】

【化 5 6】



(化合物 2 9 : N - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - ピリミジン - 2 - イルメチル - N - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

化合物 6 8 について記載されるように、ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (

10

20

30

40

50

255 mg、1.85 mmol)、THF (18 mL) および LiAlH_4 (1.0 M / THF、0.55 mL、0.55 mmol) を使用して、ピリミジン - 2 - カルバルデヒドを調製した。この粗製物質 (332 mg) は、 ^1H NMR によって、ピリミジン - 2 - カルバルデヒド、ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステルおよび THF (それぞれ 1.0 : 12.6 : 6.0) の混合物であることが判明し、これを、さらに精製することなく、次の工程において使用した。

【0256】

一般的手順 B を使用：上記粗製アルデヒド (332 mg) および N' - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (49 mg、0.14 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (89 mg、0.42 mmol) を加え、その混合物を、室温で 1.5 時間攪拌した。この粗製物質を飽和 HBr / AcOH (2 mL) に溶解し、そして室温で 5 分間攪拌した。この溶液を、10 N NaOH (aq) で塩基性にし、そして CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、そして減圧下で濃縮した。この粗製物質をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (200 : 5 : 1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH}$) で精製して、黄色油状物を得た (44 mg)。

【0257】

一般的手順 D を使用：上で得たオイル (44 mg、0.10 mmol) をその臭化水素酸塩に変換したのに続いて、その中間体固形物をメタノール / エーテルに再沈殿して、無色固形物として、化合物 29 (68 mg、84%) を得た。

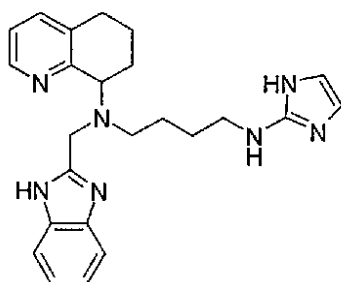
^1H NMR (D_2O) 1.64 - 1.93 (m, 5H), 2.07 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 4.41 - 4.61 (m, 5H), 7.53 (t, 1H, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 7.63 (m, 2H), 7.87 (m, 3H), 8.38 (d, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 8.67 (d, 1H, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 8.80 (d, 2H, $J = 5.1 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (D_2O) 20.44, 23.80, 25.46, 27.66, 47.61, 48.30, 51.00, 51.68, 60.67, 114.27, 121.65, 125.94, 126.94, 130.95, 139.35, 140.62, 148.12, 151.24, 151.78, 158.37, 160.71. ES-MS m/z 442 ($\text{M} + \text{H}$). 分析計算値 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_7 \cdot 4.0 \text{ HBr} \cdot 3.2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 37.95; H, 5.07; N, 11.92; Br, 38.84. 実測値: C, 38.20; H, 5.04; N, 11.77; Br, 38.61。

【0258】

(実施例 30)

【0259】

【化 57】



(化合物 30: N - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - N' - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン)

2 - アミノイミダゾール硫酸塩 (200 mg、1.51 mmol) の MeOH (2 mL

10

20

30

40

50

部分溶解溶液に、NaOH(s) (65 mg、1.59 mmol) を加え、その混合物を、室温で、一晚攪拌した。この混合物をCH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、乾燥し(MgSO₄)、そしてセライトで濾過した。そのケーキをCH₂Cl₂/MeOH (10:1) で洗浄し、その濾液を減圧下にて濃縮して、褐色シロップ (115 mg) を得、これを、さらに精製することなく、次の反応で使用した。

【0260】

上で得たアミン (39 mg、0.47 mmol) および 4 - { [1 - (第三級ブチルオキシカルボニル) - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル)] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ } ブチルアルデヒド (その調製については、化合物 32 を参照) (100 mg、0.22 mmol) の MeOH (1.5 mL) 溶液を、40 で、3日間攪拌した。NaBH₄ (17 mg、0.44 mmol) を加え、得られた混合物を、さらに15分間攪拌した。その反応混合物をCH₂Cl₂ で希釈し、セライトで濾過し、そのケーキをCH₂Cl₂ で洗浄した。合わせた濾液を減圧下にて濃縮した。その粗橙色泡状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、50:2:1) に続いてシリカゲル放射状クロマトグラフィー (1 mm プレート、EtOAc/MeOH/NH₄OH、100:3:1) で精製すると、藤色泡状物として、化合物 30 (32 mg、35%) が得られた。

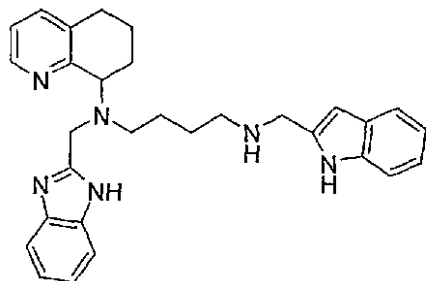
¹H NMR (CDCl₃) 1.32 - 1.75 (m, 5H), 1.83 - 1.95 (m, 1H), 2.02 - 2.10 (m, 1H), 2.17 - 2.21 (m, 1H), 2.51 - 2.91 (m, 4H), 3.05 - 3.09 (m, 2H), 3.98 - 4.11 (m, 3H), 4.31 (br s, 1H), 6.61 (s, 2H), 7.12 - 7.16 (m, 1H), 7.18 - 7.23 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.56 (br s, 2H), 8.52 (d, 1H, J = 3.3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) 21.12, 23.92, 25.24, 27.29, 29.14, 43.55, 49.17, 50.22, 62.13, 114.93, 117.27, 121.89, 122.34, 134.91, 137.65, 146.48, 150.88, 156.09, 157.26. ES - MS m/z 416.3 (M+H). 分析計算値 C₂₄H₂₉N₇・0.9H₂O・0.3C₄H₈O₂: C, 66.06; H, 7.30; N, 21.40. 実測値: C, 66.12; H, 7.32; N, 21.34。

【0261】

(実施例 31)

【0262】

【化58】



(化合物 31: N¹ - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N⁴ - (1H - インドール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミンの調製)

インドール - 2 - カルボキシアルデヒド (これは、化合物 65 について記述したようにして調製した) (31 mg、0.21 mmol) および N¹ - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (化合物 17 を参照) (51 mg、0.15 mmol) の MeOH (1.8 mL) 溶液を、室温で、窒素下にて、23時間攪拌した。NaBH₄ (14

mg、0.37 mmol)を加え、その反応物をさらに15時間攪拌した後、減圧下にて溶媒を蒸発させた。その残留物をCH₂Cl₂ (25 mL)に溶解し、そして飽和NaHCO₃水溶液 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄した。その有機溶液を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて蒸発させた。その黄色残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH、19 : 1 : 0.1) で精製して、白色固形物 (37 mg、0.077 mmol、53%) として、化合物31を得た。

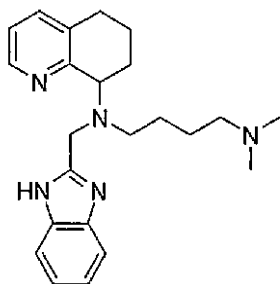
¹H NMR (CDCl₃) 1.35 - 1.49 (m, 4H), 1.60 - 1.76 (m, 1H), 1.81 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 2.08 (m, 1H), 2.11 - 2.22 (m, 1H), 2.45 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 2.50 - 2.60 (m, 1H), 2.66 - 2.76 (m, 2H), 2.76 - 2.90 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.93 - 4.10 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 7.02 - 7.16 (m, 3H), 7.16 - 7.24 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.55 - 7.62 (m, 2H), 8.56 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 9.01 (br. s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) 21.6, 23.8, 26.2, 27.5, 29.6, 47.2, 48.9, 49.8, 50.8, 62.3, 100.6, 111.2, 119.8, 120.4, 121.7, 122.0, 122.6, 128.8, 135.1, 136.5, 137.8, 147.1, 156.9, 157.8. ES-MS m/z 479 (M+H). 分析計算値 C₃₀H₃₄N₆・0.5CH₂Cl₂・0.2C₄H₁₀O: C, 70.15; H, 6.96; N, 15.68. 実測値: C, 70.16; H, 6.97; N, 15.73.

【0263】

(実施例32)

【0264】

【化59】

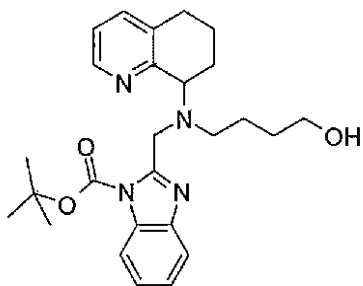


(化合物32: (1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-(N,N-ジメチル-4-アミノ-プト-1-イル)-アミン(臭化水素酸塩))

([1-(第三級ブチルオキシカルボニル)-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)]-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-(4-ヒドロキシ-プト-1-イル)-アミンの調製)

【0265】

【化 6 0】



NaH (95%、0.81 g、33.8 mmol) の THF (68 mL) 攪拌懸濁液に、室温で、1,4-ブタンジオール (3.0 mL、33.9 mmol) を加えた。1.5 時間後、第三級ブチルジメチルシリルクロライド (5.14 g、34.1 mmol) を加えた。さらに 2.5 時間攪拌した後、その反応物をジエチルエーテル (250 mL) で希釈した。その有機相を NaHCO₃ 飽和水溶液 (2 × 75 mL) およびブライン (1 × 75 mL) で洗浄した。合わせた水相をエーテル (1 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、無色液体 (6.40 g、92%) を得た。

【0266】

塩化オキサリル (6.0 mL、68.8 mmol) の CH₂Cl₂ (450 mL) 攪拌溶液に、-78 °C で、DMSO (6.5 mL、91.6 mmol) を加えた。2 時間後、上で得たアルコール (6.40 g、31.3 mmol) を CH₂Cl₂ (90 mL) 溶液として加えた。20 分後、トリエチルアミン (32 mL、230 mmol) を加え、続いて、氷浴を取り除いた。1 時間後、その反応物を水 (1 × 200 mL) で洗浄した。その水相を CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を 1N HCl (1 × 200 mL)、NaHCO₃ 飽和水溶液 (1 × 200 mL) およびブライン (1 × 200 mL) で洗浄した。この有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、6.36 g の黄色液体 (定量) を得た。

【0267】

一般的手順 B を使用：上から得たアルデヒド (3.085 g、15.2 mmol) および (1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミン (3.67 g、13.2 mmol) の CH₂Cl₂ (90 mL) 攪拌溶液に、NaBH(OAc)₃ (6.33 g、29.9 mmol) を加え、その混合物を、16 時間攪拌した。得られた黄色泡状物 (8.06 g) を THF (20 mL) に溶解し、そして 3N HCl (80 mL) で処理した。2 時間後、その反応物を NaHCO₃ 飽和水溶液で塩基化した。相分離し、その水相をジエチルエーテル (4 × 150 mL) および CH₂Cl₂ (2 × 150 mL) で抽出した。その有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、橙色オイル (4.44 g、72%) を得た。

【0268】

上で得た保護アルコール (5.01 g、10.8 mmol) の THF (50 mL) 攪拌溶液に、0 °C で、フッ化水素-ピリジン (約 5 mL、約 175 mmol) を加えた。75 分後、HF-ピリジンをさらに 1 mL 加えた。さらに 20 分後、この溶液の pH を、1N NaOH に続いて 10N NaOH で pH 13 まで上げた。その混合物を CH₂Cl₂ (5 × 40 mL) で抽出した。その有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、粗製オイル (4.22 g) を得た。このオイルをカラムクロマトグラフィー (4 cm OD、シリカ 100 g、30:1 の CH₂Cl₂:CH₃OH) で精製すると、黄色泡状物 (2.92 g、77%) として、脱保護アルコールが得られた。

【0269】

上で得た脱保護アルコール (2.92 g、8.33 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (15 滴) の THF (40 mL) 攪拌溶液に、0 °C で、ジ-第三級ブチルジカ

ーボネート (1.96 g、8.98 mmol) を加えた。17 時間攪拌した後 (その時間にわたって、その反応物を室温まで温めた)、この反応物を減圧下にて濃縮した。その残留物を CH_2Cl_2 (100 mL) に溶解し、そしてブライン (3 × 50 mL) で洗浄した。その有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、粗黄色泡状物 (3.79 g、定量) として、この N - 保護物質を得た。

【0270】

^1H NMR (CDCl_3) 1.48 - 1.71 (m, 14 H), 1.93 - 2.05 (m, 2 H), 2.15 - 2.25 (m, 1 H), 2.57 - 2.67 (m, 1 H), 2.71 - 2.94 (m, 3 H), 2.53 - 2.59 (m, 2 H), 4.32 (dd, 1 H, $J = 9.7, 6.5$ Hz), 4.49 (d, 1 H, $J = 15.8$ Hz), 4.61 (d, 1 H, $J = 15.8$ Hz), 6.93 (dd, 1 H, $J = 7.7, 4.6$ Hz), 7.20 - 7.30 (m, 3 H), 7.68 - 7.72 (m, 1 H), 7.78 - 7.83 (m, 1 H), 8.33 (d, 1 H, $J = 3.7$ Hz)。

10

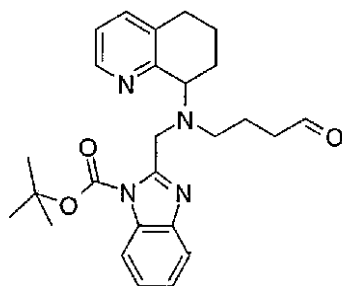
【0271】

(4 - { [1 - (第三級ブチルオキシカルボニル) - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル)] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ } ブチルアルデヒドの調製)

【0272】

【化61】

20



塩化オキサリル (4.5 mL、9.0 mmol) の CH_2Cl_2 (40 mL) 攪拌溶液に、-78 で、DMSO (0.86 mL、12.1 mmol) を加えた。30 分後、[1 - (第三級ブチルオキシカルボニル) - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル)] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - (4 - ヒドロキシ - ブト - 1 - イル) - アミン (3.66 g、8.13 mmol) を CH_2Cl_2 (7.5 mL) 溶液として加えた。さらに20分後、トリエチルアミン (70 mL、71.7 mmol) を加え、氷浴を取り除いた。その反応物をさらに75時間攪拌し、次いで、減圧下にて濃縮した。その残留物を酢酸エチルに吸収させ、そしてセライトで濾過して、粗黄色オイル (3.88 g) を得た。このオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 = 35 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH) で精製すると、所望の純粋アルデヒド (1.25 g、39%) が得られた。

30

【0273】

40

^1H NMR (CDCl_3) 1.52 - 1.72 (m, 13 H), 1.74 - 1.88 (m, 1 H), 1.90 - 2.00 (m, 1 H), 2.06 - 2.17 (m, 1 H), 2.36 (t, 2 H, $J = 6.6$ Hz), 2.53 - 2.74 (m, 2 H), 2.79 - 2.88 (m, 1 H), 4.22 (dd, 1 H, $J = 9.7, 6.3$ Hz), 4.48 (d, 1 H, $J = 15.4$ Hz), 4.66 (d, 1 H, $J = 15.2$ Hz), 6.93 (dd, 1 H, $J = 7.6, 4.7$ Hz), 7.19 - 7.28 (m, 4 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 1 H), 8.33 (d, 1 H, $J = 3.6$ Hz), 9.56 (s, 1 H)。

【0274】

50

一般的手順 B を使用：4 - { [1 - (第三級ブチルオキシカルボニル) - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル)] - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ } ブチルアルデヒド (119 mg、0.265 mmol) およびジメチルアミン (THF 中で 2.0 M、0.145 mL、0.290 mmol) の THF (5 mL) 攪拌溶液に、NaBH(OAc)₃ (84 mg、0.396 mmol) を加え、その混合物を、17 時間攪拌した。粗橙色オイル (116 mg) をシリカゲル放射状クロマトグラフィー (75 : 1 : 1 の CH₂Cl₂ : CH₃OH : NH₄OH) で精製すると、所望の N - 保護中間体 (69 mg、55%) が得られた。

【0275】

同時の脱保護および HBr 加塩について一般的手順 D を使用：上で得た N - 保護物質 (69 mg) をその臭化水素酸塩に変換すると、白色固形物 (80 mg) が得られた。この固形物を 1 N NaOH (3 mL) で希釈し、そして CH₂Cl₂ (5 × 3 mL) で抽出した。その有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。得られた黄色オイル (40 mg) をシリカゲル放射状クロマトグラフィー (60 : 1 : 1 の CH₂Cl₂ : CH₃OH : NH₄OH) で精製すると、無色オイル (19 mg、35%) として純粋な遊離塩基が得られた。

【0276】

一般的手順 D を使用：上で得た遊離塩基 (19 mg) をその臭化水素酸塩に変換すると、白色固形物 (24 mg、71%) として、化合物 32 が得られた。

【0277】

¹H NMR (D₂O) 1.46 - 1.64 (m, 4 H), 1.77 - 1.90 (m, 1 H), 1.95 - 2.09 (m, 1 H), 2.13 - 2.23 (m, 1 H), 2.33 - 2.42 (m, 1 H), 2.51 - 2.62 (m, 1 H), 2.74 - 2.89 (m, 7 H) 含有 2.81 (s, 6 H), 2.96 - 3.03 (m, 4 H), 4.39 (d, 1 H, J = 16.6 Hz), 4.48 - 4.58 (m, 2 H) 含有 4.53 (d, 1 H, J = 17.1 Hz), 7.61 (dd, 2 H, J = 6.2, 3.1 Hz), 7.81 (dd, 2 H, J = 6.2, 3.2 Hz), 7.87 (dd, 1 H, J = 6.7, 6.9 Hz), 8.35 (d, 1 H, J = 7.9 Hz), 8.63 (d, 1 H, J = 5.4 Hz) .

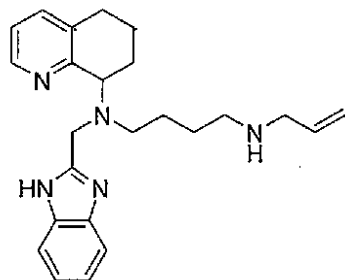
¹³C NMR (D₂O) 20.43 (2 炭素), 22.27, 25.33, 27.63, 43.02 (2 炭素), 48.23, 51.66, 57.62, 60.70, 111.4, 25 (2 炭素), 125.93, 126.93 (2 炭素), 131.01, 139.31, 140.60, 148.10, 151.24, 151.76. ES - MS m/z 378 (M + H) 分析計算値 C₂₃H₃₁N₅ · 3.0 HBr · 3.1 H₂O : C, 40.86 ; H, 5.99 ; N, 10.36 ; Br, 35.45 . 実測値 : C, 40.74 ; H, 5.91 ; N, 10.22 ; Br, 35.71 .

【0278】

(実施例 33)

【0279】

【化 62】



(化合物 33 : (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (N - アリル - 4 - アミノ - ブト - 1 - イル) -

10

20

30

40

50

アミン)

還流しているアリルアミン (2.05 g、35.9 mmol) に、4 - ブロモ - ブタン - 1 - オール (1.30 mL、11.8 mmol) を滴下し、その混合物を、65 で、23 時間攪拌した。その橙色溶液を 10 N NaOH (15 mL) およびジエチルエーテル (30 mL) で希釈した。その水相を引き続いてエーテル (2 × 30 mL) で抽出した。その有機相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、黄色オイル (841 mg、55%) を得た。

【0280】

上で得た第二級アミン (841 mg、6.51 mmol) の THF 攪拌溶液に、0 で、ジ - 第三級ブチルジ - カーボネート (1.449 g、6.64 mmol) を加え、その反応物を、0 で、2 時間攪拌した。この反応物を減圧下にて濃縮した。その黄色オイル (1.645 g) をカラムクロマトグラフィー (4 cm OD、シリカ 35 g、EtOAc) で精製して、N - 保護アルコール (1.246 g、84%) を得た。

10

【0281】

上で得た N - 保護アルコール (236 mg、1.03 mmol)、NMO (187 mg、1.59 mmol) および 3 モレキュラーシーブ (537 mg) の CH₂Cl₂ (5 mL) 懸濁液に、TPAP (37 mg、0.106 mmol) を加え、その混合物を、室温で、2 時間攪拌した。この混合物を、酢酸エチルを使って、シリカゲルプラグで濾過した。その濾液を減圧下にて濃縮した。その黄色オイル (197 mg) をカラムクロマトグラフィー (シリカ 12 g、10 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル) で精製して、この N - 保護アルデヒド (112 mg、48%) を得た。

20

【0282】

一般的手順 B を使用：上で得た N - 保護アルデヒド (112 mg、0.49 mmol) および [1 - (第三級ブチルオキシカルボニル) - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル)] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (187 mg、0.49 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) の攪拌溶液に、NaBH(OAc)₃ (208 mg、0.98 mmol) を加え、その混合物を 17 時間攪拌した。その粗黄色オイル (286 mg) をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ 12 g、50 : 1 : 1 の CH₂Cl₂ : CH₃OH : NH₄OH) で精製すると、この N - 保護第三級アミン (172 mg、59%) が得られた。

30

【0283】

一般的手順 D を使用：上で得た N - 保護第三級アミン (172 mg、0.308 mmol) を、白色固形物 (145 mg、70%) として、化合物 33 に変換した。

【0284】

¹H NMR (D₂O) 1.53 (br s, 4H), 1.77 - 1.90 (m, 1H), 1.95 - 2.03 (m, 1H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 2.32 - 2.42 (m, 1H), 2.50 - 2.60 (m, 1H), 2.77 - 2.86 (m, 1H), 2.88 - 2.95 (m, 2H), 2.97 - 3.03 (m, 2H), 3.56 (d, 2H, J = 6.5 Hz), 4.38 (d, 1H, J = 16.7 Hz), 4.47 - 4.56 (m, 2H) 含有 4.53 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 5.39 (s, 1H), 5.44 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 5.74 - 5.89 (m, 1H), 7.60 (dd, 2H, J = 6.1, 3.0 Hz), 7.80 (dd, 2H, J = 6.4, 3.4 Hz), 7.86 (dd, 1H, J = 7.9, 5.8 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 5.3 Hz).

40

¹³C NMR (D₂O) 19.81 (2 炭素), 20.42, 23.79, 25.47, 27.28, 27.63, 46.75, 48.23, 49.80, 51.65, 50.65, 114.25 (2 炭素), 124.01, 125.93, 126.94 (2 炭素), 127.70, 130.98, 139.31, 140.61, 148.10, 151.26, 151.78. ES - MS m/z 390 (M + H) 分析計算値 C₂

50

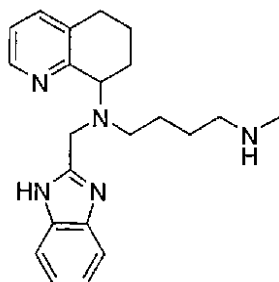
$1 \text{ H}_2 \text{ N}_5 \text{ O} \cdot 3 \cdot 2 \text{ HBr} \cdot 1 \cdot 9 \text{ H}_2 \text{ O}$: C, 38.41; H, 4.91; N, 10.67; Br, 38.94. 実測値: C, 38.53; H, 5.02; N, 10.42; Br, 38.79.

【0285】

(実施例34)

【0286】

【化63】



10

(化合物34: (1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-(N-メチル-4-アミノ-ブト-1-イル)-アミン)

4-(メチルアミノ)-酪酸塩酸塩(303mg、1.97mmol)およびジオキサン(2mL)の攪拌NaHCO₃飽和水溶液(2mL)に、ジ-第三級ブチル-ジ-カーボネート(523mg、2.40mmol)を加え、その混合物を、0で、20分間攪拌し、続いて、室温で、22時間攪拌した。その反応物を減圧下にて濃縮し、その残留物を水(20mL)で希釈した。その水相を酢酸エチル(2×15mL)で抽出した。この水相を、pH4が得られるまで、5%w/vクエン酸水溶液で処理した。次いで、この水相を酢酸エチル(4×15mL)で再抽出した。合わせた有機相を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、無色オイル(300mg、70%)を得た。

20

【0287】

上で得たN-保護酸(143mg、0.659mmol)のTHF(5mL)攪拌溶液に、BH₃·THF(THF中で1.0M、2.5mmol)を加え、その混合物を、50で、64時間攪拌した。無水CH₃OH(5mL)を加え、その混合物を、70で、1時間攪拌した。その反応物を減圧下にて濃縮した。その粗黄色オイル(148mg)をカラムクロマトグラフィー(2cm OD、シリカ20g、1:1のEtOAc:ヘキサン)で精製して、そのN-保護アルコール(71mg、53%)を得た。

30

【0288】

上で得たN-保護アルコール(71mg、0.35mmol)、NMO(65mg、0.56mmol)および3-モレキュラーシーブ(186mg)のCH₂Cl₂(2.55mL)懸濁液に、TPAP(13mg、0.04mmol)を加え、その混合物を、室温で、1時間攪拌した。この混合物を、酢酸エチルを使って、シリカゲルプラグで濾過した。その濾液を減圧下にて濃縮して、黄色オイル(46mg、65%)を得た。

40

【0289】

一般的手順Bを使用: 上で得たN-保護アルデヒド(46mg、0.229mmol)および[1-(第三級ブチルオキシカルボニル)-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)]-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン(89mg、0.229mmol)のCH₂Cl₂(2.55mL)の攪拌溶液に、NaBH(OAc)₃(100mg、0.47mmol)を加え、その混合物を19時間攪拌した。その粗黄色オイル(126mg)をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ12g、50:1:1のCH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH)で精製すると、そのN-保護第三級アミン(80mg、62%)が得られた。

【0290】

一般的手順Dを使用: 上で得たN-保護第三級アミン(76mg、0.135mmol)

50

）を、白色固形物（71 mg、75%）として、化合物34に変換した。

【0291】

^1H NMR (D_2O) 1.54 (br s, 4H), 1.74 - 1.90 (m, 1H), 1.95 - 2.09 (m, 1H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 2.32 - 2.42 (m, 1H), 2.50 - 2.64 (m, 4H) 含有 2.61 (s, 3H), 2.77 - 2.94 (m, 3H), 2.97 - 3.04 (m, 2H), 4.39 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 4.47 - 4.60 (m, 2H) 含有 4.53 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz), 7.60 (dd, 2H, $J = 6.1, 3.0$ Hz), 7.80 (dd, 2H, $J = 6.1, 3.0$ Hz), 7.86 (dd, 1H, $J = 7.9, 6.2$ Hz), 8.34 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.62 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz) 10
 ^{13}C NMR (D_2O) 20.42 (2炭素), 23.69, 25.40, 27.64, 33.05, 48.23, 49.00, 51.68, 60.66, 114.25 (2炭素), 125.93, 126.93 (2炭素), 130.97, 139.31, 140.61, 148.10, 151.25, 151.77. ES-MS m/z 364 ($M+H$). 分析計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} \cdot 3.2\text{HBr} \cdot 1.9\text{H}_2\text{O}$: C, 38.41; H, 4.91; N, 10.67; Br, 38.94. 実測値: C, 38.53; H, 5.02; N, 10.42; Br, 38.79.

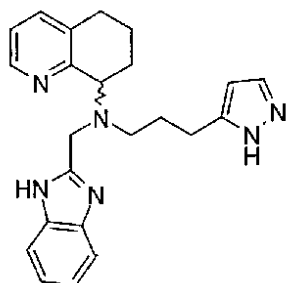
【0292】

（実施例35）

20

【0293】

【化64】



30

（化合物35：（1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル）- [3-（2H-ピラゾール-3-イル）-プロピル]-（5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル）-アミン（臭化水素酸塩）の調製）

（臭化（シアノメチル）トリフェニルホスホニウムの調製）

PPh_3 (1.57 g、5.99 mmol) の Et_2O (30 mL) 溶液に、 BrCH_2CN (0.42 mL、6.0 mmol) を加えた。その反応物を、還流状態で、17時間攪拌した。減圧下にて溶媒を除去し、その残留物を氷冷 Et_2O の小部分から吸引濾過し、そして少量の冷 Et_2O で洗浄して、白色粉末 (1.05 g、2.74 mmol、46%) として、このホスホニウム塩を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 6.39 (d, 2H, $J = 15.3$ Hz), 7.69 - 7.76 (m, 6H), 7.82 - 7.87 (m, 3H), 7.96 - 8.03 (m, 6H)。 40

【0294】

（3-（2H-ピラゾール-3-イル）-アクリロニトリルの調製）

このホスホニウム塩 (900 mg、2.35 mmol) の THF (10 mL) 懸濁液に、窒素下にて、 NaH (鉱油中で60%、99 mg、2.5 mmol) を一度に加えた。この懸濁液を、室温で、10分間攪拌し、次いで、固形物として、ピラゾール-3-カルボキシアルデヒド (211 mg、2.20 mmol) を一度に加えた。その反応物を、30分間にわたって、還流状態まで加熱し、次いで、室温まで冷却し、その NH_4Cl 飽和水溶液 (10 mL) を加えた。その混合物を CH_2Cl_2 (25 mL \times 3) で抽出し、合 50

わせた有機溶液を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 1) で精製すると、E : Z 異性体の約 1.5 : 1 混合物 (232 mg、1.95 mmol、89%) として、そのアルケン (白色固形物) が得られた。

【0295】

E - 異性体についてのデータ ^1H NMR (CDCl_3) 5.92 (d, 1 H, $J = 16.5$ Hz), 6.54 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 7.43 (d, 1 H, $J = 16.8$ Hz), 7.60 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz)。

【0296】

Z - 異性体についてのデータ: ^1H NMR (CDCl_3) 5.46 (d, 1 H, $J = 12.0$ Hz), 6.98 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 7.24 (d, 1 H, $J = 12.3$ Hz), 7.66 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz)。

【0297】

(3 - (2 H - ピラゾール - 3 - イル) - プロピルアミンの調製)

この、 - 不飽和ニトリル (異性体混合物、250 mg、2.10 mmol) を、ラネーニッケルで、 NH_3 で飽和した MeOH (15 mL) 中にて、15.5 時間水素化した (45 psi)。その混合物をセライトを通して吸引濾過し、 MeOH で洗浄した。その濾液を減圧下にて濃縮して、褐色オイルを得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、5.6 : 1 : 0.07) で精製すると、黄色オイル (197 mg、1.57 mmol、75%) として、この飽和第一級アミンが得られた。

^1H NMR (CDCl_3) 1.82 (五重項 2 H, $J = 7.1$ Hz), 2.76 (見かけ q, 4 H, $J = 6.8$ Hz), 4.46 (br. s, 3 H), 6.07 (d, 1 H, $J = 2.1$ Hz), 7.47 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz)。

【0298】

([3 - (2 H - ピラゾール - 3 - イル) - プロピル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミンの調製)

上記第一級アミン (190 mg、1.52 mmol) および 8 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン (270 mg、1.83 mmol) の MeOH (4 mL) 溶液を、室温で、6 時間攪拌した。 NaBH_4 (75 mg、2.0 mmol) を加え、その反応物を、さらに 15 分間攪拌し、次いで、溶媒を減圧下で蒸発させた。その残留物を CH_2Cl_2 (20 mL) に吸収させ、そして NaHCO_3 飽和水溶液 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄した。その有機溶液を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、19 : 1 : 0.1) で精製すると、黄色オイル (100 mg、0.39 mmol、26%) として、この第二級アミンが得られた。

^1H NMR (CDCl_3) 1.67 - 1.87 (m, 2 H), 1.90 - 2.03 (m, 3 H), 2.11 - 2.23 (m, 1 H), 2.67 - 2.89 (m, 6 H), 3.84 (dd, 1 H, $J = 7.7, 5.3$ Hz), 6.03 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz), 7.09 (dd, 1 H, $J = 7.7, 4.7$ Hz), 7.39 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.41 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz), 8.42 (d, 1 H, $J = 3.9$ Hz)。

【0299】

(2 - { [[3 - (2 H - ピラゾール - 3 - イル) - プロピル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ - メチル } - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

上記アミン (100 mg、0.39 mmol)、2 - クロロメチル - ベンズイミダゾール

10

20

30

40

50

ル - 1 - カルボン酸第三級ブチル (107 mg、0.40 mmol)、D I P E A (0.10 mL、0.57 mmol) および K I (約 10 mg) の CH_3CN (2.5 mL) 溶液を、窒素下にて、18.5 時間にわたって、60 °C まで加熱した。一旦、室温まで冷却させて、 NaHCO_3 飽和水溶液 (10 mL) を加え、その混合物を CH_2Cl_2 (15 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで 3 回精製して (第一回は、 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、19 : 1 : 0.1 で抽出し、第二回は、 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、49 : 1 : 0.25 から徐々に 19 : 1 : 0.1 まで高めて抽出し、そして第三回は、 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、49 : 1 : 0.25 で抽出した)、白色泡状物 (70.6 mg、0.15 mmol、37%¹) として、この第三級アミンを得た。¹H NMR (CDCl_3) 1.64 (s, 9 H) , 1.64 - 1.80 (m, 2 H) , 1.90 - 2.12 (m, 3 H) , 2.19 - 2.33 (m, 1 H) , 2.41 - 2.51 (m, 1 H) , 2.60 - 2.86 (m, 4 H) , 3.06 - 3.15 (m, 1 H) , 3.23 - 3.37 (m, 1 H) , 4.04 (dd, 1 H, J = 10.4, 6.8 Hz) , 4.19 (d, 1 H, J = 15.0 Hz) , 4.53 (d, 1 H, J = 15.0 Hz) , 6.00 (d, 1 H, J = 1.5 Hz) , 6.72 (dd, 1 H, J = 7.5, 4.8 Hz) , 6.89 (d, 1 H, J = 7.5 Hz) , 7.14 - 7.29 (m, 2 H) , 7.45 (d, 1 H, J = 1.5 Hz) , 7.63 (dd, 1 H, J = 7.9, 1.5 Hz) , 7.73 (dd, 1 H, J = 7.9, 1.5 Hz) , 8.35 (d, 1 H, J = 3.6 Hz) 。

10

20

【 0 3 0 0 】

(化合物 35 の調製)

上記第三級アミン (30.8 mg、0.063 mmol) の氷 HOAc (1.0 mL) 溶液に、 HBr の HOAc 飽和溶液 (0.5 mL) を加えた。その混合物を、室温で、1 時間攪拌し、次いで、 Et_2O (5 mL) で希釈した。溶媒をデカントし、その沈殿物を Et_2O (1 mL \times 5) で洗浄し、そして 90 °C で、減圧下にて乾燥して、黄色固形物 (35.5 mg、0.049 mmol、78%) として、化合物 35 を得た。¹H NMR (D_2O) 1.68 - 2.00 (m, 4 H) , 2.07 - 2.19 (m, 1 H) , 2.27 - 2.49 (m, 2 H) , 2.66 (t, 1 H, J = 7.4 Hz) , 2.73 - 2.85 (m, 1 H) , 2.92 - 3.01 (m, 2 H) , 4.32 (d, 1 H, J = 16.8 Hz) , 4.47 (d, 1 H, J = 16.8 Hz) , 4.49 (dd, 1 H, J = 10.7, 5.9 Hz) , 6.32 (d, 1 H, J = 2.7 Hz) , 7.54 - 7.61 (m, 2 H) , 7.71 - 7.79 (m, 3 H) , 7.83 (dd, 1 H, J = 8.1, 5.4 Hz) , 8.32 (d, 1 H, J = 7.8 Hz) , 8.59 (d, 1 H, J = 5.7 Hz) 。¹³C NMR (D_2O) 20.4, 20.5, 22.8, 27.1, 27.6, 48.1, 50.9, 60.5, 106.2, 114.2, 125.9, 127.0, 130.9, 134.4, 139.3, 140.7, 148.1, 149.0, 151.1, 151.5。ES - MS m/z 387 ($\text{M} + \text{H}$) 。分析計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 3.3\text{HBr} \cdot 1.9\text{H}_2\text{O} \times 0.9\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 40.85 ; H, 5.10 ; N, 11.53 ; Br, 36.16。実測値 : C, 41.02 ; H, 5.05 ; N, 11.56 ; Br, 35.98。

30

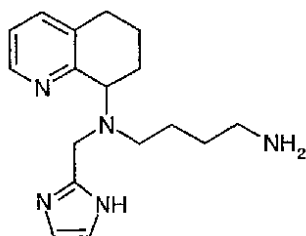
40

【 0 3 0 1 】

(実施例 36)

【 0 3 0 2 】

【化 6 5】



(化合物 36 : N' - (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (臭化水素酸塩)

(2 - [4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1 , 3 - ジオンの調製)

CH_2Cl_2 (25 mL) 中の 4 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ブチルアルデヒド (617 mg、2.84 mmol)、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - キノリン - 8 - オン (463 mg、3.13 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.81 g、8.53 mmol) を、室温で、2 時間攪拌した。次いで、それを 1 N NaOH (20 mL) でクエンチし、その混合物を CH_2Cl_2 (2×25 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、そして真空中で乾燥して、褐色オイルを得た。 $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 : 95) を使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製すると、黄色オイル (506 mg、51%) として、純粋な生成物が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.59 - 1.83 (m , 6 H) , 1.98 - 2.00 (m , 1 H) , 2.14 - 2.16 (m , 1 H) , 2.73 - 2.81 (m , 4 H) , 3.70 - 3.76 (m , 3 H) , 7.06 (dd , 1 H , $J = 6.0, 3.0$ Hz) , 7.36 (d , 1 H , $J = 6.0$ Hz) , 7.68 - 7.71 (m , 2 H) , 7.82 - 7.84 (m , 2 H) , 8.36 (d , 1 H , $J = 6.0$ Hz)。

【 0 3 0 3 】

(N' - (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミンの調製)

上記アミン (215 mg、0.62 mmol)、2 - イミダゾールカルボキシアリド (118 mg、1.23 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (114 mg、1.85 mmol) を、メタノール (5 mL) 中にて、一晚攪拌した。次いで、その反応混合物を CH_2Cl_2 (15 mL) に溶解し、そして飽和 NaHCO_3 (3×10 mL) で抽出した。その水相を CH_2Cl_2 (2×20 mL) で洗浄した。次いで、合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、そして真空中で乾燥して、黄色泡状物を得た。シリカゲル放射状クロマトグラフィー (2 mm プレート、 $\text{NH}_4\text{OH} / \text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1 : 1 : 100 1 : 3 : 100 を使用する) で精製すると、黄色泡状物 (179 mg、67%) として、部分的に清浄な生成物が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.36 - 1.41 (m , 3 H) , 1.55 - 1.63 (m , 3 H) , 2.00 - 2.04 (m , 2 H) , 2.52 - 2.76 (m , 4 H) , 3.46 - 3.79 (m , 2 H) , 3.83 (q , 2 H , $J = 18$ Hz) , 4.18 (m , 1 H) , 3.96 (s , 1 H) , 7.03 - 7.10 (m , 1 H) , 7.05 (s , 1 H) , 7.45 - 7.49 (m , 1 H) , 7.67 - 7.71 (m , 2 H) , 7.79 - 7.81 (m , 2 H) , 8.48 (d , 3.0 Hz)。

【 0 3 0 4 】

上記アミン (179 mg、0.42 mmol) のエタノール (4 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (0.12 mL、2.49 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、3 日間攪拌した。次いで、減圧下にて溶媒を除去し、その残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、そして濾過した。その濾液を乾燥状態まで濃縮して、黄色オイルを得た。シリカゲル放

射状クロマトグラフィー（2 mm プレート、 $\text{NH}_4\text{OH} / \text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1 : 5 : 100 1 : 10 : 100 を使用する）で精製すると、黄色オイル（66.1 mg、53%）として、この生成物が得られた。 ^1H NMR（ CDCl_3 ） 1.31 - 1.38（m, 4H）, 1.61 - 1.65（m, 1H）, 1.79 - 1.83（m, 1H）, 1.96 - 2.02（m, 1H）, 2.11 - 2.15（m, 1H）, 2.32 - 2.39（m, 1H）, 2.46 - 2.55（m, 2H）, 2.61 - 2.70（m, 2H）, 2.74 - 2.80（m, 1H）, 3.78（q, 2H, $J = 15.3$ Hz）, 3.95（dd, 1H, $J = 9.3, 6.3$ Hz）, 6.93（s, 2H）, 7.09（dd, 1H, $J = 7.7, 4.5$ Hz）, 7.39（d, 1H, $J = 7.5$ Hz）, 8.42（d, 1H, $J = 3.9$ Hz）。

10

【0305】

（ N' - （1H - イミダゾール - 2 - イルメチル） - N' - （5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル） - ブタン - 1, 4 - ジアミン（臭化水素酸塩）の調製）

上記アミン（66 mg、0.22 mmol）の酢酸溶液に、臭化水素酸飽和酢酸（0.5 mL）を加えた。その反応混合物を30分間攪拌し、次いで、橙色オイル（22 mg、33%）として化合物36の沈殿物が得られるまで、ジエチルエーテルを加えた。 ^1H NMR（ D_2O ） 1.47 - 1.50（m, 4H）, 1.81 - 1.94（m, 2H）, 2.12 - 2.16（m, 1H）, 2.25 - 2.29（m, 1H）, 2.46 - 2.50（m, 1H）, 2.71 - 2.75（m, 1H）, 2.84 - 2.86（m, 2H）, 2.97 - 3.00（m, 2H）, 4.19（q, 2H, $J = 19.8$ Hz）, 4.33 - 4.38（m, 1H）, 7.40（s, 2H）, 7.83（t, 1H, $J = 6.3$ Hz）, 8.31（d, 1H, $J = 8.1$ Hz）, 8.55（d, 1H, $J = 6.0$ Hz）。 ^{13}C NMR（ D_2O ） 20.19, 20.41, 25.02, 25.29, 27.57, 39.53, 47.09, 49.29, 51.20, 60.10, 119.54, 125.82, 139.22, 140.45, 145.32, 147.96, 151.46。ES-MS m/z 300 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。分析計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_5 \cdot 3.6\text{HBr} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O} \cdot 0.4\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$: C, 33.41; H, 5.12; N, 10.84; Br, 44.76。実測値 : C, 33.41; H, 5.12; N, 10.84; Br, 44.76

20

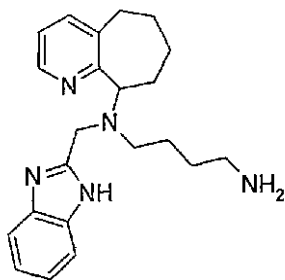
30

【0306】

（実施例37）

【0307】

【化66】

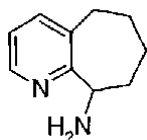


40

（化合物37 : N' - （1H - イミダゾール - 2 - イルメチル） - N' - （6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - イル） - ブタン - 1, 4 - ジアミンの調製）

【0308】

【化 6 7】



2, 3 - シクロヘブテノピリジン (42.94 g、0.292 mol) の氷酢酸 (160 mL) 攪拌溶液に、室温で、30% H_2O_2 (30 mL) を加え、得られた溶液を 70 まで加熱した。6 時間後、その反応混合物を室温まで冷却し、追加 H_2O_2 (30 mL) を加え、その溶液を、70 で、一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下にて濃縮した。その残留物を $CHCl_3$ (200 mL) で溶解し、そして固形 Na_2CO_3 (100 g) で処理した。1 時間後、その上澄み液をデカントし、その残留物を $CHCl_3$ (3 x 200 mL) で洗浄した。合わせた上澄み液を濾過し、そして濃縮して、黄色オイルとして、60 g の 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン 1 - オキシドを得た。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.63 - 1.73 (m, 4 H), 1.82 - 1.91 (m, 2 H), 2.77 - 2.83 (m, 2 H), 3.36 - 3.42 (m, 2 H), 6.94 - 7.05 (m, 2 H), 8.17 (d, 1 H, J = 6.1 Hz)。

10

【0309】

この N - オキシドを無水酢酸 (222 mL) に溶解し、そして 90 で、一晩加熱した。その混合物を室温まで冷却し、そして濃縮した。得られたオイルを蒸留 (Kugelrohr、1 Torr で沸点 110 - 140) すると、53.26 g の酢酸 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - イルエステルが得られた。

20

【0310】

酢酸 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - イルエステル (53.26 g、0.259 mol) のメタノール (350 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (72.98 g、mol) を加え、得られた混合物を、室温で、一晩攪拌した。この混合物を水 (350 mL) に注ぎ、そして $CHCl_3$ (3 x 300 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮して、41.70 g の 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オールを得た。

30

【0311】

6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - オール (41.70 g、0.255 mol) の CH_2Cl_2 (300 mL) 攪拌溶液に、0 で、トリエチルアミン (72 mL、0.517 mol) を加え、続いて、塩化メタンスルホン (30 mL、0.388 mol) を加えた。得られた混合物を、室温で、一晩攪拌した。この混合物を水 (200 mL) に注ぎ、そして相分離した。その有機相をブライン (2 x 150 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮して、50.87 g の粗メタンスルホン酸 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - イルエステルを得た。

40

【0312】

このエステルを DMF (420 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (33.40 g、0.514 mol) で処理し、そして 60 で、一晩加熱した。その混合物を室温まで冷却し、そして濃縮した。得られたスラリーをブライン (500 mL) に注ぎ、そしてエーテル (4 x 500 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (2 x 100 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。その粗製物質をシリカゲルの短プラグで濾過して (溶離液 CH_2Cl_2)、赤色オイルとして、23.18 g (2, 3 - シクロヘプタノピリジンから 42%) の 9 - アジド - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジンを得た。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.53 - 1.66 (m, 1 H), 1.73 - 2.14 (m, 5 H), 2.63 - 2.72 (m, 1 H)

50

, 2.99 - 3.09 (m, 1H), 4.93 (dd, 1H, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 7.9, 4.8 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.39 (dd, 1H, J = 4.8, 1.9 Hz)。

【0313】

上記アジド (23.18 g、0.123 mol) のメタノール (150 mL) 溶液に、10 重量% 活性炭担持パラジウム (1.95 g) を加え、得られた混合物を、40 psi で、Parr 振盪機にて、水素化した。この混合物をセライトで真空濾過し、そのケーキをメタノールで洗浄した。減圧下にて、その濾液から溶媒を除去し、得られたオイルを蒸留して (Kugelrohr、0.2 Torr で沸点 105 - 140)、淡黄色オイルとして、17.56 g (88%) の 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - イルアミンを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.23 - 1.37 (m, 1H), 1.43 - 1.57 (m, 1H), 1.78 - 2.10 (m, 6H) 含有 2.04 (s, 2H), 2.71 - 2.85 (m, 2H), 4.19 (dd, 1H, J = 10.0, 1.5), 7.05 (dd, 1H, J = 7.4, 4.9 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 4.9 Hz)。

10

【0314】

上で得た 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 9 - イルアミン (0.235 g、1.45 mmol) および NaBH(OAc)₃ (0.461 g、2.18 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (8 mL) 攪拌溶液に、無水 CH₂Cl₂ (4 mL) 中の 4 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ブチルアルデヒド (0.263 g、1.21 mmol) を滴下した。得られた混合物を、室温で、3 時間攪拌し、CH₂Cl₂ (25 mL) で希釈し、そして NaHCO₃ 飽和水溶液 (15 mL) でクエンチした。それらの 2 相を 1 時間にわたって共に攪拌し、次いで、分離した。その有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗製物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (30 : 1 の CH₂Cl₂ / MeOH に続いて、20 : 1 の CH₂Cl₂ / MeOH) で精製すると、無色オイルとして、0.34 g (65%) の上記アミンが得られた。

20

【0315】

上で得た 2 - [4 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 9 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン (0.34 g、0.94 mmol) の CH₃CN (5 mL) 攪拌溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.30 mL、1.7 mmol)、KI (7.8 mg、0.047 mmol) および 1 - (第三級ブトキシカルボニル) - 2 - (クロロメチル) ベンズイミダゾール (0.302 g、1.13 mmol) を加えた。得られた混合物を、60 で、一晚攪拌し、冷却し、そして減圧下にて濃縮した。その残留物を CH₂Cl₂ (25 mL) と NaHCO₃ 飽和水溶液 (15 mL) との間で分配した。その水相を CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) で抽出し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗製物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (50 : 1 の CH₂Cl₂ / MeOH) で精製すると、白色泡状物として、所望のアルキル化アミン (0.33 g、60%) が得られた。

30

40

【0316】

上で得た 2 - { [[4 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ブチル] - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 9 - イル) アミノ] - メチル} - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (0.33 g、0.56 mmol) の EtOH (4 mL) 攪拌溶液に、無水ヒドラジン (0.090 mL、2.8 mmol) を加え、得られた混合物を、室温で、16 時間攪拌した。その混合物を濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗製物質を放射状シリカゲルクロマトグラフィー (TLC 等級の 2 mm プレート、50 : 1 : 1 の CH₂Cl₂ / MeOH) で精製すると、白色泡状物として、所望のアルキル化アミン (0.33 g、60%) が得られた。

50

1₂ / MeOH / NH₄OH に続いて 40 : 1 : 1 の CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH で精製すると、白色泡状物として、0.13 g (62%) の表題化合物の遊離塩基が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.30 - 1.85 (m, 7H), 1.90 - 2.00 (m, 2H), 2.10 - 2.24 (m, 1H), 2.40 - 2.52 (m, 1H), 2.57 - 2.78 (m, 4H), 3.15 - 3.27 (m, 1H), 3.77 - 3.86 (m, 1H), 4.00 (d, 1H, J = 18 Hz), 4.15 (t, 1H, J = 6 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 2.7, 7.5 Hz), 7.20 - 7.26 (m, 4H), 7.48 (dd, 1H, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.56 - 7.69 (m, 2H), 8.48 (dd, 1H, J = 1.5, 4.8 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) 25.04, 27.46, 27.85, 28.85, 31.63, 34.58, 42.25, 48.21, 51.26, 67.12, 122.18, 122.76, 138.74, 145.95, 163.11. ES-MS m/z 364 (M+H). 分析計算値 C₂₂H₂₉N₅・0.3CH₂Cl₂: C, 68.86; H, 7.67; N, 18.00. 実測値: C, 68.99; H, 7.84; N, 17.63.

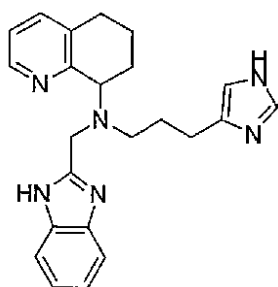
10

【0317】

(実施例38)

【0318】

【化68】



20

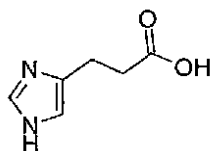
(化合物38: (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピル]- (5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミンの調製)

30

(3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピオン酸の調製)

【0319】

【化69】



ウロカイン酸 (2.00 g、14.5 mmol) の H₂O (40 mL) 懸濁液を、室温で、10% Pd/C (200 mg、0.19 mmol) 懸濁液と共に、水素雰囲気下 (30 psi) にて、2 時間振盪した。その触媒を濾過により除去し、その濾液を真空中で濃縮して、無色固形物 (1.95 g、96%) を得た。¹H NMR (D₂O) 2.52 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.92 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.16 (s, 1H), 8.49 (s, 1H)。

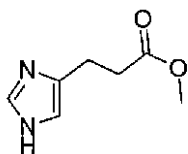
40

【0320】

(3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピオン酸メチルエステルの調製)

【0321】

【化 7 0】



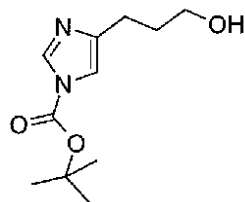
3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - プロピオン酸 (1 . 9 5 g 、 1 3 . 9 m m o l) および H_2SO_4 (触媒) の $MeOH$ (3 0 m L) 溶液を、還流状態で、15 時間加熱し、次いで、真空中で濃縮した。その残留物を CH_2Cl_2 (4 0 m L) に溶解し、そして飽和 $NaHCO_3$ (水溶液) (3 0 m L) で洗浄した。その水相を塩化ナトリウムで飽和し、そして $EtOAc$ (4 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し ($MgSO_4$) 、濾過し、そして真空中で濃縮して、黄色オイル (1 . 9 3 g 、 9 0 %) を得た。
 1H NMR ($CDCl_3$) 2 . 6 8 (t , 2 H , J = 7 . 2 H z) , 2 . 9 3 (t , 2 H , J = 7 . 2 H z) , 3 . 6 9 (s , 3 H) , 6 . 8 1 (s , 1 H) , 7 . 5 5 (s , 1 H) .

【 0 3 2 2】

(4 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - イミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

【 0 3 2 3】

【化 7 1】



3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - プロピオン酸メチルエステル (1 . 9 2 g 、 1 2 . 5 m m o l) の THF (2 5 m L) 溶液に、0 で、 $LiAlH_4$ (1 . 0 M / THF 、 1 2 . 5 m L 、 1 2 . 5 m m o l) を加え、その混合物を、0 で、15 分間攪拌した。この混合物に、 H_2O (0 . 5 0 m L) に続いて 1 5 % $NaOH$ (水溶液) (0 . 5 0 m L) および H_2O (1 . 5 m L) を加えた。この混合物を室温まで温め、次いで、濾過し、そして真空中で濃縮して、無色オイル (9 3 0 m g) を得た。

【 0 3 2 4】

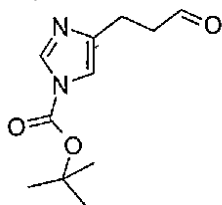
上で得た粗アルコール (9 3 0 m g) の THF (2 5 m L) 溶液に、ジ - t - ブチルジカーボネート (2 . 4 0 g 、 1 1 . 0 m m o l) を加え、その溶液を、室温で、3 日間攪拌した。この溶液を真空中で濃縮し、その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 0 0 : 5 : 1 の CH_2Cl_2 / $MeOH$ / NH_4OH) で精製して、無色結晶 (1 . 0 4 g 、 3 7 %) を得た。
 1H NMR ($CDCl_3$) 1 . 6 1 (s , 9 H) , 1 . 8 9 (m , 2 H) , 2 . 6 9 (t , 2 H , J = 6 . 9 H z) , 2 . 9 8 (t , 1 H , J = 5 . 7 H z) , 3 . 7 3 (dd , 2 H , J = 1 2 , 5 . 7 H z) , 7 . 1 0 (s , 1 H) , 7 . 9 9 (s , 1 H) .

【 0 3 2 5】

(4 - (3 - オキシ - プロピル) - イミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

【 0 3 2 6】

【化 7 2】



4 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - イミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (95 mg、0.42 mmol) の CH_2Cl_2 (4 mL) 溶液に、室温で、Des - Martin ペルヨージナン (214 mg、0.505 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、その混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、1 N NaOH (水溶液) (2×10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、次いで、乾燥し (MgSO_4)、そして真空中で濃縮して、無色オイル (86 mg、91%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.61 (s, 9H), 2.86 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 9.84 (s, 1H)。

【0327】

一般の手順 B を使用：2 - [(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - メチル] - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (145 mg、0.383 mmol) および 4 - (3 - オキソ - プロピル) - イミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (86 mg、0.38 mmol) の THF (4 mL) 攪拌溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (244 mg、1.15 mmol) を加え、その混合物を、室温で、16 時間攪拌した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 : 5 : 1 の CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) で精製すると、無色オイル (39 mg、17%) が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.64 (m, 20H), 1.92 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.60 - 2.92 (m, 5H), 4.26 (dd, 1H, $J = 9.5, 5.9$ Hz), 4.52 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 4.66 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 6.95 (dd, 1H, $J = 7.5, 4.8$ Hz), 7.27 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 8.37 (dd, 1H, $J = 4.5, 1.2$ Hz)。

【0328】

2 - { [[3 - (1 - 第三級ブトキシカルボニル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - プロピル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (39 mg、0.066 mmol) の 3 : 1 の TFA / CH_2Cl_2 (4 mL) 溶液を、室温で、30 分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。その残留物を CH_2Cl_2 (15 mL) と 1 N NaOH (水溶液) (10 mL) との間で分配し、その水相を CH_2Cl_2 (15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、そして真空中で濃縮して、黄色泡状物 (24 mg、80%) として、化合物 38 を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.67 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.42 - 2.87 (m, 6H), 4.01 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 8.54 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) 21.66, 23.85, 24.01, 28.39, 29.50, 49.64, 50.78, 62.36, 115.22, 118.74, 122.23, 122.74, 134.47, 135.25, 135.58, 138.03, 139.02, 146.88, 156.37, 157.69. ES - MS m/z 387 ($M+H$)。分析計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 0.4\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.9\text{CH}_4\text{O}$: C, 64.96; H, 6.82; N, 18.70. 実測値: C, 65.13; H, 6.93; N, 18.9

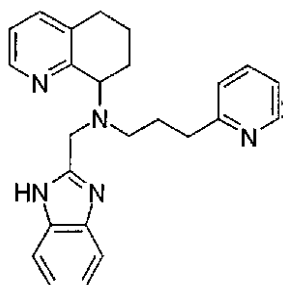
1。

【0329】

(実施例39)

【0330】

【化73】



10

(化合物39：(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(3-ピリジン-2-イル-プロピル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン(臭化水素酸塩)の調製)

(3-ピリジン-2-イル-プロピオンアルデヒドの調製)

2-ピリジンプロパノール(1.00g、7.29mmol)、NMO(1.281g、10.94mmol)および3-モレキュラーシーブ(3.645g)のCH₂Cl₂(37mL)攪拌懸濁液に、TPAP(256mg、0.73mmol)を加えた。得られた黒色混合物を、室温で、一晚攪拌した。その混合物を濃縮し、そしてシリカゲルプラグで濾過した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc、100%)で精製すると、黄色シロップとして、所望のアルデヒド(111mg、11%)が得られた。¹H NMR(CDCl₃) 2.90-2.95(m, 2H), 3.11(t, 2H, J = 7.0 Hz), 7.09(dd, 1H, J = 7.0, 4.8 Hz), 7.17(d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.54-7.63(m, 1H), 8.48(d, 1H, J = 4.2 Hz), 9.86(s, 1H)。

20

【0331】

上で得たアルデヒド(67.6mg、0.50mmol)および2-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イルアミノ)-メチル]-ベンゾイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステル(200mg、0.50mmol)のTHF(5mL)攪拌溶液に、NaBH(OAc)₃を加え、得られた混合物を、室温で、3日間攪拌した。その反応混合物を減圧下にて濃縮し、CH₂Cl₂(75mL)で希釈し、そしてH₂O(5mL)、NaHCO₃飽和水溶液(7mL)およびNaCl飽和水溶液(7mL)で連続的に洗浄した。それらの水層をCH₂Cl₂(20mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、100:1:1)で精製すると、橙色シロップとして、表題化合物(172mg)が得られ、これを、さらに精製することなく、次の反応で使用した。

30

【0332】

上で得たアミン(172mg、0.35mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液に、TFA(2mL)を加え、得られた混合物を、室温で、一晚攪拌した。その反応混合物を減圧下にて濃縮し、そのシロップを少量のH₂Oに溶解し、そして1N NaOH(pH 10)で塩基化した。CHCl₃(75mL)を加え、相分離し、その水層をCHCl₃(2×75mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗黄色シロップをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、100:1:1)に続いてシリカゲル放射状クロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、100:1:1)で精製すると、黄色シロップとして、所望化合物(97mg、70%)が得られた。

40

50

【0333】

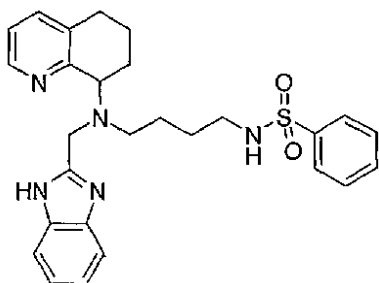
一般的手順Dを使用：上で得た黄色シロップをその臭化水素酸塩に変換すると、白色固形物として、化合物39が得られた。¹H NMR (D₂O) 1.82 - 2.06 (m, 4H), 2.14 - 2.19 (m, 1H), 2.35 - 2.38 (m, 1H), 2.51 - 2.61 (m, 1H), 2.85 - 3.01 (m, 5H), 4.36 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.47 - 4.56 (m, 2H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.72 - 7.79 (m, 4H), 7.85 (dd, 1H, J = 7.8, 6.0 Hz), 8.30 - 8.35 (m, 2H), 8.48 - 8.51 (m, 1H), 8.62 (d, 1H, J = 4.8 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 20.41, 20.58, 27.61, 27.65, 30.85, 47.99, 51.00, 60.39, 114.31, 125.32, 126.00, 127.00, 127.36, 130.96, 139.44, 140.71, 141.08, 147.26, 148.16, 151.05, 151.41, 156.22. ES-MS m/z 398.3 (M+H). 分析計算値 C₂₅H₂₇N₅·3.2HBr·1.2H₂O: C, 44.28; H, 4.85; N, 10.33; Br, 37.71. 実測値: C, 44.31; H, 5.06; N, 10.19; Br, 37.71.

【0334】

(実施例40)

【0335】

【化74】



(化合物40: N-{4-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-ブチル}-ベンゼンスルホンアミドの調製)

N¹-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-N¹-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブタン-1,4-ジアミン(56mg、0.16mmol)およびDIPEA(33μL、0.19mmol)のCH₂Cl₂(1.0mL)溶液(これは、0℃まで冷却した)に、PhSO₂Cl(45μL、0.35mmol)を加えた。得られた混合物を、室温で、一晚攪拌した。その混合物を減圧下にて濃縮し、CH₂Cl₂(75mL)で希釈し、そしてH₂O(5mL)、NaHCO₃飽和水溶液(7mL)およびNaCl飽和水溶液(7mL)で連続的に洗浄した。それらの水層をCH₂Cl₂(20mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。得られたジスルホンアミド(98mg)を、さらに精製することなく、次の反応で使用した。

【0336】

上で得たジスルホンアミド(98mg、0.16mmol)、AcOH溶液(1.5mL)中の飽和HBr(g)にて、3時間攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、得られた黄色シロップおよび粉末K₂CO₃(過剰)のMeOH懸濁液を、室温で、1時間攪拌した。その混合物を減圧下にて濃縮し、CH₂Cl₂で希釈し、そしてセライトで濾過した。そのケーキをCH₂Cl₂で洗浄し、合わせた濾液を減圧下にて濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、100:1:1)に続いてシリカゲル放射状クロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、100:1:1)で精製すると、化合物40(50mg、2段階で64%)が得られた。

^1H NMR (CDCl_3) 1.42 - 1.46 (m, 3H), 1.61 - 1.75 (m, 1H), 1.81 - 1.99 (m, 1H), 2.00 - 2.09 (m, 1H), 2.14 - 2.21 (m, 1H), 2.46 - 2.55 (m, 1H), 2.67 - 2.90 (m, 6H), 3.91 (d, 1H, $J = 16.2 \text{ Hz}$), 3.98 - 4.05 (m, 2H), 5.80 (br s, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 3H), 7.39 - 7.44 (m, 3H), 7.48 - 7.57 (m, 3H), 7.75 - 7.79 (m, 2H), 8.53 - 8.55 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 21.21, 23.06, 25.25, 27.47, 29.10, 42.81, 49.38, 50.21, 61.41, 121.73, 122.29, 126.92, 128.97, 132.37, 134.72, 137.51, 140.22, 146.71, 155.65, 157.25. ES-MS m/z 490.3 (M + H). 分析計算値 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$: C, 63.88; H, 6.55; N, 13.80; S, 6.32. 実測値: C, 63.91; H, 6.32; N, 13.46; S, 6.33.

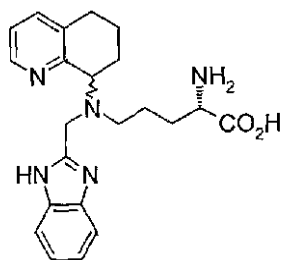
10

【0337】

(実施例41)

【0338】

【化75】



20

(化合物41: (2S)-2-アミノ-5-[(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-ペントタン酸(臭化水素酸塩)の調製)

(2S)-5-アミノ-2-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-ペントタン酸第三級ブチルエステル(遊離塩基)(0.905 g、3.11 mmol)の CH_3OH (15 mL)溶液に、6,7-ジヒドロ-5H-キノリン-8-オン(0.504 g、3.43 mmol)を加え、得られた溶液を、室温で、5時間攪拌した。粉末 NaBH_4 (0.379 g、9.98 mmol)を加え、その混合物を、室温で、25分間攪拌し、次いで、減圧下にて濃縮した。その残留物を CH_2Cl_2 (100 mL)およびブライン(20 mL)に溶解した。相分離し、その水相を CH_2Cl_2 (3×20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20:1の CH_2Cl_2 - CH_3OH)で精製すると、黄色オイルとして、0.700 g(54%)の(2S)-2-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)-ペントタン酸第三級ブチルエステルが得られた。

30

40

【0339】

N-アルキル化の一般的手順を使用: (2S)-2-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イルアミノ)-ペントタン酸第三級ブチルエステル(0.700 g、1.67 mmol)、1-(第三級ブトキシカルボニル)-2-(クロロメチル)-ベンズイミダゾール(0.690 g、2.59 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.60 mL、3.44 mmol)の CH_3CN (16 mL)溶液を、60℃で、24時間加熱した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50:1の CH_2Cl_2 -MeOH)で精製すると、黄褐色泡状物として、0.830 g(77%)の2-{[(4-第三級ブトキシカルボニル-4-

50

第三級ブトキシカルボニルアミノ - ブチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル} - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルが得られた。

【0340】

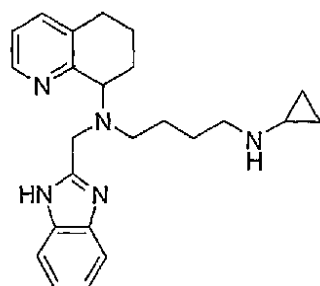
一般的手順 D : 2 - { [4 - 第三級ブトキシカルボニル - 4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - ブチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル)アミノ] - メチル} - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (139 mg) を、同時に BOC - 保護基を除去し第三級ブチルエステルを加水分解しつつ、その臭化水素酸塩に変換したのに続いて、その中間体固形物をメタノール/エーテルから再沈すると、褐色固形物 (2 種のジアステレオマーの混合物) として、41 (116 mg、81%) が得られた。¹H NMR (D₂O) 1.54 - 1.84 (m, 5H), 1.96 - 2.06 (m, 1H), 2.15 - 2.2.19 (m, 1H), 2.34 - 2.38 (m, 1H), 2.53 - 2.60 (m, 1H), 2.80 - 2.87 (m, 1H), 2.99 - 3.01 (m, 2H), 3.82 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 4.38 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.50 - 4.55 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.76 - 7.88 (m, 3H), 8.33 (br d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.62 (br d, 1H, J = 6.0 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 20.32, 20.40, 23.87, 24.12, 27.63, 27.93, 28.04, 48.16, 51.34, 51.51, 53.41, 53.54, 60.48, 60.58, 114.24, 125.92, 126.92, 130.98, 139.36, 140.60, 148.08, 151.18, 151.61, 173.06; ES - MS m/z 394 (M + H). 分析計算値 C₂₂H₂₇N₅O₂ · 2.9HBr · 2.1H₂O: C, 39.68; H, 5.16; N, 10.52; Br, 34.79. 実測値: C, 39.81; H, 5.19; N, 10.14; Br, 34.70。

【0341】

(実施例 42)

【0342】

【化 76】



(化合物 42 : N¹ - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N⁴ - シクロプロピル - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (HBr 塩) の調製)

NaH (246 mg、10.25 mmol) の THF (20 mL) 攪拌溶液に、室温で、1, 4 - ブタンジオール (0.90 mL、10.16 mmol) を加え、そして 30 分間攪拌した。次いで、その濃厚白色スラリーに、塩化アセチル (0.70 mL、9.84 mmol) を加えた。45 分間攪拌したのに続いて、その溶液をジエチルエーテル (30 mL) および 10 w/v % K₂CO₃ (水溶液) で希釈した。相分離し、その有機相を 10 % K₂CO₃ (1 × 15 mL) およびブライン (1 × 15 mL) で洗浄した。合わせた有機相をジエチルエーテル (1 × 30 mL) で抽出した。その有機相を乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮して、無色液体として、933 mg の粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー (シリカ 25 g、2 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル) で精製すると、686 mg の酢酸 4 - ヒドロキシ - ブチルエステル (51%) が得られた。¹H NMR (CDCl₃)

1₃) 1.58 - 1.77 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 3.68 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 4.10 (t, 2H, J = 6.4 Hz)。

【0343】

上で得たモノ保護ジオール(715mg、5.41mmol)だけでなく粉碎し乾燥した3 モレキュラーシーブ(2.71g、5.42mmol)およびNMO(953mg、8.13mmol)のCH₂Cl₂(27mL)溶液に、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(195mg、0.555mmol)を加え、その混合物を、75分間攪拌した。その懸濁液を酢酸エチルと共にシリカプラグで濾過して、無色オイルとして、0.48gの酢酸4-オキソ-ブチルエステル(68%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.98 (pent, 4H, J = 6.6 Hz), 2.05 (s, 3H), 2.55 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 4.10 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 9.80 (s, 1H)。

【0344】

一般的手順Bを使用：シクロプロピルアミン(0.51mL、7.36mmol)および上で得たモノ保護アルデヒド(480mg、3.69mmol)を、CH₂Cl₂(18mL)中に、19時間にわたって、NaBH(OAc)₃(1.573g、7.42mmol)と反応させると、粗生成物が得られた。この粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカ20g、50:1 25:1のCH₂Cl₂:CH₃OH)で精製すると、293mg(46%)の酢酸4-シクロプロピルアミノ-ブチルエステルが得られた。¹H NMR (CDCl₃) 0.29 - 0.45 (m, 4H), 1.49 - 1.71 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.07 - 2.14 (m, 1H), 2.70 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 4.07 (t, 2H, J = 6.7 Hz)。

【0345】

上で得たアミン(293mg、1.71mmol)のTHF(8.5mL)溶液に、室温で、ジ-第三級ブチル-ジカーボネート(399mg、1.83mmol)を加え、その溶液を75分間攪拌し、その後、この溶液を減圧下にて濃縮した。その残留物をCH₂Cl₂(30mL)およびブライン(20mL)で希釈した。相分離し、その有機相をブライン(2×20mL)で洗浄した。合わせた有機相をCH₂Cl₂(2×20mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、そして減圧下にて濃縮して、622mgの無色液体(これは、酢酸4-(第三級ブトキシカルボニル-シクロプロピル-アミノ)-ブチルエステルおよび過剰のジ-第三級ブチル-ジカーボネートを得た。

【0346】

上で得たエステル(622mg、1.71mmol)のメタノール(10mL)溶液に、室温で、炭酸カリウム(2.53g、18.3mmol)を加え、その懸濁液を80分間攪拌した。次いで、この溶液を蒸留水(20mL)で希釈した。その混合物をCHCl₃(4×20mL)で抽出した。その有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、そして濃縮して、無色オイルとして、399mg(2段階にわたって100%)の粗シクロプロピル-(4-ヒドロキシ-ブチル)-カルバミン酸第三級ブチルエステルを得た。

【0347】

上で得たアルコール(399mg、1.74mmol)、NMO(305mg、2.60mmol)および3 モレキュラーシーブ(861mg、1.72mmol)の無水CH₂Cl₂(8.5mL)懸濁液に、室温で、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(65mg、0.185mmol)を加え、その混合物を1時間攪拌した。次いで、その懸濁液を酢酸エチルと共にシリカゲルで濾過した。その濾液を減圧下にて濃縮して、545mgの粗生成物を得た。この粗製物質をカラムクロマトグラフィー(シリカ28g、10:1 5:1のヘキサン:酢酸エチル)で精製して、63mg(16%)の純粋なシクロプロピル-(4-オキソ-ブチル)-カルバミン酸第三級ブチルエステルおよび434mgの不純物を得た。¹H NMR (CDCl₃) 0.56 - 0.62 (m, 2H), 0.71 - 0.78 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.62 (s,

1 H), 1.87 (pent, 2H, J = 7.3 Hz), 2.45 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.24 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 9.79 (s, 1H)。

【0348】

一般的手順Bを使用：上で得たN-保護アルデヒド(63mg、0.277mmol)および[1-(第三級ブトキシカルボニル)-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)]-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミン(103mg、0.273mmol)のCH₂Cl₂(2.5mL)攪拌溶液に、NaBH(OAc)₃(86mg、0.406mmol)を加え、その混合物を、19時間攪拌した。その粗黄色オイル(165mg)を放射状クロマトグラフィー(2mmプレート、150:1:1のCH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH)で精製すると、116mg(72%)の2-{[[4-(第三級ブトキシカルボニル-シクロプロピル-アミノ)-ブチル]-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ベンズイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステルが得られた。

10

【0349】

一般的手順Dを使用：上で得た二重保護第三級アミン(116mg、0.197mmol)を、白色固形物(99mg、70%)として、化合物42に変換した。¹H NMR (D₂O) 0.76-0.79 (m, 4H), 1.54 (br s, 4H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.79-2.84 (m, 1H), 3.01 (br s, 4H), 4.38 (d, 1H, J = 17.4 Hz), 4.50-4.56 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.77-7.79 (m, 2H), 7.83 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 8.33 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 5.4 Hz). ¹³C NMR (D₂O) 3.35, 20.45, 23.69, 25.57, 27.67, 30.32, 48.12, 48.32, 51.71, 60.70, 114.28, 125.95, 126.94, 130.97, 139.34, 140.62, 148.12, 151.26, 151.79. ES-MS m/z 390 (M+H). 分析計算値 C₂₄H₃₁N₅・3.4HBr・3.0H₂O: C, 40.11; H, 5.67; N, 9.74; Br, 37.80. 実測値: C, 40.33; H, 5.57; N, 9.60; Br, 37.63。

20

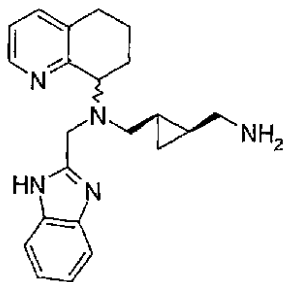
30

【0350】

(実施例43)

【0351】

【化77】



40

(化合物43: (シス-2-アミノメチル-シクロプロピルメチル)-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミン(臭化水素酸塩)の調製)

((シス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-メタノールの調製)

ジメチルシス-1,2-シクロプロパンジカルボキシレート(3.03g、19.1mmol)のTHF(25mL)0 溶液に、窒素下にて、LiAlH₄(ヘキサン中で1.0M、25mL)をゆっくりと加えた。得られた混合物を、室温で、1.5時間攪拌し

50

、次いで、 H_2O (1 mL)、15% NaOH (1 mL) および H_2O (3 mL) を慎重に加えることにより、クエンチした。その沈殿物を吸引濾過で除去し、 EtOAc で洗浄し、その濾液を減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ 、19:1) で精製すると、無色液体 (1.79 g、17.5 mmol、92%) として、このジオールが得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 0.21 (dd, 1H, $J = 10.5, 5.4$ Hz), 0.80 (td, 1H, $J = 8.3, 5.1$ Hz), 1.24 - 1.38 (m, 2H), 3.16 - 3.29 (m, 4H), 4.02 - 4.14 (m, 2H)。

【0352】

([シス-2-(第三級ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロピル]-メタノールの調製) 10

NaH (鉱油中で60%、733 mg、18.3 mmol) の THF (25 mL) 0 懸濁液に、窒素下にて、上記ジオール (1.78 g、17.4 mmol) の THF (10 mL) 溶液を加えた。その混合物を10分間攪拌し、次いで、固形物として、 $t\text{-BDMSCl}$ (2.73 g、18.1 mmol) を一度に加えた。その反応物を、室温で、25 分間攪拌し、次いで、 NaHCO_3 (35 mL) 飽和水溶液を加え、層分離し、その水溶液を CH_2Cl_2 (25 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ EtOAc 、4:1) で精製すると、淡黄色固形物 (3.12 g、14.4 mmol、83%) として、このシランが得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 20 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.19 (dd, 1H, $J = 10.5, 4.5$ Hz), 0.76 (td, 1H, $J = 7.5, 6.0$ Hz), 0.91 (s, 9H), 1.17 - 1.29 (m, 1H), 1.30 - 1.43 (m, 1H), 3.19 - 3.32 (m, 3H), 3.96 (td, 1H, $J = 11.5, 5.3$ Hz), 4.14 (dd, 1H, $J = 11.7, 5.4$ Hz)。

【0353】

(第三級ブチル-(シス-2-クロロメチル-シクロプロピルメトキシ)-ジメチル-シランの調製)

上記アルコール (3.11 g、14.4 mmol) および NEt_3 (3.0 mL、21.5 mmol) の CH_2Cl_2 (45 mL) 溶液に、窒素下にて、 MsCl (1.65 mL、21.3 mmol) を加えた。その反応物を、還流状態で、17時間加熱した。一旦、室温まで冷却すると、 NaHCO_3 (45 mL) 飽和水溶液を加え、層分離し、その水溶液を CH_2Cl_2 (25 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ EtOAc 、9:1) で精製すると、淡黄色液体 (1.52 g、6.46 mmol、45%) として、この塩化物が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.40 (dd, 1H, $J = 10.5, 4.6$ Hz), 0.84 - 0.93 (m, 10H), 1.23 - 1.42 (m, 2H), 3.57 - 3.72 (m, 3H), 3.81 (dd, 1H, $J = 11.6, 5.7$ Hz)。 40

【0354】

(N-(シス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-フタルイミドの調製)

DMF (25 mL) 中の上記塩化物 (1.51 g、6.43 mmol) およびカリウムフタルイミド (1.31 g、7.07 mmol) の混合物を、3.5時間にわたって、80 まで加熱した。一旦、室温まで冷却すると、 H_2O (25 mL) を加え、その混合物を、 CH_2Cl_2 (25 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、黄色オイルとして、この粗フタルイミドを得た。

【0355】

この物質のTHF(15 mL)溶液に、1M HCl溶液(15 mL)を加え、その反応物を、室温で、30分間攪拌した。そのTHFを減圧下にて蒸発させ、その水溶液をCH₂Cl₂(25 mL×3)で抽出した。この有機溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1.5:1)で精製すると、白色固形物(880 mg、3.80 mmol、59%)として、このアルコールが得られた。¹H NMR(CDCl₃) 0.18(dd, 1H, J = 12.5, 5.0 Hz), 0.79(td, 1H, J = 8.8, 5.2 Hz), 1.18-1.34(m, 2H), 2.93(br. s, 1H), 3.50-3.60(m, 2H), 3.92-4.01(m, 2H), 7.71-7.75(m, 2H), 7.83-7.87(m, 2H)。

【0356】

(メタンスルホン酸シス-[2-(フタルイミドメチル)-1-シクロプロピル]メチルの調製)

上記アルコール(443 mg、1.92 mmol)およびNEt₃(0.40 mL、2.9 mmol)のCH₂Cl₂(7 mL)0 溶液に、窒素下にて、MsCl(0.22 mL、2.8 mmol)のCH₂Cl₂(0.8 mL)溶液を加えた。その反応物を、0 で、15分間攪拌し、次いで、NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)を加えた。相分離し、その水溶液をCH₂Cl₂(15 mL×2)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:1)で精製すると、白色固形物(513 mg、1.66 mmol、86%)として、このメシレートが得られた。¹H NMR(CDCl₃) 0.52(dd, 1H, J = 11.4, 5.7 Hz), 1.89(td, 1H, J = 8.4, 5.4 Hz), 1.32-1.45(m, 1H), 1.53-1.66(m, 1H), 3.01(s, 3H), 3.71(dd, 1H, J = 14.4, 7.8 Hz), 3.79(dd, 1H, J = 14.4, 7.8 Hz), 4.23(dd, 1H, J = 11.0, 8.9 Hz), 4.57(dd, 1H, J = 11.1, 6.9 Hz), 7.70-7.75(m, 2H), 7.83-7.88(m, 2H)。

【0357】

((シス-2-アミノメチル-シクロプロピルメチル)-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミンの調製)

上記メシレート(371 mg、1.20 mmol)、(1-第三級ブトキシカルボニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン(379 mg、1.00 mmol)、DIPEA(0.26 mL、1.5 mmol)およびKI(19 mg、0.11 mmol)のCH₃CN(7 mL)溶液を、窒素下にて、19時間にわたって、60 まで加熱した。一旦、冷却すると、NaHCO₃水溶液(10 mL)を加え、その混合物をCH₂Cl₂(25 mL×3)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、19:1:0.1)で精製すると、ジアステレオマーの約3:1混合物(432 mg、73%)として、この第三級アミン(黄色泡状物)が得られた。

【0358】

この物質(420 mg、0.71 mmol)およびヒドラジン-水和物(0.35 mL、7.2 mmol)を、EtOH(9 mL)中にて、還流状態で、窒素下にて、1時間加熱した。一旦、冷却すると、減圧下にて溶媒を蒸発させた。その残留物をNaHCO₃飽和水溶液(10 mL)に吸収させ、そしてCH₂Cl₂(25 mL×3)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、19:

1 : 0 . 1 に続いて 9 : 1 : 0 . 0 5) で精製すると、白色泡状物 (1 4 7 m g 、 0 . 4 1 m m o l 、 5 8 %) として、完全に脱保護したアミンが得られた。¹ H N M R (C D C l ₃) - 0 . 1 5 - 0 . 0 2 (m , 1 H) , 0 . 4 9 - 0 . 5 9 (m , 1 H) , 0 . 7 2 - 0 . 9 2 (m , 2 H) , 1 . 6 4 - 1 . 8 1 (m , 1 H) , 1 . 8 6 - 1 . 9 8 (m , 1 H) , 1 . 9 9 - 2 . 1 1 (m , 2 H) , 2 . 1 5 - 2 . 3 2 (m , 2 H) , 2 . 4 7 - 2 . 6 1 (m , 1 H) , 2 . 6 6 - 2 . 9 0 (m , 3 H) , 2 . 9 6 - 3 . 1 3 (m , 1 H) , 3 . 8 9 (2 ' d , 0 . 3 H , J = 1 5 . 1 H z) , 4 . 0 6 (s , 0 . 7 H) , 4 . 1 3 (d d , 0 . 7 H , J = 1 0 . 1 , 5 . 9 H z) , 4 . 4 0 (2 ' d , 0 . 3 H , J = 6 . 2 H z) , 7 . 0 2 - 7 . 0 9 (m , 1 H) , 7 . 1 5 - 7 . 2 0 (m , 2 H) , 7 . 3 7 (d , 1 H , J = 7 . 5 H z) , 7 . 5 2 - 7 . 6 2 (m , 2 H) , 8 . 5 1 (d , 1 H , J = 3 . 3 H z) 。

10

【 0 3 5 9 】

(化合物 4 3 の調製)

上記アミン (7 5 m g 、 0 . 2 1 m m o l) の氷 H O A c (1 . 0 m L) 溶液に、H B r の H O A c (0 . 5 m L) 飽和溶液を加えた。この溶液を、室温で、2 5 分間攪拌し、次いで、E t ₂ O (5 m L) を加えた、その沈殿物を E t ₂ O (1 m L × 5) で洗浄し、減圧下にて、9 0 で乾燥して、黄色固形物 (1 3 1 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 9 1 %) として、化合物 4 3 を得た。¹ H N M R (M e O H - d ₄) 0 . 2 3 - 0 . 3 2 (m , 0 . 7 H) , 0 . 3 6 - 0 . 4 5 (m , 0 . 3 H) , 0 . 5 1 - 0 . 6 9 (m , 1 H) , 1 . 0 1 - 1 . 2 0 (m , 1 H) , 1 . 3 3 - 1 . 5 7 (m , 1 H) , 1 . 8 7 - 2 . 0 4 (m , 1 H) , 2 . 0 6 - 2 . 3 1 (m , 2 H) , 2 . 3 7 - 2 . 6 0 (m , 1 H) , 2 . 6 3 - 2 . 8 8 (m , 2 H) , 2 . 9 9 - 3 . 2 7 (m , 4 H) , 4 . 5 2 - 4 . 8 3 (m , 3 H) , 7 . 5 7 - 7 . 6 7 (m , 2 H) , 7 . 8 6 - 8 . 0 2 (m , 3 H) , 8 . 3 8 - 8 . 4 6 (m , 1 H) , 8 . 8 7 - 8 . 9 5 (m , 1 H) . ¹³ C N M R (D ₂ O) 1 0 . 0 および 1 0 . 9 , 1 2 . 4 および 1 3 . 6 , 1 5 . 5 , 2 0 . 4 および 2 0 . 6 , 2 0 . 7 , 2 7 . 7 , 3 9 . 8 , 4 8 . 6 , 5 1 . 7 および 5 2 . 6 , 6 1 . 3 , 6 2 . 0 , 1 1 4 . 2 , 1 2 5 . 9 , 1 2 6 . 9 , 1 3 0 . 9 , 1 3 9 . 3 および 1 3 9 . 4 , 1 4 0 . 5 および 1 4 0 . 6 , 1 4 8 . 1 , 1 5 1 . 0 および 1 5 1 . 2 , 1 5 1 . 9 および 1 5 2 . 6 . E S - M S m / z 3 6 2 (M + H) . 分析計算値 C₂₂H₂₇N₅ · 3 · 2 H B r · 2 · 4 H₂O · 0 . 3 C₄H₁₀O : C , 4 0 . 6 3 ; H , 5 . 5 8 ; N , 1 0 . 2 1 ; B r , 3 7 . 2 8 . 実測値 : C , 4 0 . 6 1 ; H , 5 . 4 5 ; N , 1 0 . 1 0 ; B r , 3 7 . 1 9 .

20

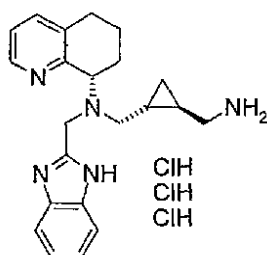
30

【 0 3 6 0 】

(実施例 4 4)

【 0 3 6 1 】

【 化 7 8 】



40

(化合物 4 4 : (トランス - 2 - アミノメチル - シクロプロピルメチル) - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミン (臭化水素酸塩) の調製)

(トランス - 1 , 2 - シクロペンタンジメタノールの調製)

50

トランス - 1 , 2 - シクロプロパンジカルボン酸ジエチル (14 . 9 g、80 mmol) の THF (50 mL) 溶液 (これは、窒素下にて、0 °C まで冷却した) に、LAH の 1 . 0 M THF (107 mL、107 mmol) 溶液を滴下した。得られた混合物を、還流状態で、2 時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、そして 16 時間攪拌した。その粗混合物を 0 °C まで冷却し、そして脱イオン水 (4 mL) に続いて、15 % NaOH 溶液 (4 mL) およびさらに多くの脱イオン水 (12 mL) をゆっくりと加えることにより、慎重にクエンチした。この混合物を、室温で、20 分間攪拌した。その粘稠なスラリーをジエチルエーテル (100 mL) で希釈し、MgSO₄ で乾燥し、ガラス製漏斗で濾過し、そして真空中で濃縮して、無色固形物 (6 . 30 g、78 %) として、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) 0 . 43 (t , 2 H , J = 6 . 8 Hz) , 0 . 96 - 1 . 07 (m , 2 H) , 3 . 05 (dd , 2 H , J = 11 . 4 , 8 . 7 Hz) , 3 . 13 (br . s , 2 H) , 3 . 83 (dd , 2 H , J = 11 . 4 , 4 . 7 Hz) 。 10

【 0362 】

(トランス - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - (第三級ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - シクロプロパンの調製 (McDougal , P . G . : Rico , J . G . : Oh , Y . ; Condon , B . D . J . Org . Chem . 1986 , 51 , 3388 - 3390))

トランス - 1 , 2 - シクロプロパンジメタノール (2 . 0 g、20 mmol) の THF (40 mL) 冷却 (0 °C) 溶液に、NaH (60 % オイル分散体、0 . 80 g、20 mmol) をゆっくりと加えた。0 °C で、10 分間にわたって、攪拌を継続した。第三級ブチルジメチルクロロシラン (3 . 0 g、20 mmol) を加えた。その濃厚な白色スラリーを室温まで温め、そして攪拌を 10 分間継続した。得られた混合物をジエチルエーテル (400 mL) に注ぎ、そして 10 % K₂CO₃ (100 mL) で洗浄し、次いで、ブライン (100 mL) で洗浄した。分離した有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (直径 5 cm、シリカゲル 100 g、5 : 1 のヘキサン / 酢酸エチルで溶出した) で精製して、透明オイル (2 . 8 g、65 %) として、モノ - 保護した所望生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃) 0 . 05 (s , 6 H) , 0 . 41 - 0 . 53 (m , 2 H) , 0 . 89 (s , 9 H) , 0 . 89 - 1 . 04 (m , 2 H) , 1 . 41 (t , 1 H , J = 5 . 8 Hz) , 3 . 41 - 3 . 50 (m , 3 H) , 3 . 60 (dd , 1 H , J = 11 . 2 , 5 . 8 Hz) 。 20 30

【 0363 】

(トランス - N - { [2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メチル } フタルイミドの調製)

トランス - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - (第三級ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - シクロプロパン (4 . 7 g、22 mmol) およびトリエチルアミン (9 . 2 mL、65 mmol) の CH₂Cl₂ (75 mL) 攪拌溶液に、塩化メタンスルホン (3 . 7 mL、48 mmol) を滴下した。その混合物を、還流状態で、16 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却した。その赤色溶液に脱イオン水 (50 mL) を加え、層分離した。その有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして赤色オイルまで濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (直径 5 cm、シリカゲル 140 g、5 % EtOAc / ヘキサンで溶出した) で精製して、黄色オイル (4 . 0 g、78 %) として、この塩化物を得た。 40

【 0364 】

上で得た塩化物 (4 . 0 g、17 mmol) およびカリウムフタルイミド (4 . 8 g、26 mmol) を、無水 DMF (115 mL) 中に、100 °C で、窒素下にて、3 時間攪拌した。その混合物を濃縮して、DMF を除去した。得られた残留物を CH₂Cl₂ (200 mL) で希釈し、ブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして真空中で濃縮した。その粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (直径 5 cm、シリカゲ 50

ル 160 g、10 : 1 のヘキサン / 酢酸エチルで溶出した) で精製して、淡黄色オイル (5.4 g、92%) として、このフタルイミドを得た。

【0365】

上で得たフタルイミド (5.3 g、15 mmol) を、THF (40 mL) および 1 N HCl (40 mL) の混合物中に、1.5 時間撹拌した。この THF を真空中で除去し、その溶液を CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) で抽出した。分離した有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (直径 5 cm、シリカゲル 120 g、1 : 1 のヘキサン / 酢酸エチルで溶出した) で精製して、白色固形物 (3.5 g、97%) として、純粋な表題化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃) 0.50 (ddd, 1H, J = 8.4, 5.1, 5.1 Hz), 0.66 (ddd, 1H, J = 8.4, 5.1, 5.1 Hz), 1.13 - 1.25 (m, 2H), 1.50 (br. s, 1H), 3.33 - 3.43 (m, 1H), 3.45 - 3.53 (m, 1H), 3.60 (dd, 2H, J = 6.9, 5.1 Hz), 7.69 - 7.74 (m, 2H), 7.82 - 7.86 (m, 2H)。

10

【0366】

(2 - [(トランス - 2 - フタルイミドメチル - シクロプロピルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノメチル] - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

トランス - N - { [2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メチル } フタルイミド (3.4 g、15 mmol) およびトリエチルアミン (8.4 mL、60 mmol) の CH₂Cl₂ (50 mL) 0 溶液に、塩化メタンスルホニル (2.9 mL、37 mmol) を滴下した。その混合物を、還流状態で、18 時間加熱し、室温まで冷却し、そして脱イオン水 (100 mL) に続いて飽和 NaHCO₃ (100 mL) で洗浄し、最後に、ブライン (100 mL) で洗浄した。分離した有機層を MgSO₄ で乾燥し、そして濃縮して、黄褐色固形物を得た。その粗固形物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (直径 5 cm、シリカゲル 100 g、9 : 1 のヘキサン / 酢酸エチルで溶出した) で精製して、灰白色固形物 (3.2 g、85%) として塩化物を得た。

20

【0367】

上で得た塩化物 (2.0 g、80 mmol) のアセトン (40 mL) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (12 g、80 mmol) を加えた。その混合物を、還流状態で、68 時間激しく撹拌し、次いで、室温まで冷却し、そして濃縮した。その残留物を脱イオン水 (100 mL) と CH₂Cl₂ (100 mL) との間で分配した。分離した有機層を MgSO₄ で乾燥し、そして橙色固形物 (3.2 g) まで濃縮した。この物質を、さらに精製することなく、使用した。

30

【0368】

上で得たヨウ化物 (2.7 g、8.0 mmol)、(1 - 第三級ブトキシカルボニル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (2.9 g、7.6 mmol) および DIPEA (2.1 mL、12 mmol) の CH₃CN (40 mL) 溶液を、60 °C で、窒素下にて、15.5 時間撹拌した。一旦、室温まで冷却すると、その混合物を濃縮し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (100 mL) を加え、その水層を CHCl₃ (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機部分を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、褐色泡状物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (直径 5 cm、シリカゲル 170 g、2% MeOH / CH₂Cl₂ で溶出した) で精製することについて、その生成物を含有する物質を第二カラムクロマトグラフィー (直径 5 cm、シリカゲル 150 g、5% NH₄OH / EtOAc で溶出した) で精製して、淡黄色泡状物 (2.7 g、59%) として、表題化合物の 2 種のジアステレオマーの 1 : 1 混合物を得た。¹H NMR (CDCl₃) 0.17 - 0.27 (m, 1H), 0.42 - 0.51 (m, 1H), 0.89 - 1.11 (m, 2H), 1.69 および 1.70 (2 s, 9H),

40

50

1.79 - 2.02 (m, 3H), 2.08 - 2.20 (m, 1H), 2.52 - 2.83 (m, 4H), 3.16 (dd, 0.5H, J = 14.2, 7.7 Hz), 3.34 (dd, 0.5H, J = 14.2, 7.7 Hz), 3.50 - 3.58 (m, 1H), 4.24 - 4.34 (m, 1H), 4.40 - 4.52 (m, 1H), 4.62 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 6.88 - 6.94 (m, 1H), 7.18 - 7.29 (m, 4H), 7.57 - 7.64 (m, 2H), 7.67 - 7.76 (m, 2H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.28 - 8.33 (m, 1H)。

【0369】

((トランス - 2 - アミノメチル - シクロプロピルメチル) - (1H - ベンズ - イミダゾール - 2 - イルメチル] - (S) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミンの調製)

2 - [(トランス - 2 - フタルイミドメチル - シクロプロピルメチル) - (S) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - アミノメチル] - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (3.5 g、5.9 mmol) およびヒドラジン水和物 (1.76 mL、35 mmol) の EtOH (27 mL) 溶液を、室温で、窒素下にて、2 時間攪拌した。この白色スラリーをジエチルエーテルで希釈し、濾過し、その濾液を濃縮した。その粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (直径 5 cm、シリカゲル 80 g、2% NH₄ OH / 2% MeOH / CH₂ Cl₂ で溶出した) で精製して、淡黄色発泡固形物 (1.8 g、83%) として、純粋な表題化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃) 0.15 - 0.31 (m, 2H), 0.58 - 0.74 (m, 2H), 1.59 - 1.76 (m, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 1H), 1.96 - 2.07 (m, 1H), 2.15 - 2.91 (m, 7H), 4.06 - 4.16 (m, 2H), 4.21 (2' d, 1H, J = 14.6 Hz), 7.10 - 7.22 (m, 3H), 7.41 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.54 - 7.62 (m, 2H), 8.57 (d, 1H, J = 4.5 Hz)。

【0370】

((トランス - 2 - アミノメチル - シクロプロピルメチル) - (1H - ベンズ - イミダゾール - 2 - イルメチル] - (S) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - アミン (塩酸塩) (化合物 44) の調製)

(トランス - 2 - アミノメチル - シクロプロピルメチル) - (1H - ベンズ - イミダゾール - 2 - イルメチル] - (S) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - アミン (1.7 g、4.8 mmol) の氷酢酸 (10 mL) 攪拌溶液を、氷酢酸 (10 mL) の HCl (g) 飽和溶液で処理した。得られた溶液を、激しく攪拌しながら、ジエチルエーテル (300 mL) に滴下した。一旦、この添加が完了すると、その白色沈殿物を沈降させ、その透明液体をデカントした。その固形物をエーテル (4 × 300 mL) で繰り返し洗浄し、そのたびにデカントした。次いで、この固形物を焼結ガラス漏斗に集め、ジエチルエーテル (3 × 50 mL) でリンスし、そして真空オーブンにて、40 で、60 時間乾燥して、白色固形物 (2.1 g、88%、ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) として、化合物 44 を得た。¹H NMR (D₂O) 0.11 - 0.18 (m, 0.5H), 0.30 - 0.41 (m, 1H), 0.44 - 0.50 (m, 0.5H), 0.69 - 0.87 (m, 2H), 1.71 - 1.86 (m, 1H), 1.91 - 2.52 (m, 5H), 2.70 (dddd, 1H, J = 27.0, 13.2, 6.0 Hz), 2.90 - 2.99 (m, 3H), 4.33 - 4.61 (m, 3H), 7.51 - 7.55 (m, 2H), 7.72 - 7.83 (m, 3H), 8.26 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 8.59 (t, 1H, J = 7.6 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 10.12, 11.19, 13.71, 15.45, 16.88, 17.04, 20.42, 20.56, 20.63, 27.62, 43.20, 43.31, 48.93, 49.64, 55.43, 55.73, 61.58, 61.89, 114.38, 125.71, 126.38, 126.43, 131.75, 13

2.04, 139.54, 140.30, 147.54, 147.64, 151.27, 152.28. ES-MS m/z 362 ($M+H$). 分析計算値 $C_{22}H_{27}N_5 \cdot 2.9HCl \cdot 1.7H_2O$: C, 53.08; H, 6.74; N, 14.07; Cl, 20.65. 実測値: C, 52.91; H, 6.90; N, 14.20; Cl, 20.90.

【0371】

化合物44の鏡像異性純度は、以下の条件を使用するキラルHPLCにより、100%であることが判明した：機器：Hewlett Packard 1100 HPLC (VWD1)；カラム：ChiralCel OD、0.46 cm x 25 cm；移動相：A = 0.1% DEAを含む90：10のヘキサン／試薬アルコール、B = ヘキサン；アイソクラティック：50% A、50% B；全実行時間：30分間；流速：1.0 mL / 分；温度：40；検出器：270 nmのUV；注入容量：20 μ L。

10

【0372】

S鏡像異性体の保持時間 = 13.0分間。

【0373】

R鏡像異性体の保持時間 = 16.7分間。

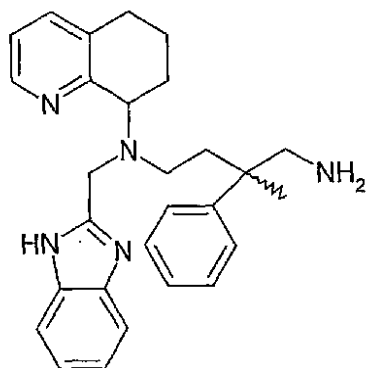
【0374】

(実施例45)

【0375】

【化79】

20

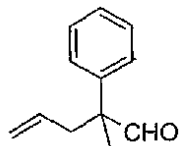


30

(化合物45：N'-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-3-メチル-3-フェニル-N'-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブタン-1,4-ジアミンの調製)

【0376】

【化80】



40

(2-メチル-2-フェニル-ペント-4-エナルの調製(これは、Ciganek、E.: Read. J. M.: Calabrese、J. C. J. Org. Chem. 1995. 60. 5795-5802で記述のように調製した))

2-フェニルプロピオンアルデヒド(9.90 mL、74.5 mmol)、アリルアルコール(20.4 mL、300 mmol)およびp-トルエンスルホン酸(0.8560 g、4.5 mmol)のベンゼン(37 mL)溶液を、19時間にわたって加熱還流し、そしてディーンスタークトラップを使用して、形成された水を集めた。その混合物を室温まで冷却し、そしてNaHCO₃飽和水溶液(5 mL)およびH₂O(5 mL)を加えた。相分離し、その有機層をNaHCO₃飽和水溶液(5 mL)およびH₂O(5 mL)で2回洗浄した。この有機層を乾燥し(MgSO₄)、そして減圧下にて濃縮した。得ら

50

れた黄色残留物の p - キシレン (1 5 0 m L) 溶液を、2 4 時間にわたって、加熱還流した。この溶液を室温まで冷却し、そして減圧下にて濃縮した。得られたアルデヒド (1 3 . 0 g) を、さらに精製することなく、次の反応で使用した。

【 0 3 7 7 】

(酢酸 2 - メチル - 2 - フェニル - ペント - 4 - エニルエステルの調製)

2 - メチル - 2 - フェニル - ペント - 4 - エナル (1 . 2 3 g 、 7 . 0 2 m m o l) のエタノール (2 0 m L) の溶液に、ホウ水素化ナトリウム (0 . 8 0 g 、 2 1 . 1 5 m m o l) を加え、得られた懸濁液を、室温で、3 日間攪拌した。その混合物を減圧下にて濃縮し、飽和 NaHCO_3 (1 0 m L) で希釈し、そしてクロロホルム (5 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮し、そして真空中で乾燥して、黄色オイル (1 . 0 4 g) を得、これを、次の工程で、さらに精製することなく使用した。

10

【 0 3 7 8 】

上で得た粗アルコール (3 6 0 m g 、 2 . 0 3 m m o l) 、 4 - ジメチルアミノピリジン (2 4 . 4 m g 、 0 . 2 0 m m o l) およびトリエチルアミン (3 4 0 μL 、 2 . 4 4 m m o l) の CH_2Cl_2 (1 0 m L) 溶液に、無水酢酸 (2 3 0 μL) を加え、得られた混合物を、室温で、一晚攪拌した。次いで、この混合物を飽和 NaHCO_3 (3 0 m L) でクエンチし、そして相分離した。その水層を CH_2Cl_2 (2 × 2 0 m L) で洗浄した。次いで、合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 (2 × 3 0 m L) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、濾過し、濃縮し、そして真空中で乾燥して、黄色オイルを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 1 : 9) で精製すると、表題化合物 (4 0 0 m g 、 2 段階にわたって 7 0 %) が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1 . 3 6 (s , 3 H) , 2 . 0 1 (s , 3 H) , 2 . 4 5 (q d , 2 H , J = 2 9 . 1 , 1 6 . 2 , 7 . 1 \text{ Hz}) , 4 . 1 9 (q , 2 H , J = 1 1 . 1 , 7 . 8 \text{ Hz}) , 4 . 9 7 - 5 . 0 5 (m , 2 H) , 5 . 4 8 - 5 . 5 4 (m , 1 H) , 7 . 2 1 - 7 . 4 4 (m , 5 H) 。

20

【 0 3 7 9 】

(酢酸 2 - メチル - 5 - オキソ - 2 - フェニル - ペンチルエステルの調製)

上で得た酢酸エステル (4 0 0 m g 、 1 . 8 2 m m o l) および 4 - メチルモルホリン N - オキシド (4 2 7 m g 、 3 . 6 5 m m o l) の CH_2Cl_2 (1 0 m L) 溶液に、四酸化オスミウム (t - ブタノール中で 2 . 5 %) (6 8 0 μL 、 0 . 0 6 m m o l) を加え、その混合物を、室温で、一晚攪拌した。次いで、この混合物を酢酸エチルで希釈し、そしてセライト層で濾過した。その濾液を減圧下にて濃縮し、そして真空中で乾燥して、橙色オイルを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 4 : 1 : 9 5) に続いてシリカゲルラジアルクロマトグラフィー (2 m m プレート、 $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 0 : 1 0 0 に次いで 2 : 9 8) で部分精製すると、黄色オイルとして、このジオール (1 9 8 m g) が得られ、これを、次の工程にて、さらに精製することなく使用した。

30

【 0 3 8 0 】

上で得た粗ジオール (1 9 8 m g 、 0 . 8 2 m m o l) の THF (5 m L) および H_2O (1 m L) 溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (3 5 1 m g 、 1 . 6 4 m m o l) を加え、その混合物を、室温で、2 時間攪拌した。この混合物を CH_2Cl_2 (1 5 m L) で希釈し、そして飽和 NaCl (1 5 m L) で洗浄した。水層を CH_2Cl_2 (1 5 m L) で洗浄した。次いで、合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4) 、濾過し、濃縮し、そして真空中で乾燥して、淡黄色オイル (1 4 6 m g 、 2 段階で 3 6 %) として、この生成物をきれいに得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1 . 5 3 (s , 3 H) , 2 . 0 3 (s , 3 H) , 2 . 8 1 (A B q d , 2 H , J = 4 9 . 2 , 1 5 . 9 , 2 . 7 \text{ Hz}) , 3 . 7 5 (t , 1 H , J = 6 . 3 \text{ Hz}) , 4 . 2 3 (A B q , 2 H , J = 2 0 . 4 , 1 1 . 1 \text{ Hz}) , 7 . 2 4 - 7 . 3 4 (m , 4 H) , 7 . 3 8 (d , 1 H , J = 3 . 0 \text{ Hz}) , 9 . 5 4 (t , 1 H , J = 3 . 0 \text{ Hz}) 。

40

50

【0381】

(4-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ-2-メチル-2-フェニル-ブタン-1-オール]の調製)

2-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イルアミノ)-メチル]-ベンゾイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステル(299mg、0.66mmol)および上記アルデヒド(146mg、0.66mmol)のCH₂Cl₂(4mL)溶液に、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(251mg、1.18mmol)を加え、その混合物を、室温で、3日間攪拌した。この混合物をCH₂Cl₂(10mL)で希釈し、そしてNaOH(1N、2×10mL)およびブライン(2×10mL)で抽出した。その有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、そして真空中で乾燥して、暗黄色オイルを得た。シリカゲルラジアルクロマトグラフィー(2mmプレート、CH₃OH/NH₄OH/CH₂Cl₂、0:1:99に次いで3:1:96)および(2mmプレート、NH₄OH/CH₂Cl₂、0:100に次いで1:99)を2回試みて部分精製すると、黄色オイル(198mg)として、この化合物が得られ、これを、さらに精製することなく使用した。

10

【0382】

上で得た粗アミン(198mg、0.34mmol)のメタノール(3.5mL)溶液に、炭酸カリウム(84mg、0.61mmol)を加え、その混合物を、室温で、1時間攪拌した。次いで、減圧下にて溶媒を除去し、そしてCH₂Cl₂に溶解した。この混合物を濾過して無機塩を除去し、その濾液を濃縮し、そして真空中で乾燥して、黄色オイルを得た。シリカゲルラジアルクロマトグラフィー(1mmプレート、CH₃OH/NH₄OH/CH₂Cl₂、1:1:98に次いで3:1:96)で精製すると、淡黄色泡状物(85mg、2段階で24%)として、この生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.20 および 1.26 (s, 全体 3H), 1.65 - 1.68 (m, 2H), 1.93 - 2.01 (m, 3H), 2.13 - 2.16 (m, 1H), 2.53 - 2.74 (m, 3H), 3.53 - 3.76 (m, 2H), 3.91 - 4.01 (m, 3H), 7.00 - 7.09 (m, 3H), 7.17 - 7.19 (m, 3H), 7.26 - 7.29 (m, 2H), 7.41 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.64 - 7.67 (br m, 1H), 8.43 および 8.47 (d, 全体 1H, J = 3.5 Hz)。

20

30

【0383】

上記アルコール(80mg、0.15mmol)のCH₂Cl₂(1.5mL)溶液に、Desse-Martin試薬(75mg、0.18mmol)を加え、その混合物を、室温で、20分間攪拌した。この混合物に、飽和NaHCO₃(1mL)およびナトリウムジチオナイト水溶液(20%、1mL)を加え、そして層が透明になるまで攪拌した。この混合物をCH₂Cl₂(5mL)で希釈し、そして相分離した。その水層をCH₂Cl₂(3×10mL)で洗浄した。次いで、合わせた有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、そして真空中で乾燥して、黄色泡状物(91mg)を得、これを、さらに精製することなく、使用した。

40

【0384】

(N'-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-3-メチル-3-フェニル-N'-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブタン-1,4-ジアミンの調製)

上で得た粗アルデヒド(90mg、0.17mmol)のメタノール(1.5mL)溶液に、ヒドロキシアミン塩酸塩(23mg、0.33mmol)を加え、その混合物を、室温で、40分間攪拌した。この混合物を減圧下にて濃縮し、その残留物をCH₂Cl₂(5mL)に溶解した。この混合物を飽和NaHCO₃でpH9まで塩基性にし、そして相分離した。その水層をCH₂Cl₂(2×10mL)で抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、そして真空中で乾燥して、淡黄色

50

泡状物 (7 2 m g) を得、これを、さらに精製することなく使用した。

【 0 3 8 5 】

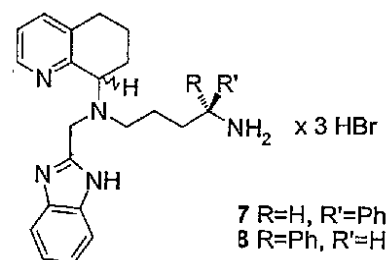
上で得た粗オキシム (2 8 5 m g 、 0 . 6 3 m m o l) のメタノール (2 0 m L) 溶液に、ラネーニッケルの水スラリー (約 3 0 m g) を加えた。その混合物をアンモニアガスでパージし、次いで、 3 5 p s i で、一晚水素化した。次いで、この混合物をセライトの層で濾過し、その濾液を濃縮し、そして真空中で乾燥して、黄色オイルを得た。ラジアルシリカゲルクロマトグラフィー (2 m m プレート、 $\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、0 : 1 : 9 9 に次いで 1 : 1 : 9 8)、(2 m m プレート、 $\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、1 : 1 : 9 8 に次いで 3 : 1 : 9 6)、(1 m m プレート、 $\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、1 : 1 : 9 8 に次いで 2 : 1 : 9 7) を 3 回試みて精製すると、黄色泡状物 (1 6 m g 、 3 段階で 4 %) として、化合物 4 5 の小スポットが得られた。¹ H NMR (CDCl_3) 1 . 2 1 および 1 . 2 5 (s , 全体 3 H) , 1 . 6 2 - 2 . 0 5 (m , 6 H) , 2 . 2 5 - 2 . 8 0 (m , 7 H) , 3 . 4 8 (q , 1 H , J = 6 . 9 \text{ Hz}) , 3 . 8 9 - 4 . 1 5 (m , 3 H) , 7 . 0 0 - 7 . 2 6 (m , 8 H) , 7 . 3 6 - 7 . 3 8 (m , 1 H) , 7 . 5 8 (b r s , 2 H) , 8 . 5 8 (b r m , 1 H) . ¹³ C NMR (CDCl_3) 2 1 . 7 0 , 2 3 . 0 7 , 2 3 . 7 1 , 2 9 . 3 6 , 3 0 . 0 9 , 3 8 . 1 9 , 3 8 . 5 7 , 4 6 . 7 6 , 4 9 . 8 7 , 4 9 . 9 6 , 6 2 . 0 2 , 6 2 . 2 0 , 1 2 2 . 1 0 , 1 2 2 . 4 4 , 1 2 6 . 3 4 , 1 2 6 . 4 9 , 1 2 6 . 5 6 , 1 2 8 . 6 8 , 1 2 8 . 9 7 , 1 3 4 . 8 7 , 1 3 7 . 6 3 , 1 4 7 . 1 1 , 1 4 7 . 2 0 . E S - M S m / z 4 4 0 [M + H] ⁺ . 分析計算値 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5 \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.6\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C , 7 3 . 3 5 ; H , 7 . 9 3 ; N , 1 3 . 9 8 . 実測値 : C , 7 2 . 9 7 ; H , 7 . 8 7 ; N , 1 3 . 7 8 .

【 0 3 8 6 】

(実施例 4 6)

【 0 3 8 7 】

【 化 8 1 】



(化合物 4 6 (R) 、化合物 4 6 (S) : (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - フェニル - 1 - アミノブト - 4 - イル) - アミン (臭化水素酸塩) の調製)

注記 : 化合物 4 6 (R) の合成は、(R) - (N - t - ブトキシカルボニル) - 2 - フェニルグリシノールから進めて、以下で列挙する。化合物 4 6 (S) の合成は、その (S) - 異性体から同様に進行する。

【 0 3 8 8 】

DMSO (2 . 1 3 m L 、 3 0 m m o l) のジクロロメタン (1 0 0 m L) 溶液を、室温下にて、 - 6 0 まで冷却した。この攪拌溶液に、5 分間にわたって、塩化オキサリル (2 . 0 M ジクロロメタン溶液 1 5 m L 、 3 0 m m o l) を加えた。その混合物を、 - 6 0 で、1 0 分間攪拌し、次いで、1 0 分間にわたって、(R) - (N - t - ブトキシカルボニル) - 2 - フェニルグリシノール (5 . 3 g 、 2 0 m m o l) のジクロロメタン (4 0 m L) 溶液を加えた。この混合物を、 - 6 0 で、2 0 分間攪拌し、次いで、トリエチルアミン (8 . 3 5 m L 、 6 0 m m o l) を加えた。この混合物を、6 0 分間かけて徐々に室温まで温めつつ攪拌した。次いで、塩化アンモニウムの飽和水溶液 (7 5 m L) を

加えた。その水層および有機層分離し、この水層をジクロロメタンで2回洗浄した。次いで、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、不安定な黄色オイルとして、(R)-(N-t-ブトキシカルボニル)-2-フェニルグリシナルを得、これを、次の反応にて、さらに精製することなく直ちに使用した(100%転化率と仮定して)。¹H NMR(CDCl₃) 1.43(s, 9H), 5.31(m, 1H), 5.75(br s, 1H(NH)), 7.30-7.41(m, 5H), 9.55(s, 1H)。

【0389】

上記アルデヒドをベンゼン(150 mL)および(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル(6.96 g、20 mmol)を加えた。次いで、その混合物を、室温で、一晩 10 攪拌した。次いで、その懸濁液を真空中で濃縮し、そしてシリカゲルカラム(1:1のヘキサン:酢酸エチル)に直接装填した。無色オイルとして、3.17 g(52%)の収量で、その生成物である(E)-4-[(t-ブトキシカルボニル)-アミノ]-4-フェニルブト-2-エン酸メチルを集めた。s, 9H), 3.71(s, 3H), 4.95(m, 1H), 5.56(br s, 1H(NH)), 5.96(dd, 1H, J = 15.2, 2.9 Hz), 7.05(dd, 1H, J = 15.2, 4.1 Hz), 7.27-7.49(m, 5H)。

【0390】

4-[(t-ブトキシカルボニル)-アミノ]-4-フェニルブト-2-エン酸メチル(3.17 g)のメタノール(100 mL)溶液に、炭素担持パラジウム(250 mg(10重量%のPd))を加えた。次いで、その混合物を50 psigの水素ガス下に置き、そしてParr水素化器で、2時間振盪した。次いで、この混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮し、そしてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(3:1のヘキサン:酢酸エチル)で精製して、2.61 g(82%)の収量で、淡黄色オイルとして、4-[(t-ブトキシカルボニル)-アミノ]-4-フェニルブタン酸メチルを得た。¹H NMR(CDCl₃) 1.45(s, 9H), 2.07(m, 2H), 2.36(m, 2H), 3.69(s, 3H), 4.59(m, 1H), 5.15(br s, 1H(NO)), 7.21-7.34(m, 5H)。

【0391】

4-[(t-ブトキシカルボニル)-アミノ]-4-フェニルブタン酸メチル(293 mg、1.0 mmol)のジクロロメタン(25 mL)0 溶液に、Dibal-H(1.0 Mジクロロメタン溶液3 mL、3.0 mmol)を加えた。次いで、その混合物を、0 で、2時間攪拌した後、飽和酒石酸ナトリウムカリウム溶液(10 mL)でクエンチした。次いで、この二相混合物を、その水層および有機層が透明になるまで、約45分間にわたって、急速に攪拌した。次いで、この水層および有機層分離し、その水層をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、淡黄色残留物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(1:1のヘキサン:酢酸エチル)で精製して、138 mg(52%)の収量で、無色オイルとして、4-[(t-ブトキシカルボニル)-アミノ]-4-フェニルブタノールを得た。¹H NMR(CDCl₃) 1.43(s, 9H), 1.45(m, 2H), 1.56(m, 2H), 2.71(br s, 1H(OH)), 3.54(t, 2H, J = 6.9 Hz), 4.56(m, 1H), 5.22(br s, 1H(NH)), 7.16-7.26(m, 5H)。

【0392】

4-[(t-ブトキシカルボニル)-アミノ]-4-フェニルブタノール(133 mg、0.5 mmol)のジクロロメタン(8 mL)0 溶液に、トリエチルアミン(0.140 mL、1.0 mmol)に続いて塩化メタンスルホニル(0.057 mL、0.75 mmol)を加えた。次いで、この溶液を、0 で、15分間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液(2 mL)でクエンチした。次いで、その水層および有機層分離し、この水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過 50

し、そして真空中で濃縮して、黄色オイルとして、4 - [(t - ブトキシカルボニル) - アミノ] - 4 - フェニルブタノールメシレートを得、これを、さらに精製することなく、次の工程で直ちに使用した。¹ H NMR (C D C l ₃) 1 . 4 3 (s , 9 H) , 1 . 6 7 - 2 . 0 0 (m , 4 H) , 2 . 9 5 (s , 3 H) , 4 . 1 8 (t , 2 H , J = 7 . 1 H z) , 4 . 2 0 (m , 1 H) , 4 . 9 2 (b r s , 1 H (N H)) , 7 . 2 1 - 7 . 3 3 (m , 5 H) 。

【 0 3 9 3 】

上記メシレート (0 . 5 m m o l 、先の工程からの 1 0 0 % 転化率と仮定して) のジメチルホルムアミド (5 m L) 溶液に、アジ化ナトリウム (1 3 0 m g 、 2 m m o l) を加えた。次いで、その混合物を、2 時間 にわたって、窒素下にて、7 0 °C まで加熱した。冷却後、その反応系を酢酸エチル 4 0 m L で希釈し、そして蒸留水で繰り返し抽出した。次いで、その有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル) で精製して、1 0 0 m g (アルコールから 6 9 %) で、4 - [(t - ブトキシカルボニル) - アミノ] - 4 - フェニルブチルアジドを得た。¹ H NMR (C D C l ₃) 1 . 3 8 (s , 9 H) , 1 . 4 7 - 1 . 6 1 (m , 2 H) , 1 . 7 8 (m , 2 H) , 3 . 2 5 (t , 2 H , J = 6 . 8 H z) , 4 . 5 8 (m , 1 H) , 4 . 9 7 (m , 1 H (N H)) , 7 . 2 0 - 7 . 3 3 (m , 5 H) 。

【 0 3 9 4 】

上記アジド (1 0 0 m g 、 0 . 3 4 m m o l) のメタノール (2 0 m L) 溶液に、リンドラ触媒 (C a C O ₃ 担持 5 % P d 、鉛 (1 5 m g) で阻害) を加えた。次いで、その混合物を、1 気圧の H ₂ 下に置き、そして一晩攪拌した。次いで、この混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮し、そしてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (1 5 % メタノール、ジクロロメタン中 1 % N H ₄ O H) で精製して、6 5 m g (7 2 %) の収量で、4 - アミノ - 1 - フェニル - 1 - (t - ブトキシカルボニル) - アミンを得た。¹ H NMR (C D C l ₃) 1 . 4 0 (s , 9 H) , 1 . 7 7 (m , 2 H) , 2 . 2 9 (m , 2 H) , 2 . 7 0 (t , 2 H , J = 7 . 8 H z) , 4 . 5 8 (m , 1 H) , 5 . 1 1 (m , 1 H (N H)) , 7 . 2 0 - 7 . 3 3 (m , 5 H) 。

【 0 3 9 5 】

5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オン (4 0 m g 、 0 . 2 7 1 m m o l) および 4 - アミノ - 1 - フェニル - 1 - (t - ブトキシカルボニル) - アミン (6 5 m g 、 0 . 2 4 6 m m o l) のジクロロメタン (8 m L) 溶液に、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (1 1 5 m g 、 0 . 5 4 2 m m o l) を加えた。次いで、その反応系を、室温で、一晩攪拌した。飽和炭酸ナトリウム溶液 (5 m L) を加え、次いで、水層および有機層を分離した。この水層をジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、6 5 m g (6 1 %) の収量で、4 - [(5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - 1 - フェニル - 1 - (t - ブトキシカルボニル) - アミンを得た。¹ H NMR (C D C l ₃) 1 . 4 0 (s , 9 H) , 1 . 6 1 - 1 . 8 5 (m , 6 H) , 1 . 9 4 (m , 1 H) , 2 . 0 4 (m , 1 H) , 2 . 7 4 (m , 4 H) , 3 . 7 8 (m , 1 H) , 4 . 9 1 (m , 1 H) , 5 . 3 5 (m , 1 H (N H)) , 7 . 0 7 (d d , 1 H , J = 8 . 1 , 4 . 9 H z) , 7 . 2 4 - 7 . 2 8 (m , 5 H) , 7 . 3 6 (d , 1 H , J = 8 . 1 H z) , 8 . 3 6 (d , 1 H , J = 4 . 9 H z) . - 固定 1 H 。

【 0 3 9 6 】

(N - t - ブトキシカルボニル) - 2 - クロロメチルベンズイミダゾール (5 3 m g 、 0 . 2 0 m m o l) 、 4 - [(5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - 1 - フェニル - 1 - (t - ブトキシカルボニル) - アミン (6 5 m g 、 0 . 1 6 5 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 4 3 m L 、 0 . 2 5 m m o l) のアセトニトリル (5 m L) 溶液を、7 0 °C で、1 6 時間攪拌した。冷却後、その混合

10

20

30

40

50

物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 mL) で洗浄した。次いで、その水層および有機層分離し、この水層をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、73 mg (71%) の収量で、蒼白色泡状物として、N - [(t - ブトキシカルボニル) - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - フェニル - アミノプロ - 4 - イル) - (t - ブトキシカルボニル) - アミンを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.40 (s, 9H), 1.63 (s, 9H), 1.71 - 2.11 (m, 8H), 2.58 - 2.79 (m, 4H), 4.16 (dd, 1H, J = 10.9, 8.1 Hz), 4.43 (m, 3H), 5.05 (m, 1H (NH)), 6.96 (m, 1H), 7.15 - 7.31 (m, 8H), 7.75 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.30 (m, 1H)。

10

【0397】

一般的手順Dを使用：上で得た泡状物 (72 mg、0.117 mmol) をその臭化水素酸塩に変換することについて、その中間体固形物をメタノール/エーテルから再沈すると、ベージュ色固形物として、化合物46 (R) (58 mg、70%) が得られた。¹H NMR (D₂O) 0.83 (m, 1H), 1.84 (m, 5H), 2.06 - 2.20 (m, 2H), 2.30 - 2.55 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 4.45 (m, 1H), 4.48 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.07 - 7.18 (m, 5H), 7.62 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H, J = 13.2, 5.7 Hz), 8.28 および 8.31 (d, 1H 全体, J = 5.7 Hz (ジアステレオマーの各対)), 8.54 (d, 1H, J = 5.4 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 20.59, 25.10, 25.23, 27.59, 30.46, 30.56, 49.59, 55.04, 55.50, 61.15, 61.98, 114.29, 125.92, 126.94, 127.28, 127.39, 129.47, 129.61, 129.84, 129.92, 130.82, 139.07, 139.23, 140.41, 148.13, 151.72. ES - MS m/z 426 (M + H). 分析計算値 C₂₇H₃₁N₅ · 3.0 HBr · 2.6 H₂O: C, 45.35; H, 5.52; N, 9.79; Br, 33.52. 実測値: C, 45.72; H, 5.34; N, 9.43; Br, 33.34。

20

30

【0398】

化合物46 (S) は、73 mg (0.117 mmol) のN - [(t - ブトキシカルボニル) - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - フェニル - 1 - アミノプロ - 4 - イル) - (t - ブトキシカルボニル) - アミンから、上記と同じ手順を使用して調製し、白色固形物として、49 mg (58%) のその臭化水素酸塩を得た。¹H、¹³C およびMS データは、化合物46 (R) のものと同じであった。

【0399】

化合物46 (R)。C₂₇H₃₁N₅ · 3.0 HBr · 2.7 H₂O についての元素分析計算値: C, 45.23; H, 5.54; N, 9.77; Br, 33.43. 実測値: C, 45.52; H, 5.49; N, 9.39; Br, 33.45。

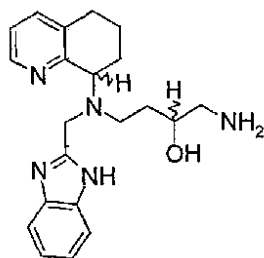
40

【0400】

(実施例47)

【0401】

【化 8 2】



(化合物 47 : (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8
- テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - アミノブタン - 3 - オール - 4 - イル)
- アミンの調製)

3 - ブテン - 1 - オール (10 g、138 mmol) のジクロロメタン (150 mL) 溶液に、無水酢酸 (13 mL、138 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (244 mg、2 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、8 時間攪拌した。次いで、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) 中に注いだ。その水層および有機層を分離した後、この水層を 100 mL ずつのジクロロメタンで 2 回抽出した。次いで、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、12.9 g (82%) の収量で、無色オイルとして、3 - ブテン - 1 - イルアセテートを得た。¹H NMR (CDCl₃) 2.04 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 4.11 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 5.04 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 5.08 (d, 1H, J = 15.3 Hz), 5.77 (m, 1H)。

【0402】

3 - ブテン - 1 - イルアセテート (5.7 g、50 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液に、m - クロロペルオキシ安息香酸 (12.9 g、75 mmol) を加えた。次いで、その反応系を、室温で、3 時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、そして真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (4 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル) で精製して、3.8 g (58%) の収量で、無色オイルとして、3, 4 - エポキシブタン - 1 - イルアセテートを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.78 - 1.88 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 4.18 (t, 1H, J = 6.6 Hz)。

【0403】

3, 4 - エポキシブタン - 1 - イルアセテート (3.9 g、29 mmol) の DMF (50 mL) 溶液に、カリウムフタルイミド (6.47 g、35 mmol) を加えた。次いで、その攪拌混合物を、16 時間にわたって、90 °C まで加熱した。冷却後、この混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、そして水で繰り返し抽出した。次いで、その有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル) で精製して、1.65 g (20%) の収量で、淡黄色オイルとして、N - (3 - ヒドロキシブタン - 4 - イル - 1 - アセテート) - フタルイミドを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.69 - 1.88 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.90 (m, 1H (OH)), 3.79 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 4.03 (m, 1H), 4.21 - 4.31 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.83 (m, 2H)。MS m/z 300 (M + Na)。

【0404】

N - (3 - ヒドロキシブタン - 4 - イル - 1 - アセテート) - フタルイミド (554 mg、2.0 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 溶液に、イミダゾール (150 mg、2.2 mmol) および t - ブチルジメチルシリルクロライド (310 mg、2.05 mmol) を加えた。次いで、その混合物を、室温で、一晩攪拌した。次いで、この反応

系にジクロロメタン (50 mL) を加え、この混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で抽出した。次いで、その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、黄色油性残留物が残り、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (3 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル) で精製して、570 mg (73 %) の収量で、N - (3 - t - ブチルジメチルシロキシブタン - 4 - イル - 1 - アセテート) - フタルイミドを得た。¹H NMR (CDCl₃) - 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.78 (m, 2H), 3.68 (dd, 1H, J = 8.1, 6.5 Hz), 3.73 (dd, 1H; J = 8.1, 6.2 Hz), 4.15 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.85 (m, 2H)。

【0405】

N - (3 - t - ブチルジメチルシロキシブタン - 4 - イル - 1 - アセテート) - フタルイミド (670 mg、1.71 mmol) の THF (20 mL) - 78 攪拌溶液に、DIBAL - H (1.0 M ヘキサン溶液 5.1 mL、5.1 mmol) を加えた。その反応系を、-78 で、45 分間攪拌し、次いで、塩化アンモニウム (5 mL) の飽和溶液を加えた。その混合物を室温まで温め、次いで、酢酸エチル (20 mL) および 1 N HCl (2 mL) を加えた。次いで、この混合物を、層の透明化を促進するために、分液漏斗で振盪し、次いで、その有機層を酢酸エチルで 2 回抽出し、次いで、合わせた有機画分を分離し、その水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。次いで、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル) で精製して、465 mg (78 %) の収量で、無色オイルとして、N - (3 - t - ブチルジメチルシロキシブタン - 1 - オール - 4 - イル) - フタルイミドを得た。¹H NMR (CDCl₃) - 0.02 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.71 - 1.82 (m, 2H), 2.11 (m, 1H (OH)), 3.76 (m, 4H), 4.28 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.85 (m, 2H)。

【0406】

N - (3 - t - ブチルジメチルシロキシブタン - 1 - オール - 4 - イル) - フタルイミド (160 mg、0.4 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、Dess - Martin ペルヨージナン (212 mg、0.5 mmol) を加えた。次いで、その混合物を、室温で、30 分間攪拌した。さらに 20 mL のジクロロメタンと共に、チオ硫酸ナトリウム (10 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL) の 5 % 溶液を加えた。次いで、その混合物を 20 分間急速に攪拌し、水層および有機層を分離した。この水層をジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、黄色オイルとして、N - (3 - t - ブチルジメチルシロキシブタン - 1 - アル - 4 - イル) - フタルイミドを得、これを、さらに精製することなく、次の反応で直ちに使用した。¹H NMR (CDCl₃) - 0.02 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 2.61 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 9.81 (m, 1H)。

【0407】

N - (3 - t - ブチルジメチルシロキシブタン - 1 - アル - 4 - イル) - フタルイミド (0.4 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - [(N - t - ブトキシカルボニル) - ベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル] - アミン (151 mg、0.4 mmol) を加えた。その混合物を、室温で、30 分間攪拌し、次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (170 mg、0.8 mmol) を加え、その反応系を 16 時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) を加え、水層および有機層を分離した。次いで、この水層をジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。次いで、その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 3 % メタノール) で精製して、224 mg (79 %) の収量で、淡黄色泡

10

20

30

40

50

状物として、[(N - t - ブトキシカルボニル) - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル] - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - (N - フタルイミジル) - ブタン - 3 - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 4 - イル) - アミンを得た。¹ H NMR (C D C l ₃) - 0 . 2 5 (s , 3 H) , - 0 . 2 3 (s , 3 H) , 0 . 6 9 (s , 9 H) , 1 . 4 4 - 1 . 6 3 (m , 4 H) , 1 . 6 8 (s , 9 H) , 2 . 0 0 (m , 2 H) , 2 . 1 6 (m , 1 H) , 2 . 6 5 - 2 . 7 4 (m , 3 H) , 3 . 4 8 - 3 . 6 2 (m , 2 H) , 3 . 9 4 (m , 1 H) , 4 . 2 3 (m , 1 H) , 4 . 4 4 (d , 1 H , J = 1 5 . 3 H z) , 4 . 7 2 (m , 1 H , J = 1 5 . 3 H z) , 6 . 9 5 (m , 1 H) , 7 . 2 0 (m , 3 H) , 7 . 6 7 (m , 3 H) , 7 . 7 7 (m , 3 H) , 8 . 4 4 (m , 1 H) 。

10

【 0 4 0 8 】

[(N - t - ブトキシカルボニル) - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル] - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - (N - フタルイミジル) - ブタン - 3 - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 4 - イル) - アミン (1 7 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) の T H F (8 m L) 溶液に、1 N H C l (2 m L) を加えた。次いで、その混合物を、2 時間 にわたって、5 0 まで加熱した。冷却後、ジクロロメタン (5 0 m L) を加え、この混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2 0 m L) と共に、振盪した。その水層および有機層を分離した後、この水層をジクロロメタンで2 回抽出した。次いで、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、泡状残留物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の5 % メタノール) で精製して、7 3 m g (4 9 %) の収量で、白色泡状物として、(1 - H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - (N - フタルイミジル) - ブタン - 3 - オール - 4 - イル) - アミンを得た。¹ H NMR (C D C l ₃) 1 . 5 0 - 1 . 5 9 (m , 2 H) , 1 . 7 0 - 2 . 0 7 (m , 5 H) , 2 . 2 1 (m , 1 H) , 2 . 7 5 - 3 . 0 0 (m , 4 H) , 3 . 7 8 - 3 . 9 4 (m , 2 H) , 4 . 0 0 - 4 . 2 2 (m , 2 H) , 7 . 0 4 (m , 1 H) , 7 . 1 6 (m , 2 H) , 7 . 2 4 (d , 1 H , J = 5 . 8 H z) , 7 . 6 8 (b r s , 1 H (N H)) , 7 . 7 1 (m , 3 H) , 7 . 8 1 (m , 3 H) , 8 . 2 1 および 8 . 4 2 (d , 全部の 1 H , それぞれ J = 4 . 9 , 5 . 1 H z) 。

20

30

(1 - H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - (N - フタルイミジル) - ブタン - 3 - オール - 4 - イル) - アミン (7 3 m g 、 0 . 1 4 7 m m o l) の変性エタノール (5 m L) 溶液に、ヒドラジン水和物 (0 . 0 7 m L 、 1 . 5 m m o l) を加えた。次いで、その混合物を、6 0 分間にわたって、加熱還流した。冷却後、その反応系を真空中で濃縮し、ジクロロメタン (2 0 m L) に入れて、そして炭酸ナトリウム水溶液 (5 m L) で洗浄した。次いで、その水層をジクロロメタンで2 回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、泡状残留物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (1 0 % メタノール、ジクロロメタン中の 0 . 5 % 水酸化アンモニウム) で精製して、2 2 m g (4 1 %) の収量で、白色泡状物として、(1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - アミノブタン - 3 - オール - 4 - イル) - アミン (化合物 4 7 - ジアステレオマー混合物) を得た。¹ H NMR (C D C l ₃) 1 . 3 5 (m , 1 H) , 1 . 7 0 - 1 . 8 2 (m , 2 H) , 2 . 0 6 (m , 1 H) , 2 . 2 6 (m , 1 H) , 2 . 5 4 - 2 . 9 9 (m , 5 H) , 3 . 5 7 および 3 . 8 4 (m , 全部の 1 H) , 3 . 9 4 (d , 1 H , J = 1 5 . 3 H z) , 4 . 0 1 (m , 1 H) , 4 . 1 3 (s , 1 H) , 4 . 1 3 (d , 1 H , J = 1 5 . 3 H z) , 7 . 1 4 - 7 . 2 1 (m , 3 H) , 7 . 4 2 (d , 1 H , J = 7 . 5 H z) , 7 . 5 7 (m , 2 H) , 8 . 4 6 および 8 . 5 6 (d , 全部の 1 H , それぞれ J = 3 . 6 , 3 . 6 H z) ; ¹³ C NMR (C D C l ₃) 2 1 . 5 7 , 2 2 . 2 5 , 2 9 . 3 3 , 3 1 . 5 2

40

50

, 32.30, 46.46, 47.69, 48.69, 49.91, 62.15, 62.67, 70.11, 74.23, 122.33, 122.67, 122.99, 135.61, 138.21, 146.93, 147.29, 141.15, 154.89. E
S - MS m/z 366 (M+H). 分析計算値 C₂₁H₂₇N₅O・0.4C
H₂Cl₂: C, 64.35; H, 7.01; N, 17.53. 実測値: C, 64.
16; H, 7.20; N, 17.22.

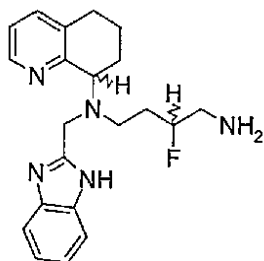
【0409】

(実施例48)

【0410】

【化83】

10



(化合物48: (1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-
-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-(1-アミノ-3-フルオロ-ブタン-4-イ
ル)-アミンの調製)

20

(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-
キノリン-8-イル)-(1-(N-フタルイミジル)-ブタン-3-オール-4-イル
)-アミン(81mg、0.163mmol(上記調製))のジクロロメタン(5mL)
0 溶液に、ポリエチレン試験管中で、窒素雰囲気下にて、三フッ化ジエチルアミノイオ
ウ(0.065mL、0.5mmol)を加えた。その混合物を攪拌し、2時間にわたっ
て、徐々に室温まで温めた。次いで、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10m
L)に注いだ。次いで、その水層および有機層分離し、この水層をジクロロメタンで2回
抽出した。次いで、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真
空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタ
ン中の5%メタノール)で精製して、55mg(67%)の収量で、白色泡状物として、
(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キ
ノリン-8-イル)-(1-(N-フタルイミジル)-3-フルオロ-ブタン-4-イル
)-アミンを得た。¹H NMR(CDCl₃) 1.69(m, 2H), 1.86-
2.04(m, 4H), 2.75-2.88(m, 4H), 3.99(m, 1H), 4.
02-4.20(m, 4H), 5.01および5.08(m, 合計1H), 7.13(m
, 4H), 7.26(m, 1H), 7.59-7.73(m, 4H), 7.89(m, 1
H), 8.78(m, 1H)。

30

【0411】

(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-
キノリン-8-イル)-(1-(N-フタルイミジル)-3-フルオロ-ブタン-4-イ
ル)-アミン(55mg、0.110mmol)の変性エタノール(5mL)溶液に、ヒ
ドラジン水和物(0.07mL、1.5mmol)を加えた。次いで、その混合物を、6
0分間にわたって、加熱還流した。冷却後、その反応系を真空中で濃縮し、ジクロロメタ
ン(20mL)に入れて、そして炭酸ナトリウム水溶液(5mL)で洗浄した。次いで、
その水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥
し、濾過し、そして濃縮して、泡状残留物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマト
グラフィー(10%メタノール、ジクロロメタン中の0.5%水酸化アンモニウム)で精
製して、16mg(40%)の収量で、白色泡状物として、(1H-ベンズイミダゾール
-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-(1-

40

50

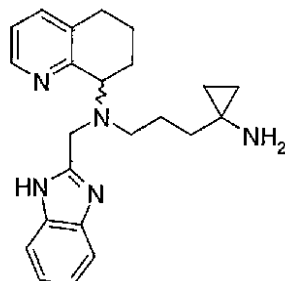
アミノ - 3 - フルオロ - ブタン - 4 - イル) - アミン (化合物 48 - ジアステレオマー混合物) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.73 (m, 2H), 1.91 - 2.04 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.61 - 2.86 (m, 6H), 4.00 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.05 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.17 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.47 および 4.53 (m, 全部の 1H), 7.14 - 7.22 (m, 4H), 7.42 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.57 (m, 1H), 7.58 (br s, 1H (NH)), 8.58 (d, 1H, J = 4.5 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) 21.73 および 23.83 (d, 全部の 1C, J_{C-F} = 23 Hz), 29.30, 29.54, 30.73, 39.09, 45.92 および 46.60 (全部の 1C), 47.35, 50.10 および 62.23 (d, 全部の 1C, J_{C-F} = 27 Hz), 92.65 および 95.11 (d, 全部の 1H, J_{C-F} = 167 Hz), 115.38, 122.08, 122.73, 129.19, 131.29, 135.07, 137.82, 137.98, 146.99, 147.11, 156.49, 157.65. ES-MS m/z 368 (M+H). 分析計算値 C₂₁H₂₆N₅F·0.1CH₂Cl₂·0.2C₆H₁₂: C, 68.19; H, 7.34; N, 17.83. 実測値: C, 67.82; H, 7.14; N, 17.66.

(実施例 49)

【0412】

20

【化 84】



(化合物 49: [3-(1-アミノ-シクロプロピル)-プロピル]-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン (臭化水素酸塩) の調製)

30

(1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (Wentland、M. P. ら、J. Med. Chem. (1988) 31、1694 - 1697) の調製)

1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (998 mg、9.87 mmol) の EtOH (25 mL) 懸濁液 (これは、0 °C まで冷却した) に、10 分間にわたって、SOCl₂ (2.0 mL、27 mmol) を滴下した。得られた溶液を、還流状態で、窒素下にて、2 時間加熱し、次いで、減圧下にて蒸発させて、淡褐色オイルとして、このエステルを得た。

40

【0413】

この物質を EtOAc (25 mL) に溶解し、そして KHCO₃ (1.51 g、15.1 mmol) の H₂O (9 mL) 溶液を滴下した。得られた溶液を 0 °C まで冷却し、Boc₂O (2.97 g、13.6 mmol) の EtOAc (10 mL) 溶液を加えた。その反応系を、室温で、16 時間攪拌し、層分離し、その水溶液を EtOAc (25 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1:3) で精製すると、淡褐色固形物 (1.27 g、5.54 mmol、56%) として、この保護アミンが得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.08 - 1.18 (m, 2H), 1.23 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.46 - 1.53 (

50

m, 2 H), 4.14 (q, 2 H, J = 7.2 Hz), 5.13 (br. s, 1 H)。

【0414】

((1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製)

上記エステル(1.18 g、5.15 mmol)のTHF(10 mL)溶液に、窒素下に、10分間にわたって、LiBH₄(200 mg、9.2 mmol)のTHF(10 mL)溶液を滴下した。その反応系を、室温で、17.5時間攪拌し、次いで、0℃まで冷却した。気体の発生が止まるまで、50%HOAcの溶液(約8 mL)を滴下した。得られた白色懸濁液をH₂O(15 mL)で希釈し、そしてEt₂O(30 mL)で抽出した。この有機溶液を15%NaHCO₃水溶液(15 mL)およびブライン(15 mL)で洗浄し、次いで、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下に濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:1)で精製すると、白色固形物(592 mg、3.16 mmol、61%)として、このアルコールが得られた。¹H NMR(CDCl₃) 0.81 (s, 4 H), 1.43 (s, 9 H), 3.52 (br. s, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 5.12 (br. s, 1 H)。

10

【0415】

((1-ホルミル-シクロプロピル)-カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製)：

0℃に冷却した、アルコール(389 mg、2.08 mmol)のCH₂Cl₂(11 mL)溶液に、粉碎して乾燥した3-モレキュラーシーブ(1.05 g)、NMO(382 mg、3.26 mmol)およびTPAP(76 mg、0.22 mmol)を加えた。この黒色混合物を0℃で30分間攪拌し、そして室温でさらに30分間攪拌した。この混合物を、EtOAc(20 mL)で希釈し、そしてショートシリカカラムを通して流し、EtOAcでリンスした。生成物を含む物質を、減圧下で濃縮して、アルデヒドを白色固形物として得た(345 mg、1.86 mmol, 90%)。¹H NMR(CDCl₃) (1.27 - 1.37 (m, 2 H), 1.40 - 1.52 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H), 5.22 (br. s, 1 H), 9.16 (s, 1 H)。

20

【0416】

((E)-3-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-シクロプロピル)-アクリル酸エチルエステルの調製)：

トリエチルホスホノアセテート(0.62 mL、3.13 mmol)を、60%NaH 30
 鉱油分散(120 mg、3.00 mmol)のTHF(5 mL)懸濁液に滴下した。得られた溶液を室温で10分間攪拌し、次いでアルデヒド(463 mg、2.50 mmol)のTHF(5 mL)溶液を滴下するために0℃に冷却した。この反応系を0℃で15分間攪拌し、次いで1時間加熱還流した。いったん室温まで冷却し、飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)を加え、層分離し、そして水溶液をCH₂Cl₂(10 mL x 2)で抽出した。有機溶液を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:1)により精製して不飽和エステルを淡黄色固形物として得た(539 mg、2.11 mmol, 84%)。¹H NMR(CDCl₃) 1.11 - 1.18 (m, 2 H), 1.24 - 1.29 (m, 5 H), 1.44 (s, 9 H), 4.17 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 5.02 (br. s, 1 H) 40
), 5.84 (d, 1 H, J = 15.3 Hz), 6.47 (d, 1 H, J = 15.6 Hz)。

【0417】

(3-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-シクロプロピル)-プロピオン酸エチルエステルの調製)：

不飽和エステル(495 mg、1.94 mmol)のEtOAc(10 mL)溶液を、室温にて3時間、10%Pd/C(25 mg、0.023 mmol)で水素添加(H₂バルーン)した。この混合物を、セライトを通して吸引濾過し、EtOAcで洗浄し、そして減圧下で濾液を蒸発させて、飽和エステルを無色オイルとして得た(500 mg、1.94 mmol, 100%)。¹H NMR(CDCl₃) 0.61 - 0.65 (m 50

, 1 H), 0.73 - 0.78 (m, 1 H), 0.91 (t, 2 H, J = 7.4 Hz), 1.25 (td, 3 H, J = 7.1, 1.4 Hz), 1.43 (s, 9 H), 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 2.36 (t, 1 H, J = 7.7 Hz), 2.44 (t, 1 H, J = 7.5 Hz), 4.12 (q, 2 H, J = 7.1 Hz)。

【0418】

([1 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - シクロプロピル] - カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製) :

LiBH₄ (70 mg、3.2 mmol) を、エステル (500 mg、1.94 mmol) の THF (8 mL) 溶液に加えた。この反応系を室温にて窒素下で 18 時間攪拌し、次いで、気体の発生が止まるまで (約 2 mL) 50% 水性 HOAc を滴下することによりクエンチした。この懸濁液を、H₂O (10 mL) で希釈し、そして Et₂O (15 mL) で抽出した。有機溶液を飽和 NaHCO₃ (10 mL) 水溶液およびブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc, 2 : 1 ; 1 : 1 まで上昇) で精製して、アルコールを無色オイルとして得た (164 mg、0.77 mmol, 40%)。¹H NMR (CDCl₃) 0.55 - 0.62 (m, 2 H), 0.69 - 0.75 (m, 2 H), 1.40 (s, 9 H), 1.52 - 1.72 (m, 4 H), 2.10 (br. s, 1 H), 3.64 (t, 2 H, J = 6.3 Hz), 4.96 (br. s, 1 H)。

【0419】

({1 - [3 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - プロピル] - シクロプロピル} - カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製) :

0 に冷却した、このアルコール (160 mg、0.74 mmol) の CH₂Cl₂ (4 mL) 溶液に、粉碎して乾燥した 3 モレキュラーシーブ (374 mg)、NMO (125 mg、1.07 mmol) および TPAP (26 mg、0.07 mmol) を加えた。この反応系を 0 にて 25 分間攪拌し、次いで、室温にてさらに 15 分間攪拌した。この反応系を、EtOAc (8 mL) で希釈し、そしてこの混合物を、ショートシリカカラムを通して EtOAc で溶出して流した。溶媒を減圧下で除去して、アルデヒドを淡黄色オイルとして得た (123 mg、78%)。

【0420】

この物質 (120 mg、0.56 mmol) および 8 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン (90 mg、0.61 mmol) の MeOH (1.5 mL) 溶液を、室温にて窒素下で 17 時間攪拌した。NaBH₄ (35 mg、0.93 mmol) を加え、そしてこの反応系をさらに 15 分間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、その残渣を CH₂Cl₂ (20 mL) に入れて、そして飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄した。有機溶液を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH, 19 : 1 : 0.1) で精製して、2 級アミンを橙色オイルとして得た (51 mg、0.15 mmol, 26%)。¹H NMR (CDCl₃) 0.57 - 0.63 (m, 2 H), 0.69 - 0.76 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H), 1.56 - 1.80 (m, 5 H), 1.80 - 2.06 (m, 3 H), 2.09 - 2.20 (m, 1 H), 2.68 - 2.87 (m, 4 H), 3.77 (t, 1 H, J = 6.3 Hz), 5.16 (br. s, 1 H), 7.06 (dd, 1 H, J = 7.7, 4.7 Hz), 7.37 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 8.38 (d, 1 H, J = 4.2 Hz)。

【0421】

(2 - {[3 - (1 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - シクロプロピル) - プロピル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ} - メチル} - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製) :

この2級アミン(51mg、0.147mmol)、2-クロロ-メチルベンズイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチル(47mg、0.18mmol)、ジPEA(0.04mL、0.2mmol)およびKI(5mg、0.03mmol)のCH₃CN(0.8mL)溶液を、60℃にて窒素下で18時間撹拌した。一旦、室温まで冷却し、飽和NaHCO₃(5mL)水溶液を加え、そしてこの混合物をCH₂Cl₂(10mL×3)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 19:1:0.1)で精製して、第三級アミンを淡橙色泡状物として得た(60mg、0.104mmol, 71%)。¹H NMR (CDCl₃) 0.30-0.46 (m, 2H), 0.48-0.63 (m, 2H), 1.29-1.50 (m, 11H), 1.60-1.76 (m, 12H), 1.79-1.90 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 1H), 2.59-2.70 (m, 2H), 2.72-2.87 (m, 2H), 4.26 (dd, 1H, J = 9.5, 6.5 Hz), 4.50 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 5.10 (br. s, 1H), 6.98 (dd, 1H, J = 7.7, 4.7 Hz), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H, J = 6.2, 3.2 Hz), 7.83 (dd, 1H, J = 6.0, 3.0 Hz), 8.37 (d, 1H, J = 3.0 Hz)。【0422】

10

(化合物49の調製):

20

この第三級アミン(57.6mg、0.100mmol)の氷HOAc(1.0mL)溶液に、HBrのHOAc中の飽和溶液(0.5mL)を加えた。この反応系を室温で1時間撹拌し、そしてEt₂O(5mL)を加えた。得られた粘性の固形物を、Et₂Oで洗浄し(1mL×2)、次いで、Et₂O(約2mL)中でスパチュラで粉碎した。得られた沈殿物をEt₂O(1mL×2)で洗浄し、次いで減圧下で乾燥して、化合物49を橙色粉末として得た(65.7mg、0.091mmol, 91%)。¹H NMR (D₂O) 0.63-0.68 (m, 2H), 0.81-0.86 (m, 2H), 1.46-1.67 (m, 4H), 1.76-1.90 (m, 1H), 1.93-2.06 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.96-3.02 (m, 2H), 4.39 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.47-4.56 (m, 2H), 7.59 (dd, 2H, J = 6.2, 3.2 Hz), 7.79 (dd, 2H, J = 6.2, 3.2 Hz), 7.85 (dd, 1H, J = 7.8, 6.0 Hz), 8.33 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 5.4 Hz)。¹³C NMR (D₂O) 9.6, 20.4, 24.3, 27.6, 31.8, 34.3, 48.0, 51.8, 60.5, 114.3, 125.9, 126.9, 131.0, 139.3, 140.6, 148.1, 151.2, 151.7。ES-MS m/z 376 (M+H)。分析計算値 C₂₃H₂₉N₅×3.1HBr·1.5C₂H₄O₂·0.2H₂O: C, 43.37; H, 5.39; N, 9.73; Br, 34.40。実測値: C, 43.26; H, 5.67; N, 9.64; Br, 34.68。

30

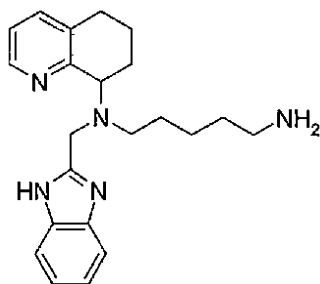
40

【0423】

(実施例50)

【0424】

【化 8 5】



(化合物 50 : (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - (5 - アミノ - ペンタ - 1 - イル) - アミン (臭化水素酸塩))

[1 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル) - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル)] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (188 mg、0.455 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.26 mL < 1.49 mmol) の CH_3CN 攪拌溶液に、5 - プロモバレロニトリル (0.12 mL、1.03 mmol) を加えた。この混合物を 80 で 47 時間加熱し、この時間の後、反応系を室温まで冷却した。減圧下で揮発性物質を除去した後、残渣を CH_2Cl_2 (20 mL) に溶解した。この溶液をブライン (3 × 15 mL) で洗浄した。水相を CH_2Cl_2 (1 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗製橙色オイルを得た (306 mg)。このオイルをカラムクロマトグラフィー (1.75 cm OD, 14 g のシリカ, 40 : 1 の CH_2Cl_2 : CH_3OH) で精製して、精製した第三級アミン (110 mg、50%) を得た。

【0425】

上記からのアミン (110 mg) を、アンモニアを飽和した CH_3OH (12 mL) 中に溶解し、そして Raney - Nickel (410 mg) で処理した。この混合物を、Parr 水素添加機 (ヒドロゲネーター) で 50 psi の H_2 にて 20 時間振盪し、その後、この混合物をセライトを通して濾過し、そして濃縮して粗製黄橙色オイル (124 mg) を得た。

【0426】

上記からのアミン (124 mg) を、4 N の HCl (2 mL) に溶解し、そして 50 に 6 時間加熱した。次いで、この混合物を、室温まで冷却し、そして 10 N NaOH で塩基性にした (最終 pH > 13)。この水相を CH_2Cl_2 (4 × 10 mL) で抽出した。次いで、有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして濃縮して粗製褐色泡状物 (83 mg) を得た。この泡状物をシリカゲルのラジアルクロマトグラフィー (40 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH) により精製し、純粋な遊離塩基を得た (38 mg、46% (2 段階))。

【0427】

一般的手順 D を使用 : 上記からの遊離塩基 (38 mg) を臭化水素酸塩に変換することにより、化合物 50 を白色固形物として得た (53 mg、76%)。 ^1H NMR (D_2O) 1.14 - 1.28 (m, 2H), 1.39 - 1.57 (m, 4H), 1.77 - 1.90 (m, 1H), 1.96 - 2.10 (m, 1H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 2.31 - 2.41 (m, 1H), 2.46 - 2.57 (m, 1H), 2.73 - 2.90 (m, 3H), 2.96 - 3.03 (m, 2H), 4.38 (d, 1H, $J = 16.7$ Hz), 4.47 - 4.57 (m, 2H), 7.60 (dd, 2H, $J = 6.3, 3.3$ Hz), 7.80 (dd, 2H, $J = 6.2, 3.1$ Hz), 7.86 (dd, 1H, $J = 7.9, 6.0$ Hz), 8.31 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 8.62 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz)。 ^{13}C NMR (D_2O) 20.40, 23.88, 26.92, 27.63, 27.87, 39.68, 48.51, 52.09, 60.86, 114.

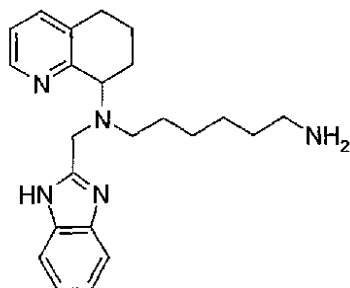
26 (2 炭素), 125.85, 126.83 (2 炭素), 131.17, 139.29, 140.47, 147.92 (2 炭素), 151.48, 152.00. ES-MS m/z 364 ($M+H$) 分析計算値 $C_{22}H_{29}N_5 \cdot 3 \cdot 1HBr \cdot 2 \cdot 6H_2O$: C, 39.97; H, 5.69; N, 10.59; Br, 37.46. 実測値: C, 39.96; H, 5.64; N, 10.62; Br, 37.36.

【0428】

(実施例51)

【0429】

【化86】

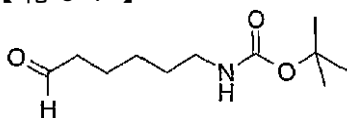


(化合物51: (1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-(6-アミノ-ヘキサ-1-イル)-アミン(臭化水素酸塩))

(N-(第三級ブトキシカルボニル)-6-アミノ-1-ヘキサナールの調製):

【0430】

【化87】



ジ-第三級ブチル-ジカーボネート(1.155g、5.29mmol)を、6-アミノ-1-ヘキサノール(541mg、4.62mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.25mL)のTHF(10mL)溶液に加えた。この混合物を周囲温度で18時間攪拌し、その後、揮発性成分を減圧下で除去した。その残渣を、 CH_2Cl_2 (30mL)に溶解し、そしてブラインで洗浄した(3×20mL)。有機相を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、そしてロータリーエバポレーターで除去すると粗製黄色オイル(1.090g)が残った。

【0431】

上記の得られたオイルの一部(220mg、1.01mmol)を CH_2Cl_2 (5mL)に溶解し、そしてDesse-Martinペルヨージナン(455mg、1.07mmol)で処理した。2時間後、この反応系をジエチルエーテル(20mL)で希釈し、そして20% w/v $Na_2S_2O_3$ (水)で処理した。これらの相を10分後に分離し、そして水相をエーテル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機相を20% w/v $Na_2S_2O_3$ (1×12mL)、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(1×12mL)およびブライン(1×12mL)で洗浄した。有機相を乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、そして減圧下で除去して粗製無色オイルを得た(172mg)。このオイルを、カラムクロマトグラフィー(1.75cm OD、14gシリカ、4:1のヘキサン:酢酸エチル)で精製して、31mgの所望の中間体(14%)を得た。 1H NMR($CDCl_3$) δ 1.29-1.50(m, 13H), 1.63(五重線, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.42(td, 2H, $J=7.2, 1.6$ Hz), 3.06-3.12(m, 2H), 4.57(br s, 1H), 9.74(s, 1H)。

【0432】

10

20

30

40

50

一般的手順 B を使用：[1 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル) - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル)] - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (62 mg、0.150 mmol) および N - (第三級ブトキシカルボニル) - 6 - アミノ - 1 - ヘキサナール (31 mg、0.144 mmol) の CH_2Cl_2 (2.5 mL) の攪拌溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (66 mg、0.311 mmol) を加え、そしてこの混合物を 24 時間攪拌して、粗製黄色オイルを得た (91 mg)。

【 0 4 3 3 】

このオイル (91 mg) を、4 N HCl (2 mL) に溶解し、そして 50 に加熱した。4 時間後、この反応系を放冷した。この反応系を、10 N の NaOH で塩基性にし (最終 pH > 13)、そして水相を CH_2Cl_2 で抽出した (8×7 mL)。有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そしてロータリーエバポレーターで除去して、52 mg の粗製黄色遊離塩基を得た。このオイルを、シリカゲルのラジアルクロマトグラフィー (40 : 1 : 1 CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH) で精製して、36 mg の黄色フィルムを得た (収率 66 % (2 段階))。

10

【 0 4 3 4 】

一般的手順 D を使用：上記からの遊離塩基 (36 mg) を臭化水素酸塩に変換して化合物 51 を白色固形物として得た (53 mg、84 %)。 ^1H NMR (D_2O) 1.13 - 1.23 (m, 4 H), 1.31 - 1.56 (m, 4 H), 1.75 - 1.90 (m, 1 H), 1.96 - 2.10 (m, 1 H), 2.13 - 2.23 (m, 1 H), 2.31 - 2.41 (m, 1 H), 2.44 - 2.55 (m, 1 H), 2.71 - 2.81 (m, 1 H), 2.85 (t, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 2.97 - 3.04 (m, 2 H), 4.38 (d, 1 H, $J = 17.0$ Hz), 4.48 - 4.59 (m, 2 H), 7.61 (dd, 2 H, $J = 6.1, 3.1$ Hz), 7.80 (dd, 2 H, $J = 6.1, 3.0$ Hz), 7.86 (dd, 1 H, $J = 7.7, 5.9$ Hz), 8.34 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz), 8.62 (d, 1 H, $J = 5.7$ Hz)。 ^{13}C NMR (D_2O) 20.39, 20.45, 25.81, 26.41, 27.07, 27.64, 28.14, 39.74, 48.67, 52.22, 60.95, 114.24 (2 炭素), 125.86, 126.88 (2 炭素), 131.01, 139.21, 140.49, 147.99, 151.55, 152.12。ES - MS m/z 378 ($M + H$) 分析計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5 \cdot 3.1\text{HBr} \cdot 1.9\text{H}_2\text{O}$: C, 41.69 ; H, 5.77 ; N, 10.57 ; Br, 37.38。実測値 : C, 41.77 ; H, 5.60 ; N, 10.60 ; Br, 37.36。

20

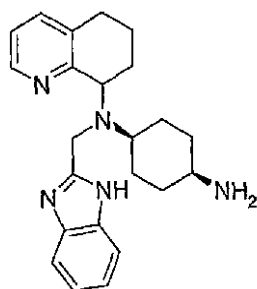
30

【 0 4 3 5 】

(実施例 52)

【 0 4 3 6 】

【 化 8 8 】



40

(化合物 52 : N^1 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサン - シス - ジアミン (臭化水素酸塩))

50

(4 - [N - (第三級ブチルオキシカルボニル)] アミノ - シクロヘキサノン) :

トランス - 4 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩の 1 N NaOH (40 mL) 溶液を、 CHCl_3 (40 mL)、 CH_2Cl_2 (2×30 mL) および EtOAc (4×30 mL) で洗浄した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして真空中で濃縮して所望の遊離塩基 (0.43 g) を白色固形物として得た。トランス - 4 - アミノシクロヘキサノール (0.43 g、4.09 mmol) の THF (20 mL) 懸濁液に、ジ - 第三級ブチルジカーボネート (0.89 g、4.09 mmol) を加え、そしてこの混合物を室温で 2 時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、そして得られた粗製生成物を、さらに精製することなく次の反応において使用した。

【 0 4 3 7 】

上記からのアルコール (約 3.7 mmol) および粉末化 3 モレキュラーシーブ (0.90 g) の CH_2Cl_2 (10 mL) の懸濁液に、4 - メチルモルホリン N - オキシド (0.696 g、5.95 mmol) および過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム (0.089 g、0.25 mmol) を加え、そしてこの混合物を一晩撹拌した。この反応系を減圧下で濃縮し、そしてシリカゲルのプラグを通すカラムクロマトグラフィーにより精製して (酢酸エチル / ヘキサン、1 : 1) 表題化合物 (0.670 g、84 % (2 工程)) を白色固形物として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.45 (br s, 9 H), 1.64 - 1.73 (m, 2 H), 2.21 - 2.27 (m, 2 H), 2.37 - 2.44 (m, 4 H), 3.89 - 3.95 (m, 1 H), 4.50 (br s, 1 H, NH)。

【 0 4 3 8 】

一般的手順 B に従う：8 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン (195 mg、1.32 mmol) および 4 - [N - (第三級ブチルオキシカルボニル)] アミノ - シクロヘキサノン (293 mg、1.38 mmol) の無水 THF (5 mL) 撹拌溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (392 mg、1.85 mmol) を加え、そしてこの混合物を 2 時間室温で撹拌した。この反応系を、 CH_2Cl_2 (20 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 mL) で希釈し、そして水相を CH_2Cl_2 (2×10 mL) で洗浄した。合わせた有機抽出物を、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして濃縮して所望の 2 級アミンをジアステレオマーの混合物として得た (520 mg)。これらのジアステレオマーを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH, 96 : 4) で分離および精製して、上部のより低極性のジアステレオマー (179 mg、39 %) および下部のより極性のジアステレオマー (107 mg、23 %) を、それぞれ橙色オイルとして得た。

【 0 4 3 9 】

N - アルキル化の一般的手順に従う：上記からの上部のより低極性のジアステレオマー (179 mg、0.52 mmol) の CH_3CN (5 mL) 撹拌溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL、1.04 mmol)、KI (24 mg、0.14 mmol) および 1 - (第三級ブトキシカルボニル) - 2 - (クロロメチル) ベンズイミダゾール (149 mg、0.56 mmol) を加えた。この混合物を 60 で 4 時間撹拌し、次いで冷却し、 CH_2Cl_2 (40 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で希釈した。水相を CH_2Cl_2 (2×10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして濃縮した。得られた褐色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH, 96 : 4) で精製して、所望のアルキル化シス - 1, 4 - ジアミン, N^1 - (1 - 第三級ブトキシカルボニル - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサン - シス - 1, 4 - ジアミン - 4 - カルボン酸第三級ブチルエステル (142 mg、47 %) を黄色オイルとして得た。

【 0 4 4 0 】

一般的手順 D を使用：上記からのオイル (72 mg、0.13 mmol) を、同時に N - 第三級ブトキシカルボニル保護基を外して臭化水素酸塩に変換し、次いで中間体固体を

10

20

30

40

50

メタノール／エーテルから再沈殿させることにより、化合物 52 (67 mg、82%) を
 橙色固形物として得た。¹H NMR (D₂O) 1.66 - 1.81 (m, 4H), 1.85 - 2.08 (m, 4H), 2.11 - 2.18 (m, 3H), 2.42 -
 2.47 (m, 1H), 2.81 - 2.85 (m, 1H), 3.00 - 3.02 (m, 2H), 3.53 - 3.55 (m, 1H), 4.45 (d, 1H, J = 16
 .8 Hz), 4.57 - 4.63 (m, 1H), 4.60 (d, 1H, J = 16
 .8 Hz), 7.59 (dd, 2H, J = 6.3, 3.3 Hz), 7.76
 (dd, 2H, J = 6.3, 3.3 Hz), 7.80 (dd, 1H, J =
 7.8, 6.3 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.58
 (d, 1H, J = 5.5 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 20.79, 23
 .38, 24.33, 25.64, 27.55, 27.70, 27.90, 43.83,
 46.55, 58.06, 59.77, 114.25, 125.82, 127.02, 1
 30.95, 139.12, 140.53, 147.99, 151.38, 152.14
 . ES-MS m/z 376 (M+H). 分析計算値 C₂₃H₂₉N₅·2.9
 HBr·2.5H₂O: C, 42.16; H, 5.68; N, 10.69; Br, 35
 .37. 実測値: C, 42.55; H, 5.43; N, 10.31; Br, 35.28
 .

10

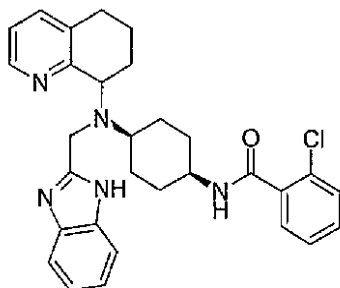
【0441】

(実施例 53)

【0442】

20

【化 89】



30

(化合物 53: N - {4 - シス - [(1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) -
 (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - シクロヘキシル }
 - 2 - クロロ - ベンズアミド (臭化水素酸塩) の調製)

上記からの二保護アミン、N¹ - (1 - 第三級ブトキシカルボニル - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサン - シス - 1, 4 - ジアミン - 4 - カルボン酸第三級ブチルエステル (化合物 52 を参照のこと) (70 mg、0.12 mmol) の CH₂Cl₂ / TFA (1 : 1, 2 mL) 溶液を、室温で 1.5 時間撹拌した。次いで、この反応系を濃縮し、そして CH₂Cl₂ (15 mL) および 1N NaOH (15 mL) で希釈した。水層を CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で洗浄し、そして合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、
 濾過し、そして濃縮した。得られた粗製アミン (32 mg) の CH₂Cl₂ (3 mL) 溶液に、Et₃N (0.045 mL、0.32 mmol) および 2 - クロロベンゾイルクロリド (0.030 mL、0.24 mmol) を加え、そしてこの混合物を一晩撹拌した。
 この反応系を CH₂Cl₂ (10 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で希釈した。水層を CH₂Cl₂ (2 × 5 mL) で洗浄し、そして合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。この粗製泡状物をシリカゲルのラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート, 100 : 1 : 1 の CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH) で精製して、表題アミド (23 mg、37% (2 工程)) を黄色泡状物として得た。

40

【0443】

一般的手順 D を使用: 上記からの泡状物 (23 mg、0.045 mmol) を臭化水素

50

酸塩に変換し、次いで中間体固体をメタノール/エーテルから再沈殿させることにより、化合物 53 (27 mg、83%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (D₂O) 1.44 - 1.62 (m, 4H), 1.74 - 1.97 (m, 4H), 2.04 - 2.21 (m, 3H), 2.41 - 2.46 (m, 1H), 2.80 - 2.84 (m, 1H), 3.00 - 3.02 (m, 2H), 3.98 - 3.99 (m, 1H), 4.41 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.55 - 4.60 (m, 1H), 4.58 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.45 (m, 2H), 7.60 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7.75 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7.82 (dd, 1H, J = 7.8, 6 Hz), 8.31 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.58 (d, 1H, J = 5.7 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 20.78, 23.87, 25.39, 27.11, 27.59, 28.54, 28.92, 44.11, 45.77, 59.89, 60.00, 114.24, 125.83, 127.07, 127.73, 128.61, 130.18, 130.88, 131.89, 135.36, 139.08, 140.55, 148.01, 151.94, 152.11, 170.46. ES-MS m/z 514 (M+H). 分析計算値 C₃₀H₃₂N₅OCl₁·2.2HBr·1.9H₂O: C, 49.61; H, 5.27; N, 9.64; Br, 24.20. 実測値: C, 49.65; H, 5.22; N, 9.50; Br, 24.17。

10

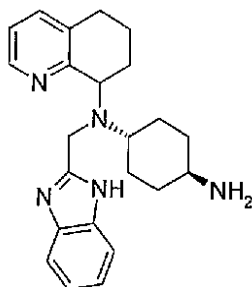
【0444】

20

(実施例 54)

【0445】

【化90】



30

(化合物 54: N¹ - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサン - トランス - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

N - アルキル化についての一般的手順に従う: 上記からの下部のより極性のジアステレオマー (化合物 52 を参照のこと) (107 mg、0.31 mmol) の CH₃CN (5 mL) 攪拌溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.63 mmol)、KI (14 mg、0.08 mmol) および 1 - (第三級ブトキシカルボニル) - 2 - (クロロメチル) ベンズイミダゾール (106 mg、0.40 mmol) を加え、そしてこの混合物を 60 °C で 7 時間攪拌した。得られた褐色オイルをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH、96:4:0、次いで、95:4:1)、次いでシリカゲルのラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート、CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH、50:1:1) で精製して、所望のアルキル化トランス - 1, 4 - ジアミン (44 mg、25%) を透明なオイルとして得た。

40

【0446】

一般的手順 D を使用: 上記からの泡状物 (31 mg、0.054 mmol) を、同時に N - 第三級ブトキシカルボニル保護基を除去して臭化水素酸塩に変換し、次いで中間体固体をメタノール/エーテルから再沈殿することにより化合物 54 (32 mg、90%) を白色固形物として得た。¹H NMR (D₂O) 1.40 - 1.61 (m, 4H), 1.86 - 2.30 (m, 7H), 2.42 - 2.46 (m, 1H), 2.76 -

50

2.84 (m, 1H), 3.00 - 3.02 (m, 2H), 3.11 - 3.18 (m, 1H), 4.44 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.52 - 4.57 (m, 1H), 4.57 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 7.60 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7.77 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 7.8, 6 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.58 (d, 1H, J = 5.7 Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 20.73, 24.05, 27.54, 27.62, 29.60, 29.74, 29.85, 44.06, 49.58, 58.80, 59.30, 114.25, 125.80, 126.97, 131.03, 139.10, 140.46, 147.96, 151.62, 152.09. ES-MS m/z 376 (M+H). 分析計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 3.0\text{HBr} \cdot 2.1\text{H}_2\text{O}$: C, 42.11; H, 5.56; N, 10.67; Br, 36.54. 実測値: C, 42.24; H, 5.60; N, 10.51; Br, 36.50.

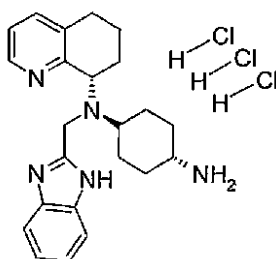
10

【0447】

(実施例55)

【0448】

【化91】



20

5

(化合物55: N^1 - (1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル) - N^1 - ((S)-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル) - トランス-シクロヘキサン-1,4-ジアミン (塩酸塩) の調製)

トランス-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (10.0 g、65.9 mmol) およびトリエチルアミン (18.4 mL、132.0 mmol) のテトラヒドロフラン (132 mL) 溶液に、ジ-第三級ブチルジカーボネート (15.31 g、70.1 mmol) を加えた。この混合物を25℃にて窒素下で17時間攪拌し、その時点で酢酸エチル (250 mL) を加えた。この溶液を、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4) そして濃縮して (4-ヒドロキシ-シクロヘキシル) - カルバミン酸第三級ブチルエステルを白色固形物として得た (13.82 g、97%)。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.09 - 1.25 (m, 2H), 1.31 - 1.39 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.94 - 2.03 (m, 4H), 3.42 (bs, 1H), 3.56 - 3.64 (m, 1H), 4.34 (bs, 1H)。

30

【0449】

40

(4-ヒドロキシ-シクロヘキシル) - カルバミン酸第三級ブチルエステル (5.80 g、26.9 mmol) の乾燥塩化メチレン (67 mL) 溶液に、活性化3-モレキュラーシーブ (6.54 g)、4-メチルモルホリン N-オキシド (5.04 g、43.0 mmol) および過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム (380 mg、1.08 mmol) を順番に加えた。この混合物を、25℃にて18時間、窒素下で攪拌し、次いでこの混合物を濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (1:1) を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、(4-オキソ-シクロヘキシル) - カルバミン酸第三級ブチルエステルを白色固形物として得た (5.52 g、96%)。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.46 (s, 9H), 1.64 - 1.74 (m, 2H), 2.21 - 2.27 (m, 2H), 2.39 - 2.45 (m, 4H), 3.97 (bs, 1H), 4.40 (b

50

s, 1 H)。

【0450】

酢酸 (2.9 mL、50.7 mmol)、(4-オキソ-シクロヘキシル)-カルバミン酸第三級ブチルエステル (4.32 g、20.2 mmol) およびアセトキシホウ水素化ナトリウム (7.56 g、35.7 mmol) を、(S)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イルアミン (2.86 g、19.3 mmol) のテトラヒドロフラン (78 mL) 溶液に加え、そしてこの混合物を 25 で 3.5 時間撹拌した。この混合物を塩化メチレン (500 mL) で希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム (600 mL) で洗浄した。水層を塩化メチレン (2 x 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮した。異性体の粗製混合物を、メタノール/塩化メチレン (4:96) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、トランス-異性体 [4-(S)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イルアミノ]-トランス-シクロヘキシル]-カルバミン酸第三級ブチルエステルを白色固形物として得た (2.01 g、30%)。¹H NMR (CDCl₃) 1.06 - 1.39 (m, 4 H), 1.69 (s, 9 H), 1.65 - 1.80 (m, 2 H), 1.90 - 2.14 (m, 5 H), 2.16 - 2.25 (m, 1 H), 2.29 (bs, 1 H), 2.56 - 2.71 (m, 1 H), 2.72 - 2.88 (m, 2 H), 3.43 (bs, 1 H), 3.92 (t, 1 H, J = 6.3 Hz), 4.39 (bs, 1 H), 7.04 (dd, 1 H, J = 7.9, 4.5 Hz), 7.35 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 8.38 (d, 1 H, J = 4.5 Hz)。

【0451】

[4-(S)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イルアミノ]-トランス-シクロヘキシル]-カルバミン酸第三級ブチルエステルのエナンチオマー純度を、以下の条件を使用するキラル HPLC により 95% であると決定した：機器：Hewlett Packard 1100 HPLC (VWD2)；カラム：Chiral Pak AD, 2.1 cm x 100 cm；移動相：A = 90:10 ヘキサン/イソプロパノール (0.1% TFA 含有)、B = イソプロパノール；定組成：90% A、10% B；総流出時間：25 分；流速：1.0 mL/分；温度：10；検出器：UV@254 nm；注入体積：30 pL。

【0452】

S エナンチオマーの保持時間 = 5.3 分。

【0453】

R エナンチオマーの保持時間 = 8.1 分。

【0454】

[4-(S)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イルアミノ]-トランス-シクロヘキシル]-カルバミン酸第三級ブチルエステル (1.95 g、5.64 mmol) の乾燥アセトニトリル (60 mL) 懸濁液に、2-クロロメチル-ベンゾイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステル (1.65 g、6.20 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (2.0 mL、11.4 mmol) およびヨウ化カリウム (100 mg、0.60 mmol) を加えた。この混合物を 60 に温め、そして 2 日間窒素下で撹拌した。この混合物を濃縮し、塩化メチレン (80 mL) に溶解し、そしてブライン (50 mL) で洗浄した。水層を塩化メチレン (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮した。粗製混合物を、メタノール/塩化メチレン (4:96) を用いるシリカゲル (80 g) カラムクロマトグラフィーで精製して、2-{[(4-第三級ブトキシカルボニルアミノ)-トランス-シクロヘキシル]-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ベンゾイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステルを白色固形物として得た (1.82 g、56%)。¹H NMR (CDCl₃) 1.09 (bs, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.68 (s, 9 H), 1.83 - 2.14 (m, 6 H), 2.47 - 2.63 (m, 1 H), 2.65 - 2.79 (m, 1 H), 2.79 - 2.95 (m, 1

H), 3.32 (bs, 1H), 4.30 (bs, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.75 - 6.89 (m, 1H), 7.00 - 7.13 (m, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 1H), 7.70 - 7.79 (m, 1H), 8.32 (bs, 1H)。

【0455】

2 - { [4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - トランス - シクロヘキシル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルを、酢酸 (15 mL) に溶解し、そして塩化水素ガスをこの溶液に 10 分間通気した。この混合物さらに 1.75 時間攪拌し、次いで酢酸 (15 mL) で希釈した。この酢酸溶液を、40 分かけて、急速に攪拌したフラスコのジエチルエーテル (300 mL) に滴下し、ここで白色の綿毛状沈殿が形成した。このエーテル混合物を静置し、そしてデカンテーションした。このスラリーをエーテル (4 × 300 mL) で洗浄し、次いでこの沈殿をガラスフリット上に収集し、そして徹底的にエーテルでリンスした。このフリットを真空オープン (40) 中に 18 時間置いて、化合物 55 をページュの固形物として得た (1.36 g、79%)。¹H NMR (D₂O) 1.34 - 1.1.52 (m, 2H), 1.57 (dq, 2H, J = 12.3, 2.4 Hz), 1.77 - 1.92 (m, 1H), 1.97 - 2.21 (m, 6H), 2.24 - 2.42 (m, 1H), 2.82 (tt, 1H, J = 11.6, 3.1 Hz), 3.09 (d, 2H, J = 3.9 Hz), 3.13 (tt, 1H, J = 11.7, 3.6 Hz), 4.38 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.51 (m, 2H), 7.52 - 7.58 (m, 2H), 7.71 - 7.77 (m, 3H), 8.23 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.54 (d, 1H, J = 4.8 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 20.70, 24.04, 27.51, 27.62, 29.62, 29.67, 29.85, 44.05, 49.60, 58.74, 59.42, 114.30 (2C), 125.64, 126.63 (2C), 131.62, 139.11, 140.28, 147.65, 151.75, 152.19. ES - MS m/z 376 (M+H). 分析計算値 C₂₃H₂₉N₅ · 3 · 0HCl · 2.5H₂O · 0.2Et₂O: C 52.47, H 7.22, N 12.86, Cl 19.52. 実測値: C 52.46, H 6.97, N 12.85, Cl 19.56。

【0456】

化合物 55 のエナンチオマー純度を、以下の条件を使用するキラル HPLC により 97 % であると決定した: 機器: Hewlett Packard 1100 HPLC (VWD2); カラム: Chiral Pak AD, 2.1 cm × 100 cm; 移動相: A = 90:10 ヘキサン/イソプロパノール (0.1% DEA 含有), B = イソプロパノール; 定組成: 70% A、30% B; 総流出時間: 20 分; 流速: 0.6 mL / 分; 温度: 5 ; 検出器: UV @ 270 nm; 注入体積: 20 μL。

【0457】

S エナンチオマーの保持時間 = 11.1 分。

【0458】

R エナンチオマーの保持時間 = 8.8 分。

【0459】

(実施例 56)

【0460】

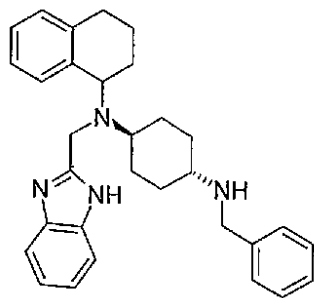
10

20

30

40

【化 9 2】



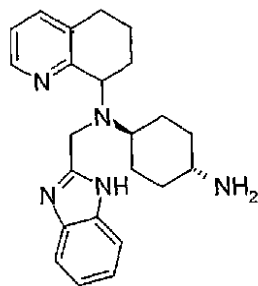
10

(化合物 56 : N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - N^2 - ベンジル - シクロヘキサン - トランス - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

(N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサン - トランス - 1, 4 - ジアミンの調製) :

【0 4 6 1】

【化 9 3】



20

(N - 第三級ブトキシカルボニル - トランス - 1, 4 - シクロヘキサンジアミンの調製 (Smith, J. ; Liras, J. L. ; Schneider, S. E. : Anslyn, E. J. Org. Chem. 1996, 61, 8811 - 8818)) :

トランス - 1, 4 - シクロヘキサンジアミン (8.01 g、70.1 mmol) の $CHCl_3$ (230 mL) 溶液に、ジ - 第三級ブチルジカーボネート (7.67 g、35.1 mmol) の $CHCl_3$ (50 mL) の溶液を、シリンジポンプを介して 5 時間かけて加えた。得られた白色懸濁液を、室温にてさらに 10 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、そして CH_2Cl_2 (100 mL) および飽和 Na_2CO_3 水溶液 (100 mL) で希釈した、層分離し、そして有機層を飽和 Na_2CO_3 水溶液 (2 x 30 mL) で洗浄した。合わせた有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして濃縮して、表題化合物 (5.30 g、 Boc_2O に基づいて 71%) を白色固形物として得た。

【0 4 6 2】

還元的アミノ化についての一般的手順 B に従う : 6, 7 - ジヒドロ - 5H - キノリン - 8 - one (3.04 g、20.65 mmol) および N - 第三級ブトキシカルボニル - トランス - 1, 4 - シクロヘキサンジアミン (4.42 g、20.65 mmol) の無水 THF (100 mL) 攪拌溶液に、AcOH (3 mL) および $NaBH(OAc)_3$ (5.69 g、26.85 mmol) を加え、そしてこの混合物を一晩室温で攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、96 : 4 : 0、次いで 94 : 5 : 1) で精製して、所望のアミン (3.79 g、53%) を白色固形物として得た。

【0 4 6 3】

N - アルキル化についての一般的手順に従う : 上記からのトランス - 1, 4 - ジアミン (3.79 g、11.0 mmol) の CH_3CN (55 mL) 攪拌溶液に、N, N - ジイ

50

ソプロピルエチルアミン (3.5 mL、19.7 mmol)、KI (91 mg、0.55 mmol) および 1 - (第三級ブトキシカルボニル) - 2 - (クロロメチル) ベンズイミダゾール (2.93 g、11.0 mmol) を加え、そしてこの混合物を 60 にて一晚撹拌した。得られた橙色泡状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH, 96 : 4 : 0、次いで 94 : 5 : 1) で精製して、所望のアルキル化アミン (3.28 g、52%) を黄色泡状物として得た。

【0464】

上記からの黄色泡状物 (3.28 g、5.70 mmol) オイルを、CH₂Cl₂ / TFA (1 : 1, 10 mL) に溶解し、そしてこの混合物を室温にて 2.5 時間撹拌した。次いで、この反応系を濃縮し、そして CH₂Cl₂ (80 mL) および 1N NaOH (75 mL) で希釈した。水層を CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) で洗浄し、そして合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮して、表題化合物 (1.97 g、92%) を黄色泡状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 0.92 - 1.10 (m, 2H), 1.21 - 1.28 (m, 2H), 1.45 - 1.58 (m, 4H), 1.66 - 1.77 (m, 2H), 1.82 - 1.90 (m, 2H), 1.95 - 2.09 (m, 1H), 2.17 - 2.35 (m, 1H), 2.39 - 2.59 (m, 2H), 2.67 - 2.80 (m, 1H), 2.83 - 2.96 (m, 1H), 4.10 (dd, 1H, J = 9, 6 Hz), 4.19 (s, 2H), 7.14 - 7.21 (m, 4H), 7.43 (d, 1H, J = 6 Hz), 7.55 - 7.62 (br m, 2H), 8.60 (d, 1H, J = 6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) 21.85, 27.32, 29.31, 29.84, 30.97, 45.61, 50.03, 56.58, 62.37, 110.77, 118.96, 121.36, 122.23, 134.74, 137.52, 146.34, 158.32, 158.60。

【0465】

N¹ - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサン - トランス - 1, 4 - ジアミン (140 mg、0.37 mmol) の乾燥 MeOH (3 mL) 撹拌溶液に、ベンズアルデヒド (0.038 mL、0.37 mmol) を加え、この溶液を室温にて 3 時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、そして ¹H NMR で分析し、そして MeOH (3 mL) および CH₂Cl₂ (0.8 mL) に再溶解した。この溶液に、ホウ水素化ナトリウム (28 mg、0.74 mmol) を加え、そしてこの混合物を 2 時間室温にて撹拌した。(一般的手順 B を参照のこと)。粗製物質をシリカゲルラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート、CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH、100 : 1 : 1 ~ 20 : 1 : 1 の勾配溶出) で精製して、遊離アミン (119 mg、69%) を透明なオイルとして得た。

【0466】

一般的手順 D を使用：上記からのオイル (119 mg、0.26 mmol) を臭化水素酸塩に変換し、次いでメタノール / エーテルから中間体固体を再沈殿させることにより、化合物 56 (149 mg、79%) を白色固形物として得た。¹H NMR (D₂O) 1.44 - 1.60 (m, 4H), 1.79 - 1.93 (m, 1H), 2.00 - 2.11 (m, 1H), 2.14 - 2.32 (m, 5H), 2.40 - 2.44 (m, 1H), 2.77 - 2.85 (m, 1H), 2.98 - 3.01 (m, 2H), 3.12 - 3.20 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.42 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.52 - 4.56 (m, 1H), 4.55 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 7.41 - 7.47 (m, 5H), 7.59 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7.76 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7.79 (dd, 1H, J = 8.1, 6.3 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.57 (d, 1H, J = 5.5 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 20.72, 24.03, 27.54, 27.61, 28.08, 28.35, 29.71, 44.01, 48.93, 56.04, 58.79, 59.32, 11

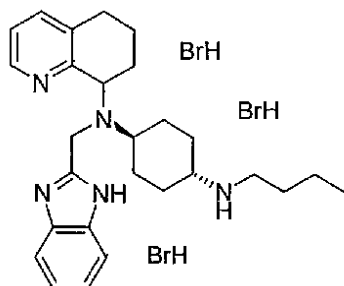
4 . 2 4 , 1 2 5 . 8 0 , 1 2 6 . 9 5 , 1 2 9 . 7 2 , 1 3 0 . 0 4 , 1 3 1 . 0 6 ,
1 3 1 . 3 1 , 1 3 9 . 1 0 , 1 4 0 . 4 6 , 1 4 7 . 9 5 , 1 5 1 . 5 6 , 1 5 2 . 0
3 . E S - M S m / z 4 6 6 (M + H) . 分析計算値 C₃₀H₃₅N₅ · 3 .
0 H B r · 2 . 0 H₂O : C , 4 8 . 4 1 ; H , 5 . 6 9 ; N , 9 . 4 1 ; B r , 3 2
. 2 0 . 実測値 : C , 4 8 . 6 5 ; H , 5 . 9 2 ; N , 9 . 3 2 ; B r , 3 1 . 9 7 .

【 0 4 6 7 】

(実施例 5 7)

【 0 4 6 8 】

【 化 9 4 】



10

(化合物 5 7 : N¹ - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N⁴ - ブチル
- N¹ - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサン - ト
ランス - 1 , 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

20

(N - 第三級ブトキシカルボニル - トランス - 1 , 4 - シクロヘキサンジアミン (S m
i t h , J . ら、J . O r g . C h e m . 1 9 9 6 , 6 1 , 8 8 1 1 - 8 8 1 8)

トランス - 1 , 4 - シクロヘキサンジアミン (8 . 0 1 g 、 7 0 . 1 m m o l) の C H
C l₃ (2 3 0 m L) 溶液に、ジ - 第三級ブチルジカーボネート (7 . 6 7 g 、 3 5 . 1
m m o l) の C H C l₃ (5 0 m L) 溶液を、シリンジポンプを介して 6 時間かけて加え
た。得られた白色懸濁液を、室温にてさらに 1 0 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、そ
して C H₂ C l₂ (1 0 0 m L) および飽和 N a₂ C O₃ 水溶液 (1 0 0 m L) で希釈し
た。層分離し、そして有機層を飽和 N a₂ C O₃ 水溶液 (2 × 3 0 m L) で洗浄した。合
わせた有機相を乾燥し (N a₂ S O₄) 、濾過し、そして濃縮して所望の化合物 (5 . 3
0 g 、 B o c₂ O に基づいて 7 1 %) を白色固形物として得た。

30

【 0 4 6 9 】

(N¹ - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5 , 6 , 7 , 8 -
テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサン - トランス - 1 , 4 - ジアミンの
調製)

一般的手順 B に従う : 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - キノリン - 8 - オン (3 . 0 4 g 、 2
0 . 6 5 m m o l) および N - 第三級ブトキシカルボニル - トランス - 1 , 4 - シクロヘ
キサンジアミン (4 . 4 2 g 、 2 0 . 6 5 m m o l) の無水 T H F (1 0 0 m L) 攪拌溶液
に、A c O H (3 m L) および N a B H (O A c)₃ (5 . 6 9 g 、 2 6 . 8 5 m m o l)
を加え、そしてこの混合物を一晩室温にて攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し
、C H₂ C l₂ (1 0 0 m L) および飽和炭酸水素ナトリウム (1 0 0 m L) で希釈し、
そして水相を C H₂ C l₂ (3 × 7 5 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (N a₂ S O₄) 濾過し、そして濃縮した。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (C H
2 C l₂ / M e O H / N H₄ O H , 9 6 : 4 : 0 、次いで 9 4 : 5 : 1) で精製して、所
望のアミン (3 . 7 9 g 、 5 3 %) を白色固形物として得た。

40

【 0 4 7 0 】

N - アルキル化の一般的手順に従う : 上で得た [4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ
- キノリン - 8 - イルアミノ) - トランス - シクロヘキシル] - カルバミン酸第三級ブチ
ルエステル (3 . 7 9 g 、 1 1 . 0 m m o l) の C H₃ C N (5 5 m L) 攪拌溶液に、N
、N - ジイソプロピルエチルアミン (3 . 5 m L 、 1 9 . 7 m m o l) 、K I (9 1 m g
、0 . 5 5 m m o l) および 1 - (第三級ブトキシカルボニル) - 2 - (クロロメチル)

50

ベンズイミダゾール (2.93 g、11.0 mmol) を加えた。その混合物を、60 で、一晚攪拌し、冷却し、濃縮し、 CH_2Cl_2 (100 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL) で希釈した。その水相を CH_2Cl_2 (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。得られた橙色泡状物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、96 : 4 : 0 に次いで 94 : 5 : 1) で精製すると、黄色泡状物として、所望のアルキル化アミン (3.28 g、52%) が得られた。

【0471】

上で得た黄色泡状物 (3.28 g、5.70 mmol) を CH_2Cl_2 / TFA (1 : 1、10 mL) に溶解し、その混合物を、室温で、2.5 時間攪拌した。次いで、その反応物を濃縮し、そして CH_2Cl_2 (80 mL) および 1N NaOH (75 mL) で希釈した。その水層を CH_2Cl_2 (2 × 50 mL) で洗浄し、合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして濃縮して、黄色泡状物として、 N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサン - トランス - 1, 4 - ジアミン (1.97 g、92%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 0.92 - 1.10 (m, 2H), 1.21 - 1.28 (m, 2H), 1.45 - 1.58 (m, 4H), 1.66 - 1.77 (m, 2H), 1.82 - 1.90 (m, 2H), 1.95 - 2.09 (m, 1H), 2.17 - 2.35 (m, 1H), 2.39 - 2.59 (m, 2H), 2.67 - 2.80 (m, 1H), 2.83 - 2.96 (m, 1H), 4.10 (dd, 1H, $J = 9, 6$ Hz), 4.19 (s, 2H), 7.14 - 7.21 (m, 4H), 7.43 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7.55 - 7.62 (br m, 2H), 8.60 (d, 1H, $J = 6$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) 21.85, 27.32, 29.31, 29.84, 30.97, 45.61, 50.03, 56.58, 62.37, 110.77, 118.96, 121.36, 122.23, 134.74, 137.52, 146.34, 158.32, 158.60。

【0472】

N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサン - トランス - 1, 4 - ジアミン (0.0753 g、0.20 mmol) の無水 MeOH (2 mL) 攪拌溶液に、新たに蒸留したブチルアルデヒド (22 μL 、0.24 mmol) を加えた。得られた混合物を、室温で、0.5 時間攪拌し、そして減圧下にて、濃縮した。その残留物を無水 MeOH (2 mL) に再溶解し、そして NaBH_4 (15 mg、0.40 mmol) を加えた。得られた混合物を、室温で、22 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、その残留物を、 CH_2Cl_2 (20 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) との間で分配した。相分離し、その水相を CH_2Cl_2 (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗製物質を放射状シリカゲルクロマトグラフィー (TLC 等級の 1 mm プレート、100 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 / CH_3OH / NH_4OH に続いて 50 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 / CH_3OH / NH_4OH) で精製すると、淡黄色オイルとして、23 mg (30%) の表題化合物の遊離塩基が得られた。一般的手順 D を使用：上で得た泡状物 (23 mg、0.05 mmol) をその臭化水素酸塩に変換することに続いて、その中間体固形物をメタノール / エーテルから再沈すると、白色固形物として、化合物 57 (73 mg、定量) が得られた。 ^1H NMR (D_2O) 0.88 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.26 - 1.47 (m, 4H), 1.48 - 1.65 (m, 4H), 1.79 - 1.92 (m, 1H), 1.93 - 2.34 (br m, 7H), 2.35 - 2.47 (m, 1H), 2.75 - 2.88 (m, 1H), 2.95 - 3.14 (m, 5H), 4.42 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 4.49 - 4.55 (m, 1H), 4.56 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 7.54 - 7.63 (m, 2H), 7.72 - 7.84 (m, 3H), 8.28 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.56 (d

, ^1H , $J = 5.4 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (D_2O) 13.17, 19.61, 20.71, 24.03, 27.53, 27.59, 28.09, 28.20, 28.34, 29.69, 44.00, 45.15, 56.08, 58.78, 59.39, 114.24, 125.79, 126.96, 131.06, 139.10, 140.46, 147.942, 151.58, 152.05. ES-MS m/z 432 ($M + H$). 分析計算値 $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5 \cdot 3.0\text{HBr} \cdot 2.1\text{H}_2\text{O}$: C, 45.54; H, 6.26; N, 9.83; Br, 33.66. 実測値: C, 45.62; H, 6.07; N, 9.66; Br, 33.51.

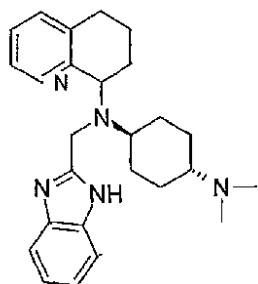
【0473】

(実施例58)

10

【0474】

【化95】



20

(化合物58: N^1 -(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)- N^1 -(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)- N^2 , N^2 -ジメチル-シクロヘキサン-トランス-1,4-ジアミン(臭化水素酸塩)の調製)

N^1 -(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)- N^1 -(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-シクロヘキサン-トランス-1,4-ジアミン(157 mg, 0.42 mmol)の無水MeOH(3 mL)攪拌溶液に、パラホルムアルデヒド(粉末)(17 mg, 0.57 mmol)を加え、その溶液を、室温で、3時間攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、 ^1H NMRで分析し、そしてMeOH(2.5 mL)および CH_2Cl_2 (1 mL)に再溶解した。この溶液に、ホウ水素化ナトリウム(32 mg, 0.83 mmol)を加え、その混合物を、室温で、1.5時間攪拌した(一般的手順AおよびBを参照)。その粗製物質を放射状シリカゲルクロマトグラフィー(1 mmプレート、 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH , 50:1:1~10:1:1の勾配溶出)で精製すると、分離不可能な黄色泡状物混合物として、このジメチル化およびモノメチル化遊離アミン(138 mg)が得られた。これらの2種のアミンを塩基性アルミナカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 /MeOH, 98:2に次いで95:5)で再精製し分離すると、共に透明オイルとして、このジメチル化生成物(44 mg, 26%)およびモノメチル化遊離アミン(21 mg, 13%)が得られた。

30

【0475】

一般的手順Dを使用: 上で得たジメチル化アミン(44 mg, 0.11 mmol)をその臭化水素酸塩に変換したのに続いて、その中間体固形物をメタノール/エーテルから再沈すると、白色固形物として、化合物58(72 mg, 97%)が得られた。 ^1H NMR (D_2O) 1.46-1.65 (m, 4H), 1.79-1.93 (m, 1H), 2.05-2.21 (m, 5H), 2.31-2.53 (m, 2H), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.99-3.01 (m, 2H), 3.15-3.22 (m, 1H), 4.43 (d, 1H, $J = 16.8 \text{ Hz}$), 4.50-4.55 (m, 1H), 4.56 (d, 1H, $J = 16.8 \text{ Hz}$), 7.58 (dd, 2H, $J = 6, 3 \text{ Hz}$), 7.76 (dd, 2H, $J = 6, 3 \text{ Hz}$), 7.80 (dd, 1H, $J = 7.8, 6 \text{ Hz}$), 8.28 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.57 (d, 1H, $J = 5.1 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (D_2O) 20.71, 23.97, 25.62, 25.8

40

50

2, 27.55, 27.76, 29.81, 40.05, 44.03, 58.87, 59.26, 64.33, 114.24, 125.82, 127.01, 130.98, 139.12, 140.48, 148.00, 151.53, 151.97. ES-MS m/z 404 (M+H). 分析計算値 $C_{25}H_{33}N_5 \cdot 3.0HBr \cdot 2.0H_2O$: C, 44.01; H, 5.91; N, 10.26; Br, 35.13. 実測値: C, 44.14; H, 6.02; N, 10.01; Br, 34.98.

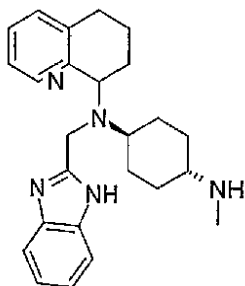
【0476】

(実施例59)

【0477】

【化96】

10



(化合物59: N^1 -(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)- N^1 -(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)- N^2 -メチル-シクロヘキサン-トランス-1,4-ジアミン(臭化水素酸塩)の調製)

20

一般的手順Dを使用: 上で得たモノメチル化アミン(化合物58を参照)(21mg、0.054mmol)をその臭化水素酸塩に変換したのについて、その中間体固形物をメタノール/エーテルから再沈すると、白色固形物として、化合物59(25mg、71%)が得られた。 1H NMR (D_2O) 1.31-1.43 (m, 2H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.78-1.93 (m, 1H), 1.99-2.31 (m, 6H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.75-2.87 (m, 1H), 2.98-3.01 (m, 3H), 4.42 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.51-4.55 (m, 1H), 4.55 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 7.59 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7.75 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7.79 (dd, 1H, J = 7.8, 6 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.56 (d, 1H, J = 5.4 Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 20.71, 24.01, 27.54, 27.85, 28.09, 29.63, 30.36, 44.00, 57.11, 58.81, 59.40, 114.24, 125.78, 126.94, 131.09, 139.10, 140.45, 147.93, 151.59, 152.05. ES-MS m/z 390 (M+H). 分析計算値 $C_{24}H_{31}N_5 \cdot 2.9HBr \cdot 3.0H_2O$: C, 42.50; H, 5.93; N, 10.33; Br, 34.17. 実測値: C, 42.48; H, 5.65; N, 10.12; Br, 34.31.

30

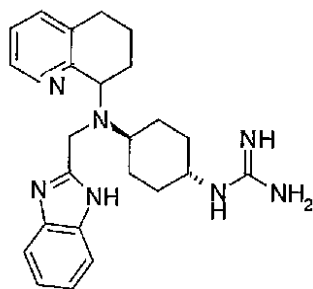
【0478】

(実施例60)

【0479】

40

【化 9 7】



(化合物 60 : N - { 4 - トランス - [(1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン (u i n o l i n) - 8 - イル) - アミノ] - シクロヘキシル } - グアニジン (臭化水素酸塩) の調製)

N¹ - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - N² - ベンジル - シクロヘキサ - トランス - 1 , 4 - ジアミン (174 mg、0.46 mmol) の無水 T H F (1.5 mL) 溶液に、N , N' - ビス - (第三級ブトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミジン (T e t r a h e d r o n L e t t . 1993 , 34 , 3389) を加え、得られた混合物を、室温で、26 時間攪拌した。その反応物を濃縮し、そして放射状シリカゲルクロマトグラフィー (2 mm プレート、C H ₂ C l ₂ / M e O H / N H ₄ O H、50 : 1 : 1 ~ 5 : 1 : 1 の勾配溶出) で精製して、透明オイルとして、所望のグアニジン (51 mg、18 %) を得た。

【 0 4 8 0 】

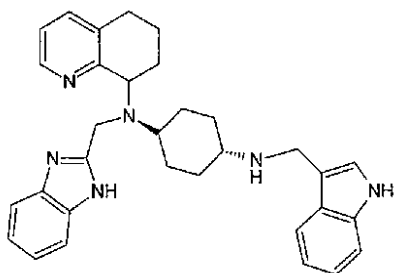
一般的手順 D を使用 : 上で得たオイル (51 mg、0.083 mmol) をその臭化水素酸塩に変換したのに続いて、その中間体固形物をメタノール / エーテルから再沈すると、白色固形物として、化合物 60 (50 mg、85 %) が得られた。¹ H N M R (D₂ O) 1.22 - 1.34 (m , 2 H) , 1.49 - 1.60 (m , 2 H) , 1.79 - 2.21 (m , 8 H) , 2.40 - 2.44 (m , 1 H) , 2.70 - 2.78 (m , 1 H) , 2.98 - 3.01 (m , 2 H) , 3.24 - 3.32 (m , 1 H) , 4.42 (d , 1 H , J = 16.8 H z) , 4.50 - 4.55 (m , 1 H) , 4.56 (d , 1 H , J = 16.8 H z) , 7.59 (d d , 2 H , J = 6 , 3 H z) , 7.76 (d d , 2 H , J = 6 , 3 H z) , 7.80 (d d , 1 H , J = 7.8 , 6 H z) , 8.28 (d , 1 H , J = 7.8 H z) , 8.57 (d , 1 H , J = 5.4 H z) ; ¹³ C N M R (D₂ O) 20.75 , 24.04 , 27.55 , 28.14 , 30.36 , 31.23 , 31.51 , 44.11 , 50.20 , 58.86 , 59.67 , 114.23 , 125.78 , 126.98 , 130.97 , 139.05 , 140.45 , 147.94 , 151.73 , 152.23 , 156.22 . E S - M S m / z 418 (M + H) . 分析計算値 C₂₄ H₃₁ N₇ · 3 · 0 H B r · 2 · 0 H₂ O · 0.2 C₄ H₁₀ O : C , 41.78 ; H , 5.68 ; N , 13.75 ; B r , 33.62 . 実測値 : C , 41.74 ; H , 5.63 ; N , 13.62 ; B r , 33.65。

【 0 4 8 1 】

(実施例 61)

【 0 4 8 2 】

【化 9 8】



(化合物 61 : N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^4 - (1H - インドール - 3 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサ - トランス - 1, 4 - ジアミン (遊離塩基) の調製) 10

一般的手順 B (2 段階還元アミノ化) : N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサ - トランス - 1, 4 - ジアミン (104 mg、0.28 mmol) の CH_3OH (5 mL) 溶液に、インドール - 3 - カルボキシアルデヒド (52 mg、0.36 mmol) を加え、得られた溶液を、室温で、一晚攪拌した。 $NaBH_4$ (26 mg、0.68 mg) を加え、その混合物を、さらに 15 分間攪拌した。この混合物を減圧下にて濃縮し、その残留物を CH_2Cl_2 (20 mL) と $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (5 mL) との間で分配した。相分離し、その水相を CH_2Cl_2 (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物 20
物を乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製物質を放射状シリカゲルクロマトグラフィー (1 mm プレート、50 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 / CH_3OH / NH_4OH) で精製すると、白色泡状物として、105 mg の化合物 61 が得られた。 1H NMR

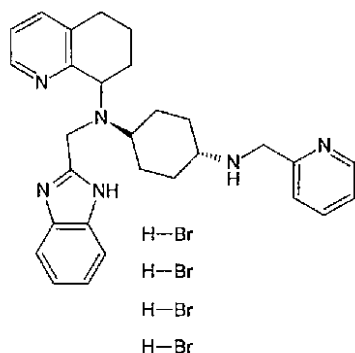
($CDCl_3$) 0.93 - 1.30 (m, 3H), 1.47 - 2.02 (m, 9H), 2.20 - 2.25 (m, 1H), 2.50 - 2.51 (m, 2H), 2.65 - 2.76 (m, 1H), 2.83 - 2.94 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 4.10 (dd, 1H, J = 5.7, 10.2 Hz), 4.20 (s, 2H), 7.07 - 7.12 (m, 2H), 7.15 - 7.21 (m, 4H), 7.34 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.66 - 7.69 (m, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 3.6 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 22.22, 27.63, 29.71, 30.34, 31.43, 33.00, 33.14, 42.46, 46.01, 56.15, 57.61, 62.78, 111.30, 111.65, 115.35, 119.00 (2 炭素), 119.78, 121.59, 121.88, 122.40, 122.60, 122.78, 127.31, 134.03, 135.12, 136.78, 137.87, 145.03, 146.74, 158.77, 159.11. ES - MS m/z 505 ($M+H$). 分析計算値 $C_{32}H_{36}N_6 \cdot 0.5 H_2O \cdot 0.5 CH_2Cl_2$: C, 70.19; H, 6.89; N, 15.11. 実測値: C, 69.94; H, 6.81; N, 15.15。 30

【0483】

(実施例 62)

【0484】

【化 9 9】



10

(化合物 62 : N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^4 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサン - トランス - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

一般的手順 B を使用 (2 段階還元アミノ化) : N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサン - トランス - 1, 4 - ジアミン (98 mg、0.26 mmol) を、 CH_3OH (5 mL) 中にてピリジン - 2 - カルボキシアルデヒド (30 μ L、0.32 mmol) と 2 時間にわたって反応させ、そして $NaBH_4$ (27 mg、0.71 mmol) と 15 分間にわたって反応させたのに続いて、その粗製物質を放射状シリカゲルクロマトグラ

20

【0485】

一般的手順 D を使用 : 上で得たオイル (79 mg、0.17 mmol) をその臭化水素酸塩に変換したのに続いて、その中間体固形物をメタノール / エーテルから再沈すると、白色固形物として、化合物 62 (126 mg、85%) が得られた。 1H NMR (D_2O) 1.45 - 1.63 (m, 4H), 1.79 - 1.93 (m, 1H), 2.02 - 2.45 (m, 7H), 2.79 - 2.86 (m, 1H), 2.99 - 3.01 (m, 2H), 3.25 - 3.33 (m, 1H), 4.41 - 4.60 (m, 5H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.75 - 7.82 (m, 5H), 8.22 - 8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.69 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 20.71, 24.03, 27.55 (2 炭素), 28.06, 28.31, 29.67, 43.99, 47.18, 57.04, 58.78, 59.21, 114.22, 125.83, 126.41, 126.60, 127.03, 130.91, 139.10, 140.51, 143.47, 146.81, 148.02, 148.03, 151.48, 151.97. ES-MS m/z 467 ($M+H$). 分析計算値 $C_{29}H_{34}N_6 \cdot 4 \cdot 2HBr \cdot 3 \cdot 7H_2O$: C, 39.89; H, 5.26; N, 9.63; Br, 38.44. 実測値: C, 39.95; H, 5.19; N, 9.61; Br, 38.45.

30

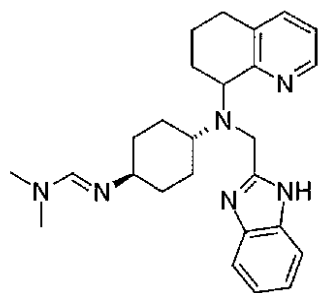
40

【0486】

(実施例 63)

【0487】

【化 1 0 0】



10

(化合物 63: 1 - N' - [トランス - 4 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - シクロヘキサニル - N, N - ジメチルホルムアミジン (臭化水素酸塩) の調製)

Cai, L. ら、Tetrahedron Lett. (1997) 38: 5423 - 5426) の手順を使用して、塩化 2 - ピリジンスルホン (71 mg、0.40 mmol) の DMF (1 mL) 溶液を、室温で、10 分間攪拌した。次いで、N' - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサニル - トランス - 1, 4 - ジアミン (100 mg、0.267 mmol) を加え、その混合物を、室温で、2 時間攪拌した。次いで、この DMF を真空中で除去し、その残留物をジクロロメタンに吸収させ、そして飽和炭酸ナトリウム水溶液に続いて蒸留水で連続的に洗浄した。次いで、その有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、以下の 2 種の生成物を得た: 1 - N' - [トランス - 4 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - シクロヘキサニル - N, N - ジメチルホルムアミジン (52 mg (45%)) および N' - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサニル - トランス - 1, 4 - ジアミン - N - (2 - ピリジニル) - スルホンアミド (41 mg、29%)。このホルムアミジンのスペクトルデータは、以下のとおりである: ^1H NMR (CDCl_3) 1.41 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.79 - 1.91 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.74 - 2.81 (m, 3H), 2.83 (s, 6H), 4.06 (dd, 1H, $J = 8.1, 5.4$ Hz), 4.17 (s, 2H), 7.16 (m, 5H), 7.41 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (br s, 1H (NH)), 7.68 (br s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz)。このスルホンアミドは、 ^1H NMR スペクトル (CDCl_3 中) にて、過度に幅の広い共鳴を示したが、それは、この段階での十分な特徴ではなく、その代わりに、その塩反応に直接持ち込まれた。

20

30

【0488】

1 - N' - [トランス - 4 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - シクロヘキサニル - N, N - ジメチルホルムアミジン (52 mg、0.120 mmol) を酢酸 (1 mL) に吸収させ、そこに、HBr の酢酸 (1 mL) 飽和溶液を加えた。次いで、その混合物を攪拌し、沈殿させ、そして手順 D により単離して、白色結晶 (36 mg) として、化合物 63 を得た。 ^1H NMR (D_2O) 1.45 (m, 4H), 1.82 - 2.20 (m, 7H), 2.42 (m, 1H), 3.74 (dd, 1H, $J = 10.5, 11.1$ Hz), 2.94 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 4.41 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz), 4.52 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz), 4.54 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H, $J = 8.1, 5.7$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz),

40

50

8.56 (d, 1H, J = 5.7 Hz). ^{13}C NMR (D_2O) 20.73, 24.04, 27.54, 28.10, 30.34, 32.07, 32.32, 36.05, 43.21, 44.11, 56.62, 58.79, 59.36, 114.21, 125.78, 126.99, 130.92, 139.03, 140.45, 147.99, 151.68, 152.19, 155.22. ES-MS m/z 431 (M+H); 分析計算値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_6 \times 2.9 \text{ HBr} \times 2.7 \text{ H}_2\text{O}$): C, 43.74; H, 5.97; N, 11.77; Br 32.46. 実測値: C, 43.81; H, 5.70; N, 11.44; Br, 32.39.

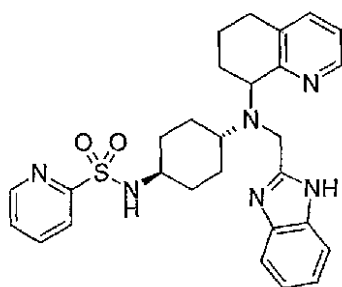
【0489】

(実施例64)

10

【0490】

【化101】



20

(化合物64: N'-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-N'-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-シクロヘキサン-トランス-1,4-ジアミン-N-(2-ピリジニル)-スルホンアミドの調製)

N'-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-N'-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-シクロヘキサン-トランス-1,4-ジアミン-N-(2-ピリジニル)-スルホンアミド(上記反応から得た、41mg、0.079mmol)を酢酸(1mL)に吸収させ、そこに、HBrの飽和酢酸(1mL)溶液を加えた。次いで、その混合物を攪拌し、沈殿させ、そして手順Dにより単離して、白色結晶固形物(52mg)として、化合物64を得た。 ^1H NMR (D_2O) 1.20-2.16 (一連のm, 9H), 2.38 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.46 (d, 1H, J = 15.3 Hz), 4.49 (m, 1H), 4.51 (d, 1H, J = 15.3 Hz), 7.56 (m, 2H), 7.73 (m, 3H), 7.94 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.56 (m, 2H). ^{13}C NMR (D_2O) 20.70, 27.51, 28.25, 30.44, 32.47, 44.04, 49.31, 52.58, 58.81, 59.48, 114.18, 122.92, 125.74, 126.97, 128.47, 130.87, 138.98, 140.25, 140.38, 147.90, 150.28, 151.72, 152.19. ES-MS m/z 517 (M+H); 分析計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \times 2.6 \text{ HBr} \times 3.3 \text{ H}_2\text{O}$): C, 42.76; H, 5.28; N, 10.69; Br 26.42. 実測値: C, 42.86; H, 5.07; N, 10.32; Br, 26.77.

30

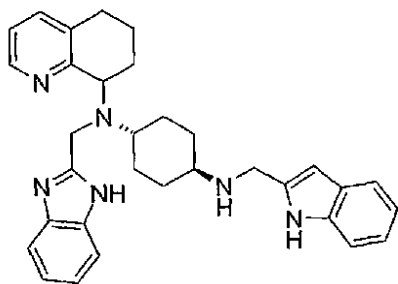
40

【0491】

(実施例65)

【0492】

【化 1 0 2】



(化合物 65 : N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^4 - (1H - インドール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - シクロヘキサン - 1, 4 - ジアミンの調製)

(2 - ヒドロキシメチルインドールの調製)

インドール - 2 - カルボン酸 (485 mg、3.01 mmol) の THF (20 mL) 溶液 (これは、窒素下にて、0 °C まで冷却した) に、 $LiAlH_4$ (248 mg、6.2 mmol) の THF (6 mL) 懸濁液を加えた。得られた緑色懸濁液を、室温で、4 時間攪拌した。その反応物を、80% MeOH 水溶液 (1.0 mL) をゆっくりと加えることによりクエンチし、そして減圧下にて溶媒を蒸発させた。その残留物を MeOH に懸濁させ、そしてセライトで濾過し、MeOH でリンスした。その濾液を減圧下にて濃縮すると、黄色オイルが得られた。シリカフラッシュクロマトグラフィー (MeOH / CH_2Cl_2 、19 : 1 に次いで 9 : 1) で精製すると、ベージュ色固形物 (357 mg、2.43 mmol、81%) として、このアルコールが得られた。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.85 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 4.83 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.42 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.11 (td, 1H, J = 6.9, 1.5 Hz), 7.20 (td, 1H, J = 6.9, 1.5 Hz), 7.35 (dd, 1H, J = 6.9, 1.5 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.33 (br s., 1H)。

【0493】

(インドール - 2 - カルボキシアルデヒドの調製)

上記アルコール (341 mg、2.32 mmol) の CH_2Cl_2 (12 mL) 溶液に、活性化 MnO_2 (2.40 g、22.1 mmol) を加えた。その懸濁液を、室温で、2.5 時間攪拌し、次いで、 CH_2Cl_2 で希釈し、そしてセライトで吸引濾過した。その濾液を減圧下にて濃縮して、橙色固形物 (288 mg、1.98 mmol、86%) として、この粗アルデヒドを得た。 1H NMR ($CDCl_3$) 7.18 (td, 1H, J = 6.9, 1.5 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.37 - 7.50 (m, 2H), 7.76 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 9.18 (br s., 1H), 9.86 (s, 1H)。

【0494】

(化合物 65 の調製)

上記アルデヒド (74 mg、0.51 mmol) および N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - シクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン (189 mg、0.50 mmol) の MeOH (5 mL) 溶液を、室温で、窒素下にて、20 時間攪拌した。 $NaBH_4$ (39 mg、1.0 mmol) を加え、その反応物をさらに 20 分間攪拌した。減圧下にて溶媒を蒸発させ、その残留物を CH_2Cl_2 (50 mL) に溶解し、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄した。その有機溶液を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、19 : 1 : 0.1) で精製すると、淡黄色固形物 (118 mg、0.23 mmol、47%) として、化合物 65 が得られた。 1H NMR ($CDCl_3$) 0.88 - 1.13 (m, 2H), 1.16 - 1.29 (m, 1H), 1.39 - 1

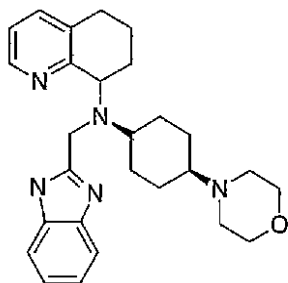
. 52 (m, 1H), 1.63 - 1.73 (m, 1H), 1.80 - 2.04 (m, 6H), 2.19 - 2.23 (m, 1H), 2.33 - 2.41 (m, 1H), 2.44 - 2.52 (m, 1H), 2.67 - 2.74 (m, 1H), 2.81 - 2.94 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H, J = 9.9, 5.9 Hz), 4.18 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.02 - 7.21 (m, 5H), 7.28 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.45 - 7.48 (m, 1H), 7.52 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.66 - 7.69 (m, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 8.69 (br s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) 21.8, 27.3, 29.3, 29.9, 31.0, 32.7, 32.9, 44.4, 45.7, 56.1, 57.2, 62.1, 99.6, 110.6, 110.9, 118.6, 119.5, 120.0, 121.2, 121.3, 121.5, 122.2, 128.5, 133.6, 134.7, 135.8, 137.4, 138.3, 144.6, 146.4, 158.4, 158.5. ES-MS m/z 505 (M+H). 分析計算値 C₃₂H₃₆N₆・CH₂Cl₂・0.1H₂O: C, 67.07; H, 6.51; N, 14.22. 実測値: C, 67.34; H, 6.55; N, 14.23。

【0495】

(実施例66)

【0496】

【化103】



(化合物66: シス-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(4-モルホリン-4-イル-シクロヘキシル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミンの調製)

シス-(4-モルホリン-4-イル-シクロヘキシル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミンは、化合物67について記述したようにして、調製した。¹H NMR (CDCl₃) 1.61 - 1.75 (m, 12H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 2.01 - 2.18 (m, 1H), 2.54 (t, 4H, J = 4.5 Hz), 2.76 - 2.81 (m, 2H), 2.92 (br m, 1H), 3.74 (t, 4H, J = 4.5 Hz), 3.87 - 3.93 (m, 1H), 7.03 - 7.07 (m, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.39 (d, 1H, J = 6.0 Hz)。

【0497】

CH₃CN (1.5 mL) の上記アミン (69.0 mg、0.22 mmol)、2-クロロメチル-ベンズイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステル (70.0 mg、0.26 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (50 μL、0.28 mmol) およびヨウ化カリウム (3.7 mg、0.02 mmol) を、60 で、一晚攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下にて、溶媒を除去した。その粗製物質を放射状シリカゲルクロマトグラフィー (1 mm プレート、NH₄OH / MeOH / CH₂Cl₂、1:1:98 に次いで 1:2:97) で精製すると、淡黄色固形物として、所望化合物 (56.8 mg、47%) が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.30 - 1.34 (m, 2H), 1.45 - 1.66 (m, 11H), 1.88 - 2

. 0 1 (m , 4 H) , 2 . 0 5 - 2 . 1 6 (m , 4 H) , 2 . 4 0 (b r m , 4 H) , 2 . 5 4 (t , 1 H , J = 4 . 4 H z) , 2 . 5 9 (t , 1 H , J = 3 . 9 H z) , 2 . 6 8 - 2 . 7 3 (m , 1 H) , 3 . 0 4 - 3 . 1 1 (m , 1 H) , 3 . 6 1 - 3 . 7 1 (m , 4 H) , 4 . 2 9 (d d , 1 H , J = 8 . 7 , 5 . 7 H z) , 4 . 4 3 (s , 2 H) , 6 . 8 2 9 (d d , 1 H , J = 7 . 5 , 4 . 8 H z) , 7 . 0 7 (d , 1 H , J = 6 . 9 H z) , 7 . 2 2 - 7 . 2 8 (m , 2 H) , 7 . 6 1 - 7 . 7 0 (m , 1 H) , 7 . 7 3 - 7 . 7 9 (m , 1 H) , 8 . 3 2 (d d , 1 H , J = 4 . 8 , 1 . 5 H z) .

【 0 4 9 8 】

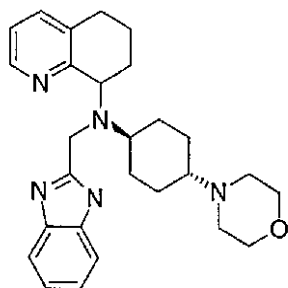
上記固形物 (5 6 . 8 m g 、 0 . 1 0 m m o l) の酢酸 (1 m L) 溶液に、臭化水素酸の酢酸 (0 . 5 m L) 溶液を加え、その反応混合物を 1 時間攪拌した。淡黄色固形物 (4 9 . 1 m g 、 6 2 %) として化合物 6 7 の沈殿が得られるまで、このジエチルエーテルを加えた。¹ H N M R (D₂ O) 1 . 7 5 - 1 . 8 9 (m , 6 H) , 2 . 1 2 - 2 . 3 6 (m , 8 H) , 2 . 9 8 - 3 . 9 9 (m , 4 H) , 3 . 1 1 (b r m , 2 H) , 3 . 3 1 (b r t , 2 H) , 3 . 6 4 (b r m , 2 H) , 3 . 9 1 (m , 2 H) , 4 . 0 7 (b r m , 2 H) , 7 . 5 6 5 (d d , 2 H , J = 6 . 0 , 3 . 2 H z) , 7 . 7 2 - 7 . 7 7 (m , 3 H) , 8 . 2 4 (d , 1 H , J = 7 . 8 H z) , 8 . 5 2 (d , 1 H , J = 6 . 0 H z) . ¹³ C N M R (D₂ O) 2 0 . 7 3 , 2 3 . 3 7 , 2 4 . 3 5 , 2 4 . 4 6 , 2 5 . 7 0 , 2 7 . 5 0 , 4 3 . 7 6 , 5 0 . 4 8 , 5 7 . 6 9 , 5 9 . 4 0 , 6 3 . 5 0 , 6 3 . 7 8 , 1 1 4 . 2 5 , 1 2 5 . 7 3 , 1 2 6 . 9 1 , 1 3 1 . 2 3 , 1 3 9 . 1 2 , 1 4 0 . 4 4 , 1 4 7 . 8 4 , 1 5 1 . 2 9 , 1 5 2 . 1 9 . E S - M S m / z 4 4 6 [M + H]⁺ . 分析計算値 C₂₇ H₃₅ N₅ O · 3 . 0 H B r · 2 . 0 H₂ O : C , 4 4 . 8 3 ; H , 5 . 7 1 ; N , 9 . 6 8 ; B r , 3 3 . 1 4 . 実測値 : C , 4 4 . 8 8 ; H , 5 . 7 2 ; N , 9 . 4 9 ; B r , 3 3 . 1 3 .

【 0 4 9 9 】

(実施例 6 7)

【 0 5 0 0 】

【 化 1 0 4 】



(化合物 6 7 : トランス - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (4 - モルホリン - 4 - イル - シクロヘキシル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (臭化水素酸塩) の調製)

((4 - モルホリン - 4 - イル - シクロヘキシルアミン) - カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製)

(4 - オキソ - シクロヘキシル) - カルバミン酸第三級ブチルエステル (4 2 6 m g 、 2 . 0 0 m m o l) およびモルホリン (1 7 5 μ L 、 2 . 0 0 m m o l) の C H₂ C l₂ (2 5 m L) および酢酸 (1 2 0 μ L) 溶液に、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (6 3 6 m g 、 3 . 0 0 m m o l) を加え、その混合物を、室温で、一晚攪拌した。この混合物を減圧下にて濃縮し、そして炭酸ナトリウム飽和水溶液 (3 0 m L) で希釈した。その水層を C H₂ C l₂ (4 × 2 0 m L) で洗浄し、合わせた有機抽出物を乾燥し (M g S O₄) 、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (M e O H / C H₂ C l₂ 、 1 : 9) で精製すると、白色固形物 (7 6 . 2 m g 、 1 3 %

として、表題化合物が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.04 - 1.17 (m, 6H), 1.25 - 1.38 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.93 (d, 2H, $J = 12.0$ Hz), 2.07 (d, 2H, $J = 12.0$ Hz), 2.12 - 2.17 (m, 2H), 3.25 - 3.36 (br m, 1H), 4.35 (br m, 1H), 4.81 (br d, 1H)。

【0501】

(4 - モルホリン - 4 - イル - シクロヘキシルアミンの調製)

上で得たアセタミン (60.7 mg、0.21 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、その混合物を、室温で、1 時間攪拌した。減圧下にて溶媒を除去し、その残留物を NaOH (10 N) + 等容量の水に吸収させた。その水層を CH_2Cl_2 (5 × 10 mL) で洗浄し、そして合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、灰白色固形物 (33.5 mg、85%) として、この生成物を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.08 - 1.27 (m, 4H), 1.39 (s, 2H), 1.88 (dd, 1H, $J = 10.5$, 2.4 Hz), 2.16 (tt, 1H, $J = 11.3$, 3.2 Hz), 2.53 (t, 4H, $J = 4.7$ Hz), 2.61 (tt, 4H, $J = 10.8$, 3.6 Hz), 3.69 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz)。

【0502】

(トランス - (4 - モルホリン - 4 - イル - シクロヘキシル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミンの調製)

上記アミン (50.2 mg、0.27 mmol) および 6, 7 - ジヒドロ - 5H - キノリン - 8 - オン (40.1 mg、0.27 mmol) を、 MeOH (2 mL) 中にて、室温で、一晚攪拌して、そのイミンを形成した。上記溶液に、ホウ化水素ナトリウム (20.6 mg、0.544 mmol) を加え、その混合物をさらに 2 時間攪拌した。減圧下にて溶媒を除去し、その残留物に、塩基性になるまで、 CH_2Cl_2 および NaOH (0.5 N) を加えた。この混合物を CH_2Cl_2 (3 × 15 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。放射状シリカゲルクロマトグラフィー (1 mm プレート、 CH_2Cl_2 に次いで $\text{NH}_4\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、1 : 99) で精製すると、黄色オイルとして、所望アミン (35.9 mg、42%) が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.24 - 1.29 (m, 2H), 1.71 - 1.74 (m, 2H), 1.95 - 2.16 (m, 8H), 2.56 (t, 3H, $J = 4.5$ Hz), 2.75 - 2.79 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.71 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 3.92 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.02 - 7.06 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.37 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz)。

【0503】

(トランス - 2 - { [(4 - モルホリン - 4 - イル - シクロヘキシル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル} - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

上記アミン (35.9 mg、0.11 mol)、2 - クロロメチル - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (36.7 mg、0.14 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (25 μL 、0.14 mmol) およびヨウ化カリウム (1.8 mg、0.01 mmol) を、 CH_3CN (1 mL) 中にて、60 で、一晚攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下にて溶媒を除去した。その粗製物質を放射状シリカゲルクロマトグラフィー (1 mm プレート、 CH_2Cl_2 に次いで $\text{NH}_4\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、1 : 99) で精製すると、黄色オイルとして、所望化合物 (33.7 mg、54%) が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.13 - 1.36 (m, 3H), 1.49 - 1.68 (m, 11H), 1.89 - 1.97 (m, 4H), 2.02 - 2.14 (m, 4H), 2.49 - 2.52 (m, 4H), 2.59 (br t, 1H), 2.67 - 2.84 (m, 2H), 3.68 (t, 4H, J

= 4.5 Hz), 4.24 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 4.44 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.834 (dd, 1H, J = 7.5, 4.7 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 7.22 - 7.25 (m, 2H), 7.34 - 7.69 (m, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 1H), 8.32 (dd, 1H, J = 4.5, 1.2 Hz)。

【0504】

((S) - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (4 - モルホリン - 4 - イル - シクロヘキシル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (臭化水素酸塩) の調製)

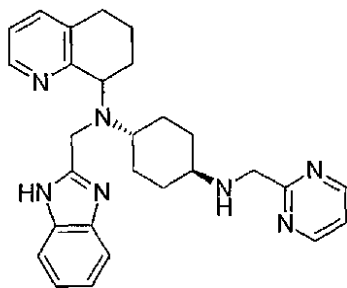
上記オイル (33.7 mg、0.062 mmol) の酢酸 (1.5 mL) 溶液に、臭化水素酸の酢酸 (1 mL) 溶液を加え、その反応混合物を 1 時間攪拌した。淡黄色固形物 (28.9 mg、63%) として化合物 67 の沈殿が得られるまで、このジエチルエーテルを加えた。¹H NMR (D₂O) 1.48 - 1.61 (m, 4H), 1.82 - 1.88 (m, 2H), 2.07 - 2.39 (m, 6H), 2.75 - 2.81 (br t, 2H), 2.99 (br d, 2H, J = 4.5 Hz), 3.19 (t, 2H, J = 10.7 Hz), 3.44 (br d, 2H, J = 12.3 Hz), 3.76 (br td, 2H, J = 12.3 Hz), 4.09 (br d, 2H, J = 11.7 Hz), 4.39 - 4.57 (m, 3H), 7.59 (dd, 2H, J = 6.3, 3.2 Hz), 7.74 - 7.77 (m, 3H), 8.27 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 5.7 Hz)。¹³C NMR (D₂O) 20.68, 23.95, 25.72, 25.93, 27.52, 27.80, 29.81, 43.97, 49.29, 58.82, 59.19, 64.38, 64.77, 114.23, 125.79, 126.96, 131.07, 139.11, 140.45, 147.95, 151.53, 151.95。ES-MS m/z 446 [M+H]⁺, 468 [M+Na]⁺。分析計算値 C₂₇H₃₅N₅O·3.0HBr·3.0H₂O: C, 43.68; H, 5.97; N, 9.43; Br, 32.29。実測値: C, 43.72; H, 5.76; N, 9.25; Br, 32.06。

【0505】

(実施例 68)

【0506】

【化 105】

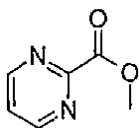


(化合物 68: N - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - ピリミジン - 2 - イルメチル - N - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - トランスシクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

(ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステルの調製)

【0507】

【化 106】



飽和 HCl (g) / MeOH 溶液 (40 mL) に、0 で、2 - シアノピリミジン (1.97 g、18.7 mmol) の MeOH (6 mL) 溶液を加えた。この溶液を、室温で、30 分間攪拌し、次いで、ジエチルエーテル (200 mL) に注いで、無色沈殿物を得、これを、濾過で集めた。この粗製物質を H_2O (50 mL) に溶解し、飽和 NaHCO_3 (水溶液) および 10% HCl (水溶液) を使用して pH 4 に調節し、次いで、 CHCl_3 (5 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 (水溶液) (25 mL) で洗浄し、次いで、乾燥し (MgSO_4)、そして真空中で濃縮して、無色固形物 (1.49 g、58%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 4.08 (s, 3H), 7.51 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.96 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz)。

10

【0508】

ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (243 mg、1.76 mmol) の THF (17 mL) 溶液に、-78 で、30 分間にわたって、 LiAlH_4 (1.0 M / THF、0.47 mL、0.47 mmol) を加え、この溶液を、-78 で、15 分間攪拌した。酢酸 (0.25 mL、4.4 mmol) を滴下し、その溶液を室温まで温め、次いで、真空中で濃縮した。その残留物を H_2O (15 mL) に溶解し、10% HCl (水溶液) で pH 4 に調節し、次いで、 CHCl_3 (4 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 (水溶液) (20 mL) で洗浄し、次いで、乾燥し (MgSO_4)、そして真空中で濃縮して、黄色液体 (156 mg) を得た。その粗製物質は、 ^1H NMR により、ピリミジン - 2 - カルボアルデヒド、ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステルおよび THF (それぞれ、1.0 : 1.7 : 7.7) の混合物であることが判明し、これを、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

20

【0509】

一般的手順 B を使用：上で得た粗アルデヒド (156 mg) および N - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサン - トランス - 1, 4 - ジアミン (68 mg、0.18 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (114 mg、0.538 mmol) を加え、その混合物を、室温で、1.5 時間攪拌した。その粗製物質を飽和 HBr / AcOH (2 mL) に溶解し、そして室温で、5 分間攪拌した。その溶液を 10 N NaOH (水溶液) で塩基性にし、そして CH_2Cl_2 (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、そして真空中で濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 : 5 : 1 の CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) で精製すると、無色オイル (50 mg) が得られた。

30

【0510】

一般的手順 D を使用：上で得たオイル (50 mg、0.11 mmol) をその臭化水素酸塩に変換したのに続いて、その中間体固形物をメタノール / エーテルから再沈すると、無色固形物として、化合物 68 (78 mg、85%) が得られた。 ^1H NMR (D_2O) 1.58 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 2.03 - 2.45 (m, 7H), 2.84 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 4.42 - 4.60 (m, 5H), 7.50 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.58 (m, 2H), 7.78 (m, 3H), 8.29 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.58 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 8.79 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 20.73, 24.04, 27.56, 28.08, 28.33, 29.73, 44.05, 48.59, 56.44, 58.80, 59.26, 114.24, 121.65, 125.84, 127.02, 130.91, 139.12, 140.51, 148.03, 151.51, 152.00, 158.38, 160.98. ES - MS m/z 468 ($M + H$). 分析計算値 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_7 \cdot 3.9\text{HBr} \cdot 3.2\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 40.43; H, 5.34; N, 11.46; Br, 36.42. 実測値: C, 40.37; H, 5.05; N, 11.35; Br, 36.58。

40

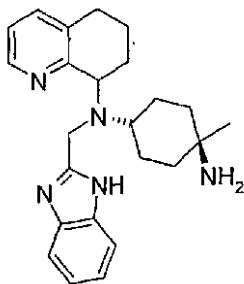
50

【0511】

(実施例69)

【0512】

【化107】



10

(化合物69: N-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-1-メチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-トランス-シクロヘキサン-1,4-ジアミン(臭化水素酸塩)の調製)

(トランス-(4-シアノ-4-ジアリルアミノ-シクロヘキシル)-カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製)

(4-オキソ-シクロヘキシル)-カルバミン酸第三級ブチルエステル(3.07 g、14.4 mmol)およびジアリルアミン(1.78 mL、14.4 mmol)の無水 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (25 mL)攪拌溶液に、0 で、チタン(IV)イソプロポキシド(4.28 mL、14.4 mmol)を加えた。その反応混合物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。次いで、この混合物を0 まで冷却し、そして激しく攪拌しつつ、シアン化ジエチルアルミニウム(トルエン中で1 M、17 mL、17 mmol)を加えた。その反応物を室温まで温め、さらに3.5時間攪拌し、その後、 CH_2Cl_2 (30 mL)、EtOAc(40 mL)およびセライト(3 g)を加えた。この反応混合物を0 まで冷却し、激しく攪拌しつつ、水(8 mL)をゆっくりと加え、室温でさらに5分間攪拌した後、過剰の水を Na_2SO_4 でクエンチした。次いで、その最終混合物をセライトで濾過し、減圧下にて濃縮し、そしてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、4:1)にかけて、淡黄色オイルとして、所望のニトリル(3.11 g、2段階にわたって68%)を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.44 (s, 9H), 1.53 - 1.59 (m, 3H), 1.78 - 1.99 (m, 2H), 2.07 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 2.28 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 3.33 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 3.37 - 3.55 (br m, 1H), 4.33 - 4.53 (br m, 1H), 5.12 - 5.24 (m, 4H), 5.82 - 5.94 (m, 2H)。

20

30

【0513】

(トランス-(4-ジアリルアミノ-4-メチル-シクロヘキシル)-カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製)

上で得たニトリル(3.11 g、9.7 mmol)の無水THF(30 mL)溶液に、0 で、臭化メチルマグネシウム(Et₂O中の3.0 M、10.0 mL、29.2 mmol)を滴下した。この添加後、その反応物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。次いで、この反応物を NaHCO_3 飽和水溶液(50 mL)でクエンチし、EtOAc(30 mL)で希釈し、そして層分離した。その水層をEtOAc(1×20 mL)および CH_2Cl_2 (1×20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、所望生成物(19%)およびN-(4-ジアリルアミノ-4-メチル-シクロヘキシル)-アセトアミド(72%)の粗混合物を得た。得られた粗黄色オイル(1.21 g)は、次の工程にて、さらに精製することなく使用した。

40

【0514】

(トランス-N,N-ジアリル-1-メチル-シクロヘキサン-1,4-ジアミンの調製)

50

上で得た粗混合物の無水 CH_2Cl_2 (4 mL) 攪拌溶液に、TFA (4 mL) を加え、その反応物を、室温で、2.5 時間攪拌した。この反応混合物を CH_2Cl_2 (30 mL) で希釈し、そして減圧下にて濃縮した。その残留物を CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈し、そして1N NaOH (1 x 40 mL) で洗浄し、その水相を CH_2Cl_2 (2 x 25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、黄色オイル (0.840 g、12% の所望アミン) を得た。

【0515】

上で得た副生成物であるN - (4 - ジアリルアミノ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - アセトアミド (0.1979 g、0.79 mmol) を6N HCl (6 mL) に溶解し、そして6 時間還流した。その反応物を室温まで冷却し、10N NaOHで塩基性にし、そして CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、黄色/緑色オイルとして、所望の第一級アミン (0.1063 g、65%) を得、これを、次の反応にて、さらに精製することなく使用した。

10

【0516】

(2 - { [トランス - (4 - アミノ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル} - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

一般的手順Bに従う：6, 7 - ジヒドロ - 5H - キノリン - 8 - オン (0.0895 g、0.61 mmol) および上で得た粗N, N - ジアリル - 1 - メチル - シクロヘキサ - 1, 4 - ジアミン (0.1063 g、0.51 mmol) の無水THF (5 mL) 攪拌溶液に、AcOH (5 滴) およびNaBH(OAc)₃ (0.1805 g、0.85 mmol) を加え、その混合物を、室温で、一晩攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、96 : 4 : 0 に次いで95 : 4 : 1) で精製すると、無色オイルとして、所望のアミン (75.2 mg、36%) が得られた。

20

【0517】

N - アルキル化の一般的手順に従う：上で得た組合せアミン (0.1842 g、0.54 mmol) の CH_3CN (4 mL) 攪拌溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、0.98 mmol)、KI (4.5 mg、0.027 mmol) および1 - (第三級ブトキシカルボニル) - 2 - (クロロメチル) ベンズイミダゾール (0.1449 g、0.54 mmol) を加えた。その混合物を、60 °C で、一晩攪拌した。得られた橙色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、96 : 4 : 0 に次いで89 : 10 : 1) で精製すると、橙色泡状物として、所望のアルキル化アミン (0.1364 g、44%) が得られた。

30

【0518】

上で得たアルキル化アミン (0.1364 g、0.24 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (4 mL) 攪拌溶液に、N, N - ジメチルバルビツール酸 (0.1869 g、1.2 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン) - パラジウム (0) (0.028 g、0.024 mmol) を加え、その混合物を、室温で、64 時間攪拌した。その反応物を CH_2Cl_2 (20 mL) および NaHCO_3 飽和水溶液 (30 mL) で希釈した。相分離し、その水層を CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗製物質を放射状シリカゲルクロマトグラフィー (2 mm プレート、 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、50 : 1 : 1 に次いで25 : 1 : 1) で精製すると、所望のアミン (28.9 mg、25%) およびモノアリル保護アミン (51.0 mg、40%) が得られた。

40

【0519】

(2 - { [トランス - (4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - シクロヘキシル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル} - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

上で得た所望の第一級アミン (28.9 mg、0.059 mmol) の無水THF (1

50

． 5 m L) 攪拌溶液に、ジ - 第三級ブチルジカーボネート (47 m g、0.22 m m o l) を加え、その混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応物を、減圧下にて濃縮し、その残留物を放射状シリカゲルクロマトグラフィー (1 m m プレート、C H₂ C l₂ / M e O H / N H₄ O H、100 : 1 : 1) で精製して、無色オイルとして、この保護アミン (25 m g、71 %) を得た。

【 0 5 2 0 】

一般的手順 D を使用：上で得たオイル (25 m g、0.042 m m o l) をその臭化水素酸塩に変換したのに続いて、その中間体固形物をメタノール / エーテルから再沈すると、白色固形物として、化合物 69 (23 m g、82 %) が得られた。¹ H N M R (D₂ O) 1.29 (s, 3 H), 1.56 - 1.78 (m, 4 H), 1.79 - 2.04 (m, 4 H), 2.07 - 2.27 (m, 3 H), 2.38 - 2.48 (m, 1 H), 2.77 - 2.83 (m, 1 H), 2.99 (d, 2 H, J = 5.4 H z), 4.42 (d, 1 H, J = 16.5 H z), 4.58 (d, 1 H, J = 16.8 H z), 4.54 - 4.61 (m, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.72 - 7.81 (m, 3 H), 8.27 (d, 1 H, J = 7.8 H z), 8.55 (d, 1 H, J = 5.1 H z); ¹³ C N M R (D₂ O) 20.71, 24.24, 26.56, 26.86, 27.50, 34.87, 35.05, 43.78, 53.48, 58.03, 59.84, 114.21, 125.76, 126.97, 131.05, 139.08, 140.46, 147.91, 151.38, 152.11. E S - M S m / z 390 (M + H). 分析計算値 C₂₄ H₃₁ N₅ · 2.9 H B r · 3.1 H₂ O : C, 42.39; H, 5.94; N, 10.30; B r, 34.08. 実測値 : C, 42.30; H, 5.69; N, 10.11; B r, 34.18。

10

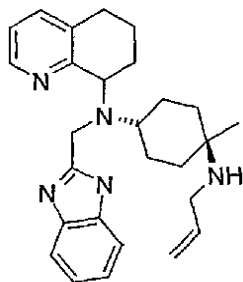
20

【 0 5 2 1 】

(実施例 70)

【 0 5 2 2 】

【 化 108 】



30

(化合物 70 : N¹ - アリル - N - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - 1 - メチル - N - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - トランス - シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

上で得たモノアリル保護アミン (51 m g、0.10 m m o l) を放射状シリカゲルクロマトグラフィー (1 m m プレート、C H₂ C l₂ / M e O H / N H₄ O H、100 : 1 : 1 に次いで 50 : 1 : 1 に次いで 25 : 1 : 1) で再精製すると、橙色オイルとして、このモノアリル保護アミン (24.6 m g、20 %) が得られた。

40

【 0 5 2 3 】

一般的手順 D を使用：上で得たオイル (25 m g、0.047 m m o l) をその臭化水素酸塩に変換したのに続いて、その中間体固形物をメタノール / エーテルから再沈すると、灰白色固形物として、化合物 70 (32 m g、94 %) が得られた。¹ H N M R (D₂ O) 1.29 (s, 3 H), 1.55 - 1.95 (b r m, 7 H), 2.01 - 2.22 (m, 6 H), 2.38 - 2.45 (m, 1 H), 2.77 - 2.86 (m, 1 H), 2.97 - 3.02 (m, 2 H), 3.65 (d, 2 H, J = 6.9 H z), 4.43 (d, 1 H, J = 16.8 H z), 4.57 (d,

50

^1H , $J = 16.8 \text{ Hz}$), $4.59 - 4.65$ (m, 1H), 5.44 (d, 1H , $J = 16.2 \text{ Hz}$), 5.48 (d, 1H , $J = 23.1 \text{ Hz}$), $5.86 - 6.00$ (m, 1H), $7.56 - 7.62$ (m, 2H), $7.72 - 7.81$ (m, 3H), 8.27 (d, 1H , $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.55 (d, 1H , $J = 5.4 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (D_2O) 14.52 (Et_2O), 20.70 , 23.66 , 24.11 , 24.33 , 26.08 , 27.49 , 33.48 , 33.85 , 43.72 , 44.50 , 66.47 (Et_2O), 114.20 , 123.96 , 125.78 , 127.03 , 128.43 , 130.95 , 139.08 , 140.51 , 147.95 , 151.28 , 152.12 . ES-M m/z 430 ($\text{M} + \text{H}$). 分析計算値 $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5 \cdot 3.0\text{HBr} \cdot 2.9\text{H}_2\text{O}$: C, 44.76 ; H, 6.09 ; N, 9.67 ; Br, 33.08 . 実測値: C, 45.00 ; H, 5.96 ; N, 9.61 ; Br, 32.72 .

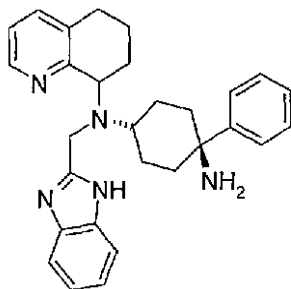
10

【0524】

(実施例71)

【0525】

【化109】



20

(化合物71: N-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-1-フェニル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-トランス-シクロヘキサン-1,4-ジアミン(臭化水素酸塩)の調製)

(トランス-(4-シアノ-4-ジアリルアミノ-シクロヘキシル)-カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製)

30

(4-オキソ-シクロヘキシル)-カルバミン酸第三級ブチルエステル(3.55 g 、 16.6 mmol)およびジアリルアミン(2.05 mL 、 16.6 mmol)の無水 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (30 mL) 攪拌溶液に、0 で、チタン(IV)イソプロポキシド(4.95 mL 、 16.6 mmol)を加えた。その反応混合物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。次いで、その混合物を0 まで冷却し、そして激しく攪拌しつつ、シアン化ジエチルアルミニウム(トルエン中で 1 M 、 19.6 mL 、 19.6 mmol)を加えた。その反応物を室温まで温め、さらに5時間攪拌し、その後、 CH_2Cl_2 (40 mL)、 EtOAc (40 mL) およびセライト(4 g)を加えた。この反応混合物を0 まで冷却し、激しく攪拌しつつ、水(10 mL)をゆっくりと加え、室温でさらに5分間攪拌した後、過剰の水を Na_2SO_4 でクエンチした。次いで、その最終混合物をセライトで濾過し、減圧下にて濃縮し、そしてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/ EtOAc 、4:1)にかけて、淡黄色オイルとして、所望のニトリル(2.62 g 、2段階で66%)を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.44 (s, 9H), $1.50 - 1.70$ (m, 4H), $1.77 - 1.99$ (m, 2H), 2.07 (d, 2H , $J = 9 \text{ Hz}$), 2.28 (d, 2H , $J = 12 \text{ Hz}$), 3.33 (t, 4H , $J = 6.0 \text{ Hz}$), $4.33 - 4.53$ (br m, 1H), $5.11 - 5.24$ (m, 4H), $5.82 - 5.95$ (m, 2H).

40

【0526】

(トランス-(4-ジアリルアミノ-4-フェニル-シクロヘキシル)-カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製)

50

上で得たニトリル (1.00 g、3.1 mmol) の無水 THF (16 mL) 溶液に、0 で、臭化フェニルマグネシウム (Et₂O 中で 3.0 M、3.1 mL、9.4 mmol) を滴下した。この添加後、その反応物を室温まで温め、そして 3 時間攪拌した。次いで、その反応物を NH₄Cl 飽和水溶液 (40 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL) で希釈し、そして層分離した。その水層を EtOAc (1 × 20 mL) および CH₂Cl₂ (1 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc、4 : 1) で精製すると、白色固形物として、所望生成物 (0.2057 g、32%) および N - (4 - ジアリルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキシル) - ベンズアミド (0.11 g、17%) の両方が得られた。

10

【0527】

(トランス - N , N - ジアリル - 1 - フェニル - シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミンの調製)

上で得た所望生成物 (0.2057 g、0.56 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (2 mL) 攪拌溶液に、TFA (2 mL) を加え、その反応物を、室温で、4 時間攪拌した。この反応混合物を CH₂Cl₂ (15 mL) で希釈し、そして減圧下にて濃縮した。その残留物を CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、そして 1 N NaOH (1 × 30 mL) で洗浄し、その水相を CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、黄色オイル (0.1055 g、70%) を得た。得られたアミンを、次の反応にて、さらに精製することなく使用した。

20

【0528】

上で得た副生成物であるトランス - N - (4 - ジアリルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキシル) - ベンズアミド (0.4558 g、1.22 mmol) を、H₂O (2.5 mL)、6 N HCl (3.5 mL) および THF (2 mL) の溶液に溶解し、そして一晚還流した。その反応物を室温まで冷却し、H₂O (15 mL) で希釈し、そして 10 N NaOH で塩基性にし、その後、その水溶液を CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH、96 : 4 : 0 に次いで 89 : 10 : 1) で精製すると、黄色オイルとして、所望の第一級アミン (80 mg、24%) が得られた。

30

【0529】

(2 - { [トランス - (4 - アミノ - 4 - フェニル - シクロヘキシル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル} - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

一般的手順 B に従う (NaBH₄ を使用する段階的な還元アミノ化) : 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - キノリン - 8 - オン (0.099 g、0.67 mmol) および N, N - ジアリル - 1 - フェニル - シクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン (0.181 g、0.48 mmol) の無水 MeOH (3 mL) 攪拌溶液に、NaBH₄ (0.051 g、1.3 mmol) を加え、2 時間後、その混合物を、室温で、さらに 2 時間攪拌した。放射状シリカゲルクロマトグラフィー (2 mm プレート、CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH、100 : 1 : 1 に次いで 75 : 1 : 1) で精製すると、淡黄色オイルとして、所望のアミン (150 mg、56%) が得られた。

40

【0530】

N - アルキル化の一般的手順に従う : 上で得たアミン (0.150 g、0.37 mmol) の CH₃CN (2 mL) 攪拌溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.67 mmol)、KI (3 mg、0.019 mmol) および 1 - (第三級ブトキシカルボニル) - 2 - (クロロメチル) ベンズイミダゾール (0.099 g、0.37 mmol) を加えた。その混合物を、60 で、一晚攪拌した。得られたベージュ色泡状物を放射状シリカゲルクロマトグラフィー (2 mm プレート、CH₂Cl₂ / MeO

50

H / NH₄ OH、100 : 1 : 1 に次いで 50 : 1 : 1) で精製すると、黄色オイルとして、所望のアルキル化アミン (0 . 149 g、64 %) が得られた。

【0531】

上で得たアルキル化アミン (0 . 149 g、0 . 24 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (2 . 5 mL) 攪拌溶液に、N, N - ジメチルバルビツール酸 (0 . 1841 g、1 . 2 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (0) (0 . 068 g、0 . 06 mmol) を加え、その混合物を、室温で、64 時間攪拌した。この反応物を、CH₂Cl₂ (20 mL) および NaHCO₃ (30 mL) 飽和水溶液で希釈した。相分離し、その水層を CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗製物質を放射状シリカゲルクロマトグラフィー (2 mm プレート、CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH、50 : 1 : 1 に次いで 20 : 1 : 1) で精製すると、脱保護アミン (28 . 9 mg、25 %) およびモノアрил保護アミン (701 . 0 mg、54 %、純度 90 %) が得られた。

10

【0532】

(2 - { [トランス - (4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキシル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

上で得た所望の第一級アミン (28 . 9 mg、0 . 13 mmol) の無水 THF (2 mL) 攪拌溶液に、ジ - 第三級ブチルジカーボネート (42 mg、0 . 19 mmol) を加え、その混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応物を、減圧下にて濃縮し、その残留物を放射状シリカゲルクロマトグラフィー (1 mm プレート、CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH、100 : 1 : 1 に次いで 50 : 1 : 1) で精製して、無色オイルとして、この boc - 保護アミン (34 mg、44 %) を得た。

20

【0533】

一般的手順 D を使用 : 上で得たオイル (24 mg、0 . 037 mmol) をその臭化水素酸塩に変換したのに続いて、その中間体固形物をメタノール / エーテルから再沈すると、ベージュ色固形物として、化合物 71 (24 mg、85 %) が得られた。 ¹H NMR (D₂O) 1 . 80 - 1 . 99 (m , 3 H) , 2 . 00 - 2 . 27 (m , 5 H) , 2 . 28 - 2 . 53 (m , 4 H) , 2 . 89 - 3 . 04 (m , 3 H) , 4 . 47 (d , 1 H , J = 16 . 8 Hz) , 4 . 61 (d , 1 H , J = 16 . 5 Hz) , 4 . 60 - 4 . 68 (m , 1 H) , 7 . 40 - 7 . 53 (m , 5 H) , 7 . 55 - 7 . 61 (m , 2 H) , 7 . 71 - 7 . 81 (m , 3 H) , 8 . 26 (d , 1 H , J = 7 . 2 Hz) , 8 . 55 (d , 1 H , J = 5 . 1 Hz) ; ¹³C NMR (D₂O) 20 . 74 , 24 . 26 , 24 . 54 , 26 . 75 , 27 . 53 , 34 . 29 , 34 . 46 , 43 . 85 , 57 . 40 , 58 . 08 , 59 . 61 , 114 . 24 , 125 . 12 , 125 . 79 , 126 . 97 , 129 . 40 , 129 . 64 , 131 . 08 , 139 . 14 , 140 . 51 , 140 . 91 , 147 . 94 , 151 . 34 , 152 . 04 . ES - MS m / z 452 (M + H) . 分析計算値 C₂₉H₃₃N₅ · 2 . 7 HBr · 5 . 3 H₂O : C , 45 . 50 ; H , 6 . 10 ; N , 9 . 15 ; Br , 28 . 18 . 実測値 : C , 45 . 43 ; H , 5 . 43 ; N , 8 . 93 ; Br , 28 . 23 .

30

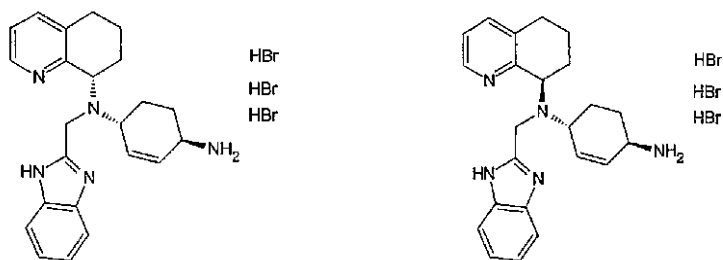
40

【0534】

(実施例 73)

【0535】

【化 1 1 0】



(化合物 73 (R) および (S) : N¹ - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキシル - 2 - エン - トランス - 1, 4 - ジアミンの調製) 10

シス - 1 - アセトキシ - 4 - クロロ - 2 - シクロヘキサンは、B a c k v a l l ら、(J . A m . C h e m . S o c . (1 9 8 5) 1 0 7 , 3 6 7 6 - 3 6 8 6) で報告された手順に従って、1, 3 - シクロヘキサジエンから調製した。

【0536】

シス - 1 - アセトキシ - 4 - クロロ - 2 - シクロヘキサン (6 . 8 7 g、3 9 . 4 m m o l) の DMF (1 6 0 m L) 攪拌溶液に、アジ化ナトリウム (5 . 2 9 g、8 1 . 1 m m o l) を加え、得られた混合物を、室温で、2 時間攪拌した。この反応混合物をブライン (1 6 0 m L) に注ぎ、そしてジエチルエーテル (3 0 0 m L) および水 (8 0 m L) 20
で希釈した。相分離し、その有機相をブライン (5 × 5 0 m L) で洗浄した。その有機相を乾燥し (M g S O₄)、そして濃縮して、淡赤色オイルとして、6 . 1 3 g (8 5 %) のトランス - 1 - アセトキシ - 4 - アジド - 2 - シクロヘキサンを得、これを、さらに精製することなく使用した。

【0537】

メタノール (1 7 0 m L) 中のトランス - 1 - アセトキシ - 4 - アジド - 2 - シクロヘキセン (6 . 1 3 g、3 3 . 9 m m o l)、リンドラー触媒 (1 . 1 8 g) およびジ - 第三級ブチルジカーボネート (1 1 . 3 5 g、5 2 . 1 m m o l) の混合物を、大気圧下にて、1 9 時間水素化した。この混合物をセライト (登録商標) で濾過し、そのケーキをメタノールで洗浄した。その濾液を濃縮し、得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 : 1 のヘキサン - 酢酸エチル) で精製すると、白色固形物として、6 . 7 0 g (7 7 %) のトランス - 1 - アセトキシ - 4 - (第三級ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - シクロヘキセンが得られた。 30

【0538】

トランス - 1 - アセトキシ - 4 - (第三級ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - シクロヘキセン (6 . 7 0 g、2 6 . 3 m m o l) のメタノール (1 3 0 m L) 溶液に、固形 K₂ C O₃ (7 . 5 0 g、5 4 . 4 m m o l) を加え、その混合物を、室温で、1 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、その残留物を C H₂ C l₂ (2 5 0 m L) および N a H C O₃ 飽和水溶液 (1 0 0 m L) に溶解した。相分離し、その水相を C H₂ C l₂ (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (N a₂ S O₄)、そして減圧下にて 40
濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 0 : 1 の C H₂ C l₂ - C H₃ O H) で精製すると、白色固形物として、3 . 3 8 g (6 0 %) のトランス - 1 - ヒドロキシ - 4 - (第三級ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - シクロヘキセンが得られた。¹ H N M R (C D C l₃) 1 . 4 4 (s, 9 H), 1 . 5 2 - 1 . 5 7 (m, 1 H), 2 . 0 5 - 2 . 1 4 (m, 3 H), 4 . 2 0 - 4 . 2 6 (b r s, 2 H), 4 . 4 5 (b r s, 1 H), 4 . 4 7 - 4 . 6 0 (m, 1 H), 5 . 7 0 (d, 1 H, J = 1 0 . 2 H z), 5 . 8 1 (d, 1 H, J = 1 0 . 2 H z)。

【0539】

ヘキサクロロアセトン (7 0 m L) 中のトランス - 1 - ヒドロキシ - 4 - (第三級ブト 50

キシカルボニルアミノ) - 2 - シクロヘキセン (2 . 9 3 g、1 3 . 8 m m o l) の混合物に、トリフェニルホスフィン (7 . 5 1 g、2 8 . 6 m m o l) を加え、その混合物を、室温で、1 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、それにより得たオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 0 : 1 のヘキササン - 酢酸エチル) で精製すると、黄色固形物として、1 . 9 8 g (6 2 %) のシス - 1 - (第三級ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - クロロ - 2 - シクロヘキセンが得られた。

【 0 5 4 0 】

シス - 1 - (第三級ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - クロロ - 2 - シクロヘキセン (1 . 8 5 g、8 . 0 0 m m o l) の D M F (4 0 m L) 攪拌溶液に、アジ化ナトリウム (1 . 1 7 g、1 8 . 0 m m o l) を加え、得られた混合物を、室温で、1 6 時間攪拌した。この反応混合物に、ブライン (4 0 m L) を注ぎ、そして酢酸エチル (1 2 0 m L) および水 (2 0 m L) で希釈した。相分離し、その有機相をブライン (4 × 2 5 m L) で洗浄した。その有機相を乾燥し (M g S O ₄)、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 0 : 1 のヘキササン - 酢酸エチル) で精製すると、無色オイルとして、1 . 1 4 g (6 0 %) のトランス - 1 - アジド - 4 - (第三級ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - シクロヘキセンが得られた。

【 0 5 4 1 】

トランス - 1 - アジド - 4 - (第三級ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - シクロヘキセン (1 . 1 4 g、4 . 7 9 m m o l) の T H F (5 0 m L) および水 (5 m L) 溶液に、トリフェニルホスフィン (2 . 6 0 g、1 0 m m o l) を加え、その混合物を、室温で、2 0 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、それにより得た物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 0 : 1 : 1 の C H ₂ C l ₂ - C H ₃ O H - N H ₄ O H) に続いて放射状カラムクロマトグラフィー (2 m m プレート、1 0 0 : 1 : 1 の C H ₂ C l ₂ - C H ₃ O H - N H ₄ O H) で精製すると、無色オイルとして、0 . 3 2 g (3 1 %) のトランス - 1 - アミノ - 4 - (第三級ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - シクロヘキセンが得られた。¹ H N M R (C D C l ₃) 1 . 4 4 (s , 9 H) , 1 . 5 0 - 1 . 9 2 (m , 2 H) , 1 . 9 9 - 2 . 1 0 (m , 2 H) , 3 . 3 2 (b r s , 1 H) , 4 . 1 0 - 4 . 1 9 (m , 1 H) , 4 . 4 7 - 4 . 6 0 (m , 1 H) , 5 . 5 7 - 5 . 7 7 (m , 2 H) 。

【 0 5 4 2 】

一般的手順 B を使用 : トランス - 1 - アミノ - 4 - (第三級ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - シクロヘキセン (0 . 2 2 2 g、1 . 0 5 m m o l) および 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - キノリン - 8 - オン (0 . 3 0 4 g、2 . 0 6 m m o l) を、T H F (1 0 m L) 中に、4 時間にわたって、N a B H (O A c) ₃ (0 . 4 2 3 g、2 . 0 0 m m o l) と反応させたのに続いて、その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 5 : 1 の C H ₂ C l ₂ - C H ₃ O H) で精製すると、黄色泡状物として、0 . 2 7 7 g (7 7 %) の N¹ - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - N⁴ - (第三級ブトキシカルボニル) - シクロヘキシ - 2 - エン - トランス - 1 , 4 - ジアミンが得られた。

【 0 5 4 3 】

N - アルキル化の一般的手順を使用 : N¹ - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - N⁴ - (第三級ブトキシカルボニル) - シクロヘキシ - 2 - エン - トランス - 1 , 4 - ジアミン (0 . 2 7 7 g、0 . 8 1 m m o l)、1 - 第三級 - (ブトキシカルボニル) - 2 - (クロロメチル) ベンズイミダゾール (0 . 3 2 7 g、1 . 2 2 m m o l)、触媒ヨウ化カリウム (1 4 m g) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 8 m L、1 . 6 1 m m o l) の C H ₃ C N (8 m L) 溶液を、6 0 °C で、2 0 時間加熱した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 0 : 1 : 1 の C H ₂ C l ₂ - M e O H - N H ₄ O H) に続いて放射状シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 m m プレート、1 0 0 : 1 : 1 の C H ₂ C l ₂ - M e O H - N H ₄ O H) で精製すると、N¹ - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - N¹ - (1 - 第三級

10

20

30

40

50

ブトキシカルボニル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N⁴ - (第三級ブトキシカルボニル) - シクロヘキシ - 2 - エン - トランス - 1, 4 - ジアミンの2種のジアステレオマー、129 mg (28%) の白色泡状物および18 mg (4%) の白色固形物が得られた。

【0544】

一般的手順D：そのBOC保護基を同時に除去しつつ、主要なジアステレオマー(100 mg)をその臭化水素酸塩に変換したのに続いて、その中間体固形物をメタノール/エーテルから再沈すると、白色固形物として、化合物73(R)(103 mg、88%)が得られた。¹H NMR (D₂O) 1.45 - 1.57 (m, 1H), 1.70 - 1.82 (m, 2H), 2.00 - 2.17 (m, 4H), 2.48 - 2.52 (m, 1H), 2.93 (br d, 2H, J = 5.1 Hz), 3.61 - 3.63 (m, 1H), 3.88 - 3.91 (m, 1H), 4.38 - 4.46 (m, 2H), 4.55 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 5.88 (br d, 1H, J = 10.5 Hz), 6.25 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 7.52 - 7.57 (m, 2H), 7.69 - 7.77 (m, 3H), 8.22 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 5.1 Hz; ¹³C NMR (D₂O) 20.63, 23.56, 27.14, 27.30, 27.52, 42.75, 47.46, 56.83, 60.11, 114.17, 125.84, 127.00, 128.66, 130.94, 133.97, 139.22, 140.59, 147.98, 151.38, 151.46; ES-MS m/z 374 (M+H)⁺. 分析計算値 C₂₃H₂₇N₅·3.0HBr·2.9H₂O: C, 41.33; H, 5.40; N, 10.48; Br, 35.86. 実測値: C, 41.14; H, 5.15; N, 10.28; Br, 36.10.

10

20

【0545】

一般的手順D：そのBOC保護基を同時に除去しつつ、少ない方のジアステレオマー(18 mg)をその臭化水素酸塩に変換したのに続いて、その中間体固形物をメタノール/エーテルから再沈すると、白色固形物として、化合物73(S)(15 mg、68%)が得られた。¹H NMR (D₂O) 1.45 - 1.56 (m, 1H), 1.73 - 1.90 (m, 2H), 2.03 - 2.37 (m, 5H), 2.96 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 3.66 - 3.70 (m, 1H), 3.89 - 3.91 (m, 1H), 4.34 - 4.46 (m, 2H), 4.52 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 5.75 (d, 1H, J = 10.25 Hz), 6.05 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 7.53 - 7.56 (m, 2H), 7.70 - 7.76 (m, 3H), 8.22 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.52 (d, 1H, J = 5.7 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 20.56, 24.42, 25.14, 27.03, 27.40, 43.22, 47.65, 57.18, 58.39, 114.24, 125.76, 126.90, 128.40, 131.22, 135.51, 139.13, 140.42, 147.75, 150.87, 152.02; ES-MS m/z 374 (M+H)⁺. 分析計算値 C₂₃H₂₇N₅·3.0HBr·3.1H₂O: C, 41.10; H, 5.43; N, 10.42; Br, 35.67. 実測値: C, 41.38; H, 5.09; N, 10.35; Br, 35.36.

30

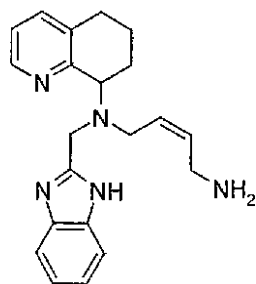
40

【0546】

(実施例74)

【0547】

【化 1 1 1】

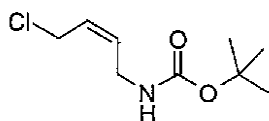


(化合物 74 : (Z) - N' - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N
' - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブト - 2 - エン - 1, 4
- ジアミンの調製)

((Z) - 4 - クロロ - ブト - 2 - エニル) - カルボン酸第三級ブチルエステルの
調製)

【0548】

【化 1 1 2】



(Z) - 4 - クロロ - 2 - ブテニルアミン塩酸塩 (1.0 g、7.0 mmol) の THF (35 mL) および水 (0.2 mL) 攪拌溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2.7 mL、15.4 mmol) を加え、続いて、ジ - 第三級ブチルジカーボネート (1.8 g、8.4 mmol) を加えた。得られた溶液を 3 時間攪拌し、その時点で、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) およびジエチルエーテル (40 mL) を加えた。相分離し、その水層を Et₂O (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で 1 回洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして真空中で濃縮した。その粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、4 : 1 のヘキサン - EtOAc) で精製すると、白色固形物として、1.3 g (90%) の表題化合物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.44 (s, 9H), 3.82 (t, 2H, J = 6 Hz), 4.12 (d, 2H, J = 9 Hz), 4.62 (br s, 1H), 5.60 - 5.70 (m, 1H), 5.72 - 5.77 (m, 1H)。

【0549】

N - アルキル化の一般的手順に従う：(1H - N - 第三級ブトキシカルボニル - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミン (200 mg、0.53 mmol) および ((Z) - 4 - クロロ - ブト - 2 - エニル) - カルバミン酸第三級ブチルエステル (130 mg、0.64 mmol) の CH₃CN (3 mL) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (138 μL、0.80 mmol) および KI (4.4 mg、0.027 mmol) を加え、その反応物を、60 で、18 時間攪拌した。その粗製物質を純粋 TFA (1 mL) に吸収させ、そして 3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を慎重に加え、得られた混合物を CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) で抽出し、次いで、合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして真空中で濃縮した。この粗製物質を放射状クロマトグラフィー (1 mm プレート、50 : 1 : 1 の CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH) で精製すると、白色固形物として、表題化合物 (57 mg、31%) が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.68 - 1.72 (m, 1H), 1.84 - 2.05 (m, 2H), 2.15 - 2.22 (m, 1H), 2.71 (dt, 1H, J = 17, 5 Hz), 2.84 (dddd, 1H, J = 16, 10, 5 Hz), 3.15 - 3.26 (m, 3H), 3.38 (dd, 1H, J = 14, 7 Hz), 3.97 - 4.12 (m, 3H), 5.46 - 5.54 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H, J

= 8, 5 Hz), 7.16 - 7.21 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H, J = 7, 1 Hz), 7.57 (br s, 2H), 8.57 (dd, 1H, J = 5, 1 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) 21.0, 22.9, 28.9, 37.4, 46.4, 48.6, 60.5, 115.0, 121.8, 122.2, 130.7, 131.6, 134.6, 137.4, 146.6, 154.2, 156.8. ES-MS m/z 348 (M+H). 分析計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5 \cdot 0.1\text{CHCl}_3 \cdot 0.8\text{CH}_4\text{O}$: C, 68.32; H, 7.41; N, 18.19. 実測値: C, 68.60; H, 7.05; N, 17.82.

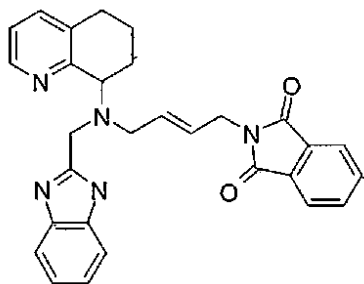
【0550】

(実施例75)

10

【0551】

【化113】

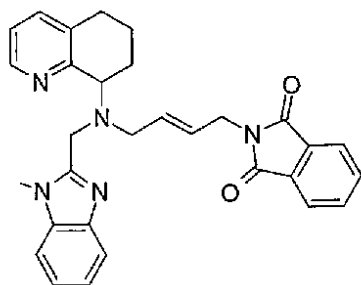


20

(化合物75: 2-{4-[(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-(E)-ブト-2-エニル}-イソインドール-1,3-ジオンの調製)

【0552】

【化114】



30

(2-{[(Z)-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ブト-2-エニル]-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミノ}-メチル}-ベンズイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

N-アルキル化の一般的手順に従って、(1H-N-第三級ブトキシカルボニル-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミン(293mg、0.77mmol)および(E)-N-(4-プロモ-2-ブテニル)フタルイミド(これは、Norman, M. H.; Minick, D. J.; Rigdon, G. C. J. Med. Chem. 1996, 39, 149-157で記述のように調製した)(260mg、0.93mmol)を、以下の量の試薬および溶媒を使用して、対応するアルキル化生成物に変換した: ジイソプロピルエチルアミン(202 μL 、1.16mmol)、 CH_3CN (4mL)。この場合の反応時間は、18時間であったのに対して、反応温度は、40であった。得られた粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、20:2:1の CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH)で精製して、360mg(81%)の2-{[[(Z)-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ブト-2-エニル]-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ベンズイミダゾール-1-カル

40

50

ボン酸第三級ブチルエステルを得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.67 (s, 9H), 1.68 - 1.70 (m, 1H), 1.79 - 1.91 (m, 1H), 1.93 - 2.04 (m, 1H), 2.14 - 2.19 (m, 1H), 2.59 - 2.79 (m, 2H), 3.33 - 3.48 (m, 2H), 4.00 (d, 2H, $J = 6\text{ Hz}$), 4.25 (dd, 1H, $J = 10, 6\text{ Hz}$), 4.42 (d, 1H, $J = 16\text{ Hz}$), 4.60 (d, 1H, $J = 16\text{ Hz}$), 5.29 - 5.57 (m, 1H), 5.65 - 5.74 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H, $J = 7, 5\text{ Hz}$), 7.17 - 7.25 (m, 3H), 7.63 - 7.72 (m, 3H), 7.74 - 7.80 (m, 3H), 8.37 (d, 1H, $J = 4\text{ Hz}$)。

10

【0553】

2 - { [(Z) - 4 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ブト - 2 - エチル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル} - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (150mg、0.26mmol) を純粋 TFA (2mL) に吸収させ、そして3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10mL) を慎重に加え、得られた混合物を CH_2Cl_2 (3 × 10mL) で抽出し、次いで、合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、そして真空中で濃縮した。それにより得た粗製物質を放射状クロマトグラフィー (シリカゲル、1mmプレート、50:1:1の CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH) で精製すると、白色固形物として、102mg (81%) の化合物75が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.66 - 1.71 (m, 1H), 1.84 - 1.97 (m, 2H), 2.13 - 2.15 (m, 1H), 2.66 - 2.79 (m, 2H), 3.22 - 3.26 (m, 2H), 3.99 - 4.07 (m, 3H), 4.13 - 4.16 (m, 2H), 5.67 - 5.71 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H, $J = 8, 5\text{ Hz}$), 7.14 - 7.20 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H, $J = 8, 1\text{ Hz}$), 7.43 - 7.62 (m, 2H), 7.64 - 7.69 (m, 2H), 7.74 - 7.79 (m, 2H), 8.56 (dd, 1H, $J = 5, 1\text{ Hz}$); ^{13}C NMR (CDCl_3) 21.3, 24.0, 29.1, 39.1, 49.2, 52.0, 61.0, 110.9, 118.7, 121.6, 122.1, 123.2, 126.1, 132.0, 132.8, 133.9, 134.5, 137.2, 146.7, 156.3, 157.5, 167.8. ES - MS m/z 478 ($M+H$)。分析計算値 $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 70.15; H, 5.64; N, 14.01。実測値: C, 70.40; H, 5.73; N, 13.90。

20

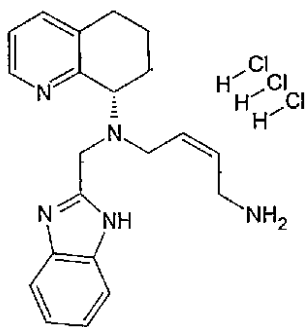
30

【0554】

(実施例76)

【0555】

【化115】



40

(化合物76: (Z) - N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジアミン (塩酸塩) の調製)

50

(Z) - 4 - クロロ - 2 - ブテニルアミン塩酸塩 (3 . 8 8 g 、 2 7 . 3 m m o l) 、水 (1 m L) およびジイソプロピルエチルアミン (9 . 6 m L 、 5 5 . 1 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 4 0 m L) に溶解し、そして窒素下にて、5 分間攪拌した。ジ - 第三級ブチルジカーボネート (1 5 . 3 1 g 、 7 0 . 1 m m o l) を加え、その混合物を、2 5 で、さらに4 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、その残留物を塩化メチレン (1 0 0 m L) に溶解し、そして飽和炭酸水素ナトリウム (8 0 m L) で洗浄した。その水層を塩化メチレン (2 x 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (M g S O ₄) 、そして濃縮して、褐色オイルを得、これは、放置すると、固化した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、所望生成物およびジ - 第三級ブチルジカーボネートの混合物 6 . 4 g が得られた。熱ヘキサンから再結晶すると、白色結晶として、(4 - クロロ - ブト - 2 - エチル) - カルバミン酸第三級ブチルエステル (3 . 2 7 g 、 5 0 %) が、得られた。¹ H N M R (C D C l ₃) 1 . 4 5 (s , 9 H) , 3 . 8 3 (t , 2 H , J = 6 . 2 H z) , 4 . 1 2 (d , 2 H , J = 7 . 4 H z) , 4 . 5 8 (b s , 1 H) , 5 . 5 8 - 5 . 6 8 (m , 1 H) , 5 . 7 1 - 5 . 8 1 (m , 1 H) 。

10

【 0 5 5 6 】

2 - [(5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イルアミノ) - メチル] - ベンズイミダゾール - 1 - カルバミン酸第三級ブチルエステル (2 . 5 7 g 、 6 . 7 9 m m o l) のアセトニトリル (7 0 m L) 溶液に、(4 - クロロ - ブト - 2 - エチル) - カルバミン酸第三級ブチルエステル (1 . 8 1 g 、 7 . 4 7 m m o l) 、ヨウ化カリウム (5 9 m g 、 0 . 3 6 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (1 . 8 0 m L 、 1 0 . 3 m m o l) を加え、6 0 まで温め、そして窒素下にて、1 7 時間攪拌した。真空中で溶媒を除去した。その残留物を塩化メチレン (1 0 0 m L) に溶解し、そしてブライン (1 0 0 m L) で洗浄した。その水層を塩化メチレン (2 x 1 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、そして濃縮した。その粗混合物をシリカゲル (1 5 0 g) カラムクロマトグラフィーで精製して、白色泡状物固形物として、2 - { [(S) - ((Z) - 4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - ブト - 2 - エニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - アミノ] - メチル } - ベンズイミダゾール - 1 - カルバミン酸第三級ブチルエステル (5 . 9 9 g 、 8 8 %) を得た。¹ H N M R (C D C l ₃) 1 . 4 3 (s , 9 H) , 1 . 7 2 (s , 9 H) , 1 . 9 5 - 2 . 0 8 (m , 4 H) , 2 . 0 9 - 2 . 2 0 (m , 1 H) , 2 . 6 1 (d , 1 H , J = 1 6 . 2 H z) , 3 . 2 8 (d d , 1 H , J = 1 4 . 1 , 5 . 4 H z) , 3 . 6 2 (d d , 1 H , J = 1 3 . 7 , 7 . 2 H z) , 3 . 6 9 - 3 . 8 5 (m , 2 H) , 4 . 2 9 (d d , 1 H , J = 9 . 2 , 6 . 6 H z) , 4 . 4 2 (d , 1 H , J = 1 4 . 9 H z) , 4 . 4 8 (d , 1 H , J = 1 4 . 9 H z) , 5 . 4 3 - 5 . 6 3 (m , 2 H) , 6 . 1 9 (s , 1 H) , 6 . 8 7 (d d , 1 H , J = 7 . 5 , 4 . 8 H z) , 7 . 1 7 (d , 1 H , J = 7 . 7 H z) , 7 . 2 3 - 7 . 2 8 (m , 1 H) , 7 . 6 5 - 7 . 7 1 (m , 1 H) , 7 . 7 5 - 7 . 8 0 (m , 1 H) , 8 . 3 4 (d , 1 H , J = 4 . 4 H z) 。

20

30

【 0 5 5 7 】

2 - { [(S) - ((Z) - 4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - ブト - 2 - エニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - アミノ] - メチル } - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルを酢酸 (1 5 m L) に溶解し、その溶液に、1 0 分間にわたって、塩化水素ガスを泡立たせた。その混合物をさらに6 0 分間攪拌し、次いで、酢酸 (1 5 m L) で希釈した。この酢酸溶液を、ジエチルエーテル (6 0 0 m L) を含むフラスコに滴下し、急速に攪拌すると、白色綿毛状沈殿物が形成された。そのエーテル混合物を沈降させ、そしてデカントした。そのスラリーをエーテル (3 x 5 0 0 m L) で洗浄し、次いで、その沈殿物をガラスフリットで集め、そしてエーテルで十分にリンスした。このフリットを真空オーブン (4 0) に1 8 時間入れて、淡ピンク色固形物 (2 . 2 0 g 、 7 2 %) として、化合物 7 6 を得た。¹ H N M R (D ₂ O)

40

50

1.75 - 1.88 (m, 1H), 1.98 - 2.11 (m, 1H), 2.17 - 2.22 (m, 1H), 2.37 - 2.42 (m, 1H), 3.00 (dd, 2H, J = 7.8, 3.9 Hz), 3.25 (dd, 1H, J = 14.7, 4.4 Hz), 3.58 - 3.65 (m, 3H), 4.4.32 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.46 - 4.55 (m, 2H), 5.43 - 5.53 (m, 1H), 5.77 - 5.86 (m, 1H), 7.55 - 7.62 (m, 2H), 7.74 - 7.81 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H, J = 7.9, 5.9 Hz), 8.33 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 5.4 Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 20.35, 20.47, 27.61, 36.45, 48.00, 48.67, 60.52, 114.31 (2C), 124.75, 125.91, 126.81 (2C), 131.27, 132.58, 139.49, 140.64, 147.98, 150.92, 151.47. ES-MS m/z 348 (M+H). 分析計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5 \cdot 3.1\text{HCl} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O} \cdot 0.3\text{Et}_2\text{O}$: C 50.70, H 6.88, N 13.32, Cl 20.90. 実測値: C 50.81, H 6.89, N 13.45, Cl 20.80.

【0558】

化合物76の鏡像異性純度は、以下の条件を使用するキラルHPLCにより、98%であることが判明した：機器：Hewlett Packard 1100 HPLC (VWD2)；カラム：Chiral Pak AD、4.6cm×25cm；移動相：A = 90：10のヘキサン/試薬アルコール (0.1% DEA、B = 試薬アルコール；アイソクラティック：90% A、10% B；全実行時間：40分間；流速：0.5mL/分；温度：40；検出器：270nmのUV；注入容量：10μL。

【0559】

S鏡像異性体の保持時間 = 21.4分間。

【0560】

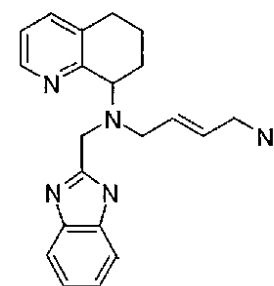
R鏡像異性体の保持時間 = 14.3分間。

【0561】

(実施例77)

【0562】

【化116】



(化合物77：N¹ - (1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル) - (E) - ブト-2-エン-1, 4-ジアミンの調製)

2 - { [(Z) - 4 - (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル) - ブト-2-エニル] - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル) - アミノ] - メチル} - ベンゾイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステル (これは、化合物75について記述のように調製した) (200mg、0.35mmol) をEtOH (3mL) に吸収し、そしてヒドラジン-水和物 (0.5mL、10mmol) を加えた。得られた混合物を、18時間にわたって、還流状態まで加熱し、その時点で、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (15mL) を加え、得られた混合物をCH₂Cl₂ (3×20mL) で抽出し、次いで、合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、そして

真空中で濃縮した。それにより得た粗製物質を放射状クロマトグラフィー（シリカゲル、1 mm プレート、50 : 1 : 1 の $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH} - \text{NH}_4\text{OH}$ ）で精製すると、白色固形物として、53 mg（44 %）の化合物 77 が得られた。 ^1H NMR（ CDCl_3 ） 1.47 - 1.71（m, 3H）, 1.89 - 2.08（m, 2H）, 2.18 - 2.20（m, 1H）, 2.74 - 2.83（m, 2H）, 3.13（d, 2H, $J = 6\text{ Hz}$ ）, 3.25 - 3.27（m, 2H）, 4.06 - 4.10（m, 3H）, 5.46（dt, 1H, $J = 15, 6\text{ Hz}$ ）, 5.71（dt, 1H, $J = 15, 6\text{ Hz}$ ）, 7.12 - 7.21（m, 3H）, 7.41（d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$ ）, 7.50 - 7.58（m, 2H）, 8.60（d, 1H, $J = 5, 1\text{ Hz}$ ）; ^{13}C NMR（ CDCl_3 ） 21.3, 23.6, 29.2, 43.1, 48.8, 52.5, 61.3, 114.3, 121.5, 122.1, 128.5, 133.4, 134.6, 137.3, 146.7, 156.4, 157.5. ES-MS m/z 348（ $M+H$ ）。分析計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5 \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.9\text{CH}_4\text{O}$: C, 67.49; H, 7.43; N, 17.81. 実測値: C, 67.59; H, 7.31; N, 17.46。

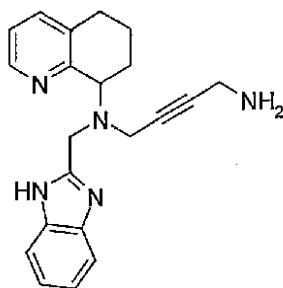
10

【0563】

（実施例 78）

【0564】

【化 117】



20

（化合物 78 : N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブト - 2 - イン - 1, 4 - ジアミンの調製）

30

（(4 - クロロブト - 2 - イニル)カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製）

THF（40 mL）および H_2O （15 滴）の溶液中の 1 - アミノ - 4 - クロロ - 2 - ブチン塩酸塩（1.12 g、8.01 mmol）および Boc_2O （2.12 g、9.71 mmol）の攪拌混合物に、DIPEA（3.1 mL、17.8 mmol）を加えた。得られた溶液を、室温で、4.5 時間攪拌した。 NaHCO_3 飽和水溶液（20 mL）を加え、層分離し、その水溶液を Et_2O （25 mL \times 2）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン / EtOAc 、7 : 3）で精製すると、灰白色固形物（1.38 g、6.79 mmol、85 %）として、 Boc - 保護アミンが得られた。 ^1H NMR（ CDCl_3 ） 1.44（s, 9H）, 3.97（d, 2H, $J = 4.5\text{ Hz}$ ）, 4.13（t, 2H, $J = 2.1\text{ Hz}$ ）, 4.74（br. s, 1H）。

40

【0565】

（2 - { [4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ブチニル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ } - メチル } - ベンズイミダゾール - 1 - カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製）

上で得た塩化物（182 mg、0.89 mmol）、（1 - 第三級ブトキシカルボニル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル） - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン（285 mg、0.75 mmol）、DIPEA（0.20 mL、1.2 mmol）および触媒 KI（8 mg、0.05 mmol）の CH_3CN 溶液

50

を、60 で、17時間加熱した。 NaHCO_3 飽和水溶液 (10 mL) を加え、その混合物を CH_2Cl_2 (25 mL \times 3) で抽出した。その有機溶液を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして減圧下にて蒸発させた。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、9 : 1 : 0.1) で精製すると、淡褐色泡状物 (374 mg、0.69 mmol、91%) として、この第三級アミンが得られた。¹H NMR (CDCl_3) 1.43 (s, 9H), 1.67 (s, 9H), 1.97 - 2.14 (m, 4H), 2.61 - 2.73 (m, 1H), 2.75 - 2.88 (m, 1H), 3.61 - 3.80 (m, 4H), 4.31 (dd, 1H, J = 7.8, 5.6 Hz), 4.45 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 4.54 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 4.63 (br. s, 1H), 7.01 (dd, 1H, J = 7.5, 4.8 Hz), 7.27 - 7.34 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H, J = 6.0, 3.0 Hz), 7.83 (dd, 1H, J = 6.0, 3.3 Hz), 8.39 (d, 1H, J = 3.3 Hz)。

【0566】

(化合物78の調製)

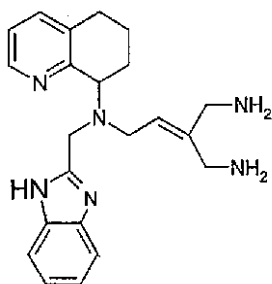
上記ジ-Boc保護アミン (365 mg、0.67 mmol) を、TFA (6 mL) 中にて、室温で、1.5時間攪拌した。その混合物が中性になるまで、 NaHCO_3 飽和水溶液 (約100 mL) を加え、その水溶液を CH_2Cl_2 (50 mL \times 3) で抽出した。この有機溶液を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、19 : 1 : 0.1) で精製すると、ベージュ色泡状物 (90.4 mg、0.26 mmol、39%) として、化合物78が得られた。¹H NMR (CDCl_3) 1.65 - 1.79 (m, 1H), 1.94 - 2.14 (m, 2H), 2.16 - 2.28 (m, 1H), 2.69 - 2.81 (m, 1H), 2.81 - 2.95 (m, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.54 (d, 2H, J = 2.1 Hz), 4.04 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 4.15 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 7.14 - 7.23 (m, 3H), 7.45 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.54 - 7.64 (m, 2H), 8.58 (d, 1H, J = 4.3 Hz)。¹³C NMR (CDCl_3) 21.1, 24.6, 29.3, 31.9, 41.0, 49.9, 61.6, 79.2, 85.8, 122.1, 122.8, 135.0, 137.9, 147.0, 155.5, 157.4. ES-MS m/z 346 (M + H). 分析計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5 \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.1\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 70.15; H, 6.65; N, 18.94. 実測値: C, 69.97; H, 6.85; N, 18.96。

【0567】

(実施例79)

【0568】

【化118】



(化合物79: 3-アミノメチル-N'-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-N'-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブト-2-エン-1,4-ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

((3 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 2 - オキソ - プロピル) - カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製)

1, 3 - ジアミノ - 2 - ヒドロキシプロパン (2.43 g、0.027 mol) の THF / H₂O (15 : 1、80 mL) 懸濁液に、ジ - 第三級ブチルジカーボネート (11.77 g、0.054 mol) を加え、その反応物を 2.5 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。

【 0 5 6 9 】

塩化オキサリルの CH₂Cl₂ (2.0 M、7.7 mL、15.4 mmol) 溶液に、
- 78 で、DMSO (1.7 mL、24.0 mmol) の CH₂Cl₂ (12 mL) 溶
液を加え、その混合物を、
- 78 で、30 分間攪拌し、その後、上で得た粗アルコール
(2.86 g) (CH₂Cl₂ (10 mL) 中) を滴下した。攪拌を 15 分間継続し、次
いで、Et₃N (5.0 mL、35.9 mmol) を滴下した。冷却浴を取り除き、攪拌
を 1.5 時間継続し、その混合物を CH₂Cl₂ (20 mL) および水 (30 mL) で希
釈した。その水層を CH₂Cl₂ (20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン
(30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。溶媒を蒸発させ、その
残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (これは、CH₂Cl₂ 中の 40 % 酢
酸エチルを使用する) で精製すると、ベージュ色固形物として、表題化合物 (350 mg
、2 段階にわたって 16 %) が得られた。 ¹H NMR (CDCl₃) 1.42
(s, 18 H), 4.03 (br d, 4 H, J = 6 Hz), 5.26 (br
s, 2 H)。

10

20

【 0 5 7 0 】

((4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (第三級ブトキシカルボニルアミノ
- メチル) - ブト - 2 - エノン酸エチルエステルの調製)

(3 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 2 - オキソ - プロピル) - カルバミン酸第三
級ブチルエステル (310 mg、1.08 mmol) のベンゼン (20 mL) 溶液に、(カ
ルベトキシメチレン) - トリフェニルホスホラン (825 mg、2.37 mmol) を
加え、その反応混合物を、
45 で、一晚攪拌した。次いで、この混合物を、室温まで冷
却し、溶媒を濃縮した。放射状シリカゲルクロマトグラフィー (2 mm プレート、CH₂
Cl₂ を使用する) で精製すると、黄色オイル (290 mg、75 %) として、所望化合
物が得られた。 ¹H NMR (CDCl₃) 1.26 (t, 3 H, J = 9.0
Hz), 1.42 (s, 18 H), 3.87 (d, 2 H, J = 6.0 Hz)
, 4.09 (d, 2 H, J = 6.0 Hz), 4.15 (q, 2 H, J = 9
.0 Hz), 5.34 (br s, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H)。

30

【 0 5 7 1 】

([2 - (第三級ブトキシカルボニルアミノメチル) - 4 - ヒドロキシ - ブト - 2 -
エニル - カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製)

上記エステル (290 mg、0.81 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、
- 78 で、DIBAL (CH₂Cl₂ 中で 1.0 M) (2.4 mL、2.42 mmol) を加
えた。40 分後、その温度を室温まで上げた。1 時間後、その反応をロッシェル塩 (10
mL) でクエンチし、そして一晚攪拌した。次いで、それを CH₂Cl₂ (3 × 10 mL)
で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、そして
真空中で乾燥して、黄色オイルを得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー
(これは、50 % ヘキサン / 酢酸エチルを使用する) で精製すると、淡黄色オイル (21
0 mg、83 %) として、所望生成物が得られた。 ¹H NMR (CDCl₃) 1.
42 (s, 10 H), 1.85 (br t, 1 H), 3.89 (d, 4 H, J =
9.0 Hz), 4.15 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 4.75 (br
t, 1 H), 5.55 (br s, 1 H), 5.78 (t, 1 H, J = 7.5
Hz)。

40

【 0 5 7 2 】

50

(2 - { [[4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (第三級ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - ブト - 2 - エニル] - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

上記アルコール (107 mg、0.34 mmol) およびトリエチルアミン (70 μ L、0.41 mmol) の CH_2Cl_2 溶液に、0 で、塩化メタンスルホニル (30 μ L、0.41 mmol) を加えた。その温度で 20 分後、その反応混合物を飽和 NH_4Cl (10 mL) でクエンチした。その有機層を飽和 NH_4Cl (2×10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮し、そして真空中で乾燥して、黄色オイル (150 mg) を得た。これを、さらに精製することなく使用した。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.43 (s, 18 H), 3.02 (s, 3 H), 3.76 (t, 4 H, J = 6.0 Hz), 4.89 (d, 2 H, J = 6.0 Hz), 4.90 (br s, 1 H), 4.99 (br s, 1 H), 5.64 (t, 1 H, J = 6.0 Hz)。

【 0573 】

上記メシレート (150 mg、0.43 mmol)、2 - [(5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - メチル] - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (195 mg、0.52 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (90 mL、0.52 mmol) およびヨウ化カリウム (7 mg、0.04 mmol) を、 CH_3CN (10 mL) 中に、40 で、3 日間攪拌した。次いで、溶媒を濃縮し、その残留物を CH_2Cl_2 (15 mL) に溶解した。その有機層を飽和 NaHCO_3 (3×15 mL)、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、そして真空中で乾燥して、黄色オイルを得た。放射状シリカゲルクロマトグラフィー (2 mm プレート、 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0 : 1 : 99 4 : 1 : 95) を使用した ; 1 mm プレート、 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0 : 1 : 99 2 : 1 : 97) ; 1 mm プレート、酢酸エチルを使用した ; 1 mm プレート、 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 : 1 : 100) を使用した) を 4 回試みて精製すると、白色泡状物 (39 mg、13 %) として、所望化合物が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.38 (s, 9 H), 1.43 (s, 9 H), 1.70 (s, 9 H), 2.04 - 2.11 (m, 3 H), 2.56 (d, 1 H, J = 16.2 Hz), 2.77 (br t, 1 H), 3.22 (dd, 1 H, J = 13.7, 6.2 Hz), 3.39 (dd, 1 H, J = 15.6, 5.4 Hz), 3.49 - 3.58 (m, 2 H), 3.76 (dd, 1 H, J = 14.1, 8.1 Hz), 3.96 (dd, 1 H, J = 14.1, 4.2 Hz), 4.22 (t, 1 H, J = 8.1 Hz), 4.39 (ABq, 2 H, J = 38.4, 14.4 Hz), 5.20 (br m, 1 H), 5.47 (br m, 1 H), 6.72 (dd, 1 H, J = 7.5, 4.8 Hz), 7.04 (d, 1 H, J = 7.2 Hz), 7.20 - 7.25 (m, 3 H), 7.54 - 7.62 (m, 2 H), 7.69 - 7.72 (m, 1 H), 8.25 (d, 1 H, J = 3.9 Hz)。

【 0574 】

(3 - アミノメチル - N' - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブト - 2 - エン - 1 , 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

上記ジアミン (39 mg、0.06 mmol) の酢酸 (1 mL) 溶液に、臭化水素酸飽和酢酸 (0.5 mL) を加え、その反応混合物を 20 分間攪拌した。次いで、ピンク色固形物 (20 mg、30 %) として化合物 79 の沈殿物が得られるまで、ジエチルエーテルを加えた。 ^1H NMR (D_2O) 1.76 - 1.84 (m, 1 H), 2.16 - 2.21 (m, 1 H), 2.37 - 2.41 (m, 1 H), 2.98 (br d, 2 H, J = 5.1 Hz), 3.41 (dm, 1 H, J = 15.0 Hz), 3.68 - 3.70 (m, 3 H), 3.76 - 3.85 (m, 2 H), 4.26 - 4

. 4 6 (m, 3 H), 6.23 (dd, 1 H, J = 10.8, 4.2 Hz), 7.56 - 7.60 (m, 2 H), 7.73 - 7.84 (m, 3 H), 8.30 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 8.59 (d, 1 H), J = 6.0 Hz). ¹³C NMR (D₂O) 20.22, 20.30, 27.59, 37.12, 42.32, 46.68, 48.91, 59.19, 114.28, 126.03, 127.04, 128.73, 131.00, 136.26, 139.60, 140.88, 148.14, 150.51. ES-MS m/z 399 [M+H]⁺, 399 [M+Na]⁺. 分析計算値 C₂₂H₂₈N₆·4.2HBr·2.2H₂O·0.6C₄H₁₀O: C, 36.61; H, 5.36; N, 10.50; Br, 41.93. 実測値: C, 36.68; H, 5.08; N, 10.48; Br, 41.87.

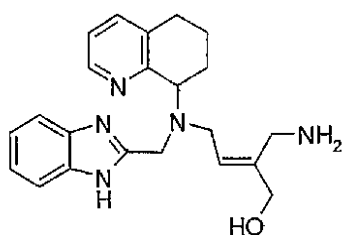
10

【0575】

(実施例80)

【0576】

【化119】



20

(化合物80: (E)-2-アミノメチル-4-[(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-ブト-2-エン-1-オール)の調製)

3-アミノ-1,2-プロパンジオール(7.75 g、0.085 mmol)のTHF(430 mL)溶液に、水(20 mL)に続いて第三級ブチルジカーボネート(19.60 g、0.0898 mmol)を一度に加えた。その溶液を、室温で、23時間攪拌した。減圧下にて溶媒を除去し、その残留物を、EtOAc(100 mL)および飽和炭酸ナトリウム(100 mL)に溶解した。相分離し、その水相を酢酸エチル(3×75 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、白色固形物(15 g、92%)として、(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-カルバミン酸第三級ブチルエステルを得た。

30

【0577】

上で得た粗製物(494 mg、2.6 mmol)のCH₂Cl₂(13 mL)溶液に、イミダゾール(236 mg、3.5 mmol)に続いてTBDMSCl(410 mg、2.7 mmol)を加え、その反応物を、室温で、一晩攪拌した。この反応混合物をCH₂Cl₂(40 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40 mL)で希釈した。相分離し、その水層をCH₂Cl₂(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その粗製物質をカラムクロマトグラフィー(シリカ15 g、8:1のヘキサン/EtOAc)で精製すると、無色オイル(555 mg、70%)として、[2-(第三級ブチルジメチル-シラニルオキシ)-1-ヒドロキシ-エチル]-カルバミン酸第三級ブチルエステルが得られた。¹H NMR (CDCl₃): 4.96 (broad s, 1 H), 3.74 - 3.71 (m, 1 H), 3.67 - 3.62 (m, 1 H), 3.56 - 3.50 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 0.90 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H)。

40

【0578】

上記物質(555 mg、1.81 mmol)のCH₂Cl₂(9 mL)溶液に、NMO(324 mg、2.77 mmol)に続いて3-モレキュラーシーブ(960 mg)およびTPAP(62 mg、0.18 mmol)を加えた。この緑黒色溶液を、室温で、2時間攪拌した。TLC(2:1 ヘキサン/EtOAc-ニンヒドリン染色)によりその反

50

応をモニターした。その反応混合物をシリカゲルのケーキで濾過し、このケーキを酢酸エチルで洗浄した。その濾液を濃縮して、黄色オイル(458 mg、83%)として、粗[2-(第三級ブチルジメチル-シラニルオキシ)-アセチル]-カルバミン酸第三級ブチルエステルを得た。

【0579】

(3-第三級ブトキシカルボニルアミノ-4-(第三級ブチルジメチル-シラニルオキシ)-ブト-2-エノン酸エチルエステルの調製)

ベンゼン(8 mL)中の上で得たケトン(458 mg、1.51 mmol)に、(カルベトキシメチレン)トリフェニルホスホラン(815 mg、2.35 mmol)を加えた。その反応混合物を約40~45℃まで加熱し、そしてこの温度で、一晚攪拌した。次いで、この反応混合物を濃縮し、その残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカ25 g、25:1のヘキサン/EtOAc)で精製して、主要生成物(全体で430 mg、76%)として、2種の黄色オイル(シス/トランス異性体)を得た。トランス異性体の¹H NMR(CDCl₃): 6.06(s, 1H), 5.41(広域のs, 1H), 4.31(s, 2H), 4.18(q, 2H, J = 7.5 Hz), 3.94(d, 2H, J = 7.0 Hz), 1.42(s, 9H), 1.30(t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.92(s, 9H), 0.07(s, 6H)。シス異性体の¹H NMR(CDCl₃): 5.78(s, 1H), 4.87(s, 2H), 4.14(q, 2H, J = 7.5 Hz), 4.00(d, 2H, J = 7.0 Hz), 1.45(s, 9H), 1.27(t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.91(s, 9H), 0.09(s, 6H)。

トランス-3-第三級ブトキシカルボニルアミノ(第三級ブチルジメチルシラニルオキシ)-ブト-2-エノン酸エチルエステル(0.66 g、1.8 mmol)のジクロロメタン(18 mL)溶液に、0℃で、DIBAL-H(8.8 mL、CH₂Cl₂中で1.0 M、8.8 mmol)の溶液を加えた。この溶液を、室温まで温めつつ、1時間攪拌した。次いで、飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液(20 mL)を加え、その溶液をもう1時間攪拌した。相分離し、その有機相を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、カラムクロマトグラフィー(1:3の酢酸エチル/ヘキサン)にかけた後、トランス-[2-(第三級ブチルジメチルシラニルオキシメチル)ヒドロキシ-ブト-2-エニル]-カルバミン酸第三級ブチルエステル(0.255 g、39%)を得た。

【0580】

上記アルコール(0.23 g、0.7 mmol)のジクロロメタン(7.0 mL)溶液に、室温で、塩化メタンスルホン(65 μL、0.8 mmol)およびトリエチルアミン(0.15 mL、1.0 mmol)を加え、そして0.5時間攪拌した。これを水性ワークアップした後、淡黄色結晶固形物として、メタンスルホン酸アリル(0.25 g、80%)を得た。

【0581】

上記一般的手順Dを使用して、上記メタンスルホン酸エステル(0.25 g、0.7 mmol)、(N-第三級ブトキシカルボニルベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン(0.26 g、0.70 mmol)およびヨウ化カリウム(6 mg、35 μmol)を、60℃で、アセトニトリル(7.0 mL)およびジイソプロピルエチルアミン(0.18 mL、1.0 mmol)中に、16時間攪拌して、ワークアップおよびカラムクロマトグラフィー(2.5:97.5のMeOH/CH₂Cl₂)にかけた後、所望のアルキル化E-レギオ異性体(0.200 g、42%)を得た。

【0582】

上記化合物(0.20 g、0.30 mmol)のTHF(1.0 mL)溶液を、0.5時間にわたって、TB AF(0.6 mL、THF中で1.0 M、0.6 mmol)で処理した。これをカラムクロマトグラフィー(1:99のMeOH/CH₂Cl₂)した後、そのジ-boc-保護E-{[3-(第三級ブトキシカルボニルアミノメチル)-4-

10

20

30

40

50

ヒドロキシ - ブト - 2 - エニル] - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イ
 ル) - アミノ] メチル } - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (
 60 mg、38%) を得た。¹ H NMR (CDCl₃) 1.41 (s , 9 H) ,
 1.65 (br , 1 H) , 1.69 (s , 9 H) , 2.11 (m , 3 H) , 2.6
 0 (m , 1 H) , 2.77 (m , 1 H) , 3.27 (m , 1 H) , 3.60 (m
 , 1 H) , 3.88 (m , 3 H) , 4.07 (m , 1 H) , 4.23 (m , 1 H)
 , 4.29 (d , 1 H , J = 15.0 Hz) , 4.46 (d , 1 H , J =
 15.0 Hz) , 5.50 (m , 1 H) , 6.74 (m , 1 H) , 7.05 (d
 , 1 H , J = 6.0 Hz) , 7.24 (m , 2 H) , 7.59 (m , 1 H) ,
 7.70 (m , 2 H) , 8.26 (d , 1 H , J = 3.0 Hz) 。

10

【 0 5 8 3 】

次いで、上記物質 (60 mg、0.11 mmol) を純粋 TFA (1 mL) に溶解し、
 そして 1 時間攪拌した。pH = 1.3 になるまで、CH₂Cl₂ (10 mL) および 15 %
 NaOH 水溶液を加えた。その有機相を分離し、その水相を CH₂Cl₂ (2 × 5 mL)
 で抽出した。次いで、合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下
 にて濃縮して、淡黄色自由流動粉末 (14 mg、10%) として、化合物 80 の遊離塩基を
 得た。¹ H NMR (CDCl₃) 1.66 (br , 1 H) , 1.85 (m , 1
 H) , 2.00 (br , 1 H) , 2.17 (br , 1 H) , 2.80 (m , 3 H)
 , 3.19 (m , 1 H) , 3.30 (m , 1 H) , 3.36 (s , 2 H) , 3.9
 0 (d , 1 H , J = 15.0 Hz) , 4.01 (d , 1 H , J = 18.0
 Hz) , 4.10 (br , 3 H) , 5.64 (m , 1 H) , 7.09 (m , 1 H
) , 7.15 (m , 2 H) , 7.40 (d , 1 H , J = 9.0 Hz) , 7.5
 4 (br , 2 H) , 8.49 (d , 1 H , J = 3.0 Hz) ; ¹³ C NMR
 (CDCl₃) 21.46 , 23.21 , 29.47 , 39.86 , 47.47 , 4
 9.46 , 61.34 , 67.08 , 115.11 (3 C) , 122.165 (2 C
) , 122.62 , 126.31 (2 C) , 135.25 , 137.97 , 142.1
 9 , 147.02 , 155.11 , 157.26 . ES - MS m/z 378 (M
 + H) . 分析計算値 C₂₂H₂₇N₅O・0.7CH₂Cl₂ : C , 62.40 ;
 H , 6.55 ; N , 16.03 . 実測値 : C , 62.70 ; H , 6.70 ; N , 15.
 97 .

20

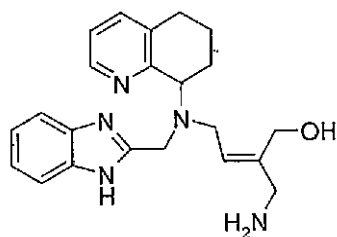
30

【 0 5 8 4 】

(実施例 8 1)

【 0 5 8 5 】

【 化 1 2 0 】



40

(化合物 8 1 : (Z) - 2 - アミノメチル - 4 - [(1 H - ベンズイミダゾール - 2
 - イル - メチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ]
 - ブト - 2 - エン - 1 - オールの調製)

シス - 3 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (第三級ブチルジメチル - シラニル
 オキシ) - ブト - 2 - エノン酸エチルエステル (0.49 g、1.3 mmol) のジクロ
 ロメタン (13 mL) 溶液に、0 で、DIBAL - H (6.5 mL、CH₂Cl₂ 中の
 1.0 M、6.5 mmol) を加えた。その溶液を、室温まで温めつつ、1 時間攪拌した
 。次いで、飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液 (15 mL) を加え、この溶液をもう 1 時
 間攪拌した。相分離し、その有機相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮して、

50

粗シス - [2 - (第三級ブチルジメチル - シラニルオキシメチル) - 4 - ヒドロキシ - ブト - 2 - エニル] - カルバミン酸第三級ブチルエステル (0 . 3 3 g 、 7 7 %) を得た。

【 0 5 8 6 】

上記アルコール (0 . 1 4 g 、 0 . 4 2 m m o l) のジクロロメタン (4 . 2 m L) 溶液に、室温で、塩化メタンスルホニル (3 9 μ L 、 0 . 4 2 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 0 9 0 m L 、 0 . 6 3 m m o l) を加え、そして 0 . 5 時間攪拌した。これを水性ワークアップした後、粗メタンスルホン酸アリル (0 . 1 4 g) を得、これを、次の反応にて、直ちに使用した。

【 0 5 8 7 】

N - アルキル化の一般的手順を使用して、上記メタンスルホン酸 (0 . 1 4 g 、 0 . 4 2 m m o l) 、 (N - 第三級ブトキシカルボニルベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (0 . 1 6 g 、 0 . 4 2 m m o l) およびヨウ化カリウム (3 m g 、 2 1 μ m o l) を、6 0 ° で、アセトニトリル (4 . 2 m L) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 1 m L 、 0 . 6 3 m m o l) 中に、1 6 時間攪拌して、ワークアップおよびカラムクロマトグラフィー (1 : 9 9 の Me OH / CH₂ Cl₂) にかけた後、所望のアルキル化 Z - レギオ異性体 (0 . 1 0 0 g 、 3 4 %) を得た。

【 0 5 8 8 】

上記化合物 (0 . 1 0 g 、 0 . 1 6 m m o l) の THF (2 m L) および 3 N HCl (2 m L) 溶液を、1 . 5 時間攪拌した、次いで、この溶液を 0 ° まで冷却し、そして pH = 1 2 になるまで、1 5 % 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。次いで、その水相を CH₂ Cl₂ (3 \times 1 5 m L) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (Mg SO₄) 、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。これを放射状クロマトグラフィー (8 : 2 . 5 : 8 9 . 5 の Me OH / NH₄ OH / CH₂ Cl₂) にかけた後、Z - { 4 - [(1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル - メチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシメチル - ブト - 2 - エニル } - カルバミン酸第三級ブチルエステル (3 5 m g 、 5 8 %) を得た。¹ H NMR (CDCl₃) 1 . 4 0 (s , 9 H) , 1 . 7 7 (br , 1 H) , 1 . 9 7 (m , 1 H) , 2 . 1 0 (m , 3 H) , 2 . 8 0 (m , 2 H) , 3 . 2 7 (m , 2 H) , 3 . 6 4 (br , 2 H) , 3 . 7 2 (d , 1 H , J = 1 5 . 0 H z) , 3 . 9 2 (d , 1 H , J = 1 5 . 0 H z) , 4 . 0 2 (s , 2 H) , 4 . 1 2 (m , 1 H) , 4 . 5 8 (m , NH) , 7 . 1 8 (m , 3 H) , 7 . 5 0 (m , 2 H) , 7 . 6 8 (br , 1 H) , 8 . 5 2 (d , 1 H , J = 3 . 0 H z) 。

【 0 5 8 9 】

次いで、上記化合物 (3 5 m g 、 0 . 0 7 m m o l) を純粋 TFA (1 m L) に溶解し、そして 1 時間攪拌した。pH = 1 2 になるまで、CH₂ Cl₂ (1 0 m L) および 1 5 % NaOH 水溶液を加えた。その有機相を分離し、その水相を CH₂ Cl₂ (2 \times 5 m L) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Mg SO₄) 、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。これを放射状クロマトグラフィー (8 : 2 . 5 : 8 9 . 5 の Me OH / NH₄ OH / CH₂ Cl₂) にかけた後、黄色遊離流動粉末 (1 8 m g 、 6 8 %) として、化合物 8 1 を得た。¹ H NMR (CDCl₃) 1 . 7 5 (br , 1 H) , 1 . 9 4 (m , 1 H) , 2 . 0 8 (br , 2 H) , 2 . 8 5 (m , 3 H) , 3 . 3 0 (m , 4 H) , 3 . 7 8 (d , 1 H , J = 1 4 . 4 H z) , 3 . 9 5 (d , 1 H , J = 1 5 . 6 H z) , 4 . 1 1 (d , 2 H) , 4 . 1 5 (m , 1 H) , 5 . 4 8 (m , 1 H) , 7 . 1 9 (m , 3 H) , 7 . 4 6 (d , 1 H , J = 7 . 2 H z) , 7 . 5 8 (br , 2 H) , 8 . 5 3 (d , 1 H , J = 3 . 3 H z) ; ¹³ C NMR (CDCl₃) 2 0 . 8 8 , 2 3 . 5 4 , 2 9 . 2 0 , 4 7 . 2 2 , 4 7 . 7 4 , 4 9 . 2 8 , 5 9 . 5 0 , 6 1 . 7 7 , 1 1 5 . 2 4 (3 C) , 1 2 2 . 4 2 (2 C) , 1 2 2 . 8 2 , 1 2 5 . 4 0 (2 C) , 1 3 5 . 2 7 , 1 3 8 . 2 3 , 1 4 3 . 7 3 , 1 4 6 . 8 8 , 1 5 5 . 0 1 , 1 5 7 . 2 6 . ES - MS m / z 3 7 8

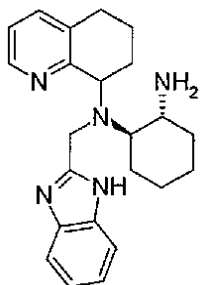
(M + H)⁺ . 分析計算値 C₂₂H₂₇N₅O · 0.7CH₂Cl₂ · 0.2C₆H₁₂: C, 63.26; H, 6.84; N, 15.43. 実測値: C, 63.36; H, 6.79; N, 15.59.

【0590】

(実施例82)

【0591】

【化121】



10

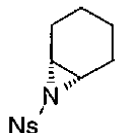
(化合物82: N¹ - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - シクロヘキサノール - トランス - 1, 2 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

(N - (2 - ニトロベンゼンスルホニル) - 7 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン (N - (2 - ニトロベンゼンスルホニル) - 1, 2 - シクロヘキサノールアジリジン) の調製)

20

【0592】

【化122】



トランス - 2 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (1.185 g、7.81 mmol) および塩化 2 - ニトロベンゼンスルホニル (1.73 g、7.81 mmol) の CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液を、氷浴中にて、窒素雰囲気下で、Et₃N (2.40 mL、17.2 mmol) を加えつつ、冷却した。その混合物を、還流状態で、35 分間加熱し、次いで、真空中で濃縮した。その残留物に水 (100 mL) を加え、この混合物を EtOAc (100 mL) で抽出した。その有機抽出物をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、次いで、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして真空中で濃縮して、緑色泡状物 (2.32 g) を得た。

30

【0593】

上で得た泡状物および Et₃N (1.3 mL、9.3 mmol) の CH₂Cl₂ (15 mL) 溶液を、-78 °C で、アルゴン下にて、塩化メタンスルホニル (0.66 mL、8.5 mmol) を加えつつ、攪拌した。その混合物を、-78 °C で、10 分間攪拌し、次いで、氷浴を取り除き、そして室温で、30 分間にわたって、攪拌を継続し、次いで、その溶液を真空中で濃縮した。その残留物に、水 (30 mL) および飽和 NaHCO₃ (水溶液) (30 mL) を加え、この混合物を EtOAc (1 × 50 mL、3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、そして真空中で濃縮して、淡黄色固形物 (2.65 g) として、この粗メシレートを得た。

40

【0594】

この粗メシレート (2.65 g、7.0 mmol) を、85% KOH (2.01 g、35.9 mmol) の H₂O (12 mL) 溶液を加えつつ、室温で、トルエン (30 mL) 懸濁液として、攪拌した。その混合物を 40 分間攪拌し、次いで、EtOAc (50 mL) およびブライン (40 mL) で希釈した。その水相を分離し、そして EtOAc (1 × 40 mL) で洗浄し、次いで、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして真空中で濃縮し

50

た。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（25% EtOAc / ヘキサン）で精製して、無色結晶（1.54 g、3段階にわたって71%）として、所望のアジリジンを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.23 - 1.30 (m, 2H), 1.35 - 1.42 (m, 2H), 1.84 - 1.93 (m, 4H), 3.22 (dd, 2H, J = 6, 1 Hz), 7.72 - 7.76 (m, 3H), 8.18 - 8.20 (m, 1H)。

【0595】

上で得たN-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-1,2-シクロヘキサンアジリジン（341 mg、1.21 mmol）、（1-第三級ブトキシカルボニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル）-（5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル）-アミン（434 mg、1.15 mmol）およびEt₃N（0.16 mL、1.15 mmol）のTHF（5 mL）溶液を、60℃で、窒素雰囲気下にて、2.5日間加熱した。次いで、その溶液を冷却し、濃縮し、そしてCH₂Cl₂（40 mL）およびNaHCO₃飽和水溶液（40 mL）で希釈した。その水相をCH₂Cl₂（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し（Na₂SO₄）、濾過し、そして真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂ / MeOH、98:2に次いで96:4）で精製して、黄色泡状物（411 mg、54%）とし、所望のアルキル化生成物を得た。

【0596】

上で得た泡状物（271 mg、0.41 mmol）オイルをCH₂Cl₂ / TFA（1:1、2 mL）に溶解し、その混合物を一晩撹拌した。次いで、その反応物を濃縮し、そしてCH₂Cl₂（30 mL）および1N NaOH（30 mL）で希釈した。その有機層をCH₂Cl₂（2×10 mL）で洗浄し、合わせた有機抽出物を乾燥し（Na₂SO₄）、濾過し、そして濃縮して、黄色泡状物（159 mg、69%）として、このBoc-脱保護物質を得た。

【0597】

その2-ニトロベンゼンスルホンアミド（ノシル）基の脱保護：上で得たノシル保護付加物（159 mg、0.28 mmol）の無水CH₃CN（5 mL）撹拌溶液に、ベンゼンチオール（0.175 mL、1.71 mmol）および粉末炭酸カリウム（240 mg、1.74 mmol）を加え、その混合物を、室温で、一晩撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、そしてCH₂Cl₂（15 mL）と水（15 mL）との間で分配した。その水層分離し、そしてCH₂Cl₂（2×10 mL）で抽出し、合わせた有機相を乾燥し（Na₂SO₄）、濾過し、そして真空中で濃縮して、黄色オイルとして、その粗生成物を得た。塩基性アルミナカラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂ / MeOH、100:0から続いて95:5）で精製すると、黄色泡状物として、所望のアミン（85 mg、80%）が得られた。

【0598】

一般的手順Dを使用：上で得た泡状物（34 mg、0.091 mmol）をその臭化水素酸塩に変換したのに続いて、その中間体固形物をメタノール/エーテルから再沈すると、白色固形物として、化合物82（38 mg、65%）が得られた。¹H NMR (D₂O) 1.36 - 1.46 (m, 2H), 1.59 - 1.91 (m, 5H), 2.22 - 2.32 (m, 3H), 2.35 - 2.45 (m, 2H), 2.81 - 2.84 (m, 2H), 3.21 - 3.28 (m, 1H), 3.44 - 3.56 (m, 1H), 4.33 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 4.42 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 4.65 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.23 (dd, 1H, J = 7.5, 6 Hz), 7.51 (dd, 2H, J = 6.3, 3.3 Hz), 7.59 (dd, 2H, J = 6.3, 3.3 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 5.5 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 19.35, 22.02, 22.46, 23.56, 26.46, 27.94, 29.94, 37.81, 50.82, 61.34, 66.8

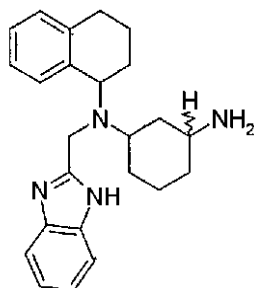
8, 112.92, 123.83, 126.14, 129.54, 138.38, 139.34, 146.03, 148.26, 148.34. ES-MS m/z 376 ($M+H$). 分析計算値 $C_{23}H_{29}N_5 \cdot 2.9HBr \cdot 1.8H_2O$: C, 42.99; H, 5.57; N, 10.90; Br, 36.06. 実測値: C, 43.29; H, 5.55; N, 10.60; Br, 35.67.

【0599】

(実施例83)

【0600】

【化123】

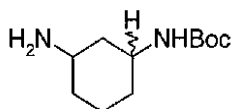


(化合物83: N-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-シクロヘキサン-1,3-ジアミン(臭化水素酸塩)の調製)

(N-第三級ブトキシカルボニル-1,3-シクロヘキサンジアミンの調製 (Smith, J.ら、J. Org. Chem. 1996, 61, 8811-8818))

【0601】

【化124】



1,3-シクロヘキサンジアミン(シスおよびトランス)(1.00g、8.76mmol)の $CHCl_3$ (20mL)溶液に、注射器ポンプを介して、3時間にわたって、ジ-第三級ブチルジカーボネート(0.95g、4.35mmol)の $CHCl_3$ (15mL)溶液を加えた。得られた白色懸濁液を、室温で、一晚攪拌し、次いで、真空中で濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH 、90:8:2)で精製して、透明油として、表題化合物(0.66g、開始ジアミンに基づいて35%)を得た。

【0602】

一般的手順Bに従う: 6,7-ジヒドロ-5H-キノリン-8-オン(444mg、3.00mmol)およびN-第三級ブトキシカルボニル-1,3-シクロヘキサンジアミン(660mg、3.08mmol)の無水THF(5mL)の攪拌溶液に、AcOH(0.4mL)および $NaBH(OAc)_3$ (822mg、3.88mmol)を加え、その混合物を、室温で、一晚攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 /MeOH、96:4)で精製すると、分離不能ジアステレオマーの混合物として、所望のアミン(370mg、60%)が得られた。

【0603】

N-アルキル化の一般的手順に従う: 上で得た黄色泡状物(370mg、1.07mmol)の CH_3CN (5mL)攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.35mL、2.01mmol)、KI(30mg、0.18mmol)および1-(第三級ブトキシカルボニル)-2-(クロロメチル)ベンズイミダゾール(343mg、1.29mmol)を加えた。その混合物を、60℃で、一晚攪拌した。得られた橙色泡状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 /MeOH、96:4)に次いで9

10

20

30

40

50

2 : 8) で精製すると、ジアステレオマーの混合物として、所望のアルキル化アミン (430 mg、70 %) が得られた。

【0604】

一般的手順Dを使用：上で得た泡状物 (96 mg、0.17 mmol) を、そのN - 第三級ブトキシカルボニル保護基を同時に除去しつつ、その臭化水素酸塩に変換したの continuing、その中間体固形物をメタノール/エーテルから再沈すると、橙色固形物として、化合物83 (96 mg、88 %) (ジアステレオマーの混合物) が得られた。¹H NMR (D₂O) 1.27 - 1.64 (m, 4H), 1.74 - 2.00 (m, 4H), 2.07 - 2.38 (m, 3H), 2.40 - 2.44 (m, 1H), 2.84 - 2.90 (m, 1H), 2.98 - 3.01 (m, 2H), 3.15 - 3.20 (m, 1H), 4.43 - 4.62 (m, 3H), 7.60 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7.76 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 8.28 (br d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.57 - 8.60 (m, 1H); ¹³C NMR (D₂O) 19.58, 20.71, 22.37, 22.45, 24.23, 27.21, 27.51, 28.60, 29.16, 29.70, 30.54, 31.08, 31.75, 34.35, 36.21, 43.65, 48.61, 49.79, 54.46, 58.57, 58.70, 58.93, 114.23, 125.86, 127.05, 130.91, 139.16, 140.55, 148.03, 151.18, 151.26, 151.83. ES - MS m/z 376 (M + H). 分析計算値 C₂₃H₂₉N₅ · 3.0HBr · 1.96H₂O: C, 42.34; H, 5.53; N, 10.73; Br, 36.74. 実測値: C, 42.27; H, 5.59; N, 10.37; Br, 37.04.

10

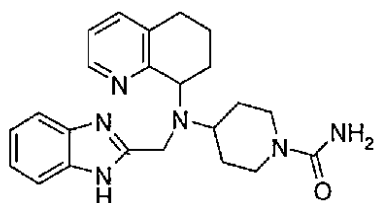
20

【0605】

(実施例84)

【0606】

【化125】



30

(化合物84: 4 - [(1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸アミド (臭化水素酸塩) の調製)

4 - ヒドロキシピペリジン (2.58 g、25.5 mmol) を THF (100 mL) に溶解し、二炭酸ジ - 第三級ブチル (5.57 g、25.5 mmol) で処理し、そして室温で、40 分間撹拌した。減圧下にて溶媒を除去して、淡黄色オイルとして、4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルを得、これを、次の工程で使用した。

40

【0607】

上記アルコール (0.79 g、3.9 mmol) の CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液を、モレキュラーシーブ (1.95 g)、N - メチルモルホリンオキシド (0.69 g、5.9 mmol) および TPAP (0.14 g、0.40 mmol) で処理した。その混合物を、室温で、2 時間撹拌し、次いで、Et₂O で溶出しつつ、シリカゲルのプラグで濾過した。次いで、その濾液を減圧下にて濃縮して、所望の 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (0.69 g、89 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.49 (s, 9H), 2.44 (t, 4H, J = 7.0 Hz), 3.72 (t, 4H, J = 7.0 Hz)。

【0608】

50

一般的手順 B を使用して、4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (0.69 g、3.4 mmol)、(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミン (0.51 g、3.4 mmol) およびトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (1.10 g、5.2 mmol) を、ジクロロメタン (20 mL) 中に、室温で、16 時間攪拌して、ワークアップおよびシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 : 0.5 : 94.5 の MeOH : NH₄OH : CH₂Cl₂) 後、白色固形物 (1.00 g、87%) として、4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イルアミノ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルを得た。

【0609】

4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イルアミノ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (1.00 g、3.0 mmol)、2 - クロロメチル - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (1.20 g、4.5 mmol) およびヨウ化カリウム (25 mg、0.15 mmol) の無水アセトニトリル (30 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (1.05 mL、6.0 mmol) を加え、そして 40 °C で、16 時間攪拌した。次いで、この混合物を減圧下にて濃縮し、その残留物をジクロロメタン (30 mL) とブライン (25 mL) との間で分配した。その有機相を分離し、その水相をジクロロメタン (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、粗残留物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 : 0.5 : 97.5 の MeOH : NH₄OH : CH₂Cl₂) で精製した。これにより、淡橙色固形物 (0.50 g、30%) として、2 - { [(1 - 第三級ブトキシカルボニル - ピペリジン - 4 - イル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルを得た。

【0610】

上記化合物の溶液 (0.50 g、0.9 mmol) を CH₂Cl₂ (2 mL) に溶解し、そして 1 時間にわたって、トリフルオロ酢酸 (2.5 mL) で処理した。CH₂Cl₂ (20 mL) を加え、その溶液を、15% NaOH 水溶液 (10 mL) で、pH > 9 まで塩基化した。ブライン (20 mL) を加えて、乳化を改善した。次いで、相分離し、その水相を CH₂Cl₂ (2 × 40 mL) で抽出した。次いで、合わせた有機物を乾燥し (Na₂SO₄)、そして減圧下にて濃縮して、(1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミン (0.32 g、100%) を得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.35 (m, 1H), 1.50 - 1.75 (m, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.05 (br, 1H), 2.23 (br, 1H), 2.40 - 2.65 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.80 - 2.95 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 7.16 (m, 3H), 7.43 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.44 (br, 1H), 7.67 (br, 1H), 8.59 (d, 1H, J = 4.5 Hz)。

【0611】

(1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミン (0.16 g、0.43 mmol) のイソプロパノール (3 mL) 溶液を、室温で、イソシアン酸トリメチルシリル (81 μL、0.60 mmol) で処理した。その反応物を 20 時間攪拌し、そして減圧下にて濃縮した。これにより、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 : 0.5 : 94.5 の MeOH : NH₄OH : CH₂Cl₂) 後、4 - [(1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸アミド (112 mg、66%) が得られた。¹H NMR (CDCl₃): 1.42 (m, 1H), 1.60 - 1.95 (m, 5H), 2.02 (br, 1H), 2.24 (br, 1H), 2.60 - 2.80 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 3.70 (br, 1H), 4.03 (br, 1H), 4

. 1 5 (m, 3 H), 4. 3 9 (br, 2 H, NH₂), 7. 1 8 (m, 3 H), 7. 4 5 (d, 1 H, J = 7. 5 Hz), 7. 6 6 (br, 2 H), 8. 5 9 (d, 1 H, J = 4. 0 Hz)。

【0612】

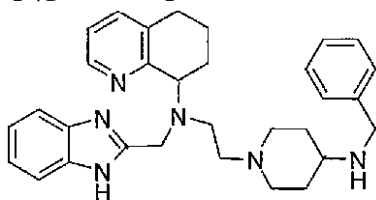
一般的手順Dを使用：上記物質(105mg、0.26mmol)をその臭化水素酸塩に変換して、白色固形物として、化合物84(107mg)を得た。¹H NMR (D₂O) 1. 5 6 (dq t, 2 H, J = 2. 1, 12. 0 Hz), 1. 8 2 (br, 2 H), 2. 1 4 (br, 3 H), 2. 4 2 (br, 1 H), 2. 7 7 (br t, 2 H, J = 12. 3 Hz), 2. 9 7 (br, 3 H), 3. 9 2 (br t, 2 H, J = 17. 1 Hz), 4. 4 2 (d, 1 H, J = 16. 8 Hz), 4. 5 4 (m, 1 H), 4. 5 7 (d, 1 H, J = 16. 8 Hz), 7. 5 9 (m, 2 H), 7. 7 5 (m, 2 H), 7. 7 9 (m, 1 H), 8. 2 8 (d, 1 H, J = 8. 1 Hz), 8. 5 5 (d, 1 H, J = 5. 7 Hz)。¹³C NMR (D₂O) 20. 7 1, 23. 8 9, 27. 5 5, 29. 4 5, 31. 0 9, 43. 9 8 (3 C), 58. 8 8, 58. 9 7, 114. 2 1 (2 C), 125. 8 3, 127. 0 3 (2 C), 130. 9 0, 139. 1 1, 140. 4 9 (2 C), 148. 0 2, 151. 5 5, 151. 9 6, 160. 1 3。ES-MS m/z 405 (M+H)。分析計算値 C₂₃H₂₈N₆O・3. 0 HBr・1. 3 H₂O・0. 3 C₄H₁₀O: C, 41. 9 5; H, 5. 3 2; N, 12. 1 3; Br, 34. 6 0。実測値: C, 42. 0 8; H, 5. 3 0; N, 12. 1 9; Br, 34. 5 2。

【0613】

(実施例85)

【0614】

【化126】



30

(化合物85: (1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-[2-(4-ベンジルアミノ-ピペリジン-1-イル)-エチル]- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン(臭化水素酸塩)の調製)

N-Boc-ピペリジノン(3.0g、15.1mmol)のTHF(76mL)溶液に、ベンジルアミン(1.65mL、15.1mmol)、酢酸(0.86mL、15.1mmol)およびトリアセトキシホウ水素化ナトリウム(4.8g、22.6mmol)を加えた。2.5時間攪拌した後、その反応混合物を減圧下にて濃縮し、そしてCH₂Cl₂(50mL)およびNaHCO₃飽和水溶液(50mL)を加えた。その有機相を分離し、その水相をCH₂Cl₂(2×50mL)で抽出した。次いで、合わせた有機相を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、4-ベンジルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸第三級ブチルエステル(4.30g、98%)を得た。

【0615】

上で得た粗製物質(4.30g、14.8mmol)および塩化2-ニトロベンゼンスルホニル(3.60g、16.3mmol)をCH₂Cl₂(75mL)に溶解し、そしてトリエチルアミン(2.68mL、19.2mmol)を加えた。その溶液を16時間攪拌し、そしてNaHCO₃飽和水溶液(70mL)を加えた。その有機相を分離し、その水相をCH₂Cl₂(50mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。これをカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂)にかけた後、所望のノシル保護基質(3.92g、56%)を得た。

50

【0616】

上記物質 (3.92 g、8.2 mmol) の 1 : 1 TFA / CH₂Cl₂ (26 mL) 溶液を 0.5 時間攪拌し、次いで、減圧下にて濃縮した。pH = 1.4 になるまで、CH₂Cl₂ (50 mL)、NaHCO₃ 飽和水溶液 (50 mL) および 15% NaOH 水溶液 (10 mL) を加えた。その有機相を分離し、その水相を CH₂Cl₂ (30 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。これにより、保護環状アミン (2.74 g、89%) が得られた。

【0617】

上記環状アミン (2.74 g、7.3 mmol) の無水アセトニトリル (73 mL) 溶液に、2-ブロモエタノール (0.52 mL、7.3 mmol) およびトリエチルアミン (1.25 mL、8.7 mmol) を加えた。その反応物を、50 °C で、16 時間攪拌し、そして NaHCO₃ 飽和水溶液 (50 mL) および酢酸エチル (50 mL) を加えた。その有機相を分離してブライン (35 mL) で洗浄した後、それらの抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。これをカラムクロマトグラフィー (2 : 98 の MeOH / CH₂Cl₂) にかけた後、無色固形物 (1.62 g、53%) として、N-ベンジル-N-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミドが得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.62 - 1.71 (m, 4H), 2.14 (dt, 2H, J = 12.0, 3.0 Hz), 2.47 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.88 (br d, 2H, J = 12.0 Hz), 3.53 (t, 2H, J = 4.5 Hz), 3.92 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.61 (d, 2H, J = 4.5 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 9.0 Hz)。

【0618】

上記アルコール (0.40 g、0.95 mmol) の CH₂Cl₂ (3 mL) 溶液に、0 °C で、塩化メタンスルホン (100 μL、1.2 mmol) およびトリエチルアミン (0.20 mL、1.4 mmol) を加え、次いで、20 分間にわたって、室温まで温めた。これを水性ワークアップした後、白色固形物として、所望の粗メタンスルホン酸エステル (0.53 g、定量) を得、これを、次の反応にて、直ちに使用した。

【0619】

N-アルキル化の一般的手順を使用して、上記粗メタンスルホン酸エステル (0.47 g、0.94 mmol) および (N-第三級ブトキシカルボニルベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン (0.36 g、0.94 mmol) を、室温で、アセトニトリル (10 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL、1.4 mmol) 中にて、16 時間攪拌した。これをワークアップおよびカラムクロマトグラフィー (5 : 95 の MeOH / CH₂Cl₂) にかけた後、無色鱗状固形物 (0.25 g、34%) として、2-{[2-[4-(ベンジル-2-ニトロベンゼンスルホニル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-エチル]-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ}-メチル}-ベンズイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステルを得た。

【0620】

上記物質 (0.25 g、0.32 mmol) およびチオフェノール (0.17 mL、1.6 mmol) の無水アセトニトリル (2.0 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.27 g、1.9 mmol) を加えた。その反応物を 5 時間攪拌した。次いで、CH₂Cl₂ (10 mL) を加え、その混合物をセライトパッドで濾過し、そして減圧下にて濃縮した。これをカラムクロマトグラフィー (5 : 95 の MeOH / CH₂Cl₂) にかけた後、所望のノシル脱保護生成物 (0.75 g、60%) を得た。

【0621】

上記物質 (75 mg、0.15 mmol) の無水 THF (1.5 mL) 溶液に、ジ-第三級ブチルジカーボネート (100 mg、0.45 mmol) を加えた。その溶液を 16

時間攪拌し、次いで、減圧下にて濃縮した。これを放射状クロマトグラフィー（１．５：１．５：９７のMeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂）にかけた後、所望のジ-boc-保護生成物（４２mg、４０％）を得た。¹H NMR（CDCl₃） １．３２（br s, 9H), １．４７（br s, 5H), １．６７（s, 9H), １．７７（br s, 4H), １．９７（m, 1H), ２．１５（m, 2H), ２．２９（m, 1H), ２．７３（m, 6H), ４．２２（m, 1H), ４．２６（br s, 2H), ４．５３（d, 1H, J = 15.0 Hz), ４．７３（d, 1H, J = 15.0 Hz), ６．９７（m, 1H), ７．１６（m, 3H), ７．２３（m, 5H), ７．６８（m, 1H), ７．８１（m, 1H), ８．３６（d, 1H, J = 3.0 Hz）。

10

【０６２２】

一般的手順Dを使用：上記物質（２４mg、０．０３４５mmol）をその臭化水素酸塩に変換して、白色固形物として、化合物８５（２６mg）を得た。¹H NMR（D₂O） １．８２（br m, 1H), １．９７（m, 3H), ２．１７（br m, 1H), ２．４５（m, 3H), ３．００ - ３．２３（br m, 5H), ３．３８ - ３．７５（br m, 6H), ４．２９（s, 2H), ４．３９（d, 1H, J = 16.8 Hz), ４．５０（m, 1H), ４．５６（d, 1H, J = 16.8 Hz), ７．４７（br s, 5H), ７．６０（m, 2H), ７．７９（m, 2H), ７．８３（t, 1H, J = 6.0 Hz), ８．３２（d, 1H, J = 7.8 Hz), ８．６１（d, 1H, J = 5.7 Hz), ¹³C NMR（D₂O） ２０．２９, ２０．６４, ２６．１５（２C), ２７．６５, ４６．４１, ４７．１３, ４９．１３, ５１．３９（２C), ５１．９１, ５４．３９, ６０．０７, １１４．４１（２C), １２６．１６, １２７．０６（２C), １２９．８２（２C), １３０．１６（２C), １３０．２６, １３０．７１, １３１．３０, １３９．８５（２C), １４０．９６, １４８．２７, １４９．９５, １５０．１８． ES-MS m/z 495（M+H）． 分析計算値 C₃₁H₃₈N₆・4・2HBr・3・0H₂O： C, 42.05；H, 5.49；N, 9.49；Br, 37.51． 実測値： C, 42.13；H, 5.64；N, 9.16；Br, 37.53。

20

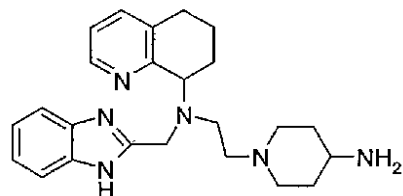
【０６２３】

30

（実施例８６）

【０６２４】

【化１２７】



（化合物８６：〔２ - （４ - アミノ - ピペリジン - １ - イル） - エチル - 〔（１H - ベンズイミダゾール - ２ - イルメチル） - （５，６，７，８ - テトラヒドロキノリン - ８ - イル） - アミン（臭化水素酸塩）の調製）

40

N - ベンジル - N - 〔１ - （２ - ヒドロキシ - エチル） - ピペリジン - ４ - イル〕 - ２ - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド（０．６２g、１．５mmol）およびチオフェノール（０．７６mL、７．４mmol）の無水アセトニトリル（９mL）溶液に、炭酸カリウム（１．２２g、８．８mmol）を加えた。その反応物を１６時間攪拌した。次いで、その混合物をセライトで濾過して、カラムクロマトグラフィー（１０：９０のMeOH/CH₂Cl₂）後、所望のノシル - 脱保護中間体（０．３０g、８６％）を得た。

【０６２５】

上記物質（０．３０g、１．３mmol）を無水エタノール（１５mL）に溶解し、そ

50

の溶液を窒素ガスでパージした。10%炭素上パラジウム(130mg)を加え、その反応混合物を、新たな水素雰囲気(1atm)下にて、16時間攪拌した。次いで、この混合物をセライトで濾過して、2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-エタノール(0.20g、定量)の粗黄色残留物を得た。

【0626】

上記物質(0.20g、1.5mmol)の無水THF(7.5mL)溶液に、ジ-第三級ブチルジカーボネート(0.37g、1.7mmol)を加えた。その溶液を16時間攪拌し、次いで、減圧下にて濃縮した。これをカラムクロマトグラフィー(5:95のMeOH/CH₂Cl₂)、所望のboc-保護アミン(0.14g、37%)を得た。

10

【0627】

¹H NMR (CDCl₃) 1.42 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.92 (br d, 2H), 2.14 (br t, 2H), 2.50 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.82 (br d, 2H), 3.45 (br, 1H), 3.57 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.48 (br, NH)。

【0628】

上記物質(0.14g、0.6mmol)のCH₂Cl₂(3mL)溶液に、0 で、塩化メタンスルホニル(60μL、0.7mmol)およびトリエチルアミン(0.12mL、0.9mmol)を加え、次いで、20分間にわたって、室温まで温めた。これを水性ワークアップした後、所望のメタンスルホン酸エステル(0.16g)を得、これを

20

【0629】

n-アルキル化の一般的手順を使用して、上記粗メタンスルホン酸エステル(0.16g、0.5mmol)および(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル]-アミン(0.18g、0.44mmol)を、室温で、アセトニトリル(5mL)およびジイソプロピルエチルアミン(0.13mL、0.75mmol)中にて、16時間攪拌した。これをワークアップおよびカラムクロマトグラフィー(5:95のMeOH/CH₂Cl₂)にかけた後、所望のアルキル化生成物(27mg、12%)を得た。

30

【0630】

上で得た物質(27mg、0.042mmol)を6N HCl(1mL)に溶解し、そして50 で、3時間攪拌した。pH = 12になるまで、15%NaOH水溶液(2mL)を加え、その水相を減圧下にて濃縮した。これをメタノールから濾過し放射状クロマトグラフィー(5:1:94のMeOH/OH/CH)にかけた後、所望のSEM-脱保護遊離塩基(12mg、69%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.48 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.66 - 2.95 (m, 8H), 3.74 (s, 1H), 3.98 (d, 2H, J = 15.0 Hz), 4.13 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.58 (m, 2H), 8.49 (d, 1H, J = 3.0 Hz)。

40

【0631】

一般的手順Dを使用：上で得た物質(12mg、0.030mmol)をその臭化水素酸塩に変換して、白色固形物として、化合物86(14mg)を得た。¹H NMR (D₂O) 1.85 - 2.05 (br m, 3H), 2.20 - 2.30 (br m, 3H), 2.47 (m, 1H), 3.00 (br m, 2H), 3.15 (br m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.44 - 3.63 (br m, 4H), 4.35 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.47 (m, 1H), 4.53 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.80 - 4.93 (br, 4H), 7.5

50

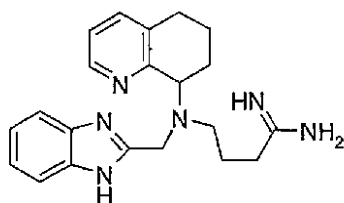
8 (m, 2H), 7.80 (m, 3H), 8.30 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.58 (d, 1H, J = 5.7 Hz), ^{13}C NMR (D_2O) 20.30, 20.64, 27.29 (2C), 27.65, 45.53, 46.43, 47.14, 51.41 (2C), 54.36, 60.08, 114.44 (2C), 126.08, 126.90 (2C), 131.59, 139.88, 140.86 (2C), 148.10, 150.06, 150.30. ES-MS m/z 405 (M+H). 分析計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6 \cdot 4.1\text{HBr} \cdot 3.3\text{H}_2\text{O}$: C, 36.41; H, 5.42; N, 10.62; Br, 40.93. 実測値: C, 36.52; H, 5.49; N, 10.26; Br, 40.94.

【0632】

(実施例 87)

【0633】

【化128】



(化合物 87: 4 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル - アミノ) - ブチルアミジン (臭化水素塩) の調製)

[N - (第三級ブトキシカルボニル) - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - (3 - シアノ - prop - 1 - イル) - アミン (0.14 g、0.30 mmol) を、無水メタノール (3 mL) に溶解し、そして無水ジエチルエーテル (5 mL) を加えた。この溶液を 0℃ まで冷却し、そして塩化水素ガスを 0.5 時間にわたって飽和するまで溶液に通して泡立たせた。次いで、この反応を室温にて 16 時間撹拌し、その後、この溶媒を減圧下で除去した。次いで、この残渣を、ジエチルエーテル (3 × 20 mL) で洗浄し、そして真空中で乾燥した。これにより、必修の 4 - [(1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチルイミド酸メチルエステル (臭化水素塩) を得、これを次の反応に直ぐに使用した。

【0634】

上記からの塩 (0.30 mmol) を、アンモニアのメタノール溶液 (2 M、3 mL、1.5 mmol) に溶解し、そして 16 時間撹拌した。次いで、この溶液を減圧下で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (10:1:89 の MeOH / NH_4OH / CH_2Cl_2) で精製し、結晶固形物として所望の 4 - [(1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチルアミジン遊離塩 (42 mg、38%、2 工程) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.50 (m, 1H), 1.73 - 1.95 (br m, 4H), 2.14 (m, 1H), 2.40 - 2.80 (br m, 6H), 3.91 (m, 1H), 3.95 (br d, 1H, J = 15.0 Hz), 4.10 (br d, 1H, J = 15.0 Hz), 7.10 (br, 3H), 7.37 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.55 (br, 2H), 8.44 (br, 1H), 8.87 (br, NH), 9.51 (br, NH)。

【0635】

一般的手順 D を使用: 上記からの物質 (42 mg、0.11 mmol) を、臭化水素塩に変換して、化合物 87 (28 mg) を得た。 ^1H NMR (D_2O) 1.85 (br m, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.17 (br m, 1H), 2.37 (t, 3H, J = 7.8 Hz), 2.56 (m, 1H), 2.86 (m, 1

10

20

30

40

50

H), 3.00 (br, 2H), 4.37 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.48 (m, 1H), 4.53 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 7.60 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.86 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 5.4 Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 20.37, 20.50, 25.60, 27.63, 30.11, 47.89, 50.91, 60.41, 114.27 (2C), 126.01, 127.02 (2C), 130.99, 139.43, 140.74 (2C), 148.20, 151.41, 152.06. ES-MS m/z 363 (M+H). 分析計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 3.1\text{HBr} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O} \cdot 0.3\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 40.17; H, 5.27; N, 12.66; Br, 37.32. 実測値: C, 40.09; H, 5.27; N, 12.62; Br, 37.31.

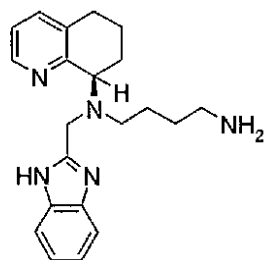
10

【0636】

(実施例88)

【0637】

【化129】



20

(化合物88: N^1 -(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)- N^1 -(R)-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル-ブタン-1,4-ジアミン(結晶)の調製)

溶液A: 無水塩化亜鉛(II)(70.80g、0.52mol)のテトラヒドロフラン溶液(320mL)に、室温にて水素化ホウ素ナトリウム(17.86g、0.47mol)を加え、そしてこの混合物を1時間攪拌した。次いで、この溶液を-20℃まで冷却した。

30

【0638】

溶液B: (R)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)アミン(70.0g、0.47mol)および4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ブチルアルデヒド(102.59g、0.47mol)のテトラヒドロフラン溶液(160mL)に、室温にて炭酸カリウム(65.28g、0.47mol)を加え、そしてこの混合物を1時間攪拌した。次いで、この懸濁液を濾過し、そして-20℃まで冷却した。この冷たい濾液を、カニユーラに通して35分間かけてゆっくりと溶液Aに加えた。この得られた混合物を、反応がNMRアリコートによって完了するまで、-20℃にて1時間攪拌した。次いで、この反応を、-7℃未満の温度に保ちながら、 $\text{pH} = 2 \sim 3$ まで6N HClを慎重に添加することによって中和した。次いで、この溶液を22℃まで温め、そして $\text{pH} = 4$ まで13w/v% Na_2CO_3 (水溶液)で塩基性にした。このテトラヒドロフランを減圧下で除去し、そしてこの濃度を水(700mL)および CH_2Cl_2 (530mL)で希釈した。層分離し、そしてこの有機層を、濃アンモニウムヒドロキシド(1×230mL)および水(1×315mL)で洗浄した。次いで、この有機層を200~250mLまで濃縮し、そして条件付シリカゲルパッド(14g)に通して濾過した。このシリカゲルを、 CH_2Cl_2 (2×20mL)でリンスした。この合わせた濾液を、100~150mLまで濃縮し、ジイソプロピルエーテル(1000mL)で希釈した。この溶液を300~350mLまで濃縮し、そして-10℃(生成物が沈殿し始める温度)まで冷却した。生成物が濾過によって回収された後、機械的な攪拌を、-10℃で、45分間継続した。この生成物を、ジイソプロピルエーテル(

40

50

100 mL) で洗浄し、そして減圧下で乾燥し、純粋な 2 - { 4 - [(R) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) アミノ] - ブチル } - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (135 . 3 g、82 %) を得た。¹ H NMR (300 MHz , CDCl₃ , ppm) 1 . 55 - 1 . 85 (m , 6 H) , 1 . 95 - 2 . 05 (m , 1 H) , 2 . 05 - 2 . 20 (m , 1 H) , 2 . 50 (b , 1 H) , 2 . 65 - 2 . 85 (m , 4 H) , 3 . 65 - 3 . 80 (m , 3 H) , 7 . 04 (dd , 1 H , J = 4 . 5 & 7 . 5 Hz) , 7 . 35 (d , 1 H , J = 7 . 5 Hz) , 7 . 65 - 7 . 75 (m , 2 H) , 7 . 75 - 7 . 85 (m , 2 H) , 8 . 36 (d , 1 H , J = 4 . 5 Hz) 。

【 0639 】

2 - { 4 - [(R) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) アミノ] - ブチル } - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (135 . 3 g、0 . 39 mol) および 2 - クロロメチル - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (103 g、0 . 39 mol) のアセトニトリル溶液 (780 mL) に、室温にてジイソプロピルエチルアミン (101 mL、0 . 58 mol) およびヨウ化カリウム (6 . 4 g、0 . 04 mol) を加え、そしてこの混合物を、50 にて3時間加熱した。次いで、この混合物を減圧下で濃縮し、そしてメチル t - ブチルエーテル (500 mL) および水 (500 mL) に再溶解した。この pH を、6 N HCl で 2 に調節し、次いで層分離した。この水層を、メチル t - ブチルエーテル (500 mL) で洗浄した。pH = 2 を維持するのに必要であれば 6 N HCl を添加しながら、この水層を 22 時間攪拌した。この溶液を 10 N NaOH で pH 10 ~ 11 まで塩基性にし、そしてトルエン (2 × 1 . 5 L) で抽出した。この有機層を、1 N NaOH (1 × 200 mL) およびブライン (1 × 200 mL) で洗浄した。この有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、そして減圧下で濃縮し、2 - { 4 - [(R) - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - アミノ] - ブチル } - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (209 g) を得た。¹ H NMR (300 MHz , CDCl₃ , ppm) 0 . 75 - 1 . 75 (一連の m , 5 H) , 1 . 80 - 2 . 10 (2 m , 2 H) , 2 . 15 - 2 . 25 (m , 1 H) , 2 . 55 - 2 . 90 (m , 4 H) , 3 . 52 (t , 2 H , J = 7 . 0 Hz) , 3 . 95 - 4 . 10 (m , 1 H) , 4 . 01 (d , 1 H , J = 17 . 0 Hz) , 4 . 11 (d , 1 H , J = 17 . 0 Hz) , 7 . 10 - 7 . 30 (m , 4 H) , 7 . 39 (d , 1 H , J = 7 . 5 Hz) , 7 . 50 - 7 . 55 (m , 1 H) , 7 . 60 - 7 . 70 (m , 2 H) , 7 . 70 - 7 . 80 (m , 2 H) , 8 . 60 (d , 1 H , J = 3 . 5 Hz) 。

【 0640 】

2 - { 4 - [(R) - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - アミノ] - ブチル } - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (209 g、最大 0 . 39 mol) のメタノール (2 L) 溶液に、室温にて、ヒドラジン水化物 (179 mL、3 . 12 mol) を加え、そしてこの混合物を 16 時間攪拌した。この溶液を濾過し、そして濾液を濃縮した。この残渣を pH = 2 ~ 3 まで 1 N HCl に取り出した。この得られた懸濁液を濾過した。この濾液を pH = 6 まで 10 N NaOH で塩基性にし、そして CH₂Cl₂ (2 × 400 mL) で洗浄した。この水層を、pH = 12 まで 10 N NaOH でさらに塩基性にし、そして CH₂Cl₂ (3 × 1000 mL) で抽出した。この合わせた有機層を、減圧下で約 1 . 4 L まで濃縮した。チャコール (48 g) を加え、そしてこの懸濁液を 1 時間攪拌した。このチャコールを濾過によって除去し、そしてこの濾液を乾燥シリカゲルパッド (140 g) に通して濾過した。このシリカを、生成物が UV によって見られ得なくなるまで 20 : 1 CH₂Cl₂ : MeOH で溶出した (1 . 0 L)。この濾液を、0 . 1 N NaOH (1 × 800 mL) で洗浄し、そして乾燥し (Na₂SO₄)、そして減圧下で濃縮し、アモルファスの N¹ - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (R) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (2 工程にわたって 99 g、

10

20

30

40

50

73%)を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) 1.05 - 1.35 (m, 4H), 1.30 - 1.50 (m, 1H), 1.60 - 1.85 (2m, 2H), 1.90 - 2.05 (m, 1H), 2.25 - 2.70 (m, 6H), 3.75 - 4.00 (m, 3H), 6.90 (dd, 1H, $J = 4.5$ & 7.5 Hz), 6.95 - 7.05 (m, 2H), 7.15 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 8.37 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz)。

【0641】

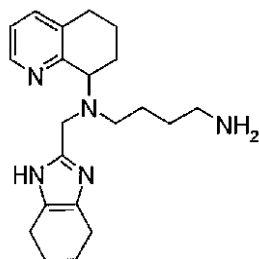
アモルファス N^1 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (R) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - ブタン - 1, 4 - ジアミン (90.98 g、0.260 mol) を、酢酸エチル (730 mL、0.125 g/mL) で希釈し、そして攪拌しながら全ての固体が溶解するまで加熱した ($T_{\text{max}} = 62$)。この溶液を、攪拌しながら室温までゆっくりと冷却した。室温での攪拌を、20分間継続した。次いで、この結晶を、 N^2 雰囲気下でブフナー漏斗で回収した。この結晶を減圧下で乾燥し、次いで乳鉢および乳棒で砕いた。次いで、この結晶を二晩、真空オーブン (40、30'' Hg 以上) で乾燥し、乾燥 N^1 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (R) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - ブタン - 1, 4 - ジアミン結晶 (69.52 g、77%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.21 - 1.47 (m, 4H), 1.58 - 1.73 (m, 1H), 1.82 - 2.06 (m, 2H), 2.12 - 2.23 (m, 2H), 2.45 - 2.59 (m, 3H), 2.64 - 2.89 (m, 3H), 3.97 - 4.12 (m, 3H), 7.08 - 7.20 (m, 3H), 7.49 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 8.57 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz)。
 ^{13}C NMR (CDCl_3) 21.15, 23.50, 25.78, 28.96, 30.96, 41.61, 49.23, 50.26, 61.62, 114.83, 121.22, 121.88, 134.28, 137.01, 146.42, 156.49, 157.39。純度 (HPLC) = 99.40%。鏡像異性過剰 (HPLC) = 99.66%。ヒドラジン (HPLC) = 4.7 ppm。ES - MS m/z 350 ($M+H$)。分析計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5$: C, 72.17; H, 7.79; N, 20.04。実測値: C, 71.82; H, 7.74; N, 19.74。

【0642】

(実施例 89)

【0643】

【化130】



(化合物 89: N - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミンの調製)

4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール (1.9992 g、16.4 mmol) およびトリエチルアミン (4.60 mL、32.8 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (20 mL) に、0 にてジエチルサルファモイルクロリド (1.76 mL、16.4 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (10 mL) を滴下した。この反応を室温まで温め、

10

20

30

40

50

そして3.5時間撹拌した。 CH_2Cl_2 (80 mL)を加え、そしてこの有機層を蒸留水 (1×80 mL)で洗浄した。水層洗浄物を CH_2Cl_2 (2×40 mL)で抽出し、そして合わせた有機抽出物をブライン (1×80 mL)で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (2:1のヘキサン - EtOAc)によって粗物質を精製し、白色固形物として、2.89 g (77%)の4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - スルホン酸ジメチルアミドを得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.77 - 1.86 (m, 4H), 2.58 - 2.61 (m, 2H), 2.72 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$), 2.87 (s, 6H), 7.77 (s, 1H)。

【0644】

2 - ホルミル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - スルホン酸ジメチルアミドを、Journal of Medicinal Chemistry, 40; 14, 1997, 2205に見出される手順の改変に従って調製した。4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - スルホン酸ジメチルアミド (2.67 g、11.6 mmol)の無水THF溶液 (100 mL)に、アルゴン下にて、-78 で、ヘキサン (7.0 mL、17.5 mmol)中の2.5 M n - ブチルリチウムを滴下した。この反応を-78 にて1時間撹拌し、次いで、DMF (1.1 mL、13.9 mmol)を滴下し、そしてこの反応を室温まで温め、そして2時間撹拌した。飽和 NH_4Cl (25 mL)を加え、そしてこの反応混合物を濃縮し、次いで CH_2Cl_2 (500 mL)および蒸留水 (25 mL)で希釈した。層分離し、そして水層を CH_2Cl_2 (2×100 mL)で抽出した。この合わせた有機抽出物をブライン (1×100 mL)で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。粗物質をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (1:1ヘキサン - EtOAc)で精製し、黄色固形物として、1.53 g (51%)の2 - ホルミル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - スルホン酸ジメチルアミドを得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.82 - 1.86 (m, 4H), 2.66 - 2.68 (m, 2H), 2.86 - 2.88 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 9.99 (s, 1H)。

【0645】

2 - ホルミル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - スルホン酸ジメチルアミド (0.3991 g、1.5 mmol)および2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン (0.4424 g、1.3 mmol)の CH_2Cl_2 (13 mL)溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.5539 g、2.6 mmol)を加え、そしてこの反応を、室温にて22時間撹拌した。飽和 NaHCO_3 (20 mL)を加え、そしてこの水層を CH_2Cl_2 (2×100 mL)で抽出し、そしてこの合わせた有機抽出物を、ブライン (1×75 mL)で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。粗物質をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (33:1:1の CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH)で精製し、黄色泡状物として、0.4564 g (52%)の2 - {[[4 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ブチル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル} - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - スルホン酸ジメチルアミドを得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.28 (t, 2H, $J = 9\text{ Hz}$), 1.49 - 1.52 (m, 2H), 1.74 - 1.81 (m, 6H), 1.91 - 2.00 (m, 1H), 2.11 - 2.20 (m, 1H), 2.50 - 2.73 (m, 7H), 2.92 (s, 2H), 2.95 (s, 4H), 3.52 - 3.57 (m, 2H), 4.17 - 4.22 (m, 2H), 4.32 - 4.37 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 6.95 - 6.98 (m, 1H), 7.27 - 7.28 (m, 1H), 7.68 - 7.70 (m, 2H), 7.79 - 7.82 (m, 2H), 8.32 (d, 1H, $J = 3\text{ Hz}$)。

【0646】

2 - { [[4 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ブチル] - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ - コ - メチル } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - スルホン酸 (0 . 4 5 6 4 g 、 0 . 7 7 m m o l) および 2 N H C l (7 . 5 m L) を、還流して 2 3 時間 10 攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして 1 5 % (w / v) N a O H 水溶液 (5 m L) を加えた。この水層を C H ₂ C l ₂ (3 × 1 5 0 m L) で抽出し、そしてこの合わせた有機抽出物をブライン (1 × 1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、そして濃縮した。淡黄色泡状物として、0 . 2 4 6 6 g (6 4 %) の粗 2 - { 4 - [(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル } - イソインドール - 1 , 3 - ジオンを単離した。¹ H N M R (C D C l ₃) 1 . 3 7 - 1 . 3 9 (m , 2 H) , 1 . 7 9 - 1 . 8 8 (m , 1 0 H) , 1 . 9 8 - 2 . 1 1 (m , 2 H) , 2 . 5 1 - 2 . 6 3 (m , 8 H) , 3 . 5 0 - 3 . 5 2 (m , 1 H) , 3 . 6 6 - 3 . 8 6 (m , 2 H) , 3 . 9 7 - 3 . 9 9 (m , 1 H) , 7 . 0 2 - 7 . 1 1 (m , 2 H) , 7 . 3 7 - 7 . 4 0 (m , 2 H) , 7 . 6 8 - 7 . 7 1 (m , 1 H) , 7 . 8 0 - 7 . 8 2 (m , 1 H) , 8 . 4 4 - 8 . 4 6 (m , 1 H) 。

【 0 6 4 7 】

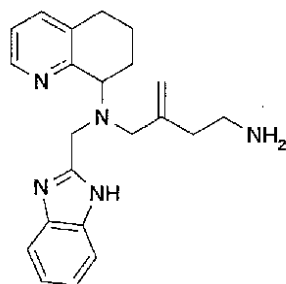
2 - { 4 - [(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル } - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (0 . 2 4 6 6 g 、 0 . 5 1 m m o l) のエタノール 20 溶液 (5 m L) に、ヒドラジン水和物 (0 . 3 m L 、 2 . 5 m m o l) を加え、そして室温にて 1 8 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (2 0 : 1 : 1 の C H ₂ C l ₂ - M e O H - N H ₄ O H) によって粗物質を精製し、淡黄色固形物として、0 . 1 0 3 1 g (5 8 %) の化合物 8 9 を得た。¹ H N M R (C D C l ₃) 1 . 3 2 - 1 . 4 3 (m , 5 H) , 1 . 6 0 - 1 . 6 8 (m , 1 H) , 1 . 7 2 - 1 . 8 1 (m , 5 H) , 1 . 9 6 - 2 . 0 2 (m , 1 H) , 2 . 0 8 - 2 . 1 7 (m , 1 H) , 2 . 4 5 - 2 . 6 0 (m , 9 H) , 2 . 6 9 - 2 . 7 1 (m , 1 H) , 2 . 7 6 - 2 . 8 6 (m , 1 H) , 3 . 7 0 - 3 . 8 4 (m , 2 H) , 3 . 9 5 - 4 . 0 1 (m , 1 H) , 7 . 0 5 - 7 . 1 0 (m , 1 H) , 7 . 3 6 (d , 1 H , J = 7 . 5 H z) , 8 . 4 4 (d , 1 H , J = 3 H z) 30 . ¹³ C N M R (C D C l ₃) 2 0 . 8 0 , 2 2 . 3 8 , 2 2 . 7 1 , 2 3 . 0 7 , 2 5 . 3 7 , 2 8 . 7 7 , 3 0 . 5 4 , 4 1 . 2 3 , 4 8 . 5 3 , 4 9 . 8 1 , 6 0 . 5 4 , 1 2 1 . 3 6 , 1 3 3 . 9 4 , 1 3 6 . 5 2 , 1 4 6 . 2 0 , 1 4 6 . 3 2 , 1 5 7 . 3 7 . E S - M S m / z 3 5 4 . 5 (M + H) . 分析計算値 (C ₂₁ H ₃₁ N ₅) 0 . 7 (H ₂ O) 0 . 1 (C H ₂ C l ₂) : C , 6 7 . 6 5 ; H , 8 . 7 7 ; N , 1 8 . 6 9 . 実測値 : C , 6 7 . 4 6 ; H , 8 . 8 0 ; N , 1 8 . 4 3 .

【 0 6 4 8 】

(実施例 9 0)

【 0 6 4 9 】

【 化 1 3 1 】



(化合物 9 0 : N ¹ - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - 2 - メチレン - N 1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - 40

ジアミン（臭化水素塩）の調製）

低温（0℃）の撹拌した AlCl_3 （9.43 g、70.7 mmol）の Et_2O 溶液（250 mL）に、粉末の LiAlH_4 （8.10 g、213 mmol）を加えた。得られた灰色の懸濁液を40分間撹拌した後、ジメチルイタコネート（8.49 g、53.7 mmol）の Et_2O （130 mL）溶液を、カニユーレを介して30分にわたって滴下した。この混合物を、さらに60分間撹拌し、次いで、飽和 NH_4Cl 溶液（110 mL）で処理した。この混合物を、 Et_2O （500 mL）で希釈し、そして濾紙に通して濾過した。この濾液を濃縮して、淡黄色の油状物として、4.52 gの2-メチレン-ブタン-1,4-ジオールを得た。撹拌した2-メチレン-ブタン-1,4-ジオール（4.52 g、44.3 mmol）の CH_2Cl_2 溶液（330 mL）に、室温にて、トリエチルアミン（10.0 mL、71.7 mmol）、次いで無水安息香酸（7.53 g、33.3 mmol）を加えた。16時間後、この混合物を、1.0 M HCl （2×35 mL）、飽和 NH_4Cl 水溶液（2×50 mL）およびブライン（2×50 mL）で連続して洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、そして濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（2：1ヘキサン-酢酸エチル）によって粗生成物を精製し、3.57 g（ジメチルイタコネートから32%）の約5.5：1の安息香酸4-ヒドロキシ-2-メチレン-ブチルエステルと安息香酸3-ヒドロキシメチル-ブト-3-エニルエステルの混合物を得た。

10

【0650】

約5.5：1の安息香酸4-ヒドロキシ-2-メチレン-ブチルエステルと安息香酸3-ヒドロキシメチル-ブト-3-エニルエステル（3.57 g、17.3 mmol）との混合物の CH_2Cl_2 溶液（175 mL）に、 Et_3N （6.00 mL、43.0 mmol）、次いでメタンスルホニルクロリド（2.40 mL、31.0 mmol）を加えた。この得られた混合物を、室温にて15時間撹拌した。この混合物をブライン（3×50 mL）で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、そして濃縮した。この得られた油状物を、DMF（90 mL）中に溶解し、フタルイミドカリウム（6.38 g、34.4 mmol）で処理し、そして得られた混合物を、80℃にて24時間加熱し、次いで室温まで冷却した。この混合物を酢酸エチル（200 mL）、ブライン（90 mL）および水（45 mL）で希釈し、そして層分離した。この有機層をブライン（5×25 mL）で洗浄し、乾燥し（ MgSO_4 ）、そして濃縮した。この粗生成物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（4：1ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、そして約3：1の安息香酸4-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル）-2-メチレン-ブチルエステルと安息香酸3-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル）-ブト-3-エニルエステルとの4.11 g（71%）の混合物を得た。

20

30

【0651】

メタノール（123 mL）中の約3：1の安息香酸4-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル）-2-メチレン-ブチルエステルと安息香酸3-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル）-ブト-3-エニルエステル（4.11 g、12.3 mmol）の混合物に、 NaOH （1.21 g、30.3 mmol）を加え、そしてこの混合物を室温にて30分間撹拌した。この混合物を、酢酸エチル（250 mL）および飽和 NaHCO_3 水溶液（125 mL）で希釈した。層分離し、そしてこの水層を酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。この合わせた有機抽出物をブライン（3×30 mL）で洗浄し、乾燥し（ MgSO_4 ）、そして濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（2：1ヘキサン-酢酸エチル）によって粗物質を精製し、白色固形物として、0.83 g（29%）の2-（3-ヒドロキシメチル-ブト-3-エニル）-イソインドール-1,3-ジオンおよび白色固形物として0.19 g（7%）の2-（4-ヒドロキシ-2-メチレン-ブチル）-イソインドール-1,3-ジオンを得た。

40

【0652】

2-（3-ヒドロキシメチル-ブト-3-エニル）-イソインドール-1,3-ジオン

50

: ^1H NMR (CDCl_3) 2.07 (br s, 1H), 2.49 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.91 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 4.18 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 7.70 - 7.73 (m, 2H), 7.81 - 7.85 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 32.67, 37.04, 66.30, 113.60, 123.30, 132.00, 134.02, 145.30, 168.60; ES-MS m/z 231 ($M+H$)。

【0653】

2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチレン - ブチル) - イソインドール - 1, 3 - ジオン:
 ^1H NMR (CDCl_3) 1.88 (br s, 1H), 2.36 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz); 3.83 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 7.72 - 7.77 (m, 2H), 7.84 - 7.88 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 37.64, 42.24, 61.21, 114.23, 123.84, 132.37, 134.53, 140.73, 168.57; ES-MS m/z 231 ($M+H$)。

10

【0654】

2 - (3 - ヒドロキシメチル - ブト - 3 - エニル) - イソインドール - 1, 3 - ジオン (0.229 g、0.99 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (10 mL) に、 Et_3N (0.28 mL、2.01 mmol)、次いでメタンスルホニルクロリド (0.12 mL、1.55 mmol) を加えた。この得られた混合物を、室温にて1時間攪拌した。この混合物を、 CH_2Cl_2 (40 mL) で希釈し、ブライン (3 × 10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮し、0.31 g (100%) の黄色油状物を得た。

20

【0655】

一般的なN - アルキル化手順を使用：上記からの油状物 (0.31 g)、(1 - 第三級ブトキシカルボニル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (0.252 g、0.67 mmol)、KI (33 mg、0.20 mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.35 mL、2.00 mmol) の CH_3CN 溶液 (13 mL) を、60 にて21時間加熱した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (50 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) による粗物質の精製によって、ベージュ泡状物として、239 mg (60%) の2 - { [[4 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - 2 - メチレン - ブチル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル} - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルを得た。

30

【0656】

2 - [[4 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - 2 - メチレン - ブチル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル} - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (0.239 g、0.40 mmol) のエタノール溶液 (8 mL) に、ヒドラジーン水和物 (0.40 mL、8.26 mmol) を加え、そして得られた混合物を、室温にて一晩攪拌した。この混合物を濾紙に通して濾過し、そして濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (20 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) によって粗生成物を精製し、黄色の油状物として、86 mg (55%) の表題の化合物の遊離塩を得た。

40

【0657】

一般的手順Dを使用：臭化水素塩への遊離塩の変換、次いでメタノール/エーテルからの中間体固体の再沈殿によって、ベージュ固形物として化合物90 (97 mg、69%) を得た。 ^1H NMR (D_2O) 1.75 - 1.84 (m, 1H), 2.03 - 2.15 (m, 2H), 2.24 - 2.40 (m, 3H), 2.79 - 2.88 (m, 1H), 2.94 - 3.01 (m, 3H), 3.18 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz), 3.41 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz), 4.37 (d, 1H, J

50

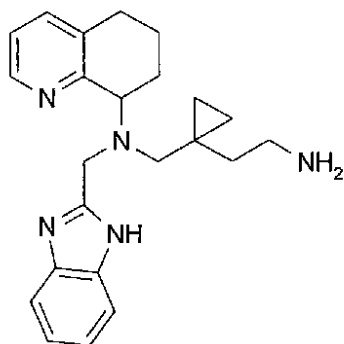
= 16.5 Hz), 4.48 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.59 - 4.62 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 7.60 - 7.62 (m, 2H), 7.78 - 7.81 (m, 2H), 7.87 - 7.91 (m, 1H), 8.37 (br d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.69 (br d, 1H, J = 5.4 Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 20.06, 20.30, 27.82, 31.03, 37.47, 48.28, 57.13, 60.45, 114.26, 118.52, 126.12, 127.05, 130.93, 139.65, 139.79, 141.16, 148.31, 150.83, 151.36; ESI-MS m/z 362 (M+H). 分析計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5 \cdot 3.0\text{HBr} \cdot 2.2\text{H}_2\text{O}$: C, 41.04; H, 5.39; N, 10.88; Br, 37.23. 実測値: C, 40.99; H, 5.25; N, 10.78; Br, 37.21.

【0658】

(実施例91)

【0659】

【化132】



(化合物91: [1-(2-アミノ-エチル)-シクロプロピルメチル]-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン(臭化水素塩)の調製)

低温(0)の撹拌したジエチル亜鉛(ヘキサン中1.0M、4.0mL、4.0mmol)の CH_2Cl_2 溶液(10mL)に、ニートな ClCH_2I (0.59mL、8.10mmol)をシリンジにより滴下した。30分後、 CH_2CH_2 (6mL)中の2-(3-ヒドロキシメチル-ブト-3-エニル)-イソインドール-1,3-ジオン溶液(0.456g、1.97mmol)をカニューレにより加えた。60分後、反応混合物を飽和水性 NH_4Cl (20mL)で処理し、 CH_2Cl_2 (20mL)で希釈し、そして室温まで温めた。相を分離し、そしてその水相を CH_2Cl_2 (3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(NH_2SO_4)、そして濃縮した。粗物質をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:1のヘキサン-酢酸エチル)により精製し、そして白色固形物として、0.31g(64%)の1-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エチル]-シクロプロパン-メタノールを得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 0.31-0.34 (m, 2H), 0.38-0.43 (m, 2H), 1.75 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.54 (s, 2H), 3.90 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.81-7.85 (m, 2H)。

【0660】

1-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エチル]-シクロプロパン-メタノール(0.31g、1.26mmol)の CH_2Cl_2 (6mL)溶液に、3分子ふるい(0.644g)、N-メチルモルホリンN-オキシド(0.223g、1.90mmol)、およびテトラプロピルアンモニウムペルウレタン(88mg、0.25mmol)を連続的に加えた。30分後、この混合物を、シリカゲルを通して濾過し、そしてそのケーキをエーテルで洗浄した。その溶媒を、減圧下で濃

液から除去し、無色の油状物として、0.25 g (82%) の 1 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エチル] - シクロプロパンカルボキシアルデヒドを得た。

【 0 6 6 1 】

一般的手順 B を使用：(1 - 第三級ブトキシカルボニル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (0.269 g、0.70 mmol) および 1 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エチル] - シクロプロパンカルボキシアルデヒド (0.25、1.03 mmol) と、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.433 g、2.04 mmol) を、 CH_2Cl_2 (7 ml) 中で 6 時間反応させ、その後、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (50 : 1 : 1 CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) により粗物質を精製し、その後、シリカゲルでのラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート、100 : 1 : 1 CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) により、白色泡状物として、0.125 g (29%) の 2 - { [{ 1 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エチル] - シクロプロピルメチル } - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルを得た。

10

【 0 6 6 2 】

2 - { [{ 1 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エチル] - シクロプロピルメチル } - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (0.121 g、0.20 mmol) のエタノール (4 mL) 溶液にヒドラジン - 水和物 (0.20 mL、4.12 mmol) を加え、そして得られた混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物を濾紙を通じて濾過し、濃縮した。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (20 : 1 : 1 CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) により粗物質を精製し、39 mg (50%) の標題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た。

20

【 0 6 6 3 】

一般的手順 D を使用：この遊離塩基を臭化水素塩に変換し、その後、メタノール / エーテルから中間固体を再沈殿させて、白色固形物として化合物 91 を得た (50 mg、76%) 。¹H NMR (D_2O) 0.31 - 0.41 (m , 3 H) , 0.52 - 0.58 (m , 1 H) , 1.34 - 1.45 (m , 1 H) , 1.75 - 1.98 (m , 1 H) , 2.02 - 2.20 (m , 3 H) , 2.27 - 2.33 (m , 1 H) , 2.44 (d , 1 H , J = 13.5 Hz) , 2.81 - 2.91 (m , 3 H) , 2.98 - 3.01 (m , 2 H) , 4.39 (s , 2 H) , 4.69 (dd , 1 H , J = 6.3 , 9.3 Hz) , 7.60 - 7.63 (m , 2 H) , 7.79 - 7.90 (m , 3 H) , 8.36 (br d , 1 H , J = 7.8 Hz) , 8.71 (br d , 1 H , J = 5.7 Hz) ; ¹³C NMR (D_2O) 9.00 , 12.17 , 15.30 , 19.79 , 20.30 , 27.87 , 31.06 , 37.62 , 48.20 , 57.47 , 59.82 , 114.31 , 126.04 , 127.00 , 131.20 , 139.66 , 141.14 , 148.20 , 151.16 , 151.31 ; ES - MS m/z 376 (M + H) . 分析計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 3.0\text{HBr} \cdot 2.2\text{H}_2\text{O}$: C , 41.99 ; H , 5.58 ; N , 10.65 ; Br , 37.44 . 実測値 : C , 42.03 ; H , 5.41 ; N , 10.62 ; Br , 36.42 .

30

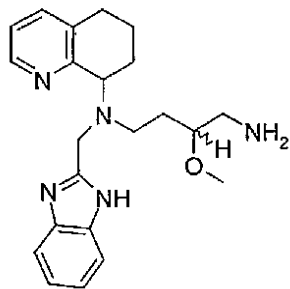
40

【 0 6 6 4 】

(実施例 92)

【 0 6 6 5 】

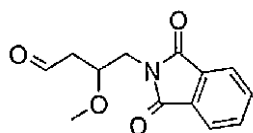
【化 1 3 3】



(化合物 92 : N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - 3 - メトキシ - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素塩) の調製)

【0 6 6 6】

【化 1 3 4】



ニート Me I (2 mL) 中の 2 - [4 - (第三級ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - ヒドロキシ - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン (N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - 3, 3 - ジフルオロ - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミンの調製例を参照のこと) (455 mg、1.30 mmol) の溶液に、 Ag_2O (224 mg、0.97 mmol) を加え、そして反応物を 60 で 2 日間攪拌した。その混合物を冷却し、濃縮し、 CH_2Cl_2 (10 mL) で希釈し、そしてセライトを通して濾過し、 Et_2O (75 mL) で洗浄した。その濾液を、カラムクロマトグラフィー (3 : 1 ヘキサン / $EtOAc$) により濃縮および精製し、透明油状物として、メチル化精製物 (291 mg、62%) を得た。

【0 6 6 7】

$THF / 1N HCl$ (1 : 1.7 mL) 中の上記からの TBS 保護アルコール (291 mg、0.80 mmol) の溶液を 3 時間攪拌した。その混合物を $EtOAc$ (35 mL) および水 (10 mL) ならびに飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) で希釈した。相を分離し、そしてその有機相を、ブライン (1 x 25 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮して、透明油状物として、粗精製物 (242 mg) を得、これを、さらに精製することなく次の反応に使用した。

【0 6 6 8】

CH_2Cl_2 (10 mL) 中の上記からのアルコール (242 mg) の溶液に、3 分子ふるい (265 mg)、 NMO (137 mg、1.17 mmol)、および $TPAP$ (25 mg、0.071 mmol) を加え、そして反応物を 1.5 時間攪拌した。その混合物を、フラッシュクロマトグラフィー ($EtOAc$ / ヘキサン、1 : 2) により濃縮および精製し、透明固形物として、標題化合物 (95 mg、2 工程で 48%) を得た。 1H NMR ($CDCl_3$) 2.65 - 2.69 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.82 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 4.02 - 4.08 (m, 1H), 7.74 (dd, 2H, $J = 6, 3$ Hz), 7.86 (dd, 2H, $J = 6, 3$ Hz), 9.78 (s, 1H)。

【0 6 6 9】

以下の一般的手順 B : (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (108 mg、0.39 mmol) および 4 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - 3 - メトキシ - ブチルアルデヒド (95 mg、0.385 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (1

0 mL) の攪拌溶液に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (125 mg、0.59 mmol) を加え、そしてその混合物を室温にて 2.5 時間攪拌した。得られた粗黄色泡状物 (230 mg) をさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0670】

EtOH (3.5 mL) 中の上記からのフタルイミド (0.38 mmol) の溶液に、無水ヒドラジン (0.06 mL、1.89 mmol) を加え、その混合物を一晩攪拌した。得られた白色固形物を、濾紙を通して濾過し、 CH_2Cl_2 で十分に洗浄し、そして濾液を真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのラジアルクロマトグラフィー (1 mm プレート、 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、50 : 1 : 1、次いで 25 : 1 : 1) により精製し、薄黄色油状物として、所望の遊離アミン (85 mg、58% 2 工程) を得た。

10

【0671】

以下の一般的手順 D を使用して：上記からの物質 (78 mg、0.21 mmol) を臭化水素塩に変換し、黄色固形物として化合物 92 (124 mg、89%) を得た。 ^1H NMR (D_2O) ジアステレオマーの混合物 1.81 - 1.86 (br m, 3 H), 2.01 - 2.07 (m, 1 H), 2.18 - 2.24 (m, 1 H), 2.37 - 2.42 (m, 1 H), 2.54 - 2.63 (m, 1 H), 2.88 - 3.10 (m, 5 H), 3.24 (s, 3 H), 3.51 - 3.56 (m, 1 H), 4.40 (d, 1 H, $J = 16.8$ Hz), 4.50 - 4.58 (m, 2 H), 7.60 (dd, 2 H, $J = 6.3, 3.3$ Hz), 7.81 (dd, 2 H, $J = 6.3, 3.3$ Hz), 7.88 (br t, 1 H, $J = 6.8$ Hz), 8.36 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 8.63 - 8.66 (m, 1 H); ^{13}C NMR (D_2O) ジアステレオマーの混合物 20.43, 27.65, 29.90, 30.52, 42.10, 47.48, 48.01, 48.20, 57.04, 57.28, 60.47, 75.71, 75.92, 114.30, 126.02, 127.00, 131.01, 139.45, 140.69, 140.78, 148.21, 151.06, 151.51. ES-MS m/z 380 ($M+H$). 分析計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O} \cdot 3.1\text{HBr} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O} \cdot 0.3\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 41.00; H, 5.65; N, 10.31; Br, 36.45. 実測値: C, 41.01; H, 5.62; N, 10.34; Br, 36.39。

20

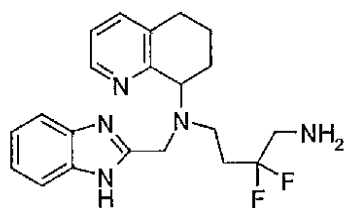
30

【0672】

(実施例 93)

【0673】

【化135】



40

(化合物 93 : N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - 3,3 - ジフルオロ - N^1 - (5,6,7,8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1,4 - ジアミンの調製)

DMF (1.0 L) 中のカリウムフタルイミド (310.39 g、1.68 mmol) の 0 の混合物に、滴下漏斗からアリアルブロミド (290.4 mL、3.36 mmol) を 30 分かけて加えた。次いで、その反応物を室温まで温め、そして 5 日間攪拌した。その混合物を濾過して塩を除去しつつ酢酸エチル (1 L) で残渣を洗浄し、そして濾液を減圧下で濃縮した。次いで、残渣を、飽和 NaHCO_3 水溶液 (0.5 L) と CH_2Cl_2 (0.8 L) との間で分画し、有機相を分離した。その水相を CH_2Cl_2 (2 × 0.8 L) で抽出し、そして合わせた有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃

50

縮して、白色粉末として、N - アリルフタルイミドを得た (294 g、94%)。¹ H NMR (CDCl₃) 4.30 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 5.22 (m, 2H), 5.88 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.85 (m, 2H)。

【0674】

パラホルムアルデヒド (245 g) の溶液を、温水槽を用いて H₂SO₄ (360 mL) および H₂O (90 mL) の溶液中で、その混合物が均一になるまで、70 に加熱した。次いで、固体の N - アリルフタルイミド (133 g、0.71 mmol) を 10 分間かけて加え、制御下で発熱を維持した。次いで、その溶液をこの温度でさらに 0.5 時間攪拌し、そして氷水 (1.5 L) に注いだ。その混合物を酢酸エチル (3 × 1 L) で抽出し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。次いで、粗固体を、シリカゲルプラグ (1 kg SiO₂) を通して、溶出液としての CH₂Cl₂ から精製した。これにより、白色固形物として、所望の 1, 3 - ジオキサン - 4 - イルメチルフタルイミド (95 g、54%) を得た。

10

【0675】

1, 3 - ジオキサン - 4 - イルメチルフタルイミド (95 g、390 mmol) を、メタノール (600 mL) 中の塩酸の飽和溶液に溶解し、そして 80 で 2 日間攪拌した。次いでその反応物を室温まで冷却し、そして酸を、固体 NaHCO₃ で pH 7 に中和した。酢酸エチル (1 L) を加え、そしてその混合物を濾過して塩を除去した。次いで、濾液を減圧下で濃縮し、そして真空下で一晩乾燥させた。その粗製物を、2 : 98 CH₃OH : CH₂Cl₂ 溶出液を用いて、シリカゲルプラグ (1 kg シリカ) を通して精製し、白色固形物として、所望の N - (2, 4 - ジヒドロキシブチル) フタルイミドを得た (40 g、50%)。¹ H NMR (MeOD) 1.62 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.69 (d, 2H, J = 5.1 Hz), 4.06 (sept, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.85 (m, 2H)。

20

【0676】

N - (2, 4 - ジヒドロキシブチル) フタルイミド (51 g、217 mmol) のピリジン溶液 (725 mL)、0 に、無水酢酸 (20.5 mL、217 mmol) を加えた。その溶液を 0 で 4 時間攪拌し、次いで、35 の水槽温度を用いてロータリーエバポレーターで濃縮した。次いで、粗い残渣を 0.5 : 99.5 CH₃OH : CH₂Cl₂ 溶出液を用いてシリカゲルプラグ (1 kg シリカ) を通して精製して所望の精製物を得たが、残念ながら、これには、ピリジンが混在していた。次いで、CH₂Cl₂ (100 mL) を加え、そして有機物を 1N HCl (3 × 50 mL)、飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL)、およびブライン (50 mL) で洗浄した。次いで、有機相を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮して、白色固形物として、清浄な N - (4 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシブチル) フタルイミドを得た (10.2 g、17%)。

30

【0677】

N - (4 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシブチル) フタルイミド (10.2 g、36.8 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (185 mL)、0 を、分子ふるい (18.4 g)、N - メトキシモルホリンオキシド (6.46 g、55.2 mmol)、およびテトラプロピルアンモニウムペルウレタン (1.29 g、3.7 mmol) で処理した。その混合物を 20 分間かけて室温まで温め、そして (粗ガラス溶液漏斗中の 500 g SiO₂ を用いて) シリカを通して直ちに濾過した。シリカを過剰なジエチルエーテル (2 L) で洗浄し、減圧下で濃縮し、所望の N - (4 - アセトキシ - 2 - オキシブチル) フタルイミド (9.22 g、92%) を得た。

40

【0678】

上記ケトン (8.0 g、29 mmol) を乾燥固形物として、0 でニートな DAST (20 mL) に加え、次いで、50 で 40 時間加熱した。次いで、均一な溶液を 0 に冷却し、CH₂Cl₂ (75 mL) で希釈し、過剰なブライン (50 mL) でクエンチし

50

た。その有機相を分離し、そして水相を CH_2Cl_2 (3 × 75 mL) で抽出した。次いで、合わせた有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。次いで、粗い赤色固体をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し (1 : 4 の酢酸エチル / ヘキサン)、桃色固形物として、所望の N - (4 - アセトキシ - 2, 2 - ジフルオロプロチル) フタルイミドを得た (3.84 g、44%)。 ^1H NMR (CDCl_3) 2.07 (s, 3H), 2.32 (tt, 2H, J = 16.5, 6.0 Hz), 4.11 (t, 2H, J = 13.5 Hz), 4.35 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.75 (m, 2H), 7.90 (m, 2H)。

【0679】

上記 N - (4 - アセトキシ - 2, 2 - ジフルオロプロチル) フタルイミド (3.84 g、12.9 mmol) を THF (65 mL) 中に溶解し、そして -78 に冷却した。DIBAL-H の溶液 (32.3 mL、ヘキサン中 1.0 M、32.3 mmol) をゆっくりと加え、そしてその溶液を 0.5 時間攪拌した。次いで、飽和 NH_4Cl 水溶液 (15 mL) を加え、そしてその溶液を室温まで温めた。 MgSO_4 (15 g) およびジエチルエーテル (200 mL) を加え、そしてその混合物をセライトを通して濃縮し、過剰の 1 : 1 Et₂O / THF (1 L) で洗浄した。次いで、濾液を減圧下で濃縮し、そして粗物質をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1 : 2 の EtOAc / ヘキサン) で精製して、薄黄色固形物として所望の N - (2, 2 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシプロチル) フタルイミド (1.47 g、45%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.97 (t, OH, J = 6.0 Hz), 2.22 (tt, 2H, J = 16.5, 6.0 Hz), 3.95 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 4.19 (t, 2H, J = 15 Hz), 7.75 (m, 2H), 7.90 (m, 2H)。

【0680】

塩化メタンスルホン (0.50 mL、6.3 mmol) およびトリエチルアミン (1.20 mL、8.6 mmol) を、上記アルコール (1.47 g、5.76 mmol) の CH_2Cl_2 (29 mL) の溶液に 0 で加え、そして 30 分かけて室温まで温めた。これにより、水相のワークアップ後、繊細な薄黄色粉末として所望の粗いメタンスルホン酸塩 (1.84 g、96%) を得、これを次の反応に直ちに使用した。

【0681】

上記粗メタンスルホン酸塩 (1.84 g) の DMF (19 mL) 溶液を、アジ化ナトリウム (1.87 g、28.8 mmol) で処理し、そして 2 時間、80 に加熱した。次いで、反応混合物を濃縮し、残渣を、酢酸エチル (20 mL) とブライン (15 mL) との間で分画した。その有機相を分離し、ブライン (3 × 15 mL) で洗浄し、そして MgSO_4 で乾燥した。次いで、その混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、所望の N - (4 - アジド - 2, 2 - ジフルオロプロチル) フタルイミド (1.37 g、2 工程で 85%) を得た。

【0682】

上記からの物質 (1.37 g) を無水メタノール (50 mL) 中に溶解し、そしてその反応溶液を窒素でパージした。炭素 (275 mg) 上の 10% パラジウムを加え、そしてその混合物を水素雰囲気下 (30 psi) で 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物をセライトを通して濾過し、そしてシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (2 : 98 のメタノール : ジクロロメタン) により精製し、N - (4 - アミノ - 2, 2 - ジフルオロプロチル) フタルイミド (0.71 g、57%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 2.32 (tt, 2H, J = 16.5, 6.0 Hz), 3.02 (t, 2H, J = 15.0 Hz), 3.94 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.73 (m, 2H), 7.85 (m, 2H)。

【0683】

上記からの一般的手順 B を使用して、N - (4 - アミノ - 2, 2 - ジフルオロプロチル) フタルイミド (0.28 g、1.1 mmol)、6, 7 - ジヒドロ - 5H - キノリン - 8 - オン (0.21 g、1.4 mmol) およびトリアセトキシボロヒドリドナトリウム (

0.45 g、2.2 mmol)を、ジクロロメタン(5.5 mL)中で16時間、室温で攪拌し、ワークアップおよびカラムクロマトグラフィー(2:98のMeOH:CH₂Cl₂)後、粘着性油状物として、2-[2,2-ジフルオロ-4-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)-ブチル]-イソインドール-1,3-ジオンを得た(0.36 g、85%)。

【0684】

上記二級アミン(0.36 g、0.93 mmol)、N-(第三級ブトキシカルボニル)-2-クロロメチルベンズイミダゾール(0.25 g、0.93 mmol)およびヨウ化カリウム(8 mg、0.05 mmol)の無水アセトニトリル(9.3 mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.24 mL、1.4 mmol)を加え、60℃で16時間攪拌した。次いで、その混合物を減圧下で濃縮し、そして残渣を、ジクロロメタン(20 mL)とブライン(15 mL)との間で分画した。その有機相を分離し、そして水相をジクロロメタン(2×15 mL)で抽出した。次いで、合わせた有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗残渣を得、これを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(2:98のMeOH/CH₂Cl₂)により精製した。これにより、2-{[[4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3,3-ジフルオロブチル]-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ベンズイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステル(0.24 g、41%)を得た。

【0685】

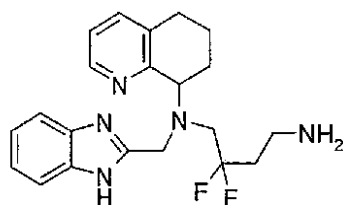
上記物質(0.24 g、0.39 mmol)の無水エタノール溶液(3.7 mL)を、ヒドラジーン水和物(0.20 mL、3.9 mmol)で処理し、16時間攪拌した。次いで、白色混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、そしてシリカゲルを用いたクロマトグラフィー(5:0.5:94.5 メタノール:水酸化アンモニウム:ジクロロメタン)により精製し、明るいベージュ固形物として、N-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-3,3-ジフルオロ-N-(5,6,7,8-テトラアンヒドロキノリン-8-イル)-ブタン-1,4-ジアミン(87 mg、66%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.67 (m, 1H), 1.70-2.20 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 2.55-3.00 (m, 5H), 3.10 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.45 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.59 (br, 2H), 8.61 (d, 1H, J = 3.9 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) 21.88, 24.85, 29.49, 35.88 (t, 1C, J = 20 Hz), 38.24 (t, 1C, J = 92 Hz), 51.74, 55.25 (t, 1C, J = 116 Hz), 62.99, 115.41 (br, 3C), 122.14 (2C), 122.92, 125.40, 128.61, 135.29, 137.93, 147.10, 155.75, 156.98. ES-MS m/z 385 (M+H). 分析計算値 C₂₁H₂₅N₅F₂・0.2CH₂Cl₂: C, 63.27; H, 6.36; N, 17.40. 実測値: C, 63.27; H, 6.60; N, 17.26。

【0686】

(実施例94)

【0687】

【化136】



(化合物94: N1-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-2,2-ジ

フルオロ - N 1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミンの調製)

N - (4 - アミノ - 2 , 2 - ジフルオロブチル) フタルイミド (0 . 3 3 g 、 1 . 3 m m o l) の無水 T H F (7 m L) 溶液に、ジ - 第三級ブチルジカーボネート (0 . 3 1 g 、 1 . 4 m m o l) および水 1 滴を加えた。その溶液を 3 0 分間攪拌し、そして飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 5 m L) を加え、この溶液を酢酸エチル (2 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (M g S O 4) 、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。これにより、黄色固形物 (0 . 4 2 g 、 9 1 %) として、粗 b o c - 保護第一級アミンが得られた。

【 0 6 8 8 】

10

上記アミン (0 . 4 2 g 、 1 . 2 m m o l) の無水エタノール (1 2 m L) 溶液をヒドラジーン水和物 (0 . 5 7 m L 、 1 2 m m o l) で処理し、そして 1 6 時間攪拌した。次いで、その白濁混合物を濾過し、減圧下にて濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 : 1 0 のメタノール : 水酸化アンモニウム : ジクロロメタン) で精製して、(4 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロブチル) - カルボン酸第三級ブチルエステル (0 . 2 1 g 、 7 7 %) を得た。¹ H N M R (C D C l ₃) 1 . 3 0 (b r , N H ₂) , 1 . 4 5 (s , 9 H) , 2 . 0 1 (t t , 2 H , J = 1 6 . 5 , 6 . 0 H z) , 2 . 9 5 (t , 2 H , J = 6 . 0 H z) , 3 . 5 2 (t d , 2 H , J = 1 5 . 0 , 7 . 0 H z) , 5 . 0 0 (b r , N H) 。

【 0 6 8 9 】

20

上記一般的手順 B を使用して、N - (4 - アミノ - 2 , 2 - ジフルオロブチル) フタルイミド (0 . 2 6 g 、 1 . 2 m m o l) 、 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - キノリン - 8 - オン (0 . 2 2 g 、 1 . 5 m m o l) およびトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (0 . 4 9 g 、 2 . 3 m m o l) を、室温で、ジクロロメタン (5 . 5 m L) 中にて、1 6 時間攪拌して、ワークアップおよびカラムクロマトグラフィー (1 : 9 9 の M e O H : C H ₂ C l ₂) にかけた後、粘着性オイル (0 . 3 7 g 、 9 0 %) として、[3 , 3 - ジフルオロ - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - カルボン酸第三級ブチルエステルを得た。

【 0 6 9 0 】

30

上記第二級アミン (0 . 3 7 g 、 1 . 0 m m o l) 、 N - (第三級ブトキシカルボニル) - 2 - クロロメチルベンズイミダゾール (0 . 4 4 g 、 1 . 7 m m o l) およびヨウ化カリウム (9 m g 、 0 . 0 5 m m o l) の無水アセトニトリル (1 0 . 0 m L) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 3 6 m L 、 2 . 1 m m o l) を加え、そして 6 0 °C で、1 6 時間攪拌した。次いで、その混合物を減圧下にて濃縮し、その残留物をジクロロメタン (2 0 m L) とブライン (1 5 m L) との間で分配した。その有機相を分離し、その水相をジクロロメタン (2 × 1 5 m L) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、粗残留物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 : 9 8 の M e O H / C H ₂ C l ₂) で精製した。これにより、淡黄色固形物 (0 . 2 3 g 、 4 1 %) として、2 - { [(4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 2 , 2 - ジフルオロブチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルが得られた。

40

【 0 6 9 1 】

上記物質 (0 . 2 3 g 、 0 . 4 m m o l) の純粋 T F A (4 m L) 溶液を 0 . 5 時間攪拌した。この溶液を C H ₂ C l ₂ (2 0 m L) で希釈し、そして p H > 1 0 になるまで、1 5 % N a O H 水溶液を加えた。その有機相を分離し、そして水相を C H ₂ C l ₂ (2 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。これにより、放射状クロマトグラフィー (2 : 1 : 9 7 の M e O H : N H ₄ O H : C H ₂ C l ₂) にかけた後、淡黄色鱗状固形物 (0 . 1 1 g 、 7 2 %) として、N - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - 2 , 2 - ジフルオロ - N - (5

50

, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミンが得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.69 (m, 1H), 1.85 - 2.10 (m, 4H), 2.23 (m, 1H), 2.70 - 2.97 (m, 6H), 4.03 (d, 1H, J = 17.1 Hz), 4.07 (m, 1H), 4.15 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 7.15 - 7.24 (m, 3H), 7.45 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.58 (br, 2H), 8.57 (d, 1H, J = 3.9 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) 21.62, 24.35, 29.47, 34.03 (t, 1C, J = 93 Hz), 44.55 (t, 1C, J = 20 Hz), 47.26 (t, 1C, J = 112 Hz), 50.12, 62.87, 118 (br, 3C), 122.09 (2C), 122.80, 123.86, 127.06, 135.10, 137.99, 147.06, 156.27, 157.41. ES - MS m/z 385 (M + H). 分析計算値 C₂₁H₂₅N₅F₂ · 0.2CH₂Cl₂: C, 63.27; H, 6.36; N, 17.40. 実測値: C, 63.34; H, 6.68; N, 17.29.

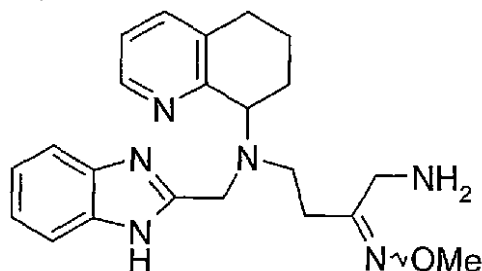
10

【0692】

(実施例95)

【0693】

【化137】



20

(化合物95: (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - アミノ - 2 - (O - メチルオキシム) - ブタン - 4 - イル) - アミンの調製)

3 - ブテン - 1 - オール (10 g、138 mmol) のジクロロメタン (150 mL) 溶液に、無水酢酸 (13 mL、138 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (244 mg、2 mmol) を加えた。次いで、その混合物を、室温で、8 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) に注いだ。次いで、その水層および有機層分離し、この水層をジクロロメタン 100 mL 部分で二度抽出した。次いで、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、12.9 g (82%) の収量で、無色オイルとして、3 - ブテン - 1 - イルアセテートを得た。¹H NMR (CDCl₃) 2.04 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 4.11 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 5.04 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 5.08 (d, 1H, J = 15.3 Hz), 5.77 (m, 1H)。

30

40

【0694】

3 - ブテン - 1 - イルアセテート (5.7 g、50 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液に、m - クロロペルオキシ安息香酸 (12.9 g、75 mmol) を加えた。次いで、その反応物を、室温で、3 時間攪拌した。次いで、この反応混合物をセライトで濾過し、そして真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (4:1 のヘキサン: 酢酸エチル) で精製して、3.8 g (58%) の収量で、3, 4 - エポキシブタン - 1 - イルアセテートを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.78 - 1.88 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 4.18 (t, 1H, J = 6.6 Hz)。

50

【0695】

3, 4 - エポキシブタン - 1 - イルアセテート (3.9 g、29 mmol) の DMF (50 mL) 溶液に、カリウムフタルイミド (6.47 g、35 mmol) を加えた。次いで、攪拌した混合物を、16 時間にわたって、90 °C まで加熱した。冷却した後、この混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、そして水で繰り返し抽出した。次いで、その有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル) で精製して、1.65 g (20%) の収量で、淡黄色オイルとして、N - (3 - ヒドロキシブタン - 4 - イル - 1 - アセテート) - フタルイミドを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.69 - 1.88 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.90 (m, 1H (OH)), 3.79 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 4.03 (m, 1H), 4.21 - 4.31 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.83 (m, 2H). MS m/z 300 (M + Na).

10

【0696】

N - (3 - ヒドロキシブタン - 4 - イル - 1 - アセテート) - フタルイミド (554 mg、2.0 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 溶液に、イミダゾール (150 mg、2.2 mmol) および塩化 t - ブチルジメチルシリル (310 mg、2.05 mmol) を加えた、次いで、その混合物を、室温で、一晩攪拌した。次いで、その反応物にジクロロメタン (50 mL) を加え、この混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で抽出した。次いで、その有機層を無水硫酸ナトリウムで抽出し、濾過し、そして濃縮して、黄色油性残留物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (3 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル) で精製して、570 mg (73%) の収量で、N - (3 - t - ブチルジメチルシロキシブタン - 4 - イル - 1 - アセテート) - フタルイミドを得た。¹H NMR (CDCl₃) - 0.04 (s, 3H), - 0.01 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.78 (m, 2H), 3.68 (dd, 1H, J = 8.1, 6.5 Hz), 3.73 (dd, 1H, J = 8.1, 6.2 Hz), 4.15 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.85 (m, 2H).

20

【0697】

N - (3 - t - ブチルジメチルシロキシブタン - 4 - イル - 1 - アセテート) - フタルイミド (670 mg、1.71 mmol) の THF (20 mL) - 78 °C 攪拌溶液に、DIHAL-H (1.0 M ヘキサン溶液 5.1 mL、5.1 mmol) を加えた。その反応物を、- 78 °C で、45 分間攪拌し、次いで、塩化アンモニウム (5 mL) の飽和溶液を加えた。その混合物を室温まで温め、次いで、酢酸エチル (20 mL) および 1 N HCl (2 mL) を加えた。次いで、この混合物を、層の透明化を促進するために、分液漏斗で振盪し、次いで、有機層と水層とを分離した。その有機層を酢酸エチルで 2 回抽出し、次いで、合わせた有機画分を分離し、その水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。次いで、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル) で精製して、465 mg (78%) の収量で、無色オイルとして、N - (3 - t - ブチルジメチルシロキシブタン - 1 - オール - 4 - イル) - フタルイミドを得た。¹H NMR (CDCl₃) - 0.02 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.71 - 1.82 (m, 2H), 2.11 (m, 1H (OH)), 3.76 (m, 4H), 4.28 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.85 (m, 2H).

30

40

【0698】

N - (3 - t - ブチルジメチルシロキシブタン - 1 - オール - 4 - イル) - フタルイミド (160 mg、0.4 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、Desse-Martin ペルヨージナン (212 mg、0.5 mmol) を加えた。次いで、その混合物を、室温で、30 分間攪拌した。他のジクロロメタン 20 mL と共に、チオ硫酸ナトリウム (10 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL) の 5% 溶液を加えた。次い

50

で、その混合物を20分間急速に攪拌し、水層および有機層を分離した。この水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、黄色オイルとして、N-(3-t-ブチルジメチルシロキシブタン-1-アル-4-イル)-フタルイミドを得、これを、さらに精製することなく、次の反応で直ちに使用した。¹H NMR (CDCl₃) 0.02 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 2.61 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 9.81 (m, 1H)。

【0699】

N-(3-t-ブチルジメチルシロキシブタン-1-アル-4-イル)-フタルイミド (0.4 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-[(N-t-ブトキシカルボニル)-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-アミン (151 mg, 0.4 mmol) を加えた。その混合物を、室温で、30分間攪拌し、次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (170 mg, 0.8 mmol) を加え、その反応物を16時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) を加え、水層および有機層を分離した。次いで、この水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。次いで、その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の3%メタノール) で精製して、224 mg (79%) の収量で、淡黄色泡状物として、[(N-t-ブトキシカルボニル)-ベンズイミダゾール-2-イルメチル]- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)- (1-(N-フタルイミジル)-ブタン-2-(t-ブチルジメチルシロキシ)-4-イル)-アミンを得た。¹H NMR (CDCl₃) -0.25 (s, 3H), -0.23 (s, 3H), 0.69 (s, 9H), 1.44-1.63 (m, 4H), 1.68 (s, 9H), 2.00 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 3H), 3.48-3.62 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.44 (d, 1H, J = 15.3 Hz), 4.72 (m, 1H, J = 15.3 Hz), 6.95 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.67 (m, 3H), 7.77 (m, 3H), 8.44 (m, 1H)。

【0700】

[(N-t-ブトキシカルボニル)-ベンズイミダゾール-2-イルメチル]- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)- (1-(N-フタルイミジル)-ブタン-2-(t-ブチルジメチルシロキシ)-4-イル)-アミン (170 mg, 0.24 mmol) のTHF (8 mL) 溶液に、1N HCl (2 mL) を加えた。次いで、その混合物を、2時間にわたって、50℃まで加熱した。冷却後、ジクロロメタン (50 mL) を加え、この混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) と共に、振盪した。その水層および有機層を分離した後、この水層をジクロロメタンで二度抽出した。次いで、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、泡状残留物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の5%メタノール) で精製して、73 mg (49%) の収量で、白色泡状物として、(1-H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)- (1-(N-フタルイミジル)-ブタン-3-オール-4-イル)-アミンを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.50-1.59 (m, 2H), 1.70-2.07 (m, 5H), 2.21 (m, 1H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.78-3.94 (m, 2H), 4.00-4.22 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.24 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 7.68 (br s, 1H (NH)), 7.71 (m, 3H), 7.81 (m, 3H), 8.21 および 8.42 (d, 全量の1H, それぞれ J = 4.9, 5.1 Hz)。

(1-H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ

- キノリン - 8 - イル) - (1 - (N - フタルイミジル) - ブタン - 3 - オール - 4 - イル) - アミン (132 mg、0.246 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、Des - Martin ペルヨージナン (145 mg、0.344 mmol) を加えた。次いで、その反応混合物を、60 分間攪拌した。次いで、5% Na₂S₂O₃ / 5% NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) を加え、得られた混合物を、(その水層および有機層が透明になるまで)、室温で、20 分間激しく攪拌した。次いで、相分離し、その水層をジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、その残留物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 5% メタノール) で精製して、109 mg (84%) の収量で、淡黄色泡状物として、所望生成物である (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - (N - フタルイミド) - ブタン - 2 - オン - 4 - イル) - アミン (化合物 95 - ジアステレオマー混合物) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.73 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.57 - 2.81 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.35 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 7.00 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H (NH)), 7.75 (m, 4H), 7.88 (m, 2H), 8.56 (m, 1H)。

10

【0701】

(1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - (N - フタルイミジル) - ブタン - 2 - オン - 4 - イル) - アミン (58 mg、0.117 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (83.5 mg、1.0 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で、一晚攪拌した。次いで、炭酸水素ナトリウム水溶液 (飽和溶液 5 mL) を加え、ジクロロメタン (10 mL) もまた加え、水層および有機層分離し、その水層をジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (これは、溶離液として、ジクロロメタン混合物中の 5% メタノールを使用する) で精製して、29 mg (49%) の収量で、淡黄色泡状物として、(1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - (N - フタルイミジル) - ブタン - 2 - (O - メチルオキシム) - 4 - イル) - アミンを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.73 - 2.05 (一連の m, 5H), 2.45 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.87 - 2.98 (m, 4H), 3.16 および 3.79 (s, 全量の 3H), 4.01 - 4.12 (m, 3H), 4.26 および 4.30 (d, それぞれ J = 16.7 および 16.9 Hz, 全量の 1H), 4.47 および 4.85 (d, それぞれ J = 16.7 および 16.9 Hz, 全量の 1H), 7.13 - 7.17 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H (NH)), 7.75 (m, 4H), 7.87 (m, 2H), 8.38 および 8.44 (m, 全量の 1H)。

20

30

40

【0702】

(1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - (N - フタルイミジル) - ブタン - 2 - (O - メチルオキシム) - 4 - イル) - アミン (29 mg、0.055 mmol) の変性エタノール (5 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (0.07 mL、1.5 mmol) を加えた。次いで、その混合物を、60 分間にわたって、60 °C まで加熱した。冷却した後、その反応物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン (20 mL) に吸収し、そして炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗浄した。次いで、その水層をジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、泡状残留物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (10% メタノール、ジクロロメタン中の 0.5%

50

水酸化アンモニウム)で精製して、10mgの収量で、白色泡状物として、(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-(1-アミノ(オ-メチルオキシム)-ブタン-4-イル)-アミン(化合物95-ジアステレオマー混合物)を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.65 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.78-2.87 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.55および3.73 (s, 3H), 4.03 (m, 3H), 7.13 (m, 3H), 7.40 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.56 (m, 2H), 8.51および8.51 (d, それぞれ J = 5.4 Hz, 5.3 Hz, 全量の1H); ¹³C NMR (CDCl₃の両方のイソマー), 21.77, 23.51, 27.85, 29.58, 32.47, 43.34, 47.55, 49.09, 49.62, 49.94, 53.81, 61.60, 62.02, 122.07, 122.61, 132.33, 134.41, 137.79, 142.65, 147.04, 154.98。

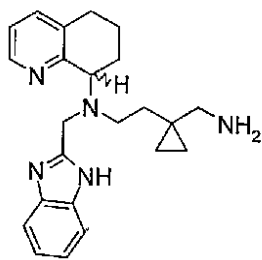
10

【0703】

(実施例96)

【0704】

【化138】



20

(化合物96:(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-(1-アミノ-2-(シクロプロパン-ブタン-4-イル)-アミン)の調製)

CH₂Cl₂(17mL)中の安息香酸4-ヒドロキシ-2-メチレン-ブチルエステルおよび安息香酸3-ヒドロキシメチル-ブト-3-エニルエステル(0.705g、3.42mmol)の約7:1混合物に、Et₃N(1.00mL、7.17mmol)に続いて塩化第三級ブチルジメチルシリル(0.792g、5.25mmol)および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(84mg、0.69mmol)を加えた。その混合物を、室温で、2時間攪拌し、CH₂Cl₂(50mL)で希釈し、ブライン(3×20mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25:1のヘキサン-酢酸エチル)で精製すると、無色オイルとして、安息香酸4-(第三級ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチレン-ブチルエステルおよび安息香酸3-(第三級ブチルジメチルシリルオキシ)-ブト-3-エニルエステルの約7:1混合物1.00g(92%)が得られた。

40

【0705】

メタノール(31mL)中の安息香酸4-(第三級ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチレン-ブチルエステルおよび安息香酸3-(第三級ブチルジメチルシリルオキシ)-ブト-3-エニルエステルの約7:1混合物(1.00g、3.13mmol)に、NaOH(0.306g、7.64mmol)を加え、その混合物を、室温で、2時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル(75mL)およびNaHCO₃飽和水溶液(20mL)で希釈した。相分離し、その有機相をブライン(2×10mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(9:1のヘキサン-酢酸エチル)で精製すると、無色オイルとして、0.58g(58%)の4-(第三級ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチレン-ブタン-1-オールが得ら

50

れた。 ^1H NMR (CDCl_3) 0.06 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 2.34 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz); 2.78 (br s, 1H), 3.75 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 4.07 - 4.11 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 5.04 (s, 1H)。

【0706】

ジエチル亜鉛 (ヘキサン中で 1.0 M、4.0 mL、4.0 mmol) の CH_2Cl_2 (8 mL) 冷 (0) 攪拌溶液に、注射器により、純粋 ClCH_2I (0.58 mL、7.96 mmol) を滴下した。1 時間後、カニューレにより、4 - (第三級ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - メチレン - ブタン - 1 - オール (0.395 g、1.83 mmol) の CH_2Cl_2 (4 mL) を加えた。30 分後、その反応混合物を NH_4Cl 飽和水溶液 (10 mL) で処理し、 CH_2Cl_2 (12 mL) で希釈し、そして室温まで温めた。相分離し、その水相を CH_2Cl_2 (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (9 : 1 のヘキサン - 酢酸エチル) で精製すると、無色オイルとして、0.41 g (97%) の { 1 - [2 - (第三級ブチルジメチルシリルオキシ) - エチル] - シクロプロピル } - メタノールが得られた。

10

【0707】

{ 1 - [2 - (第三級ブチルジメチルシリルオキシ) - エチル] - シクロプロピル } - メタノール (0.41 g、1.78 mmol) の CH_2Cl_2 (18 mL) 溶液に、 Et_3N (0.50 mL、3.59 mmol) に続いて塩化メタンスルホニル (0.21 mL、2.71 mmol) を加えた。得られた混合物を、室温で、17 時間攪拌した。その混合物を CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈し、ブライン (3×20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。得られたオイルを DMF (16 mL) に溶解し、カリウムフタルイミド (0.606 g、3.27 mmol) で処理し、その混合物を、80 で、6 時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。この混合物を酢酸エチル (40 mL)、ブライン (20 mL) および水 (10 mL) で希釈し、そして相分離した。その有機相をブライン (3×10 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 : 1 のヘキサン - 酢酸エチル) で精製して、無色オイルとして、0.24 g (38%) の 2 - { 1 - [2 - (第三級ブチルジメチルシリルオキシ) - エチル] - シクロプロピルメチル } - イソインドール - 1, 3 - ジオンを得た。

20

30

【0708】

2 - { 1 - [2 - (第三級ブチルジメチルシリルオキシ) - エチル] - シクロプロピルメチル } - イソインドール - 1, 3 - ジオン (0.24 g、0.68 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、1.0 M HCl (3 mL) を加えた。得られた溶液を、室温で、3 時間攪拌した。その混合物を NH_4Cl 飽和水溶液 (10 mL) で希釈し、そして CH_2Cl_2 (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 : 1 のヘキサン - 酢酸エチル) で精製して、白色固形物として、0.146 g (88%) の 2 - [1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - シクロプロピルメチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオンを得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 0.29 - 0.35 (m, 2H), 0.59 - 0.62 (m, 2H), 1.41 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.80 (br s, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.76 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 7.59 - 7.63 (m, 2H), 7.69 - 7.74 (m, 2H)。

40

【0709】

上で得たアルコール (146 mg、0.595 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、Desse - Martin ペルヨージン (303 mg、0.715 mmol) を加えた。次いで、その混合物を、室温で、45 分間攪拌した。他のジクロロメタン 20 mL と共に、チオ硫酸ナトリウム (10 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL

50

の5%溶液を加えた。次いで、その混合物を20分間急速に攪拌し、水層および有機層を分離した。この水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、黄色オイルとして、N-(3-シクロプロパニル-ブタン-1-アル-4-イル)-フタルイミドを得、これを、さらに精製することなく、次の反応で直ちに使用した。¹H NMR (CDCl₃) 0.43 (m, 2H), 0.86 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 9.79 (s, 1H)。

【0710】

N-(3-シクロプロパニル-ブタン-1-アル-4-イル)-フタルイミド(0.595 mmol)のジクロロメタン(15 mL)溶液に、(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-[(N-t-ブトキシカルボニル)-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-アミン(227 mg、0.6 mmol)を加えた。その混合物を、室温で、30分間攪拌し、次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(254 mg、1.2 mmol)を加え、その反応物を16時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)を加え、水層および有機層を分離した。次いで、この水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。次いで、その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン中の3%メタノール)で精製して、130 mg(36%)の収量で、淡黄色泡状物として、[(N-t-ブトキシカルボニル)-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-[1-(N-フタルイミジル)-ブタン-2-(シクロプロパニル)-4-イル]-アミンを得た。¹H NMR (CDCl₃) 0.23 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.66 (s, 9H), 1.70 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 3.31 (d, 1H, J = 15.3 Hz), 3.51 (d, 1H, J = 15.3 Hz), 4.23 (m, 1H), 4.43 (d, 1H, J = 17.1 Hz), 4.62 (d, 1H, J = 17.1 Hz), 7.00 (m, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.65 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 8.38 (m, 1H)。

【0711】

[(N-t-ブトキシカルボニル)-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-[1-(N-フタルイミジル)-ブタン-2-(シクロプロパニル)-4-イル]-アミン(187 mg、0.31 mmol)のエタノール(8 mL)溶液に、ヒドラジン水和物(0.1 mL)を加えた。次いで、その混合物を、60分間にわたって、60℃まで加熱した。冷却した後、その反応物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン(20 mL)に吸収し、そして炭酸ナトリウム水溶液(5 mL)で洗浄した。次いで、その水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、泡状残留物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(10%メタノール、ジクロロメタン中の0.5%水酸化アンモニウム)で精製して、100 mg(86%)の収量で、白色泡状物として、(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル)- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)- (1-アミノ-2-(シクロプロパニル)-ブタン-4-イル)-アミンを得た。¹H NMR (CDCl₃) 0.17 (s, 2H), 0.25 (s, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.86 (m, 4H), 3.99 (m, 4H), 5.40 (br s, 2H (NH₂)), 7.03 (dd, 1H, J = 4.8, 8.1 Hz), 7.15 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.54 (m, 2H), 8.48 (d, 1H, J = 4.8 Hz)。

【0712】

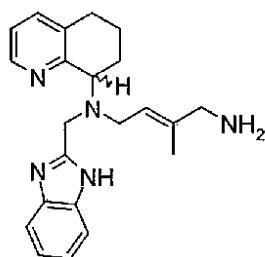
一般的手順Dに従う：(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-(1-アミノ-2-(シクロプロパニル)-ブタン-4-イル)-アミン(100mg、0.267mmol)の氷酢酸(2mL)溶液に、HBrの飽和酢酸溶液(0.5mL)を加えて、沈殿および乾燥した後、クリーム色粉末(126mg、69%)として、(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-(1-アミノ-2-(シクロプロパニル)-ブタン-4-イル)-アミン(HBr塩-化合物96)を得た。¹H NMR (D₂O) 0.36 (m, 1H), 0.52 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.64 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 2.87 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 2.99 (m, 3H), 4.36 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.55 (m, 1H), 4.49 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 7.60 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H, J = 7.8, 5.4 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 5.4 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 11.39, 11.52, 17.02, 20.44, 27.64, 32.22, 45.79, 47.91, 49.32, 49.82, 60.58, 114.26, 125.98, 126.97, 130.98, 139.32, 140.69, 148.15, 151.17, 151.72. ES-MS m/z 376 (M+H). 分析計算値 C₂₃H₂₉N₅ x 1.4H₂O x 3.1HBr x 0.4Et₂O: C, 43.37; H, 5.76; N, 10.28; Br, 36.36. 実測値: C, 43.41; H, 5.73; N, 10.27; Br, 36.37.

【0713】

(実施例97)

【0714】

【化139】



30

(化合物97: (1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-(1-アミノ-2-メチル-ブト-2-エン-4-イル)-アミンの調製)

N-(3-メチレニル-ブタン-1-オール-4-イル)-フタルイミド(180mg、0.83mmol-詳細については、(N¹-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-2-メチレン-N¹-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブタン-1,4-ジアミン臭化水素酸塩の調製を参照))のジクロロメタン(15mL)溶液に、Desse-Martinペルヨージナン(424mg、1.0mmol)を加えた。他のジクロロメタン20mLと共に、チオ硫酸ナトリウム(10mL)および飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)の5%溶液を加えた。次いで、その混合物を20分間急速に攪拌し、水層および有機層を分離した。この水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、黄色オイルとして、N-(3-メチレニル-ブタン-1-アル-4-イル)-フタルイミドを得、これを、さらに精製することなく、次の反応で直ちに使用した。¹H NMR (CDCl₃) 3.19 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.07 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.84 (s, 2H), 9

50

. 6 6 (s, 1H)。

【0715】

N-(3-メチレニル-ブタン-1-アル-4-イル)-フタルイミド(0.83 mmol)のジクロロメタン(15 mL)溶液に、(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-[(N-t-ブトキシカルボニル)-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-アミン(227 mg、0.6 mmol)を加えた。その混合物を、室温で、30分間攪拌し、次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(254 mg、1.2 mmol)を加え、その反応物を16時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)を加え、水層および有機層を分離した。次いで、この水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。次いで、その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン中の3%メタノール)で精製して、88 mg(26%)の収量で、淡黄色泡状物として、[(N-t-ブトキシカルボニル)-ベンズイミダゾール-2-イルメチル]-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-[1-(N-フタルイミジル)-2-メチル-ブト-2-エン-4-イル]-アミンを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.26 (s, 3H), 1.48 (m, 3H), 1.68 (s, 9H), 2.04 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 3.47 (dd, 1H, J = 13.1, 5.9 Hz), 3.61 (dd, 1H, J = 13.1, 5.9 Hz), 4.19 (m, 1H), 4.33 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 4.49 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 5.43 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 6.95 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 8.22 (m, 1H), 8.61 (m, 1H)。

【0716】

[(N-t-ブトキシカルボニル)-ベンズイミダゾール-2-イルメチル]-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-[1-(N-フタルイミジル)-2-メチル-ブト-2-エン-4-イル]-アミン(88 mg、0.15 mmol)のTHF(8 mL)溶液に、ヒドラジン水和物(0.1 mL)を加えた。次いで、その混合物を、60分間にわたって、60℃まで加熱した。冷却した後、その反応物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン(20 mL)に吸収し、そして炭酸ナトリウム水溶液(5 mL)で洗浄した。次いで、その水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、泡状残留物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(10%メタノール、ジクロロメタン中の0.5%水酸化アンモニウム)で精製して、33 mg(61%)の収量で、白色泡状物として、[(N-t-ブトキシカルボニル)-ベンズイミダゾール-2-イルメチル]-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-[1-アミノ-2-メチル-ブト-2-エン-4-イル]-アミンを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.57 (s, 9H), 1.71 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.74 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H, J = 7.1, 4.3 Hz), 3.31 (dd, 1H, J = 7.1, 4.3 Hz), 4.02 (m, 3H), 5.30 (m, 1H), 7.13 (m, 4H), 7.40 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.54 (m, 1H), 8.54 (d, 1H, J = 4.8 Hz)。

【0717】

[(N-t-ブトキシカルボニル)-ベンズイミダゾール-2-イルメチル]-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-[1-アミノ-2-メチル-ブト-2-エン-4-イル]-アミン(33 mg、0.091 mmol)の氷酢酸(2 mL)溶液に、HBrの飽和酢酸溶液(0.5 mL)を加えた。得られた混合物を攪拌し、そして標準手順Dによって処理して、沈殿し精製した後、クリーム色粉末(28 mg、46%)として、[(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-(5, 6, 7, 8-テト

ラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - [1 - アミノ - 2 - メチル - ブト - 2 - エン - 4 - イル] - アミン (H B r 塩 - 化合物 9 7) を得た。 ^1H NMR (D_2O) 1 . 6 3 (s , 3 H) , 1 . 8 3 (m , 1 H) , 2 . 0 6 (m , 1 H) , 2 . 1 7 (m , 1 H) , 2 . 4 0 (m , 1 H) , 3 . 0 1 (m , 5 H) , 3 . 2 1 (m , 1 H) , 4 . 3 0 (d , 1 H , J = 1 6 . 8 \text{ Hz}) , 4 . 4 8 (d , 1 H , J = 1 6 . 8 \text{ Hz}) , 4 . 4 9 (m , 1 H) , 5 . 4 7 (t , 1 H , J = 5 . 8 \text{ Hz}) , 7 . 6 0 (m , 2 H) , 7 . 7 9 (m , 2 H) , 7 . 8 0 (m , 1 H) , 8 . 3 3 (d , 1 H , J = 7 . 8 \text{ Hz}) , 8 . 6 3 (d , 1 H , J = 5 . 1 \text{ Hz}) ; ^{13}C NMR (D_2O) 1 4 . 1 2 , 2 0 . 4 1 , 2 0 . 6 9 , 2 7 . 6 3 , 4 6 . 2 6 , 4 8 . 2 5 , 4 9 . 1 5 , 6 0 . 9 7 , 1 1 4 . 2 4 , 1 2 5 . 9 5 , 1 2 7 . 1 0 , 1 2 7 . 5 2 , 1 3 0 . 8 7 , 1 3 2 . 8 8 , 1 3 9 . 4 5 , 1 4 0 . 6 9 , 1 4 8 . 0 8 , 1 5 1 . 0 8 , 1 5 1 . 7 3 . E S - M S m / z 3 6 2 (M + H) . 分析計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5 \times 1.5\text{H}_2\text{O} \times 3.1\text{HBr} \times 0.5\text{Et}_2\text{O}$: C , 4 2 . 6 2 ; H , 5 . 6 8 ; N , 1 0 . 3 5 ; B r , 3 6 . 6 2 . 実測値 : C , 4 2 . 3 7 ; H , 5 . 3 1 ; N , 1 0 . 1 8 ; B r , 3 6 . 3 1 .

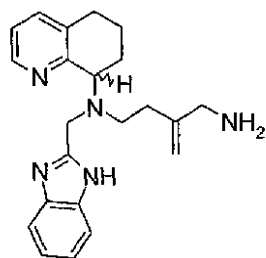
10

【 0 7 1 8 】

(実施例 9 8)

【 0 7 1 9 】

【 化 1 4 0 】



20

(化合物 9 8 : (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - アミノ - 2 - メチレニル - ブタン - 4 - イル) - アミンの調製)

30

N - (3 - メチレニル - ブタン - 1 - オール - 4 - イル) - フタルイミド (2 0 9 m g 、 0 . 9 0 m m o l - (詳細については、N¹ - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - 2 - メチレン - N¹ - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン臭化水素酸塩の調製を参照) のジクロロメタン (5 m L) 溶液に、塩化メタンスルホニル (0 . 0 9 2 m L 、 1 . 2 m m o l) を加えた。次いで、その混合物を、室温で、3 0 分間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液 (5 m L) で処理した。次いで、層分離し、その水層をジクロロメタンの 1 0 m L 部分で 2 回洗浄した。合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残留物を D M F (5 m L) に吸収し、そこに、アジ化ナトリウム (2 5 m g 、 0 . 3 8 m m o l) を加えた。次いで、この混合物を 8 0 まで加熱し、そして一晩攪拌した。次いで、その反応物を冷却し、そして酢酸エチル (1 0 0 m L) に注いだ。次いで、その溶液を蒸留水で繰り返し (5 x) 抽出した。次いで、その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (これは、溶離液として、酢酸エチル : ヘキサンの 1 : 1 混合物を使用する) で精製した。白色固形物として、その生成物である 1 - N - フタルイミジル - (2 - メチレニル - ブタン - 4 - イル) - アジドを集めた。 ^1H NMR (CDCl_3) 2 . 3 6 (t , 2 H , J = 6 . 9 \text{ Hz}) , 3 . 4 9 (t , 2 H , J = 6 . 9 \text{ Hz}) , 4 . 1 3 (s , 2 H) , 5 . 0 3 (s , 1 H) , 5 . 0 8 (s , 1 H) , 7 . 7 2 (m , 2 H) , 7 . 8 8 (m , 2 H) .

40

【 0 7 2 0 】

50

[1 - N - フタルイミジル - (2 - メチレニル - ブタン - 4 - イル)] - アジド (199 mg、0.78 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に、炭酸カリウム上パラジウム (リンドラー触媒、40 mg) を加えた。次いで、その混合物を、1 atm の水素下に置き、そして3時間にわたって、急速に攪拌した。次いで、この混合物を濾過し、そして濃縮して、黄色粘性物質 (160 mg、84%) として、その生成物である [1 - (N - フタルイミジル) メチレニル - ブタニル] - アミンを得た。¹H NMR (CDCl₃) 3.32 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.76 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 4.28 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.82 (m, 2H)。

【0721】

[1 - (N - フタルイミジル) - 2 - メチレニル - ブタン - 4 - イル] - アミン (160 mg、0.658 mmol) のジクロロメタン (8 mL) 溶液に、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オン (58 mg、0.4 mmol) を加えた。その混合物を、室温で、30分間攪拌し、次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (348 mg、1.65 mmol) を加え、その反応物を16時間攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) を加え、水層および有機層を分離した。次いで、この水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。次いで、その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の3%メタノール) で精製して、75 mg (52%) の収量で、淡黄色泡状物として、(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - [1 - (N - フタルイミジル) - 2 - メチルレニル - ブタン - 4 - イル] - アミンを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.74 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.77 (m, 4H), 3.41 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 3.78 (m, 3H), 4.86 (m, 1H), 5.05 (1H), 7.04 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 8.36 (m, 1H)。

【0722】

(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - [1 - (N - フタルイミジル) - 2 - メチレニル - ブタン - 4 - イル] - アミン (75 mg、0.21 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、N - t - ブトキシカルボニル - 2 - クロロメチルベンズイミダゾール (80 mg、0.3 mmol) を加えた。次いで、ジ - イソプロピルエチルアミン (0.052 mL、0.3 mmol) を加え、得られた溶液を70℃まで温め、そして一晚攪拌した。冷却した後、飽和アンモニウム溶液 (10 mL) およびジクロロメタン (30 mL) を加え、その水層および有機層を分離した。次いで、この水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。次いで、その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の3%メタノール) で精製して、62 mg (50%) の収量で、淡黄色泡状物として [(N - t - ブトキシカルボニル) - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - [1 - (N - フタルイミジル) - 2 - メチレン - 4 - イル] - アミンを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.68 (s, 9H), 1.89 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.40 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.75 (m, 2H), 3.27 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 3.46 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 3.61 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.48 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 6.95 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.76 (m, 3H), 8.61 (m, 2H)。

【0723】

[(N - t - ブトキシカルボニル) - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - [1 - (N - フタルイミジル) - 2

10

20

30

40

50

-メチレン-4-イル]-アミン(62 mg、0.10 mmol)のエタノール(8 mL)溶液に、ヒドラジン水和物(0.1 mL)を加えた。次いで、その混合物を、60分間にわたって、80℃まで加熱した。冷却した後、その反応物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン(20 mL)に吸収し、そして炭酸ナトリウム水溶液(5 mL)で洗浄した。次いで、その水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、泡状残留物を得、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(10%メタノール、ジクロロメタン中の0.5%水酸化アンモニウム)で精製して、29 mg(74%)の収量で、白色泡状物として、[(N-t-ブトキシカルボニル)-ベンズイミダゾール-2-イルメチル]- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-[1-(アミノ)-2-メチレン-4-イル]-アミンを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.64 (m, 1H), 1.89-2.02 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.04 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 3.16 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 4.03 (m, 3H), 4.87 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.40 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.57 (m, 2H), 8.58 (m, 1H)。

【0724】

[(N-t-ブトキシカルボニル)-ベンズイミダゾール-2-イルメチル]- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-[1-(アミノ)-2-メチレン-4-イル]-アミン(29 mg、0.080 mmol)の氷酢酸(2 mL)溶液に、HBrの飽和酢酸溶液(0.5 mL)を加えた。得られた混合物を攪拌し、そして標準手順Dによって処理して、沈殿し精製した後、クリーム色粉末(28 mg、55%)として、[(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-[1-(アミノ)-2-メチレン-4-イル]-アミン(HBr塩-化合物98)を得た。¹H NMR (D₂O) 1.81 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 2.23 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.94 (m, 3H), 3.18 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.41 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 4.34 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 4.48 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 4.60 (m, 1H), 5.26 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H, J = 5.1, 7, 8 Hz), 8.54 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.68 (d, 1H, J = 5.1 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 20.05, 20.29, 27.81, 31.02, 37.45, 48.26, 57.09, 60.44, 114.26, 118.49, 126.09, 127.01, 131.00, 139.67, 139.79, 141.13, 148.25, 150.85, 151.38. ES-MS m/z 362 (M+H). 分析計算値 C₂₂H₂₅N₅ × 1.8 H₂O × 3.0 HBr: C, 41.50; H, 5.32; N, 11.00; Br, 37.65. 実測値: C, 41.54; H, 5.17; N, 10.85; Br, 37.55。

【0725】

(実施例99)

【0726】

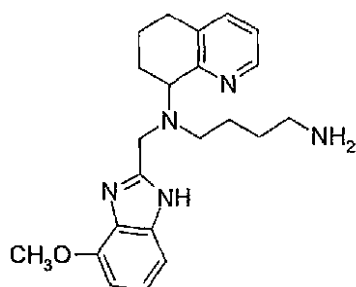
10

20

30

40

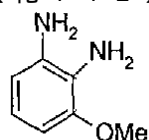
【化 1 4 1】



(化合物 99 : (1H - ベンズイミダゾール - 4 - メトキシ - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - アミノブタン - 4 - イル) - アミンの調製)

【0 7 2 7】

【化 1 4 2】



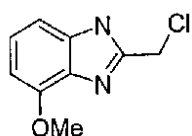
カリウム t - ブトキシド (5.87 g、52.3 mmol) の DMF (40 mL) 0 溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下にて、塩化銅 (I) (0.2 g、2.0 mmol) を 20 加えた。得られた懸濁液を 10 分間攪拌し、次いで、15 分間にわたって、滴下様式で、3 - ニトロアニソール (1.55 g、10.1 mmol) およびメトキシアミン塩酸塩 (1.08 g、12.9 mmol) の DMF (15 mL) 溶液を加えた。次いで、その混合物を室温までゆっくりと温め、そして 48 時間攪拌した。次いで、その反応物に水 (20 mL) を加え、この混合物を分液漏斗 (これは、酢酸エチル 100 mL を含有する) に注いだ。次いで、水層および有機層分離し、その有機層を水の 20 mL 部分で 5 回抽出した。次いで、この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (これは、溶離液として、3 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル混合物を使用する) で精製した。そのカラムから、3 種の異性体生成物を連続的に単離し、第一のものは、所望の 2 - アミノ - 3 - ニトロアニソールであるが、 30 これは、465 mg (29%) の収量で、橙色粉末として、単離した。¹H NMR (CDCl₃) 3.95 (s, 3H), 6.44 (br s, 2H (NH)), 6.61 (dd, 1H, J = 7.8, 7.1 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 7.8 Hz)。

【0 7 2 8】

2 - アミノ - 3 - ニトロアニソール (465 mg、2.94 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液に、炭素上パラジウム (10% Pd、100 mg) を加えた。次いで、その混合物を水素ガスの雰囲気 (1 atm) 下に置き、そして 1 時間攪拌した。次いで、この混合物をセライトで濾過し、そして濃縮して、400 mg (98%) の収量で、黄色泡状物として、2, 3 - ジアミノアニソールを得た。¹H NMR (CDCl₃) 3. 40 45 (br s, 4H (NH)), 3.84 (s, 3H), 6.40 (m, 2H), 6.67 (t, 1H, J = 7.8 Hz)。

【0 7 2 9】

【化 1 4 3】



2, 3 - ジアミノアニソール (400 mg、2.89 mmol) およびクロロ酢酸 (5 50

57 mg、6 mmol) の 4N HCl 溶液に、16 時間にわたって、105℃まで加熱した。次いで、その混合物を冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液で (pH 8 まで) 中和し、そしてジクロロメタンで 2 回抽出した。ついで、その有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液として、ヘキサン：酢酸エチルの 1 : 1 混合物を使用する) で精製して、386 mg (68%) の収量で、黄色泡状物として、1H - 2 - クロロメチル - 4 - メトキシベンズイミダゾールを得た。¹H NMR (CDCl₃) 3.96 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 6.71 (m, 1H), 7.19 (m, 2H)。

【0730】

1H - 2 - クロロメチル - 4 - メトキシベンズイミダゾール (138 mg、0.7 mmol) および (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (1 - (N - フタルイミジル) - ブタン - 4 - イル) - アミン (180 mg、0.515 mmol) のアセトニトリル (8 mL) 溶液に、ジ - イソプロピルエチルアミン (0.13 mL、0.75 mmol) を加えた。得られた溶液を、6 時間にわたって、70℃まで加熱した。次いで、その反応物を冷却し、そして塩化アンモニウム水溶液とジクロロメタンとの間で分配した。層分離した後、その水層をジクロロメタンで 2 回抽出した。次いで、合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (これは、溶離液として、メタノールの 5% ジクロロメタン溶液を使用する) で精製した。212 mg の収量で、淡黄色泡状物として、その生成物である (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - [1 - (N - フタルイミジル) - アミノブタン - 4 - イル] - アミンを単離した。(8268 (m, 4H), 1.90 - 2.05 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.61 - 2.83 (m, 4H), 3.80 - 4.10 (m, 8H), 6.60 (m, 1H), 7.06 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.77 (m, 4H), 8.40 (m, 1H)。

【0731】

生成物 (1H - ベンズイミダゾール - 4 - メトキシ - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - [1 - (N - フタルイミジル) - アミノブタン - 4 - イル] - アミン (212 mg、0.417 mmol) の変性エタノール (10 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (0.25 mL) を加えた。得られた混合物を、60 分にわたって、80℃まで加熱し、次いで、冷却し、そして濃縮した。その残留物を、溶離液として 10 : 1 のジクロロメタン：メタノール混合物を使用して、シリカゲルプラグ (シリカ 5 g) で濾過した。次いで、集めた溶離液 (200 mL) を濃縮し、THF (10 mL) に再溶解し、そして炭酸ジ - 第三級ブチル (212 mg、1.0 mmol) を加えた。次いで、その混合物を、室温で、一晚攪拌した。次いで、その反応系を濃縮し、その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (これは、溶離液として、ジクロロメタン中 5% メタノール混合物を使用する) で精製して、68 mg (28%) の収量で、蒼白色泡状物として、(1 - t - ブトキシカルボニル - ベンズイミダゾール - 4 - メトキシ - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - [1 - (N - t - ブトキシカルボニル) - アミノブタン - 4 - イル] - アミンを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.18 - 1.23 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.70 (s, 9H), 1.97 - 2.07 (m, 4H), 2.58 - 2.95 (m, 6H), 4.01 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.92 (br s, 1H (NH)), 6.72 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.91 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.33 (m, 1H)。

【0732】

(1 - t - ブトキシカルボニル - ベンズイミダゾール - 4 - メトキシ - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - [1 - (N - t - ブトキシカルボニル) - アミノブタン - 4 - イル] - アミン (68 mg、0.117 mmol)

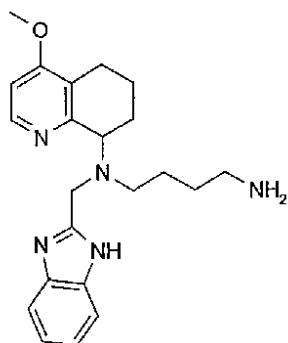
を酢酸 (1 m L) に入れ、そこに、H B r の飽和酢酸溶液 (0 . 1 m L) を加えた。次いで、その混合物を攪拌し、沈殿し、そして手順 D によって単離して、4 9 m g (6 5 %) の収量で、白色結晶性固形物として、化合物 9 9 を得た。¹ H N M R (D₂ O) 1 . 5 2 (m , 4 H) , 1 . 7 9 (m , 1 H) , 1 . 9 8 (m , 1 H) , 2 . 1 4 (m , 1 H) , 2 . 3 5 (m , 1 H) , 2 . 5 3 (m , 1 H) , 2 . 7 9 (m , 3 H) , 2 . 9 9 (m , 2 H) , 4 . 0 3 (s , 3 H) , 4 . 3 6 (d , 1 H , J = 1 6 . 8 H z) , 4 . 4 9 (m , 1 H) , 4 . 5 0 (d , 1 H , J = 1 6 . 8 H z) , 7 . 1 0 (d , 1 H , J = 8 . 1 H z) , 7 . 3 4 (d , 1 H , J = 8 . 4 H z) , 7 . 5 1 (t , 1 H , J = 8 . 4 H z) , 7 . 8 5 (d d , 1 H , J = 8 . 1 , 5 . 4 H z) , 8 . 3 4 (d , 1 H , J = 8 . 1 H z) , 8 . 6 0 (d , 1 H , J = 5 . 4 H z) . ¹³ C N M R (D₂ O) 2 0 . 4 4 , 2 0 . 8 4 , 2 5 . 0 5 , 2 5 . 4 1 , 2 7 . 6 6 , 3 9 . 5 4 , 4 8 . 1 0 , 5 1 . 7 6 , 5 6 . 7 0 , 6 0 . 5 4 , 1 0 6 . 2 0 , 1 0 7 . 4 5 , 1 2 1 . 8 5 , 1 2 5 . 9 0 , 1 2 8 . 1 4 , 1 3 2 . 3 9 , 1 3 9 . 3 0 , 1 4 0 . 5 6 , 1 4 7 . 4 5 , 1 4 8 . 0 5 , 1 5 0 . 8 9 , 1 5 1 . 3 0 . E S - M S m / z 3 8 0 (M + H) ; 分析計算値 (C₂₂ H₂₉ N₅ O x 3 . 0 H B r x 1 . 0 H₂ O) : C , 4 1 . 2 7 ; H , 5 . 3 5 ; N , 1 0 . 9 4 ; B r 3 7 . 4 4 . 実測値 : C , 4 1 . 2 8 ; H , 5 . 3 3 ; N , 1 0 . 6 7 ; B r , 3 7 . 2 4 .

【 0 7 3 3 】

(実施例 1 0 0)

【 0 7 3 4 】

【 化 1 4 4 】



(化合物 1 0 0 : N¹ - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - 4 - メトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

(B r i d g e r らの米国特許出願 U S S N 0 9 / 5 3 5 , 3 1 4 で記述された手順に従って) 、 8 - アミノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリンを調製するのに使用した手順と同じ手順を使用して、8 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン (U c h i d a , M . ら、Chem . Pharm . Bull . (1 9 8 9) 3 7 , 1 5 1 7 - 1 5 2 3 で記述された調製および特性付け) から、収率 6 8 % で、8 - アミノ - 4 - メトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリンを調製した。¹ H N M R (C D C l₃) 1 . 5 9 - 2 . 1 5 (m , 6 H) , 2 . 6 0 - 2 . 6 5 (m , 2 H) , 3 . 8 4 (s , 3 H) , 3 . 9 5 (d d , 1 H , J = 6 . 0 , 9 . 0 H z) , 6 . 6 1 (d , 1 H , J = 6 . 0 H z) . 8 . 3 2 (d , 1 H , J = 6 . 0 H z) ; ¹³ C N M R (C D C l₃) 1 9 . 5 3 , 2 2 . 8 9 , 3 1 . 9 4 , 5 1 . 5 7 , 5 5 . 6 2 , 1 0 4 . 0 4 , 1 2 0 . 9 4 , 1 4 8 . 5 2 , 1 6 0 . 4 2 , 1 6 3 . 7 1 ; E S - M S m / z 1 7 9 (M + H) .

【 0 7 3 5 】

一般的手順 B を使用 : 8 - アミノ - 4 - メトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン (0 . 2 9 7 g 、 1 . 6 7 m m o l) および 4 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒ

ドロ - イソインドール - 2 - イル) - ブチルアルデヒド (0.371、1.71 mmol) を、 CH_2Cl_2 (8 mL) 中に、60 分間にわたって、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.493 g、2.33 mmol) と反応させたのに続いて、その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20:1 の CH_2Cl_2 - CH_3OH) で精製すると、灰白色固形物として、0.345 g (54%) の 2 - [4 - (4 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオンが得られた。

【0736】

N - アルキル化の一般的手順を使用：2 - [4 - (4 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン (0.340 g、0.90 mmol)、1 - 第三級 (ブトキシカルボニル) - 2 - (クロロメチル) ベンズイミダゾール (0.492 g、1.84 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.48 mL、2.76 mmol) の CH_3CN (9 mL) 溶液を、80 で、22 時間加熱した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20:1:1 の CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH) に続いてラジアルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 mm プレート、100:1:1 の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) で精製すると、黄色固形物として、133 mg (24%) の 2 - { [[4 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ブチル] - (4 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル} - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルが得られた。

【0737】

2 - { [[4 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ブチル] - (4 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル} - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (0.133 g、0.22 mmol) のエタノール (4 mL) 溶液に、ヒドラジン - 水和物 (0.20 mL、4.12 mmol) を加え、得られた混合物を、室温で、一晚攪拌した。この混合物を濾紙で濾過し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1:1 の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) で精製すると、黄色オイルとして、表題化合物の遊離塩基 56 mg (68%) が得られた。

【0738】

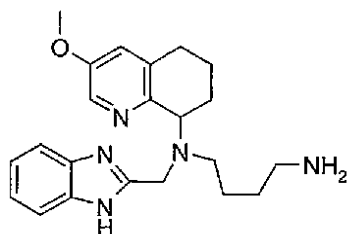
一般的手順 D を使用：この遊離塩基をその臭化水素酸塩に変換したのに続いて、その中間体固形物をメタノール / エーテルから再沈すると、黄褐色固形物として、化合物 100 (72 mg、71%) が得られた。¹H NMR (D_2O) 1.53 (br s, 4H), 1.64 - 1.74 (m, 1H), 1.86 - 1.98 (m, 1H), 2.14 - 2.19 (m, 1H), 2.28 - 2.32 (m, 1H), 2.50 - 2.63 (m, 2H), 2.71 - 2.87 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 4.31 - 4.40 (m, 2H), 4.48 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.76 - 7.80 (m, 2H), 8.49 (d, 1H, J = 7.2 Hz); ¹³C NMR (D_2O) 19.74, 20.00, 21.76, 25.03, 25.37, 39.51, 47.98, 51.69, 58.09, 60.11, 107.55, 114.22, 126.91, 128.05, 130.98, 141.05, 150.21, 151.88, 170.91; ES - MS m/z 380 (M + H). 分析計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O} \cdot 3.2\text{HBr} \cdot 2.2\text{H}_2\text{O}$: C, 38.97; H, 5.44; N, 10.335; Br, 37.71. 実測値: C, 39.08; H, 5.13; N, 10.46; Br, 37.57。

【0739】

(実施例 101)

【0740】

【化 1 4 5】



(化合物 101 : N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (3 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

3 - ブロモキノリン (24.4 g、117 mmol) の無水 DMF (250 mL) 溶液をナトリウムメトキシド (12.7 g、235 mmol) で処理し、そして 140 で、40 時間攪拌した。次いで、その反応混合物を減圧下にて濃縮し、そして酢酸エチル (300 mL) および水 (60 mL) で希釈した。その有機相を分離し、ブライン (2 × 60 mL) で洗浄し、そして乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン; 1 : 4) で精製した後、淡黄色液体 (1.15 g、6%) として、3 - メトキシキノリンが得られた。¹H NMR (CDCl₃) 3.95 (s, 3H), 7.38 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.54 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.67 (d, 1H, J = 1.5 Hz)。

【0741】

3 - メトキシキノリン (1.15 g、7.2 mmol) の TFA (24 mL) 溶液を調製し、その反応フラスコをアルゴンでパージした。次いで、酸化白金 (82 mg、0.36 mmol) を加え、その溶液に、室温で、16 時間にわたって、水素ガスを通気した。次いで、その混合物を 0 まで冷却し、15% 水酸化ナトリウム水溶液で pH 12 まで塩基性にし、そして酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。次いで、その有機相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮して、3 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン (0.88 g、74%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.77 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.75 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.85 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.81 (s, 3H), 6.88 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 1.5 Hz)。

【0742】

3 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン (0.87 g、5.3 mmol) の酢酸 (12 mL) 溶液に、50% 過酸化水素 (0.30 mL、5.4 mmol、1 当量) を加え、その溶液を、70 で 7 時間加熱した。次いで、2 当量目の 50% 過酸化水素 (0.30 mL、5.4 mmol) を加え、そしてこの溶液を 70 でさらに 16 時間攪拌した。次いで、この溶液を減圧下にて濃縮し、そしてクロロホルム (20 mL) および炭酸ナトリウム (5 g) を加えた。その混合物を短時間攪拌し、その上澄み液をデカン トし、それらの固形物をクロロホルム (50 mL) で洗浄した。次いで、その有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、黄色結晶性固形物 (0.67 g、70%) として、その N - オキシドを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.76 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.74 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.88 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.81 (s, 3H), 6.67 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 1.5 Hz)。

【0743】

3 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリニウムオキシド (0.67 g、3 50

7 mmol) の無水酢酸 (9 mL、95 mmol) 溶液を、18 時間にわたって、90 まで加熱し、続いて、減圧下にて濃縮した。これにより、粗褐色オイル (0.83 g、100%) として、転位した 8 - アセチル - 3 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリンが得られ、これを、再度、次の反応で直ちに使用した。¹H NMR (CDCl₃) 1.83 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.94 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 1.5 Hz)。

【0744】

8 - アセチル - 3 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン (0.83 g、3.7 mmol) の無水メタノール (18 mL) 溶液を炭酸カリウム (1.03 g、7.5 mmol) で処理し、そして室温で、16 時間攪拌した。その混合物を減圧下にて濃縮し、そして CH₂Cl₂ (30 mL) および水 (15 mL) を加えた。次いで、その水相を CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮して、カラムクロマトグラフィー (1:3 の酢酸エチル/ヘキサン) にかけた後、淡黄色固形物 (0.35 g、51%) として、(3 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アルコールを得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.81 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.69 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 3.0 Hz)。

【0745】

次いで、上で得たアルコール (0.35 g、1.9 mmol) を無水 CH₂Cl₂ (19 mL) に溶解し、そして室温で、18 時間にわたって、二酸化マンガン (1.67 g、19 mmol) で処理した。その黒色混合物をセライトパッドで濾過し、その濾液を減圧下にて濃縮した。これにより、3 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オン (0.23 g、68%) が得られ、これを、次の工程にて、精製することなく使用した。¹H NMR (CDCl₃) 2.18 (m, 2H), 2.74 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.99 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.90 (s, 3H), 7.00 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 4.0 Hz)。

【0746】

一般的手順 B を使用して、上記 3 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - オン (0.23 g、1.3 mmol)、(4 - アミノブチル) - カルバミン酸第三級ブチルエステル (0.27 g、1.4 mmol) およびトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (0.55 g、2.6 mmol) を、室温で、CH₂Cl₂ (7 mL) 中にて、18 時間攪拌した。これをワークアップおよびカラムクロマトグラフィー (3:97 の MeOH/CH₂Cl₂ ~ 15:1:84 の MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂) にかけた後、[4 - (3 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - カルバミン酸第三級ブチルエステル (0.38 g、84%) が得られた。

【0747】

上記第二級アミン (0.15 g、0.43 mmol)、N - (t - ブトキシカルボニル) - 2 - クロロメチルベンズイミダゾール (0.18 g、0.69 mmol) およびヨウ化カリウム (5 mg、0.02 mmol) の無水アセトニトリル (4.3 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL、0.9 mmol) を加え、そして 60 で、16 時間攪拌した。次いで、その混合物を減圧下にて濃縮し、その残留物を CH₂Cl₂ (10 mL) とブライン (5 mL) との間で分配した。その有機相を分離し、その水相を CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出した。次いで、合わせた有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、粗残留物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:99 の MeOH/CH₂Cl₂) に続いてシリカゲル第二カ

ラム（飽和 NH_3 / Et_2O ）で精製した。これにより、2 - { [(4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノブチル) - (3 - メトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (98 mg、39%) が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.40 (s , 9H) , 1.43 (br m , 4H) , 1.62 (m , 1H) , 1.69 (s , 9H) , 1.87 - 2.05 (m , 3H) , 2.62 - 2.80 (m , 4H) , 3.01 (br , 2H) , 3.75 (s , 3H) , 4.16 (m , 1H) , 4.44 (d , 1H , $J = 15.0$ Hz) , 4.55 (d , 1H , $J = 15.0$ Hz) , 4.90 (br , 1H) , 6.71 (d , 1H , $J = 3.0$ Hz) , 7.27 (m , 2H) , 7.70 (m , 1H) , 7.79 (m , 1H) , 8.08 (d , 1H , $J = 3.0$ Hz) 。

10

【 0 7 4 8 】

一般的手順 D を使用：上記物質 (97 mg、0.17 mmol) をその臭化水素酸塩に変換して、白色固形物として、化合物 101 (85 mg) を得た。 ^1H NMR (D_2O) 1.54 (br , 4H) , 1.75 (m , 1H) , 1.93 (m , 1H) , 2.15 (m , 1H) , 2.33 (m , 1H) , 2.56 (br , 1H) , 2.80 (br m , 1H) , 2.87 (br , 2H) , 2.96 (br d , 2H) , 3.96 (s , 3H) , 4.37 (d , 1H , $J = 17.1$ Hz) , 4.43 (m , 1H) , 4.50 (d , 1H , $J = 16.8$ Hz) , 7.60 (m , 2H) , 7.79 (m , 2H) , 7.93 (br , 1H) , 8.28 (d , 1H , $J = 2.1$ Hz) 。 ^{13}C NMR (D_2O) 20.54 (2C) , 25.08 , 25.43 , 28.01 , 39.54 , 47.95 , 51.73 , 57.43 , 60.13 , 114.25 (2C) , 126.95 (2C) , 127.25 , 131.00 , 131.96 , 141.38 , 143.54 , 151.85 , 157.19 . E S - M S m/z 380 ($M+H$) . 分析計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O} \cdot 3.2\text{HBr} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$: C , 39.50 ; H , 5.36 ; N , 10.47 ; Br , 38.22 . 実測値 : C , 39.77 ; H , 5.27 ; N , 10.34 ; Br , 37.96 .

20

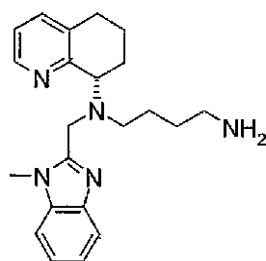
【 0 7 4 9 】

(実施例 102)

【 0 7 5 0 】

30

【 化 1 4 6 】



(化合物 102 : N^1 - (1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (S) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン塩酸塩の調製)

40

(2 - { 4 - [(1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオンの調製)

(S) - 2 - [4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブチル] - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (3.89 g、11.1 mmol) のアセトニトリル (11.1 mL) 溶液に、2 - クロロメチル - 1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール (これは、文献手順 Phillips , M . A . J Chem . Soc . (1928) 2393 ; Goker , H . ら、Arch . Pharm . (Weinheim) (1995

50

） 3 2 8 , 4 2 5 - 4 3 0 に従って、N - メチル - オルト - フェニレンジアミンをクロロ酢酸と反応させることにより、調製した）（ 2 . 4 2 g、1 3 . 4 m m o l ）、ジイソプロピルエチルアミン（ 1 . 9 3 m L、1 1 . I m L ）およびヨウ化カリウム（ 0 . 1 8 g、1 . 1 1 m L ）を加えた。その混合物を、5 0 で、1 6 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、塩化メチレン（ 2 0 0 m L ）に再溶解し、そして飽和 N a C l （ 4 0 0 m L ）で希釈した。その反応系を塩化メチレン（ 3 × 3 0 0 m L ）で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し（ N a ₂ S O ₄ ）、濾過し、そして真空中で濃縮して、暗赤色オイルを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ C H ₂ C l ₂ : M e O H : N H ₄ O H、9 5 : 4 : 1、v / v / v ）で精製すると、薄赤色泡状物（ 5 . 1 2 g、7 7 % ）として、この生成物を得た。¹ H N M R （ C D C l ₃ ） 1 . 6 3 （ m , 8 H ）, 2 . 6 5 （ m , 4 H ）, 3 . 5 4 （ m , 2 H ）, 4 . 1 0 （ m , 6 H ）, 6 . 9 8 （ d d , 1 H , J = 7 . 8 9 , 4 . 3 8 H z ）, 7 . 2 1 （ m , 4 H ）, 7 . 7 1 （ m , 5 H ）, 8 . 4 9 （ d , 1 H , J = 3 . 9 5 H z ）。

10

【 0 7 5 1 】

（ N - （ 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル ） - N - （ 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル ） - ブタン - 1 , 4 - ジアミンの調製）

上で得た物質（ 5 . 1 2 g、1 0 . 3 7 m m o l ）のエタノール（ 7 5 m L ）溶液に、ヒドラジン水和物（ 1 . 9 4 m L、6 2 . 2 m m o l ）を加えた。その溶液を、室温で、N₂ 雰囲気下にて、1 6 時間攪拌した。白色沈殿物が形成された。その混合物にジエチルエーテル（ 7 5 m L ）を加え、その反応系を 1 0 分間攪拌した。その混合物を濾過し、そして濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ C H ₂ C l ₂ : M e O H : N H ₄ O H、9 4 : 5 : 1、v / v / v ）で精製したの continuing、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ C H ₂ C l ₂ : M e O H : N H ₄ O H、9 4 : 5 : 1、v / v / v ）の第二の精製にかけると、淡黄色オイル（ 2 . 6 3 g、5 5 % ）として、その生成物が得られた。

20

¹ H N M R （ C D C l ₃ ） 1 . 3 9 （ m , 5 H ）, 1 . 9 9 （ m , 3 H ）, 2 . 6 3 （ m , 6 H ）, 3 . 4 8 （ s , 2 H ）, 3 . 9 7 （ s , 3 H ）, 4 . 1 1 （ m , 3 H ）, 7 . 0 0 （ d d , 1 H , J = 7 . 4 5 , 4 . 3 8 H z ）, 7 . 2 5 （ m , 4 H ）, 7 . 7 1 （ d , 1 H , J = 7 . 4 5 H z ）, 8 . 4 6 （ d , 1 H , J = 4 . 3 8 H z ）。

【 0 7 5 2 】

30

（化合物 1 0 2 の調製）

N - （ 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル ） - N - （ 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル ） - ブタン - 1 , 4 - ジアミン（ 2 . 6 3 g、5 . 6 2 m m o l ）の溶液に、H C l - 飽和メタノール（ 1 1 m L ）を加え、その混合物を、室温で、N₂ 雰囲気下にて、1 時間攪拌した。その溶液をジエチルエーテル（ 1 L ）に滴下して、塊状の白色沈殿物を得た。この白色固形物を、定常流の窒素下にて、吸引濾過により単離し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして 4 0 で、真空中にて、一晚乾燥した（ 2 . 7 5 g、9 1 % ）。¹ H N M R （ D₂ O ） 1 . 6 7 （ m , 3 H ）, 1 . 9 9 （ m , 4 H ）, 2 . 5 5 （ m , 2 H ）, 2 . 8 9 （ m , 3 H ）, 3 . 0 7 （ m , 2 H ）, 3 . 3 1 （ s , 1 H ）, 4 . 0 7 （ s , 3 H ）, 4 . 4 3 （ d , 1 H , J = 1 7 . 9 H z ）, 4 . 6 9 （ m , 2 H ）, 7 . 6 2 （ m , 2 H ）, 7 . 9 2 （ m , 3 H ）, 8 . 4 2 （ d , 1 H , J = 7 . 8 9 H z ）, 8 . 8 5 （ d , 1 H , J = 5 . 7 H z ）。¹³ C N M R （ D₂ O ） 2 1 . 9 2 , 2 6 . 6 5 , 2 9 . 1 7 , 3 2 . 4 2 , 4 0 . 7 8 , 5 3 . 6 1 , 6 1 . 8 2 , 1 1 3 . 8 9 , 1 1 5 . 7 6 , 1 2 7 . 1 5 , 1 2 7 . 8 9 , 1 2 8 . 1 1 , 1 3 1 . 7 9 , 1 3 5 . 1 , 1 4 1 . 3 8 , 1 4 1 . 9 1 , 1 4 9 . 1 4 , 1 5 2 . 7 5 , 1 5 3 . 7 2 . E S - M S m / z 3 6 4 （ M + H ）. 分析計算値 C₂₂ H₂₉ N₅ 3 . 0 5 H C l 0 . 0 6 C₂ H₄ O₂ 3 . 0 7 H₂ O : C , 4 9 . 8 0 ; H 7 . 2 6 ; N , 1 3 . 1 3 ; C l , 2 0 . 2 4 . 実測値 . C , 4 9 . 8 0 ; , 7 . 2 5 ; N , 1 3 . 1 3 ; C l , 2 0 . 2 4 .

40

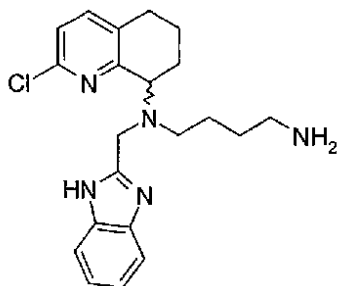
50

【 0 7 5 3 】

(実 施 例 1 0 3)

【 0 7 5 4 】

【 化 1 4 7 】



10

(化 合 物 1 0 3 : N^1 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (2 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

(メタンスルホン酸 2 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルエステルの調製)

2 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン (これは、Z i m m e r m a n , S . C . ら、J . A m . C h e m . S o c . 1 9 9 1 , 1 1 3 , 1 8 3 - 1 9 6 で記述のように調製した) (7 0 0 m g 、 3 . 8 1 m m o l) の CH_2Cl_2 (1 9 m L) 溶液 (窒素下で 0 ° まで冷却した) に、 NEt_3 (0 . 8 0 m L 、 5 . 7 m m o l) に続いて $MsCl$ (0 . 3 5 m L 、 4 . 5 m m o l) を加えた。その溶液を、0 ° で、4 0 分間攪拌し、次いで、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈した。層分離し、その水溶液を CH_2Cl_2 (2 0 m L \times 2) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / $EtOAc$ 、2 : 1) で精製すると、白色固形物 (9 0 4 m g 、 3 . 4 5 m m o l 、 9 1 %) として、このメシレートが得られた。 1H NMR ($CDCl_3$) 1 . 8 2 - 2 . 1 7 (m , 3 H) , 2 . 3 5 - 2 . 4 7 (m , 1 H) , 2 . 6 3 - 2 . 7 7 (m , 1 H) , 2 . 7 9 - 2 . 9 1 (m , 1 H) , 3 . 2 9 (s , 3 H) , 5 . 6 2 (t , 1 H , J = 3 . 9 H z) , 7 . 2 3 (d , 1 H , J = 8 . 1 H z) , 7 . 4 5 (d , 1 H , J = 8 . 1 H z) 。

20

30

【 0 7 5 5 】

(8 - アジド - 2 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリンの調製)

上記メシレート (8 8 6 m g 、 3 . 3 9 m m o l) および NaN_3 (2 8 5 m g 、 4 . 3 8 m m o l) の DMF (1 0 m L) 溶液を、8 0 ° で、窒素下にて、3 5 分間攪拌した。一旦、冷却すると、その混合物をブライン (2 0 m L) で希釈し、そして $EtOAc$ (2 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / $EtOAc$ 、2 : 1) で精製すると、淡黄色オイル (6 7 9 m g 、 3 . 2 5 m m o l 、 9 6 %) として、このアジドが得られた。 1H NMR ($CDCl_3$) 1 . 7 5 - 2 . 1 1 (m , 4 H) , 2 . 6 3 - 2 . 8 6 (m , 2 H) , 4 . 6 6 (t , 1 H , J = 4 . 2 H z) , 7 . 2 0 (d , 1 H , J = 8 . 1 H z) , 7 . 4 2 (d , 1 H , J = 8 . 1 H z) 。

40

【 0 7 5 6 】

(8 - アミノ - 2 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリンの調製)

上記アジド (3 5 1 m g 、 1 . 6 8 m m o l) の THF (1 0 m L) 中 1 0 % H_2O の溶液に、 PPh_3 (8 6 7 m g 、 3 . 3 1 m m o l) を加え、その反応系を、室温で、1 8 時間攪拌した。その溶液を、減圧下にて濃縮し、その残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / $MeOH$ 、9 : 1) で精製して、淡黄色オイル (2 7 6 m g 、 1 . 5 1 m m o l 、 9 0 %) として、このアミンを得た。 1H NMR ($CDCl_3$)

50

3) 1.62 - 1.83 (m, 2H), 1.86 - 2.03 (m, 3H), 2.13 - 2.22 (m, 1H), 2.66 - 2.84 (m, 2H), 3.97 (dd, 1H, J = 7.5, 5.4 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.1 Hz)。

【0757】

(2-[4-(2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イルアミノ)-ブチル]-イソインドール-1,3-ジオンの調製)

上記アミン(269mg、1.47mmol)および4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ブチルアルデヒド(266mg、1.22mmol)のCH₂Cl₂(8mL)溶液を、室温で、窒素下にて、30分間攪拌した。次いで、固形物として、NaBH(OAc)₃(398mg、1.88mmol)を一度に加え、その反応系をさらに15時間攪拌した。その混合物を1M NaOH(10mL×2)およびブライン(10mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、49:1:0.25)で精製すると、無色オイル(289mg、0.75mmol、62%)として、この第二級アミンが得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.55 - 1.81 (m, 6H), 1.93 - 2.03 (m, 1H), 2.06 - 2.14 (m, 1H), 2.26 (br. s, 1H), 2.73 (t, 4H, J = 7.1 Hz), 3.72 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.69 (dd, 2H, J = 5.4, 3.0 Hz), 7.83 (dd, 2H, J = 5.3, 3.0 Hz)。

【0758】

(2-(4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ブチル)-アミノ)-ベンズイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

上記アミン(274mg、0.72mmol)、2-クロロメチル-ベンズイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステル(227mg、0.85mmol)、DIPEA(0.18mL、1.0mmol)およびKI(24mg、0.14mmol)のCH₃CN(5mL)溶液を、60℃で、窒素下にて、17時間攪拌した。一旦、室温まで冷却した後、この溶液をNaHCO₃飽和水溶液(10mL)で希釈し、そしてCH₂Cl₂(20mL×3)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、19:1)で精製すると、灰白色泡状物(435mg、0.71mmol、99%)として、この第三級アミンが得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.28 - 1.41 (m, 2H), 1.50 - 1.61 (m, 2H), 1.64 - 1.76 (m, 10H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.93 - 2.05 (m, 1H), 2.09 - 2.22 (m, 1H), 2.54 - 2.89 (m, 4H), 3.53 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 4.18 (dd, 1H, J = 9.8, 6.2 Hz), 4.49 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.74 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.22 - 7.26 (m, 2H), 7.63 - 7.71 (m, 3H), 7.74 - 7.85 (m, 3H)。

【0759】

(N¹-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-N¹-(2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブタン-1,4-ジアミンの調製)

上記アミン(212mg、0.345mmol)およびヒドラジン-水和物(0.20mL、4.1mmol)のEtOH溶液を、還流状態で、窒素下にて、75分間攪拌し

た。減圧下にて過剰の溶媒を除去し、その残留物を NaHCO_3 飽和水溶液 (10 mL) に入れ、そして CH_2Cl_2 (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、9 : 1 : 0.05) で精製すると、白色泡状物 (99.9 mg、0.260 mmol、75%) として、この第一級アミンが得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.29 - 1.52 (m, 4H), 1.61 - 1.77 (m, 1H), 1.79 - 1.94 (m, 1H), 1.99 - 2.11 (m, 1H), 2.18 - 2.30 (m, 1H), 2.47 - 2.62 (m, 3H), 2.65 - 2.88 (m, 3H), 3.94 - 4.09 (m, 3H), 7.15 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.19 - 7.23 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.60 - 7.64 (m, 2H)。

10

【0760】

(化合物103の調製)

上記アミン (99.9 mg、0.260 mmol) の氷 HOAc (1.5 mL) 溶液に、 HBr の HOAc (0.5 mL) 飽和溶液を加えた。この溶液を、室温で、30分間攪拌し、次いで、 Et_2O (5 mL) を加えた、ピペットで溶媒を除去し、その沈殿物を Et_2O (2 mL \times 2) で洗浄し、次いで、 MeOH (2 mL) に溶解した。その混合物を約5分間攪拌し、その生成物を、 Et_2O (5 mL) を加えることにより、再沈殿した。ピペットで再度溶媒を除去し、その沈殿物を Et_2O (2 mL \times 3) で洗浄した。その生成物を減圧下にて乾燥して、灰白色微粉 (156 mg、0.240 mmol、92%) として、化合物103を得た。 ^1H NMR (D_2O) 1.67 - 2.00 (m, 5H), 2.12 - 2.32 (m, 2H), 2.39 - 2.52 (m, 1H), 2.67 - 2.82 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 3.40 - 3.56 (m, 2H), 4.80 - 4.89 (m, 3H), 6.96 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.51 - 7.55 (m, 2H), 7.68 - 7.71 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (D_2O) 20.3, 21.1, 23.2, 24.6, 27.0, 39.3, 46.6, 54.1, 63.2, 114.9, 124.2, 126.9, 132.6, 134.5, 141.7, 144.4, 147.9, 150.2。ES-MS m/z 384 (M+H), 386 (M+2+H)。分析計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_5 \cdot 3.1\text{HBr} \cdot 0.2\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 40.31; H, 4.83; N, 10.78; Br 38.13。実測値: C, 40.20; H, 4.91; N, 10.73; Br 38.44。

20

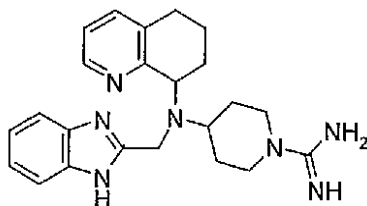
30

【0761】

(実施例104)

【0762】

【化148】



40

(化合物104: 4-(1-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボキサミジン(臭化水素酸塩)の調製)

一般的手順Bを使用して、[第三級ブトキシカルボニルイミノ-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-メチル]-カルバミン酸第三級ブチルエステル (490 mg、1.43 mmol)、(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミン (210 mg、1.43 mmol) およびトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (450 mg、2

50

． 1 4 m m o l) を、室温で、ジクロロメタン (4 m L) 中にて、 1 6 時間攪拌し、ワークアップおよびカラムクロマトグラフィー (2 : 0 . 5 : 9 7 . 5 の M e O H : N H ₄ O H : C H ₂ C l ₂) 後、白色固形物 (5 6 0 m g 、 8 2 %) として、 { 第三級ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - メチル } - カルバミン酸第三級ブチルエステルを得た。

【 0 7 6 3 】

上記第二級アミン (5 6 0 m g 、 1 . 1 8 m m o l) 、 2 - クロロメチル - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (4 7 0 m g 、 1 . 7 7 m m o l) およびヨウ化カリウム (1 0 m g 、 0 . 0 6 m m o l) の無水 C H ₃ C N (1 2 m L) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 4 1 m L 、 2 . 3 5 m m o l) を加え、その反応物を、 4 0 で、 1 6 時間攪拌した。次いで、その混合物を減圧下にて濃縮し、その残留物を C H ₂ C l ₂ (3 0 m L) とブライン (1 5 m L) との間で分配した。その有機相を分離し、その水相を C H ₂ C l ₂ (2 x 1 5 m L) で洗浄した。合わせた有機相を乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、粗残留物を得、これを、シリカゲル放射状クロマトグラフィー (飽和 N H ₃ / E t ₂ O) で精製した。これにより、淡黄色オイル (3 3 6 m g 、 4 0 %) として、 2 - [[1 - (第三級ブトキシカルボニルイミノ - 第三級ブトキシカルボニルイミノメチル) - ピペリジン - 4 - イル] - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルが得られた。 ¹ H N M R (C D C l ₃) 1 . 4 5 (s , 9 H) , 1 . 4 8 (s , 9 H) , 1 . 6 2 (b r , 3 H) , 1 . 6 6 (s , 9 H) , 1 . 7 7 (m , 3 H) , 2 . 0 3 (m , 4 H) , 2 . 5 6 (m , 1 H) , 2 . 7 2 (m , 1 H) , 2 . 9 0 (b r t , 2 H , J = 1 2 . 0 H z) , 3 . 1 5 (b r t , 1 H) , 4 . 2 2 (m , 1 H) , 4 . 3 4 (d , 1 H , J = 1 5 . 0 H z) , 4 . 4 8 (d , 1 H , J = 1 5 . 0 H z) , 6 . 8 5 (m , 1 H) , 7 . 1 0 (d , 1 H , J = 7 . 8 H z) , 7 . 2 4 (m , 2 H) , 7 . 6 4 (m , 1 H) , 7 . 7 5 (m , 1 H) , 8 . 3 1 (d , 1 H , J = 5 . 4 H z) , 1 0 . 0 9 (s , 1 H , N H) 。

【 0 7 6 4 】

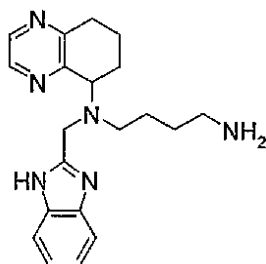
一般的手順 D を使用：上記物質の一部 (7 5 m g 、 0 . 1 1 m m o l) をその臭化水素酸塩に変換して、白色固形物として、化合物 1 0 4 (5 8 m g) を得た。 ¹ H N M R (D ₂ O) 1 . 6 0 - 2 . 0 0 (m , 4 H) , 2 . 0 5 - 2 . 2 5 (m , 3 H) , 2 . 4 2 (m , 1 H) , 2 . 9 0 - 3 . 1 5 (m , 5 H) , 3 . 8 6 (m , 2 H) , 4 . 4 2 (d , 1 H , J = 1 6 . 8 H z) , 4 . 5 3 (m , 1 H) , 4 . 5 6 (d , 1 H , J = 1 6 . 8 H z) , 7 . 5 8 (m , 2 H) , 7 . 7 0 - 7 . 8 5 (m , 3 H) , 8 . 2 6 (d , 1 H , J = 7 . 5 H z) , 8 . 5 4 (d , 1 H , J = 5 . 4 H z) 。 ¹³ C N M R (D ₂ O) 2 0 . 6 9 , 2 3 . 9 5 , 2 7 . 5 4 , 2 9 . 0 1 , 3 0 . 5 9 , 4 3 . 8 1 , 4 5 . 5 1 , 4 5 . 5 8 , 5 8 . 3 2 , 5 8 . 7 1 , 1 1 4 . 2 4 (2 C) , 1 2 5 . 8 5 , 1 2 7 . 0 1 (2 C) , 1 3 1 . 0 2 , 1 3 9 . 1 9 , 1 4 0 . 5 3 (2 C) , 1 4 8 . 0 2 , 1 5 1 . 3 2 , 1 5 1 . 7 5 , 1 5 6 . 2 1 。 E S - M S m / z 4 0 4 (M + H) 。 分析計算値 C ₂₃ H ₂₉ N ₇ · 3 . 0 H B r · 2 . 0 H ₂ O : C , 4 0 . 4 9 ; H , 5 . 3 2 ; N , 1 4 . 3 7 ; B r , 3 5 . 1 3 。 実測値 : C , 4 0 . 5 7 ; H , 5 . 3 3 ; N , 1 4 . 1 5 ; B r , 3 5 . 2 5 。

【 0 7 6 5 】

(実施例 1 0 5)

【 0 7 6 6 】

【化 1 4 9】



(化合物 105 : N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノキサリン - 5 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン) 10

(5 - プロモ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリンの調製)

(市販の 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリン (3.08 g、23.0 mmol) の CCl_4 (200 mL) 溶液に、N - プロモスクシンアミド (4.09 g、23.0 mmol) および触媒量 (56 mg) の過酸化ベンゾイルを加えた。その反応混合物を、還流状態で、17 時間加熱した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え (100 mL)、層分離し、その水層を CH_2Cl_2 (2 × 200 mL) で抽出した。それらの有機抽出物を乾燥し、そして濃縮した。その粗製物質は、1 : 3 : 1 の比 (G C) の出発物質、モノ - およびジ - プロモ生成物を含有し、これらを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、1 : 1 の EtOAc : ヘキサンを使用する) で分離して、褐色液体として、5 - プロモ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリン (3.03 g、54%) を得た：¹H NMR ($CDCl_3$) : 1.99 - 2.03 (m, 1H), 2.20 - 2.49 (m, 3H), 2.97 - 3.10 (m, 1H), 3.11 - 3.20 (m, 1H), 5.48 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 8.40 (s, 2H)。この物質は、空気に 2 ~ 3 日間晒したときに不安定であることに留意すべきであり、次の反応で直ちに使用した。 20

【0767】

(5 - アジド - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリンの調製)

5 - プロモ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリン (2.75 g、12.9 mmol) およびアジ化ナトリウム (1.68 g、25.8 mmol) を、窒素雰囲気下にて、DMF (50 mL) に溶解し、その反応混合物を、2 日間にわたって、60 °C まで温めた。この混合物を室温まで冷却し、そして水 (500 mL) に注ぎ、そして CH_2Cl_2 (3 × 300 mL) で抽出した。その有機抽出物をブライン (2 × 200 mL) で洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。その粗製物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (これは、1 : 1 の EtOAc / ヘキサンを使用する) で精製して、黄色液体として、2.19 g (97%) の 5 - アジド - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリンを得た：¹H NMR ($CDCl_3$) : 1.80 - 1.96 (m, 1H), 2.00 - 2.10 (m, 3H), 2.75 - 3.06 (m, 2H), 4.74 (t, 1H, J = 6.5 Hz), 8.44 (d, 1H, J = 3 Hz), 8.45 (d, 1H, J = 3 Hz) ; ¹³C NMR ($CDCl_3$) : 18.6, 28.9, 31.7, 60.2, 142.6, 144.3, 150.3, 153.6。 40

【0768】

(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリン - 5 - イルアミンの調製)

Parrier シェーカーフラスコに、5 - アジド - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリン (1.81 g、10.33 mmol) および 10% 炭素担持パラジウム (10 重量% の Pd/C ; 0.18 g) を充填した。この反応容器を脱気し、そして窒素を充填した。メタノール (30 mL) を加え、その反応系を、30 psi で、40 分間水素化し、この反応混合物を窒素でフラッシュし、そしてセライト (登録商標) のプラグで濾過して、橙色液体 (1.54 g、99%) として、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリン 5 - 30

イルアミンを得、これは、急速に暗褐色になった。それを、アルゴン雰囲気下にて、 -20 で保存した。 ^1H NMR (CDCl_3): $1.62 - 1.79$ (m, 1H), $1.80 - 2.18$ (m, 4H), $2.18 - 2.30$ (m, 1H), $2.91 - 3.01$ (m, 2H), 4.07 (dd, 1H, $J = 8.4, 5.4$ Hz), $8.32 - 8.38$ (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $19.7, 31.7, 32.2, 51.5, 142.0, 142.5, 152.6, 155.4$; MS m/z : 150 ($M + H^+$), 133 。

【0769】

(2-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノキサリン-5-イルアミノ)-ブチル]-イソインドール-1,3-ジオンの調製)

5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン5-イルアミン(313mg 、 2.09mmol)の CH_2Cl_2 (20mL)溶液に、室温で、不活性雰囲気下にて、4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ブチルアルデヒド(227.8mg 、 1.05mmol)を加え、続いて、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(444mg 、 2.10mmol)を加えた。その反応混合物を、室温で、2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10mL)を加え、その混合物をジクロロメタン($3 \times 20\text{mL}$)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、濾過し、そして濃縮した。得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($10:1:0.5$ の $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$)で精製して、透明オイル(298mg 、 81%)として、この生成物を得た: ^1H NMR (CDCl_3): $1.56 - 1.66$ (m, 2H), $1.70 - 1.95$ (m, 4H), $2.04 - 2.22$ (m, 4H), $2.71 - 2.85$ (m, 2H), $2.87 - 3.05$ (m, 2H), $7.69 - 7.73$ (m, 2H), $7.80 - 7.85$ (m, 2H), 8.34 (br s, 2H)。

【0770】

(2-{[[4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ブチル]-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノキサリン-5-イル)-アミノ]-メチル-ベンズイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

2-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノキサリン-5-イルアミノ)-ブチル]-イソインドール-1,3-ジオン(298mg 、 0.850mmol)の CH_3CN (12mL)溶液に、2-クロロメチル-ベンズイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステル(295mg 、 1.11mmol)、ヨウ化カリウム(14mg)およびジイソプロピルエチルアミン(0.296mL 、 1.70mmol)を加えた。その反応混合物を、 60 で、17時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液(15mL)を加え、その混合物を CH_2Cl_2 ($3 \times 30\text{mL}$)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO_4)、濾過し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($1:10$ の $\text{EtOAc}:\text{ヘキサン}$ に次いで EtOAc に次いで $1:10$ の $\text{MeOH}:\text{EtOAc}$)で精製すると、透明オイル(422mg 、 85%)として、この生成物が得られた: ^1H NMR (CDCl_3): $1.34 - 1.43$ (m, 2H), $1.48 - 1.60$ (m, 2H), 1.68 (s, 9H), $1.71 - 1.81$ (m, 1H), $1.88 - 1.97$ (m, 1H), $2.00 - 2.21$ (m, 2H), $2.60 - 2.69$ (m, 1H), $2.76 - 2.93$ (m, 3H), 3.55 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 4.29 (dd, 1H, $J = 9.6, 5.4$ Hz), 4.46 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz), 4.61 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz), $7.19 - 7.24$ (m, 2H), $7.63 - 7.69$ (m, 3H), $7.74 - 7.81$ (m, 3H), 8.18 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.27 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz)。

【0771】

(N^1 -(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)- N^1 -(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノキサリン-5-イル)-ブタン-1,4-ジアミン(化合物105

）の調製）

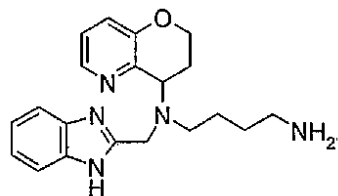
2 - { [[4 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ブチル] - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノキサリン - 5 - イル) - アミノ] - メチル - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (4 2 0 m g 、 0 . 7 2 3 m m o l) のエタノール (2 0 m L) 溶液に、室温で、ヒドラジン水和物 (0 . 2 0 m L) を加えた。その混合物を 1 7 時間攪拌した。この混合物を真空中で濃縮し、得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 : 1 0 の Me O H : N H ₄ O H : C H ₂ C l ₂) で精製して、無色泡状物 (1 6 1 m g 、 6 4 %) として、化合物 1 0 5 を得た：¹ H N M R (C D C l ₃) 1 . 3 7 - 1 . 4 8 (m , 5 H) , 1 . 7 0 - 1 . 7 9 (m , 1 H) , 1 . 8 1 - 1 . 9 7 (m , 1 H) , 2 . 0 7 - 2 . 1 6 (m , 1 H) , 2 . 1 8 - 2 . 3 1 (m , 1 H) , 2 . 4 9 - 2 . 5 9 (m , 4 H) , 2 . 7 1 - 2 . 7 8 (m , 1 H) , 2 . 9 0 - 3 . 0 8 (m , 2 H) , 3 . 9 8 (d , 1 H , J = 1 6 . 5 H z) , 4 . 0 7 (d , 1 H , J = 1 6 . 5 H z) , 4 . 0 6 - 4 . 1 2 (m , 1 H) , 7 . 1 8 - 7 . 2 1 (m , 2 H) , 7 . 5 7 - 7 . 5 9 (m , 2 H) , 8 . 4 1 (s , 1 H) , 8 . 5 4 (s , 1 H) ; ¹³ C N M R (C D C l ₃) 2 1 . 2 , 2 2 . 9 , 2 6 . 3 , 3 0 . 5 , 3 2 . 6 , 4 1 . 7 , 4 9 . 8 , 5 1 . 4 , 6 2 . 0 , 1 2 2 . 3 , 1 4 2 . 1 , 1 4 3 . 3 , 1 5 3 . 8 , 1 5 5 . 4 , 1 5 5 . 5 ; E S - M S m / z 3 5 1 (M + H) . 分析計算値 C ₂₀ H ₂₆ N ₆ · 0 . 3 C H ₂ C l ₂ · 0 . 2 H ₂ O : C 6 4 . 2 4 , H 7 . 1 7 , N 2 2 . 1 4 . 実測値 : C 6 4 . 1 6 , H 7 . 4 1 , N 2 2 . 1 5

【 0 7 7 2 】

(実施例 1 0 6)

【 0 7 7 3 】

【 化 1 5 0 】



30

(化合物 1 0 6 : N ¹ - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N ¹ - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

トリフェニルホスフィン (1 0 . 9 g 、 4 1 . 5 m m o l) 、 3 - ブテン - オール (2 . 4 9 g 、 3 4 . 6 m m o l) および 2 - ブロモ - 3 - ピリジノール (6 . 0 1 g 、 3 4 . 6 m m o l) の T H F (2 0 0 m L) 溶液に、0 で、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (7 . 4 9 m L 、 3 8 . 0 m m o l) を非常にゆっくりと加えた。ジイソプロピルアゾジカルボキシレートの添加後、氷浴を取り除き、その混合物を、5 0 で、アルゴン下にて、2 0 時間攪拌した。その反応混合物を E t O A c (3 0 0 m L) で希釈し、そして飽和 N a H C O ₃ (2 × 1 5 0 m L) 、ブライン (2 × 1 5 0 m L) で洗浄し、そして N a ₂ S O ₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / E t O A c 、 9 0 : 1 に続いて 8 5 : 1 5) で精製すると、無色オイルとして、2 - ブロモ - 3 - ブト - エニルオキシ - ピリジン (7 . 0 4 g 、 8 9 %) が得られた。¹ H N M R (C D C l ₃) 2 . 5 8 - 2 . 6 6 (m , 2 H) , 4 . 0 8 (t , 2 H , J = 6 . 9 H z) , 5 . 1 3 - 5 . 2 4 (m , 2 H) , 5 . 8 7 - 5 . 9 8 (m , 1 H) , 7 . 1 0 - 7 . 1 4 (m , 1 H) , 7 . 1 8 - 7 . 2 2 (m , 1 H) , 7 . 9 7 (d d , 1 H , J = 6 . 0 , 1 . 5 H z) .

【 0 7 7 4 】

50

2 - ブロモ - 3 - ブト - エニルオキシ - ピリジン (6 . 4 3 g 、 2 8 . 2 m m o l) の無水 D M F 溶液 (1 2 0 m L) を、丸底シュレンクフラスコ中にて、凍結 / ポンプ / 融解法を使用して、アルゴンで脱気した。これの新たに脱気した溶液に、トリフェニルホスフィン (2 . 6 6 g 、 1 0 . 2 m m o l) 、酢酸パラジウム (6 9 6 m g 、 3 . 1 0 m m o l) 、酢酸カリウム (1 3 . 8 4 g 、 1 4 1 m m o l) および塩化テトラエチルアンモニウム水和物 (9 . 3 5 g 、 5 6 . 4 m m o l) を加えた。得られた混合物を、1 1 0 で、アルゴン下にて、1 8 時間加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、そして E t O A c (3 0 0 m L) 、ブライン (1 2 0 m L) および H₂ O (6 0 m L) で希釈した。その有機相を分離し、ブライン (3 × 1 2 0 m L) で洗浄し、そして Na₂ S O₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / E t O A c 、 9 5 : 5) で精製すると、白色固形物として、4 - メチレン - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン (2 . 8 g 、 6 7 %) が得られた。¹ H N M R (C D C l₃) 2 . 7 9 - 2 . 8 6 (m , 2 H) , 4 . 2 5 (t , 2 H , J = 5 . 7 H z) , 5 . 0 8 (d , 1 H , J = 1 . 6 H z) , 6 . 1 9 (d , 1 H , J = 1 . 6 H z) , 7 . 0 8 - 7 . 1 7 (m , 2 H) , 8 . 2 0 (d d , 1 H , J = 4 . 7 , 1 . 6 H z) 。

【 0 7 7 5 】

4 - メチレン - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン (2 . 7 7 g 、 1 8 . 8 m m o l) および 4 - メチルモルホリン N - オキシド (6 . 6 1 g 、 5 6 . 5 m m o l) の C H₂ C l₂ (4 5 m L) 溶液に、四酸化オスミウム (2 . 5 重量 % 2 - メチル - 2 - プロパノール溶液、6 . 8 m L 、 0 . 6 8 m m o l) を加えた。得られた混合物を、室温で、N₂ 下にて、8 0 時間攪拌し、E t O A c (3 0 0 m L) で希釈し、次いで、セライトのパッドで濾過した。溶媒を蒸発させ、その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (C H₂ C l₂ / M e O H / N H₄ O H 、 9 5 : 4 : 1) で精製すると、黄色固形物として、4 - ヒドロキシメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジニル - 4 - オール (2 . 1 3 g 、 6 2 %) が得られた。

【 0 7 7 6 】

4 - ヒドロキシメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジニル - 4 - オール (2 . 1 3 g 、 1 1 . 8 m m o l) の H₂ O (1 5 m L) 溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (5 . 0 3 g 、 2 3 . 5 m m o l) を加え、その混合物を、室温で、2 時間攪拌した。この混合物を E t O A c (1 0 0 m L) および H₂ O (2 0 m L) で希釈し、そして 1 0 分間激しく攪拌した。その水層分離し、そして C H₂ C l₂ (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂ S O₄) 、濾過し、そして濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / E t O A c 、 6 0 : 4 0 に続いて 0 : 1 0 0) で精製すると、白色固形物として、2 , 3 - ジヒドロ - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - オン (1 . 2 8 g 、 7 3 %) が得られた。¹ H N M R (C D C l₃) 2 . 9 8 (t , 2 H , J = 6 . 6 H z) , 4 . 6 2 (t , 2 H , J = 6 . 6 H z) , 7 . 3 6 - 7 . 4 4 (m , 2 H) , 8 . 4 4 (d d , 1 H , J = 1 2 . 6 , 2 . 1 H z) 。

【 0 7 7 7 】

Na B H (O A c)₃ (6 0 5 m g 、 2 . 8 6 m m o l) を使って、還元的アミノ化の一般的手順 B を使用して、2 , 3 - ジヒドロ - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - オン (2 7 7 m g 、 1 . 8 5 m m o l) を (4 - アミノ - ブチル) - カルバミン酸第三級ブチルエステル (2 6 9 m g 、 1 . 4 3 m m o l) と反応させたのに続いて、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (C H₂ C l₂ / M e O H / N H₄ O H 、 9 7 : 2 : 1 に続いて 9 5 : 4 : 1) にかけて、淡黄色オイルとして、[4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - イルアミノ) - ブチル] - カルバミン酸第三級ブチルエステル (3 3 0 m g 、 7 2 %) が得られた。

【 0 7 7 8 】

[4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - イルアミノ)

- ブチル] - カルバミン酸第三級ブチルエステル (3 2 9 m g 、 1 . 0 2 m m o l) の CH_3CN (5 m L) 溶液に、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 8 m L 、 1 . 6 3 m m o l) に続いて 2 - クロロメチル - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (3 2 8 m g 、 1 . 2 3 m m o l) およびヨウ化カリウム (2 0 m g 、 0 . 1 m m o l) を加えた。得られた混合物を、16 時間にわたって、6 0 まで加熱し、次いで、室温まで冷却した。この混合物を濃縮し、その残留物を CH_2Cl_2 (2 5 m L) と NaHCO_3 飽和水溶液 (2 0 m L) との間で分配した。相分離し、その水相を CH_2Cl_2 (2 x 1 5 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4) 、濾過し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、 9 5 : 4 : 1) で精製すると、白色泡状物として、2 - { [(4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - ブチル) - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (3 8 0 m g 、 6 7 %) が得られた。

10

【 0 7 7 9 】

一般的手順 D を使用：上で得た白色泡状物 (1 0 7 m g 、 0 . 1 9 m m o l) をその臭化水素酸塩に変換したのに続いて、その中間体固形物をメタノール / エーテルから再沈すると、クリーム色固形物として、化合物 1 0 6 (1 1 0 m g 、 9 0 %) が得られた。 ^1H NMR (D_2O) 1 . 4 3 - 1 . 6 6 (m , 4 H) , 2 . 3 8 - 2 . 5 0 (m , 2 H) , 2 . 5 3 - 2 . 6 3 (m , 1 H) , 2 . 7 8 - 2 . 9 2 (m , 3 H) , 4 . 3 3 - 4 . 4 3 (m , 1 H) , 4 . 4 3 (d , 1 H , J = 1 7 . 4 H z) , 4 . 5 5 (d , 1 H , J = 1 7 . 1 H z) , 4 . 6 4 - 4 . 7 8 (m , 2 H) , 7 . 5 7 - 7 . 6 3 (m , 2 H) , 7 . 7 6 - 7 . 8 7 (m , 3 H) , 7 . 9 8 (d d , 1 H , J = 8 . 7 , 0 . 9 H z) , 8 . 4 0 (d d , 1 H , J = 5 . 4 , 0 . 9 H z) ; ^{13}C NMR (CDCl_3) 1 9 . 7 2 , 2 4 . 9 8 , 2 5 . 3 2 , 3 9 . 5 2 , 4 7 . 9 5 , 5 1 . 4 8 , 5 6 . 5 3 , 6 7 . 4 8 , 1 1 4 . 2 8 , 1 2 6 . 9 3 , 1 2 7 . 5 5 , 1 3 1 . 0 3 , 1 3 4 . 7 5 , 1 3 4 . 8 4 , 1 3 8 . 8 0 , 1 5 1 . 7 5 , 1 5 5 . 8 0 ; ES - MS m/z 3 5 2 ($\text{M} + \text{H}$) . 分析計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} \cdot 3.1\text{HBr} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C , 3 9 . 3 4 ; H , 5 . 0 9 ; N , 1 1 . 0 3 ; Br , 3 9 . 0 0 . 実測値 : C , 3 9 . 2 9 ; H , 4 . 9 2 ; N , 1 0 . 9 6 ; Br , 3 9 . 0 2 .

20

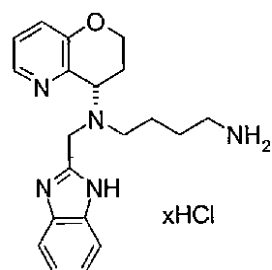
30

【 0 7 8 0 】

(実施例 1 0 7)

【 0 7 8 1 】

【 化 1 5 1 】



40

(化合物 1 0 7 : N^1 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - イル - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (塩酸塩) の調製)

(4 - メチレン - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジンの調製)

2 - プロモ - 3 - ピリジノール (1 4 . 7 g 、 8 4 m m o l) 、 3 - プテン - 1 - オー (7 . 2 5 m L 、 8 4 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (2 6 . 5 g 、 1 0 0 m m o l) の THF (4 2 0 m L) 攪拌 0 溶液に、5 分間にわたって、DIAD (1 8 . 3 m L 、 9 3 m m o l) を加えた。その混合物を、窒素雰囲気下にて、2 1 時間にわた

50

って、50 まで加熱し、室温まで冷却し、そして濃縮した。得られた褐色オイルを酢酸エチル(1 L)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(2 × 500 mL)で洗浄し、ブライン(2 × 500 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 : 1のヘキサン/EtOAc)で精製すると、黄色オイルとして、所望の臭化物(20.2 g、100%)が得られた。

【0782】

上で得た臭化物(19.2 g、84 mmol)の無水DMF(170 mL)溶液を、アルゴン雰囲気下にて凍結し、高減圧下にて解凍して、その溶液を脱気した。この凍結 - 解凍サイクルを4回繰り返した。圧力フラスコをアルゴンでパージし、そしてトリフェニルホスフィン(7.96 g、30 mmol)、酢酸カリウム(41.4 g、420 mmol)、塩化テトラエチルアンモニウム水和物(27.9 g、170 mmol)、酢酸パラジウム(II)(2.08 g、9.3 mmol)および上で得た脱気溶液を充填した。そのフラスコを脱気し、そしてアルゴンを4回戻して満たし、密封し、そして攪拌しつつ、39時間にわたって、110 まで加熱した。その混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(1 L)で希釈し、そしてブライン(500 mL)および水(200 mL)の混合物と共に、30分間攪拌した。層分離し、その有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(500 mL)およびブライン(3 × 500 mL)で洗浄した。この有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、そして高減圧下にて1時間乾燥した。その粗製物質(25 g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(200 : 1のCH₂Cl₂/MeOH)で精製すると、黄色オイルとして、表題化合物(5.9 g、47%)が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 2.80 - 2.85 (m, 2H), 4.25 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 5.08 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 8.20 (dd, 1H, J = 4.0, 1.8 Hz)。

10

20

【0783】

((S) - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ[3, 2 - b]ピリジン - 4 - イル)アミンの調製)

4 - メチレン - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ[3, 2 - b]ピリジン(5.9 g、40 mmol)、4 - メチルモルホリン - N - オキシド(14.0 g、120 mmol)および四酸化オスミウム(15.4 mL、第三級ブタノール中で2.5重量%、1.2 mmol)のジクロロメタン(100 mL)溶液を、室温で、窒素雰囲気下にて、7日間攪拌した。その混合物をジエチルエーテル(100 mL)で希釈し、ケイ藻土で濾過し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25 : 1のCH₂Cl₂/MeOH)で精製すると、褐色オイルとして、ジオール(4.5 g、62%)が得られた。

30

【0784】

上で得たジオール(4.5 g、25 mmol)の脱イオン水(100 mL)攪拌溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム(10.7 g、50 mmol)(発熱)を慎重に加え、そして攪拌を1.5時間継続した。その混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、2時間攪拌し、そして層分離した。その水層をジクロロメタン(2 × 50 mL)で抽出した。それらの有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮して、灰白色固形物として、所望のケトン(2.9 g、78%)を得た。

40

【0785】

上で得たケトン(2.9 g、19 mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(1.6 g、23 mmol)のメタノール(100 mL)溶液を、室温で、1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム(80 mL)を加え、その混合物をロータリーエバポレーターで濃縮して、メタノールを除去した。得られた混合物をジクロロメタン(1 × 200 mL、3 × 75 mL)および9 : 1のCHCl₃/MeOH(5 × 200 mL)で抽出した。それらの有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮して、褐色固形物として、オキシム(3.0 g、94%)を得た。

【0786】

50

上で得たオキシム (3.0 g、18 mmol)、酢酸アンモニウム (1.6 g、20 mmol)、水酸化アンモニウム (85 mL) およびエタノール (16 mL) の 0 攪拌懸濁液に、亜鉛粉をゆっくりと加えた。その冷却浴を取り除き、そして攪拌を 2.5 時間継続した。そのスラリーをセライトで濾過し、その濾液をジクロロメタン (3 × 150 mL) で抽出した。それらの有機抽出物を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、そして高減圧下で乾燥して、ラセミアミン (2.6 g、94%) を得た。

【0787】

上記アミン (2.6 g、17 mmol) および CAL (0.80 g) の酢酸エチル (65 mL) 攪拌スラリーを、3 時間にわたって、40 °C まで加熱した。その混合物を室温まで冷却し、濾過し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカカラムクロマトグラフィー (20 : 1 の CH₂Cl₂ / MeOH に次いで、20 : 1 : 1 の CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH) で精製すると、赤褐色オイルとして、表題化合物 (1.14 g、88%) が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.90 - 2.02 (m, 1H), 2.24 - 2.35 (m, 1H), 4.13 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 4.18 - 4.36 (m, 2H), 7.06 - 7.13 (m, 2H), 8.17 (dd, 1H, J = 3.9, 2.2 Hz)。

【0788】

(N¹ - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (S) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [3, 2 - b] ピリジン - 4 - イル - ブタン - 1, 4 - ジアミン塩酸塩 (化合物 107) の調製)

上で得た (S) - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [3, 2 - b] ピリジン - 4 - イル) アミン (1.14 g、7.6 mmol)、4 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ブチルアルデヒド (1.57 g、7.2 mmol) および炭酸カリウム (1.00 g、7.2 mmol) の THF (15 mL) スラリーを、室温で、1 時間攪拌した。その混合物をガラスフリット漏斗で濾過し、その濾過ケーキを THF (15 mL) で洗浄した。合わせた濾液をトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (4.7 g、2.2 mmol) で処理し、この混合物を 1 時間攪拌した。その反応を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (150 mL) でクエンチし、そして 15 分間攪拌した。層分離し、その水層をジクロロメタン (3 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。その粗褐色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) で精製すると、白色固形物として、所望の第二級アミン (2.25 g、89%) が得られた。

【0789】

上で得たアミン (2.25 g、6.4 mmol)、N - boc - 2 - クロロメチル - ベンズイミダゾール (1.87 g、7.0 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.8 mL、10 mmol)、ヨウ化カリウム (50 mg、0.3 mmol) およびアセトニトリル (65 mL) のスラリーを、50 °C で、窒素雰囲気下にて、40 時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、そして濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン (75 mL) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (3 × 50 mL) で洗浄し、そしてブライン (50 mL) で洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。その粗製物質を反復シリカカラムクロマトグラフィー (第一カラム : EtOAc、第二カラム : 30 : 1 の CH₂Cl₂ / MeOH) で精製すると、淡黄色泡状固形物として、所望の保護アミン (2.97 g、80%) が得られた。

【0790】

上で得た保護アミン (2.97 g、5.1 mmol) のエタノール (50 mL) 攪拌溶液に、ヒドラジン水和物 (2.5 mL、50 mmol) を加え、そして攪拌を、室温で、66 時間継続した。その混合物をジエチルエーテル (50 mL) で希釈した。得られた白色スラリーを濾過し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 : 1 : 1 の CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH) で精製すると、白色泡状固形物として、所望のアミン (1.80 g、100%) が得られた。

【0791】

一般的手順Dに従う：上で得た遊離塩基（1.80 g、5.1 mmol）をその塩酸塩に変換して、白色固形物として、化合物107（2.14 g、82%）を得た。¹H NMR（D₂O） 1.49 - 1.60（m, 4H）, 2.39 - 2.49（m, 2H）, 2.52 - 2.63（m, 1H）, 2.78 - 2.91（m, 3H）, 4.32 - 4.42（m, 1H）, 4.48（q, 2H, J = 17.2 Hz）, 4.65 - 4.72（m, 2H）, 7.56 - 7.7.63（m, 2H）, 7.76 - 7.85（m, 3H）, 7.97（dd, 1H, J = 8.7, 1.2 Hz）, 8.39（dd, 1H, J = 5.7, 1.2 Hz）HHH；¹³C NMR（D₂O） 19.74, 24.95, 25.27, 39.48, 47.87, 51.46, 56.51, 67.41, 114.25（2）, 126.92（2）, 127.50, 131.04, 134.66, 134.82, 138.84, 151.77, 155.74；ES-MS m/z 352（M+H）. 分析計算値 C₂₀H₂₅N₅O・3.0 HCl・2.5 H₂O・0.1（C₂H₅）₂O：C, 47.74；H, 6.68；N, 13.64；Cl, 20.72. 実測値：C, 47.74；H, 6.94；N, 13.33；Cl, 20.75。

10

【0792】

化合物107の鏡像異性純度は、以下の条件を使用するキラルHPLCにより、100%であることが判明した：機器：Hewlett Packard 1100 HPLC（VWD1）；カラム：ChiralCel OD、0.46 cm×25 cm；移動相：A：90：5：5のヘキサン／試薬アルコール／メタノール（0.1% DEA）、B：ヘキサン；アイソクラティック：80% A、20% B；全実行時間：25分間；流速：1.0 mL / 分；温度：40；検出器：270 nmのUV；注入容量：10 μL。

20

【0793】

S鏡像異性体の保持時間 = 12.0分間。

【0794】

R鏡像異性体の保持時間 = 15.2分間。

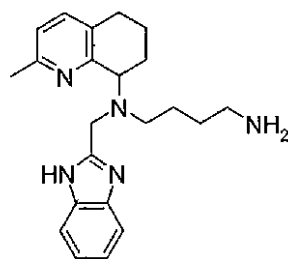
【0795】

（実施例108）

【0796】

30

【化152】



（化合物108：N¹ - （1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル） - N¹ - （2 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル） - ブタン - 1, 4 - ジアミン（臭化水素酸塩））

40

（N - （2 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル）アセトアミドの調製）

攪拌棒を含む三口500 mL丸底フラスコに、2 - メチル - 8 - アセトアミドキノリン（5.69 g、28.4 mmol）および酸化白金（IV）（322 mg、5 mmol%）を加えた。このフラスコに2本のテフロン（登録商標）カニユーレを備え付けた：一方は、この反応フラスコを窒素ガスでパージし水素を導入するためであり、他方は、フラスコをバブラーに連結するためである。この反応フラスコに、窒素雰囲気下にて、トリフルオロ酢酸（100 mL）を加えた。その攪拌反応混合物を窒素ガスでフラッシュし、そして60℃まで温めた。攪拌した反応物に、3時間にわたって、水素ガスを泡立たせた。そ

50

の反応の進行は、GCおよび/またはTLCでモニターした。この反応混合物を室温まで冷却し、窒素ガスでバージし、その触媒をセライトのパッドで濾過し、そして CH_2Cl_2 (100 mL)で洗浄した。真空中で溶媒を除去し、その残留物を飽和 NaOH ($\text{pH} > 14$)で塩基性にした。次いで、その混合物を CHCl_3 ($3 \times 250 \text{ mL}$)で抽出した。これらの有機抽出物を乾燥し(MgSO_4)、濾過し、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(これは、 EtOAc 中の10% MeOH を使用する)で精製して、白色固形物として、生成物(3.83 g、66%)を得た。 ^1H NMR (1.57 - 1.66 (m, 1H), 1.77 - 1.86 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.43 - 2.57 (m, 1H), 2.68 - 2.73 (m, 2H), 4.67 - 4.74 (m, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.92 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.24 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR 21.6, 25.4, 25.8, 29.6, 31.0, 53.0, 123.4, 131.4, 139.2, 155.9, 157.2, 172.2; ES-MS m/z : 227 ($\text{M} + \text{Na}^+$)。 10

【0797】

(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミンの調製)

N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アセトアミド(4.51 g、22.1 mmol)を6N HCl (40 mL)に溶解した。その混合物を、還流状態で、17時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、飽和 NaOH ($\text{pH} > 14$)で塩基性にし、そしてクロロホルム($5 \times 100 \text{ mL}$)で抽出した。それらの有機抽出物を乾燥し(MgSO_4)そして濃縮した。その粗製物質を蒸留(0.20 mmHgで沸点102~104)で精製して、透明液体として生成物を得た(3.25 g、99%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 1.62 - 1.82 (m, 2H), 1.84 - 2.00 (m, 3H), 2.11 - 2.20 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.61 - 2.82 (m, 2H), 3.93 - 4.00 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.25 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (CDCl_3) 20.4, 24.6, 29.1, 32.6, 51.8, 121.7, 128.6, 137.6, 155.9, 159.0; ES-MS m/z : 163 ($\text{M} + \text{H}^+$), 146 ($\text{M} - \text{NH}_2$)。 20

【0798】

(2-[4-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミノ)-ブチル]-イソインドール-1,3-ジオンの調製)

(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イルアミン(237 mg、1.46 mmol)の CH_2Cl_2 (20 mL)溶液に、室温で、窒素雰囲気下にて、4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ブチルアルデヒド(159 mg、0.731 mmol)を加え、その後トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(309 mg、2.92 mmol)を加えた。その反応混合物を、室温で、2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)を加え、その混合物をジクロロメタン($3 \times 20 \text{ mL}$)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、濾過し、そして濃縮した。得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10:1:0.5の CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH)で精製して、黄色オイルとして、生成物を得た(210 mg、79%)： ^1H NMR (CDCl_3)：1.56 - 1.83 (m, 6H), 1.90 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 2.18 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.64 - 2.80 (m, 4H), 3.70 - 3.76 (m, 3H), 6.90 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.24 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.69 - 7.73 (m, 2H), 7.81 - 7.85 (m, 2H)。 40

【0799】

(2-{[[4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ブチル]-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)- 50

アミノ] - メチル} - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

2 - [4 - (2 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (210 mg、0.578 mmol) の CH_3CN (12 mL) 溶液に、2 - クロロメチル - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (200 mg、0.751 mmol)、ヨウ化カリウム (14 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (0.201 mL、1.16 mmol) を加えた。その反応混合物を、60 で、17 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (15 mL) を加え、その混合物を CH_2Cl_2 (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 10 の EtOAc : ヘキサンに次いで EtOAc、次いで 1 : 10 の MeOH : EtOAc) で精製すると、透明オイルとして、生成物が得られた (228 mg、66%) : ^1H NMR (CDCl_3) : 1.23 - 1.31 (m , 2 H) , 1.46 - 1.58 (m , 2 H) , 1.63 - 1.73 (m , 1 H) , 1.68 (s , 9 H) , 1.73 - 1.85 (m , 1 H) , 1.89 - 1.98 (m , 1 H) , 2.10 - 2.18 (m , 1 H) , 2.40 (s , 3 H) , 2.60 - 2.83 (m , 5 H) , 3.50 (t , 2 H , $J = 7.2$ Hz) , 4.20 (dd , 1 H , $J = 9.6, 6.0$ Hz) , 4.50 (d , 1 H , $J = 15.6$ Hz) , 4.72 (d , 1 H , $J = 15.6$ Hz) , 6.79 (d , 1 H , $J = 7.5$ Hz) , 7.14 (d , 1 H , $J = 7.5$ Hz) , 7.19 - 7.24 (m , 2 H) , 7.63 - 7.69 (m , 3 H) , 7.74 - 7.81 (m , 3 H) 。

【 0800 】

(N^1 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (2 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミンの調製)
2 - { [[4 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ブチル] - (2 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (228 mg、0.384 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に、室温で、ヒドラジン水和物 (0.10 mL) を加えた。その混合物を 4 日間攪拌した。この混合物を真空中で濃縮し、得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 : 10 の MeOH : NH_4OH : CH_2Cl_2) で精製して、無色オイルとして、生成物を得た (82 mg、59%) : ^1H NMR (CDCl_3) 1.25 - 1.45 (m , 4 H) , 1.60 - 1.70 (m , 1 H) , 1.81 - 1.93 (m , 1 H) , 1.97 - 2.04 (m , 1 H) , 2.10 - 2.18 (m , 1 H) , 2.46 - 2.56 (m , 3 H) , 2.62 - 2.82 (m , 6 H) , 3.95 - 3.99 (m , 1 H) , 4.00 (d , 1 H , $J = 17.1$ Hz) , 4.09 (d , 1 H , $J = 17.1$ Hz) , 6.98 (d , 1 H , $J = 7.8$ Hz) , 7.15 - 7.21 (m , 2 H) , 7.30 (d , 1 H , $J = 7.8$ Hz) , 7.57 - 7.60 (m , 2 H) 。

【 0801 】

(N^1 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (2 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) (化合物 108) の調製)

N^1 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (2 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (82 mg、0.23 mmol) の氷酢酸 (0.5 mL) 溶液に、HBr 飽和酢酸 (1 mL) を加えた。その反応混合物を 10 分間攪拌し、次いで、ジエチルエーテルを加えた (50 mL)。この白色沈殿物を沈降させ、ピペットで溶媒を除去した。Et₂O (50 mL) を再度加え、次いで、デカントした。得られた沈殿物をメタノール (1.5 mL) に溶解し、エー

テルを加え (3 × 50 mL)、次いで、それをピペットで除去した。得られた黄色粉末を減圧下にて乾燥して、生成物 113 mg (76%) を得た：¹H NMR (D₂O)

1.48 - 1.63 (m, 4H), 1.65 - 1.78 (m, 1H), 1.82 - 2.01 (m, 1H), 2.02 - 2.15 (m, 1H), 2.25 - 2.31 (m, 1H), 2.50 - 2.63 (m, 1H), 2.67 - 2.78 (m, 4H), 2.78 - 3.00 (m, 4H), 4.39 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.49 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 7.52 - 7.64 (m, 3H), 7.70 - 7.79 (m, 2H), 8.13 (d, 1H, J = 7.8 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 19.7, 20.3, 20.5, 25.1, 27.4, 39.6, 47.7, 51.8, 60.1, 114.3, 126.9, 130.9, 137.6, 147.8, 150.0, 151.7, 152.8; ES-MS m/z 365 (M+H). 分析計算値 C₁₇H₂₂N₄ · 3.0HBr · 2.3H₂O : C 40.80, H 5.70, N 10.81, Br 37.01. 実測値 : C 40.78, H 5.82, N 10.54, Br 37.09.

10

【0802】

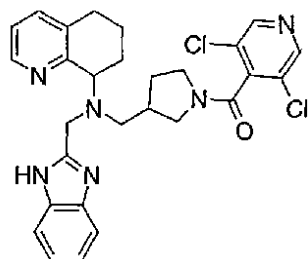
(実施例 109)

(化合物 109 : (3 - { [(1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル} - ピロリジン - 1 - イル) - (3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - メタノンの調製)

【0803】

20

【化 153】

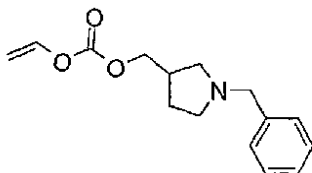


(カルボン酸 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルメチルエステルビニルエステルの調製)

30

【0804】

【化 154】



(1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノール (これは、Wu, Y. - H. ら、Pyrrolidines I (1961) 26:1519 - 1524 で記述されているように、調製した) (455 mg、2.38 mmol) およびクロロギ酸ビニル (0.40 mL、4.7 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (10 mL) 溶液を、2 時間にわたって、還流状態まで加熱し、次いで、真空中で濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% MeOH / CH₂Cl₂) で精製すると、黄色オイル (440 mg、71%) が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.84 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 3.03 (m, 5H), 4.01 (br s, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.61 (dd, 1H, J = 6.2, 2.3 Hz), 4.93 (dd, 1H, J = 14, 2.1 Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 14, 6.3 Hz), 7.41 (m, 3H), 7.53 (m, 2H)。

40

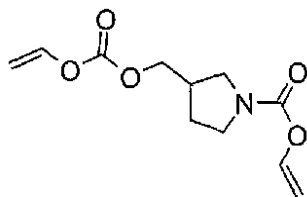
50

【 0 8 0 5 】

(3 - ビニルオキシカルボニルオキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸ビニルエステル の調製)

【 0 8 0 6 】

【 化 1 5 5 】



10

炭酸 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルメチルエステルビニルエステル (4 4 0 m g 、 1 . 6 8 m m o l) およびクロロギ酸ビニル (0 . 3 0 m L 、 3 . 5 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロエタン (1 0 m L) の溶液を、 6 時間にわたって、還流状態まで加熱し、次いで、真空中で濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 0 % E t O A c / ヘキサン) にかけて、黄色オイル (3 3 5 m g 、 8 3 %) が得られた。 ¹ H N M R (C D C l ₃) 1 . 6 8 - 1 . 8 5 (m , 1 H) , 2 . 0 3 - 2 . 1 6 (m , 1 H) , 2 . 5 9 - 2 . 7 1 (m , 1 H) , 3 . 2 6 (m , 1 H) , 3 . 4 1 - 3 . 5 2 (m , 1 H) , 3 . 5 5 - 3 . 7 2 (m , 2 H) , 4 . 1 1 - 4 . 2 8 (m , 2 H) , 4 . 4 5 (d d , 1 H , J = 6 . 3 , 1 . 5 H z) , 4 . 6 1 (m , 1 H) , 4 . 7 8 (d d , 1 H , J = 1 4 , 1 . 5 H z) , 4 . 9 4 (m , 1 H) , 7 . 0 8 (m , 1 H) , 7 . 2 2 (d d , 1 H , J = 1 4 , 6 . 3 H z) 。

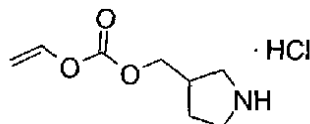
20

【 0 8 0 7 】

(炭酸ピロリジン - 3 - イルメチルエステルビニルエステル塩酸塩 の調製)

【 0 8 0 8 】

【 化 1 5 6 】



30

3 - ビニルオキシカルボニルオキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸ビニルエステル (3 3 5 m g 、 1 . 3 9 m m o l) を C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) に溶解し、その溶液に、 2 分間にわたって、 H C l (g) を通し、この溶液を真空中で濃縮した。その残留物を M e O H (1 0 m L) に溶解し、そして 1 5 分間にわたって、還流状態まで加熱し、次いで、真空中で濃縮して、無色オイル (2 8 4 m g 、 9 9 %) を得た。 ¹ H N M R (C D ₃ O D) 1 . 7 8 - 1 . 9 1 (m , 1 H) , 2 . 1 7 - 2 . 2 8 (m , 1 H) , 2 . 7 9 (m , 1 H) , 3 . 0 9 (d d , 1 H , J = 1 2 , 7 . 8 H z) , 3 . 2 5 - 3 . 5 1 (m , 3 H) , 4 . 1 9 - 4 . 3 3 (m , 2 H) , 4 . 6 2 (d d , 1 H , J = 6 . 2 , 2 . 0 H z) , 4 . 8 9 (m , 1 H) , 7 . 1 1 (d d , 1 H , J = 1 4 , 6 . 0 H z) 。

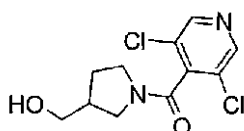
40

【 0 8 0 9 】

((3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - (3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンの調製)

【 0 8 1 0 】

【 化 1 5 7 】



50

3, 5 - ジクロロイソニコチン酸 (267 mg、1.39 mmol) の CH_2Cl_2 (7.0 mL) 懸濁液に、DMF (触媒) および塩化オキサリル (0.49 mL、5.6 mmol) を加え、その混合物を、室温で、2.5 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。その残留物に、THF (4 mL)、 Et_3N (0.58 mL、4.2 mmol)、および炭酸ピロリジン - 3 - イルメチルエステルビニルエステル塩酸塩 (284 mg、1.37 mmol) の THF (3 mL) 溶液を加え、この混合物を、室温で、21 時間攪拌した。この混合物を CH_2Cl_2 (50 mL) およびブライン (30 mL) で希釈し、そして相分離した。その有機層をブライン (2 x 50 mL) および飽和 NaHCO_3 (2 x 50 mL) で洗浄した。この有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、そして真空中で乾燥して、黄色オイル (315 mg) を得た。

10

【0811】

上で得た粗アミド (315 mg) の MeOH (10 mL) 溶液に、10 N NaOH (水溶液) (1.0 mL、10 mmol) を加え、その溶液を、室温で、30 分間攪拌した。水 (15 mL) を加え、その混合物を CH_2Cl_2 (4 x 15 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、そして真空中で濃縮した。この粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 : 5 : 1 の CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) で精製すると黄色オイル (異性体の混合物) (172 mg、46%) が得られた。¹ H NMR (CDCl_3) 1.44 - 4.24 (m, 10 H), 8.54 (s, 2 H)。

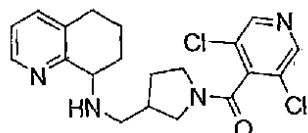
20

【0812】

((3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - {3 - [(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - メチル] - ピロリジン - 1 - イル} - メタノンの調製)

【0813】

【化158】



(3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - (3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン (172 mg、0.625 mmol) の CH_2Cl_2 (6.3 mL) 溶液に、室温で、Desse - Martin ペルヨージナン (278 mg、0.655 mmol) を加えた。室温で40分間攪拌した後、その混合物を1N NaOH (水溶液) (2 x 10 mL) で洗浄し、次いで、乾燥し (MgSO_4)、そして真空中で濃縮して、黄色オイル (163 mg、95%) を得た。

30

【0814】

一般的手順Aを使用：上で得たアルデヒド (163 mg、0.597 mmol) および5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミン (106 mg、0.715 mmol) の4 : 1 MeOH / オルトギ酸トリメチル (6.0 mL) 攪拌溶液に、 NaBH_3CN (150 mg、2.39 mmol) を加え、その混合物を、15 時間にわたって、60 °C まで加熱した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (150 : 5 : 1 の CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) で精製すると、黄色オイル (異性体の混合物) (86 mg、36%) が得られた。¹ H NMR (CDCl_3) 1.57 - 3.96 (m, 16 H), 7.06 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 8.36 (m, 1 H), 8.51 (m, 2 H)。

40

【0815】

アセトニトリル (4.2 mL) 中の (3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - {3 - [(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - メチル] - ピロリジン - 1 - イル} - メタノン (85 mg、0.21 mmol)、2 - クロロメチル - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (84 mg、0.31 mmol)

50

、ヨウ化カリウム (2 mg、0.01 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.073 mL、0.42 mmol) の混合物を、60 で、24 時間加熱した。飽和 NaHCO₃ (水溶液) (10 mL) を加え、この混合物を CH₂Cl₂ (3 × 12 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、そして真空中で濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (300 : 5 : 1 の CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH) で精製すると、黄色オイル (124 mg) が得られた。

【0816】

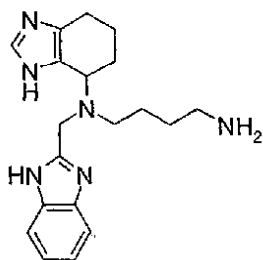
上で得たアミン (124 mg) の 1 : 1 TFA / CH₂Cl₂ (4 mL) 溶液を、室温で、1 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。その残留物を CH₂Cl₂ (15 mL) に溶解し、そして 1 N NaOH (水溶液) (10 mL) で洗浄した。その水相を CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、そして真空中で濃縮して、黄色泡状物 (異性体の混合物) (94 mg、84%) として、化合物 109 を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.09 - 4.27 (m, 18 H), 7.12 - 7.25 (m, 3 H), 7.43 - 7.61 (m, 3 H), 8.11 - 8.73 (m, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃) 21.37, 23.37, 23.73, 27.80, 28.27, 28.71, 29.16, 36.35, 37.82, 38.65, 44.13, 45.13, 45.41, 45.77, 49.18, 49.44, 49.62, 50.06, 50.50, 52.37, 52.89, 53.12, 53.45, 61.92, 62.01, 62.38, 62.55, 121.80, 122.37, 122.55, 122.65, 128.04, 128.41, 134.35, 134.67, 134.90, 137.41, 137.59, 137.70, 142.99, 146.05, 146.59, 147.44, 147.68, 147.77, 155.73, 155.86, 156.56, 157.01, 161.03, 161.31. ESI-MS m/z 536 (M+H). 分析計算値 C₂₈H₂₈N₆Cl₂O · 0.1 CH₂Cl₂ · 1.1 H₂O · 0.1 C₆H₁₄: C, 60.22; H, 5.60; N, 14.68; Cl, 13.63. 実測値: C, 60.11; H, 5.39; N, 14.42; Cl, 13.85.

【0817】

(実施例 110)

【0818】

【化159】



(化合物 110: N¹ - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩))

(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンズイミダゾール - 4 - オンの調製)

改良した文献手順 (Helv. Chim. Acta (1979) 62: 497) に従って、乾燥ジエチルエーテル (500 mL) 中の 1, 3 - シクロヘキサジオン (6.98 g、62.3 mmol) (ベンゼンから再結晶した) の不均一混合物に、0 で、約 10 分間にわたって、N₂O₄ を泡立たせた。この混合物を室温まで温め、その反応混合物が均一で橙色になるまで、N₂O₄ をさらに泡立たせた。この混合物を 0.5 時間攪拌した。アルゴンガスを泡立たせることにより、過剰の N₂O₄ を除去し、回転蒸発 (rotorvapor) で溶媒を除去して、暗橙色オイルを得、これは、急速に黒色になった。

【0819】

この物質の約半分を、Parrシェーカーフラスコにて、氷酢酸(50 mL)に溶解した。新たに調製したギ酸無水酢酸(formic acetic anhydride)(50 mL)(これは、ギ酸50 mLを無水酢酸25 mLと混合して2時間攪拌することにより調製した-J. Med. Chem. 2001, 44, 36-46)および約2 gの炭素担持パラジウム(10%)を加え、その混合物を、50 psiで、2時間水素化した。高減圧回転蒸発で揮発性物質を除去し、その粗製物質(5.2 g、黒色タール)を¹H NMRにかけると、7.99 ppm(ホルミル化アミン生成物)で、信号を含んでいた。

【0820】

この粗黒色オイルに、ギ酸15 mLおよびホルムアミド60 mLを加え、その混合物を、150 で、30分間加熱した。高減圧回転蒸発(80 まで加熱した浴)で揮発性物質を回転蒸発した。新たに調製したギ酸無水酢酸(40 mL)および氷酢酸(20 mL)を加え、その黒色混合物を、100 で、1時間加熱した。その揮発性物質を、高減圧を使用して再度除去した。その物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(4:1:0.2のCH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH)で繰り返し精製すると、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-4-オン(893 mg)(これは、ホルムアミドおよび他の不純物で汚染されている)が得られた。¹H NMR(CDCl₃): 2.02 (p, 2H, J = 6.3 Hz), 2.39 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 7.82 (s, 1H)。

【0821】

(7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

この物質(893 mg、6.56 mmol)を、DMF(15 mL)およびジイソプロピルエチルアミン(2.29 mL、13.0 mL)中にて、室温で、第三級ブチル無水物(2.15 g、9.84 mmol)で17時間処理した。その残留物をMeOHおよびEtOAcに溶解し、そして冷蔵庫中にて、3日間放置した。沈殿した(2回の再結晶)固形物は、清浄な7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステル(759 mg、1, 3-シクロヘキサジオンから5.5%)であった。¹H NMR(CDCl₃): 1.64 (s, 9H), 2.21 (m, 2H), 2.56 (dd, 2H, J = 6.6, 6.3 Hz), 3.14 (dd, 2H, J = 6.3, 6.0 Hz), 8.05 (s, 1H)。

【0822】

(7-(4-第三級ブトキシカルボニルアミノ-ブチルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステル(632 mg、2.82 mmol)のCH₂Cl₂(50 mL)溶液に、室温で、不活性雰囲気下にて、(4-アミノ-ブチル)カルバミン酸第三級ブチルエステル(745 mg、4.23 mmol)を加え、その後トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(896 mg、4.23 mmol)を加えた。その反応混合物を、室温で、17時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20 mL)を加え、その混合物をジクロロメタン(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20:1:1のCH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH)で精製して、生成物(558 mg、48%)を得た。¹H NMR(CDCl₃): 1.42 (s, 9H), 1.59 (s, 9H), 1.50-1.62 (m, 4H), 1.71-1.77 (2H), 1.82-2.00 (m, 2H), 2.06 (s, 1H), 2.73-2.87 (m, 4H), 3.09-3.13 (m, 2H), 3.33 (br s, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 5.01 (br s, 1H), 7.96 (s

10

20

30

40

50

, 1 H)。

【0823】

(2 - { [[4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - ブチル) - (3 - 第三級ブトキシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - イル) - アミノ] - メチル} - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

7 - (4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - ブチルアミノ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (365 mg、0.893 mmol) の CH_3CN (12 mL) 溶液に、2 - クロロメチル - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (357 mg、1.33 mmol)、ヨウ化カリウム (14 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (0.311 mL、1.78 mmol) を加えた。その反応混合物を、40 で、17 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (15 mL) を加え、その混合物を CH_2Cl_2 (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アンモニアで飽和したジエチルエーテル) で精製して、白色泡状物として、生成物を得た (269 mg、47%) : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.41 (s, 9H), 1.34 - 1.50 (m, 6H), 1.59 (s, 9H), 1.68 (s, 9H), 1.60 - 1.75 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.93 - 2.03 (m, 2H), 2.63 - 2.76 (m, 4H), 2.79 - 3.01 (m, 2H), 4.04 - 4.80 (m, 1H), 4.35 (d, 1H, $J = 16.2 \text{ Hz}$), 4.45 (d, 1H, $J = 16.2 \text{ Hz}$), 4.94 - 4.99 (m, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 7.71 - 7.76 (m, 2H), 7.80 - 7.86 (m, 1H), 7.94 (s, 1H)。

【0824】

(N^1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) (化合物 110) の調製)

2 - { [[4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - ブチル) - (3 - 第三級ブトキシカルボニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - イル) - アミノ] - メチル} - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (204 mg、0.319 mmol) の氷酢酸 (1.0 mL) 溶液に、 HBr 飽和酢酸 (1.5 mL) を加えた。その反応混合物を 30 分間攪拌し、次いで、ジエチルエーテルを加えた (50 mL)。この白色沈殿物を沈降させ、ピペットで溶媒を除去した。 Et_2O (50 mL) を再度加え、次いで、デカントした。得られた沈殿物をメタノール (1 mL) に溶解し、エーテルを加え (3 × 50 mL)、次いで、それをピペットで除去した。得られた白色粉末を減圧下にて乾燥して、170 mg (78%) の化合物 110 を得た : $^1\text{H NMR}$ (D_2O) 1.45 - 1.67 (m, 4H), 1.67 - 1.86 (m, 2H), 2.06 - 2.21 (m, 2H), 2.50 - 2.66 (m, 3H), 2.74 - 2.78 (m, 1H), 2.79 - 2.89 (m, 2H), 4.26 - 4.40 (m, 3H), 7.55 - 7.60 (m, 2H), 7.75 - 7.80 (m, 2H), 8.54 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (D_2O) 20.3, 21.3, 22.0, 25.0, 25.6, 39.7, 47.3, 51.2, 55.4, 114.2, 126.9, 127.9, 130.9, 131.7, 132.8, 153.5; ES-M S m/z 339 ($\text{M} + \text{H}$)。分析計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4 \cdot 3.5 \text{ HBr} \cdot 2 \cdot 1 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.3 \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C 35.59, H 5.43, N 12.33, Br 41.02。実測値: C 35.44, H 5.35, N 12.25, Br 41.26。

【0825】

(実施例 111)

10

20

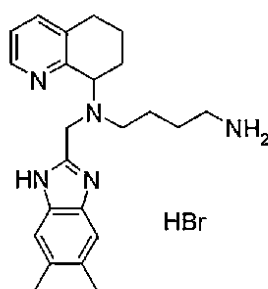
30

40

50

【 0 8 2 6 】

【 化 1 6 0 】



10

(化合物 111 : N^1 - (5, 6 - ジメチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (HBr 塩) の調製)

2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン (154 mg、0.441 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL、0.861 mmol) およびヨウ化カリウム (15 mg、0.090 mmol) のアセトニトリル (2.5 mL) 攪拌溶液に、2 - クロロメチル - 5, 6 - ジメチル - 1H - ベンズイミダゾール (これは、Bridger らの米国特許出願 US N 09 / 535、314 で記述の手順に従って、調製した) (77 mg、0.426 mmol) を加え、その混合物を、60 で、18 時間加熱した。次いで、この混合物を濃縮し、その残留物を CH_2Cl_2 (30 mL) で希釈した。その溶液を $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (1 × 20 mL) およびブライン (2 × 15 mL) で洗浄した。合わせた有機相を CH_2Cl_2 (1 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、粗褐色泡状物を得た。この泡状物をフラッシュクロマトグラフィー (1.75 cm ID、シリカ 12 g、50 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH) で精製して、純粋な 2 - {4 - [(5, 6 - ジメチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル} - イソインドール - 1, 3 - ジオン (60 mg、28%) を得た。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.34 - 1.51 (m, 2H), 1.53 - 1.73 (m, 3H), 1.81 - 2.06 (m, 2H), 2.12 - 2.22 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.55 - 2.89 (m, 4H), 3.51 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.93 - 4.08 (m, 3H), 7.1 (dd, 1H, J = 7.5, 4.8 Hz), 7.31 - 7.39 (m, 3H), 7.63 - 7.67 (m, 2H), 7.72 - 7.77 (m, 2H), 8.58 (d, 1H, J = 4.0 Hz)。

20

30

【 0 8 2 7 】

2 - {4 - [(5, 6 - ジメチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル} - イソインドール - 1, 3 - ジオン (60 mg、0.118 mmol) のエタノール (2.5 mL) 攪拌溶液に、ヒドラジン水和物 (0.05 mL、1.03 mmol) を加え、その混合物を、室温で、16 時間攪拌した。次いで、この混合物をジエチルエーテルで希釈し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、粗黄色オイルを得た。このオイルをフラッシュクロマトグラフィー (1.75 cm ID、シリカ 12 g、10 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH) で精製して、純粋な N^1 - (5, 6 - ジメチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (18 mg、38%) を得た。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.30 - 1.46 (m, 4H), 1.60 - 1.75 (m, 1H), 1.82 - 1.96 (m, 1H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.47 - 2.59

40

50

(m, 3H), 2.65 - 2.90 (m, 3H), 3.92 - 4.06 (m, 3H), 7.13 (dd, 1H, J = 7.9, 4.8 Hz), 7.34 (s, 2H), 7.40 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 8.58 (s, 1H, J = 3.5 Hz)。

【0828】

標準HBr塩化手順Dに従う：N¹ - (5, 6 - ジメチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (17 mg、0.045 mmol) を、そのHBr塩 (28 mg、97%) に変換した。¹H NMR (D₂O) 1.46 - 1.59 (m, 4H), 1.76 - 1.89 (m, 1H), 1.94 - 2.08 (m, 1H), 2.13 - 2.24 (m, 1H), 2.29 - 2.63 (m, 8H) containing 2.41 (s, 6H), 2.77 - 2.92 (m, 3H), 2.95 - 3.05 (m, 2H), 4.33 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 4.43 - 4.52 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.81 - 7.88 (m, 1H), 8.30 - 8.35 (m, 1H), 8.58 - 8.63 (m, 1H)。¹³C NMR (D₂O) 19.96, 20.38, 25.03, 25.38, 27.62, 39.50, 47.99, 51.72, 60.53, 113.72, 125.86, 129.54, 137.22, 139.31, 140.54, 147.98, 150.29, 151.36。ES-MS m/z 378 (M+H)。分析計算値 C₂₃H₃₁N₅・3.0HBr・1.5H₂O：C, 42.68；H, 5.76；N, 10.82；Br, 37.03。実測値：C, 42.53；H, 5.64；N, 10.59；Br, 37.32。

10

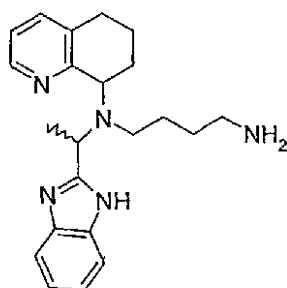
20

【0829】

(実施例112)

【0830】

【化161】



30

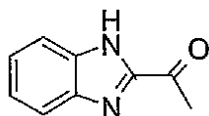
(化合物112：N¹ - [1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - エチル] - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

(1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - エタノンの調製)

【0831】

40

【化162】



1, 2 - フェニレンジアミン (3.25 g、0.030 mol) および L - 乳酸 (2.3 mL、0.026 mol) の 3M HCl (15 mL) 溶液を、一晚還流した。その反応物を室温まで冷却し、EtOAc (50 mL) で希釈し、そして Na₂CO₃ 飽和水溶液および固形 Na₂CO₃ で pH 10 にした。その水相を EtOAc (1 x 50 mL) で洗浄し、合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮して、褐橙色固形物

50

を得、これを、さらに精製することなく、次の反応で使用した。

【0832】

上で得た粗アルコール(0.026 mol)の乾燥 CH_2Cl_2 /MeOH(6:1、35 mL)攪拌溶液に、活性化二酸化マンガン(純度85%、<5ミクロン、23.28 g、0.228 mol)を加え、その懸濁液を一晚攪拌し、その時点で、この黒色スラリーをセライトのケーキで濾過し、そしてMeOH(3×50 mL)で洗浄した。合わせた洗浄液を濃縮して、黒褐色固形物を得た。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 /MeOH、98:2~95:5)で精製すると、赤褐色固形物として、表題化合物が得られた(1.65 g、39%)。 ^1H NMR (CD_3OD) 2.72 (s, 3H), 7.37 (dd, 2H, $J = 6, 3$ Hz), 7.66 - 7.73 (br m, 2H)。

【0833】

一般的手順Bを使用：8-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(266 mg、1.80 mmol)のMeOH(5 mL)溶液に、1-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エタノン(285 mg、1.78 mmol)を加え、得られた溶液を、室温で、4.5時間攪拌した。この溶液に、固形 NaBH_4 (125 mg、3.30 mmol)を加え、その混合物を、室温で、30分間攪拌した。得られた粗褐色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 /MeOH、98:2に次いで96:4)で精製して、褐色泡状物の、ジアステレオマー(6:1)の混合物として、所望のアミン(125 mg、24%)を得た。

【0834】

一般的手順Bに従う：上で得たアミン(ジアステレオマーの混合物、125 mg、0.43 mmol)および4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ブチルアルデヒド(97 mg、0.45 mmol)の乾燥 CH_2Cl_2 (5 mL)攪拌溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (127 mg、0.59 mmol)を加え、その混合物を、室温で、一晚攪拌した。得られた粗褐色オイル(215 mg)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 /MeOH、98:2に次いで96:4)で精製して、褐色泡状物として、所望のアミン(175 mg、83%)を得た。

【0835】

上で得たフタルイミド(175 mg、0.355 mmol)のEtOH(3 mL)溶液に、無水ヒドラジン(0.06 mL、1.89 mmol)を加え、その混合物を一晚攪拌した。得られた白色固形物を濾紙で濾過し、 CH_2Cl_2 で十分に洗浄し、その濾液を真空中で濃縮した。その粗生成物を放射状シリカゲルクロマトグラフィー(1 mmプレート、 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH 、50:1:1に次いで25:1:1)で精製して、淡黄色オイルとして、所望の遊離アミン(67 mg、2工程で52%)を得た。

【0836】

一般的手順Dを使用：上で得た物質(67 mg、0.18 mmol)をその臭化水素酸塩に変換して、淡緑色固形物として、化合物112(95 mg、78%)を得た。 ^1H NMR (D_2O) ジアステレオマー混合物 1.37 - 1.55 (m, 4H), 1.81 - 1.85 (m, 1H), 1.83 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 2.05 - 2.16 (m, 3H), 2.69 - 2.74 (m, 1H), 2.85 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 2.86 - 3.00 (m, 3H), 4.52 - 4.57 (m, 1H), 4.79 - 4.85 (m, 1H, HODと部分重複), 7.61 (dd, 2H, $J = 6.3, 3.3$ Hz), 7.79 (dd, 2H, $J = 6.3, 3.3$ Hz), 7.84 (dd, 1H, $J = 7.5, 6$ Hz), 8.31 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.60 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) ジアステレオマー混合物 16.56, 20.64, 23.25, 25.19, 25.77, 27.47, 39.46, 48.19, 53.93, 58.37, 114.33, 125.82, 127.06, 130.91, 139.02, 140.22, 148.02, 152.36, 154.55. ES-M

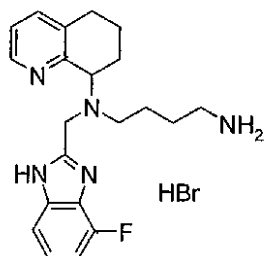
S m / z 364 (M + H) . 分析計算値 C₂₂H₂₉N₅ · 3 · 1HBr · 0 · 9H₂O · 0 · 4C₄H₁₀O : C , 42 . 94 ; H , 5 . 79 ; N , 10 . 61 ; Br , 37 . 52 . 実測値 : C , 42 . 99 ; H , 5 . 58 ; N , 10 . 64 ; Br , 37 . 42 .

【0837】

(実施例113)

【0838】

【化163】



10

(化合物113 : N¹ - (4 - フルオロ - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (HBr 塩) の調製)

2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン (146 mg、0.418 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL、0.861 mmol) およびヨウ化カリウム (14 mg、0.084 mmol) のアセトニトリル (2.5 mL) 攪拌溶液に、2 - クロロメチル - 7 - フルオロ - 1H - ベンズイミダゾール (これは、2000年9月15日に出願された Bridger らの米国仮特許出願第60/232,891号および2000年9月22日に出願された米国特許仮出願第60/234,510号で記述された手順に従って、調製した) (80 mg、0.433 mmol) を加え、その混合物を、60 で、18時間加熱した。次いで、この混合物を濃縮し、その残留物をCH₂Cl₂ (30 mL) で希釈した。その溶液をブライン (3 × 15 mL) で洗浄した。合わせた水相をCH₂Cl₂ (1 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、粗褐色泡状物を得た。この泡状物をフラッシュクロマトグラフィー (1.75 cm ID、シリカ12 g、50 : 1 : 1のCH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) で精製して、純粋な2 - {4 - [(4 - フルオロ - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル} - イソインドール - 1, 3 - ジオン (86 mg、41%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.33 - 1.76 (m, 5H), 1.85 - 2.10 (m, 3H), 2.14 - 2.25 (m, 1H), 2.54 - 2.919 (m, 4H), 3.45 - 3.55 (m, 2H), 3.98 - 4.24 (m, 3H), 7.29 - 7.45 (m, 2H), 7.63 - 7.69 (m, 2H), 7.72 - 7.77 (m, 2H), 8.56 - 8.63 (m, 1H)。

40

【0839】

2 - {4 - [(4 - フルオロ - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル} - イソインドール - 1, 3 - ジオン (86 mg、0.173 mmol) のエタノール (2.0 mL) 攪拌溶液に、ヒドラジン水和物 (0.05 mL、1.03 mmol) を加え、その混合物を、室温で、20時間攪拌した。次いで、この混合物をジエチルエーテルで希釈し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、粗黄色オイルを得た。このオイルをフラッシュクロマトグラフィー (1.75 cm ID、シリカ12 g、25 : 1 : 1のCH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) で精製して、純粋なN¹ - (4 - フルオロ - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノ

50

リン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (29 mg、46%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.28 - 1.47 (m, 4H), 1.63 - 1.77 (m, 1H), 1.85 - 2.09 (m, 2H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 2.46 - 2.60 (m, 3H), 2.65 - 2.76 (m, 2H), 2.79 - 2.91 (m, 1H), 4.01 - 4.18 (m, 3H), 6.89 (dd, 1H, J = 10.3, 8.0 Hz), 7.05 - 7.11 (m, 1H), 7.12 - 7.18 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 4.4 Hz)。

【0840】

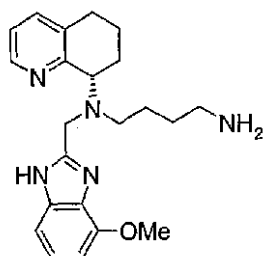
標準HBr塩化手順Dに従う：N¹ - (4 - フルオロ - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (29 mg、0.079 mmol) をそのHBr塩 (40 mg、79%) に変換した。¹H NMR (D₂O) 1.50 - 1.62 (m, 4H), 1.77 - 1.91 (m, 1H), 1.98 - 2.12 (m, 1H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 2.33 - 2.43 (m, 1H), 2.54 - 2.64 (m, 1H), 2.81 - 2.93 (m, 3H), 2.97 - 3.04 (m, 2H), 4.38 (d, 1H, J = 16.7 Hz), 4.46 - 4.55 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 7.49 - 7.60 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H, J = 7.9, 6.1 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 5.6 Hz)。¹³C NMR (D₂O) 20.37, 20.44, 25.01, 25.33, 27.61, 39.49, 48.39, 51.76, 60.64, 110.31, 111.57, 111.78, 125.81, 127.28, 127.38, 139.35, 140.44, 147.80, 149.83 (d, 1C, J_{C-F} = 227.9 Hz), 151.35, 152.82。ES-MS m/z 368 (M+H)。分析計算値 C₂₁H₂₆N₅F・3.0HBr・1.9H₂O：C, 39.14；H, 5.13；N, 10.87；F, 2.95；Br, 37.20。実測値：C, 39.43；H, 4.99；N, 10.53；F, 2.86；Br, 37.02。

【0841】

(実施例114)

【0842】

【化164】



(化合物114：N¹ - (4 - メトキシ - 1H - ベンゾインジアゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (S) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン) 塩酸塩の調製)

((S) - 2 - {[(4 - アミノ - ブチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル} - 4 - メトキシ - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

(S) - 2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン (3.65 g、10.46 mmol) のアセトニトリル (52 ml) 溶液に、2 - クロロメチル - 4 - メトキシ - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (3.10 g、10.46 mmol)、ヨウ化カ

リウム (87 mg、0.52 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.82 ml、10.46 mmol) を加えた。この混合物を、N₂ 雰囲気下、50 で、16 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、塩化メチレン (100 ml) 中に再溶解し、そして H₂O (300 ml) で希釈した。水層を塩化メチレン (2 × 75 ml) で抽出し、そして合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして真空中で濃縮して、濃い橙色のオイルを得た。シリカゲル (CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH、94 : 5 : 1、v / v / v) 上のカラムクロマトグラフィーによる精製の後続く、シリカゲル (酢酸エチル : NH₄OH、98 : 2、v / v) 上のカラムクロマトグラフィーによる 2 回目の精製により、黄色オイル (4.22 g、66%) として、生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.23 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.93 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H, J = 7.89, 2.19 Hz), 6.92 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H, J = 8.77, 2.63 Hz), 7.68 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 8.31 (m, 1H)。

10

【0843】

(N - (4 - メトキシ - 1 H - ベンゾインジアゾール - 2 - イルメチル) - N (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミンの調製)
2 - { [(4 - アミノ - ブチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - 4 - メトキシ - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (4.22 g、6.93 mmol) のエタノール (69 ml) 溶液に、ヒドラジン水和物 (1.09 ml、34.65 mol) を加えた。この溶液を、N₂ 雰囲気下にて、室温で、16 時間攪拌した。白色沈殿物が形成された。この混合物にジエチルエーテル (69 ml) を加え、その混合物を 10 分間攪拌した。この混合物を濾過し、そして濃縮した。シリカゲル (CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH、94 : 5 : 1、v / v / v) でのカラムクロマトグラフィーで精製すると、黄色オイル (2.60 g、98%) として、生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.35 (m, 4H), 1.93 (m, 6H), 2.68 (m, 5H), 4.06 (m, 5H), 6.63 (d, 1H, J = 8.33 Hz), 7.15 (m, 3H), 7.43 (d, 1H, J = 7.02 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 4.38 Hz)。

20

30

【0844】

(化合物 114 の調製)

メタノール (20 ml) 中に溶解した N - (4 - メトキシ - 1 H - ベンゾインジアゾール - 2 - イルメチル) - N (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミンの溶液に、HCl 飽和メタノール (50 ml) を加え、その混合物を、N₂ 雰囲気下にて、室温で、1 時間攪拌した。この溶液を、ジエチルエーテル (1.5 l) に滴下して、塊になった白色沈殿物を得た。この白色固形物を、窒素の安定した流動下で、吸引濾過により単離し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして真空中にて、40 で、一晚乾燥した (4.32 g、76%)。¹H NMR (D₂O) 1.52 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.42 (t, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 7.89 Hz), 7.83 (dd, 1H, J = 7.89, 5.70 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 8.33 Hz), 8.38 (m, 2H), 8.57 (d, 1H, J = 5.70 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 19.53, 20.12, 20.44, 25.11, 25.23, 27.64, 39.57, 51.18, 53.04, 59.60, 124.72, 125.79, 127.50, 139.29, 140.53, 147.21, 147.87, 151.71, 152.96, 155.00. ES - MS m / z 326 (M

40

50

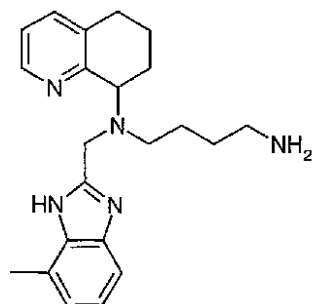
+ H) . 分析計算値 C₂₀H₂₈N₄ 3.91 HCl 2.47 H₂O : C, 46.95 ; H, 7.26 ; N, 10.95 ; Cl, 27.10 . 実測値 : C, 46.93 ; H, 7.32 ; N, 11.05 ; Cl, 27.11 .

【0845】

(実施例115)

【0846】

【化165】



10

(化合物115 : N¹ - (4 - メトキシ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン)

(2 - { - (4 - メチル - 1H - インドール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ - ブチル } - イソインドール - 1, 3 - ジオンの調製)

20

アセトニトリル (5 mL) 中の 2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン (95 mg、0.27 mmol)、2 - クロロメチル - 4 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール (59 mg、0.33 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (62 μL、0.3 mmol) およびヨウ化カリウム (4 mg、0.3 mmol) を、60 で、一晩加熱した。この反応混合物を冷却し、そして減圧下で溶媒を除去して、褐色オイルを得た。シリカゲルでのフラッシュカラムグラフィー (これは、NH₄OH / CH₃OH / CH₂Cl₂ (1 : 2 : 100) を使用する) で精製すると、橙色泡状物 (109 mg、81%) として、所望生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.41 - 1.71 (m, 5H), 1.89 - 2.04 (m, 2H), 2.15 - 2.19 (m, 1H), 2.58 - 2.88 (m, 7H), 3.43 - 3.51 (m, 2H), 4.01 - 4.15 (m, 3H), 6.97 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.06 - 7.14 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.64 (br m, 2H), 7.71 (br m, 2H), 8.59 (d, 1H, J = 4.2 Hz)。

30

【0847】

(N¹ - (4 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン) の調製)

40

上記アミン (109 mg、0.22 mmol) のエタノール (8 mL) 溶液に、ヒドラジン水化物 (54 μL、1.10 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で、2日間攪拌した。次いで、この混合物を濃縮して、乾燥させた。シリカゲルでの放射状クロマトグラフィー (1 mm プレート、NH₄OH / CH₃OH / CH₂Cl₂ ; 1 : 1 : 100 1 : 5 : 100 を使用する、勾配溶出) で精製すると、黄色オイル (45 mg、56%) として、所望生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.29 - 1.45 (m, 4H), 1.66 - 1.71 (m, 1H), 1.91 - 2.05 (m, 2H), 2.17 - 2.21 (m, 1H), 2.47 - 2.55 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.67 - 2.74 (m, 2H), 2.80 - 2.90 (m, 1H)

50

), 4.02 - 4.18 (m, 3H), 6.98 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.07 - 7.16 (m, 2H), 7.40 - 7.51 (m, 2H), 8.58 (d, 1H, J = 3.9 Hz)。

【0848】

(N¹ - (4 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

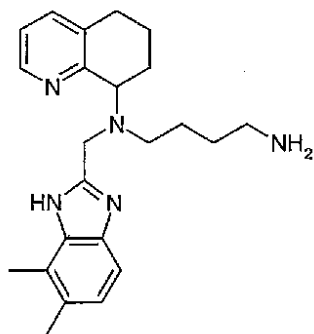
上記アミン (45 mg、0.12 mmol) の酢酸 (3 mL) 溶液に、臭化水素酸飽和酢酸 (2 mL) を加え、この反応混合物を 30 分間攪拌した。次いで、ジエチルエーテルで 3 回倍散して、白色固形物を得た。この固形物をメタノール (1 mL) に再溶解し、そしてジエチルエーテルで 3 回倍散して、白色固形物 (62 mg、76%) として、化合物 115 を得た。¹H NMR (D₂O) 1.54 (m, 4H), 1.76 - 1.90 (m, 1H), 1.97 - 2.09 (m, 1H), 2.17 - 2.22 (m, 1H), 2.36 - 2.40 (m, 1H), 2.55 - 2.62 (m, 4H), 2.81 - 2.88 (m, 3H), 3.00 - 3.02 (m, 2H), 4.35 - 4.79 (m, 3H), 7.51 (ABq, 2H, J = 62.7, 7.8 Hz), 7.79 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.86 (dd, 1H, J = 7.5, 6.3 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.61 (d, 1H, J = 5.7 Hz)。¹³C NMR (D₂O) 16.44, 20.33, 20.45, 25.06, 25.39, 27.64, 39.52, 48.12, 51.75, 60.50, 111.46, 125.29, 125.89, 126.99, 127.30, 130.83, 139.26, 140.56, 148.02, 151.29, 151.38。ES - MS m/z 364 [M + H]⁺。分析計算値 C₂₂H₂₉N₅・3・1HBr・2・3H₂O: C, 40.30; H, 5.64; N, 10.68; Br, 37.77。実測値: C, 40.50; H, 5.56; N, 10.67; Br, 37.48。

【0849】

(実施例 116)

【0850】

【化 166】



(化合物 116: N¹ - (4, 5 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩))

({ 4 - [(4, 5 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] ブチル } - カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製)

アセトニトリル (5 mL) 中の 2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン (490 mg、1.40 mmol)、2 - クロロメチル - 4, 5 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール (328 mg、1.68 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.32 mL、1

． 8 2 m m o l) およびヨウ化カリウム (2 3 m g 、 0 . 1 4 m m o l) を、 6 0 で、一晚攪拌した。次いで、この反応混合物を冷却し、そして減圧下で溶媒を除去した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (これは、 $\text{NH}_4\text{OH} / \text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 : 1 : 9 7) を使用する) で精製すると、褐色オイル (4 4 0 m g) として、純粋ではない生成物が得られた。

【 0 8 5 1 】

上記アミン (4 4 0 m g 、 0 . 8 7 m m o l) のエタノール (1 0 m L) 溶液に、ヒドラジン水化物 (0 . 2 1 m L 、 4 . 3 3 m m o l) を加えた。この混合物を、室温で、一晚攪拌した。次いで、減圧下で溶媒を除去し、その橙色固形物を真空中で乾燥した。シリカゲル上の放射状クロマトグラフィー (2 m m プレート、 $\text{NH}_4\text{OH} / \text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1 : 1 : 1 0 0 1 : 5 : 1 0 0 を使用する、勾配溶出) で精製すると、黄色オイル (1 8 3 m g) として、一部純粋な生成物が得られた。

10

【 0 8 5 2 】

上記アミン (1 8 3 m g 、 0 . 4 9 m m o l) の T H F (1 0 m L) 溶液に、ジ - 第三級ブチルカーボネートを加えた。この反応混合物を、室温で、1 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去して、黄色オイルを得た。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (これは、 $\text{NH}_4\text{OH} / \text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 : 2 : 9 7) を使用する) で精製すると、黄色オイル (6 7 m g 、 2 9 %) として、所望生成物が得られた。¹ H N M R (CDCl_3) 1 . 3 5 - 1 . 4 1 (m , 1 1 H) , 1 . 6 3 - 1 . 6 7 (m , 2 H) , 1 . 9 1 - 2 . 0 2 (m , 2 H) , 2 . 0 9 - 2 . 1 4 (m , 1 H) , 2 . 3 5 (s , 3 H) , 2 . 5 3 (s , 3 H) , 2 . 5 9 - 2 . 6 8 (m , 2 H) , 2 . 7 1 - 2 . 8 1 (m , 2 H) , 2 . 9 7 - 2 . 9 9 (m , 2 H) , 4 . 2 4 (d d , 1 H , J = 9 . 0 , 6 . 0 H z) , 4 . 5 4 (q , 2 H , J = 1 4 . 7 H z) , 4 . 9 7 (b r s , 1 H) , 6 . 9 3 (d d , 1 H , J = 7 . 7 , 4 . 8 H z) , 7 . 0 5 (d , 1 H , J = 8 . 4 H z) , 7 . 2 2 (d , 1 H , J = 7 . 5 H z) , 7 . 1 8 (d , 1 H , J = 8 . 1 H z) , 8 . 3 6 (d , 1 H , J = 3 . 6 H z) 。

20

【 0 8 5 3 】

(N^1 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

30

上記アミン (6 7 m g 、 0 . 1 4 m m o l) の酢酸 (3 m L) 溶液に、臭化水素飽和酢酸 (2 m L) を加え、その反応混合物を 3 0 分間攪拌した。次いで、それをジエチルエーテルで 3 回倍散して、白色固形物を得た。この固形物をメタノール (1 m L) に再溶解し、そしてジエチルエーテルで 3 回倍散して、白色固形物 (6 6 m g 、 6 2 %) として、化合物 1 1 6 を得た。¹ H N M R (D_2O) 1 . 5 4 (b r m , 4 H) , 1 . 7 9 - 1 . 8 6 (m , 1 H) , 2 . 0 3 (q , 1 H , J = 1 2 . 9 H z) , 2 . 2 0 (b r d , 1 H , J = 1 3 . 2 H z) , 2 . 3 6 - 2 . 4 3 (m , 4 H) , 2 . 4 7 (s , 3 H) , 2 . 5 2 - 2 . 6 0 (m , 1 H) , 2 . 8 1 - 2 . 8 8 (m , 3 H) , 3 . 0 0 - 3 . 0 3 (m , 2 H) , 4 . 3 3 - 4 . 7 9 (m , 3 H) , 7 . 4 6 (A B q , 2 H , J = 2 4 . 9 , 8 . 4 H z) , 7 . 8 5 (d d , 1 H , J = 7 . 8 , 6 . 0 H z) , 8 . 3 3 (d , 1 H , J = 7 . 8 H z) , 8 . 6 0 (d , 1 H , J = 5 . 1 H z) . ¹³ C N M R (D_2O) 1 3 . 3 7 , 1 8 . 8 7 , 2 0 . 2 8 , 2 0 . 4 3 , 2 5 . 0 4 , 2 5 . 3 6 , 2 7 . 6 2 , 3 9 . 5 0 , 4 7 . 9 8 , 5 1 . 7 5 , 6 0 . 4 2 , 1 1 0 . 7 5 , 1 2 2 . 8 9 , 1 2 5 . 8 5 , 1 2 9 . 0 3 , 1 3 1 . 4 7 , 1 3 5 . 5 9 , 1 3 9 . 2 2 , 1 4 0 . 5 3 , 1 4 7 . 9 7 , 1 5 0 . 8 4 , 1 5 1 . 3 8 . E S - M S m / z 3 7 8 [M + H] ⁺ . 分析計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5 \cdot 3 \cdot 0 \text{HBr} \cdot 2 \cdot 1 \text{H}_2\text{O}$: C , 4 1 . 9 8 ; H , 5 . 8 5 ; N , 1 0 . 6 4 ; B r , 3 6 . 4 2 . 実測値 : C , 4 1 . 9 5 ; H , 5 . 4 7 ; N , 1 0 . 3 9 ; B r , 3 6 . 1 7 .

40

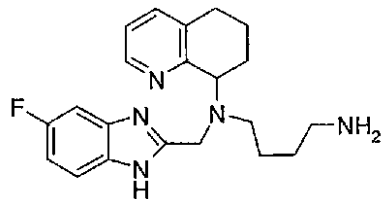
50

【 0 8 5 4 】

(実 施 例 1 1 7)

【 0 8 5 5 】

【 化 1 6 7 】



10

(化 合 物 1 1 7 : N¹ - (6 - フ ル オ ロ - 1 H - ベ ン ズ イ ミ ダ ゾ ー ル - 2 - イ ル メ チ ル) - N¹ - (5 , 6 , 7 , 8 - テ ト ラ ヒ ド ロ キ ノ リ ン - 8 - イ ル) - ブ タ ン - 1 , 4 - ジ ア ミ ン の 調 製)

2 - [4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テ ト ラ ヒ ド ロ キ ノ リ ン - 8 - イ ル ア ミ ノ) - ブ チ ル] - イ ソ イ ン ド ー ル - 1 , 3 - ジ オ ン (0 . 1 7 g 、 0 . 5 m m o l) 、 2 - ク ロ ロ メ チ ル - 5 - フ ル オ ロ - 1 H - ベ ン ズ イ ミ ダ ゾ ー ル (0 . 4 4 g 、 1 . 7 m m o l) お よ び ヨ ウ 化 カ リ ウ ム (5 m g 、 0 . 0 2 m m o l) の 無 水 ア セ ト ニ ト リ ル (5 . 0 m L) 溶 液 に 、 ジ イ ソ プ ロ ピ ル エ チ ル ア ミ ン (0 . 1 3 m L 、 0 . 7 3 m m o l) を 加 え 、 6 0 ° で 、 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 次 い で 、 こ の 混 合 物 を 、 減 圧 下 で 濃 縮 し 、 そ の 残 渣 を ジ ク ロ ロ メ タ ン (2 0 m L) と プ ラ イ ン (1 5 m L) と の 間 で 分 配 し た 。 有 機 相 を 分 離 し 、 そ し て 水 相 を ジ ク ロ ロ メ タ ン (2 × 1 5 m L) で 抽 出 し た 。 次 い で 、 合 わ せ た 有 機 相 を 乾 燥 し (N a₂ S O₄) 、 濾 過 し 、 そ し て 減 圧 下 で 濃 縮 し て 、 粗 製 残 渣 を 得 た 。 こ の 残 渣 を 、 シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (こ れ は 、 2 : 9 8 の M e O H / C H₂ C l₂ を 使 用 す る) で 精 製 し た 。 こ れ に よ り 、 橙 色 固 形 物 (0 . 1 7 g 、 7 1 %) と し て 、 2 - { 4 - [(6 - フ ル オ ロ - 1 H - ベ ン ズ イ ミ ダ ゾ ー ル - 2 - イ ル メ チ ル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テ ト ラ ヒ ド ロ キ ノ リ ン - 8 - イ ル) - ア ミ ノ] - ブ チ ル } - イ ソ イ ン ド ー ル - 1 , 3 - ジ オ ン が 得 ら れ た 。

20

【 0 8 5 6 】

上 記 化 合 物 (0 . 1 5 g 、 0 . 3 m m o l) の 無 水 エ タ ノ ー ル (3 m L) 溶 液 を ヒ ド ラ ジ ン ー 水 和 物 (0 . 1 5 m L 、 3 . 0 m m o l) で 処 理 し 、 そ し て 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 次 い で 、 そ の 白 色 混 合 物 を 濾 過 し 、 減 圧 下 で 濃 縮 し 、 そ し て シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (こ れ は 、 4 : 1 : 9 5 の メ タ ノ ー ル : 水 酸 化 ア ン モ ニ ウ ム : ジ ク ロ ロ メ タ ン を 使 用 す る) で 精 製 し て 、 淡 黄 色 固 形 物 (0 . 0 7 0 g 、 5 8 %) と し て 、 化 合 物 1 1 7 を 得 た 。 ¹ H N M R (C D C l₃) 1 . 4 1 (b r , 4 H) , 1 . 6 8 (m , 1 H) , 1 . 8 9 (q , 1 H , J = 7 . 2 H z) , 2 . 0 2 (m , 1 H) , 2 . 2 1 (m , 1 H) , 2 . 5 3 (b r , 3 H) , 2 . 7 1 (m , 2 H) , 2 . 8 2 (m , 1 H) , 4 . 0 3 (m , 3 H) , 6 . 9 3 (t , 1 H , J = 8 . 4 H z) , 7 . 1 3 (t , 1 H , J = 6 . 0 H z) , 7 . 2 5 (b r , 1 H) , 7 . 4 1 (d , 1 H , J = 7 . 8 H z) , 7 . 4 9 (m , 1 H) , 8 . 5 7 (d , 4 . 5 H z) . ¹³ C N M R (C D C l₃) 2 1 . 7 5 , 2 3 . 0 0 , 2 6 . 3 0 , 2 9 . 5 1 (2 C) , 4 1 . 1 2 , 4 9 . 6 9 , 5 1 . 0 0 , 6 2 . 1 0 , 1 0 1 . 6 3 (b r , 1 C) , 1 1 0 . 2 4 (d , 1 C , J = 2 5 . 5 2 H z) , 1 1 5 . 7 2 (b r , 1 C) , 1 2 2 . 6 2 , 1 3 5 . 1 1 (2 C) , 1 3 7 . 9 1 , 1 4 6 . 7 3 , 1 4 7 . 0 2 , 1 5 6 . 8 3 , 1 5 7 . 9 3 , 1 5 9 . 2 0 (d , 1 C , J = 2 8 1 . 6 9 H z) . E S - M S m / z 3 6 8 (M + H) .

30

40

分 析 計 算 値 C₂₁ H₂₆ N₅ F · 0 . 5 C H₂ C l₂ : C , 6 2 . 9 9 ; H , 6 . 6 4 ; N , 1 7 . 0 8 . 実 測 値 : C , 6 3 . 3 9 ; H , 6 . 8 8 ; N , 1 6 . 7 7 .

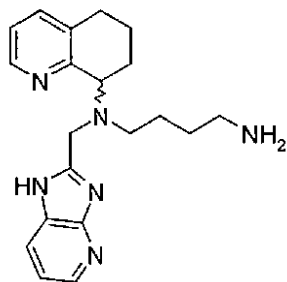
【 0 8 5 7 】

(実 施 例 1 1 8)

【 0 8 5 8 】

50

【化 1 6 8】



(化合物 118: N^1 - (1H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イルメチル) - N^1 - (5,6,7,8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1,4 - ジアミン (臭化水素塩) の調製)

(1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - カルボキシ - アルデヒドの調製 (Whitten, J. P.; Matthews, D. P.; McCarthy, J. R. J. Org. Chem. 1986, 51, 1891 - 1894 に記載されるように調製した) の調製)

4 - アザベンズイミダゾール (605 mg、5.08 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、窒素下にて、DIPEA (1.3 mL、7.5 mmol) を加え、続いて SEMC1 (1.1 mL、6.2 mmol) を加えた。この反応物を、80 で、2 時間攪拌し、そして一度室温まで冷却し、ブライン (20 mL) に注ぎ、そして EtOAc (30 mL) で希釈した。層分離し、その水溶液を EtOAc (15 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。短いシリカブラグ (CH₂Cl₂ / MeOH、9 : 1) を通して精製すると、橙色オイル (984 mg、77%) として、SEM 保護ベンズイミダゾールが得られた。

【0859】

この物質 (132 mg、0.527 mmol) の THF (1.5 mL) 溶液を、窒素下にて、-78 まで冷却し、そして t-BuLi (ペンタン中で 1.7 M、0.33 mL、0.56 mmol) をゆっくりと加えた。得られた暗赤色溶液を、DMF (0.01 mL、1.3 mmol) の添加前に、0 に温め、そして 10 分間攪拌した。その反応物を、室温で、さらに 17 時間攪拌し、次いで、NH₄Cl 飽和水溶液 (10 mL) を加えることにより、クエンチした。この混合物を EtOAc (15 mL \times 2) で抽出し、その有機溶液を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc、4 : 1、次いで、1 : 1) で精製すると、黄色オイル (43.2 mg、0.156 mmol、30%) として、アルデヒドが得られた。¹H NMR (CDCl₃) 0.09 (s, 9H), 0.91 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 3.63 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 6.08 (s, 2H), 7.39 (dd, 1H, J = 8.4, 4.8 Hz), 8.24 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2 Hz), 8.62 (dd, 1H, J = 4.8, 1.2 Hz), 10.11 (s, 1H)。

【0860】

(2 - (4 - {(5,6,7,8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - [1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ - メチル) - 1H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 - イルメチル] - アミノ} - ブチル - イソインドール - 1,3 - ジオンの調製)

CH₂Cl₂ (1 mL) 中のアルデヒド (43.2 mg、0.156 mmol) および 2 - [4 - (5,6,7,8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミド - ブチル) - イソインドール - 1,3 - ジオン (63 mg、0.18 mmol) の溶液を、室温で、窒素下、35 分間攪拌し、次いで、NaBH(OAc)₃ (53 mg、0.25 mmol) を加えた。その反応物を、さらに 17.5 時間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂ (5 mL) で希釈し、そして 1 M NaOH (2 mL \times 2) およびブライン (2 mL) で洗浄した。有機溶媒を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカでのフラッシュ

ユカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH}$, 33 : 1 : 0.2) で精製すると、淡黄色泡状物 (74.2 mg、0.121 mmol、78%) として、第三級アミンが得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.13 (s, 9H), 0.81 (dd, 2H, $J = 9.3, 7.2$ Hz), 1.35 - 1.48 (m, 2H), 1.53 - 1.72 (m, 3H), 1.87 - 2.03 (m, 2H), 2.05 - 2.16 (m, 1H), 2.55 - 2.64 (m, 2H), 2.72 - 2.82 (m, 2H), 3.46 - 3.56 (m, 4H), 4.03 (dd, 1H, $J = 9.3, 6.6$ Hz), 4.18 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz), 4.41 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 6.03 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 6.11 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 6.94 (dd, 1H, $J = 7.7, 4.7$ Hz), 7.15 (dd, 1H, $J = 7.8, 4.8$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.66 - 7.71 (m, 2H), 7.76 - 7.80 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.2$ Hz), 8.30 (dd, 1H, $J = 4.7, 1.4$ Hz), 8.40 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz)。

10

【0861】

(N^1 - (1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミンの調製)

フタリミド (74.2 mg、0.121 mmol) およびヒドラジン水化物 (0.06 mL、1.2 mmol) の EtOH (1.5 mL) 溶液を、還流状態で、窒素下に、1 時間で温めた。次いで、過剰な溶媒を減圧下で除去した。残渣を NaHCO_3 飽和水溶液 (5 mL) に吸収させ、そして CH_2Cl_2 (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮して、無色オイル (55 mg、95%) として、粗製一級アミンを得た。

20

【0862】

この物質の CH_2Cl_2 (1.5 mL) 溶液に、TFA (0.5 mL) を加え、その反応物を、窒素下に、室温で、3 時間攪拌した。過剰の減圧下で溶媒を除去し、残渣を NaHCO_3 飽和水溶液 (10 mL) に吸収させ、その混合物を CH_2Cl_2 (10 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH}$, 9 : 1 : 0.1) で精製すると、灰白色泡状物 (23 mg、0.066 mmol、58%) として、遊離塩基が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 - 1.50 (m, 4H), 1.61 - 1.78 (m, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 1.98 - 2.10 (m, 1H), 2.14 - 2.26 (m, 1H), 2.44 - 2.61 (m, 3H), 2.65 - 2.91 (m, 3H), 4.03 - 4.15 (m, 3H), 5.09 (br. s, 2H), 7.11 - 7.15 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.88 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.32 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 8.65 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz)。

30

40

【0863】

(化合物 118 の調製)

アミン (22.5 mg、0.064 mmol) および飽和 HBr (HOAc (0.5 mL) 中) の氷 HOAc (1.0 mL) 溶液を、室温で、30 分間攪拌した。過剰な溶媒をピペットで除去する前に、 Et_2O (5 mL) を加え、その懸濁液を 5 分間攪拌した。沈殿物を Et_2O (約 2 mL \times 5) で洗浄し、次いで、減圧下で乾燥して、灰白色粉末 (35.4 g、0.053 mmol、83%) として、化合物 118 を得た。 ^1H NMR (D_2O) δ 1.45 - 1.65 (m, 4H), 1.72 - 1.89 (m, 1H), 1.94 - 2.08 (m, 1H), 2.12 - 2.23 (m, 1H), 2.27 - 2.42 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 2.77 - 2.92 (

50

m, 3 H), 2.94 - 3.04 (m, 2 H), 4.32 (d, 1 H, J = 16.8 Hz), 4.42 (d, 1 H, J = 16.8 Hz), 4.46 (dd, 1 H, J = 9.9, 6.0 Hz), 7.73 - 7.84 (m, 2 H), 8.30 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 8.55 - 8.63 (m, 3 H).¹³C NMR (D₂O) 20.4, 20.5, 25.1, 25.3, 27.6, 39.6, 49.7, 51.5, 60.4, 119.9, 125.7, 129.4, 137.3, 139.2, 140.4, 146.9, 147.6, 151.9, 161.3. ES-MS m/z 351 (M+H). 分析計算値 C₂₀H₂₆N₆・3.2HBr・1.5H₂O・0.7C₂H₄O₂: C, 38.52; H, 5.29; N, 12.60; Br 38.32. 実測値: C, 38.54; H, 5.00; N, 12.63; Br 38.25。

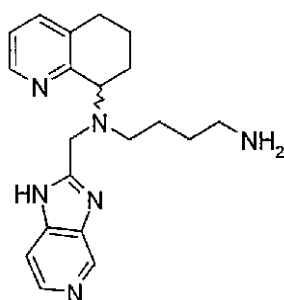
10

【0864】

(実施例119)

【0865】

【化169】



20

(化合物119: N¹ - (1H - イミダゾ[4,5 - c]ピリジン - 2 - イルメチル) - N^{1'} - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素塩) の調製)

5 - アザベンズイミダゾール (460 mg、3.86 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に、窒素下にて、DIPEA (1.0 mL、5.7 mmol) を加え、続いて、SEM C1 (0.82 mL、4.6 mmol) を加えた。この反応物を、80 で、2 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、ブライン (20 mL) に注ぎ、そして EtOAc (15 mL × 2) で抽出した。その有機溶液をブライン (15 mL × 3) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH、9 : 1) で精製すると、2 種類の位置異性体の約 1 : 1 の混合物 (811 mg、84%) として、SEM 保護ベンズイミダゾールが得られた。

30

【0866】

この物質 (802 mg、3.22 mmol) の THF (10 mL) 溶液を、窒素下にて、-78 に冷却し、そして t-BuLi (ペンタン中で 1.7 M、2.0 mL、3.4 mmol) をゆっくり加えた。DMF (0.60 mL、7.7 mmol) を加える前に、この溶液を 0 まで温め、そして 20 分間攪拌した。この反応物を、ゆっくり室温に温めつつ、さらに 15 時間攪拌した。NH₄Cl 飽和水溶液 (25 mL) を加え、その混合物を EtOAc (25 mL × 2) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOAc、19 : 1) で精製を試みたところ、出発物質、DMF および他のいくつかの未確認種を含有する混合物として、アルデヒドが得られた。この物質を、還元性アミノ化と同様に、使用した。

40

【0867】

この物質および 2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミド - ブチル) - イソインドール - 1, 3 - ジオン (74 mg、0.21 mmol) を、CH₂Cl₂ (1.5 mL) 中にて、25 分間攪拌し、次いで、NaBH(OAc)₃ (6

50

1 mg、0.29 mmol)を加えた。この反応物を、さらに16時間攪拌し、次いでCH₂Cl₂ (5 mL)で希釈し、そして1 M NaOH (2 mL × 2) およびブライン (5 mL)で洗浄した。有機溶媒を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、49:1:0.25)で精製すると、SEM保護アザベンズイミダゾール(140 mg、0.126 mmol、SEM保護アザベンズイミダゾールから4%)を有する約55重量%の混合物として、第三級アミンが得られた。

【0868】

この物質およびヒドラジン水化物(0.06 mL、1.2 mmol)のEtOH (1.5 mL)溶液を、還流状態で、窒素下にて、1時間で加熱した。過剰な溶媒を減圧下で蒸発させ、そして残渣を水飽和NaHCO₃ (5 mL)に吸収させ、そしてCH₂Cl₂ (10 mL × 3)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOAc/NH₄OH、9:1:0.05、次いでMeOH)で精製すると、淡黄色泡状物(位置異性体の2:1混合物、40.1 mg、0.083 mmol、66%)として、第1級アミンが得られた。

【0869】

この物質のCH₂Cl₂ (1 mL)溶液に、TFA (0.1 mL、1.3 mmol)を加え、その反応物を、室温で、窒素下にて、3.5時間攪拌した。この溶液を、NaHCO₃ 飽和水溶液(10 mL)で希釈し、そしてCH₂Cl₂ (10 mL × 3)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカでのフラッシュカラムグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、9:1:0.1)で精製すると、白色泡状物(10.1 mg、0.029 mmol、35%)として、遊離塩基が得られた。

【0870】

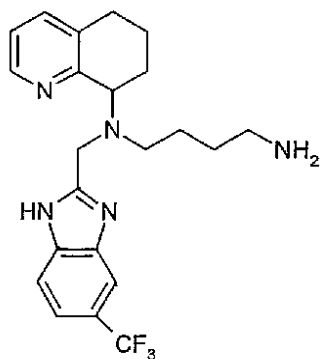
この遊離塩基のHOAc (0.5 mL)溶液に、飽和HBrのHOAc (0.25 mL)溶液を加え、その反応物を、室温で、20分間攪拌した。この溶液を、Et₂O (4 mL)で希釈し、そして溶媒をピペットで除去した。沈殿物をEt₂O (約2 mL × 5)で洗浄し、次いで、減圧下で乾燥し、白色粉末(14.9 mg、0.022 mmol、75%)として、化合物119を得た。¹H NMR (D₂O) 1.48 - 1.67 (m, 4H), 1.72 - 1.88 (m, 1H), 1.96 - 2.08 (m, 1H), 2.12 - 2.22 (m, 1H), 2.28 - 2.40 (m, 1H), 2.53 - 2.65 (m, 1H), 2.79 - 3.02 (m, 5H), 4.29 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 4.39 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 4.44 (dd, 1H, J = 11.1, 6.0 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 8.1, 6.0 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 9.16 (s, 1H).
¹³C NMR (D₂O) 20.4, 20.5, 25.0, 25.2, 27.6, 39.6, 49.6, 51.4, 60.2, 111.6, 125.6, 132.7, 133.9, 138.3, 139.2, 140.3, 147.5, 152.1, 162.5. ES-MS m/z 351 (M+H). 分析計算値 C₂₀H₂₆N₆·3.3HBr·1.2C₂H₄O₂: C, 39.02; H, 4.98; N, 12.19; Br 38.24. 実測値: C, 38.90; H, 5.03; N, 12.50; Br 38.10.

【0871】

(実施例120)

【0872】

【化 1 7 0】



10

(化合物 120 : N¹ - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素塩))

(2 - { 4 - [(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - アミノ] - ブチル } - イソインドール - 1, 3 - ジオンの調製)

アセトニトリル中の 2 - [4 - [(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン (160 mg、0.46 mmol) および 2 - クロロメチル - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール (129 mg、0.55 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (100 μL、0.60 mmol)、およびヨウ化カリウム (8 mg、0.05 mmol) を、40 で、3 日間攪拌した。次いで、この反応混合物を冷却し、そして溶媒を減圧下で除去して、赤色オイルを得た。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (これは、NH₄OH / CH₃OH / CH₂Cl₂ (1 : 2 : 97) を使用する) で精製すると、橙色泡状物 (190 mg、76%) として、生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.37 - 1.45 (m, 5H), 1.56 - 1.70 (m, 2H), 2.18 - 2.20 (m, 1H), 2.57 - 2.61 (m, 1H), 2.72 - 2.80 (m, 3H), 3.49 - 3.54 (m, 2H), 3.98 - 4.16 (m, 3H), 7.13 - 7.15 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.62 - 7.74 (m, 5H), 7.86 (br m, 1H), 8.62 (br m, 1H)。

20

30

【0873】

(2 - { [(4 - アミノ - ブチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - 5 - トリフルオロメチル - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

上記アミン (190 mg、0.35 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に、ヒドラジン水化物 (80 μL、1.74 mmol) を加えた。この反応混合物を、室温で、一晚攪拌し、次いで、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルでの放射状クロマトグラフィー (1 mm プレート、NH₄OH / CH₃OH / CH₂Cl₂ ; 1 : 1 : 100 1 : 4 : 100 を使用する、勾配溶出) で精製すると、黄色オイル (140 mg) として、部分的に透明な生成物が得られた。

40

上記アミン (140 mg、0.34 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、二炭酸ジ第三級ブチル (146 mg、0.67 mmol) を加えた。この反応混合物を 1 時間攪拌し、そして溶媒を減圧下で除去して、黄色オイルを得た。シリカゲルでの放射状クロマトグラフィー (1 mm プレート、NH₄OH / CH₃OH / CH₂Cl₂ ; 1 : 1 : 100 を使用する) で精製すると、黄色オイル (34 mg、2 工程にわたって 19%) として、所望生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.45 - 1.48 (m, 9H), 1.68 - 1.76 (m, 1H), 1.92 (q, 1H, J = 12.3 Hz), 2.02 - 2.07 (m, 1H), 2.18 - 2.22 (m, 1H), 2.31 (br s, 1H), 2.51 - 2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.72

50

(m, 2H), 2.75 - 2.91 (m, 3H), 4.03 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 4.10 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 4.48 (br t, 1H), 7.17 (dd, 1H, J = 7.2, 4.8 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.56 および 7.73 (d, 全量 1H, J = 7.2 Hz), 7.79 および 7.94 (s, 全量 1H), 8.59 (s, 1H)。

【0874】

(N¹ - (5 - トリフルオロメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

10

上記アミン (34 mg、0.07 mmol) の酢酸 (2 mL) 溶液に、臭化水素酸飽和酢酸 (2 mL) を加え、この反応混合物を 30 分間攪拌した。次いで、ジエチルエーテルで 5 回倍散し、白色固形物 (29 mg、60%) として、化合物 120 を得た。¹H NMR (D₂O) 1.55 (br s, 4H), 1.83 - 1.86 (m, 1H), 2.05 (q, 1H, J = 11.6 Hz), 2.17 - 2.21 (m, 1H), 2.37 (br s, 1H), 2.57 - 2.59 (m, 1H), 2.88 (br s, 3H), 3.00 - 3.01 (m, 2H), 4.37 - 4.59 (m, 3H), 7.82 - 7.93 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 5.4 Hz)。

¹³C NMR (D₂O) ES-MS m/z 418 [M+H]⁺。分析計算値 C₂₂H₂₆N₅F₃・3.0HBr・2.0H₂O: C, 37.95; H, 4.78; N, 10.06; Br, 34.43。実測値: C, 37.86; H, 4.61; N, 9.89; Br, 34.71。

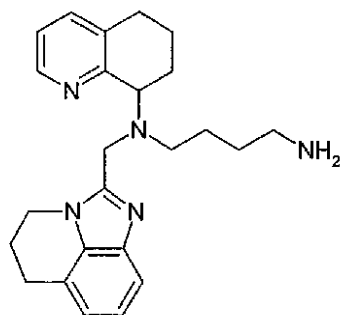
20

【0875】

(実施例 121)

【0876】

【化 171】



30

(化合物 121: N¹ - (5, 6 - ジヒドロ - 4H - イミダゾ[4, 5, 1 - i]キノリン - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素塩))

(2 - {4 - [(5, 6 - ジヒドロ - 4H - イミダゾ[4, 5, 1 - i]キノリン - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオンの調製)

40

2 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - イミダゾール[4, 5, 1 - i]キノリン (497 mg、2.67 mmol) のジオキサン/水 (10 mL: 1 mL) 溶液に、酸化セレン (IV) (326 mg、2.94 mmol) を加えた。この反応混合物を、一晩にわたって、100 °C まで加熱した。次いで、この混合物を冷却し、そして真空中で溶媒を除去して、暗褐色固形物を得た。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (これは、2% CH₃OH / CH₂Cl₂ を使用する) で精製すると、黄色のオイル (135 mg、27%) として、生成物が得られ、これを、さらに精製することなく、使用した。

【0877】

50

上記粗製アルデヒド (180 mg、0.97 mmol) および 2-[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イルアミノ)-ブチル]-イソインドール-1, 3-ジオン-(372 mg、1.06 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (410 mg、1.93 mmol) を加えた。この反応混合物を、室温で、3日間攪拌した。次いで、減圧下で溶媒を除去して、黄色オイルを得た。シリカゲルでのフラッシュカラムグラフィー (これは、2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を使用する) で精製すると、黄色オイル (135 mg、27%) として、生成物が得られた。¹H NMR (CDCl_3) 1.42 - 1.47 (m, 2H), 1.56 - 1.63 (m, 2H), 1.93 - 1.96 (m, 2H), 2.06 - 2.07 (m, 2H), 2.22 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.60 - 2.67 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.95 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.56 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.01 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 4.16 (ABq, 2H, J = 42.0, 15.0 Hz), 4.29 - 4.35 (m, 1H), 4.51 (br s, 1H), 4.58 - 4.66 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.01 - 7.06 (m, 1H), 7.09 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.68 - 7.70 (m, 2H), 7.78 - 7.81 (m, 2H), 8.41 (d, 1H, J = 3.9 Hz)。

10

20

30

40

50

【0878】

(2-{4-[(ジヒドロ-4H-イミダゾール[4, 5, 1-ij]キノリン-2-イルメチル)-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-ブチル}-イソインドール-1, 3-ジオンの調製)

上記アミン (135 mg、0.26 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (63 μL 、1.30 mmol) を加えた。この反応混合物を一晩攪拌した。次いで、減圧下で溶媒を除去して、黄色オイルを得た。シリカゲルでの放射状クロマトグラフィー (1mmプレート、 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1:1:100 1:6:100を使用する、勾配溶出) で精製すると、黄色オイル (47 mg、46%) として、生成物が得られた。¹H NMR (CDCl_3) 1.30 - 1.47 (m, 4H), 1.67 - 1.69 (m, 2H), 1.86 - 2.00 (m, 4H), 2.08 - 2.10 (m, 1H), 2.21 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.54 - 2.69 (m, 4H), 2.74 - 2.79 (m, 1H), 2.95 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.08 (ABq, 2H, J = 38.1, 9.6 Hz), 4.04 - 4.10 (m, 1H), 4.27 - 4.31 (m, 1H), 4.54 - 4.60 (m, 1H), 6.95 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 7.7, 4.5 Hz), 7.10 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.46 (d, 1H, J = 4.5 Hz)。

【0879】

(N^1 -(5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾール[4, 5, 1-ij]キノリン-2-イルメチル)- N^1 -(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブタン-1, 4-ジアミンの調製)

上記アミン (47 mg、0.12 mmol) の酢酸 (3 mL) 溶液に、臭化水素酸飽和酢酸 (2 mL) を加えた。この反応混合物を30分間攪拌した。次いで、それをジエチルエーテルで3回倍散した。その淡黄色固形物を真空中で乾燥し、メタノール (1 mL) に再溶解し、そしてジエチルエーテルで3回倍散した。得られた固形物を、真空中で、一晩乾燥した (54.7 mg、68%)。¹H NMR (D_2O) 1.55 (br s, 4H), 1.76 - 1.90 (m, 1H), 2.15 (q, 1H, J = 17.4 Hz), 2.30 - 2.32 (m, 1H), 2.33 - 2.42 (m, 3H),

2.52 - 2.59 (m, 1H), 2.80 - 2.88 (m, 3H), 3.01 - 3.09 (m, 4H), 4.34 - 4.58 (m, 5H), 7.38 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.50 - 7.61 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H, J = 7.5, 6.0 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.61 (d, 1H, J = 6.0 Hz). ^{13}C NMR (D_2O) 20.43, 22.12, 23.04, 25.05, 25.45, 27.68, 39.50, 43.86, 46.85, 51.94, 60.59, 111.29, 123.82, 125.92, 126.19, 127.36, 129.06, 139.36, 140.64, 148.09, 149.50, 151.30. ES-MS m/z 390 $[\text{M} + \text{H}]^+$. 分析計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5 \cdot 3.0\text{HBr} \cdot 2.1\text{H}_2\text{O}$: C, 43.02, H, 5.75; N, 10.45; Br, 35.77. 実測値: C, 42.86; H, 5.75; N, 10.49; Br, 35.88。

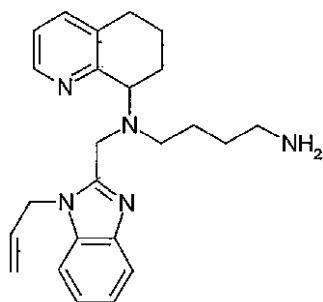
10

【0880】

(実施例122)

【0881】

【化172】



20

(化合物122: N^1 - (1-アリル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩))

((1 - アリル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - メタノールの調製)

DMF (15 mL) 中 (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - メタノール (501 mg, 3.38 mmol) およびアリルブロミド (0.29 mL, 3.38 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.71 mL, 4.06 mmol) を加えた。その反応混合物を、60 で、一晚攪拌した。次いで、この混合物を室温まで冷却し、飽和 NaHCO_3 (25 mL) でクエンチした。次いで、 CH_2Cl_2 (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 25 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、そして減圧中で乾燥させて、褐色油状物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (2% $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ を使用する) で精製すると、黄色油状物 (180 mg, 28%) として、生成物が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 4.85 (br s, 5H)、4.98 (d, 1H, J = 17.1 Hz)、5.17 (d, 1H, J = 10.5 Hz)、5.88 - 6.01 (m, 1H)、7.20 - 7.26 (m, 3H)、7.66 (t, 1H, J = 3.9 Hz)。

30

40

【0882】

(1 - アリル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルバルデヒドの調製)

上記のアルコール (180 mg, 0.96 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に、酸化マンガン (IV) (831 mg, 9.56 mmol) を加えた。この反応混合物を4時間攪拌した。次いで、この混合物をセライトの層を通して濾過し、その濾液を乾燥するまで濃縮して、黄色油状物 (158 mg, 88%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 5.02 (d, 2H, J = 15.0 Hz)、5.16 - 5.27 (m, 2H)、5.96 (br s, 1H)、7.39 - 7.44 (m, 3H)、7.92 (d, 1H, J = 6.0 Hz)、10.09

50

(s, 1H)。

【0883】

(2 - { 4 - [(1 - アリル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル } - イソインドール - 1 , 3 - ジオンの調製)

上記アルデヒド (158 mg、0.85 mmol) および 2 - [4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (326 mg、0.93 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (360 mg、1.70 mmol) を加えた。この反応混合物を一晩攪拌した。次いで、減圧下で溶媒を除去して、黄色泡状物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ($\text{NH}_4\text{OH} / \text{CH}_3\text{OH} / \text{CHCl}_3$ (0 : 2 : 98 1 : 2 : 98) を使用する) で精製すると、黄色油状物 (165 mg、37%) として、生成物が得られ、これを、さらに精製することなく、使用した。

【0884】

濃 H_2SO_4 (2 mL) / 水 (20 mL) 中の上記アミン (165 mg、0.32 mmol) を一晩還流した。次いで、この反応物を冷却し、そして 10 N NaOH で pH 11 まで塩基性にした。次いで、それを CHCl_3 (5×25 mL) で抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、黄色油状物を得た。シリカゲルでの放射状クロマトグラフィー (1 mm プレート、 $\text{NH}_4\text{OH} / \text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1 : 1 : 100 1 : 6 : 100 を使用する) で精製して、黄色油状物 (23 mg、19%) として、

生成物を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.23 - 1.46 (m , 4 H) , 1.65 - 1.70 (m , 1 H) , 1.93 - 2.10 (m , 3 H) , 2.53 (t , 2 H , $J = 6.9$ Hz) , 2.62 (t , 2 H , $J = 7.8$ Hz) , 2.68 - 2.70 (m , 1 H) , 2.75 - 2.80 (m , 1 H) , 4.03 - 4.13 (m , 3 H) , 4.81 (d , 1 H , $J = 18.0$ Hz) , 5.02 - 5.09 (m , 2 H) , 5.47 (dm , 1 H , $J = 16.2$ Hz) , 5.84 - 5.96 (m , 1 H) , 7.02 (dd , 1 H , $J = 7.5 , 4.8$ Hz) , 7.18 - 7.24 (m , 2 H) , 7.29 - 7.33 (m , 3 H) , 7.67 - 7.72 (m , 1 H) , 8.46 (d , 1 H , $J = 4.2$ Hz) 。

【0885】

(N^1 - (1 - アリル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

上記アミン (23 mg、0.06 mmol) の酢酸 (3 mL) 溶液に、臭化水素飽和酢酸 (2 mL) を加えた。この反応混合物を 30 分間攪拌した。次いで、これをジエチルエーテルで 5 回倍散して、クリーム色固形物として、化合物 122 を得、これを、3 日間真空乾燥した。

^1H NMR (D_2O) 1.54 (s , 4 H) , 1.74 - 1.88 (m , 1 H) , 2.05 (q , 1 H , $J = 10.5$ Hz) , 2.17 - 2.22 (m , 1 H) , 2.39 - 2.43 (m , 1 H) , 2.54 - 2.59 (m , 1 H) , 2.78 - 2.88 (m , 3 H) , 3.01 (br d , 2 H , $J = 4.8$ Hz) , 4.49 (dd , 1 H , $J = 10.8 , 5.7$ Hz) , 4.50 (ABq , 2 H , $J = 57.5 , 17.7$ Hz) , 5.09 - 5.14 (m , 3 H) , 5.35 (d , 1 H , $J = 10.2$ Hz) , 6.01 - 6.14 (m , 1 H) , 7.61 - 7.67 (m , 2 H) , 7.80 - 7.89 (m , 3 H) , 8.35 (d , 1 H , $J = 7.8$ Hz) , 8.63 (d , 1 H , $J = 5.7$ Hz) 。

^{13}C NMR (D_2O) 20.42 , 25.03 , 25.47 , 27.69 , 39.50 , 47.43 , 47.62 , 52.00 , 60.90 , 113.16 , 114.52 , 119.04 , 125.95 , 126.94 , 127.31 , 130.34 , 130.57 , 132.81 , 139.37 , 140.65 , 148.13 , 15

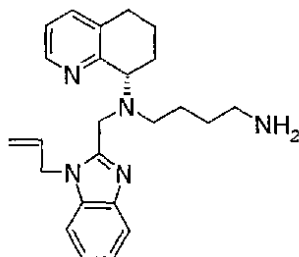
1 . 0 9 , 1 5 1 . 6 8 . E S - M S m / z 3 9 0 [M + H] ⁺ . 分析計算値 C
2 4 H 3 1 N 5 . 3 . 0 H B r . 2 . 0 H 2 O : C , 4 3 . 1 3 ; H , 5 . 7 3 ; N , 1
0 . 4 8 ; B r , 3 5 . 8 7 . 実測値 : C , 4 3 . 0 9 ; H , 5 . 6 0 ; N , 1 0 . 2 8
; B r , 3 6 . 0 8 .

【 0 8 8 6 】

(実施例 1 2 3)

【 0 8 8 7 】

【 化 1 7 3 】



10

(化合物 1 2 3 : N ¹ - (1 - アリル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N ¹ - (S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (塩酸塩) の調製)

(N - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミンの調製) 20

エタノール (2 1 5 m l) に溶解した 2 - [4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (1 5 . 0 g 、 4 2 . 9 8 m m o l) の溶液に、無水ヒドラジン (1 3 . 4 m l) を加えた。この溶液を、N₂ 雰囲気下にて、室温で、1 6 時間攪拌した。白色沈殿が形成された。ジエチルエーテル (2 1 5 m l) を加え、その混合物を 1 0 分間攪拌し、次いで、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ : M e O H : N H ₄ O H 、 9 6 : 3 : 1 、 v / v / v) で精製して、褐色油状物 (6 . 7 7 g 、 7 4 %) として、生成物を得た。 ¹ H N M R (C D C l ₃) 1 . 5 7 (m 、 9 H) 、 2 . 0 5 (m 、 2 H) 、 2 . 7 5 (m 、 6 H) 、 3 . 7 8 (t 、 1 H) 、 7 . 0 6 (d d 、 1 H 、 J = 7 . 8 9 、 4 . 8 2 H z) 、 7 . 3 7 (d 、 1 H 、 J = 7 . 8 9 H z) 、 8 . 3 9 (d 、 1 H 、 J = 4 . 8 2 H z) 。 30

【 0 8 8 8 】

([4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

N - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (6 . 7 7 g 、 3 0 . 9 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 5 5 m l) 溶液に、トリエチルアミン (4 . 3 0 m l 、 3 0 . 9 m m o l) および B o c - O N (7 . 6 0 g 、 3 0 . 9 m m o l) をゆっくりと加えた。この混合物を、N₂ 雰囲気下にて、室温で、7 2 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ : M e O H : N H ₄ O H 、 9 6 : 3 : 1 、 v / v / v) で精製した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で 2 回目の精製を行なって、褐色油状物 (8 . 0 3 g 、 8 0 %) として、生成物を得た。 ¹ H N M R (C D C l ₃) 1 . 4 3 (s , 9 H) , 1 . 6 0 (s , 4 H) , 1 . 7 8 (m , 2 H) , 1 . 9 9 (m , 2 H) , 2 . 7 8 (m , 5 H) , 3 . 1 5 (m , 2 H) , 3 . 7 7 (t , 1 H) , 4 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 0 7 (d d , 1 H , J = 7 . 4 5 , 4 . 8 2 H z) , 7 . 8 3 (d , 1 H , J = 7 . 8 9 H z) , 8 . 3 8 (d , 1 H , J = 4 . 3 8 H z) 。 40

【 0 8 8 9 】

({ 4 - [1 - アリル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン } の調製) 50

7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ } - ブチル) - カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製)

[4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル] - カルバミン酸第三級ブチルエステル (5.12 g、16.04 mmol) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、1 - アリル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルバルデヒド (3.0 g、16.04 mmol) および炭酸カリウム (2.22 g、16.04 mmol) を加えた。この混合物を 1 時間攪拌し、次いで、濾過し、濃縮し、そして塩化メチレン (80 ml) で希釈した。トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (6.80 g、32.08 mmol) を加え、その混合物を、N₂ 雰囲気下にて、室温で、16 時間攪拌した。この反応混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液 (100 ml) でクエンチした。塩化メチレン (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして真空下で濃縮して、褐色油状物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH、96 : 3 : 1、v / v / v) をで精製して、白色泡状物 (4.64 g、74%) として、生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.41 (s, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.99 (m, 3H), 2.36 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.80 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 5.40 (d, 1H, J = 18 Hz), 5.91 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H, J = 7.45, 4.82 Hz), 7.31 (m, 4H), 7.71 (m, 1H), 8.47 (d, 1H, J = 3.95 Hz)。

10

20

【 0890 】

(化合物 123 の調製)

{ 4 - [1 - アリル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ } - ブチル } - カルバミン酸第三級ブチルエステル (5.84 g、15.01 mmol) のメタノール (20 ml) 溶液に、HCl 飽和メタノール (40 ml) を加え、その混合物を、N₂ 雰囲気下にて、室温で、1.5 時間攪拌した。この溶液をジエチルエーテル (1.5 l) に滴下して、白色沈殿物を得た。この白色固形物を、窒素の定常流下にて吸引濾過により単離し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして真空下にて、40 °C で、一晚乾燥させた (4.92 g、73%)。¹H NMR (D₂O) 1.56 (s, 4H), 1.81 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 4.49 (m, 3H), 5.10 (m, 3H), 5.37 (d, 1H, J = 10.52 Hz), 6.08 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.88 (m, 3H), 8.37 (d, 1H, J = 8.33 Hz), 8.67 (d, 1H, J = 5.26 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 13.47, 19.30, 23.92, 24.36, 26.58, 38.41, 46.36, 46.52, 50.85, 59.76, 65.34, 112.09, 113.34, 118.0, 124.88, 125.87, 126.29, 129.19, 131.60, 138.27, 139.55, 147.09, 149.90, 150.56. ES - MS m / z 390 (M + H). 分析計算値 (C₂₄H₃₁N₅) 2.87 (HCl) 1.51 (H₂O) 0.47 (C₄H₁₀O) : C, 55.91 ; H, 7.54 ; N, 12.60 ; Cl, 18.27. 実測値 : C, 55.91 ; H, 7.55 ; N, 12.60 ; Cl, 18.27。

30

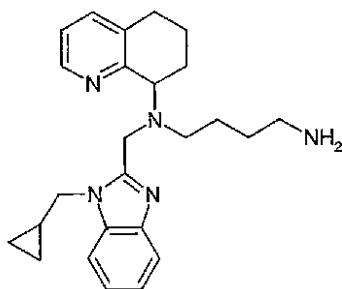
40

【 0891 】

(実施例 124)

【 0892 】

【化 1 7 4】



(化合物 1 2 4 : N^1 - (1 - シクロプロピルメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (臭化水素酸塩)) 10

((1 - シクロプロピルメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - メタノールの調製)

(ブロモメチル) シクロプロパン (0 . 3 9 m L 、 4 . 0 2 m m o l) および (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - メタノール (5 9 6 m g 、 4 . 0 2 m m o l) の D M F (1 0 m L) 溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 8 4 m L 、 4 . 8 2 m m o l) を加えた。この反応混合物を、6 0 ° で、3 日間攪拌した。次いで、室温まで冷却し、飽和 $N a H C O _ 3$ (1 5 m L) でクエンチし、そして相分離した。水相を $C H _ 2 C l _ 2$ (3 × 2 0 m L) で洗浄した。次いで、合わせた有機層をブライン (2 × 3 0 m L) で洗浄し、乾燥し ($M g S O _ 4$) 、濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、暗褐色油状物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (2 % $C H _ 3 O H / C H _ 2 C l _ 2$ を使用する) で精製すると、黄色固形物 (2 1 0 m g 、 2 6 %) として、生成物が得られた。 $^1 H$ NMR ($C D C l _ 3$) 0 . 4 0 - 0 . 4 5 (m 、 2 H) 、 0 . 5 2 - 0 . 6 1 (m 、 2 H) 、 1 . 2 2 - 1 . 3 3 (m 、 1 H) 、 4 . 1 3 (d 、 2 H 、 $J = 6 . 6$ H z) 、 4 . 8 8 (s 、 2 H) 、 7 . 2 2 - 7 . 2 4 (m 、 2 H) 、 7 . 3 6 - 7 . 3 8 (m 、 1 H) 、 7 . 6 6 - 7 . 6 9 (m 、 1 H) 。 20

【 0 8 9 3】

(1 - シクロプロピルメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルバルデヒドの調製) 30

上記アルコール (2 1 0 m g 、 1 . 0 5 m m o l) の $C H _ 2 C l _ 2$ (1 5 m L) 溶液に、酸化マンガン (I V) (9 1 0 m g 、 1 0 . 5 0 m m o l) を加えた。その反応混合物を一晩攪拌し、次いで、セライト層を通して濾過し、その濾液を乾燥するまで濃縮して、褐色油状物 (1 6 0 m g 、 7 6 %) を得、これを、さらに精製することなく、使用した。 $^1 H$ NMR ($C D C l _ 3$) 0 . 4 3 - 0 . 4 8 (m 、 2 H) 、 0 . 5 0 - 0 . 5 8 (m 、 2 H) 、 1 . 3 3 - 1 . 3 8 (m 、 1 H) 、 4 . 5 4 (d 、 2 H 、 $J = 9 . 0$ H z) 、 7 . 3 8 - 7 . 5 3 (m 、 3 H) 、 7 . 9 5 (d 、 1 H 、 $J = 9 . 0$ H z) 、 1 0 . 1 2 (s 、 1 H) 。

【 0 8 9 4】

(2 - { 4 - [(1 - シクロプロピルメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] ブチル } - イソインドール - 1 , 3 - ジオンの調製) 40

上記アルデヒド (1 6 0 m g 、 0 . 8 0 m m o l) および 2 - { 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ] ブチル } - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (3 0 7 m g 、 0 . 8 8 m m o l) の $C H _ 2 C l _ 2$ (1 0 m L) 溶液に、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (3 3 9 m g 、 1 . 6 0 m m o l) を加えた。その反応混合物を一晩攪拌した。次いで、減圧下で溶媒を除去して、黄色油状物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (2 % $C H _ 3 O H / C H _ 2 C l _ 2$ を使用する) で精製すると、黄色油状物 (3 3 2 m g 、 7 9 %) として、生成物が得られた。 $^1 H$ NMR ($C D C l _ 3$) 0 . 1 7 - 0 . 2 2 (m , 1 H) , 0 . 2 8 - 0 . 3 3 (m , 1 H) , 50

1.04 - 1.06 (m, 1H), 1.38 - 1.45 (m, 2H), 1.51 - 1.65 (m, 3H), 1.96 - 2.06 (m, 3H), 2.58 - 2.64 (m, 3H), 2.77 - 2.81 (m, 1H), 3.52 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.04 - 4.09 (m, 3H), 4.18 - 4.25 (m, 1H), 4.48 - 4.55 (m, 1H), 6.96 (dd, 1H, J = 7.5, 4.8 Hz), 7.14 - 7.20 (m, 2H), 7.25 - 7.34 (m, 2H), 7.63 - 7.69 (m, 3H), 7.70 - 7.80 (m, 2H), 8.44 (d, 1H, J = 3.3 Hz).

(N¹ - (1 - シクロプロピルメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミンの調製)

上記アミン (332 mg、0.62 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に、無水ヒドラジン (0.15 mL、3.11 mmol) を加えた。その反応混合物を一晩攪拌した。次いで、減圧下で溶媒を除去して、淡黄色油状物を得た。シリカゲル上の放射状クロマトグラフィー (2 mm プレート、NH₄OH / CH₃OH / CH₂Cl₂; 1:3:100 1:7:100 を使用、勾配溶出) で精製すると、黄色油状物 (168 mg、67%) として、所望生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 0.21 - 0.23 (m, 1H), 0.28 - 0.31 (m, 1H), 0.42 - 0.47 (m, 2H), 1.09 - 1.12 (m, 1H), 1.32 - 1.41 (m, 3H), 1.65 - 1.73 (m, 1H), 1.95 - 2.05 (m, 3H), 2.52 - 2.61 (m, 3H), 2.70 - 2.73 (m, 1H), 2.75 - 2.81 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.03 - 4.07 (m, 1H), 4.19 - 4.21 (m, 1H), 4.49 - 4.52 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H, J = 7.7, 4.5 Hz), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 2H), 7.65 - 7.71 (m, 1H), 8.47 (d, 1H, J = 3.9 Hz)。

【0895】

(N¹ - (1 - シクロプロピルメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

上記アミン (142 mg、0.35 mmol) の酢酸 (3 mL) 溶液に、臭化水素飽和酢酸 (2 mL) を加えた。その反応混合物を30分間攪拌した。次いで、ジエチルエーテルで3回倍散し、その固形物を真空乾燥した。次いで、この固形物を無水メタノール (1 mL) に再溶解し、そしてジエチルエーテルで3回倍散した。その淡黄色固形物 (198 mg、80%) を一晩真空乾燥した。¹H NMR (D₂O) 0.51 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 0.65 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 1.31 - 1.32 (m, 1H), 1.53 (br s, 4H), 1.77 - 1.91 (m, 1H), 2.02 - 2.23 (m, 2H), 2.42 - 2.46 (m, 1H), 2.55 - 2.60 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 3.02 (d, 2H, J = 4.5 Hz), 4.39 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 4.47 (s, 1H), 4.45 - 4.50 (m, 1H), 4.65 (d, 1H, J = 17.4 Hz), 7.62 - 7.65 (m, 2H), 7.83 - 7.89 (m, 3H), 8.35 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.64 (d, 1H, J = 5.7 Hz)。

¹³C NMR (D₂O) 4.11, 4.15, 14.55, 20.45, 25.06, 25.55, 27.73, 39.50, 48.03, 49.95, 52.08, 60.97, 113.35, 114.33, 125.98, 126.80, 127.22, 130.45, 132.94, 139.40, 140.67, 148.18, 151.08, 151.32. ES-MS m/z 404 [M+H]⁺. 分析計算値 C₂₅H₃₃N₅·3.1HBr·1.5H₂O·0.3C₄H₁₀O: C, 44.72; H, 6.03; N, 9.95; Br, 35.20. 実測値: C, 44.82;

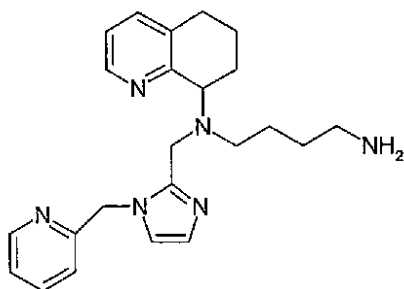
H, 6.07; N, 9.98; Br, 35.00。

【0896】

(実施例125)

【0897】

【化175】



10

(化合物125: N¹ - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩))

(1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドの調製)

2 - イミダゾールカルボキサルデヒド (545 mg、5.67 mmol) および 2 - (プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩 (1.58 g、6.24 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (3.0 mL、17.01 mmol) を加えた。その反応混合物を 80 °C まで一晩加熱した。次いで、冷却し、飽和 NaHCO₃ (20 mL) でクエンチした。それを CH₂Cl₂ (c x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、暗褐色油状物を得た。シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (1% - 2% の CH₃OH / CH₂Cl₂ を使用する) で精製すると、黄色固形物 (397 mg、37%) として、生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 5.71 (s, 2H)、7.18 - 7.24 (m, 2H)、7.32 (s, 1H)、7.36 (s, 1H)、7.65 (td, 1H, J = 10.4, 1.5 Hz)、8.56 (d, 1H, J = 4.5 Hz)、9.82 (s, 1H)。

20

30

【0898】

(2 - {4 - [(1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル} - イソインドール - 1, 3 - ジオンの調製)

上記アルデヒド (543 mg、2.90 mmol) および 2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン (1.11 g、3.19 mmol) の CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液に、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (1.23 g、5.80 mmol) を加えた。その反応混合物を一晩攪拌した。次いで、飽和 NaHCO₃ (3 x 25 mL) で抽出した。混合水洗液を CH₂Cl₂ (30 mL) で一度洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、黄色泡状物を得た。シリカゲル放射状カラムクロマトグラフィー (NH₄OH / CH₃OH / CH₂Cl₂ (1:1:100) を使用する) で精製すると、黄色油状物 (135 mg、9%) として、所望生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.18 - 1.28 (m, 2H), 1.49 - 1.67 (m, 3H), 1.75 - 1.95 (m, 2H), 2.01 - 2.06 (m, 1H), 2.51 - 2.777 (m, 4H), 3.51 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.87 (s, 2H), 4.00 (dd, 1H, J = 6.3, 2.7 Hz), 5.70 (ABq, 2H, J = 94.8, 16.5 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.86 (d, 2H, J = 7.5, 4.5 Hz), 7.12 (dd, 1H, J = 7.2, 5.1 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 7

40

50

. 8 Hz), 7.55 (td, 1H, J = 6.9, 1.8 Hz), 7.66 - 7.69 (m, 2H), 7.78 - 7.81 (m, 2H), 8.24 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 8.53 (d, 1H, J = 4.8 Hz)。

【0899】

(N¹ - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミンの調製)

上記アミン (1.35 mg、0.26 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に、無水ヒドラジン (60 μ L、1.30 mmol) を加えた。その反応混合物を一晩攪拌した。次いで、減圧下で溶媒を除去して、白色固形物を得た。シリカゲル放射状クロマトグラフ (1 mm プレート、NH₄OH / CH₃OH / CH₂Cl₂; 1 : 3 : 100 1 : 8 : 100 を使用) で精製すると、黄色油状物 (42 mg、41%) として、所望生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.30 - 1.33 (m, 4H), 1.57 - 1.66 (m, 1H), 1.82 - 1.97 (m, 2H), 2.02 - 2.06 (m, 2H), 2.51 - 2.60 (m, 5H), 2.64 - 2.73 (m, 2H), 3.87 (d, 2H, J = 3.0 Hz), 4.02 (dd, 1H, J = 9.0, 6.0 Hz), 5.69 (ABq, 2H, J = 108.0, 18.0 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.89 (s, 1H), 6.91 - 6.94 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 7.2, 5.1 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.56 (td, 1H, J = 7.7, 1.5 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 4.5 Hz)。

【0900】

(N¹ - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

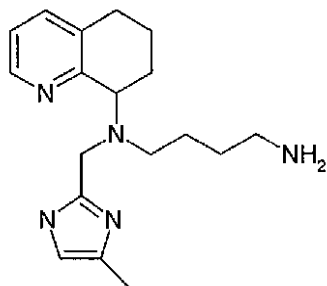
上記アミン (42 mg、0.11 mmol) の酢酸 (3 mL) 溶液に、臭化水素酸飽和酢酸 (2 mL) を加えた。その反応混合物を30分間攪拌した。次いで、ジエチルエーテルで3回倍散した。得られた沈殿物を真空乾燥した。この沈殿物をメタノール (1 mL) に溶解し、ジエチルエーテルで3回倍散した。単離したクリーム色固形物 (66 mg、83%) を真空乾燥した。¹H NMR (D₂O) 1.44 (br s, 4H), 1.69 - 1.72 (m, 1H), 1.87 (q, 1H, J = 12.0 Hz), 2.09 (br d, 2H, J = 8.7 Hz), 2.40 (br s, 1H), 2.60 (br d, 1H, J = 8.1 Hz), 2.84 (br s, 2H), 2.95 (br d, 2H, J = 4.8 Hz), 4.23 (q, 2H, J = 18.9 Hz), 4.32 (m, 1H), 5.71 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.55 (s, 2H), 7.64 - 7.71 (m, 2H), 7.83 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 8.16 - 8.21 (m, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.61 (m, 1H)。¹³C NMR (D₂O) 20.02, 20.42, 25.00, 25.30, 27.63, 46.66, 50.83, 51.63, 60.15, 119.89, 124.23, 124.84, 125.92, 126.11, 139.36, 140.58, 142.86, 146.09, 147.42, 148.11, 151.05。ES-MS m/z 391 [M+H]⁺。分析計算値 C₂₃H₃₀N₆ · 3.9HBr · 1.7H₂O: C, 37.35; H, 4.95; N, 11.28; Br, 42.59。実測値: C, 37.50; H, 5.10; N, 11.41; Br, 42.30。

【0901】

(実施例126)

【0902】

【化 1 7 6】



10

(化合物 126: N^1 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩))

(2 - { [[4 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ブチル] - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル} - 4 - メチル - イミダゾール - 1 - スルホン酸ジメチルアミドの調製)

4 - メチルイミダゾール (1.0 g、12.18 mmol) およびトリエチルアミン (1.3 mL、12.18 mmol) の CH_2Cl_2 (25 mL) 溶液に、0 で、塩化ジメチルスルファモイル (3.4 mL、24.36 mmol) を加えた。その反応混合物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。次いで、この混合物を、水 (25 mL) および飽和 $NaCl$ (2 × 25 mL) で抽出した。有機層を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、淡黄色固形物を得た。シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (5% CH_3OH / CH_2Cl_2 を使用する) で精製すると、淡黄色固形物として、生成物と開始物質との混合物を得られ、これを、さらに精製することなく、使用した。

20

【0903】

上記アミン (505 mg、2.67 mmol) の無水 THF (27 mL) 溶液に、78 で、 Ar_2 (g) 下に、n - ブチルリチウム (1.18 mL、2.94 mmol、ヘキサン中で 2.5 M) を加えた。45 分後、N, N - ジメチルホルムアミド (0.25 mL、3.20 mmol) を滴下し、その反応混合物を室温まで温めた。1.5 時間後、この反応物を飽和 NH_4Cl (6 mL) でクエンチした。減圧下で溶媒を除去した。次いで、 CH_2Cl_2 (25 mL) および水 (10 mL) に溶解し、そして層分離した。水層を CH_2Cl_2 (2 × 25 mL) で洗浄した。混合有機洗液をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、黄色油状物を得た。シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (2% CH_3OH / CH_2Cl_2 を使用する) で精製して、不純な黄色油状物を得、これを、さらに精製することなく、使用した。

30

【0904】

上記アルデヒド (190 mg、0.88 mmol) および 2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン (338 mg、0.97 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (373 mg、1.76 mmol) を加えた。その反応混合物を 3 日間攪拌した。次いで、それを飽和 $NaHCO_3$ (3 × 25 mL) で抽出した。有機層を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、黄色泡状物を得た。シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (2% CH_3OH / CH_2Cl_2 を使用する) で精製すると、淡黄色固形物 (307 mg、67%) として、生成物が得られた。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.19 - 1.27 (m, 2H), 1.43 - 1.51 (m, 2H), 1.64 - 1.78 (m, 2H), 1.91 - 1.96 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.10 - 2.14 (m, 1H), 2.53 - 2.75 (m, 4H), 2.92 (s, 6H), 3.53 (t, 2H, J = 7

40

50

. 2 Hz), 4.17 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 4.25 (q, 2H, J = 14.4 Hz), 6.81 (s, 1H), 6.94 (dd, 1H, J = 7.5, 4.8 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.65 - 7.70 (m, 2H), 7.75 - 7.81 (m, 2H), 8.31 (d, 1H, J = 3.6 Hz)。

【0905】

(N¹ - (4 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミンの調製)

2N HCl (6 mL) 中の上記アミン (300 mg、0.58 mmol) を、還流状態で、一晚攪拌した。その反応混合物を冷却し、そして15% NaOH水溶液で塩基性にした。次いで、CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) で抽出した。混合有機洗液を飽和NaCl (25 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、黄色油状物を得た。シリカゲル上の放射状クロマトグラフィー (1 mm プレート: NH₄OH / CH₃OH / CH₂Cl₂; 1:3:100 1:10:100; 勾配溶出を使用する) で精製すると、黄色油状物 (72.5 mg、40%) として、生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.24 - 1.38 (m, 4H), 1.63 - 1.68 (m, 1H), 1.82 - 1.86 (m, 1H), 1.96 - 2.00 (m, 1H), 2.10 - 2.15 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.42 - 2.81 (m, 6H), 3.77 (q, 2H, J = 15.9 Hz), 3.96 (dd, 1H, J = 9.2, 6.0 Hz), 6.63 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H, J = 7.5, 4.8 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.45 (d, 1H, J = 4.2 Hz)。

【0906】

(N¹ - (4 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

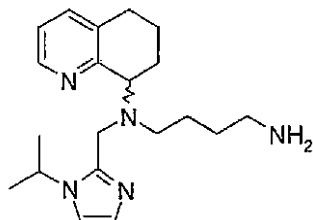
上記アミン (72.5 mg、0.23 mmol) の酢酸 (3 mL) 溶液に、臭化水素酸飽和酢酸 (2 mL) を加えた。その反応混合物を30分間攪拌した。次いで、それをジエチルエーテルで3回倍散し、沈殿物を真空乾燥した。その固形物をメタノール (1 mL) に再溶解し、そしてジエチルエーテルでさらに3回倍散した。得られた黄色固形物 (82 mg、58%) を真空乾燥した。¹H NMR (D₂O) 1.45 - 1.61 (m, 4H), 1.78 - 2.01 (m, 2H), 2.15 - 2.19 (m, 1H), 2.25 - 2.31 (m, 4H), 2.48 - 2.53 (m, 1H), 2.71 - 2.78 (m, 1H), 2.89 - 2.91 (m, 2H), 2.98 - 3.00 (m, 2H), 4.16 (q, 2H, J = 18.0 Hz), 4.39 (dd, 1H, J = 10.7, 5.4 Hz), 7.11 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H, J = 10.7, 6.3 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 5.7 Hz)。¹³C NMR (D₂O) 9.43, 20.24, 20.45, 25.07, 25.32, 27.61, 39.59, 47.07, 51.25, 60.06, 66.48, 115.91, 125.84, 125.84, 130.37, 139.25, 140.47, 144.17, 147.98, 151.58。ES-MS m/z 314 [M+H]⁺。分析計算値 C₁₈H₂₇N₅ · 3.0HBr · 1.8H₂O · 0.2C₄H₁₀O: C, 37.42; H, 5.95; N, 11.61; Br, 39.72。実測値: C, 37.17; H, 5.65; N, 11.37; Br, 40.10。

【0907】

(実施例127)

【0908】

【化 177】



(化合物 127: N^1 - (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩)) 10

(1 - イソプロピル - 1H - イミダゾールの調製 (Gridnev, A. A. ら、Synth. Commun. (1994) 24: 1547 ~ 1555 で記載されているように、調製した))

イソプロピルアミン (4.25 mL、50 mmol) の H_2O (5 mL) 溶液を、濃 H_3PO_4 で、約 pH 2 まで酸性にした。グリオキサール (H_2O 中で 40%、7.5 mL、52 mmol) およびホルムアルデヒド (H_2O 中で 37%、4.0 mL、49 mmol) を加え、そして反応フラスコに還流凝縮器および滴下漏斗を装着した。この溶液を 90 ~ 95 °C まで温め、そして 20 分にわたって、 NH_4Cl の飽和水溶液 (10 mL) を滴下した。その反応物を、100 °C で、30 分間攪拌し、次いで、一旦冷却し、固形 $NaOH$ を加えることによって塩基性 (pH 約 10) にした。この溶液を $EtOAc$ (25 mL \times 3) で抽出し、合わせた有機溶液を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、減圧下で濃縮した。真空蒸留 (沸点 57 ~ 70 °C / 0.25 mmHg) で精製すると、無色液体 (899 mg、8.16 mmol、17%) として、イミダゾールが得られた。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.47 (d、6H、 $J = 6.9$ Hz)、4.33 (六重項、1H、 $J = 6.8$ Hz)、6.95 (s、1H)、7.04 (s、1H)、7.52 (s、1H)。 20

【0909】

(1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボキサリドの調製)

イミダゾール (890 mg、8.08 mmol) の THF (10 mL) 溶液を、窒素雰囲気下にて、-78 °C まで冷却し、そして $n-BuLi$ (ヘキサン中で 2.5 M、4.5 mL、11.3 mmol) を加えた。その山吹色溶液を、0 °C で、25 分間攪拌し、次いで、DMF (1.5 mL、19 mmol) を加えた。この反応物を、室温で、1 時間攪拌し、次いで、飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) を加えてクエンチした。層分離し、その水溶液を $EtOAc$ (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ $EtOAc$ 、1:1) で精製すると、淡黄色固形物 (731 mg、5.29 mmol、65%) として、アルデヒドが得られた。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.46 (d、6H、 $J = 6.6$ Hz)、5.46 (七重項、1H、 $J = 6.8$ Hz)、7.29 (s、1H)、7.31 (s、1H)、9.81 (s、1H)。 30

【0910】

(2 - {4 - [(1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ]} - ブチル} - イソインドール - 1, 3 - ジオンの調製) 40

アルデヒド (222 mg、1.61 mmol)、2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン (354 mg、1.01 mmol) および $NaBH(OAc)_3$ (319 mg、1.51 mmol) の CH_2Cl_2 (7 mL) 溶液を、室温で、窒素雰囲気下にて、15 時間攪拌した。その反応物を CH_2Cl_2 (10 mL) で希釈し、そして、1 M $NaOH$ (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。この有機溶液を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 50

12 / MeOH、19 : 1) で精製すると、白色発泡物 (210 mg、0.45 mmol、44%) として、この第三級アミンが得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.27 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.41 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.49 - 1.72 (m, 3H), 1.78 - 2.10 (m, 5H), 2.46 - 2.84 (m, 4H), 3.58 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.85 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 3.92 - 4.02 (m, 2H), 5.07 (七重項, 1H, J = 6.6 Hz), 6.83 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H, J = 7.5, 4.8 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.69 - 7.73 (m, 2H), 7.79 - 7.83 (m, 2H), 8.41 (d, 1H, J = 3.6 Hz)。

10

【0911】

(N¹ - (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミンの調製)

フタルイミド (206 mg、0.44 mmol) およびヒドラジン - 水和物 (0.20 mL、4.1 mmol) の EtOH (4.5 mL) 溶液を、還流状態で、1.5 時間加熱した。減圧下で溶媒を除去し、そして、残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) に吸収させ、そして CH₂Cl₂ (10 mL × 3) で抽出した。この有機溶液を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH、9 : 1 : 0.1) で精製すると、淡黄色油状物 (128 mg、0.37 mmol、85%) として、この第三級アミンが得られた。

20

¹H NMR (CDCl₃) 1.26 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.31 - 1.37 (m, 4H), 1.41 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.54 - 1.77 (m, 3H), 1.86 - 2.10 (m, 3H), 2.51 - 2.60 (m, 4H), 2.62 - 2.86 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.04 (dd, 1H, J = 8.1, 5.7 Hz), 5.07 (七重項, 1H, J = 6.6 Hz), 6.91 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H, J = 7.7, 4.7 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.46 (d, 1H, J = 3.3 Hz)。

【0912】

30

(化合物 127 の調製)

遊離塩基 (121 mg、0.35 mmol) の氷 HOAc (1.0 mL) 溶液に、HOAc 中の飽和 HBr (0.5 mL) を加えた。その反応物を、室温で、20 分間攪拌し、次いで、Et₂O (5 mL) で希釈した。塩が油状物を形成し、ピペットで溶媒を除去した。残渣を無水 MeOH (0.5 mL) に溶解し、約 5 分間攪拌し、次いで、Et₂O (5 mL) で希釈した。再びピペットで溶媒を除去し、不溶性物質を Et₂O (2 mL × 2) で洗浄し、そして減圧下で乾燥して、微細な白色粉末 (136 mg、0.25 mmol、71%) として、臭化水素酸塩を得た。¹H NMR (D₂O) 1.45 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 1.46 - 1.62 (m, 4H), 1.67 - 1.84 (m, 1H), 1.92 - 2.16 (m, 2H), 2.20 - 2.32 (m, 1H), 2.49 - 2.62 (m, 1H), 2.75 - 2.94 (m, 5H), 4.08 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.23 - 4.33 (m, 2H), 4.65 (七重項, 1H, J = 6.6 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.54 (dd, 1H, J = 7.7, 5.6 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.48 (d, 1H, J = 4.8 Hz)。

40

¹³C NMR (D₂O) 23.0, 24.0, 24.7, 27.4, 30.6, 42.0, 49.0, 52.8, 53.9, 63.4, 121.7, 122.6, 127.1, 140.8, 145.4, 145.9, 147.0, 155.7。ES-MS m/z 342 (M + H)。分析計算値 C₂₀H₃₁N₅ · 2.0 HBr · 1.2 CH₄O : C, 47.00 ; H,

50

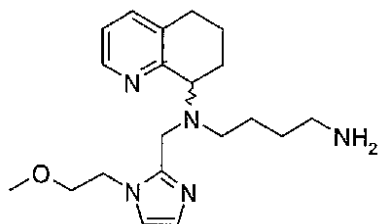
7.03; N, 12.93; Br 29.50. 実測値: C, 47.20; H, 6.92; N, 12.91; Br 29.13。

【0913】

(実施例128)

【0914】

【化178】



10

(化合物128: N¹-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-N¹-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブタン-1,4-ジアミン(臭化水素酸塩)の調製)

(イミダゾール-1-イル-酢酸エチルエステルの調製)

NaH(鋳油中60%、658mg、16.5mmol)の0 THF(20mL)懸濁液に、窒素雰囲気下にて、イミダゾール(1.03g、15.1mmol)のTHF(20mL)溶液をゆっくり加えた。得られた懸濁液を、0 で、15分間攪拌し、次いで、臭化酢酸エチル(2.2mL、20mmol)を加えた。その反応物を、室温で、4.5時間攪拌し、次いで、H₂O(25mL)で希釈した。減圧下でTHFを蒸発させ、残留している水溶液をCH₂Cl₂(25mL×3)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、19:1)で精製すると、黄色液体(1.52g、9.87mmol、65%)として、エステルが得られた。¹H NMR(CDCl₃) 1.28(t、3H、J=7.1Hz)、4.24(q、2H、J=7.1Hz)、4.68(s、2H)、6.95(s、1H)、7.09(s、1H)、7.50(s、1H)。

20

【0915】

(1-(2-メトキシ-エチル)-1H-イミダゾールの調製)

エステル(1.51g、9.81mmol)のTHF(25mL)溶液を、窒素雰囲気下にて、0 まで冷却し、LiAlH₄(THF中で1.0M、5.0mL、5.0mmol)をゆっくり加えた。その反応物を、室温で、20分間攪拌し、次いで、H₂O(0.2mL)、15%NaOH水溶液(0.2mL)およびH₂O(0.6mL)を加えることにより、クエンチした。この混合物をセライトを通して吸引濾過し、EtOAcで洗浄した。その濾液を乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、黄色油状物(896mg、81%)として、粗アルコールを得た。

30

【0916】

NaH(鋳油中60%、410mg、10.3mmol)の0 THF(10mL)懸濁液に、窒素雰囲気下にて、上記アルコール(890mg、7.94mmol)のTHF(10mL)溶液をゆっくり加えた。その混合物を、0 で、10分間攪拌し、次いで、硫酸ジメチル(0.95mL、10.0mmol)を加えた。この反応物を、室温で、さらに30分間攪拌し、次いで、減圧下でTHFを除去した。残渣をH₂O(25mL)に吸収させ、そしてCH₂Cl₂(25mL×3)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH、19:1)で精製すると、無色油状物(347mg、2.75mmol、35%)として、メチルエステルが得られた。¹H NMR(CDCl₃) 3.34(s、3H)、3.63(t、2H、J=5.1Hz)、4.09(t、2H、J=5.1Hz)、6.97(s、1H)、7.05(s、1H)、7.5

40

50

2 (s , 1 H) 。

【 0 9 1 7 】

(1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキシアリデヒド
の調製)

イミダゾール (3 4 2 m g 、 2 . 7 1 m m o l) の T H F (3 . 5 m L) 溶液を、室素
下にて、 - 7 8 に冷却し、そして n - B u L i (ヘキサン中で 2 . 5 M 、 1 . 4 m L 、
3 . 5 m m o l) を加えた。得られた淡黄色溶液を、 0 で、 1 0 分間攪拌し、次いで D
M F (0 . 5 m L 、 6 . 5 m m o l) を加えた。この反応物を、室温で、 4 5 分間攪拌し
、次いで N H ₄ C l 飽和水溶液 (5 m L) を加えることにより、クエンチした。層分離し
、そして水性溶液を C H ₂ C l ₂ (1 0 m L × 2) で抽出した。有機溶液を乾燥し (N a
2 S O ₄) 、濾過し、そして減圧下で濃縮した。濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリ
カフラッシュカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ / M e O H , 3 2 : 1) で精製す
ると、黄色液体 (D M F と 1 : 1 、 2 5 4 m g 、 1 . 1 2 m m o l 、 4 1 %) として、こ
のアルデヒドが得られた。 ¹ H N M R (C D C l ₃) 3 . 3 0 (s , 3 H) 、 3 . 6
6 (t , 2 H , J = 5 . 1 H z) 、 4 . 5 8 (t , 2 H , J = 5 . 0 H z) 、 7 . 2 6 (s , 1 H) 、 7 . 2 7 (s , 1 H) 、 9 . 8 0 (s , 1 H) 。

10

【 0 9 1 8 】

(2 - { 4 - [[1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメ
チル] - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル }
- イソインドール - 1 , 3 - ジオンの調製)

20

アルデヒド (1 7 0 m g 、 1 . 1 0 m m o l) 、 2 - [4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラ
ヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (4
2 2 m g 、 1 . 2 1 m m o l) および N a B H (O A c) ₃ (3 2 4 m g 、 1 . 5 3 m m
o l) の C H ₂ C l ₂ (8 m L) 溶液を、室温で、室素下にて、 1 6 時間攪拌した。その
反応物を C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) で希釈し、そして 1 M N a O H (1 0 m L) および
ブライン (1 0 m L) で洗浄した。この有機溶液を乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、そ
して減圧下で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ / M
e O H / N H ₄ O H 、 4 9 : 1 : 0 . 2 5) で精製すると、白色泡状物 (2 4 4 m g 、 0
. 5 0 m m o l , 4 5 %) として、この第三級アミンが得られた。 ¹ H N M R (C D
C l ₃) 1 . 2 0 - 1 . 3 5 (m , 2 H) , 1 . 4 7 - 1 . 7 0 (m , 3 H) ,
1 . 8 0 - 2 . 1 6 (m , 3 H) , 2 . 5 5 (t , 2 H , J = 7 . 2 H z) ,
2 . 6 0 - 2 . 8 5 (m , 2 H) , 3 . 2 7 (s , 3 H) , 3 . 4 8 - 3 . 6 7 (m , 4 H) , 3 . 8 7 (s , 2 H) , 3 . 9 8 (d d , 1 H , J = 9 . 3 , 6 .
0 H z) , 4 . 2 4 - 4 . 3 5 (m , 1 H) , 4 . 5 4 - 4 . 6 6 (m , 1 H) ,
6 . 8 0 (d , 1 H , J = 1 . 2 H z) , 6 . 8 9 (d , 1 H , J = 1 .
2 H z) , 7 . 0 0 (d d , 1 H , J = 7 . 7 , 4 . 7 H z) , 7 . 3 1 (d , 1 H , J = 7 . 5 H z) , 7 . 6 7 - 7 . 7 3 (m , 2 H) , 7 . 7 9 - 7
. 8 4 (m , 2 H) , 8 . 4 0 (d , 1 H , J = 3 . 9 H z) 。

30

【 0 9 1 9 】

(N ¹ - [1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル]
- N ¹ - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジ
アミンの調製)

40

フタルイミド (2 3 8 m g 、 0 . 4 9 m m o l) およびヒドラジン - 水和物 (0 . 2 5
m L) の E t O H (5 m L) 溶液を、還流状態で、 1 . 5 時間攪拌した。減圧下で溶媒を
除去し、残渣を N a H C O ₃ 飽和水溶液 (1 0 m L) に溶解し、そして C H ₂ C l ₂ (1
5 m L × 3) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、そして
減圧下で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ / M e O
H / N H ₄ O H 、 9 : 1 : 0 . 1) で精製すると、無色のオイル (1 3 0 m g 、 0 . 3 6
m m o l 、 7 4 %) として、この第 1 級アミンが得られた。 ¹ H N M R (C D C l ₃
) 1 . 2 3 - 1 . 4 2 (m , 4 H) , 1 . 6 0 - 1 . 7 5 (m , 1 H) , 1 . 8

50

4 - 2 . 1 4 (m , 3 H) , 2 . 4 8 - 2 . 6 0 (m , 4 H) , 2 . 6 3 - 2 . 8 6 (m , 2 H) , 3 . 2 8 (s , 3 H) , 3 . 4 9 - 3 . 5 6 (m , 1 H) , 3 . 5 8 - 3 . 6 6 (m , 1 H) , 3 . 8 3 (s , 2 H) , 4 . 0 3 (d d , 1 H , J = 8 . 4 , 6 . 0 H z) , 4 . 2 2 - 4 . 3 1 (m , 1 H) , 4 . 5 6 - 4 . 6 4 (m , 1 H) , 6 . 8 8 (d , 1 H , J = 1 . 5 H z) , 6 . 9 3 (d , 1 H , J = 1 . 5 H z) , 7 . 0 4 (d d , 1 H , J = 7 . 5 , 4 . 5 H z) , 7 . 3 4 (d d , 1 H , J = 7 . 5 , 1 . 5 H z) , 8 . 4 5 (d d , 1 H , J = 4 . 5 , 1 . 5 H z) 。

【 0 9 2 0 】

(化合物 1 2 8 の調製)

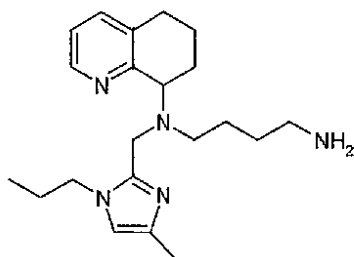
遊離塩基 (4 8 m g 、 0 . 1 3 m m o l) の氷 A c O H (1 . 0 m L) 溶液に、 A c O H (0 . 5 m L) 中の飽和 H B r を加えた。その反応物を、室温で、20 分間攪拌し、次いで、E t ₂ O (5 m L) で希釈した。その塩は、黄色オイルを形成し、そしてピペットにより溶媒を除去した。残渣を無水 M e O H (0 . 5 m L) に溶解し、約 5 分間攪拌し、次いで、E t ₂ O (5 m L) で希釈した。ピペットにより溶媒を再度除去し、不溶性物質を E t ₂ O (2 m L × 2) で洗浄し、そして減圧下で乾燥して、細かい灰白色の粉末 (7 6 m g 、 0 . 1 2 m m o l 、 8 7 %) として、臭化水素酸塩を得た。¹ H N M R (D ₂ O) 1 . 4 1 - 1 . 6 0 (m , 4 H) , 1 . 7 4 - 1 . 8 8 (m , 1 H) , 1 . 9 2 - 2 . 0 8 (m , 1 H) , 2 . 1 2 - 2 . 2 4 (m , 1 H) , 2 . 3 1 - 2 . 4 2 (m , 1 H) , 2 . 4 3 - 2 . 5 5 (m , 1 H) , 2 . 6 8 - 2 . 8 1 (m , 1 H) , 2 . 8 4 - 2 . 9 4 (m , 2 H) , 2 . 9 6 - 3 . 0 6 (m , 2 H) , 3 . 3 3 (s , 3 H) , 3 . 8 3 (t , 2 H , J = 4 . 8 H z) , 4 . 1 6 (d , 1 H , J = 1 6 . 5 H z) , 4 . 3 5 (d , 1 H , J = 1 6 . 5 H z) , 4 . 4 0 - 4 . 4 4 (m , 3 H) , 7 . 4 9 (d , 1 H , J = 1 . 8 H z) , 7 . 5 1 (d , 1 H , J = 1 . 8 H z) , 7 . 8 6 (d d , 1 H , J = 7 . 8 , 6 . 0 H z) , 8 . 3 4 (d , 1 H , J = 7 . 8 H z) , 8 . 6 0 (d , 1 H , J = 5 . 7 H z) 。¹³ C N M R (D ₂ O) 2 0 . 2 , 2 0 . 5 , 2 5 . 1 , 2 5 . 4 , 2 7 . 7 , 3 9 . 6 , 4 6 . 8 , 4 7 . 9 , 5 1 . 7 , 5 9 . 0 , 6 0 . 3 , 7 0 . 5 , 1 1 9 . 3 , 1 2 3 . 3 , 1 2 5 . 9 , 1 3 9 . 4 , 1 4 0 . 6 , 1 4 5 . 6 , 1 4 8 . 1 , 1 5 1 . 3 。 E S - M S m / z 3 5 8 (M + H) 。分析計算値 C ₂₀ H ₃₁ N ₅ O · 3 . 1 H B r · 1 . 4 H ₂ O × 0 . 2 C ₄ H ₁₀ O : C , 3 8 . 3 4 ; H , 6 . 0 2 ; N , 1 0 . 7 5 ; B r 3 8 . 0 2 。実測値 : C , 3 8 . 5 9 ; H , 5 . 9 3 ; N , 1 0 . 7 7 ; B r 3 7 . 6 3 。

【 0 9 2 1 】

(実施例 1 2 9)

【 0 9 2 2 】

【 化 1 7 9 】



(化合物 1 2 9 : N ¹ - (4 - メチル - 1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N ¹ - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (臭化水素酸塩))

(1 - アリル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾールの調製)

D M F (5 0 m L) 中の 4 - メチルイミダゾール (2 . 0 g 、 2 4 . 3 6 m m o l) 、

10

20

30

40

50

臭化アリル (2.2 mL、24.36 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (5.0 mL、29.24 mmol) を、80 で、一晚攪拌した。次いで、その反応混合物を冷却し、飽和 NaHCO₃ (30 mL) でクエンチし、そして CH₂Cl₂ (4 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、そして減圧下で乾燥して、褐色オイルを得た。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (2% CH₃OH / CH₂Cl₂ を使用する) で精製すると、黄色オイル (1.13 g、40%) として、生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) (レジオ異性体の混合物として) 2.17 および 2.22 (s, 総 3H)、4.44 - 4.48 (m, 総 2H)、5.19 - 5.24 (m, 総 2H)、5.89 - 6.00 (m, 総 1H)、6.61 および 6.79 (s, 総 1H)、7.35 および 7.39 (s, 総 1H)。

10

【0923】

(1 - アリル - 4 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドの調製)

上記イミダゾール (1.23 g、10.07 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、-78 で、Ar (g) 下に、n - ブチルリチウム (ヘキサン中で 2.5 M) を加えた。45 分後、DMF を滴下し、その反応混合物を、室温で、1 時間攪拌した。次いで、これを飽和 NH₄Cl (20 mL) でクエンチし、そして減圧下で溶媒を除去した。残渣を CH₂Cl₂ (20 mL) および水 (10 mL) に溶解し、そして相分離した。その水層を CH₂Cl₂ (25 mL) で 2 回洗浄した。その有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、黄色オイルを得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (2% CH₃OH / CH₂Cl₂ を使用する) で精製すると、黄色オイル (575 mg、38%) として、生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) (レジオ異性体の混合物として) 2.26 および 2.30 (s, 総 3H)、4.96 - 5.25 (m, 総 4H)、5.91 - 5.97 (m, 総 1H)、6.74 および 6.92 (m, 総 1H)、9.70 および 9.73 (s, 総 1H)。

20

【0924】

(2 - { 4 - [(1 - アリル - 4 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル } - イソインドール - 1, 3 - ジオンの調製)

上記アルデヒド (268 mg、1.773 mmol) および 2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン (743 mg、2.13 mmol) の CH₂Cl₂ (17 mL) 溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (752 mg、3.55 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。次いで、これを、飽和 NaHCO₃ (3 × 20 mL) で抽出した。その有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、黄色泡状物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% CH₃OH / 酢酸エチルを使用する) で精製すると、淡黄色泡状物 (263 mg、31%) として、生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) (位置異性体混合物として) 2.26 および 2.30 (s, 全量 3H), 4.96 - 5.25 (m, 全量 4H), 5.91 - 5.97 (m, 全量 1H), 6.74 および 6.92 (m, 全量 1H), 9.70 および 9.73 (s, 全量 1H)。

30

40

【0925】

(N¹ - (4 - メチル - プロピル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミンの調製)

上記アミン (263 mg、0.54 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (0.13 mL、2.72 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、3 日間攪拌した。次いで、減圧下で溶媒を除去した。シリカゲル放射状クロマトグラフィー (2 mm プレート; NH₄OH / CH₃OH / CH₂Cl₂; 1:4:100 1:6:100 を使用する) で精製すると、黄色オイルが得られ、¹H NMR により、アリル生成物および n - プロピル生成物の混合物であることが明らかとなった。

50

【0926】

メタノール（15 mL）中の上記アミン（150 mg、0.31 mmol）を、パラジウム／炭素（15 mg）の存在下にて、40 psiで、一晩水素化した。次いで、その反応混合物を、セライトの層を通して濾過し、その濾液を乾燥するまで濃縮して、黄色オイルを得た。放射状クロマトグラフィー（1 mmプレート；NH₄OH／CH₃OH／CH₂Cl₂；1：4：100 1：7：100を使用する）で精製すると、黄色オイル（67 mg、61%）として、生成物が得られた。¹H NMR（CDCl₃） 0.83（t, 3H, J = 7.5 Hz），1.59 - 1.69（m, 3H），1.97 - 2.02（m, 4H），2.13（s, 3H），2.53 - 2.70（m, 8H），3.72（d, 2H），3.87 - 3.92（m, 1H），4.03 - 4.07（m, 2H），6.50（s, 1H），7.04（d, 1H, J = 3.0 Hz），7.34（d, 1H, J = 9.0 Hz），8.50（d, 1H, J = 6.0 Hz）。

【0927】

（N¹ - （4 - メチル - 1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル） - N¹ - （5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル） - ブタン - 1, 4 - ジアミン（臭化水素酸塩）の調製）

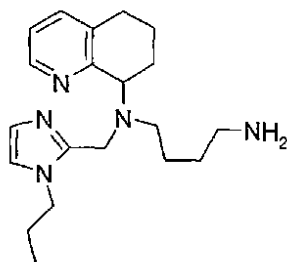
上記アミン（67 mg、0.19 mmol）の酢酸（2 mL）溶液に、臭化水素酸飽和酢酸（2 mL）を加えた。その反応混合物を30分間攪拌した。次いで、これをジエチルエーテルで3回倍散し、その沈澱物を真空乾燥した。その固形物を無水メタノール（0.5 mL）に再度溶解し、そしてジエチルエーテルで3回倍散して、黄色固形物（40 mg、32%）を得た。¹H NMR（D₂O） 0.89（t, 3H, J = 7.5 Hz），1.51（br s, 4H），1.80（q, 3H, J = 7.5 Hz），1.97 - 2.01（m, 1H），2.16 - 2.20（m, 1H），2.31 - 2.35（m, 4H），2.49（br m, 1H），2.71 - 2.76（m, 1H），2.88 - 2.90（m, 2H），2.99 - 3.01（m, 2H），4.06（t, 3H, J = 6.9 Hz），4.27（d, 1H, J = 16.8 Hz），4.38 - 4.43（m, 1H），7.14（s, 1H），7.87（t, 1H, J = 6.3 Hz），8.35（d, 1H, J = 7.8 Hz），8.59（d, 1H, J = 5.4 Hz）。¹³C NMR（D₂O） 9.40, 10.39, 20.24, 20.42, 23.27, 25.08, 25.42, 27.66, 39.55, 46.43, 49.39, 51.59, 60.27, 119.71, 125.90, 129.96, 139.27, 140.56, 143.47, 148.08, 151.38。ES-MS m/z 356 [M + H]⁺。分析計算値 C₂₁H₃₃N₅・3.0HBr・2.0H₂O・0.3C₄H₁₀O：C, 40.61；H, 6.60；N, 10.67；Br, 36.51。実測値：C, 4.35；H, 6.35；N, 10.43；Br, 36.39。

【0928】

（実施例130）

【0929】

【化180】



（化合物130：N¹ - （1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル） -

10

20

30

40

50

N¹ - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

2 - イミダゾールカルボキシアルデヒド (0 . 8 1 g 、 8 . 4 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (2 . 2 m L 、 1 2 . 6 m m o l) の無水 D M F (2 8 m L) 溶液に、臭化アリル (0 . 8 8 m L 、 1 0 . 1 m m o l) を加え、この溶液を、6 0 ° で、1 6 時間攪拌した。次いで、その混合物を減圧下で濃縮し、そして残渣をジクロロメタン (2 0 m L) と重炭酸ナトリウム (1 5 m L) との間で分配した。有機相を分離し、そして水相をジクロロメタン (2 × 1 5 m L) で抽出した。次いで、合わせた有機相を乾燥し (Na₂SO₄) 、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗製残渣を得て、この残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 9 9 の MeOH / CH₂Cl₂) で精製した。これにより、2 - (N - アリルイミダゾール) - カルボキシアルデヒド (0 . 6 2 g 、 5 4 %) が得られた。¹ H NMR (CDCl₃) 5 . 0 2 (d , 2 H , J = 6 . 0 H z) 、 5 . 1 0 (d , 1 H , J = 1 8 . 0 H z) 、 5 . 2 5 (d , 1 H , J = 9 . 0 H z) 、 5 . 9 6 (m , 1 H) 、 7 . 1 6 (s , 1 H) 、 7 . 3 0 (s , 1 H) 、 9 . 8 1 (s , 1 H) 。

10

【 0 9 3 0 】

一般的手順 B を使用して、2 - [4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (0 . 8 0 g 、 2 . 3 m m o l) 、 2 - (N - アリルイミダゾール) - カルボキシアルデヒド (0 . 6 2 g 、 4 . 5 m m o l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 . 1 6 g 、 5 . 5 m m o l) を、室温で、ジクロロメタン (2 2 m L) 中に、1 6 時間攪拌し、ワークアップおよびカラムクロマトグラフィー (1 : 4 の酢酸エチル : ヘキサン) 後、黄色オイル (0 . 4 5 g 、 4 0 %) として、2 - { 4 - [(1 - アリル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル } - イソインドール - 1 , 3 - ジオンを得た。¹ H NMR (CDCl₃) 1 . 2 6 (m , 2 H) , 1 . 5 0 - 1 . 7 0 (m , 3 H) , 1 . 7 5 - 2 . 0 0 (m , 1 H) , 2 . 0 3 (m , 2 H) , 2 . 5 4 (m , 2 H) , 2 . 5 7 - 2 . 8 0 (m , 2 H) , 3 . 5 5 (t , 2 H , J = 6 . 0 H z) , 3 . 8 3 (s , 2 H) , 3 . 9 7 (m , 1 H) , 4 . 8 4 (d , 1 H , J = 1 5 . 0 H z) , 4 . 9 2 (d , 1 H , J = 1 5 . 0 H z) , 5 . 0 7 (b r d , 2 H , J = 7 . 5 H z) , 5 . 9 3 (m , 1 H) , 6 . 7 7 (s , 1 H) , 6 . 8 2 (s , 1 H) , 7 . 0 1 (m , 1 H) , 7 . 3 0 (d , 1 H , J = 7 . 0 H z) , 7 . 7 0 (m , 2 H) , 7 . 8 2 (m , 2 H) , 8 . 4 0 (d , 1 H , J = 3 . 0 H z) 。

20

30

【 0 9 3 1 】

上記化合物 (0 . 4 5 g 、 0 . 9 6 m m o l) の無水エタノール (1 0 m L) 溶液を、ヒドラジーン水和物 (0 . 5 0 m L 、 9 . 6 m m o l) で処理し、そして1 6 時間攪拌した。次いで、白色混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 0 : 1 : 8 4 のメタノール : 水酸化アンモニウム : ジクロロメタン) で精製して、N - プロピル生成物とN - アリルイミダゾール生成物との混合物 (0 . 1 9 g 、 5 8 %) を得た。

40

【 0 9 3 2 】

上記物質 (0 . 1 9 g) を無水メタノール (5 . 6 m L) に溶解し、そして反応容器を窒素パージした。1 0 % 炭素担持パラジウム (4 0 m g) を加え、その混合物を、水素 (3 0 p s i) 雰囲気下にて、1 6 時間攪拌した。次いで、この反応混合物をセライトを通して濾過し、そして減圧下で溶媒を除去した。次いで、この粗製物質を酢酸エチル (2 0 m L) で希釈し、ブライン (4 × 1 5 m L) で洗浄して、DMF を除去した。次いで、有機相を乾燥し (Na₂SO₄) 、濾過し、そして減圧下で濃縮して、残渣を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 : 1 : 9 4 のメタノール : 水酸化アンモニウム : ジクロロメタン) で精製した。これにより、N - (1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - ブタ

50

ン - 1, 4 - ジアミン (67 mg、35%) が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 0.84 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.40 (br, 4H), 1.67 (m, 3H), 1.80 - 2.05 (m, 3H), 2.50 - 2.85 (m, 6H), 3.31 (br, 2H, NH), 3.78 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.51 (d, 1H, J = 6.0 Hz)。

【0933】

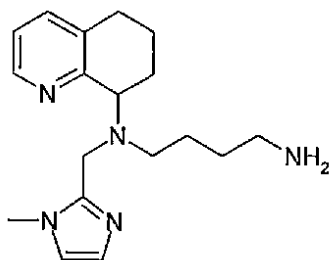
一般的手順Dを使用：上記物質 (67 mg、0.19 mmol) を臭化水素酸塩に変換して、白色固形物として、化合物130 (108 mg) を得た。¹H NMR (D₂O) 0.90 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.50 (br, 4H), 1.81 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.17 (br m, 1H), 2.36 (br m, 1H), 2.48 (br m, 1H), 2.75 (br m, 1H), 2.89 (br, 2H), 3.00 (br, 2H), 4.10 - 4.18 (m, 3H), 4.34 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.40 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.86 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 5.7 Hz)。¹³C NMR (D₂O) 10.43, 20.30, 20.42, 23.28, 25.08, 25.42, 27.68, 39.56, 46.60, 49.72, 51.63, 60.36, 119.11, 123.29, 125.93, 139.35, 140.59, 144.68, 148.12, 151.28。ES-MS m/z 342 (M+H)。分析計算値 C₂₀H₃₁N₅・3.5HBr・1.9H₂O・0.3C₄H₁₀O：C, 37.38；H, 6.11；N, 10.28；Br, 41.06。実測値：C, 37.43；H, 5.86；N, 10.28；Br, 40.90。

【0934】

(実施例131)

【0935】

【化181】



30

(化合物131：N¹ - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) ブタン - 1, 4 - ジアミン (臭化水素酸塩))

(2 - {4 - [(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル} - イソインドール - 1, 3 - ジオンの調製)

2 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノール) - ブチル] - イソインドール - 1, 3 - ジオン (190 mg、0.544 mmol) および 1 - メチル - 2 - イミダゾールカルボキシアルデヒド (54 mg、0.49 mmol) の CH₂Cl₂ (2.5 mL) 溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (209 mg、0.99 mmol) を加えた。次いで、これを CH₂Cl₂ (15 mL) で希釈し、そして飽和 NaHCO₃ (2 × 15 mL) で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、黄色オイルを得た。シリカゲル放射状クロマトグラフ (2 mm プレート、NH₄OH / CH₃OH / CH₂Cl₂ ; 1 : 1 : 100 1 : 50

3 : 100、勾配溶出を使用)で精製すると、黄色オイル(160 mg、73%)として、所望生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.24 - 1.31 (m, 2H), 1.51 - 1.66 (m, 2H), 1.84 - 2.07 (m, 3H), 2.53 - 2.76 (m, 5H), 3.54 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.77 (2, 3H), 3.74 (d, 2H, J = 15.9 Hz), 3.97 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 6.73 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 7.5, 4.8 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.68 - 7.72 (m, 2H), 7.78 - 7.84 (m, 2H), 8.40 (d, 1H, J = 3.9 Hz)。

【0936】

10

(N¹ - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミンの調製)

上記アミン(152 mg、0.34 mmol)のエタノール(8 mL)溶液に、ヒドラジン水和物(83 μL、1.71 mmol)を加えた。その反応混合物を一晩攪拌した。次いで、減圧下で溶媒を除去して、黄色固形物を得た。シリカゲル放射状クロマトグラフイー(1 mm プレート、NH₄OH / CH₃OH / CH₂Cl₂; 1 : 3 : 100 1 : 6 : 100、勾配溶出を使用)で精製すると、黄色オイル(48 mg、47%)として、所望生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.33 - 1.35 (br s, 2H), 1.64 - 1.67 (m, 1H), 1.87 - 2.05 (m, 3H), 2.52 - 2.77 (m, 6H), 3.43 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.00 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 6.76 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.03 (dd, 1H, J = 7.7, 4.8 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.44 (d, 1H, J = 4.5 Hz)。

20

【0937】

(N¹ - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン(臭化水素酸塩)の調製) :

上記アミン(48 mg、0.015 mmol)の酢酸(3 mL)溶液に。臭化水素酸飽和酢酸(2 mL)を加え、その反応混合物を30分間攪拌した。次いで、これを、ジエチルエーテルで3回倍散して、白色固形物を得た。固体をメタノール(1 mL)中に溶解し、そしてジエチルエーテルで3回倍散して、白色固形物(72 mg、79%)として、化合物131を得た。¹H NMR (D₂O) 1.52 - 1.55 (m, 4H), 1.75 - 1.89 (m, 1H), 2.01 (q, 1H, J = 13.2 Hz), 2.15 - 2.21 (m, 1H), 2.36 - 2.39 (m, 1H), 2.49 - 2.55 (m, 1H), 2.74 - 2.82 (m, 1H), 2.89 - 2.91 (m, 2H), 3.00 - 3.03 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.22 (ABq, 2H, J = 53.9, 16.8 Hz), 4.42 (dd, 1H, J = 9.0, 5.4 Hz), 7.42 (ABq, 2H, J = 12.9, 2.1 Hz), 7.86 (dd, 1H, J = 8.1, 6.0 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 5.1 Hz)。¹³C NMR (D₂O) 20.29, 20.43, 25.08, 25.36, 27.67, 34.73, 39.56, 46.37, 51.71, 60.28, 118.73, 124.50, 125.90, 139.35, 140.60, 144.98, 148.10, 151.33。ES - MS m/z 314 [M + H]⁺。分析計算値 C₁₈H₂₇N₅ · 3.0HBr · 2.1H₂O : C, 36.40; H, 5.80; N, 11.79; Br, 40.35。実測値 : C, 36.28; H, 5.78; N, 11.48; Br, 40.66。

30

40

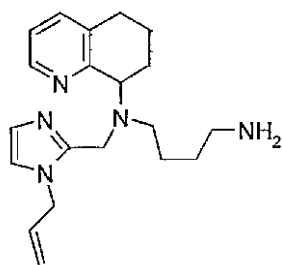
【0938】

(実施例132)

50

【 0 9 3 9 】

【 化 1 8 2 】



10

(化合物 132 : N^1 - (1-アリル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - ブタン - 1,4 - ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

2 - イミダゾールカルボキシアルデヒド (0.81 g、8.4 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (2.2 mL、12.6 mmol) の無水 DMF (28 mL) 溶液に、臭化アリル (0.88 mL、10.1 mmol) を加え、その溶液を、60 で、16 時間攪拌した。次いで、この混合物を減圧下で濃縮し、そして残渣をジクロロメタン (20 mL) と重炭酸ナトリウム (15 mL) との間で分配した。有機相を分離し、そして水相をジクロロメタン (2 × 15 mL) で抽出した。次いで、合わせた有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗製残渣を得、この残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 99 の MeOH / CH_2Cl_2) で精製した。これにより、2 - (N - アリルイミダゾール) - カルボキシアルデヒド (0.62 g、54 %) が得られた。 1H NMR ($CDCl_3$) 5.02 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz)、5.10 (d, 1H, $J = 18.0$ Hz)、5.25 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz)、5.96 (m, 1H)、7.16 (s, 1H)、7.30 (s, 1H)、9.81 (s, 1H)。

20

【 0 9 4 0 】

一般的手順 B を使用して、2 - [4 - (5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1,3 - ジオン (0.80 g、2.3 mmol)、2 - (N - アリルイミダゾール) - カルボキシアルデヒド (0.62 g、4.5 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.16 g、5.5 mmol) を、室温で、ジクロロメタン (22 mL) 中にて、16 時間攪拌し、ワークアップおよびカラムクロマトグラフィー (1 : 4 の酢酸エチル : ヘキサン) 後、黄色オイル (0.45 g、40 %) として、2 - {4 - [(1-アリル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - (5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル} - イソインドール - 1,3 - ジオンを得た。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.26 (m, 2H), 1.50 - 1.70 (m, 3H), 1.75 - 2.00 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.57 - 2.80 (m, 2H), 3.55 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.83 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.84 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 4.92 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 5.07 (br d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 5.93 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.70 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 8.40 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz)。

30

40

【 0 9 4 1 】

上記化合物 (0.40 g、0.85 mmol) の無水エタノール (8.4 mL) 溶液を、n - ブチルアミン (0.85 mL、8.5 mmol) で処理し、そして 80 で、16 時間攪拌した。次いで、この溶液を減圧下で濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 : 1 : 97 のメタノール : 水酸化アンモニウム : ジクロロメタン) で精製して、N - (1-アリル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N - (5,6,7,8

50

- テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - ブタン - 1, 4 - ジアミン (0.19 g、66%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.35 (br, 4H), 1.67 (m, 1H), 1.80 - 2.10 (m, 3H), 2.55 (br, 4H), 2.62 - 2.80 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.75 (dd, 1H, J = 4.5, 18.0 Hz), 4.89 (d, 1H, J = 18.0 Hz), 5.05 (dd, 1H, J = 4.5, 18.0 Hz), 5.09 (d, 1H, J = 18.0 Hz), 5.88 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.33 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.45 (d, 1H, J = 6.0 Hz)。

【0942】

10

一般的手順Dを使用：上記物質 (180 mg、0.53 mmol) を臭化水素酸塩に変換して、白色固形物として、化合物132 (312 mg) を得た。¹H NMR (D₂O) 1.53 (br, 5H), 1.81 (br m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.18 (br m, 1H), 2.34 (br m, 1H), 2.48 (br m, 1H), 2.74 (br m, 1H), 2.89 (br, 2H), 3.00 (br, 2H), 4.14 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.32 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.38 (m, 1H), 4.85 (br d, 2H, J = 5.1 Hz), 5.18 (d, 1H, J = 17.1 Hz), 5.40 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 6.02 (m, 1H), 7.48 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.87 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 5.7 Hz)。¹³C NMR (D₂O) 20.23, 20.39, 25.08, 25.39, 27.66, 39.57, 46.51, 50.32, 51.57, 60.32, 119.20, 119.92, 123.65, 125.95, 131.00, 139.35, 140.60, 145.01, 148.14, 151.27。ES-MS m/z 340 (M+H)。分析計算値 C₂₀H₂₉N₅・3.0HBr・1.6H₂O: C, 39.31; H, 5.81; N, 11.46; Br, 39.23。実測値: C, 39.54; H, 5.80; N, 11.07; Br, 39.13。

20

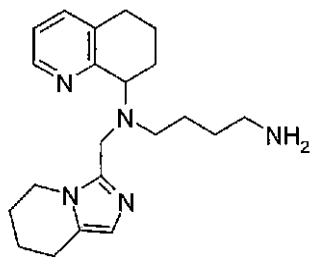
【0943】

30

(実施例133)

【0944】

【化183】



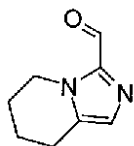
40

(化合物133: N¹-(5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イルメチル)-N¹-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブタン-1,4-ジアミン(臭化水素酸塩)の調製)

(5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-カルバルデヒドの調製)

【0945】

【化 1 8 4】



5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン (L a t t r e l l , R . ら . T h e J . o f A n t i b i o t i c s (1 9 8 8) 4 1 : 1 3 9 5 - 1 4 0 8 に記載される通りに調製される) の - 7 8 T H F (7 m L) 溶液に、n - B u L i (ヘキサン中で 2 . 5 M 、 0 . 7 0 m L 、 1 . 7 5 m m o l) の溶液を加え、その反応物を、 - 7 8 で、1 0 分間攪拌した。この混合物に、 - 7 8 で、D M F (1 . 0 m L) を加え、その反応物を室温まで温め、そして 2 時間攪拌し、その後、N H ₄ C l 飽和水溶液 (5 m L) でクエンチした。この混合物を E t O A c (3 0 m L) およびブラインで希釈し、そして有機相をブライン (1 × 3 0 m L) で洗浄し、乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、そして減圧下で濃縮した。得られた褐色オイル (1 9 1 m g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ / M e O H 、 9 6 : 4) で精製して、橙色オイルとして、所望アルデヒド (1 0 5 m g 、 4 0 %) を得た。¹ H N M R (C D C l ₃) 1 . 8 3 - 1 . 8 9 (m , 2 H) 、 1 . 9 4 - 2 . 0 2 (m , 2 H) 、 2 . 8 5 (t , 2 H , J = 6 H z) 、 4 . 3 9 (t , 2 H , J = 6 H z) 、 7 . 0 5 (s , 1 H) 、 9 . 7 1 (s , 1 H) 。

10

20

【 0 9 4 6 】

一般的手順 B に従う：2 - [4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - ブチル] - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (1 7 4 m g 、 0 . 5 0 m m o l) および 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カロバルデヒド (8 2 m g 、 0 . 4 8 m m o l) の無水 C H ₂ C l ₂ (7 m L) 攪拌溶液に、N a B H (O A c) ₃ (1 5 2 m g 、 0 . 7 2 m m o l) を加え、その混合物を、室温で、5 . 5 時間攪拌した。得られた黄色泡状体 (2 7 1 m g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ / M e O H / N H ₄ O H 、 9 6 : 4 : 0 、次いで、9 2 : 8 : 0 、次いで、9 4 : 4 : 2) で精製して、白色泡状体として、所望アミン (1 5 3 m g 、 6 6 %) を得た。

30

【 0 9 4 7 】

上記フタルイミド (1 5 3 m g 、 0 . 3 2 m m o l) の E t O H (4 m L) 溶液に、無水ヒドラジン (0 . 0 5 5 m L 、 1 . 7 3 m m o l) を加え、その混合物を一晩攪拌した。得られた白色固形物を、濾紙を通して濾過し、C H ₂ C l ₂ で徹底的に洗浄し、その濾液を真空中で濃縮した。粗製生成物をシリカゲル放射状クロマトグラフィー (1 m m プレート、C H ₂ C l ₂ / M e O H / N H ₄ O H 、 5 0 : 1 : 1 、次いで、2 0 : 1 : 1 、次いで、1 0 : 1 : 1) で精製して、淡黄色オイルとして、所望の遊離アミン (7 2 m g 、 6 4 %) を得た。

【 0 9 4 8 】

一般的手順 D を使用：上記物質 (7 2 m g 、 0 . 2 0 m m o l) の臭化水素酸塩への変換により、黄色固形物として、化合物 1 3 3 (1 0 6 m g 、 7 8 %) を得た。¹ H N M R (D ₂ O) 1 . 4 8 - 1 . 6 0 (m , 4 H) , 1 . 7 5 - 1 . 8 7 (m , 3 H) , 1 . 9 6 - 2 . 0 7 (m , 3 H) , 2 . 1 6 - 2 . 2 0 (m , 1 H) , 2 . 3 4 - 2 . 3 8 (m , 1 H) , 2 . 4 9 - 2 . 5 5 (m , 1 H) , 2 . 7 4 - 2 . 8 3 (m , 3 H) , 2 . 8 9 - 2 . 9 5 (m , 2 H) , 2 . 9 9 - 3 . 0 2 (m , 2 H) , 4 . 0 6 - 4 . 1 3 (m , 3 H) , 4 . 2 4 (d , 1 H , J = 1 6 . 8 H z) , 4 . 4 2 (d d , 1 H , J = 1 0 . 5 , 5 . 4 H z) , 7 . 1 4 (s , 1 H) , 7 . 8 5 (d d , 1 H , J = 7 . 8 , 6 H z) , 8 . 3 3 (d , 1 H , J = 7 . 8 H z) , 8 . 5 8 (d , 1 H , J = 5 . 7 H z) ; ¹³ C N M R (D ₂ O) 1 8 . 7 7 , 2 0 . 1 9 , 2 0 . 4 2 , 2 1 . 7 7 , 2 5 . 1 0

40

50

, 25.39, 27.68, 39.59, 44.44, 46.04, 51.84, 60.13, 114.38, 125.85, 132.38, 139.32, 140.57, 142.58, 148.04, 151.44. ES-MS m/z 354 (M+H).
 分析計算値 $C_{21}H_{31}N_5 \cdot 3 \cdot 3HBr \cdot 0.9H_2O \cdot 0.4C_4H_{10}O$:
 C, 40.73; H, 6.07; N, 10.51; Br, 39.57. 実測値: C, 40.48; H, 5.71; N, 10.34; Br, 39.83.

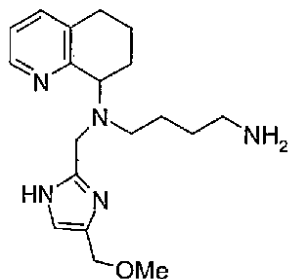
【0949】

(実施例134)

【0950】

【化185】

10

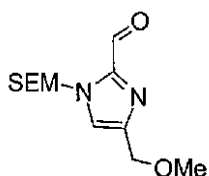


(化合物134: N^1 - (4-メトキシメチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) - N^1 - (5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル) - ブタン-1,4-ジアミン (臭化水素酸塩) の調製)

(4(および3)-メトキシメチル-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒドの調製)

【0951】

【化186】



30

4-(ヒドロキシメチル)イミダゾール塩酸塩 (578 mg, 4.30 mmol) の DMF (3.5 mL) 溶液に、DIPEA (1.9 mL, 10.9 mmol) および 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (0.83 mL, 4.69 mmol) を加え、その混合物を一晩攪拌した。この反応物を EtOAc (60 mL) およびブライン (40 mL) で希釈し、その有機層をブライン (2 x 40 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。得られた黄色オイル (1.04 g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH , 96:4:0、次いで、94:4:2、次いで、88:10:2) で精製して、レジオ異性体の混合物として、所望の SEM 保護イミダゾール (416 mg, 42%) を得た。

40

【0952】

上記アルコール (416 mg, 1.82 mmol) の 0 THF (10 mL) 溶液に、NaH を加え、その混合物を 30 分間攪拌した。得られた懸濁液に MeI を加え、その反応物を、0 ~ 室温で、2.5 時間攪拌し、その後、 H_2O (20 mL) および EtOAc (25 mL) で希釈した。有機相をブライン (1 x 25 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮して、黄色オイルとして、所望のメチルエーテル (430 mg) を得た。

【0953】

上記イミダゾール (430 mg, 1.78 mmol) の -78 THF (10 mL) 溶

50

液に、 $n\text{-BuLi}$ の溶液（ヘキサン中 2.5 M 、 0.71 mL 、 1.78 mmol ）を加え、その反応物を、 -78°C で、 10 分間攪拌した。この混合物に、 -78°C で、 DMF （ 1.0 mL ）を加え、その反応物を室温まで温め、そして 2 時間攪拌し、その後、 NH_4Cl 飽和水溶液（ 10 mL ）でクエンチした。この混合物を EtOAc （ 30 mL ）およびブライン（ 20 mL ）で希釈し、そして有機相をブライン（ $1 \times 30\text{ mL}$ ）で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、そして真空中で濃縮した。得られた黄色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/ EtOAc 、 $2:1$ ）で精製して、黄色オイルとして、所望の 2 つのレジオ異性体アルデヒド（ 194 mg 、 40% ）の混合物を得た。
 $^1\text{H NMR}$ （ CDCl_3 ） $1.83 - 1.89$ （ m 、 2 H ）、 $1.94 - 2.02$ （ m 、 2 H ）、 2.85 （ t 、 2 H 、 $J = 6\text{ Hz}$ ）、 4.39 （ t 、 2 H 、 $J = 6\text{ Hz}$ ）、 7.05 （ s 、 1 H ）、 9.71 （ s 、 1 H ）。 10

【0954】

一般的手順Bに従う： $2\text{-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イルアミノ)-ブチル]-イソインドール-1,3-ジオン}$ （ 269 mg 、 0.77 mmol ）および 4 （および 3 ）-メトキシメチル- $1\text{-}(2\text{-トリメチルシラニル-エトキシメチル})\text{-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド}$ （ 194 mg 、 0.72 mmol ）の無水 CH_2Cl_2 （ 8 mL ）攪拌溶液に、 NaBH(OAc)_3 （ 236 mg 、 1.11 mmol ）を加え、その混合物を、室温で、 4 時間攪拌した。得られた粗製褐色オイル（ 459 mg ）をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、 $96:4$ ）で精製して、淡黄色オイルとして、所望アミン（ 329 mg 、 76% ）を得た。 20

【0955】

SEM 保護イミダゾール（ 329 mg 、 0.55 mmol ）の 4 N HCl （ 8 mL ）溶液を、 60°C で、 4.5 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、そして固形 K_2CO_3 （ 8.1 g ）で中和した。そのスラリーを H_2O （ 15 mL ）および CH_2Cl_2 （ 30 mL ）で希釈し、そして水相を CH_2Cl_2 （ $3 \times 30\text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、 $96:4$ 、次いで $92:8$ ）で精製して、透明オイルとして、所望生成物（ 248 mg 、 96% ）を得た。

【0956】

上記フタルイミド（ 248 mg 、 0.52 mmol ）の EtOH （ 4 mL ）溶液に、無水ヒドラジン（ 0.10 mL 、 3.15 mmol ）を加え、その混合物を一晩攪拌した。得られた白色固形物を濾紙を通して濾過し、 CH_2Cl_2 で徹底的に洗浄し、その濾液を減圧下で濃縮した。粗製生成物をシリカゲル放射状クロマトグラフィー（ 1 mm プレート、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 、 $50:1:1$ 、次いで、 $25:1:1$ 、次いで、 $10:1:1$ ）で精製して、透明なオイルとして、所望の遊離アミン（ 83 mg 、 46% ）を得た。 30

【0957】

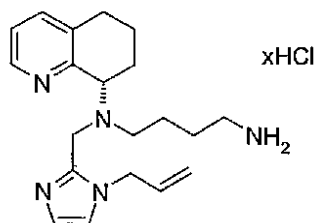
一般的手順Dを使用：上記物質（ 83 mg 、 0.18 mmol ）の臭化水素酸塩への変換により、白色固形物として、化合物 134 （ 137 mg 、 88% ）を得た。
 $^1\text{H NMR}$ （ D_2O ） $1.44 - 1.55$ （ m 、 4 H ）、 $1.79 - 2.01$ （ m 、 2 H ）、 $2.14 - 2.18$ （ m 、 1 H ）、 $2.26 - 2.31$ （ m 、 1 H ）、 $2.43 - 2.53$ （ m 、 1 H ）、 $2.72 - 2.79$ （ m 、 1 H ）、 $2.88 - 2.92$ （ m 、 2 H ）、 $2.98 - 3.01$ （ m 、 2 H ）、 3.40 （ s 、 3 H ）、 4.16 （ d 、 1 H 、 $J = 16.2\text{ Hz}$ ）、 4.29 （ d 、 1 H 、 $J = 16.2\text{ Hz}$ ）、 4.42 （ dd 、 1 H 、 $J = 10.5, 5.4\text{ Hz}$ ）、 4.58 （ s 、 2 H ）、 7.47 （ s 、 1 H ）、 7.86 （ dd 、 1 H 、 $J = 7.8, 6\text{ Hz}$ ）、 8.34 （ d 、 1 H 、 $J = 7.8\text{ Hz}$ ）、 8.59 （ d 、 1 H 、 $J = 5.7\text{ Hz}$ ）；
 $^{13}\text{C NMR}$ （ D_2O ） $20.33, 20.46, 25.08, 25.37, 27.63, 39.59, 47.43, 51.36, 58.23, 60.30, 63.39, 118.68, 125.90, 129.93, 139.28,$ 40 50

140.51, 146.34, 148.04, 151.45. ES-MS m/z 344 (M+H). 分析計算値 $C_{19}H_{29}N_5O \cdot 3.2HBr \cdot 0.7H_2O \cdot 0.4C_4H_{10}O$: C, 38.38; H, 5.88; N, 10.86; Br, 39.66. 実測値: C, 38.42; H, 5.75; N, 10.92; Br, 39.56.
【0958】

(実施例135)

【0959】

【化187】



10

(化合物135: N^1 - (1-アリル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) - N^1 - (S) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル-ブタン-1, 4-ジアミン (塩酸塩) の調製)

(1-アリル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒドの調製)

2-イミダゾールカルボキシアルデヒド (15.0 g、156 mmol)、臭化アリル (22.6 g、187 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (40.7 mL、234 mmol) の溶液を、N, N-ジメチルホルムアミド (500 mL) 中で、23時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、そして残渣をジクロロメタン (370 mL) に溶解した。この溶液を炭酸ナトリウム飽和溶液 (185 mL) で1回洗浄した。層分離し、その水層をジクロロメタン (2 x 280 mL) で抽出した。合わせた有機部分を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、黄色オイルを得た。次いで、粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (99:1の CH_2Cl_2 / メタノール) で精製して、所望の化合物 (12.8 g、60%) を黄色オイルとして得た。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) 5.04 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 5.11 (d, 1H, J = 17.5 Hz), 5.25 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 5.90 - 6.05 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 9.81 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, ppm) 49.77, 118.61, 126.00, 131.74, 132.39, 143.17, 182.05.

30

【0960】

(N^1 - (1-アリル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) - N^1 - (S) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル-ブタン-1, 4-ジアミン (化合物135) の調製)

一般的手順Bを使用: CH_2Cl_2 (470 mL) 中にて、39時間にわたって、 N^1 - (S) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル-ブタン-1, 4-ジアミン (29.86 g、85 mmol) および1-アリル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (12.8 g、94 mmol) と $NaBH(OAc)_3$ (18.0 g、85 mmol) とを反応させ、続いて、その粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (4:1の $AcOEt$ / ヘキサン) で精製すると、21 gの黄色油状物が得られた。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) 3.55 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 1.20 - 2.80 (一連のm, 12H), 3.84 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 4.87 (dd, 1H, J = 1.0 & 17.0 Hz), 4.70 - 5.15 (m, 2H), 5.08 (dd, 1H, J = 1.0 & 10.0 Hz), 5.80 - 6.00 (m, 1H), 6.76 (d, 1H, J = 1.0 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 1.0 Hz), 7.00 (dd

40

50

, 1 H, J = 4.5 & 7.5 Hz), 7.31 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.65 - 7.75 (m, 2 H), 7.75 - 7.85 (m, 2 H), 8.41 (d, 1 H, J = 4.5 Hz)。

【0961】

2 - { 4 - [(S) - (1 - アリル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - アミノ] - ブチル } - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (21 g、45 mmol) をエタノール (450 mL) に溶解し、そして n - ブチルアミン (44.6 mL、450 mmol) で処理した。この溶液を、60 で、21 時間攪拌した。その混合物を、減圧下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (97 : 2 : 1 の CH₂Cl₂ / メタノール / NH₄OH、メタノールの量を 2 % から 10 % にゆっくりと上昇させた) で精製した。塩析手順を介して、最も純粋な画分 (7.37 g、77 %) を得た。

【0962】

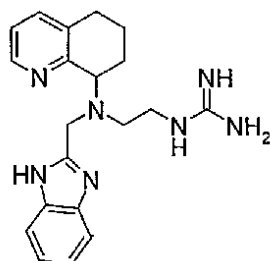
一般的手順 D に従って、この物質をその塩化水素酸塩に変換し、メタノール / ジエチルエーテルから再沈殿させ、ベージュ色固形物として、化合物 135 (7.97 g、82 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, D₂O, ppm) 1.45 - 1.60 (m, 4 H), 1.65 - 1.85 (m, 1 H), 1.85 - 2.05 (m, 1 H), 2.05 - 2.20 (m, 1 H), 2.25 - 2.40 (m, 1 H), 2.40 - 2.55 (m, 1 H), 2.65 - 2.80 (m, 1 H), 2.85 - 2.95 (m, 2 H), 2.95 - 3.05 (m, 2 H), 4.10 (d, 1 H, J = 17.0 Hz), 4.28 (d, 1 H, 17.0 Hz), 4.30 - 4.40 (m, 1 H), 4.80 - 4.85 (m, 2 H), 5.14 (d, 1 H, J = 17.0 Hz), 5.36 (d, 1 H, J = 10.5 Hz), 5.90 - 6.10 (m, 1 H), 7.46 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.81 (dd, 1 H, J = 5.5 & 8.0 Hz), 8.28 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 8.57 (d, 1 H, J = 5.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, D₂O, ppm) 20.20, 20.40, 25.06, 25.37, 27.66, 39.58, 46.50, 50.30, 51.56, 60.29, 119.17, 119.91, 123.62, 125.93, 131.02, 139.34, 140.55, 145.01, 148.11, 151.23. ES - MS m/z 340 (M + H). 分析計算値 C₂₀H₂₉N₅ · 3.2 HCl · 3 H₂O · 0.3 C₄H₁₀O : C, 47.82; H, 7.80; N, 13.15; Cl, 21.31. 実測値 : C, 47.98; H, 7.60; N, 13.11; Cl, 21.17。

【0963】

(実施例 136)

【0964】

【化188】



(化合物 136 : N¹ - { 2 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - エチル } - グアニジン (臭化水素酸塩) の調製)

一般的手順 B を使用 : CH₂Cl₂ (10 mL) 中にて、N - (第三級ブトキシカルボニル) - 2 - アミノ - アセトアルデヒド (0.204 g、1.28 mmol) および (1

10

20

30

40

50

Hベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (0.284 g、1.02 mmol) と $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.430 g、2.03 mmol) とを反応させると、0.71 g の黄色泡状物が得られた。この泡状物を THF (10 mL) に溶解し、6 N 塩酸 (10 mL) で処理した。得られた溶液を、室温で、一晚攪拌した。この溶液を、固形 K_2CO_3 (5 g) で中和し、水 (5 mL) で希釈し、そして CH_2Cl_2 (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) で精製すると、黄色固形物として、0.205 g (64%) の N^1 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - エタン - 1, 2 - ジアミンが得られた。 N^1 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - エタン - 1, 2 - ジアミン (0.205 g、0.64 mmol) の無水 THF (6 mL) 溶液に、N, N' - ビス - (第三級ブトキシカルボニル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミジン (Tetrahedron Lett. (1993) 34 : 3389) (0.201 g、0.64 mmol) を加え、得られた混合物を、室温で、18時間攪拌した。この混合物を濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) で精製して、白色の泡状物として、0.267 g (74%) の N, N' - ビス (第三級ブトキシカルボニル) - N'' - {2 - [(1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ]} - エチル} - グアニジンを得た。

【0965】

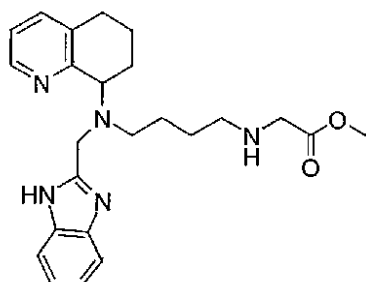
一般的手順 D を使用：この白色泡状物 (257 mg) をその臭化水素酸塩に変換し、同時に BOC 保護基を除去し、その後、メタノール / エーテルからこの中間体固形物を再沈殿させて、白色固形物として、化合物 136 (253 mg、86%) を得た。 ^1H NMR (D_2O) 1.77 - 1.87 (m, 1H), 1.97 - 2.18 (m, 2H), 2.32 - 2.37 (m, 1H), 2.75 - 2.84 (m, 1H), 2.96 - 3.10 (m, 3H), 3.19 - 3.33 (m, 2H), 4.39 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 4.51 - 4.57 (m, 2H), 7.58 - 7.61 (m, 2H), 7.77 - 7.88 (m, 3H), 8.34 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.65 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 20.33, 20.57, 27.71, 39.96, 48.11, 50.17, 60.70, 114.33, 126.03, 126.99, 131.28, 139.68, 140.87, 148.18, 150.46, 150.84; ES - MS m/z 364 (M + H). 分析計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_7 \cdot 3.0\text{HBr} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 38.55; H, 5.13; N, 15.13; Br, 36.99. 実測値: C, 38.54; H, 5.07; N, 15.05; Br, 36.95。

【0966】

(実施例 137)

【0967】

【化189】

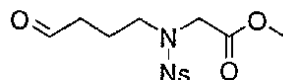


(化合物 137: { 4 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチルアミノ } 酢酸メチルエステル (臭化水素酸塩) の調製)

([(2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - (4 - オキソ - ブチル) - アミノ] 酢酸メチルエステルの調製)

【 0 9 6 8 】

【 化 1 9 0 】



10

4 - アミノ - 1 - ブタノール (5 5 5 m g 、 6 . 2 3 m m o l) の T H F / N a H C O ₃ 飽和水溶液 (2 : 1 , 1 5 m L) の溶液に、0 で、2 - ニトロベンゼンスルホニルクロライド (1 . 4 4 9 2 g 、 6 . 5 4 m m o l) を加え、その反応物を一晩攪拌した。この混合物を C H ₂ C l ₂ (4 0 m L) および N a H C O ₃ 飽和水溶液 (3 0 m L) で希釈し、水層を C H ₂ C l ₂ (1 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、そして真空中で濃縮した。得られた黄色固形物 (1 . 7 4 g) を E t ₂ O (3 × 1 5 m L) で洗浄し、そして真空乾燥して、白色固形物として、ノシル - 保護アルコール (1 . 3 4 g 、 7 8 %) を得た。

【 0 9 6 9 】

上記アルコール (1 . 3 4 g 、 4 . 8 9 m m o l) および K ₂ C O ₃ (1 . 3 4 6 g 、 9 . 7 4 m m o l) の C H ₃ C N (2 0 m L) 懸濁液に、メチルプロモアセテート (0 . 5 5 m L 、 5 . 8 1 m m o l) を加え、次いで、その反応物を一晩、次いで、5 0 で、4 時間攪拌した。この混合物を室温に冷却し、濃縮し、C H ₂ C l ₂ (5 0 m L) で希釈し、そして H ₂ O (4 0 m L) で洗浄した。その水層を C H ₂ C l ₂ (1 × 1 5 m L) で抽出し、合わせた有機層を乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、そして濃縮して、淡黄色油状物として、アルキル化アミン (1 . 5 9 g) を得た。

20

【 0 9 7 0 】

上記アルコール (8 8 1 m g 、 2 . 5 5 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) 溶液をモレキュラーシーブ (8 3 7 m g) で処理し、そして N - メチルモルホリンオキシド (6 7 3 m g 、 5 . 7 5 m m o l) および T P A P (6 4 m g 、 0 . 1 8 m m o l) で処理した。この混合物を 1 . 5 時間攪拌し、次いで、シリカを介して濾過し、1 : 1 の E t O A c / ヘキサンで洗浄した。次いで、その濾液を減圧下で濃縮して、淡黄色油状物として、表題化合物 (4 1 4 m g 、 4 7 %) を得た。¹ H N M R (C D C l ₃) 1 . 8 6 (q , 2 H , J = 6 H z) , 2 . 5 7 (t , 2 H , J = 6 H z) , 3 . 4 3 (t , 2 H , J = 6 H z) , 3 . 6 5 (s , 3 H) , 4 . 1 7 (s , 2 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 2 (m , 1 H) , 7 . 6 8 - 7 . 7 1 (m , 2 H) , 8 . 0 2 - 8 . 0 5 (m , 1 H) , 9 . 7 5 (s , 1 H) 。

30

【 0 9 7 1 】

一般的手順 B に従う: (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (1 5 5 m g 、 0 . 5 6 m m o l) および [(2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - (4 - オキソ - ブチル) - アミノ] - 酢酸メチルエステル (1 8 9 m g 、 0 . 5 5 m m o l) の無水 C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) 攪拌溶液に、N a B H (O A c) ₃ (1 5 9 m g 、 0 . 7 5 m m o l) を加え、その混合物を、室温で、一晩攪拌した。得られた粗褐色油状物 (0 . 8 1 g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ / M e O H / N H ₄ O H 、 9 5 : 4 : 1) で精製して、黄色の泡状物として、所望アミン (1 6 6 m g 、 4 8 %) を得た。

40

【 0 9 7 2 】

上記ノシル保護アミン (1 2 5 m g 、 0 . 2 1 m m o l) の無水 C H ₃ C N (5 m L) 攪拌溶液に、室温で、チオフェノール (0 . 1 2 m L 、 1 . 1 7 m m o l) を加え、次いで、粉末化 K ₂ C O ₃ (1 7 7 m g 、 1 . 2 8 m m o l) を加えた。得られた山吹色溶液

50

を、室温で、一晚攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、その残留物に CH_2Cl_2 (30 mL) および水 (30 mL) を加えた。相分離し、その水相を CH_2Cl_2 (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、94 : 4 : 2) で精製し、その後、シリカゲル放射状クロマトグラフィー (1 mm プレート, CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、100 : 1 : 1、50 : 1 : 1、次いで、25 : 1 : 1) で精製すると、透明油状物として、遊離塩基 (33 mg、37%) が得られた。

【0973】

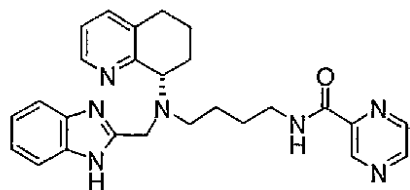
一般的手順 D を使用：上記物質 (33 mg、0.078 mmol) をその臭化水素酸塩に変換すると、白色固形物として、化合物 137 (43 mg、78%) が得られた。¹H NMR (D_2O) 1.54 - 1.59 (m, 4H), 1.76 - 1.90 (m, 1H), 1.97 - 2.09 (m, 1H), 2.16 - 2.21 (m, 1H), 2.36 - 2.39 (m, 1H), 2.55 - 2.61 (m, 1H), 2.81 - 2.88 (m, 1H), 2.99 - 3.02 (br m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.40 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 4.49 - 4.57 (m, 1H), 4.54 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 7.60 (dd, 2H, $J = 6, 3$ Hz), 7.80 (dd, 2H, $J = 6, 3$ Hz), 7.87 (dd, 1H, $J = 7.8, 6$ Hz), 8.34 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.64 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz); ¹³C NMR (D_2O) 20.44, 23.66, 25.38, 27.65, 47.57, 47.62, 48.26, 51.64, 53.85, 60.67, 114.27, 125.94, 126.93, 131.00, 139.35, 140.61, 148.11, 151.24, 151.77, 168.15. ES-MS m/z 422 (M+H). 分析計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 3.0\text{HBr} \cdot 2.2\text{H}_2\text{O}$: C, 40.95; H, 5.50; N, 9.95; Br, 34.05. 実測値: C, 40.91; H, 5.57; N, 9.67; Br, 34.32。

【0974】

(実施例 138)

【0975】

【化191】



(化合物 138: ピラジン - 2 - カルボン酸 { 4 - [(1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (S) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - アミノ] - ブチル } - アミドの調製)

N - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - ブタン - 1, 4 - ジアミン (211 mg、0.60 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、2 - ピラジンカルボン酸 (74.8 mg、0.60 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.21 mL、1.2 mmol)、HOBT (97.7 mg、0.72 mmol) および EDC (139 mg、0.72 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で、16 時間攪拌した。その反応混合物を、 CH_2Cl_2 (15 mL) およびブライン (25 mL) で希釈し、相を混合し、そして分離した。その水層を CH_2Cl_2 (2×15 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製白色泡状物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、100 : 3 : 1) で精製すると、白色泡状物として、化合物 (166 mg、60%) が得られた。¹H

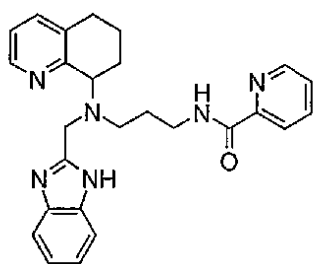
NMR (CDCl₃) 1.42 - 1.80 (m, 7H), 1.86 - 2.09 (m, 2H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 2.58 - 2.90 (m, 4H), 3.23 - 3.37 (m, 2H), 4.13 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.04 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 4.02 - 4.11 (m, 1H), 7.11 - 7.22 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.46 - 7.52 (m, 1H), 7.60 - 7.76 (m, 2H), 8.43 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 8.58 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 8.71 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 9.34 (d, 1H, J = 1.2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) 21.76, 24.03, 26.20, 27.35, 29.56, 39.38, 49.92, 50.39, 62.15, 111.37, 119.11, 121.91, 122.59, 134.98, 137.73, 142.83, 144.64, 144.83, 147.01, 147.47, 156.91, 157.84, 163.25; ES-MS m/z 456 (M+H). 分析計算値 C₂₄H₂₅N₇O₂ · 0.6 H₂O: C, 66.96; H, 6.53; N, 21.02. 実測値: C, 66.94; H, 6.54; N, 21.05.

【0976】

(実施例139)

【0977】

【化192】



20

(化合物139:ピリジン-2-カルボン酸{3-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル) - アミノ] - プロピル} - アミド (臭化水素酸塩) の調製)

30

ピコリン酸 (36.7 mg、0.30 mmol) の無水DMF (3 mL) 攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL、0.6 mmol)、HOBt (48.3 mg、0.36 mmol)、EDC (68.6 mg、0.36 mmol) およびN¹ - (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル) - プロパン-1, 3-ジアミン (100 mg、0.30 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で、16時間攪拌した。その反応混合物を、EtOAc (40 mL)、ブライン (15 mL) およびH₂O (5 mL) で希釈し、2層を15分間激しく混合した。層分離し、その有機層を、ブライン (5 × 15 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。このベージュ色泡状物を、1 mm TLC級のシリカゲルプレートでの放射状クロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH, 50:1:1) で精製すると、白色泡状物として、表題化合物の遊離塩基 (63.0 mg、48%) が得られた。

40

【0978】

一般的手順Dを使用: 上記白色泡状物 (63.0 mg、0.14 mmol) を臭化水素酸塩に変換し、その後、この中間体固形物をメタノール/エーテルから再沈殿させて、クリーム色固形物として、化合物139 (81.3 mg、79%) を得た。¹H NMR (D₂O) 1.72 - 1.92 (m, 3H), 1.93 - 2.10 (m, 1H), 2.11 - 2.23 (m, 1H), 2.33 - 2.44 (m, 1H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 2.83 - 3.05 (m, 3H), 3.24 - 3.50 (m, 2H), 4.29 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 4.44 (d, 1H,

50

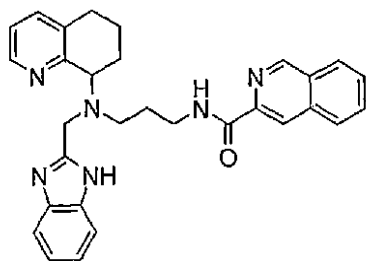
J = 16.5 Hz), 4.55 (dd, 1H, J = 10.4, 5.7 Hz), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.59 - 7.66 (m, 2H), 7.80 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 7.89 (t, 1H, J = 6.5 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.24 - 8.34 (m, 2H), 8.62 (d, 2H, J = 5.1 Hz); ^{13}C NMR (D_2O) 20.43, 27.63, 37.76, 48.05, 48.93, 59.91, 114.12, 123.82, 125.87, 126.99, 129.16, 130.71, 139.39, 140.66, 144.19, 144.86, 145.77, 148.03, 151.25, 163.22; ES-MS m/z 441 (M+H). 分析計算値 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O} \cdot 2.9\text{HBr} \cdot 2.7\text{H}_2\text{O}$: C, 43.14; H, 5.05; N, 11.61; Br, 32.01. 実測値: C, 43.26; H, 5.07; N, 11.24; Br, 32.37。

【0979】

(実施例140)

【0980】

【化193】



(化合物140: イソキノリン-3-カルボン酸{3-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-プロピル}-アミド(臭化水素酸塩)の調製)

1-イソキノリンカルボン酸(51.6mg、0.30mmol)の無水DMF(3mL)攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.10mL、0.6mmol)、HOBT(48.3mg、0.36mmol)、EDC(68.6mg、0.36mmol)および N^1 -(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)- N^1 -(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-プロパン-1,3-ジアミン(100mg、0.30mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、16時間攪拌した。その反応混合物を、EtOAc(40mL)、ブライン(15mL)および H_2O (5mL)で希釈し、そして2層を15分間激しく混合した。層分離し、その有機層をブライン(5×15mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製物質を、1mm TLC級シリカゲルプレートでの放射状クロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 50:1:1)で精製すると、白色泡状物として、表題化合物の遊離塩基(79.2mg、54%)が得られた。

【0981】

一般的手順Dを使用: 上記白色泡状物(79.2mg、0.16mmol)を臭化水素酸塩に変換し、その後、この中間体固形物をメタノール/エーテルから再沈殿させて、黄色固形物として、化合物140(106mg、86%)を得た。 ^1H NMR (D_2O) 1.76 - 1.97 (m, 3H), 1.95 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 2.23 (m, 1H), 2.33 - 2.45 (m, 1H), 2.57 - 2.70 (m, 1H), 2.88 - 3.04 (m, 3H), 3.39 - 3.54 (m, 2H), 4.33 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.48 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.57 (dd, 1H, J = 10.8, 5.7 Hz), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.51 - 7.60 (m, 2H), 7.73 - 7.83 (m, 2H), 8.02 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 8.12 (d,

^1H , $J = 6.3 \text{ Hz}$), 8.14 (d, 1H , $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.22 (d, 1H , $J = 6.3 \text{ Hz}$), 8.27 (d, 1H , $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.36 (d, 1H , $J = 6.0 \text{ Hz}$), 8.61 (d, 1H , $J = 5.4 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (D_2O) 20.40 , 27.66 , 38.12 , 48.23 , 49.24 , 60.06 , 114.00 , 124.73 , 125.86 , 126.61 , 126.74 , 126.83 , 128.43 , 130.67 , 131.35 , 134.81 , 135.30 , 139.26 , 139.41 , 140.61 , 148.07 , 149.02 , 151.26 , 164.46 ; ES-MS m/z 491 ($M+H$). 分析計算値 $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O} \cdot 2.9\text{HBr} \cdot 2.3\text{H}_2\text{O}$: C, 47.00 ; H, 4.93 ; N, 10.96 ; Br, 30.22 . 実測値: C, 47.21 ; H, 5.01 ; N, 10.65 ; Br, 30.06 .

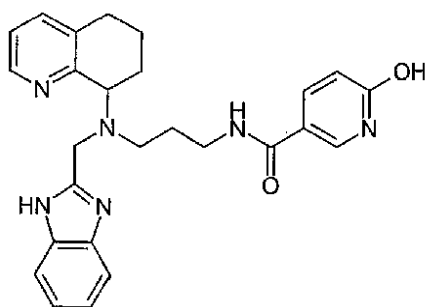
10

【0982】

(実施例141)

【0983】

【化194】



20

(化合物141: N-{3-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-プロピル}-6-ヒドロキシ-ニコチンアミド(臭化水素酸塩)の調製)

((4-オキソ-プロピル)-カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製)

塩化オキサリルの CH_2Cl_2 溶液 (2.0M , 12.3mL , 24.63mmol) に、78 で、 DMSO を滴下した。その反応混合物を、-78 で、20分間攪拌した。次いで、(4-ヒドロキシ-プロピル)-カルバミン酸第三級ブチルエステル (3.32g , 18.95mmol) の CH_2Cl_2 (58mL) 溶液を加え、次いで、トリエチルアミン (13.2mL , 94.75mmol) を加え、この反応混合物を室温まで温めた。1.5時間後、この混合物をブライン (50mL) で希釈し、そして相分離した。その有機層をブライン ($2 \times 50\text{mL}$) および飽和 NaHCO_3 ($2 \times 50\text{mL}$) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、橙色油状物 (2.76g , 84%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.42 (s, 9H), 2.710 (t, 2H , $J = 6.0\text{Hz}$), 3.42 (q, 2H , $J = 7.5\text{Hz}$), 4.90 (br s, 1H), 9.80 (s, 1H)。

30

【0984】

(2-{[3-第三級ブトキシカルボニルアミノ-プロピル]-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ}-メチル}-ベンゾイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステルの調製)

40

上記アルデヒド (1.70g , 9.82mmol) および 2-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イルアミノ)-メチル]-ベンゾイミダゾール-1-カルボン酸第三級ブチルエステル (3.38g , 8.92mmol) の CH_2Cl_2 (20mL) 溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドライド (3.78g , 17.84mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、4日間攪拌した。次いで、それを、飽和 NaHCO_3 ($3 \times 50\text{mL}$) で抽出した。その有機層を乾燥し (MgSO_4) 濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、黄色泡状物を得た。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ($2\% \text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ を使用) で精製すると、黄色泡状物 (4.23g ,

50

91%)として、生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.41 (s, 9H), 1.60 (s, 9H), 1.64 - 1.75 (m, 2H), 1.89 - 2.04 (m, 3H), 2.21 - 2.25 (m, 1H), 2.66 - 2.89 (m, 3H), 3.20 - 3.24 (m, 2H), 3.40 - 3.44 (m, 1H), 4.17 - 4.43 (m, 3H), 6.90 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.19 - 7.25 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.74 - 7.76 (m, 1H), 7.82 - 7.84 (m, 1H), 8.35 (d, 1H, J = 6.0 Hz)。

【0985】

(N¹ - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - プロパン - 1, 3 - ジアミンの調製)

3N HCl / THF (2:1) (30 mL) 中の上記アミン (4.23 g、8.11 mmol) を、室温で、一晚攪拌した。次いで、それを、炭酸カリウムで、pH = 9 に塩基性にし、そしてCHCl₃ (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、黄色泡状物 (2.88 g、100%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.62 - 1.79 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.42 - 2.68 (m, 3H), 2.76 - 2.84 (m, 4H), 3.35 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.00 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.10 - 4.15 (m, 1H), 4.34 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 7.05 - 7.09 (m, 1H), 7.13 - 7.16 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.60 - 7.61 (br m, 2H), 8.59 (d, 1H, J = 3.0 Hz)。

【0986】

(N - [3 - [(1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - プロピル] - 6 - ヒドロキシ - ニコチンアミドの調製)

上記アミン (173 mg、0.52 mmol) のDMF (3 mL) 溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (104 mg、0.77 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (148 mg、0.77 mmol) および6 - ヒドロキシニコチン酸 (86 mg、0.62 mmol) を加えた。その反応物を、室温で、一晚攪拌した。次いで、酢酸エチル (40 mL) および水 (25 mL) で希釈した。その有機層を飽和NaHCO₃ (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、黄色油状物を得た。シリカゲル放射状クロマトグラフィー (1 mm プレート; NH₄ - OH / CH₃ OH / CH₂ Cl₂; 1:2:100 1:10:100 を使用して) で精製して、黄色泡状物 (63 mg、27%) として、生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.61 - 1.88 (m, 4H), 2.01 - 2.06 (m, 1H), 2.20 - 2.24 (m, 1H), 2.61 - 2.70 (m, 1H), 2.76 - 2.85 (m, 3H), 3.26 - 3.30 (m, 1H), 3.45 - 3.51 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 4.13 (dd, 1H, J = 9.0, 6.0 Hz), 6.37 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.13 - 7.18 (m, 3H), 7.43 - 7.46 (m, 3H), 7.52 (br s, 1H), 7.66 (dd, 1H, J = 9.6, 2.4 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.48 (d, 1H, J = 3.6 Hz)。

【0987】

(N - {3 - [(1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - プロピル} - 6 - ヒドロキシ - ニコチン酸 (臭化水素酸塩) の調製)

上記アミン (63 mg、0.14 mmol) の酢酸 (2 mL) 溶液に、臭化水素飽和酢酸 (2 mL) を加えた。その反応混合物を30分間攪拌した。次いで、ジエチルエーテル

で4回倍散して、白色固形物(80mg)として、表題化合物を得、これを真空乾燥した。¹H NMR (D₂O) 1.81 - 2.01 (m, 4H), 2.16 - 2.20 (m, 1H), 2.37 - 2.41 (m, 1H), 2.50 - 2.59 (m, 1H), 2.87 - 2.92 (m, 1H), 3.00 (br s, 2H), 3.11 - 3.16 (m, 1H), 3.37 - 3.42 (m, 1H), 3.53 (q, 1H, J = 6.0 Hz), 4.25 (ABq, 2H, J = 43.8, 15.3 Hz), 4.57 - 4.79 (m, 1H), 6.36 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.46 - 7.48 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.57 - 7.63 (m, 3H), 7.85 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.65 (d, 1H, J = 5.4 Hz)。¹³C NMR (D₂O) 20.33, 20.45, 36.87, 47.77, 48.22, 59.04, 114.10, 119.38, 125.90, 126.99, 130.69, 137.16, 139.46, 139.85, 140.66, 148.01, 150.87, 151.39。ES-MS m/z 457 [M+H]⁺。分析計算値 C₂₆H₂₈N₆O₂・3.0HBr・3.4H₂O・0.2C₄H₁₀O: C, 41.52; H, 5.17; N, 10.84; Br, 30.92。実測値: C, 41.70; H, 4.90; N, 10.71; Br, 30.63。

10

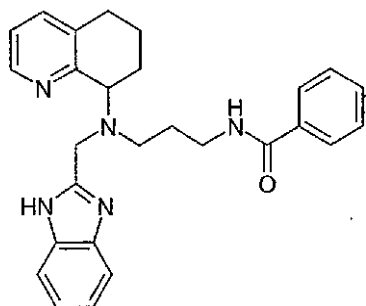
【0988】

(実施例142)

【0989】

20

【化195】



30

(化合物142: N-3-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]プロピル}ベンズアミド(臭化水素酸塩)の調製)

(N-{3-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]}-プロピル}-ベンズアミドの調製)

N¹-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-N¹-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-プロパン-1,3-ジアミン(166mg、0.50mmol)のDMF(3mL)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(100mg、0.74mmol)、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(142mg、0.74mmol)および安息香酸(73mg、0.59mmol)を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。次いで、それを、酢酸エチル(40mL)および水(25mL)で希釈した。その有機層を飽和NaHCO₃(30mL)およびブライン(30mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、黄色油状物を得た。シリカゲル放射状クロマトグラフィー(1mmプレート; NH₄OH/CH₃OH/CH₂Cl₂; 1:1:100 1:3:100を使用)で精製して、黄色泡状物(80mg、37%)として、生成物を得た。¹H

40

NMR (CDCl₃) 1.68 - 1.74 (m, 4H), 2.02 - 2.04 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.62 - 2.69 (m, 2H), 2.81 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 2.84 - 2.90 (m, 2H), 3.34 - 3.38 (m, 1H), 3.55 - 3.59 (m, 1H), 4.01 - 4.05

50

(m, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 4H), 7.32 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.59 (dd, 2H, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.65 (br s, 1H), 8.43 (dd, 1H, J = 3.9, 1.2 Hz)。

【0990】

(N - { 3 - [(1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] プロピル } - ベンズアミド (臭化水素酸塩) の調製)

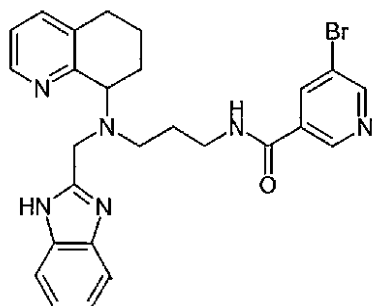
アミン (80 mg、0.18 mmol) の酢酸 (2 mL) 溶液に、臭化水素飽和酢酸 (2 mL) を加えた。その反応混合物を、室温で、30 分間攪拌した。次いで、それを、ジエチルエーテルで4 回倍散して、黄色固形物 (99 mg) として、表題化合物を得、これを真空乾燥した。¹H NMR (D₂O) 1.73 - 1.86 (m, 2H), 1.93 - 2.01 (m, 1H), 2.13 - 2.17 (m, 1H), 2.34 - 2.38 (m, 1H), 2.43 - 2.53 (m, 1H), 2.80 - 2.87 (m, 1H), 2.95 - 2.97 (br m, 2H), 3.17 - 3.23 (m, 1H), 3.28 - 3.35 (m, 1H), 3.53 (q, 1H, J = 6.9 Hz), 4.28 - 4.54 (m, 3H), 7.31 - 7.38 (m, 4H), 7.49 - 7.51 (m, 3H), 7.63 - 7.72 (m, 3H), 8.24 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 5.7 Hz)。¹³C NMR (D₂O) 20.36, 20.49, 27.63, 28.08, 37.37, 48.27, 49.01, 60.18, 114.12, 125.86, 126.98, 129.20, 130.75, 132.67, 132.99, 139.30, 140.59, 147.99, 151.17, 172.84。ES - MS m/z 440 [M + H]⁺。分析計算値 C₂₇H₂₉N₅O・2.1HBr・2.2H₂O: C, 49.96; H, 5.51; N, 10.79; Br, 25.85。実測値: C, 49.96; H, 5.45; N, 10.65; Br, 25.95。

【0991】

(実施例 143)

【0992】

【化196】



(化合物 143 : N - { 3 - [(1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - プロピル } - 5 - ブロモ - ニコチンアミドの調製)

(N - [3 - [(1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - プロピル } - 5 - ブロモ - ニコチンアミドの調製)

5 - ブロモニコチン酸 (120 mg、0.60 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (96 mg、0.72 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (137 mg、0.72 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.21 mL、1.19 mmol) および N¹ - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N¹ - (5 , 6 , 7 , 8 -

テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - プロパン - 1 , 3 - ジアミン (2 0 0 m g 、 0 . 6 0 m m o l) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。次いで、それを、酢酸エチル (4 0 m L) および水 (2 5 m L) で希釈した。その水層を濃縮し、そして真空乾燥して、褐色油状物を得た。放射状クロマトグラフィー (1 m m プレート , $\text{NH}_4\text{OH} / \text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1 : 1 : 1 0 0 1 : 4 : 1 0 0) で精製して、淡黄色泡状物 (2 2 0 m g 、 7 1 %) として、生成物を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1 . 5 9 - 1 . 8 5 (m , 4 H) , 1 . 9 9 - 2 . 0 3 (m , 1 H) , 2 . 1 6 - 2 . 2 0 (m , 1 H) , 2 . 5 8 - 2 . 6 2 (m , 1 H) , 2 . 7 3 - 2 . 8 5 (m , 3 H) , 3 . 2 7 - 3 . 3 4 (m , 1 H) , 3 . 5 0 - 3 . 5 4 (m , 1 H) , 3 . 9 5 (d , 2 H , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$) , 4 . 0 3 - 4 . 0 8 (m , 1 H) , 7 . 0 9 - 7 . 1 6 (m , 3 H) , 7 . 3 1 (b r s , 1 H) , 7 . 4 2 (d , 1 H , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 5 8 (b r s , 1 H) , 7 . 9 1 (t , 1 H , $J = 5 . 7 \text{ Hz}$) , 8 . 0 7 (t , 1 H , $J = 2 . 1 \text{ Hz}$) , 8 . 4 0 (d , 1 H , $J = 3 . 6 \text{ Hz}$) , 8 . 6 4 (d , 1 H , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$) , 8 . 7 4 (d , 1 H , $J = 1 . 8 \text{ Hz}$) 。

10

【 0 9 9 3 】

(N - { 3 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - プロピル } - 5 - プロモ - ニコチンアミドの調製)

上記アミン (2 2 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l) の酢酸 (2 m L) 溶液に、臭化水素飽和酢酸 (2 m L) を加えた。その反応混合物を、室温で、3 0 分間攪拌した。次いで、それを、ジエチルエーテルで4 回倍散して、生成物を沈殿させた。この固形物を無水メタノール (0 . 5 m L) に再溶解し、そしてジエチルエーテルで2 回倍散した。淡黄色固形物 (2 2 5 m g) を真空乾燥した。 ^1H NMR (D_2O) 1 . 8 2 - 1 . 9 9 (m , 4 H) , 2 . 1 7 - 2 . 2 1 (m , 1 H) , 2 . 3 8 - 2 . 4 2 (m , 1 H) , 2 . 5 0 - 2 . 5 9 (m , 1 H) , 2 . 8 6 - 2 . 9 5 (m , 1 H) , 3 . 0 0 - 3 . 0 2 (m , 2 H) , 3 . 1 9 - 3 . 2 5 (m , 1 H) , 3 . 3 6 - 3 . 4 3 (m , 1 H) , 4 . 3 2 (A B q , 2 H , $J = 4 5 . 2 , 1 6 . 2 \text{ Hz}$) , 4 . 5 7 (d d , 1 H , $J = 1 0 . 7 , 5 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 4 3 - 7 . 4 6 (m , 2 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 2 (m , 2 H) , 7 . 8 3 (d d , 1 H , $J = 7 . 5 , 6 . 0 \text{ Hz}$) , 8 . 0 8 (t , 1 H , $J = 1 . 8 \text{ Hz}$) , 8 . 3 4 (d , 1 H , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$) , 8 . 5 1 (d , 1 H , $J = 1 . 5 \text{ Hz}$) , 8 . 6 5 (d , 1 H , $J = 5 . 1 \text{ Hz}$) , 8 . 7 4 (d , 1 H , $J = 1 . 8 \text{ Hz}$) 。

20

30

^{13}C NMR (D_2O) 2 0 . 4 7 , 2 7 . 4 8 , 2 7 . 6 8 , 3 7 . 8 2 , 4 8 . 1 2 , 4 8 . 8 8 , 5 9 . 7 8 , 1 1 4 . 0 4 , 1 2 1 . 9 3 , 1 2 5 . 9 4 , 1 2 6 . 9 6 , 1 3 0 . 5 9 , 1 3 2 . 1 1 , 1 3 9 . 4 8 , 1 4 0 . 6 6 , 1 4 2 . 4 9 , 1 4 2 . 9 3 , 1 4 8 . 0 9 , 1 4 9 . 6 5 , 1 4 9 . 8 1 , 1 5 1 . 2 0 . E S - M S m/z 5 2 1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. 分析計算値 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{OBr} \cdot 2 . 9 \text{HBr} \cdot 2 . 1 \text{H}_2\text{O}$: C , 3 9 . 5 2 ; H , 4 . 3 2 ; N , 1 0 . 6 4 ; Br , 3 9 . 4 4 . 実測値 : C , 3 9 . 4 7 ; H , 4 . 3 3 ; N , 1 0 . 2 6 ; Br , 3 9 . 5 5 。

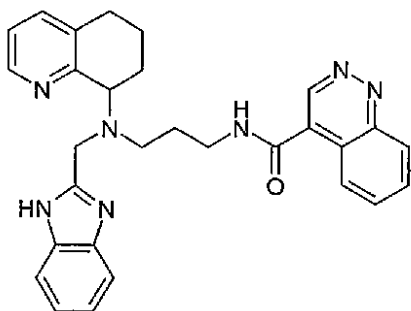
40

【 0 9 9 4 】

(実施例 1 4 4)

【 0 9 9 5 】

【化 1 9 7】



10

(化合物 144 : シンノリン - 4 - カルボン酸 - { 3 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - プロピル } - アミド (臭化水素酸塩) の調製)

(シンノリン - 4 - カルボン酸 - { 3 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - プロピル } - アミドの調製)

シンノリン - 4 - カルボン酸 (80 mg、0.46 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (74 mg、0.55 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (106 mg、0.55 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL、0.92 mmol) および N^1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - プロパン - 1 , 3 - ジアミン (154 mg、0.46 mmol) を加えた。その反応混合物を、3日間混合した。次いで、それを、酢酸エチル (40 mL) および水 (25 mL) で希釈し、そして相分離した。その有機層を飽和 NaHCO_3 (30 mL) および飽和 NaCl (30 mL) で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル (2 × 30 mL) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO_4) 濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、黄色油状物を得た。シリカゲル放射状クロマトグラフィー (1 mm プレート ; $\text{NH}_4\text{OH} / \text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1 : 1 : 100) で精製して、黄色泡状物 (85 mg、38%) として、生成物を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.61 - 1.67 (m , 1 H) , 1.80 - 1.90 (m , 3 H) , 2.00 - 2.06 (m , 1 H) , 2.20 - 2.24 (m , 2 H) , 2.64 - 2.75 (m , 3 H) , 3.00 - 3.06 (m , 1 H) , 3.27 - 3.29 (m , 1 H) , 3.80 - 3.83 (m , 1 H) , 3.86 (d , 2 H , $J = 3.6$ Hz) , 4.02 (dd , 1 H , $J = 10.1, 6.0$ Hz) , 6.78 (dd , 1 H , $J = 7.5$ Hz) , 7.12 - 7.17 (m , 2 H) , 7.21 (d , 1 H , $J = 6.9$ Hz) , 7.59 (br s , 1 H) , 7.67 - 7.73 (m , 2 H) , 7.78 - 7.83 (m , 1 H) , 8.06 (d , 1 H , $J = 8.4$ Hz) , 8.14 (br s , 1 H) , 8.48 (d , 1 H , $J = 8.4$ Hz) , 9.11 (s , 1 H) 。

20

30

【0996】

(シンノリン - 4 - カルボン酸 - { 3 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - プロピル } - アミド (臭化水素酸塩) の調製)

上記アミン (85 mg、0.17 mmol) の酢酸 (2 mL) 溶液に、臭化水素飽和酢酸 (2 mL) を加え、その反応混合物を 30 分間攪拌した。次いで、それを、ジエチルエーテルで 3 回倍散し、その沈殿物を真空乾燥した。次いで、この固形物をメタノール (0.5 mL) に再溶解し、それを、ジエチルエーテルでさらに 3 回倍散した。黄色固形物 (61 mg) を真空乾燥した。 ^1H NMR (D_2O) 1.65 - 1.89 (m , 3 H) , 2.04 (q , 1 H , $J = 12.9$ Hz) , 2.18 - 2.23 (m , 1 H) , 2.41 - 2.44 (m , 1 H) , 2.59 - 2.68 (m , 1 H) , 2.

40

50

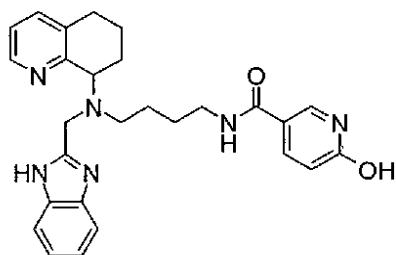
8.9 - 3.01 (m, 3H), 3.32 - 3.57 (m, 2H), 4.38 (ABq, 2H, J = 48.3, 15.9 Hz), 4.58 - 4.61 (m, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.82 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.89 - 8.08 (m, 3H), 8.33 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.46 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.65 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.92 (s, 1H). ES-MS m/z 492 [M+H]⁺. 分析計算値 C₂₉H₂₉N₇O·2.8HBr·2.0H₂O: C, 46.19; H, 4.78; N, 13.00; Br, 29.67. 実測値: C, 46.35; H, 4.92; N, 12.68; Br, 29.50.

【0997】

(実施例145)

【0998】

【化198】



(化合物145: N-{4-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミノ]-ブチル}-6-ヒドロキシニコチンアミド臭化水素酸塩の調製)

6-ヒドロキシニコチン酸(0.049g、0.35mmol)のDMF(2.7mL)溶液に、EDC(0.083g、0.43mmol)、HOBt(0.056g、0.41mmol)およびN¹-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-N¹-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-ブタン-1,4-ジアミン(0.1g、0.29mmol)を加え、その反応物を、室温で、一晩攪拌した。酢酸エチル(40mL)および水(25mL)を加え、その有機層をブライン(30mL)およびNaHCO₃飽和水溶液(30mL)で洗浄した。その水層を酢酸エチル(3×30mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。その粗生成物をシリカゲル放射状クロマトグラフィー(1mmプレート, 2% MeOH / 1% NH₄OH / CH₂Cl₂、次いで、10% MeOH / 1% NH₄OH / CH₂Cl₂を使用)で精製して、灰白色泡状物として、N-{4-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミノ]-ブチル}-6-ヒドロキシニコチンアミドを得た(30mg、16%)を得た。

【0999】

一般的手順Dを使用して、遊離塩基をHBr塩に変換して、化合物145(42mg、81%)を形成した。¹H NMR (D₂O): 1.1 - 1.24 (m, 2H), 1.27 - 1.4 (m, 2H), 1.75 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 2.01 (m, 1H), 2.04 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 2.31 (m, 1H), 2.50 - 2.53 (m, 1H), 2.71 - 2.8 (m, 1H), 2.80 - 3.05 (m, 2H), 3.09 - 3.2 (m, 1H), 3.22 - 3.30 (m, 1H), 4.31 - 4.60 (m, 3H), 6.48 - 6.51 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.45 - 7.47 (m, 2H), 7.61 - 7.62 (m, 4H), 7.82 - 7.86 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 8.3 - 8.33 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.60 - 8.62 (d, 1H, J = 5.4 Hz). ¹³C NMR (D₂O): 20.44, 20.65, 25.93, 26.48, 27.68, 39.05, 49.88, 52.68, 6

10

20

30

40

50

2.22, 114.01, 115.18, 119.26, 125.89, 126.76, 130.65, 137.11, 139.27, 140.41, 140.53, 148.05, 151.29, 152.59, 165.27, 166.17. ES-MS m/z 471.4 (M+H). 分析計算値 C₂₇H₃₀N₆O₂ · 3.1 HBr · 1.8 H₂O · 0.8 C₄H₁₀O: C, 44.61; H, 5.54; N, 10.34; Br, 30.46. 実測値: C, 44.42; H, 5.30; N, 10.26; Br, 30.77.

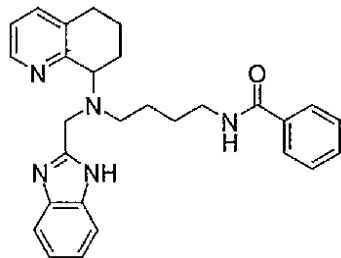
【1000】

(実施例146)

【1001】

10

【化199】



(化合物146: N-{4-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミノ]-ブチル}-ベンズアミド臭化水素酸塩の調製)

20

安息香酸のDMF(3mL)溶液に、EDC(0.097g、0.51mmol)、HOBt(0.064g、0.47mmol)、N¹-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブタン-1,4-ジアミン(0.12g、0.34mmol)およびDIPEAを加えた。この橙色溶液を、室温で、一晚攪拌し、続いて、ジクロロメタン(20mL)および水(20mL)で希釈した。その有機層をブライン(20mL)および飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮して、橙色オイルを得た。その粗生成物をシリカゲル放射状クロマトグラフィー(1mmプレート, 2% MeOH / 1% NH₄OH / CH₂Cl₂、続いて、4% MeOH / 1% NH₄OH / CH₂Cl₂)で精製して、灰白色泡状物(80mg、51%)として、N-{4-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミノ]-ブチル}-ベンズアミドを得た。

30

【1002】

一般的手順Dを使用して、この泡状物をそのHBr塩に変換し、そしてメタノール/エーテル中で再沈させると、化合物146(93mg、77%)が形成された。H NMR (D₂O): 1.25-1.37 (m, 2H), 1.37-1.54 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.02-2.23 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 1H), 2.82-3.0 (m, 2H), 3.13-3.26 (m, 2H), 4.33-4.57 (m, 3H), 7.44 (s, 4H), 7.49-7.50 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.54 (d, 1H, J = 5.1 Hz). ¹³C NMR (D₂O): 20.44 (2炭素), 25.83, 26.48, 27.61, 39.29, 49.50, 52.22, 61.57, 114.08 (2炭素), 125.85, 126.87 (2炭素), 127.15 (2炭素), 129.21 (2炭素), 130.73, 132.57, 132.59, 139.13, 140.26 (2炭素), 147.97, 151.32, 152.10. ES-

40

50

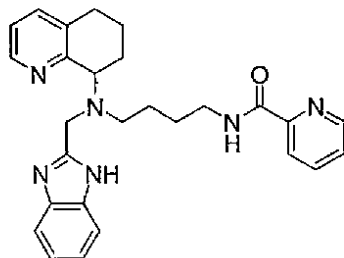
MS m/z 454.4 (M+H). 分析計算値 C₂₈H₃₁N₅O · 2.2 HBr · 1.9 H₂O · 0.3 C₄H₁₀O: C, 50.97; H, 5.86; N, 10.18; Br, 25.55. 実測値: C, 51.23; H, 5.70; N, 10.17; Br, 25.28.

【1003】

(実施例147)

【1004】

【化200】



10

(化合物147: ピリジン-2-カルボン酸{4-[1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル}-アミノ}-ブチル}-アミド臭化水素酸塩)

ピコリン酸(0.042g、0.38mmol)のDMF(2.5mL)溶液に、EDC(0.077g、0.40mmol)、HOBT(0.051g、0.38mmol)、N¹-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-N¹-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブタン-1,4-ジアミン(0.096g、0.28mmol)およびDIPEA(0.10mL、0.56mmol)を加え、その橙色溶液を、室温で、一晚撹拌した。この混合物をジクロロメタンおよび水で希釈し、その有機層をブライン(3×20mL)および飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。この有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして橙色オイルに濃縮した。その粗生成物をシリカゲル放射状クロマトグラフィー(1mmプレート、2%MeOH/1%NH₄OH/CH₂Cl₂、続いて4%MeOH/1%NH₄OH/CH₂Cl₂)で精製して、灰白色の泡状物として、ピリジン-2-カルボン酸{4-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミノ]-ブチル}-アミド(55mg、44%)を得た。

20

30

【1005】

一般的手順Dを使用して、この遊離塩基をHBr/酢酸でその臭化水素酸塩に変換して、化合物147(67.4mg、73%)を得た。¹H NMR (D₂O): 1.25-1.40 (m, 2H), 1.40-1.68 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 1H), 2.00-2.12 (q, 1H, J = 13.2 Hz), 2.12-2.25 (m, 1H), 2.26-2.48 (m, 1H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.25-3.48 (m, 2H), 4.44-4.58 (q, 2H, J = 17.1 Hz), 4.48-4.55 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.77-7.98 (m, 3H), 8.23-8.30 (m, 2H), 8.58-8.73 (m, 2H). ¹³C NMR (D₂O): 20.43, 20.54, 25.92, 26.43, 27.65, 39.61, 49.47, 52.34, 61.77, 114.05 (2炭素), 123.99, 125.87, 126.79 (2炭素), 129.10, 130.69, 139.24, 140.49 (2炭素), 144.32, 145.18, 145.69, 148.02, 151.33, 152.38, 162.96. ES-MS m/z 455.4 (M+H). 分析計算値 C₂₇H₃₀N₆O · 3.2 HBr · 2.1 H₂O · 0.2 C₄H₁₀O: C, 43.58; H, 5.18; N, 10.97; Br, 33.3

40

50

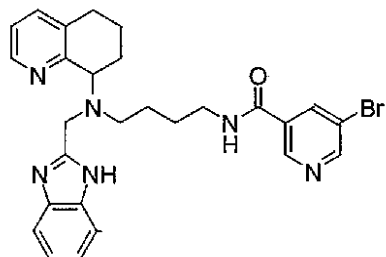
7. 実測値: C, 43.44; H, 5.05; N, 10.91; Br, 33.64。

【1006】

(実施例148)

【1007】

【化201】



10

(化合物148: N - { 4 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル } - 5 - ブロモ - ニコチンアミド臭化水素酸塩の調製)

5 - ブロモニコチン酸 (0 . 0 6 1 g 、 0 . 3 0 m m o l) の D M F (2 . 2 m L) 溶液に、E D C (0 . 0 8 6 g 、 0 . 4 5 m m o l) 、 H O B T (0 . 5 7 g 、 0 . 4 2 m m o l) 、 化合物18の遊離塩基 (0 . 1 0 5 g 、 0 . 3 0 m m o l) および D I P E A (0 . 1 0 m l 、 0 . 5 7 m m o l) を加え、その橙色溶液を、室温で、一晩攪拌した。この混合物をジクロロメタン (2 0 m L) および水 (2 0 m L) で希釈し、その有機層をブライン (2 0 m L) および飽和 N a H C O ₃ 水溶液で洗浄した。有機層を、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、そして橙色オイルに濃縮した。その粗生成物をシリカゲル放射状クロマトグラフィー (1 m m プレート、2 % M e O H / 1 % N H ₄ O H / C H ₂ C l ₂) で精製して、灰白色泡状物として、最終生成物を得た。

20

【1008】

一般的手順Dを使用して、この泡状物を、酢酸 / H B r に溶解することにより、その臭化水素塩に変換し、そしてメタノール / エーテル中で沈殿させて、灰白色固形物として、化合物148 (1 3 3 m g 、 7 8 %) を得た。 ¹ H N M R (D ₂ O) : 1 . 2 3 - 1 . 3 7 (m , 4 H) , 1 . 3 7 - 1 . 5 (m , 4 H) , 1 . 7 5 - 1 . 9 0 (m , 2 H) , 1 . 9 0 (q , 2 H , J = 1 1 . 7 H z) , 2 . 1 2 - 2 . 2 5 (m , 2 H) , 2 . 2 6 - 2 . 4 5 (m , 2 H) , 2 . 4 8 - 2 . 5 5 (m , 2 H) , 2 . 7 5 - 2 . 8 8 (m , 2 H) , 2 . 9 0 - 3 . 0 1 (m , 4 H) , 3 . 1 2 - 3 . 2 5 (m , 2 H) , 3 . 2 5 - 3 . 3 7 (m , 2 H) , 4 . 3 3 (d , 1 H , J = 1 7 . 1 H z) 4 . 5 1 - 4 . 6 0 (m , 1 H) , 4 . 6 0 (d , 1 H , J = 1 7 . 1 H z) , 7 . 4 - 7 . 4 2 (m , 2 H) , 7 . 5 8 - 7 . 6 1 (m , 2 H) , 7 . 7 6 - 7 . 9 3 (m , 1 H) , 8 . 0 9 (s , 1 H) 8 . 3 0 (d , 1 H , J = 7 . 5 H z) , 8 . 5 0 (s , 1 H) , 8 . 6 0 (d , 1 H , J = 5 . 4 H z) , 8 . 8 2 (d , 1 H , J = 3 H z) . ¹³ C N M R (D ₂ O) : 2 0 . 4 5 , 2 0 . 6 3 , 2 6 . 0 1 , 2 6 . 5 6 , 2 7 . 6 9 , 3 9 . 5 5 , 4 9 . 6 6 , 5 2 . 5 3 , 6 2 . 0 2 , 1 1 3 . 9 6 (2 炭素) , 1 2 1 . 7 9 , 1 2 5 . 9 0 , 1 2 6 . 7 4 (2 炭素) , 1 3 0 . 6 2 (2 炭素) , 1 3 2 . 3 2 , 1 3 8 . 3 0 , 1 4 0 . 5 4 , 1 4 1 . 8 4 , 1 4 3 . 5 1 , 1 4 8 . 0 6 , 1 5 0 . 3 0 , 1 5 1 . 2 8 , 1 5 2 . 4 9 , 1 6 5 . 0 . E S - M S m / z 5 3 4 . 8 (M + H) . 分析計算値 C ₂₇ H ₂₉ N ₆ B r O · 3 . 1 H B r · 2 . 1 H ₂ O · 0 . 1 C ₄ H ₁₀ O : C , 3 9 . 6 7 ; H , 4 . 5 2 ; N , 1 0 . 1 3 ; B r , 3 9 . 4 9 . 実測値: C , 3 9 . 6 3 ; H , 4 . 4 0 ; N , 1 0 . 0 9 ; B r , 3 9 . 4 5 .

30

40

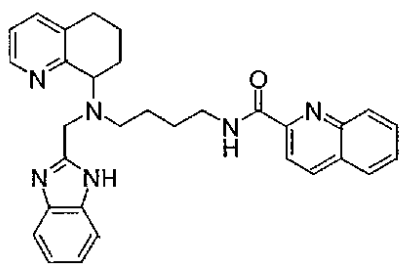
【1009】

(実施例149)

50

【 1 0 1 0 】

【 化 2 0 2 】



10

(化合物 149: キノリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル } - アミド臭化水素酸塩の調製)

イソキノリンカルボン酸 (0 , 0 6 1 g 、 0 . 5 5 m m o l) および N^1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (0 . 1 2 g 、 0 . 3 5 m m o l) の D M F (2 . 5 m l) 溶液に、E D C (0 . 1 0 g 、 0 . 5 2 m m o l) 、 H O B t (0 . 0 6 6 g 、 0 . 4 9 m m o l) および D I P E A (0 . 1 2 m l 、 0 . 6 9 m m o l) を加え、その橙色溶液を、室温で、2日間撹拌した。この混合物をジクロロメタン (2 0 m l) および水 (2 0 m l) で希釈し、その有機層をブライン (3 × 2 0 m l) および飽和 $N a H C O _ 3$ 溶液 (2 0 m l) で洗浄した。この有機層を $N a _ 2 S O _ 4$ で乾燥し、そして橙色オイルに濃縮した。その粗生成物をシリカゲル放射状クロマトグラフィー (1 m m プレート、2 % M e O H / 1 % $N H _ 4 O H$ / $C H _ 2 C l _ 2$) で精製して、灰白色泡状物として、最終生成物を得た。

20

【 1 0 1 1 】

一般的手順 D を使用: 泡状物を酢酸に溶解することにより、そしてか臭化水素酸で飽和した酢酸を加えることにより、この遊離塩基をその臭化水素塩に変換した。この $H B r$ 塩を、メタノール/エーテルから沈殿させて、灰白色固形物として、化合物 149 (1 1 5 m g 、 7 2 %) を得た。 $^1 H$ N M R ($D _ 2 O$) : 1 . 3 7 - 1 . 6 5 (m , 4 H) , 1 . 7 5 - 1 . 9 5 (m , 1 H) , 2 . 1 2 - 2 . 2 5 (m , 1 H) , 2 . 2 7 - 2 . 4 8 (m , 1 H) , 2 . 5 7 - 2 . 7 5 (m , 1 H) , 2 . 7 5 - 3 . 0 2 (m , 2 H) , 3 . 2 8 - 3 . 5 1 (m , 2 H) , 4 . 3 5 (d , 2 H , J = 1 7 . 1 H z) , 4 . 5 6 (d , 2 H , J = 1 6 . 8 H z) , 4 . 5 - 4 . 6 5 (m , 1 H) , 7 . 1 8 - 7 . 2 1 (d d , 2 H , J = 6 . 3 , 3 . 0 H z) , 7 . 4 0 - 7 . 4 3 (d d , 2 H , J = 6 . 3 , 3 . 3 H z) , 7 . 7 8 - 7 . 8 4 (m , 2 H) , 8 . 0 5 - 8 . 0 7 (t , 1 H , J = 9 H z) , 8 . 1 5 - 8 . 1 8 (m , 2 H) , 8 . 2 5 - 8 . 2 9 (m , 2 H) , 8 . 4 1 (d , 1 H , J = 7 . 8 H z) , 8 . 6 8 (d , 1 H , J = 5 . 4 H z) . $^{13} C$ N M R ($D _ 2 O$) : 2 0 . 4 5 , 2 0 . 6 9 , 2 6 . 3 5 , 2 6 . 7 8 , 2 7 . 6 7 , 3 9 . 9 3 , 4 9 . 4 2 , 5 2 . 5 2 , 6 1 . 8 5 , 1 1 3 . 7 8 (2 炭素) , 1 2 4 . 5 6 , 1 2 5 . 8 9 , 1 2 6 . 4 1 (2 炭素) , 1 2 6 . 9 4 , 1 2 7 . 0 8 , 1 2 8 . 5 6 , 1 3 0 . 5 1 (2 炭素) , 1 3 1 . 7 0 , 1 3 3 . 7 5 , 1 3 5 . 9 9 , 1 3 9 . 2 9 , 1 3 9 . 6 7 , 1 4 0 . 5 6 (2 炭素) , 1 4 8 . 0 7 , 1 4 8 . 9 6 , 1 5 1 . 2 4 , 1 5 2 . 2 9 . E S - M S m / z 5 0 5 . 4 (M + H) . 分析計算値 $C _ { 3 1 } H _ { 3 2 } N _ 6 O \cdot 3 . 1 H B r \cdot 1 . 9 H _ 2 O \cdot 0 . 8 C _ 4 H _ { 1 0 } O$: C , 4 8 . 3 8 ; H , 5 . 5 7 ; N , 9 . 9 0 ; B r , 2 9 . 1 8 . 実測値 : C , 4 8 . 4 7 ; H , 5 . 5 2 ; N , 9 . 9 3 ; B r , 2 9 . 0 4 .

30

40

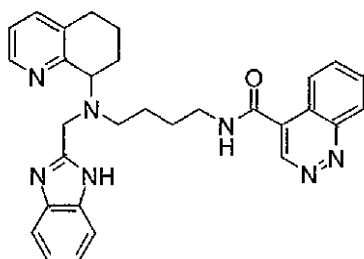
【 1 0 1 2 】

(実施例 1 5 0)

【 1 0 1 3 】

50

【化 2 0 3】



(化合物 150 : シンノリン - 4 - カルボン酸 { 4 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブチル } - アミドの調製)

シンノリン - 4 - カルボン酸 (0 . 0 6 1 g 、 0 . 3 4 m m o l) および N^1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (0 . 1 2 g 、 0 . 3 4 m m o l) の D M F (2 . 5 m l) 溶液に、E D C (0 . 1 0 g 、 0 . 5 2 m m o l) 、 H O B t (0 . 0 6 5 g 、 0 . 4 8 m m o l) および D I P E A (0 . 1 2 m l 、 0 . 6 9 m m o l) を加え、その橙色溶液を、室温で、一晚攪拌した。この混合物をジクロロメタン (2 0 m l) および水 (2 0 m l) で希釈し、その有機層をブライン (3 × 2 0 m l) および飽和 N a H C O ₃ 溶液 (2 0 m l) で洗浄した。この有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、そして橙色オイルに濃縮した。その粗生成物をシリカゲル放射状クロマトグラフィー (1 m m プレート、2 % M e O H / 1 % N H ₄ O H / C H ₂ C l ₂) で精製して、灰白色泡状物 (6 5 6 m g 、 3 7 %) として、最終生成物を得た。

【 1 0 1 4 】

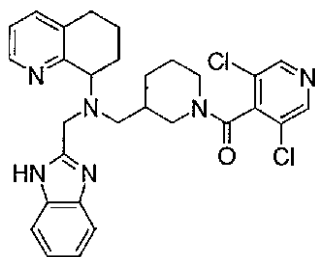
一般的手順 D を使用 : この泡状物を H B r / A c O H 中でその H B r 塩に変換し、そして灰白色固形物 (7 9 . 3 m g 、 7 6 %) として、化合物 1 5 0 を沈殿させた。 ¹ H N M R (D ₂ O) : 1 . 2 5 - 1 . 6 2 (m , 8 H) , 1 . 7 4 - 1 . 9 7 (m , 2 H) , 1 . 9 7 - 2 . 2 5 (m , 4 H) , 2 . 2 5 - 2 . 5 0 (m , 2 H) , 2 . 5 0 - 2 . 7 5 (m , 2 H) , 2 . 7 5 - 3 . 1 3 (m , 6 H) 3 . 2 3 - 3 . 5 5 (m , 4 H) , 7 . 0 - 7 . 1 3 (m , 2 H) , 7 . 2 7 - 7 . 3 7 (m , 2 H) , 7 . 7 6 - 7 . 8 7 (m , 1 H) , 7 . 9 5 (s , 2 H) , 7 . 9 9 - 8 . 0 7 (m , 1 H) , 8 . 3 1 (d , 1 H , J = 7 . 5 H z) , 8 . 4 8 (d , 1 H , J = 9 . 0 H z) , 8 . 6 1 (d , 1 H , J = 5 . 1 H z) , 9 . 0 0 (s , 1 H) . ¹³ C N M R (D ₂ O) : 2 0 . 4 7 , 2 0 . 6 9 , 2 6 . 2 5 , 2 6 . 8 5 , 2 7 . 6 8 , 3 9 . 4 2 , 4 9 . 6 4 , 5 2 . 6 9 , 6 2 . 0 4 , 1 1 3 . 6 2 (2 炭素) , 1 2 3 . 9 4 , 1 2 4 . 2 1 , 1 2 5 . 8 9 , 1 2 6 . 2 8 (2 炭素) , 1 2 8 . 9 5 , 1 3 0 . 4 5 (2 炭素) , 1 3 0 . 7 9 , 1 3 3 . 5 5 , 1 3 4 . 7 3 , 1 3 9 . 2 8 , 1 4 0 . 6 0 (2 炭素) , 1 4 1 . 0 7 , 1 4 8 . 0 8 , 1 5 0 . 4 2 , 1 5 1 . 2 9 , 1 5 2 . 4 4 , 1 6 6 . 1 1 . E S - M S m / z 5 0 6 . 4 (M + H) 分析計算値 C ₃₀ H ₃₁ N ₇ · 3 . 1 H B r · 2 . 3 H ₂ O · 0 . 2 C ₄ H ₁₀ O : C , 4 5 . 5 2 ; H , 5 . 0 5 ; N , 1 2 . 0 6 ; B r , 3 0 . 4 8 . 実測値 : C , 4 5 . 5 9 ; H , 4 . 9 1 ; N , 1 2 . 0 3 ; B r , 3 0 . 3 1 .

【 1 0 1 5 】

(実施例 1 5 1)

【 1 0 1 6 】

【化 2 0 4】

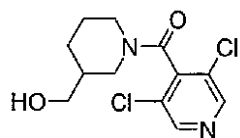


(化合物 151 : (3 - { [(1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ピペリジン - 1 - イル) - (3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - メタノンの調製)

((3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - (3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノンの調製)

【1017】

【化 2 0 5】



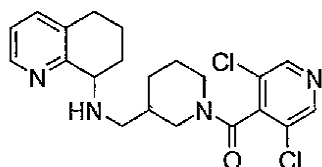
3, 5 - ジクロロイソニコチン酸 (250 mg、1.30 mmol) の CH_2Cl_2 (6.5 mL) 懸濁液に、DMF (触媒) および塩化オキサリル (0.45 mL; 5.2 mmol) を加え、その混合物を、室温で、2 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。その残留物に、THF (2 mL)、 Et_3N (0.27 mL、1.9 mmol)、および 3 - ピペリジンメタノール (150 mg、1.30 mmol) の THF (4.5 mL) 溶液を加え、この混合物を、室温で、21 時間攪拌した。この混合物を CH_2Cl_2 (50 mL) およびブライン (30 mL) で希釈し、そして相分離した。その有機層をブライン (2 x 50 mL) および飽和 NaHCO_3 (2 x 50 mL) で洗浄した。この有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、そして真空乾燥して、粗オイルを得た。この粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 : 5 : 1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) で精製すると、黄色オイル (異性体の混合物) (147 mg、39%) が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.28 - 1.96 (m, 4H), 2.89 - 3.26 (m, 3H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 3.50 - 3.72 (m, 2H), 4.29 - 4.56 (m, 1H), 8.54 (m, 2H)。

【1018】

((3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - {3 - [(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - メチル] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノンの調製)

【1019】

【化 2 0 6】



(3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - (3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン (147 mg、0.508 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、室温で、Des - Martin ペルヨージナン (226 mg、0.533 mmol) を加えた。室温で 45 分間攪拌した後、その混合物を 1N NaOH (水溶液) (2

× 10 mL) で洗浄し、次いで、乾燥し (MgSO₄)、そして真空中で濃縮して、無色オイル (121 mg、83%) を得た。

【1020】

一般的手順 A を使用：上で得たアルデヒド (121 mg、0.421 mmol) および 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミン (75 mg、0.51 mmol) の 4 : 1 MeOH / オルトギ酸トリメチル (4.2 mL) 攪拌溶液に、NaBH₃CN (106 mg、1.69 mmol) を加え、その混合物を、21 時間にわたって、60 まで加熱した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (150 : 5 : 1 CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH) で精製すると、無色オイル (異性体の混合物) (66 mg、37%) が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.24 - 3.79 (m, 17H), 4.48 - 4.67 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 8.24 - 8.52 (m, 3H)。

10

【1021】

アセトニトリル (3.0 mL) 中の (3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - {3 - [(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - メチル] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン (63 mg、0.15 mmol)、2 - クロロメチル - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (60 mg、0.22 mmol)、ヨウ化カリウム (1 mg、0.006 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.052 mL、0.30 mmol) の混合物を、60 で、16 時間加熱した。飽和 NaHCO₃ (水溶液) (10 mL) を加え、この混合物を CH₂Cl₂ (3 × 12 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、そして真空中で濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (300 : 5 : 1 の CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH) で精製すると、黄色泡状物 (79 mg) が得られた。

20

【1022】

上で得たアミン (79 mg) の 1 : 1 TFA / CH₂Cl₂ (4 mL) 溶液を、室温で、1 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。その残留物を CH₂Cl₂ (15 mL) に溶解し、そして 1N NaOH (水溶液) (10 mL) で洗浄した。その水相を CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、そして真空中で濃縮して、黄色泡状物 (異性体の混合物) (72 mg、87%) として、化合物 151 を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.25 - 4.76 (m, 20H), 7.12 - 8.64 (m, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃) 21.37, 21.47, 21.75, 22.83, 23.51, 23.87, 24.06, 24.20, 24.87, 25.26, 26.90, 27.18, 27.61, 27.94, 29.03, 29.24, 29.45, 29.68, 34.12, 34.54, 34.85, 35.53, 38.16, 38.69, 39.37, 42.30, 42.38, 44.48, 45.57, 46.22, 47.05, 47.23, 48.61, 49.61, 49.83, 49.97, 51.06, 51.39, 52.89, 53.11, 55.30, 59.44, 61.61, 61.85, 62.03, 64.04, 64.26, 111.28, 111.8, 118.80, 121.66, 121.74, 122.29, 128.10, 128.18, 128.35, 128.52, 128.60, 128.68, 134.61, 137.35, 137.48, 142.26, 142.43, 146.49, 146.74, 146.99, 147.39, 147.59, 147.63, 155.48, 155.70, 156.11, 156.74, 156.90, 157.23, 161.08, 161.20. ES - MS m/z 550 (M+H). 分析計算値 C₂₉H₃₀N₆Cl₂O · 0.5 CH₂Cl₂ · 0.6 H₂O · 0.2 C₆H₁₄: C, 59.47; H, 5.69; N, 13.55; Cl, 17.15. 実測値: C, 59.62; H, 5.39; N, 13.51; Cl, 16.92。

30

40

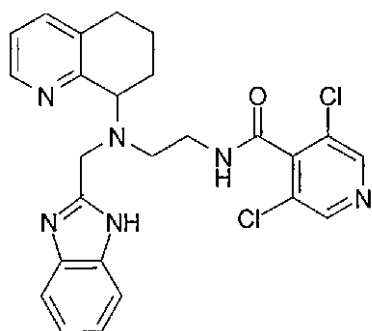
【1023】

(実施例 152)

【1024】

50

【化 2 0 7】



10

(化合物 152: N - { 2 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - エチル } - 3 , 5 - ジクロロ - イソニコチンアミドの調製)

(2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - カルバミン酸第三級ブチルエステル (0 . 9 5 5 g 、 5 . 0 0 m m o l) の水 (1 2 m l) 攪拌溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (2 . 3 5 g 、 1 1 . 0 m m o l) を加えた。この混合物を、室温で、1 時間攪拌し、続いて、ジクロロメタン (3 × 1 0 m l) で抽出した。この抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して、無色液体 (7 7 8 m g 、 9 8 %) として、(2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸第三級ブチルエステルを得た。 ^1H NMR (CD_3Cl) 1 . 4 5 (s , 9 H) , 4 . 0 7 (d , J = 4 . 5 \text{ Hz} , 2 H) , 5 . 2 0 (b r s , 1 H) , 9 . 6 5 (s , 1 H)

20

2 - [(5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - メチル] - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (0 . 3 7 8 g 、 1 . 0 0 m m o l) および (2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸第三級ブチルエステル (0 . 1 5 9 g 、 1 . 0 0 m m o l) のジクロロメタン (5 m l) 溶液に、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (0 . 2 2 3 g 、 1 . 0 5 m m o l) を加えた。その混合物を、室温で、1 5 時間攪拌し、続いて、飽和 NaHCO_3 水溶液 (3 0 m l) に注いだ。この混合物をクロロホルム (3 × 2 0 m l) で抽出した。この混合物を Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (9 8 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) で精製すると、黄色泡状物として、2 - { [(2 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - エチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル 4 9 9 m g (9 6 %) が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1 . 4 8 (s , 9 H) , 1 . 6 4 (s , 9 H) , 1 . 6 9 - 1 . 8 5 (m , 2 H) , 1 . 9 4 - 1 . 9 9 (m , 1 H) , 2 . 2 4 (m , 1 H) , 2 . 6 1 - 2 . 8 7 (m , 3 H) , 3 . 0 9 - 3 . 1 9 (m , 3 H) , 4 . 0 7 (d d , J = 9 . 9 \text{ Hz} , 5 . 7 \text{ Hz} , 1 H) , 4 . 2 6 (d , J = 1 6 . 2 \text{ Hz} , 1 H) , 4 . 5 2 (d , J = 1 6 . 2 \text{ Hz} , 1 H) , 6 . 9 8 (d d , 1 H , J = 7 . 7 \text{ Hz} , 4 . 7 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 3 2 (m , 3 H) , 7 . 5 7 (b r s , 1 H) , 7 . 7 4 (m , 1 H) , 7 . 8 6 (m , 1 H) , 8 . 4 1 (d , J = 3 . 9 \text{ Hz} , 1 H) 。

30

40

【1 0 2 5】

2 - { [(2 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - エチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (0 . 4 9 0 g 、 0 . 9 4 m m o l) のジクロロメタン (4 m l) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (4 m l) を加えた。その混合物を、室温で、1 時間攪拌した。水酸化ナトリウム (2 M 、 3 0 m l) を加え、この混合物をクロロホルム (3 × 2 0 m l) で抽出した。この抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (9 0 : 5 : 5 の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) で精製すると、無色オイルとして、2 9 4 m g (9 7 %) の N^1 - (1 H

50

-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-N¹-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-エタン-1,2-ジアミンが得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.60-1.75 (m, 1 H), 1.87-1.98 (m, 1 H), 2.01 (m, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 2.56-2.85 (m, 6 H), 4.03 (m, 1 H), 4.04 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 4.17 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 7.11-7.21 (m, 3 H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.56 (br s, 2 H), 8.55 (d, J = 4.2 Hz, 1 H)。

【1026】

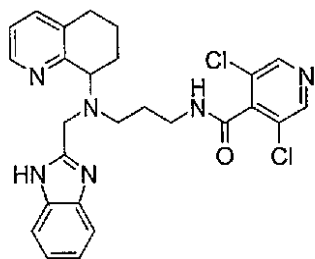
3,5-ジクロロ-イソニコチノイルクロリド(0.34 mmol)の0 THF(3 ml)懸濁液に、N¹-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-N¹-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-エタン-1,2-ジアミン(0.100 g、0.312 mmol)のジクロロメタン(3 ml)溶液、THF(1 ml)およびEt₃N(0.087 mL)を加えた。0 で5分間撹拌した後、その混合物を室温まで温め、そして2.5時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、その残渣を飽和NaHCO₃(30 mL)に入れた。その混合物をクロロホルム(3×20 mL)で抽出した。この混合物をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(200:1:1のCH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH)で精製すると、淡黄色固形物として、55 mg(44%)の化合物152が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.55-1.70 (m, 1 H), 1.78-1.85 (m, 1 H), 2.03 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 2.66-2.82 (m, 3 H), 3.20 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.39 (m, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 3.90 (dd, J = 10.8 Hz, 5.7 Hz, 1 H), 4.12 (d, J = 16.7 Hz, 1 H), 4.30 (d, J = 16.7 Hz, 1 H), 6.99 (dd, 1 H, J = 7.8 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 7.15-7.21 (m, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 8.40 (m, 1 H), 8.56 (s, 2 H); ¹³C NMR (CDCl₃) 21.79, 23.08, 29.32, 38.68, 48.54, 49.25, 61.63, 119.35, 122.24, 122.69, 123.19, 129.64, 133.76, 135.76, 138.70, 143.50, 144.39, 146.46, 148.03, 154.85, 157.38, 162.22; ES-MS m/z 496 (M+H). 分析計算値 C₂₅H₂₄N₆Cl₂O・0.9CH₂Cl₂: C, 54.40; H, 4.55; N, 14.70; Cl, 23.56. 実測値: C, 54.64; H, 4.53; N, 14.62 Cl, 23.41。

【1027】

(実施例153)

【1028】

【化208】



(化合物153: N-{3-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-プロピル}-3,5

- ジクロロ - イソニコチンアミドの調製)

(3 - ヒドロキシ - プロピル) - カルバミン酸第三級ブチルエステル (200 mg、1 . 15 mmol) の CH_2Cl_2 (11 . 5 ml) 溶液に、Dess - Martin ペルヨージナン (489 g、1 . 15 mmol) を加え、得られた混合物を、室温で、1 時間撹拌した。この混合物を CH_2Cl_2 (40 mL) で希釈し、そして 1 N NaOH (2 \times 10 mL) で洗浄した。その有機相を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。無色シロップ (180 mg) を、さらに精製することなく、次の反応で使用した。

【 1029 】

上記 2 - [(5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - メチル] - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (170 mg、0 . 98 mmol)、(3 - オキソ - プロピル) - カルバミン酸第三級ブチルエステル (170 mg、0 . 98 mmol) および THF (9 . 8 ml) の撹拌溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (623 mg、2 . 94 mmol) を加え、得られた混合物を、室温で、1 時間撹拌した。 AcOH (56 μl 、0 . 98 mmol) を加え、この混合物を、室温で、一晚撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、 CH_2Cl_2 (40 mL) で希釈し、そして 1 N NaOH (10 mL) で洗浄した。その水相を (2 \times 20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた橙色泡状物の CH_2Cl_2 (4 mL) および TFA (4 mL) 溶液を、室温で、2 . 5 時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、 H_2O (2 mL) に部分的に溶解し、1 N NaOH で塩基性にし、そして CH_2Cl_2 (3 \times 25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / CH_3OH / NH_4OH 、100 : 7 : 1) で精製すると、白色泡状物として、152 . 55 mg (44 %) の N^1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - プロパン - 1 , 3 - ジアミン (290 mg、3 工程で 75 %) が得られた。

【 1030 】

0 に冷却した CH_2Cl_2 中の 3 , 5 - ジクロロ - イソニコチン酸 (52 mg、0 . 27 mmol) の混合物に、塩化オキサリル (70 μL 、0 . 81 mmol) および DMF (1 滴) を加え、得られた混合物を、0 で、5 分間、室温で、1 . 5 時間撹拌した。この混合物を、減圧下で濃縮し、そして 5 分間真空乾燥した。 THF (3 mL) 中の得られたベージュ色固形物に、上記 N^1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - プロパン - 1 , 3 - ジアミン (100 mg、0 . 30 mmol) および Et_3N (76 μl 、0 . 54 mmol) を加え、得られた混合物を、室温で、3 時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、 EtOAc (40 mL) で希釈し、そして飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (5 mL) で連続して洗浄した。その有機相を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、100 : 1 : 1) で精製すると、白色泡状物として、化合物 153 (55 mg、40 %) が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1 . 70 - 1 . 94 (m , 4 H) , 2 . 04 - 2 . 15 (m , 1 H) , 2 . 26 - 2 . 33 (m , 1 H) , 2 . 64 - 2 . 96 (m , 4 H) , 3 . 10 - 3 . 15 (m , 1 H) , 3 . 68 (d , 1 H , J = 15 . 6 Hz) , 3 . 80 (d , 1 H , J = 15 . 6 Hz) , 3 . 98 - 4 . 07 (m , 1 H) , 4 . 19 - 4 . 25 (m , 1 H) , 6 . 83 (dd , 1 H , J = 7 . 8 , 4 . 8 Hz) , 7 . 20 - 7 . 23 (m , 2 H) , 7 . 35 - 7 . 40 (m , 2 H) , 7 . 66 - 7 . 68 (m , 2 H) , 8 . 34 (s , 2 H) , 8 . 78 (br s , 1 H) ; ^{13}C NMR (CDCl_3) 21 . 69 , 21 . 92 , 26 . 70 , 29 . 38 , 39 . 04 , 49 . 41 , 49 . 87 , 59 . 45 , 111 . 10 , 119 . 37 , 122 . 63 , 122 . 95 , 129 . 27 , 135 . 68 , 138 . 29 , 143 . 68 , 146 . 10 , 147 . 70 ,

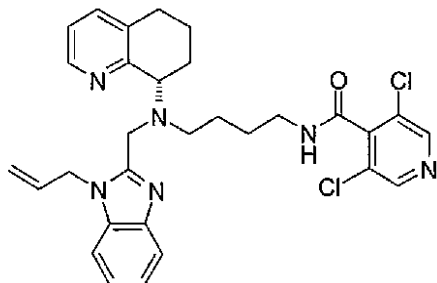
154.94, 157.51, 162.27. ES-MS m/z 510 ($M+H$). 分析計算値 $C_{26}H_{26}N_6Cl_2O \cdot 0.3CH_2Cl_2 \cdot 0.1H_2O$: C, 58.86; H, 5.03; N, 15.66; Cl, 17.17. 実測値: C, 59.22; H, 5.21; N, 15.74; Cl, 16.80.

【1031】

(実施例154)

【1032】

【化209】



10

(化合物154: N-{4-[(1-アリル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(S)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イルアミノ)]-ブチル}-3,5-ジクロロ-イソニコチンアミドの調製)

4-[(1-アリル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-ブチルヒドロクロリド塩(120 mg、0.215 mmol)を1M NaOHで中和し、その遊離塩基を $CHCl_3$ (25 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮して、濁った黄色オイルとして、遊離塩基を得た。

20

【1033】

3,5-ジクロロピリジン-4-カルボン酸(82 mg、0.43 mmol)およびDMF(1滴)の CH_2Cl_2 (4 mL)懸濁液に、塩化オキサリル(0.11 mL、1.3 mmol)を加えた。得られた白色懸濁液を、室温で、窒素下にて、35分間攪拌し、次いで、減圧下でこの溶媒を蒸発させた。その粗酸塩化物を減圧下で乾燥し、次いで、この遊離塩基のTHF(4 mL)溶液と NEt_3 (0.05 mL、0.4 mmol)とを加えた。得られた懸濁液を、室温で、窒素下にて、1時間10分間攪拌した。その混合物を CH_2Cl_2 (10 mL)で希釈し、合わせた有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH 、19:1:0.2)で精製すると、白色泡状物(92.3 mg、0.164 mmol、76%)として、アミドが得られた。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.40-1.60 (m, 2H), 1.63-1.89 (m, 3H), 1.95-2.19 (m, 3H), 2.60-3.03 (m, 5H), 3.55-3.67 (m, 1H), 3.70 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 3.86 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 4.26 (dd, 1H, J = 8.1, 6.3 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 17.1 Hz), 4.67 (dd, 1H, J = 16.4, 5.1 Hz), 4.96 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 5.57-5.71 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H, J = 7.5, 4.8 Hz), 7.17-7.25 (m, 4H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.89 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 8.32 (s, 2H), 8.97 (br. t, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 23.1, 23.8, 24.0, 28.2, 30.9, 40.3, 47.2, 49.8, 51.3, 61.0, 111.6, 118.1, 120.5, 123.5, 123.7, 124.4, 130.6, 134.1, 136.6, 137.1, 138.7, 143.7, 145.1, 147.6, 149.0, 153.7, 158.7, 164.2. ES-MS m/z 564 ($M+H$). 分析計算値 $C_{30}H_{32}Cl_2N_6O \cdot 0.2C_4H_{10}O \cdot 0.1$

30

40

50

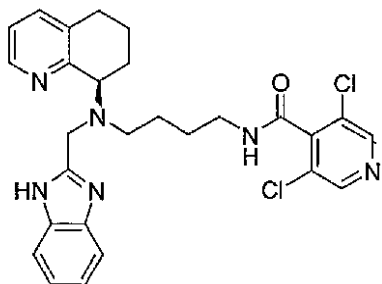
CH_2Cl_2 : C, 63.24; H, 5.87; N, 14.32; Cl, 13.29.
 実測値 : C, 63.02; H, 5.74; N, 14.31; Cl, 13.04。

【1034】

(実施例155)

【1035】

【化210】



10

(化合物155 : N - { 4 - [(1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (R) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - アミノ] - ブチル } - 3 , 5 - ジクロロ - イソニコチンアミドの調製)

3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - カルボン酸 (135 mg、0.70 mmol) および DMF (2 滴) の CH_2Cl_2 (7 mL) 懸濁液に、塩化オキサリル (0.18 mL、2.1 mmol) を加えた。得られた懸濁液を、室温で、窒素下にて、35 分間攪拌し、次いで、減圧下で溶媒を蒸発させた。その粗酸塩化物を減圧下で乾燥し、次いで、 N^1 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (R) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (120 mg、0.344 mmol) の THF (4 mL) 溶液と NEt_3 (0.06 mL、0.4 mmol) とを加えた。得られた懸濁液を、窒素下にて、室温で、1 時間攪拌した。その反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (25 mL) で希釈し、そして CH_2Cl_2 (25 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、32 : 1 : 0.2) で精製すると、白色泡状物 (134 mg、0.256 mmol、74%) として、アミドが得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.47 - 1.61 (m, 4 H) , 1.63 - 1.78 (m, 1 H) , 1.81 - 1.95 (m, 1 H) , 2.02 - 2.13 (m, 1 H) , 2.15 - 2.25 (m, 1 H) , 2.60 - 2.85 (m, 4 H) , 3.10 - 3.23 (m, 1 H) , 3.31 - 3.43 (m, 1 H) , 3.87 (d, 1 H, J = 16.2 Hz) , 3.98 (d, 1 H, J = 16.2 Hz) , 4.05 (dd, 1 H, J = 9.6, 5.7 Hz) , 6.94 (br. t, 1 H) , 7.12 (dd, 1 H, J = 7.8, 4.8 Hz) , 7.15 - 7.20 (m, 2 H) , 7.42 (d, 1 H, J = 7.8 Hz) , 7.44 - 7.62 (m, 2 H) , 8.39 (s, 2 H) , 8.47 (d, 1 H, J = 4.8 Hz) . ^{13}C NMR (CDCl_3) 21.6, 23.9, 25.8, 26.9, 29.4, 39.6, 49.6, 50.5, 62.1, 122.1, 122.7, 129.2, 135.1, 138.0, 143.2, 146.8, 147.7, 156.4, 157.7, 162.6. ES - MS m/z 523 (M + H) , 525 (M + 2 + H) . 分析計算値 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 59.85; H, 5.35; N, 15.40; Cl, 15.59. 実測値 : C, 59.62; H, 5.38; N, 15.22; Cl, 15.98。

20

30

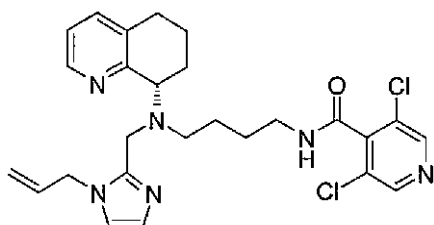
40

【1036】

(実施例156)

【1037】

【化 2 1 1】



(化合物 156 : N^1 - { 4 - [(1 - アリル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - (S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ] - ブチル } - 3 , 5 - ジクロロ - イソニコチンアミドの調製)

N^1 - (1 - アリル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - N^1 - (S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - ブタン - 1 , 4 - ジアミン塩酸塩 (115 . 1 mg、0 . 216 mmol) を 1 M NaOH (25 mL) で中和し、その遊離塩基を $CHCl_3$ (25 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮して、濁った黄色オイルとして、遊離塩基を得た。

【 1 0 3 8 】

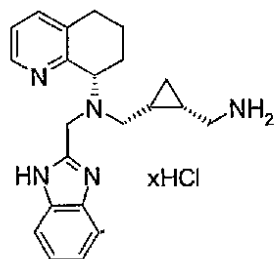
3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - カルボン酸 (83 mg、0 . 43 mmol) および DMF (1 滴) の CH_2Cl_2 (4 mL) 懸濁液に、塩化オキサリル (0 . 11 mL、1 . 3 mmol) を加えた。得られた白色懸濁液を、室温で、窒素下にて、30 分間攪拌し、次いで、減圧下で溶媒を蒸発させた。その粗酸塩化物を減圧下で乾燥し、次いで、この遊離塩の THF (4 mL) 溶液と NEt_3 (0 . 04 mL、0 . 3 mmol) とを加えた。得られた懸濁液を、窒素下にて、室温で、1 時間攪拌した。その反応物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (25 mL) に吸収させ、そして CH_2Cl_2 (25 mL \times 3) で抽出した、合わせた有機溶液を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、19 : 1 : 0 . 1) で精製すると、灰白色泡状物 (77 . 4 mg、0 . 151 mmol、70 %) として、このアミドが得られた。 1H NMR ($CDCl_3$) 1 . 38 - 1 . 57 (m , 2 H) , 1 . 60 - 2 . 16 (m , 7 H) , 2 . 61 - 2 . 86 (m , 5 H) , 3 . 37 (d , 1 H , J = 13 . 5 Hz) , 3 . 57 (d , 1 H , J = 13 . 5 Hz) , 3 . 63 - 3 . 72 (m , 1 H) , 4 . 20 (dd , 1 H , J = 8 . 4 , 6 . 3 Hz) , 4 . 35 (dd , 1 H , J = 13 . 7 , 5 . 1 Hz) , 4 . 52 (dd , 1 H , J = 13 . 7 , 5 . 7 Hz) , 4 . 71 (dd , 1 H , J = 17 . 1 , 0 . 9 Hz) , 5 . 02 (dd , 1 H , J = 10 . 2 , 0 . 9 Hz) , 5 . 56 - 5 . 69 (m , 1 H) , 6 . 74 (d , 1 H , J = 1 . 2 Hz) , 6 . 81 (d , 1 H , J = 1 . 2 Hz) , 6 . 86 (dd , 1 H , J = 7 . 5 , 4 . 8 Hz) , 7 . 30 (d , 1 H , J = 6 . 9 Hz) , 7 . 74 (d , 1 H , J = 3 . 9 Hz) , 8 . 34 (s , 2 H) , 9 . 44 (br . s , 1 H) . ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 21 . 8 , 22 . 1 , 22 . 3 , 27 . 3 , 29 . 7 , 38 . 5 , 47 . 1 , 48 . 1 , 49 . 3 , 59 . 5 , 117 . 4 , 120 . 5 , 122 . 2 , 127 . 5 , 129 . 4 , 133 . 5 , 135 . 3 , 137 . 5 , 145 . 7 , 146 . 1 , 147 . 6 , 157 . 6 , 162 . 9 . ES - MS m/z 513 (M + H) . 分析計算値 $C_{26}H_{30}Cl_2N_6O \cdot 0 . 2 H_2O \cdot 0 . 05 CH_2Cl_2$: C , 60 . 02 ; H , 5 . 90 ; N , 16 . 12 ; Cl , 14 . 28 . 実測値 : C , 60 . 20 ; H , 5 . 90 ; N , 15 . 80 ; Cl , 14 . 28 .

【 1 0 3 9 】

(実施例 157)

【 1 0 4 0 】

【化 2 1 2】



(シス - 2 - アミノメチル - シクロプロピルメチル) - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (S) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - アミン (塩酸塩) の調製)

(第三級ブチル - (シス - 2 - クロロメチル - シクロプロピルメトキシ) - ジメチル - シラン) の調製)

ジメチルシス - 1, 2 - シクロプロパンジカルボキシレート (22.0 g、140 mmol) の無水 THF (185 mL) 0 撪拌溶液に、窒素下で、20 分以上かけて、リチウムアルミニウムヒドライドの 1 M THF 溶液 (180 mL、180 mmol) を加えた。冷却浴を取り外して、撪拌を 1.5 時間継続した。その混合物を、脱イオン水 (7 mL)、続いて、15% NaOH 溶液 (7 mL)、続いて、脱イオン水 (20 mL) で注意深くクエンチした。得られた沈殿物を濾過で除去し、その濾過ケーキを酢酸エチル (50 mL) で洗浄し、その濾液を濃縮した。得られた橙色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 : 1 CH₂Cl₂ / MeOH) で精製して、淡黄色オイルとして、このジオール (10.2 g、72%) を得た。

【1041】

水素化ナトリウム (3.8 g、95 mmol) の無水 THF (130 mL) 0 撪拌懸濁液に、上記ジオール (9.22 g、90 mmol) の無水 THF (50 mL) 溶液を加え、そして撪拌を 10 分間継続した。上記撪拌溶液に、1 分以上かけて、第三級ブチルジメチルシリルクロリド (14.3 g、95 mmol) 3 つに分けて加えた。冷却器を取り外して、撪拌を 30 分間継続した。この混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (200 mL) に注ぎ、そしてジクロロメタン (3 × 150 mL) で抽出した。その有機抽出物を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。得られた黄色オイル (22 g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 : 1 ヘキサン / EtOAc) で精製して、淡黄色オイルとして、所望の一保護ジオール (18.9 g、97%) を得た。

【1042】

上記アルコール (18.9 g、87 mmol) およびトリエチルアミン (36 mL、260 mmol) のジクロロメタン (300 mL) 撪拌溶液に、5 分以上かけて、純粋メタンスルホンクロリド (15 mL、190 mmol) を加えた。その撪拌混合物を、16 時間にわたって、還流状態まで加熱し、次いで、室温まで冷却し、水 (2 × 200 mL) で洗浄し、ブライン (200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして濃縮した。得られた褐色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 : 1 ヘキサン / EtOAc) で精製すると、黄色オイルとして、表題化合物 (13.5 g、66%) が得られた。
¹H NMR (CDCl₃) 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.38 (q, 1H, J = 6.0 Hz), 0.85 - 0.89 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 1.23 - 1.36 (m, 2H), 3.57 - 3.68 (m, 3H), 3.78 - 3.84 (m, 1H)。

(メタンスルホン酸シス - 2 - (1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イルメチル) - シクロプロピルメチルエステルの調製)

上記第三級ブチル - (シス - 2 - クロロメチル - シクロプロピルメトキシ) - ジメチル - シラン (13.5 g、57 mmol) およびフタルイミドカリウム (16.0 g、86 mmol) の DMF (380 mL) 撪拌スラリーを、窒素雰囲気下にて、3 時間にわたって

、100 まで加熱した。その混合物を室温まで冷却し、そして濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(500 mL)に溶解し、ブライン(3×200 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(9:1ヘキサン/EtOAc)で精製すると、白色結晶性固形物として、所望のフタルイミド(8.55 g、43%)が得られた。

【1043】

上記フタルイミド(8.5 g、25 mmol)を、THF(100 mL)および1 N HCl(100 mL)の混合物中にて、20分間激しく撹拌した。この混合物を濃縮してTHFを除去し、次いで、ジクロロメタン(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた物質をシリカゲルのプラグを介して濾過した。まず最初に、このプラグを9:1のヘキサン/EtOAcで溶出して、非極性不純物を洗い出し、次いで、EtOAcで溶出して、白色固形物として、所望アルコール(5.6 g、97%)を得た。

10

【1044】

上記アルコール(5.6 g、24 mmol)およびトリエチルアミン(5.0 mL、36 mmol)のジクロロメタン(80 mL)0 撹拌溶液に、メタンスルホニルクロリド(2.3 mL、29 mmol)を加え、撹拌を、室温で、40分間継続した。その反応物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液(100 mL)を加えることにより、クエンチした。層分離し、その水層をジクロロメタン(50 mL)で抽出した。その有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥し、そして白色固形物として、表題化合物(7.9 g、100%)を得た。¹ HNMR(CDCl₃) 0.53(q, 1H, J=6.0 Hz), 0.91-0.99(m, 1H), 1.28-1.41(m, 1H), 1.55-1.62(m, 1H), 3.01(s, 3H), 3.67-3.83(m, 2H), 4.24(dd, 1H, J=12.0, 9.0 Hz), 4.58(dd, 1H, J=10.5, 7.5 Hz), 7.72-7.76(m, 2H), 7.83-7.87(m, 2H)。

20

(シス-2-アミノメチル-シクロプロピルメチル)-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(S)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル-アミン(塩酸塩)(化合物157)の調製)

上記(1R, 2S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-シクロプロピルメチルエステル(7.4 g、24 mmol)、(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(S)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル-アミン(7.6 g、20 mmol、Bridgerら、米国特許出願番号09/535314における手順に従って調製された)、ジイソプロピルアミン(5.2 mL、30 mmol)およびヨウ化カリウム(170 mg、10 mmol)の無水アセトニトリル(200 mL)撹拌スラリーを、16時間にわたって、60 まで加熱した。その混合物を室温まで冷却し、そして濃縮した。得られた残渣を、酢酸エチル(200 mL)と飽和重炭酸ナトリウム溶液(100 mL)との間で分配した。層分離し、その有機層を水(2×100 mL)およびブライン(2×100 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた粗褐色オイルをシリカゲル反復カラムクロマトグラフィー(第1のカラム: 2% MeOH/CH₂Cl₂、第2のカラム: 5% NH₄OH/EtOAc)で精製すると、白色泡状固形物として、所望の保護アミン(2.3 g、19%)が得られた。

30

40

【1045】

上記保護アミン(6.3 g、11 mmol)のエタノール(50 mL)撹拌溶液に、ヒドラジン水和物(3.1 mL、64 mmol)を加えた。この混合物を、撹拌しながら、1時間にわたって、50 まで加熱した。得られた白色スラリーを室温まで冷却し、ジエチルエーテル(50 mL)で希釈し、そしてガラス-フリット化された漏斗を介して濾過して沈殿を除去し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲル反復カラムクロマトグラフィー(第1のカラム: 20:1:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH、第2のカラム: 50:1:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)で精製すると、白色泡状固形物

50

として、所望の第1のアミン(2.80 g、74%)が得られた。

【1046】

一般的手順Dに従う：上記遊離塩基(2.80 g、7.7 mmol)をその塩酸塩に変換すると、白色固形物として、化合物157(3.30 g、87%)が得られた。¹H NMR (D₂O) 0.08 (q, 1H, J = 5.0 Hz), 0.22 (q, 1H, J = 5.0 Hz), 0.46 - 0.52 (m, 1H), 0.62 (q, 1H, J = 6.0 Hz), 1.01 - 1.09 (m, 2H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 2.02 - 2.10 (m, 1H), 2.16 - 2.21 (m, 1H), 2.32 - 2.38 (m, 1H), 2.51 - 2.63 (m, 1H), 2.64 - 2.71 (m, 1H), 2.99 - 3.16 (m, 4H), 4.43 - 4.69 (m, 3H), 7.55 - 7.59 (m, 2H), 7.75 - 7.85 (m, 3H), 8.32 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 8.62 (dd, 1H, J = 7.5, 6.2 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 9.99, 10.85, 12.41, 13.59, 15.40, 20.46, 20.69, 27.65, 39.84, 48.54, 49.49, 51.76, 61.21, 61.81, 114.31, 114.35, 125.80, 126.56, 126.61, 131.41, 131.69, 139.41, 139.53, 140.33, 140.46, 147.74, 147.86, 151.31, 151.97, 152.61; ES-MS m/z 362 (M + H). 分析計算値 C₂₂H₂₇N₅・3.0 HCl・1.3 H₂O: C, 53.46; H, 6.65; N, 14.17; Cl, 21.52. 実測値: C, 53.67; H, 6.87; N, 13.85; Cl, 21.53。

【1047】

以下の条件を使用するキラルHPLCにより、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル中心での化合物157のエナンチオマー純度は、100% eeであると判明した：器具：Hewlett Packard 1100 HPLC (VWD2)；カラム：Chiral Pak AD-H、0.46 cm x 25 cm；移動相：A：90：10 ヘキサン/0.1% DEAを含む試薬アルコール、B：試薬アルコール；定組織：90% A、10% B；全実施時間：40分；流速：0.5 mL/分；温度：40；検出器：UV @ 270 nm；注入容量：10 μL。

【1048】

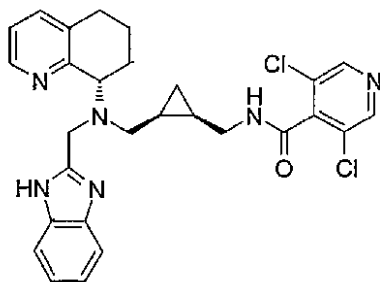
Rエナンチオマーの保持時間 = 17.0分

Sエナンチオマーの保持時間 = 20.4分

(実施例158)

【1049】

【化213】



(化合物158：N-(2-{[(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(S)-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-シス-シクロプロピルメチル)-3, 5-ジクロロ-イソニコチンアミドの調製)

((1R, 2S)-2-アミノメチル-シクロプロピルメチル)-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(S)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル-アミン塩酸塩(107.2 mg、0.217 mmol)を1M NaOH(25 mL)で中和し、その遊離塩基をCHCl₃(25 mL x 3)で抽出した。合わせた有機溶

液を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮して、白色泡状物として、遊離塩基を得た。

【1050】

3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - カルボン酸 (85 mg、0.44 mmol) および DMF (1 滴) の CH_2Cl_2 (4 mL) 懸濁液に、塩化オキサリル (0.11 mL、1.3 mmol) を加えた。得られた白色懸濁液を、窒素下にて、室温で、30 分間攪拌し、次いで、減圧下で溶媒を蒸発させた。その粗酸塩化物を減圧下で乾燥し、次いで、 NEt_3 (0.06 mL、0.4 mmol) と、この遊離塩基の THF (4 mL) 溶液とを加えた。この溶液を、室温で、窒素下にて、1 時間 15 分間攪拌した。その反応物を CH_2Cl_2 (25 mL) に吸収させ、そして H_2O で洗浄した。この水溶液を CH_2Cl_2 で抽出し、そして合わせた有機溶液を NaHCO_3 飽和水溶液 (15 mL) で洗浄した。この水溶液を CH_2Cl_2 (10 mL) で抽出し、そして合わせた有機溶液を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH、99 : 1、49 : 1 まで増加) で精製すると、白色泡状物としてのジアステレオマー B (48.0 mg、0.090 mmol、41%) と共に、白色泡状物として、ジアステレオマー A (44.9 mg、0.084 mmol、39%) が得られた。

10

【1051】

ジアステレオマー A についての特性付けデータ: ^1H NMR (CDCl_3) 0.07 (q, 1H, J = 5.2 Hz), 0.72 - 0.84 (m, 1H), 1.09 - 1.35 (m, 2H), 1.61 - 1.96 (m, 2H), 2.03 - 2.18 (m, 2H), 2.24 - 2.40 (m, 2H), 2.77 - 2.88 (m, 2H), 3.32 (dd, 1H, J = 13.2, 5.1 Hz), 4.41 (dd, 1H, J = 13.8, 9.6, 3.0 Hz), 4.68 (dd, 1H, J = 10.5, 5.4 Hz), 6.81 (dd, 1H, J = 7.8, 4.8 Hz), 7.16 - 7.28 (m, 2H), 7.33 - 7.45 (m, 2H), 7.64 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 8.36 (s, 2H), 9.48 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 10.37 (br. s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3) 9.5, 12.4, 16.2, 20.9, 21.4, 28.9, 38.5, 49.1, 51.9, 58.9, 110.5, 119.1, 121.7, 122.3, 122.7, 129.0, 133.4, 135.2, 137.8, 142.9, 143.4, 145.4, 147.2, 154.1, 157.3, 162.3. ES-MS m/z 535 (M+H), 537 (M+2+H). 分析計算値 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O} \cdot 0.5\text{CH}_3\text{OH} \cdot 0.4\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 59.29; H, 5.30; N, 14.35; Cl, 16.96. 実測値: C, 59.46; H, 5.24; N, 14.31; Cl, 16.60.

20

30

【1052】

ジアステレオマー B についての特性付けデータ: ^1H NMR (CDCl_3) -0.01 (dd, 1H, J = 9.0, 6.0 Hz), 0.54 - 0.92 (m, 3H), 1.65 - 1.92 (m, 2H), 2.03 - 2.15 (m, 1H), 2.18 - 2.30 (m, 1H), 2.47 (dd, 1H, J = 13.5, 10.8 Hz), 2.67 (ddd, 1H, J = 14.6, 10.7, 2.1 Hz), 2.74 - 2.86 (m, 2H), 3.29 (dd, 1H, J = 13.5, 3.3 Hz), 3.77 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 3.92 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 4.08 (dd, 1H, J = 9.6, 5.4 Hz), 4.41 (ddd, 1H, J = 14.6, 8.4, 4.8 Hz), 6.97 (dd, 1H, J = 7.8, 4.8 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.59 (br. s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 8.38 (s, 2H), 8.60 (d, 1H, J = 7.5 Hz).

40

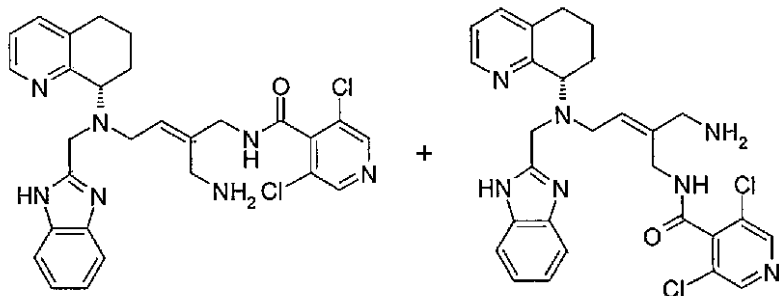
50

【 1 0 5 3 】

(実 施 例 1 5 9)

【 1 0 5 4 】

【 化 2 1 4 】



10

(化 合 物 1 5 9 : N - { (E) - 2 - アミノメチル - 4 - [(1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (S) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブト 2 - エニル } - 3 , 5 - ジクロロ - イソニコチンアミドおよび N - { (Z) - 2 - アミノメチル - 4 - [(1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (S) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブト 2 - エニル } - 3 , 5 - ジクロロ - イソニコチンアミドの調製)

3 - アミノメチル - N - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - ブト 2 - エン - 1 , 4 - ジアミド塩酸塩 (2 1 3 . 8 m g 、 0 . 3 6 5 m m o l) を 1 M NaOH (2 5 m L) で中和し、その遊離塩基を CHCl_3 (2 5 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機溶媒を乾燥し (Na_2SO_4) 、濾過し、そして減圧下で濃縮して、黄色泡状物として、遊離塩基を得た。

20

【 1 0 5 5 】

3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - カルボン酸 (8 6 m g 、 0 . 4 5 m m o l) および DMF (1 滴) の CH_2Cl_2 (4 m L) 懸濁液に、塩化オキサリル (0 . 1 2 m L 、 1 . 4 m m o l) を加えた。得られた白色懸濁液を、室温で、窒素下にて、30 分間攪拌し、次いで減圧下で溶媒を蒸発させた。粗酸塩化物を減圧下で乾燥し、次いで、この遊離塩基の THF (7 m L) 溶液と NEt_3 (0 . 0 8 m L 、 0 . 6 m m o l) とを加えた。得られた懸濁液を、室温で、窒素下にて、1 . 5 時間攪拌した。この反応物を H_2O (2 5 m L) に吸収させ、そして CH_2Cl_2 (2 5 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し (Na_2SO_4) 、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 、 1 9 : 1 : 0 . 1) で精製すると、黄色泡状物 (3 9 . 9 m g 、 0 . 0 5 5 m m o l 、 1 5 %) としてのビス - アミドと共に、約 1 : 1 混合物として両方の位置異性体アミド (2 6 . 1 m g 、 0 . 0 4 7 m m o l 、 1 3 %) が得られた (位置異性体比を、 ^1H NMR スペクトルにおける異なる 2 つの成分の差に基づいて計算した。2 つの異性体の分離は、クロマトグラフィーの間または HPLC による分析の間、観察されなかった) が得られた。

30

40

【 1 0 5 6 】

モノ - アミド混合物についてのデータ : ^1H NMR (CDCl_3) 1 . 6 7 - 1 . 9 6 (m , 6 H) , 2 . 0 2 - 2 . 3 0 (m , 4 H) , 2 . 7 1 - 2 . 9 5 (m , 4 H) , 3 . 2 4 (s , 2 H) , 3 . 2 7 - 3 . 3 9 (m , 5 H) , 3 . 4 4 - 3 . 5 1 (m , 1 H) , 3 . 6 1 (d , 1 H , J = 1 5 . 3 H z) , 3 . 7 6 (d , 1 H , J = 1 5 . 3 H z) , 3 . 8 3 - 3 . 9 8 (m , 5 H) , 4 . 0 8 - 4 . 2 2 (m , 3 H) , 5 . 4 7 (t , 1 H , J = 6 . 9 H z) , 5 . 5 5 (t , 1 H , J = 6 . 9 H z) , 6 . 5 2 (b r . s , 1 H) , 6 . 9 7 - 7 . 0 8 (m , 3 H) , 7 . 1 2 - 7 . 2 3 (m , 3 H) , 7 . 3 6 - 7 . 4 9 (m , 6 H) , 8 . 0 6 (d , 1 H , J = 4 . 2 H z) , 8 . 4 7 (s , 2 H

50

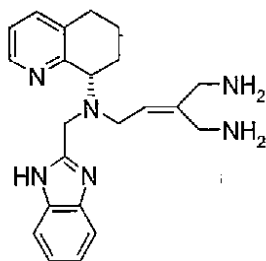
), 8.51 (s, 2H), 8.56 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 9.79 (br. t, 1H). ES-MS m/z 551 (M+H). 分析計算値 C₂₈H₂₉Cl₂N₇O·2.0H₂O·0.2CH₂Cl₂·0.4C₄H₈O₂: C, 56.04; H, 5.78; N, 15.35; Cl, 13.32. 実測値: C, 56.19; H, 5.38; N, 15.36; Cl, 13.02.

【1057】

(実施例160)

【1058】

【化215】



10

(化合物160: 3-アミノメチル-N¹-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-N¹-(S)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-ブト2-エン-1,4-ジアミン塩酸塩)

20

(3-第三級ブトキシカルボニルアミド-2-ヒドロキシ-プロピル)-カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製)

1,3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパン(10g、0.11mol)のメタノール(500ml)溶液に、二炭酸ジ第三級ブチル(48g、0.22mol)を加え、この反応物を、N₂ 雰囲気下にて、室温で、2時間撹拌した。この混合物を濃縮し、そして明るい黄色油状として生成物を得た(31.9g、100%)。¹H NMR(CD₃OD) 1.44(s、18H)、3.10(m、4H)、3.63(m、1H)。

【1059】

((3-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-プロピル)-カルバミン酸第三級ブチルエステル)の調製)

30

-78 (ドライアイス/アセトン)で塩化メチレン(357ml)中のジメチルスルホキシド(25.2ml、0.36mol)の溶液に対し、塩化メチレン(115ml)中の塩化オキサリル(20ml、0.23mol)を加えた。この反応混合物を、N₂の雰囲気下で、-78 で、30分間撹拌し、次いで、(3-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-プロピル)-カルバミン酸第三級ブチルエステル(31.9g、0.11mol)の塩化メチレン(300ml)溶液とトリエチルアミン(75ml、0.54mol)とを加えた。この反応物を、室温まで温めつつ、16時間撹拌した。その混合物を水(800ml)で希釈し、そして塩化メチレン(2×300ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして真空中で濃縮して、黄色オイルを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン、3:7、v/v)で精製すると、白色固形物(28g、88%)として、生成物が得られた。¹H NMR(CDCl₃) 1.44(s、18H)、4.04(m、4H)、5.19(s、1H)。

40

【1060】

(4-第三級ブトキシカルボニルアミノ-3-(第三級ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ブト-2-エン酸(enolic acid)エチルエステルの調製)

ベンゼン(350ml)に溶解した(3-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-プロピル)-カルバミン酸第三級ブチルエステル(28g、97.0mmol)の溶液に、(カルベトキシメチレン)-トリフェニルホスホラン(89g、0.26mol)を加え、その反応混合物を、N₂ 雰囲気下にて、45 で、16時間撹拌した。この混合

50

物を濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン、1：3、v/v）で精製して、黄色固形物（26 g、75%）として、生成物を得た。¹H NMR（CDCl₃） 1.43（s、18H）、1.59（s、3H）、3.90（d、2H、J = 4.75 Hz）、4.11（m、4H）、5.35（m、2H）、5.87（s、1H）。

【1061】

（[2 - （第三級ブトキシカルボニルアミノ - メチル） - 4 - ヒドロキシ - ブト - 2 - エニル] - カルバミン酸第三級ブチルエステルの調製）

4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 3 - （第三級ブトキシカルボニルアミノ - メチル） - ブト - 2 - エン酸エチルエステル（7.0 g、19.5 mmol）のテトラヒドロフラン（195 ml）溶液に、-78（ドライアイス/アセトン）の反応温度で、水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液（CH₂Cl₂中1M、59 ml、59 mmol）を加え、その反応混合物を、N₂ 雰囲気下にて、-78 で、2時間撹拌した。この反応物を酒石酸ナトリウム4水和物の飽和溶液（300 ml）でクエンチし、相が清澄されるまで、激しく撹拌し、次いで塩化メチレン（2 × 100 ml）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し（Na₂SO₄）、濾過し、そして真空中で濃縮して、黄色オイルを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン、1：1、v/v）で精製すると、黄色オイル（5.90 g、96%）として、生成物が得られた。¹H NMR（CDCl₃） 1.43（s、18H）、3.72（s、4H）、4.18（t、2H）、4.76（s、1H）、5.54（s、1H）、5.96（t、1H）。

【1062】

（メタン硫酸 4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 3 - （第三級ブトキシカルボニルアミノ - メチル） - ブト - 2 - エニルエステルの調製）

0 の反応温度で、[2 - （第三級ブトキシカルボニルアミノ - メチル） - 4 - ヒドロキシ - ブト - 2 - エニル] - カルバミン酸第三級ブチルエステル（9.13 g、29 mol）のジクロロメタン（290 ml）溶液に、トリエチルアミン（8.1 ml、58 mmol）およびメタンスルホニルクロリド（2.24 ml、29 mmol）を加えた。この反応混合物を、N₂ 雰囲気下で、0 で、30分間撹拌し、次いで、アンモニウムクロリドの飽和溶液（250 ml）で希釈した。その水相を塩化メチレン（3 × 150 ml）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し（Na₂SO₄）、濾過し、そして真空中で濃縮して、黄色オイルを得た（11.0 g、93%）。¹H NMR（CDCl₃） 1.43（s、18H）、3.03（s、3H）、3.78（m、4H）、4.92（d、1H、J = 4.75 Hz）、5.01（s、1H）、5.17（s、1H）、5.66（t、1H）。

【1063】

（2 - { [[4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 3 - （第三級ブトキシカルボニルアミノ - メチル） - ブト - 2 - エニル] - N - （S） - （5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル） - アミノ] - メチル } - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの調製）

メタン硫酸 4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 3 - （第三級ブトキシカルボニルアミノ - メチル） - ブト - 2 - エニルエステル（5.2 g、13.2 mmol）のアセトニトリル（60 ml）溶液に、ヨウ化カリウム（1.1 g、6.6 mmol）と、ジイソプロピルエチルアミン（2.3 ml、13.2 mmol）と、2 - [（5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ） - メチル] - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル（5.0 g、13.2 mmol）のアセトニトリル（60 ml）溶液とを加え、その反応物を、N₂ 雰囲気下にて、室温で、2時間撹拌した。メタン硫酸 4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 3 - （第三級ブトキシカルボニルアミノ - メチル） - ブト - 2 - エニルエステル（5.2 g、13.2 mmol）のアセトニトリル（60 ml）溶液を加え、その反応混合物を、N₂ 雰囲気下にて、室温で、16時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、塩化メチレン（200 ml）に再溶解し、そして飽和 NaC

1 (200 ml) で希釈した。その水層を塩化メチレン (3 × 150 ml) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして真空中で濃縮して、黄色オイル (6.3 g、70%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.43 (s, 18 H), 2.10 (m, 3 H), 2.53 (m, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 3.19 (m, 1 H), 3.52 (m, 3 H), 3.77 (m, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 4.29 (m, 3 H), 5.21 (s, 1 H), 5.47 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.69 (m, 3 H), 8.25 (s, 1 H)。

【1064】

(3 - アミノメチル - N - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - N - (S) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジアミンの調製)

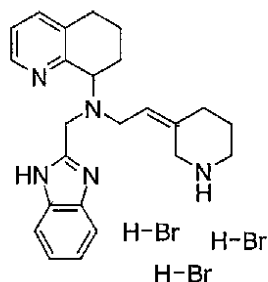
HCl 飽和酢酸 (35 ml) に溶解した 2 - { [[4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (第三級ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - ブト - 2 - エニル] - N - (S) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの溶液を、N₂ 雰囲気下にて、室温で、5 時間撹拌した。この溶液をジエチルエーテル (550 ml) に滴下して、塊状白色沈殿物を得た。この白色固形物を、窒素の定常流下で吸引濾過により単離し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして真空中で 40 ° で一晩乾燥した (3.8 g、71%)。¹H NMR (D₂O) 1.79 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 2.01 (m, 1 H), 2.43 (m, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 3.31 (m, 2 H), 3.76 (m, 5 H), 4.49 (m, 3 H), 6.66 (dd, 1 H, J = 8.77, 3.95 Hz), 7.62 (m, 2 H), 7.88 (m, 3 H), 8.41 (d, 1 H, J = 7.45 Hz), 8.83 (d, 1 H, J = 5.7 Hz); ¹³C NMR (D₂O) 20.32, 27.61, 37.09, 42.34, 46.68, 48.93, 59.29, 114.32, 126.01, 126.98, 128.73, 131.22, 136.30, 139.63, 140.36, 148.08, 150.73. ES - MS m/z 377 (M + H). 分析計算値 C₂₂H₂₈N₆ · 3 · 93 HCl · 2 · 16 H₂O · 0.46 (C₂H₄O₂): C, 46.96; H, 6.55; N, 14.44; Cl, 23.74. 実測値: C, 46.97; H, 6.67; N, 14.31; Cl, 23.75。

【1065】

(実施例 161)

【1066】

【化 216】



(化合物 161: (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) - (2 - ピペリジン - 3 - イリデン - エチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (臭化水素酸塩) の調製)

3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (1.9169 g、9.5 mmol) の CH₂Cl₂ (50 mL) 溶液に、Desse - Martin ペルヨージナン (4.8470 g、11.4 mmol) を加え、その混合物を、室温で、5 時間撹拌した。CH₂Cl₂ (75 mL)、飽和 NaHCO₃ (100 mL) および 20% 希

10

20

30

40

50

オ硫酸ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、この混合物を、30 分間攪拌した。層分離し、その水層を CH_2Cl_2 (1 × 75 mL) で抽出した。この有機抽出物をブライン (1 × 100 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4 : 1 のヘキサン : EtOAc) で精製すると、無色オイルとして、1.80 g (95%) の 3 - オキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルが得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.49 (s, 9H)、1.93 ~ 2.02 (m, 2H)、2.46 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$)、3.58 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$)、4.00 (s, 2H)。

【1067】

3 - オキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (1.8 g、9.0 mmol) のベンゼン (20 mL) 溶液に、(カルベトキシメチレン (carbethoxymethylene) - トリフェニルホスホラン (4.72 g、13.6 mmol) を加え、そして 65 °C で、3.5 時間攪拌した。この反応物を還流 (80 °C) し、そして 23 時間攪拌し、その後、室温まで冷却し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 : 1 のヘキサン : EtOAc) で精製すると、白色結晶として、0.4874 g (20%) のシス - 3 - エトキシカルボニルメチレン - ピペリジン - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルが得られた。どの生成物が所望のシス異性体であるかを決定するため、NOESY 実験を実施した。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.23 ~ 1.30 (m, 3H)、1.45 (s, 9H)、1.70 ~ 1.76 (m, 2H)、2.34 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$)、3.48 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$)、4.13 ~ 4.21 (m, 2H)、4.61 (s, 2H)、5.66 (s, 1H)。

【1068】

シス - 3 - エトキシカルボニルメチレン - ピペリジン - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (0.4701 g、1.7 mmol) の CH_2Cl_2 (17 mL) 溶液を -78 °C まで冷却し、そしてアルゴンでフラッシュした。この溶液に、ヘキサン (5.1 mL、5.1 mmol) 中の 1.0 M 水素化ジイソブチルアルミニウムを滴下し、その反応物を、-78 °C で、50 分間攪拌した。この反応物を室温にし、そして 3.5 時間攪拌し、その後、0 °C まで冷却した。飽和水性 KNa 酒石酸 (Rochelelle の塩、6 mL) を滴下し、次いで、水 (10 mL) および CH_2Cl_2 (75 mL) を加えた。相分離し、その水相を CH_2Cl_2 (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 1 のヘキサン : EtOAc) で精製すると、0.1652 g のシス - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチリデン) - ピペリジン - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルが得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.45 (s, 9H)、1.60 ~ 1.68 (m, 2H)、2.27 (t, 2H, $J = 6.1\text{ Hz}$)、2.87 (s, 1H)、3.47 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$)、3.96 (s, 2H)、4.06 ~ 4.13 (m, 2H)、5.59 (s, 1H)。

【1069】

シス - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチリデン) - ピペリジン - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (0.1652 g、0.7 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) - 78 °C 溶液に、トリエチルアミン (0.2 mL、1.4 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (0.1 mL、0.9 mmol) を徐々に加えた。この反応物を、-78 °C で、40 分間攪拌し、次いで、室温で、40 分間攪拌した。水 (10 mL) および CH_2Cl_2 (40 mL) を加え、そして層分離した。その水層を CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮して、淡桃色油として、0.1985 g (93%) のシス - 3 - (2 - メタンスルホニルオキシ - エチリデン) - ピペリジン - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルを得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.46 (s, 9H)、1.78 (s, 2H)、2.31 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$)、3.01 (s, 3H)、3.48 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$)、4.01 (s, 2H)、4.82 (d, 2H, $J = 7.4\text{ Hz}$)、5.46 (t, 1H, $J = 7.4\text{ Hz}$)。

【1070】

シス - 3 - (2 - メタンスルホニルオキシ - エチリデン) - ピペリジン - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (0 . 1985 g、0 . 6 mmol) の CH_3CN (6 mL) 溶液に、2 - [(5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イルアミノ) - メチル] - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (0 . 2531 g、0 . 6 mmol)、ヨウ化カリウム (0 . 0110 g、0 . 06 mmol) および DIPEA (0 . 2 mL、0 . 9 mmol) を加え、そして 60 で、17 時間撹拌した。飽和 NaHCO_3 (15 mL) および CH_2Cl_2 (50 mL) を加え、そして分離した。その水相を CH_2Cl_2 (2×30 mL) で抽出し、そして合わせた有機抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70 : 1 : 1 の CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) で精製し、次いで、シリカゲルの別のカラム (NH_4OH で飽和したエーテル) で精製すると、白色固形物として、0 . 1282 g (36 %) のシス - 2 - { [[(2 - (1 - 第三級ブトキシカルボニル - ピペリジン - 3 - イリデン) - エチル] - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルが得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1 . 41 - 1 . 47 (m , 1 H) , 1 . 68 (s , 9 H) , 1 . 73 (s , 9 H) , 1 . 85 - 1 . 96 (m , 5 H) , 2 . 17 (s , 2 H) , 2 . 59 - 2 . 79 (m , 2 H) , 3 . 21 - 3 . 31 (m , 1 H) , 3 . 37 - 3 . 60 (m , 3 H) , 3 . 72 (s , 1 H) , 3 . 94 - 4 . 01 (m , 1 H) , 4 . 21 - 4 . 29 (m , 1 H) , 4 . 38 - 4 . 62 (m , 2 H) , 5 . 21 - 5 . 30 (m , 1 H) , 6 . 94 - 6 . 98 (m , 1 H) , 7 . 27 - 7 . 28 (m , 3 H) , 7 . 68 - 7 . 71 (m , 1 H) , 7 . 79 - 7 . 82 (m , 1 H) , 8 . 39 - 8 . 40 (m , 1 H) 。

10

20

【1071】

一般的手順 D に従って、シス - 2 - { [[(2 - (1 - 第三級ブトキシカルボニル - ピペリジン - 3 - イリデン) - エチル] - (S) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - メチル } - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (0 . 1282 g、0 . 2 mmol) を臭化水素酸塩に変換し、続いてメタノール / エタノールからの中間固形物の再沈殿により、白色結晶として、化合物 161 (0 . 1168 g、87 %) を得た。 ^1H NMR (D_2O) 1 . 12 - 1 . 21 (m , 2 H) , 1 . 58 - 1 . 67 (m , 3 H) , 1 . 79 - 1 . 94 (m , 2 H) , 1 . 98 - 2 . 24 (m , 2 H) , 2 . 33 - 2 . 43 (m , 1 H) , 2 . 97 - 3 . 04 (m , 2 H) , 3 . 07 - 3 . 24 (m , 2 H) , 3 . 46 - 3 . 65 (m , 2 H) , 3 . 78 - 3 . 84 (m , 1 H) , 4 . 29 - 4 . 38 (m , 1 H) , 4 . 49 - 4 . 61 (m , 3 H) , 5 . 44 (s , 1 H) , 7 . 61 - 7 . 62 (m , 2 H) , 7 . 77 - 7 . 80 (m , 2 H) , 7 . 86 (t , 1 H , $J = 6 . 9$ Hz) , 8 . 34 (d , 1 H , $J = 7 . 5$ Hz) , 8 . 64 (d , 1 H , $J = 4 . 8$ Hz) . ^{13}C NMR (D_2O) 20 . 36 , 20 . 63 , 23 . 60 , 27 . 63 , 30 . 03 , 31 . 84 , 43 . 82 , 44 . 67 , 48 . 82 , 61 . 29 , 114 . 22 , 125 . 97 , 126 . 29 , 127 . 06 , 130 . 93 , 132 . 83 , 139 . 48 , 140 . 66 , 148 . 09 , 150 . 93 , 151 . 83 . ES - MS m/z 388 ($M+H$) . 分析計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 3 \cdot 0\text{HBr} \cdot 2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C , 42 . 92 ; H , 5 . 49 ; N , 10 . 43 ; Br , 35 . 69 . 実測値 : C , 43 . 20 ; H , 5 . 38 ; N , 10 . 03 ; Br , 35 . 92 .

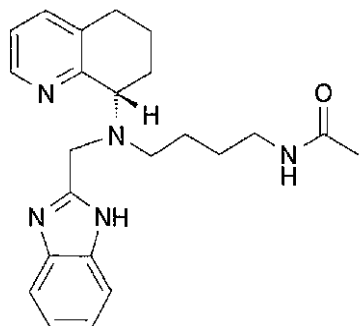
30

40

(実施例 162)

【1072】

【化 2 1 7】



10

(化合物 162 : N - { 4 - [(1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - アミノ] - ブチル } - アセトアミド (遊離塩基) の調製)

(化合物 162 の調製)

N' - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - (S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - ブタン - 1 , 4 - ジアミン (5 0 0 m g 、 1 . 4 3 m m o l) を酢酸エチル (1 0 m L) に溶解して、黄色溶液を得た。この反応混合物を、還流下で、48時間撹拌した。得られた黄色 / オレンジ溶液を減圧下で濃縮して、橙色オイルを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ : M e O H : N H ₄ O H 、 9 0 : 5 : 5 、 v / v / v) で精製すると、淡黄色泡状物 (5 6 m g 、 1 0 %) として、生成物が得られた。¹ H N M R (C D C l ₃) 1 . 3 7 - 1 . 4 5 (m , 4 H) , 1 . 6 5 - 1 . 7 3 (m , 1 H) , 1 . 8 5 (s , 3 H) , 1 . 8 7 - 1 . 9 0 (m , 1 H) , 2 . 0 4 - 2 . 1 0 (m , 1 H) , 2 . 1 4 - 2 . 2 2 (m , 1 H) , 2 . 6 0 - 2 . 6 5 (m , 1 H) , 2 . 6 9 - 2 . 7 7 (m , 2 H) , 2 . 7 7 - 2 . 8 3 (m , 1 H) , 3 . 0 2 - 3 . 0 6 (m , 2 H) , 3 . 9 7 (d , 1 H , J = 1 5 . 0 H z) , 4 . 0 2 (m , 1 H) , 4 . 0 8 (d , 1 H , J = 1 5 . 0 H z) , 5 . 4 8 (b r t , 1 H) , 7 . 1 6 - 7 . 2 2 (m , 3 H) , 7 . 4 4 (d , 1 H , J = 6 . 0) , 7 . 5 3 (b r s , 2 H) , 8 . 5 8 (d , 1 H , J = 3 . 0 H z) . ¹³ C N M R (C D C l ₃) 2 1 . 6 1 , 2 3 . 6 0 , 2 4 . 2 4 , 2 6 . 1 0 , 2 7 . 2 6 , 2 9 . 5 1 , 3 9 . 4 7 , 4 9 . 8 2 , 5 0 . 6 9 , 6 2 . 4 6 , 1 1 5 . 2 6 , 1 2 2 . 0 8 , 1 2 2 . 6 9 , 1 3 5 . 1 0 , 1 3 7 . 9 2 , 1 4 6 . 9 2 , 1 5 6 . 8 9 , 1 5 7 . 8 4 , 1 7 0 . 4 7 . E S - M S m / z 3 9 2 [M + H] ⁺ . 分析計算値 C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O . 0 . 7 H ₂ O : C , 6 8 . 3 6 , H , 7 . 5 8 ; N , 1 7 . 3 3 . 実測値 : C , 6 8 . 4 5 ; H , 7 . 4 7 ; N , 1 7 . 2 5 .

20

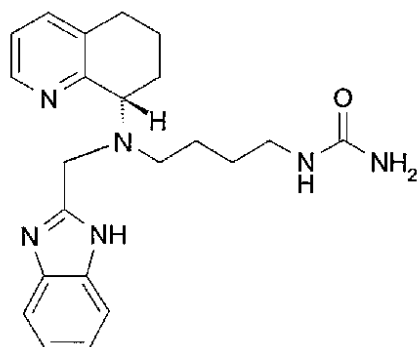
30

【1073】

(実施例 163)

【1074】

【化 2 1 8】



40

(化合物 163 : { 4 - [(1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (S)

50

- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - アミノ] - ブチル } - ウレア (遊離塩基) の調製)

(化合物 163 の調製)

窒素でパージしたフラスコ中において、N' - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N' - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル - ブタン - 1, 4 - ジアミン (208 mg、0.60 mmol) をイソ - プロパノール (4 mL) に溶解して、黄色溶液を得た。トリメチルシリルイソシアネート (113 μ L、0.83 mmol) を、シリンジで加え、その反応混合物を、室温で、18 時間攪拌した。得られた黄色溶液を減圧下で濃縮して、黄色オイルを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH、90 : 5 : 5、v/v/v) で精製すると、白色結晶 (167 mg、71%) として、生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.37 - 1.45 (m, 4H), 1.65 - 1.75 (m, 1H), 1.88 - 1.92 (m, 1H), 2.00 - 2.07 (m, 1H), 2.17 - 2.24 (m, 2H), 2.51 - 2.59 (m, 1H), 2.66 - 2.77 (m, 2H), 2.80 - 2.83 (m, 1H), 2.96 - 3.00 (m, 2H), 3.95 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 4.03 (m, 1H), 4.04 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 4.47 (s, 2H), 5.20 (br t, 1H), 7.16 - 7.22 (m, 3H), 7.43 (d, 1H, J = 7.5), 7.53 (br s, 2H), 8.55 (d, 1H, J = 3.0 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) 21.51, 24.18, 25.88, 27.64, 29.50, 40.34, 49.67, 50.99, 62.64, 111.64, 119.13, 122.19, 122.74, 135.23, 137.99, 146.95, 156.64, 157.78, 159.33. ES - MS m/z 393 [M + H]⁺.

10

20

分析計算値 C₂₂H₂₈N₆O · 0.15CH₂Cl₂ : C, 65.65, H, 7.04; N, 20.74. 実測値 : C, 65.56; H, 7.26; N, 20.90.

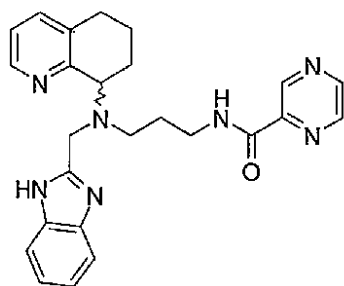
【1075】

(実施例 164)

【1076】

【化 219】

30



(化合物 164 : ピラジン - 2 - カルボン酸 { 3 - [(1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - プロピル } - アミドの調製)

40

(ピラジン - 2 - カルボン酸 (3 - ヒドロキシ - プロピル) - アミドの調製)

3 - アミノ - 1 - プロパノール (1.20 mL、15.7 mmol) の CH₂Cl₂ (80 mL) 溶液に、2 - ピラジンカルボン酸 (1.99 g、16.0 mmol)、DIP EA (5.6 mL、32.1 mmol)、HOBT (2.61 g、19.3 mmol) および EDC - HCl (3.70 g、19.3 mmol) を加えた。この溶液を、窒素下に、室温で、14.5 時間攪拌し、次いでブライン (25 mL) で希釈した。層分離し、その水溶液を EtOAc (50 mL × 3) および CHCl₃ (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH、19 : 1 : 0.1) で精製すると、白色固形物 (1.94 g、10.7 mmol、68%) として、こ

50

のアミドが得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.83 (5重線、2H、 $J = 5.9\text{ Hz}$)、3.03 (br、s、1H)、3.61~3.74 (m、4H)、8.12 (br、s、1H)、8.53 (dd、1H、 $J = 2.4$ 、 1.5 Hz)、8.75 (d、1H、 $J = 2.4\text{ Hz}$)、9.40 (d、1H、 $J = 1.5\text{ Hz}$)。

【1077】

(ピラジン-2-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミドの調製)

このアミド(184 mg、1.02 mmol)の CH_2Cl_2 (5 mL)溶液に、Desse-Martinペルヨージナン(468 mg、1.10 mmol)を加え、その反応物を、室温で、20分間攪拌した。この混合物を10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(20 mL)および飽和 NaHCO_3 水溶液(20 mL)で希釈し、15分間激しく攪拌し、そして
10 CH_2Cl_2 (25×3 mL)で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮して、橙色固形物(143 mg、0.80 mmol、78%)として、粗アルデヒドを得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 2.85 (5重線、2H、 $J = 6.0\text{ Hz}$)、3.77 (q、2H、 $J = 6.0\text{ Hz}$)、8.16 (br、s、1H)、8.50 (dd、1H、 $J = 2.4$ 、 1.5 Hz)、8.72 (d、1H、 $J = 2.4\text{ Hz}$)、9.35 (d、1H、 $J = 1.5\text{ Hz}$)、9.83 (s、1H)。

【1078】

(化合物164の調製)

アルデヒド(140 mg、0.78 mmol)および(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミン(2
20 01 mg、0.72 mmol)の CH_2Cl_2 (4.5 mL)溶液を、室温で、10分間攪拌し、次いで、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (180 mg、0.85 mmol)を加えた。この反応混合物を、さらに6.5時間攪拌し、次いで1M NaOH (10 mL×2)およびブライン(10 mL)で洗浄した。この有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH 、19:1:0.1)で精製すると、黄色泡状物(271 mg、0.63 mmol、85%)として、第三級アミンが得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.60-2.10 (m、5H)、2.18-2.29 (m、1H)、2.65-2.74 (m、2H)、2.79-2.90 (m、2H)、3.41-3.59 (m、2H)、4.03-4.15 (m、3H)、7.11-7.20 (m、3H)、7.
30 41 (d、1H、 $J = 7.5\text{ Hz}$)、7.45-7.63 (m、2H)、8.06 (m、1H)、8.31 (dd、1H、 $J = 2.1$ 、 1.8 Hz)、8.51 (d、1H、 $J = 3.6\text{ Hz}$)、8.67 (d、1H、 $J = 2.4\text{ Hz}$)、9.32 (d、1H、 $J = 1.2\text{ Hz}$)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) 21.8, 23.5, 28.2, 29.6, 37.9, 48.5, 49.7, 62.0, 122.1, 122.6, 135.1, 137.8, 142.6, 144.8, 147.2, 147.4, 156.3, 157.7, 163.4。ES-MS m/z 442 (M+H)。分析計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O} \cdot 0.3\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 65.07; H, 5.96; N, 20.99。実測値: C, 64.74; H, 6.10; N, 20.90。

【1079】

(実施例165)

【1080】

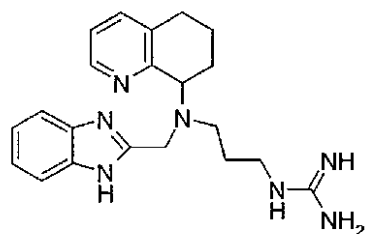
10

20

30

40

【化 2 2 0】



(化合物 165 : N - { 3 - [(1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミノ] - プロピル } - グアニジン (臭化水素酸塩) の調製) 10

(3 - ヒドロキシプロピル) - カルバミン酸第三級ブチルエステル (0 . 6 0 g 、 3 . 4 m m o l) の無水 CH_2Cl_2 (1 7 m L) 溶液を、室温で、3 時間にわたって、D e s s - M a r t i n 試薬 (1 . 7 4 g 、 4 . 1 m m o l) で処理した。この反応混合物を Et_2O (3 0 m L) で希釈し、そしてチオ硫酸ナトリウムの 2 0 % 水溶液 (1 5 m L) 、続いて炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 (1 5 m L) で洗浄した。次いで、合わせた水相を Et_2O (3 5 m L) で抽出し、そして 2 0 % チオ硫酸ナトリウム溶液 (3 0 m L) 、飽和 NaHCO_3 溶液 (2 5 m L) およびブライン (2 5 m L) で再び洗浄した。次いで、その有機成分を乾燥し (Na_2SO_4) 、濾過し、そして減圧下で濃縮して、無色オイル (0 . 5 4 g 、 9 1 %) として、(3 - オキソプロピル) - カルバミン酸第三級ブチルエステルを得た。 20

【1081】

一般的手順 B を使用して、(1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (0 . 6 9 g 、 2 . 5 m m o l) 、(3 - オキソプロピル) - カルバミン酸第三級ブチルエステル (0 . 5 4 g 、 3 . 1 m m o l) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0 . 9 5 g 、 4 . 5 m m o l) を、 CH_2Cl_2 (1 3 m L) 中にて、室温で、1 8 時間撹拌した。ワークアップおよびカラムクロマトグラフィー (5 : 0 . 5 : 9 4 . 5 の $\text{MeOH} : \text{NH}_4\text{OH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$) 後、この手順により、所望のアルキル化生成物およびベンズイミダゾールに配位したホウ素アセチルエステルを含む生成物の混合物 (1 . 3 1 g 、超過) を得た。この混合物を、次の反応に使用した。 30

【1082】

上記化合物 (1 . 3 1 g) の溶液を CH_2Cl_2 (2 m L) に溶解し、そして 2 時間にわたって、トリフルオロ酢酸 (2 0 m L) で処理した。この溶液を 0 °C まで冷却し、そして CH_2Cl_2 (5 0 m L) で希釈した。次いで、酸成分が中和されて溶液が塩基性 ($\text{pH} > 9$) になるまで、1 0 N NaOH 水溶液 (5 m L) を徐々に加えた。次いで、相分離し、その水相を CH_2Cl_2 (2 x 5 0 m L) で抽出した。次いで、合わせた有機物を乾燥 (Na_2SO_4) し、そして減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (1 0 : 1 : 8 9 の $\text{MeOH} : \text{NH}_4\text{OH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$) 後、淡黄色結晶固形物 (0 . 5 7 g 、 6 8 % 、 2 工程) として、N - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - プロパン - 1 , 3 - ジアミンを得た。 40

^1H NMR (CDCl_3) : 1 . 5 5 - 1 . 8 5 (m , 3 H) , 2 . 1 0 (b r , 1 H) , 2 . 2 5 (q , 1 H , $J = 1 3 . 5 \text{ Hz}$) , 2 . 5 4 (t , 1 H , $J = 1 2 . 0 \text{ Hz}$) , 2 . 6 5 (b r , 1 H) , 2 . 7 9 (b r , 4 H) , 3 . 3 1 (d , 1 H , $J = 1 2 . 0 \text{ Hz}$) , 3 . 9 8 (d , 1 H , $J = 1 5 . 0 \text{ Hz}$) , 4 . 0 0 - 4 . 2 5 (m , 2 H) , 7 . 0 8 (m , 1 H) , 7 . 1 6 (m , 2 H) , 7 . 4 0 (d , 1 H) , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 5 7 (b r , 2 H) , 8 . 4 2 (d , 1 H , $J = 4 . 5 \text{ Hz}$) , 9 . 3 5 (b r , 2 H) 。

【1083】

上記アミン (0.14 g、0.43 mmol) および (第三級ブトキシカルボニルイミノ - ピラゾール - 1 - イル - メチル) - カルバミン酸第三級ブチルエステル (0.13 g、0.39 mmol) を THF (0.4 mL) に溶解し、そして 5 時間撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、そして CH_2Cl_2 (10 mL) を加えた。その有機相を 15% NaOH 水溶液 (5 × 5 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (2 : 0.5 : 97.5 の MeOH : NH_4OH : CH_2Cl_2) 後、淡黄色オイル (0.18 g、73%) として、ジ - BOC - 保護グアニジン付加物を得た。¹H NMR (CDCl_3): 1.45 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.66 (m, 3H), 1.85 - 2.10 (m, 2H), 2.18 (br, 1H), 2.50 - 2.85 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.17 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 7.13 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.47 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.06 (br, 1H), 8.58 (d, 1H, J = 4.5 Hz)。

10

【1084】

一般的手順 D を使用: 上記物質 (176 mg、0.29 mmol) を臭化水素酸塩に変換し、白色固形物として、化合物 165 (152 mg) を得た。¹H NMR (D_2O) 1.69 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.98 (q, 1H, J = 12.0 Hz), 2.15 (br, 1H), 2.34 (br, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.97 (br d, 2H, J = 4.5 Hz), 3.01 (m, 2H), 4.32 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.48 (m, 1H), 4.48 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 7.56 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 4.8 Hz)。¹³C NMR (D_2O) 20.40, 20.49, 27.49, 27.67, 39.10, 48.31, 49.21, 60.60, 114.30 (2C), 126.00, 126.96 (2C), 131.05, 139.41, 140.69 (2C), 148.14, 151.13, 151.51, 156.93。ES-MS m/z 378 (M+H)。分析計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_7 \cdot 3.1\text{HBr} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 39.07; H, 5.28; N, 14.63; Br, 36.96。実測値: C, 39.20; H, 5.41; N, 14.69; Br, 36.85。

20

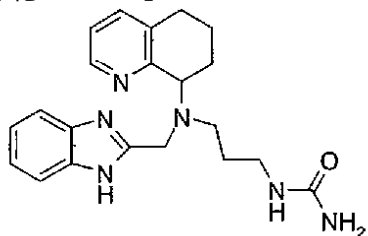
30

【1085】

(実施例 166)

【1086】

【化 221】



40

(化合物 166: {3 - [(1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - プロピル} - 尿素 (臭化水素酸塩) の調製)

N - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - N - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - プロパン - 1, 3 - ジアミン (0.14 g、0.42 mmol) - N - {3 - [(1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - プロピル} - グアニジンの調製を参照のこと) のイソプロパノール (2.8 mL) 溶液を、室温で、トリメチルシリル

50

イソシアネート (80 μ L、0.58 mmol) で処理した。この反応物を、20時間攪拌し、そして減圧下で濃縮した。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 : 1 : 94 の MeOH : NH₄OH : CH₂Cl₂) 後、所望の尿素 (37 mg、23%) が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.57 (m, 1H), 1.70 - 1.85 (m, 3H), 2.06 (br, 1H), 2.26 (br, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.70 - 3.00 (m, 4H), 3.38 (br, 1H), 3.87 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.50 (br, 2H, NH₂), 6.95 (br, 1H, NH), 7.18 (m, 3H), 7.46 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.45 - 7.70 (br, 2H), 8.55 (d, 1H, J = 4.0 Hz)。

10

【1087】

一般的手順 D を使用：上記の物質 (37 mg、0.10 mmol) を臭化水素酸塩に変換し、白色固形物として、化合物 166 (45 mg) を得た。¹H NMR (D₂O) 1.61 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 2.04 (q, 1H, J = 10.8 Hz), 2.18 (m, 1H), 2.36 (br, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.98 (m, 4H), 4.34 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.50 (m, 1H), 4.50 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 7.60 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 8.34 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 5.1 Hz)。¹³C NMR (D₂O) 20.28, 20.37, 27.62, 28.54, 37.60, 48.22, 49.16, 60.38, 114.22 (2C), 125.88, 126.90 (2C), 130.95, 139.32, 140.58 (2C), 148.02, 151.28, 151.56, 161.67。ES-MS m/z 379 (M+H)。分析計算値 C₂₁H₂₆N₆O·2.8HBr·1.6H₂O: C, 39.79; H, 5.09; N, 13.26; Br, 35.30。実測値: C, 40.13; H, 5.12; N, 12.91; Br, 35.09。

20

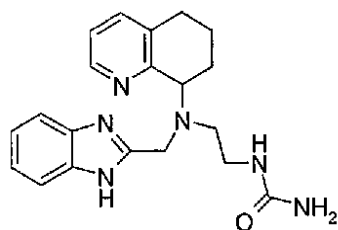
【1088】

(実施例 167)

【1089】

30

【化222】



(化合物 167: {2 - [(1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメチル) - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミノ] - エチル} - 尿素 (臭化水素酸塩) の調製)

40

3 - アミノプロパン - 1, 2 -ジオール (9.92 g、109 mmol) の THF (350 mL) および H₂O (15 mL) 溶液に、二炭酸ジ第三級ブチル (25.0 g、114 mmol) を加えた。この溶液を 16 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。EtOAc (200 mL) を加え、その溶液を NaHCO₃ の飽和水溶液 (100 mL) で洗浄した。次いで、その水相を EtOAc (2 x 100 mL) で抽出し、そして有機相を乾燥し (MgSO₄)、減圧下で濾過および濃縮を行った。これを、シリカゲルのプラグ (1 : 99 の MeOH / CH₂Cl₂ から 4 : 96 の MeOH / CH₂Cl₂ に傾斜) を通して精製した後、(2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - カルバミン酸第三級ブチルエステル (20.2 g、97%) が得られた。¹H NMR (CDCl₃) 1.44 (s, 9H)

50

, 3.11 (br, 1H, OH), 3.25 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 5.03 (br, 1H, NH)。

【1090】

上記化合物 (0.28 g、1.5 mmol) の水溶液 (5 mL) を過ヨウ素酸ナトリウム (0.29 g、1.4 mmol) で処理し、室温で、16時間攪拌した。この溶液を CH_2Cl_2 (2 × 20 mL) で抽出し、有機相を合わせて乾燥し (Na_2SO_4)、そして減圧下で濃縮して、(2-オキソ-エチル)-カルバミン酸第三級ブチルエステル (0.17 g、73%) を得た。

【1091】

一般的手順Bを使用して、(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(S)-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミン (0.11 g、0.41 mmol)、(2オキソエチル)-カルバミン酸第三級ブチルエステル (0.17 g、1.1 mmol) およびトリアセトキシホウ化水素ナトリウム (0.17 g、0.82 mmol) を、室温で、 CH_2Cl_2 (3 mL) 中に、18時間攪拌した。これを、ワークアップおよびクロマトグラフィー (2:0.5:97.5のMeOH:NH₄OH: CH_2Cl_2) した後、{2-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ}エチル}カルバミン酸第三級ブチルエステル (0.17 g、100%) が得られ、これを、次の反応に使用した。

【1092】

上記化合物 (0.17 g) の溶液を CH_2Cl_2 (0.5 mL) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) で2時間処理した。 CH_2Cl_2 (10 mL) を加え、この溶液を15% NaOH水溶液 (3 mL) でpH > 9まで塩基性にした。次いで、相分離し、その水相を CH_2Cl_2 (2 × 5 mL) で抽出した。次いで、合わせた有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、そして減圧下で濃縮して、N-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-エタン-1, 2-ジアミン (0.10 g、76%, 2工程) を得た。¹H NMR (CDCl_3): 1.65 - 1.95 (m, 3H), 2.02 (br, 1H), 2.25 (br, 1H), 2.60 - 2.90 (m, 5H), 4.05 (m, 2H), 4.17 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 7.14 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.58 (br, 2H), 8.57 (d, 1H, J = 4.5 Hz)。

【1093】

N-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)エタン-1, 2-ジアミン (0.10 g、0.31 mmol) のイソプロパノール (2 mL) 溶液を、室温で、トリメチルシリルイソシアネート (60 μL、0.44 mmol) で処理した。この反応物を20時間攪拌し、そして減圧下で濃縮した。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2:0.5:97.5のMeOH:NH₄OH: CH_2Cl_2) にかけた後、{2-[(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミノエチル}-尿素 (67 mg、59%) が得られた。¹H NMR (CDCl_3): 1.68 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.02 (br, 1H), 2.23 (br, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.82 (m, 3H), 3.17 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.07 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 4.18 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 4.43 (br, 2H, NH₂), 6.00 (br, 1H, NH), 7.18 (m, 3H), 7.46 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.45 - 7.70 (br, 2H), 8.55 (d, 1H, J = 4.0 Hz)。

【1094】

一般的手順Dを使用：上記の物質 (67 mg、0.18 mmol) を臭化水素酸塩に変換し、白色固形物として、化合物167 (88 mg) を得た。¹H NMR (D_2O)

1.83 (m, 1H), 2.02 (q, 1H, J = 12.8 Hz), 2.15 (m, 1H), 2.36 (br, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.90 - 3.10 (m, 4H), 3.26 (m, 1H), 4.29 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 4.46 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 4.47 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 8.33 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.64 (d, 1H, J = 5.1 Hz). ¹³C NMR (D₂O) 20.41, 20.47, 27.72, 38.81, 47.77, 52.14, 60.29, 114.33 (2C), 125.89, 126.99 (3C), 131.03, 139.61, 140.71, 147.92, 150.93 (2C), 161.79. ES-MS m/z 365 (M + H). 分析計算値 C₂₀H₂₄N₆O·2.8HBr·1.8H₂O·0.3C₄H₁₀O: C, 39.44; H, 5.21; N, 13.02; Br, 34.65. 実測値: C, 39.33; H, 5.09; N, 12.93; Br, 34.72.

【1095】

(実施例168)

(PBM CにおけるHIV-1(NL4.3)複製の阻害についてのアッセイ)

PBM C (末梢血単核細胞)におけるHIV-1 NL4.3複製アッセイの阻害を、前述 (De Clercqら、Proc. Natl. Acad. Sci., (1992) 89, 5286-5290; De Clercqら、Antimicrob. Agents Chemother. (1994) 38, 668-674; Schols, D.ら、J. Exp. Med. (1997) 186, 1383-1388) のように行った。簡単に述べると、健康なドナー由来のPBM Cを、密度勾配遠心分離法によって単離し、そして1 μg/mlのPHA (Sigma Chemical Co., Bornem, Belgium) を用いて、37 で3日間刺激した。これらの活性化細胞 (PHAで刺激した芽細胞) を、PBSで3回洗浄し、そしてCocchiら (Science (1995) 270, 1811-1815) によって記載されるようにウイルス感染を行った。HIV感染または偽感染させたPHAで刺激した芽細胞を、25 U/mlのIL-2および種々の濃度の試験化合物の存在下で培養した。6日目および10日目に上清を集め、培養物上清中のHIV-1コア抗原を、p24 ELISAキット (DuPont-Merck Pharmaceutical Co, Wilmington, DE) によって分析した。50%阻害濃度 (IC₅₀) を、p24抗原の産生を50%までに阻害するのに必要な試験化合物の濃度として定義した。

【1096】

上記のアッセイで試験される場合、本発明の多くの化合物が、5 nM ~ 5.5 nMの範囲のIC₅₀を示した。

【1097】

(CEM細胞におけるSDF-1誘導性のCaフラックスの阻害についてのアッセイ)

SDF-1誘導性のCaフラックスの阻害を、CXCR4を発現するT-リンパ芽球腫細胞株であるCCRF-CEM細胞を用いてアッセイした。CCRF-CEM細胞 (2% ウシ胎仔血清を含むRPMI 1640培地中で、5 × 10⁶ 細胞/ml) を、1 μMのFluo-4蛍光カルシウム指示色素で前負荷し、そして37 で40分間インキュベートした。負荷した細胞を、20 mM HEPES (pH 7.4)、1 × ハンクス平衡塩類溶液 (HBSS)、0.2% ウシ血清アルブミン、2.5 mMプロベネシドを含む緩衝液中で洗浄および再懸濁し、そして96ウェル組織培養プレートに、1ウェル当たり3.5 × 10⁵ 細胞で播種した。この細胞を、試験化合物または緩衝液コントロールとともに、37 で15分間インキュベートした。カルシウムフラックスを、25 nM SDF-1の添加によって刺激し、蛍光をFLEXstation蛍光プレートリーダー (Molecular Devices) を用いて測定した。SDF-1の添加の80秒後にイオノマイシンを添加して、総カルシウム負荷を測定した。2000 ~ 0.128 nMの濃度範

囲で、化合物を試験した。蛍光測定を、未処理のコントロールに対して標準化した。50%阻害濃度（ IC_{50} 値）を、SDF-1-誘導性カルシウムフラックスを、未処理のコントロールに対して50%までに阻害するのに必要な試験化合物の濃度として定義した。

【1098】

上記のアッセイにおいて試験される場合、本発明の化合物は、5 nM ~ 5 μ Mの範囲の IC_{50} を示した。

【1099】

（実施例169）

（マウス前駆細胞レベルの上昇）

血液のmL当たりの顆粒球マクロファージ（CFU-GM）、赤血球系（BFU-E）、多能性（CFU-GEMM）前駆細胞の数に対する、1, 1' - [1, 4 - フェニレン - ビス（メチレン）] - ビス - 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロテトラデカン（AMD3100）のC3H/HeJマウスへの皮下（s.c.）投与の効果を測定した。前駆細胞は、1 U/mL rhEpo、50 ng/mL rhSLF、5%容量/容量アメリカマゴボウマイトジェンマウス脾臓細胞条件培地（PWMSCM）、および0.1 mmヘミンの組合せにて、イン・ピトロでコロニーを形成するように刺激した。インキュベーションから7日後にプレートをスコア取りした。

【1100】

AMD3100で動員した前駆細胞の数に対する時間依存的効果は5 mg/kgの単一s.c.注射についてのものであり、表1に示す。

（表1）

【1101】

【化223】

| | 血液mLあたりの絶対前駆細胞 メチルセルロース培養当たりの絶対前駆細胞 | | |
|---------------|--|-------|----------|
| | CFU-GM | BFU-E | CFU-GEMM |
| コントロール | 289.8 | 49.4 | 25.8 |
| AMD3100: 15" | 791.6 | 134.5 | 90.4 |
| AMD3100: 30" | 1805.5 | 209.3 | 113.5 |
| AMD3100: 120" | 828.7 | 102.3 | 47.6 |

30

用量 - 依存的効果を測定するために、単一s.c.注射を介してAMD3100を1 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kgおよび10 mg/kgで投与し、血液のmL当たりの前駆細胞の数を投与から1時間後に測定し、結果を表2に示す。

（表2）

【1102】

【化224】

| | 血液mLあたりの絶対前駆細胞 メチルセルロース培養当たりの絶対前駆細胞 | | |
|-------------------|--|-------|----------|
| | CFU-GM | BFU-E | CFU-GEMM |
| 生理食塩水 | 188.1 | 16 | 19 |
| AMD3100: 10mg/kg | 825.6 | 120.5 | 79.8 |
| AMD3100: 5mg/kg | 608.4 | 92.8 | 69.5 |
| AMD3100: 2.5mg/kg | 687.6 | 98.9 | 70.6 |
| AMD3100: 1mg/kg | 424 | 62 | 27.1 |

40

（時刻0と比較した倍変化）

【1103】

【化 2 2 5】

| 時間 | 前駆細胞メチルセルロース培養 | | |
|-----|----------------|-------|----------|
| | GM | BFU-E | CFU-GEMM |
| 15" | 2.73 | 2.72 | 3.51 |
| 30" | 6.23 | 4.24 | 4.41 |
| 2' | 2.86 | 2.07 | 1.85 |

マウス前駆細胞の最大動員は、表 3 に示されるように、注射からほぼ 0 . 5 ~ 1 時間後に、2 . 5 ~ 1 0 m g / k g の A M D 3 1 0 0 の用量で達成される。本発明の化合物は A M D 3 1 0 0 と同様に挙動する。

10

【1 1 0 4】

(実施例 1 7 0)

(M I P - 1 および G - C S F と組み合わせたマウス前駆細胞の動員)

マウス (M U) マクロファージ炎症性タンパク質 (M I P - 1) と組み合わせた A M D 3 1 0 0 の前駆細胞動員能力は、r h u G - C S F の先立っての投与の有りまたは無しにてテストした。M I P - 1 は、マウスおよびヒトにおいて前駆細胞を動員することが以前に示されている (B r o x m e y e r , H . E . ら、B l o o d C e l l s , M o l e c u l e s , a n d D i s e a s e s (1 9 9 8) 2 4 (2) : 1 4 - 3 0) 。

【1 1 0 5】

マウスの群に、コントロール希釈剤 (生理食塩水または G - G S F を、マウス当たり 2 . 5 μ g の用量にて、s . c . 注射を介して 1 日 2 回、2 日間ランダムに受け取らせた。生理食塩水または G - C S F の最終注射から 1 1 時間後に、マウスを群に分けて、合計用量 5 μ g で静脈内投与された M I P - 1 、用量 5 m g / K g で皮下投与された A M D 3 1 0 0 、または同一用量の M I P - 1 および A M D 3 1 0 0 双方の組合せを受け取らせた。1 時間後に、マウスを犠牲にし、血液の m L 当たりの前駆細胞の数を測定した。これらのデータを図 1 にまとめる。

20

【1 1 0 6】

A M D 3 1 0 0 は、マウス (m u) マクロファージ炎症性タンパク質 (M I P) - 1 と組合わせて用いると、前駆細胞の動員につき添加剤よりも大きく添加剤において作用し、各々、r h u G - C S F またはコントロール希釈剤 (生理食塩水) の添加から 1 1 時間後に、および血液の評価に 1 時間先立って与えた。本発明の化合物は A M D 3 1 0 0 と同様に挙動する。

30

【1 1 0 7】

(実施例 1 7 1)

(前駆細胞レベルの臨床的上昇)

4 , 5 0 0 ~ 7 , 5 0 0 細胞 / m m ³ の初期白血球細胞総数を有する 5 人の健康なヒトボランティアを実験で用いた。各患者には、滅菌条件下で、生理食塩水中の 1 0 m g / m L の A M D 3 1 0 0 のストック溶液からの、0 . 9 % 生理食塩水中の 8 0 μ g / k g の A M D 3 1 0 0 (すなわち、1 , 1 ' - [1 , 4 - フェニレン - ビス (メチレン)] - ビス - 1 , 4 , 8 , 1 1 - テトラアザシクロテトラデカン) の単一皮下 (s . c .) 注射を与えた。用量に先立ち、および投与後 2 4 時間まで種々の時点で、カテーテルを介して血液試料を得た。

40

【1 1 0 8】

血液試料は全白血球細胞、全白血球細胞のパーセンテージとしての C D 3 4 陽性前駆細胞 (F A C S 分析を介する)、ならびに顆粒球マクロファージ (C F U - G M)、赤血球系 (B F U - E)、および多能性 (C F U - G E M M) 前駆細胞の m L 当たりの絶対数および周期状態につき評価した。

【1 1 0 9】

表 3 および 4 に示すように、A M D 3 1 0 0 の投与は、ヒトボランティアにおいて白血球細胞総数の、および C D 3 4 陽性前駆細胞の上昇を引き起こし、これは投与後 6 時間に

50

において最大となった。

【 1 1 1 0 】

(表 3)

(個別の供与者の白血球細胞の A M D 3 1 0 0 誘導の可動化 ($\times 10^3$ W B C)

【 1 1 1 1 】

【 化 2 2 6 】

| ID | スクリーン | ベースライン | 処置 | | | | | | |
|----|-------|--------|------|------|------|-------|------|-------|------|
| | | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | 6時間 | 9時間 | 2日 |
| P1 | 7.4 | 6.41 | 8.02 | 14.8 | 21.4 | 23.2 | 26.2 | 22.3 | 7.07 |
| P2 | 6.04 | 5.45 | 6.53 | 8.93 | 13.5 | 18.00 | 19.2 | 19.6 | 8.03 |
| P3 | 4.38 | 5.8 | 7.14 | 9.28 | ND | 18.10 | 17.9 | 18.4 | 4.98 |
| P4 | 5.08 | 5.31 | 4.37 | 7.38 | 12.4 | 14.6 | 15.8 | 13.9 | 4.98 |
| P5 | 4.53 | 5.02 | 6.08 | 8.43 | ND | 16.90 | 19.3 | 19.00 | 4.57 |

10

(表 4)

(個々の供与者の全 W B C のパーセントとして表現される C D 3 4 陽性細胞の A M D 3 1 0 0 誘導動員)

【 1 1 1 2 】

【 化 2 2 7 】

| ID | ベースライン | 処置 | | | | |
|----|--------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 1時間 | 3時間 | 6時間 | 9時間 | 2日目 |
| P1 | .07 | .04 | .07 | .11 | .11 | .08 |
| P2 | .08 | .06 | .08 | .13 | .11 | .12 |
| P3 | .07 | .16 | .06 | ND | .11 | .07 |
| P4 | .05 | .07 | .09 | .09 | .1 | .1 |
| P5 | .12 | .12 | .13 | .2 | .2 | .16 |

20

30

また、血液を、これらの前駆細胞を動員した A M D 3 1 0 0 につき分析した。

【 1 1 1 3 】

血液の m L 当たりの分離されていないおよび低密度 (F i c o - h y p a q u e 分離) 有核細胞の絶対数、ならびに顆粒球マクロファージ (C F U - G M)、赤血球系 (B F U - E)、および多能性 (C F U - G E M M) 前駆細胞の m L 当たりの絶対数および周期状態を、A M D 3 1 0 0 を皮下注射した正常ドナーで測定した。前記パラメーターは、A M D 3 1 0 0 の注射に先立ち、およびこの注射から 1、3、6、9 および 20 時間後に評価した。全ての前駆細胞の結果は、点当たりのアッセイにつき 3 培養プレートのスコアリングに基づく。

40

【 1 1 1 4 】

前駆細胞の数および周期状態については、1 ユニット (U) / m l 組換えヒト (r h u) エリスロポエチン、100 U / m l r h u 顆粒球 - マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F)、100 U / m l r h u インターロイキン - 3 (I L - 3) および 50 n g / m l の r h u スチール因子 (S L F = 幹細胞因子 (S C F)) での細胞の刺激によるメチルセルロース培養における C F U - G M、B F U - E および C F U - G E M M。また、100 U / m l r h u G M - C S F および 50 n g / m l r h u S L F で刺激した寒天培養において、C F U - G M を評価した。双方のタイプのアッセイにつき、コロニーは、5 % C O ₂ を含む湿潤化雰囲気および低下した (5 %) O ₂ テンションにおいて 14 日間のインキュベーションの後にスコア取りした。前駆細胞の細胞周期状態は

50

、従前に記載されているように、高特異的活性トリチウム化チミジン殺傷技術を用いて測定した (Broxmeyer, H. E. ら、Exp. Hematol. (1989) 17 : 455 - 459)。

【1115】

結果は、表5～7に見られるように、全ての5人のドナーについてのプレ注射 (= 時刻 (T) 0) 総数と比較した、1、3、6、9および24時間における有核細胞および前駆細胞の絶対数の平均倍変化としてまず与える。

【1116】

以下の表において、

STD - 標準偏差、

STE - 標準誤差、

PBL-US - 末梢血液 - 未分離、

PBL-LD - 末梢血液 - 低密度 (Ficoll分離)

P - 両側t検定を用いる有意性；

である。

【1117】

(表5)

【1118】

【化228】

| 有核細胞性 | | | | | | | | | | |
|-------|--------|------|------|--------|-------|--------|------|------|--------|-------|
| | PBL-US | | | | | PBL-LD | | | | |
| | 平均 | STD | STE | %CHG | P | 平均 | STD | STE | %CHG | P |
| T=0 | 1.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0% | | 1.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0% | |
| T=1 | 1.69 | 0.00 | 0.00 | 69.6% | 0.017 | 1.86 | 0.00 | 0.00 | 86.2% | 0.000 |
| T=3 | 2.80 | 0.51 | 0.23 | 180.2% | 0.000 | 2.86 | 0.28 | 0.12 | 185.8% | 0.000 |
| T=6 | 3.26 | 0.61 | 0.27 | 225.8% | 0.000 | 3.66 | 0.43 | 0.19 | 266.3% | 0.001 |
| T=9 | 3.09 | 0.60 | 0.31 | 209.4% | 0.000 | 3.64 | 1.18 | 0.53 | 264.3% | 0.001 |
| T=24 | 1.07 | 0.65 | 0.29 | 7.0% | 0.553 | 1.05 | 1.19 | 0.53 | 4.6% | 0.815 |

表6

| | メチルセルロース培養 | | | | | | | | | | | | | | |
|------|------------|------|------|---------|-------|-------|------|------|--------|-------|----------|------|------|--------|-------|
| | CFU-GM | | | | | BFU-E | | | | | CFU-GEMM | | | | |
| | 平均 | STD | STE | %CHG | P | 平均 | STD | STE | %CHG | P | 平均 | STD | STE | %CHG | P |
| T=0 | 1.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0% | | 1.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0% | | 1.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0% | |
| T=1 | 4.77 | 0.00 | 0.00 | 376.7% | 0.001 | 1.99 | 0.00 | 0.00 | 98.9% | 0.002 | 2.32 | 0.00 | 0.00 | 131.8% | 0.000 |
| T=3 | 13.68 | 1.56 | 0.70 | 1266.5% | 0.001 | 3.21 | 0.50 | 0.22 | 221.3% | 0.004 | 4.33 | 0.44 | 0.20 | 332.5% | 0.000 |
| T=6 | 21.71 | 5.78 | 2.58 | 2070.6% | 0.000 | 6.01 | 1.25 | 0.56 | 500.5% | 0.006 | 10.07 | 0.59 | 0.27 | 907.2% | 0.002 |
| T=9 | 10.47 | 5.09 | 2.28 | 947.3% | 0.000 | 4.34 | 2.99 | 1.34 | 334.4% | 0.000 | 5.25 | 4.54 | 2.03 | 425.4% | 0.014 |
| T=24 | 1.56 | 3.01 | 1.34 | 55.5% | 0.005 | 1.26 | 1.02 | 0.46 | 26.3% | 0.194 | 1.53 | 3.04 | 1.36 | 53.2% | 0.199 |

表7

| | 寒天培養 CFU-GM | | | | |
|------|----------------|------|------|---------|-------|
| | 平均 | STD | STE | %CHG | P |
| T=0 | 1.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0% | |
| T=1 | 2.81 | 0.00 | 0.00 | 180.8% | 0.001 |
| T=3 | 8.54 | 0.75 | 0.34 | 754.1% | 0.000 |
| T=6 | 17.93 | 1.62 | 0.72 | 1692.8% | 0.000 |
| T=9 | 10.25 | 4.57 | 2.04 | 924.9% | 0.000 |
| T=24 | 2.08 | 2.06 | 1.03 | 108.3% | 0.073 |

次いで、結果を、表8～10に示すように、各個々のドナーについてのT=0レベルからの倍変化として示す。

【1119】

(表8)

(各々個別の患者(P)について時刻0と比較した倍変化)

【1120】

【化 2 2 9】

| 有核細胞性 | | | | | | | | | | |
|-------|--------|------|------|------|------|--------|------|------|------|------|
| | PBL-US | | | | | PBL-LD | | | | |
| | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 |
| T=0 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| T=1 | 2.64 | 1.38 | 1.38 | 1.38 | 1.78 | 2.07 | 1.89 | 1.48 | 1.66 | 2.10 |
| T=3 | 3.55 | 2.74 | 2.02 | 2.46 | 3.23 | 2.83 | 3.25 | 2.17 | 2.82 | 3.20 |
| T=6 | 3.97 | 2.94 | 2.74 | 2.80 | 4.04 | 4.07 | 3.90 | 2.27 | 2.78 | 5.30 |
| T=9 | 3.27 | 3.30 | 2.69 | 2.24 | 3.96 | 3.85 | 4.43 | 2.47 | 2.48 | 5.17 |
| T=24 | 1.21 | 1.43 | 0.98 | 0.77 | 0.99 | 1.01 | 1.71 | 0.79 | 0.60 | 1.12 |

表 9

前駆培養

| メチルセルロース培養 | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|----------|------|------|------|-------|
| | CFU-GM | | | | | BFU-E | | | | | CFU-GEMM | | | | |
| | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 |
| T=0 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| T=1 | 5.09 | 5.33 | 3.70 | 6.87 | 2.84 | 2.58 | 1.43 | 2.30 | 1.40 | 2.13 | 2.07 | 2.28 | 2.22 | 1.96 | 3.07 |
| T=3 | 7.12 | 17.02 | 15.07 | 20.72 | 8.40 | 5.13 | 1.98 | 2.81 | 2.60 | 3.75 | 4.25 | 3.47 | 4.34 | 5.14 | 4.43 |
| T=6 | 14.68 | 23.98 | 20.99 | 28.54 | 20.39 | 9.14 | 3.67 | 4.54 | 3.34 | 9.35 | 7.47 | 9.35 | 6.52 | 9.10 | 17.92 |
| T=9 | 6.26 | 12.51 | 9.42 | 14.08 | 10.09 | 5.43 | 4.61 | 3.71 | 2.93 | 5.05 | 2.64 | 7.09 | 2.47 | 4.52 | 9.55 |
| T=24 | 1.10 | 1.91 | 1.43 | 1.51 | 1.83 | 1.08 | 1.88 | 1.14 | 0.79 | 1.44 | 1.12 | 2.62 | 0.69 | 0.98 | 2.25 |

表10

| | 寒天培養 CFU-GM | | | | |
|------|----------------|-------|-------|-------|-------|
| | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 |
| T=0 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| T=1 | 3.05 | 3.74 | 1.57 | 2.71 | 2.87 |
| T=3 | 8.88 | 9.49 | 7.47 | 10.43 | 6.40 |
| T=6 | 17.77 | 24.01 | 14.04 | 13.07 | 20.75 |
| T=9 | | 10.28 | 7.72 | 10.22 | 12.78 |
| T=24 | | 3.69 | 1.13 | 1.30 | 2.20 |

5人のドナー（#P1、P2、P3、P4、およびP5）の各々についての、血液mL当たりの現実の有核細胞および前駆細胞の数、および前駆細胞の周期状態（=細胞周期のDNA合成（S）期における%前駆細胞）を表11および12に示す。

【1121】

（表11）

【1122】

10

20

30

【化 2 3 0】

| | CFU-GM | | BFU-E P1 | | CFU-GEMM | | CFU-GM | | BFU-E P2 | | CFU-GEMM | |
|------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 |
| T=0 | 247 | 6% | 281 | 0% | 127 | 6% | 273 | 0% | 410 | 2% | 120 | 0% |
| T=1 | 1259 | 1% | 674 | 0% | 264 | 0% | 1465 | 0% | 608 | 3% | 272 | 6% |
| T=3 | 1760 | 1% | 1340 | 13% | 540 | 7% | 4648 | 2% | 809 | 0% | 418 | 0% |
| T=6 | 3624 | 0% | 2388 | 0% | 949 | 0% | 8549 | 0% | 1502 | 0% | 1126 | 0% |
| T=9 | 1547 | 2% | 1418 | 11% | 335 | 0% | 3418 | 0% | 1886 | 0% | 854 | 4% |
| T=24 | 271 | 0% | 278 | 0% | 142 | 0% | 521 | 3% | 768 | 2% | 316 | 0% |

| | CFU-GM | | BFU-E P3 | | CFU-GEMM | | CFU-GM | | BFU-E P4 | | CFU-GEMM | |
|------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 |
| T=0 | 281 | 0% | 351 | 0% | 140 | 0% | 138 | 0% | 460 | 0% | 101 | 0% |
| T=1 | 1040 | 0% | 808 | 0% | 312 | 0% | 947 | 0% | 672 | 0% | 199 | 0% |
| T=3 | 4233 | 1% | 915 | 0% | 610 | 0% | 2867 | 5% | 1195 | 9% | 519 | 0% |
| T=6 | 5895 | 0% | 1593 | 0% | 916 | 0% | 3935 | 0% | 1533 | 0% | 920 | 8% |
| T=9 | 2647 | 0% | 1302 | 0% | 347 | 0% | 1842 | 0% | 1348 | 0% | 457 | 0% |
| T=24 | 402 | 0% | 402 | 0% | 97 | 0% | 208 | 5% | 362 | 3% | 99 | 0% |

| | CFU-GM | | BFU-E P5 | | CFU-GEMM | |
|------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 |
| T=0 | 189 | 0% | 343 | 1% | 55 | 0% |
| T=1 | 481 | 0% | 730 | 0% | 189 | 0% |
| T=3 | 1423 | 5% | 1268 | 3% | 244 | 0% |
| T=6 | 3464 | 0% | 3208 | 1% | 987 | 0% |
| T=9 | 1710 | 0% | 1731 | 0% | 526 | 0% |
| T=24 | 310 | 0% | 485 | 0% | 124 | 0% |

表 12

| | 寒天培養 CFU-GM | | 寒天培養 CFU-GM | | 寒天培養 CFU-GM | | 寒天培養 CFU-GM | | 寒天培養 CFU-GM | |
|------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | P1 | | P2 | | P3 | | P4 | | P5 | |
| | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 | mL当りの 前駆細胞 の絶対数 | 前駆細胞 の周期状 態 |
| T=0 | 233 | 6% | 100 | 0% | 140 | 0% | 124 | 0% | 104 | 0% |
| T=1 | 710 | 0% | 376 | 0% | 234 | 0% | 336 | 0% | 298 | 3% |
| T=3 | 2070 | 0% | 953 | 1% | 1049 | 0% | 1299 | 0% | 664 | 0% |
| T=6 | 4142 | 0% | 2409 | 3% | 1972 | 3% | 1623 | 0% | 2153 | 1% |
| T=9 | | | 1032 | 0% | 1085 | 0% | 1268 | 0% | 1326 | 0% |
| T=24 | | | 371 | 0% | 150 | 0% | 182 | 0% | 229 | 0% |

全ての5人のドナーについての結果は、ヒトドナー被験体へのAMD3100の注射から6時間後に見られる前駆細胞の循環レベルの最大倍増加と非常に合致していた。前駆細胞はAMD3100の注射に先立ち、および注射から1、3、6、9および24時間後に低いまたは非周期状態にあった。本発明の化合物はAMD3100と同様に挙動する。

【1123】

(実施例172)

(心筋修復のための動員された骨髄幹細胞)

成体ラットを麻酔し、開胸術を行う。左側冠動脈の下行枝を結紮し、再灌流しない。結紮後4～6時間以内に、動物に限定希釈AMD3100またはAMD3100+rhG-CSFを注射する。コントロールラットは試薬で処理しない。動物は、心エコー検査法およびMRIによって一週間間隔でモニターする。実験は外科的処置から2、6～12週間後に終える。犠牲の日に、血流力学的機能を、左心室端部拡張期圧、左心室-発生圧力および左心室圧力の上昇および下行速度につき分析する。次いで、心臓を拡張期に停止させ、腹部大動脈を介して灌流して、残存する血液を心筋層の血管ネットワークからフラッシュする。これに続いて、心臓に100%ホルマリンを灌流する。固定した心臓を通じて数個のスライスを作成し、これらをパラフィンおよびセクションに埋める。セクションを染色し、光学顕微鏡によって分析して、処理されたおよびコントロール動物において梗塞の

サイズを測定する。外科的処置から2週間後に採取した心臓からのこれらのセクションを、未成熟の発生する心筋細胞および血管タンパク質に特異的な抗体で染色し、共焦点顕微鏡によって分析する。免疫組織化学的分析は、心筋細胞発生の初期段階に発現される転写因子および表面マーカーの同定を含む。この実験の結果は、試薬AMD3100を心臓虚血の誘導から数時間以内にrhG-CSFと共にまたはそれ無くして投与すると、この試薬は骨髄幹細胞を迅速に動員し、心臓再形成および瘢痕形成をブロックし、死滅した心筋層の再生に導くであろうことを示す。本発明の化合物はAMD3100と同様に挙動する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/15977

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A01N 43/58, 43/60, 43/42, 43/52, 43/50; A61K 31/495, 31/50, 31/47, 31/415
 US CL : 514/249, 311-314, 393-400

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 U.S. : 514/249, 311-314, 393-400

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| <i>JP</i> | US 2003/0220341 A1 (BRIDGER et al.) 27 November 2003 (27.11.2003); [0007], [0016], [0020]-[0042]. | 1-50 |
| A | US 4,933,447 (KOONO et al.) 12 June 1990 (12.06.1990) <i>see document</i> . | 1-50 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 June 2005 (22.06.2005)

Date of mailing of the international search report

15 JUL 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
 Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450
 Alexandria, Virginia 22313-1450
 Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Gregory W. Mitchell

Telephone No.

(570) 272-1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/15977

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
STN: CAS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, USPATFULL: structure, inventor
PALM: inventor

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | F I | テーマコード(参考) |
|----------------------------------|-----------------|------------|
| A 6 1 K 31/498 (2006.01) | A 6 1 K 31/498 | |
| A 6 1 K 31/436 (2006.01) | A 6 1 K 31/436 | |
| C 0 7 D 235/14 (2006.01) | C 0 7 D 235/14 | |
| A 6 1 K 31/4745 (2006.01) | A 6 1 K 31/4745 | |
| A 6 1 K 31/497 (2006.01) | A 6 1 K 31/497 | |
| A 6 1 K 31/4725 (2006.01) | A 6 1 K 31/4725 | |
| A 6 1 K 31/502 (2006.01) | A 6 1 K 31/502 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 0 7 |
| A 6 1 P 17/02 (2006.01) | A 6 1 P 17/02 | |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | |
| A 6 1 P 7/00 (2006.01) | A 6 1 P 7/00 | |
| A 6 1 P 9/00 (2006.01) | A 6 1 P 9/00 | |
| C 0 7 D 401/14 (2006.01) | C 0 7 D 401/14 | |
| C 0 7 D 401/12 (2006.01) | C 0 7 D 401/12 | |
| C 0 7 D 403/12 (2006.01) | C 0 7 D 403/12 | |
| C 0 7 D 491/052 (2006.01) | C 0 7 D 491/052 | |
| C 0 7 D 471/04 (2006.01) | C 0 7 D 471/04 | 1 0 7 Z |
| C 0 7 D 471/06 (2006.01) | C 0 7 D 471/06 | |
| | C 0 7 D 471/04 | 1 0 8 X |

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 プリジャー, ギャリー ジェイ.

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 2 2 5, ベリンハム, エス. ガーデン ストリート 4 4 5

(72)発明者 カラー, アル

カナダ国 ブイ6ケー 2エー4 プリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ダブリュー. 8ティーエイチ アベニュー 1 0 5 - 2 1 9 0

(72)発明者 ハーウィグ, カーティス

カナダ国 ブイ5ワイ 2ワイ3 プリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ウェスト 4 7ティーエイチ アベニュー 2 8 5

(72)発明者 スケレルジュ, レナート

カナダ国 ブイ6ケー 2ブイ7 プリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ウェスト 1 4ティーエイチ アベニュー 2 1 6 8

(72)発明者 ボグッキ, デービッド

カナダ国 ブイ3エス 2エル6 プリティッシュ コロンビア, サリー, 8 2エヌディー アベニュー 2 0 3 - 1 6 0 7 1

(72)発明者 ウィルソン, トレバー アール.

カナダ国 ブイ2ワイ 2ブイ7 プリティッシュ コロンビア, ラングリー, 2 0 0ティーエイチ ストリート 4 9 - 5 6 5 1 3

(72)発明者 クローフォード, ジェイソン

カナダ国 ブイ5ケー 3エヌ6 ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ノース レ
ンフリー ストリート 201-21

(72)発明者 マッカカーン, アーネスト ジェイ.

カナダ国 ブイ4ビー 1ピー6 ブリティッシュ コロンビア, ホワイト ロック, ビーチ
ビュー アベニュー 3-15110

(72)発明者 アツマ, ベム

カナダ国 ブイ2エス 7ワイ7 ブリティッシュ コロンビア, アボッツフォード, ホーン
ストリート 137-3300

(72)発明者 ナン, シキアオ

カナダ国 ブイ7シー 5エス9 ブリティッシュ コロンビア, リッチモンド, リンウッド
ドライブ 40-7111

(72)発明者 チョウ, ユアンシ

カナダ国 ブイ4エー 6イー2 ブリティッシュ コロンビア, サリー, マーティン ドラ
イブ 210-1675

(72)発明者 スカルズ, ドミニク

ベルギー国 ビー-3020 ヘレント, カーベルド 9

(72)発明者 スミス, クリストファー デニス

カナダ国 エム6エイチ 2ワイ2 オンタリオ, トロント, ハイビュー クレセント 26
, アpartment ナンバー 1

(72)発明者 ディ フルリ, マリア ロザリア

カナダ国 ブイ5ビー 2ジー5 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, チャールズ
ストリート 5785ビー

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB07 CC18 EE01 FF01 GG04 HH04

4C063 AA01 AA03 BB09 CC26 CC34 DD10 DD14 DD26 EE01

4C065 AA03 AA04 AA07 BB06 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 JJ01
KK06 LL01 PP19

4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZB221 ZB222 ZC022 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC41 BC42 BC48 BC52 BC73 CB05
CB22 GA07 GA12 MA01 MA04 MA52 MA63 MA66 NA14 ZA36
ZA51 ZA89 ZB22