

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-527492

(P2005-527492A)

(43) 公表日 平成17年9月15日(2005.9.15)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 209/44

A61K 31/496

A61K 45/00

A61P 3/04

A61P 3/10

F I

C07D 209/44

A61K 31/496

A61K 45/00

A61P 3/04

A61P 3/10

C S P

テーマコード (参考)

4C034

4C063

4C084

4C086

4C204

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 154 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-561604 (P2003-561604)

(86) (22) 出願日 平成15年1月21日 (2003. 1. 21)

(85) 翻訳文提出日 平成16年9月22日 (2004. 9. 22)

(86) 国際出願番号 PCT/US2003/000033

(87) 国際公開番号 W02003/061660

(87) 国際公開日 平成15年7月31日 (2003. 7. 31)

(31) 優先権主張番号 60/351, 200

(32) 優先日 平成14年1月23日 (2002. 1. 23)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 590005922

イーライ・リリー・アンド・カンパニー

E L I L L Y A N D C O M P A N Y

アメリカ合衆国46285インディアナ州
インディアナポリス市、リリー・コーポ
レート・センター

(74) 代理人 100068526

弁理士 田村 恭生

(74) 代理人 100103230

弁理士 高山 裕貢

(74) 代理人 100087114

弁理士 齋藤 みの里

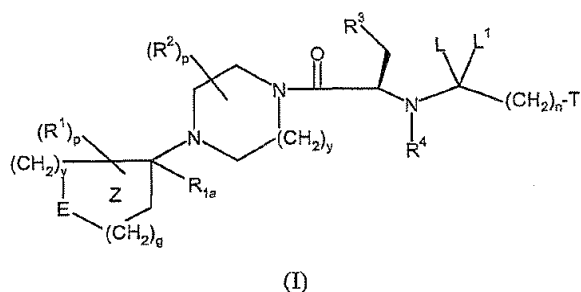
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メラノコルチン受容体アゴニスト

(57) 【要約】

本発明は式 I :

【化 1】

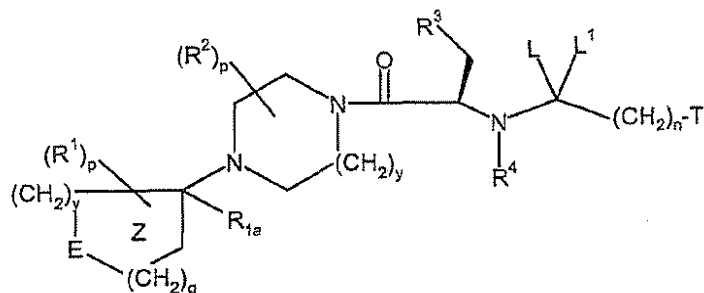


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(I)

の化合物、またはその製薬的に許容される塩、溶媒和物または立体異性体

[式中、

L および L^1 は、ともに水素、または一緒になってオキソ基を形成し；

E は： O 、 S 、 NR^{1b} 、 SO 、 SO_2 、 CR^9 または $C(R^9)_2$ であるが、但し、 E が CR^9 または $C(R^9)_2$ であるとき、 R^9 は、隣接する R^1 と結合し、5、6または7員環飽和または不飽和炭素環を形成してもよく；

ここに、 Z 環は0または1つの二重結合を有し；

R^1 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ ハロアルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 (D) フェニル、アリール、 $C(O)OC_1 - C_8$ アルキルからなる群から選択され；

ここに、フェニル、アリール、アルケニルおよびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_2 - C_4$ ハロアルキルおよび $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキルにより置換されていることもあるが、但し、ハロ、ヒドロキシはヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R_{1a} は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 (D) フェニル、 (D) アリール、 (D) ヘテロアリール； $(D)C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、 $(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_m NR^8 SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 $(CH_2)_m OR^8$ 、 $(CH_2)_m SC_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_m SO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $(CH_2)_m SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)または $(CH_2)_m SO_2 N(R^8)_2$ であり；

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、ペルフルオロ $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシおよび $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1～5つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R^{1b} は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $SO_2(C_1 - C_8$ アルキル)、 $(D)C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D)CON(R^8)_2$ または $SO_2(D)$ フェニルであり、

ここに、フェニル基は、ハロおよび $C_1 - C_8$ アルキルから選択される1～5つの置換基により置換されていることもあり；

R^2 は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CONHC_1 - C_4$ アルキル、 (D) フェニル、オキソまたは $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキルであるが、但し、 R^2 がオキソであるとき、 R^2 は Z 環に結合している窒素原子に隣接する環炭素原子の一つの上にある；

R^3 は：フェニル、アリールまたはチエニルであり；

ここに、フェニル、アリールおよびチエニルは、シアノ、ペルフルオロ $C_1 - C_4$ ア

ルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D) C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあり；

R^4 は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CH_2 (CH_2)_m C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C(O) C_1 - C_4$ アルキルまたは $C(O) OC_1 - C_4$ アルキルであり；

R は：ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $(D) C_3 - C_7$ シクロアルキル、 (D) アリール、 (D) ヘテロアリール； $(D) C(O) C_1 - C_4$ アルキル、 $(D) C(O) OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D) C(O)$ ヘテロアリール、 $(D) N(R^8)_2$ 、 $(D) NR^8 C(O) C_1 - C_4$ アルキル、 $(D) NR^8 SO_2 (C_1 - C_4$ アルキル)、 $(D) OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D) OC(O) C_1 - C_4$ アルキル、 (D) ヘテロ環式、 $(D) SC_1 - C_4$ アルキルまたは $(D) SO_2 N(R^8)_2$ であり；

10

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環式およびヘテロアリールは、 R^8 から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、 R がハロまたはヒドロキシであるとき、 R はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

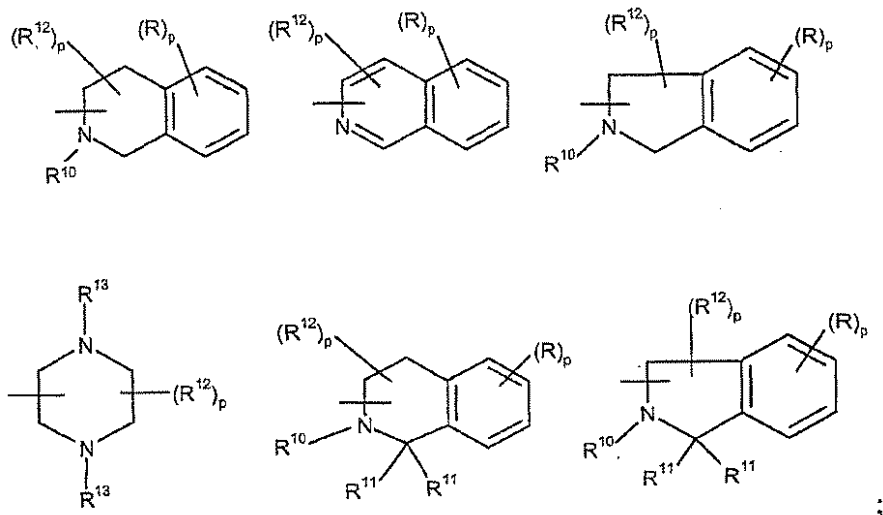
各 R^8 は、独立して：水素、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D) C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、 $C_1 - C_8$ アルキル、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

20

T は：

【化 2】



30

であり；

R^9 は独立して：水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C(O) C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

40

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

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

R^{12} は独立して： $C_1 - C_8$ アルキル、フェニル、アリール、ヘテロアリール、 $(CH_2)_n N(R^8)_2$ 、 $(CH_2)_n NR^8 C(O) C_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_n NR^8 C(O) OC_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_n (OCH_2 CH_2)_q N(R^8)_2$ 、 $(CH_2)_n (OCH_2 CH_2)_q NR^8 C(O) C_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_n$

50

$(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_q \text{NR}^8 \text{SO}_2 (\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ または $(\text{CH}_2)_n [\text{O}]_q (\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキルヘテロ環式であり；および

ここに、 $\text{R}^{1,2}$ について、 $\text{R}^{1,2}$ がヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されているとき、 n は 2 ~ 8 であり；

$\text{R}^{1,3}$ は独立して：水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、 (D) フェニル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{SO}_2\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルまたは SO_2 - フェニルであり；

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

g は：0、1 または 2 であり；

y は：1 または 2 であり；

m は：1 ~ 4 であり；

n は：0 ~ 8 であり；

p は：0 ~ 4 であり；および

q は：0 ~ 1 である]。

10

【請求項 2】

Z 環について y が 1 または 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Z 環が飽和である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Z 環がシクロペンチルまたはシクロヘキシルである、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 5】

E が O 、 S 、 $\text{NR}^{1,b}$ 、 SO_2 、 SO または CHR^9 である、請求項 3 に記載の化合物

【請求項 6】

E が CH_2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

E が CHR^9 であり、 R^9 が隣接する R^1 と結合してベンゼン環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

Z 環について R^1 が水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_4$ ハロアルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、2 - フルオロベンジル、 (D) フェニル、 $(\text{CH}_2)_m \text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_m \text{N}(\text{R}^8)_2$ または $(\text{CH}_2)_m \text{NR}^8 \text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり； D が結合または CH_2 であり；および p が 1 であり；および m が 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 9】

R が水素、メチル、トリフルオロメチル、フェニルまたはベンジルであり、該フェニルおよび該ベンジル基がハロまたはヒドロキシにより置換されていることもあり、 p が 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

$\text{R}^{1,a}$ が $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_4$ ハロアルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、 (D) フェニル、 $(\text{D})\text{COR}^8$ 、 $(\text{D})\text{N}(\text{R}^8)_2$ または $(\text{D})\text{NR}^8 \text{COR}^8$ である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 11】

$\text{R}^{1,a}$ がイソプロピル、イソブチル、シクロヘキシルメチル、フェニル、2 - フルオロベンジルまたはベンジルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

E が $-\text{NCH}_3$ 、 $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 S 、 CR^9 、 $\text{C}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{NC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$ 、 NSO_2CH_3 および O からなる群から選択される、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

50

E が CR^9 または $C(R^9)_2$ であり、該 R^9 がそれぞれ水素および $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択され、および隣接する R^1 と結合して 5 または 6 - 員環炭素環を形成してもよい、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^2 が水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、(D) フェニルまたは (D) $C(O)C_1 - C_8$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^3 がクロロ、ブromo、ベンジルオキシ、メトキシまたはメチルによりパラ - 置換されていることもあるフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 16】

R^3 がクロロによりパラ - 置換されたフェニルである、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 17】

R^{10} が水素、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C(O)C_1 - C_4$ アルキルである、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 18】

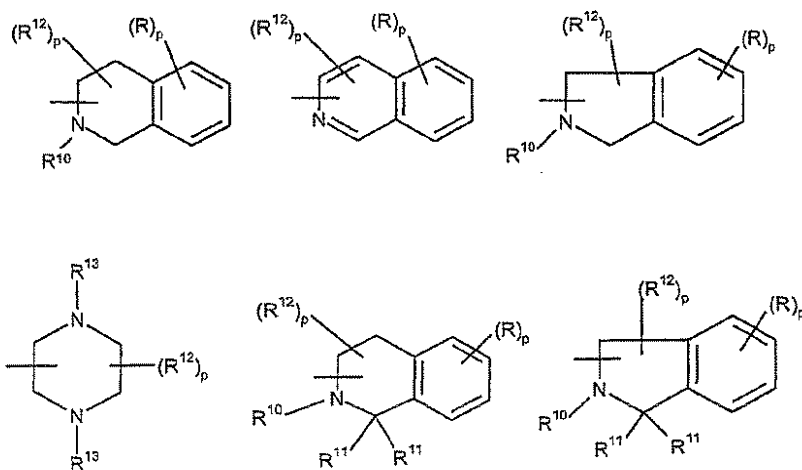
R^{10} がそれぞれの場合において水素である、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 19】

20

C ドメインの T が：

【化 3】



30

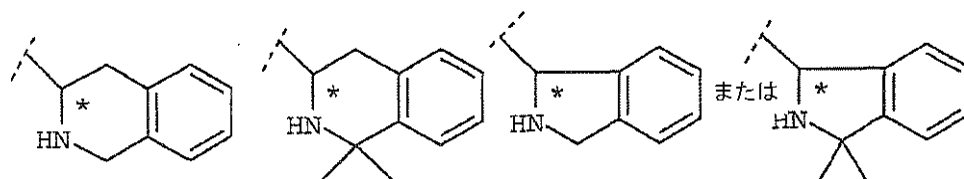
からなる群から選択される、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 20】

「T」が式：

【化 4】

40

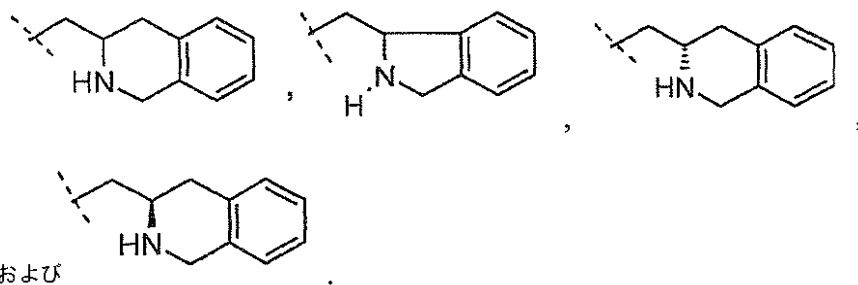


である、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 21】

「T」が

【化 5】



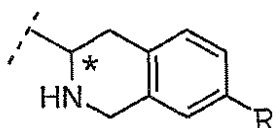
からなる群から選択される、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 2 2】

T が式：

【化 6】



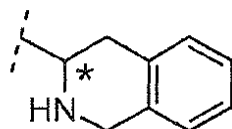
[式中、R は記載のとおりであり；* 印の炭素原子はキラル中心を示す]
である、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項 2 3】

L および L¹ がそれぞれ水素であり；T が式：

【化 7】



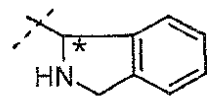
である、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 2 4】

L および L¹ がそれぞれ水素、および T が式：

【化 8】



である、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 5】

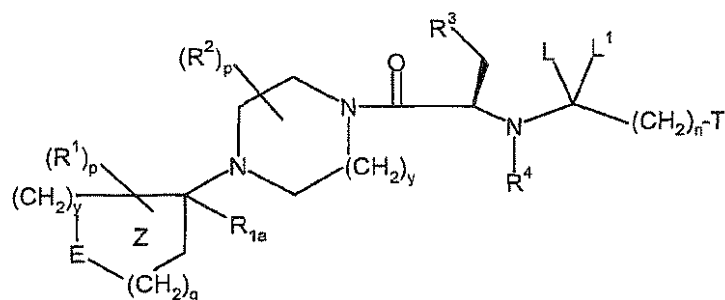
* 印の炭素原子が R または S 配置を有する、請求項 2 2、2 3 または 2 4 に記載の化合物。

40

【請求項 2 6】

肥満および / または糖尿病の処置のための医薬の製造における、式 I：

【化 9】



(I)

10

の化合物、またはその製薬的に許容される塩、溶媒和物または立体異性体の、使用

[式中、

L および L¹ は、ともに水素、または一緒になってオキシ基を形成し；

E は：O、S、NR^{1b}、SO、SO₂、CR⁹ または C(R⁹)₂ であるが、但し、E が CR⁹ または C(R⁹)₂ であるとき、R⁹ は、隣接する R¹ と結合し、5、6 または 7 員環飽和または不飽和炭素環を形成してもよく；

ここに、Z 環は 0 または 1 つの二重結合を有し；

R¹ は、水素、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₄ ハロアルキル、(D)C₃ - C₇ シクロアルキル、(D)フェニル、アリール、C(O)OC₁ - C₈ アルキルからなる群から選択され； 20

ここに、フェニル、アリール、アルケニルおよびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、ハロ、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₂ - C₄ ハロアルキルおよび (D)C₃ - C₇ シクロアルキルにより置換されていることもあるが、但し、ハロ、ヒドロキシはヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R_{1a} は：水素、C₁ - C₈ アルキル、(D)C₃ - C₇ シクロアルキル、(D)フェニル、(D)アリール、(D)ヘテロアリール；(D)C(O)C₁ - C₄ アルキル、(D)C(O)OC₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_mN(R⁸)₂、(CH₂)_mNR⁸C(O)C₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁ - C₄ アルキル)、(CH₂)_mOR⁸、(CH₂)_mSC₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_mSO(C₁ - C₄ アルキル)、(CH₂)_mSO₂(C₁ - C₄ アルキル)または (CH₂)_mSO₂N(R⁸)₂ であり； 30

ここに、C₁ - C₈ アルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、ペルフルオロC₁ - C₄ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシおよびC₁ - C₄ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R^{1b} は：水素、C₁ - C₈ アルキル、(D)C₃ - C₇ シクロアルキル、SO₂(C₁ - C₈ アルキル)、(D)C(O)C₁ - C₄ アルキル、(D)C(O)OC₁ - C₄ アルキル、(D)CON(R⁸)₂ または SO₂(D)フェニルであり、 40

ここに、フェニル基は、ハロおよびC₁ - C₈ アルキルから選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあり；

R² は：水素、C₁ - C₈ アルキル、CONHC₁ - C₄ アルキル、(D)フェニル、オキシまたは (D)C₃ - C₇ シクロアルキルであるが、但し、R² がオキシであるとき、R² は Z 環に結合している窒素原子に隣接する環炭素原子の一つの上であり；

R³ は：フェニル、アリールまたはチエニルであり；

ここに、フェニル、アリールおよびチエニルは、シアノ、ペルフルオロC₁ - C₄ アルコキシ、ハロ、C₁ - C₈ アルキル、(D)C₃ - C₇ シクロアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基 50

により置換されていることもあり；

R^4 は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CH_2 (CH_2)_m C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C(O)C_1 - C_4$ アルキルまたは $C(O)OC_1 - C_4$ アルキルであり；

R は：ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 (D) アリール、 (D) ヘテロアリール； $(D)C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)$ ヘテロアリール、 $(D)N(R^8)_2$ 、 $(D)NR^8C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)NR^8SO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(D)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D)OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、 (D) ヘテロ環式、 $(D)SC_1 - C_4$ アルキルまたは $(D)SO_2N(R^8)_2$ であり；

10

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環式およびヘテロアリールは、 R^8 から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、 R がハロまたはヒドロキシであるとき、 R はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

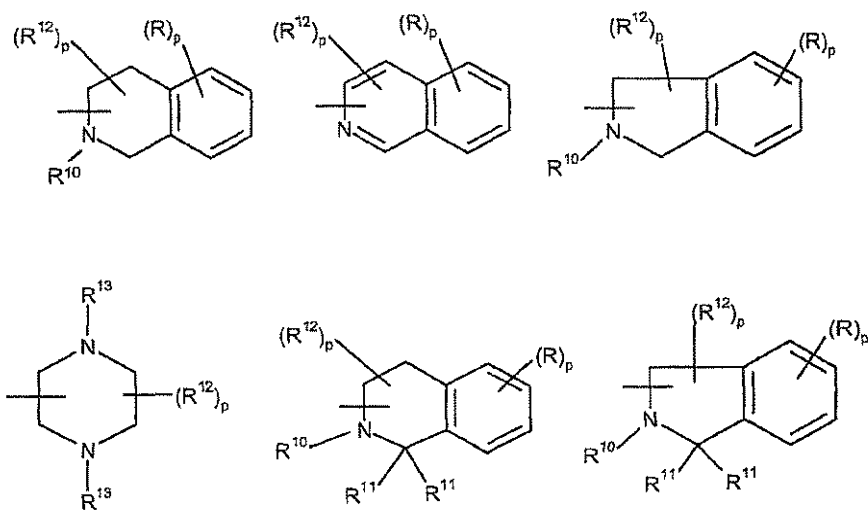
各 R^8 は、独立して：水素、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、 $C_1 - C_8$ アルキル、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

20

T は：

【化 10】



30

であり；

R^9 は独立して：水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

40

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

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

R^{12} は独立して： $C_1 - C_8$ アルキル、フェニル、アリール、ヘテロアリール、 $(CH_2)_n N(R^8)_2$ 、 $(CH_2)_n NR^8C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_n NR^8C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_n (OCH_2CH_2)_q N(R^8)_2$ 、 $(CH_2)_n (OCH_2CH_2)_q NR^8C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_n (OCH_2CH_2)_q NR^8SO_2(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(CH_2)_n [O]_q$

50

($C_1 - C_8$) アルキルヘテロ環式であり ; および

ここに、 $R^{1,2}$ について、 $R^{1,2}$ がヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されているとき、 n は 2 ~ 8 であり ;

$R^{1,3}$ は独立して : 水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、(D) フェニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $SO_2C_1 - C_8$ アルキルまたは SO_2 - フェニルであり ;

D は : 結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり ;

g は : 0、1 または 2 であり ;

y は : 1 または 2 であり ;

m は : 1 ~ 4 であり ;

n は : 0 ~ 8 であり ;

p は : 0 ~ 4 であり ; および

q は : 0 ~ 1 である]。

10

【請求項 27】

請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の化合物および製薬的な担体を含む、医薬組成物。

【請求項 28】

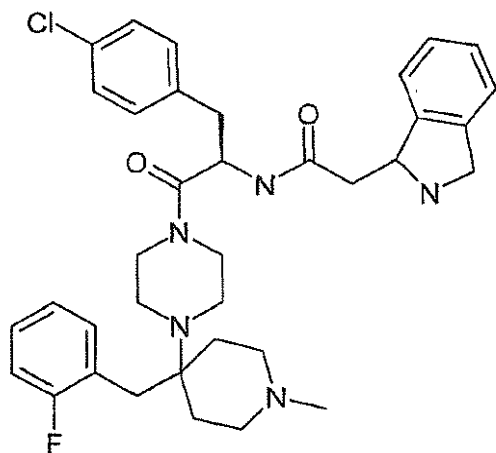
インスリン増感剤、インスリン模倣剤、スルホニル尿素剤、アルファ - グルコシダーゼ阻害剤、HMG - CoA リダクターゼ阻害剤、コレステロール低下剤、ベータ 3 アドレナリン作動性受容体アゴニスト、ニューロペプチド Y アンタゴニスト、ホスホジエステール V 阻害剤およびアルファ 2 アドレナリン作動性受容体アンタゴニストからなる群から選択される第二活性成分をさらに含む、請求項 27 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 29】

以下の構造式からなる群から選択される化合物、およびその製薬的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグおよび鏡像異性体 :

【化 11】

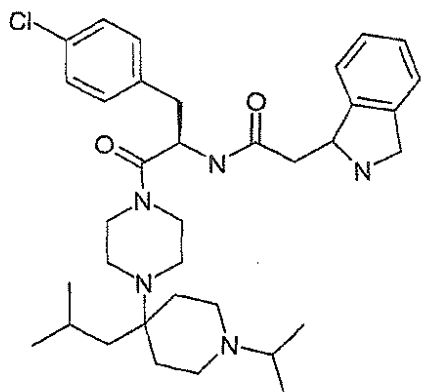


30

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

40

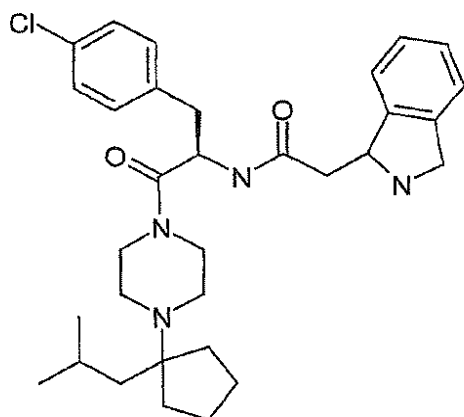
【化 1 2】



10

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

【化 1 3】

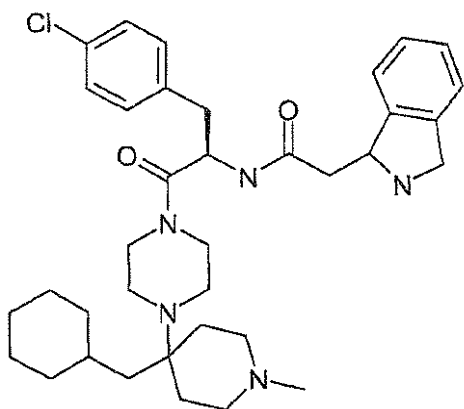


20

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

30

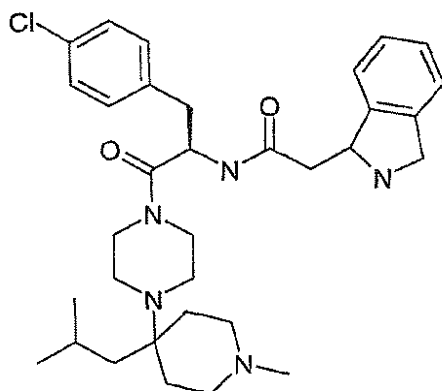
【化 1 4】



40

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

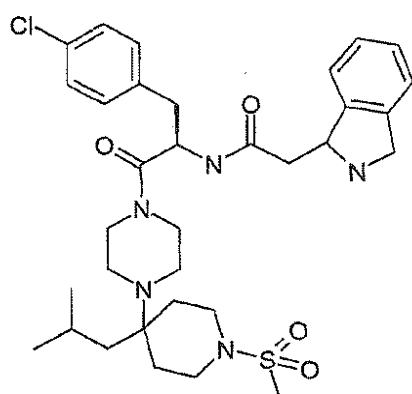
【化 15】



10

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

【化 16】

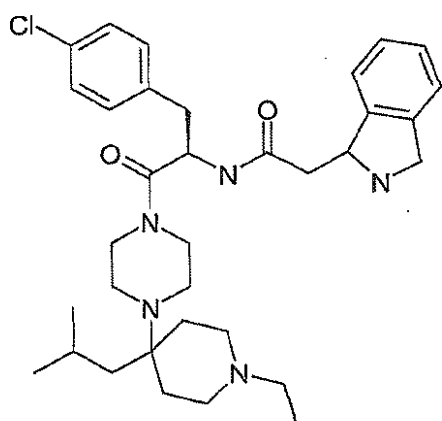


20

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

30

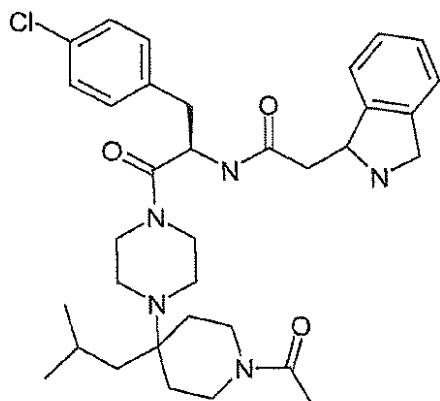
【化 17】



40

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

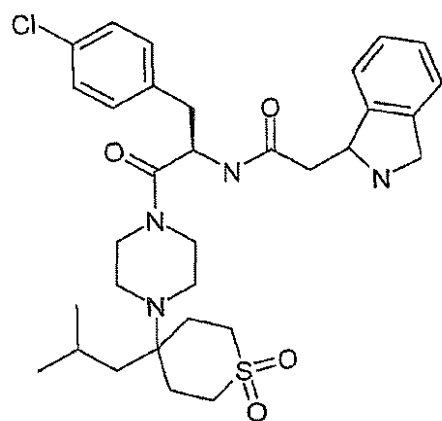
【化 18】



10

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

【化 19】

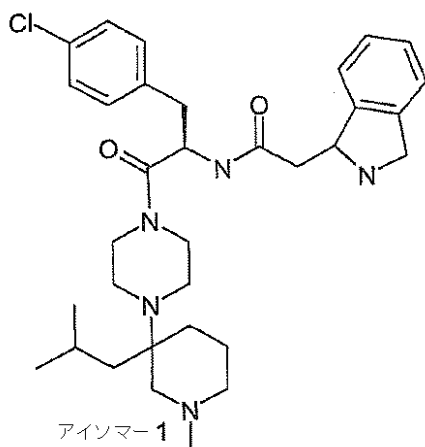


20

N - { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (4 - イソブチル - 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 H - チオピラン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) アセトアミド、

30

【化 20】

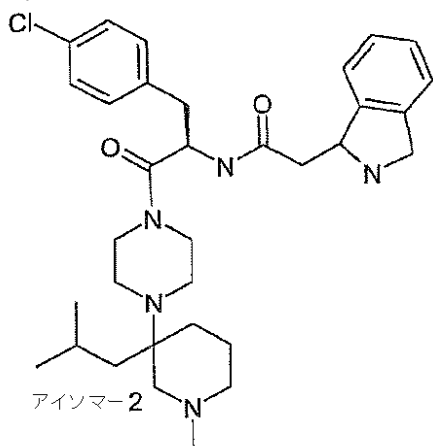


40

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

50

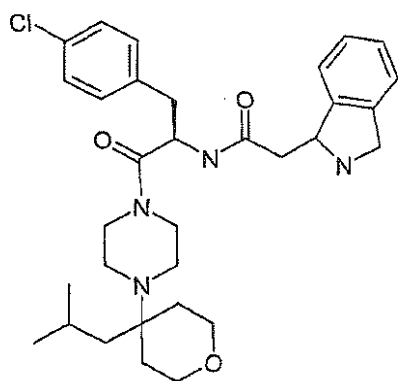
【化 2 1】



10

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

【化 2 2】

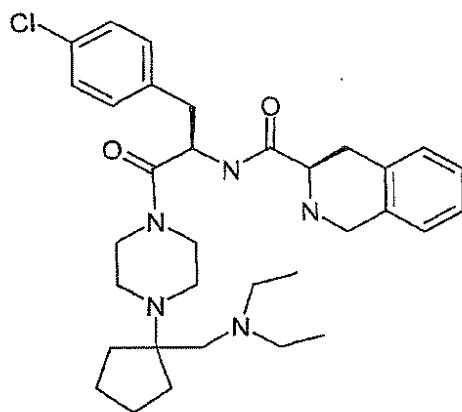


20

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

30

【化 2 3】



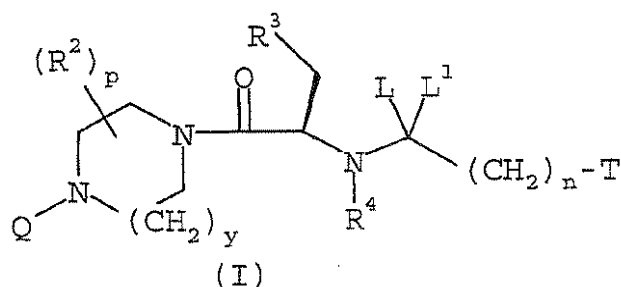
40

1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 { 1 - (4 - クロロ - ベ
ンジル) - 2 - [4 - (1 - ジエチルアミノメチル - シクロペンチル) ピペラジン - 1 -
イル] - 2 - オキソ - エチル } アミド。

【請求項 3 0】

式 I :

【化 2 4】



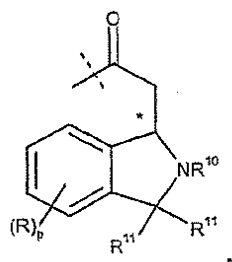
の化合物、またはその製薬的に許容される塩または立体異性体の製造方法

10

[式中、

- C L L ' - (C H ₂) _n - T は：

【化 2 5】



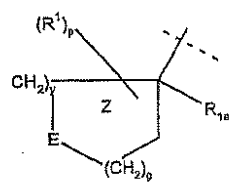
20

であり、

R ^{1 0} は、C B z または B o c 保護基、水素、(C ₁ - C ₈) アルキル、C ₃ - C ₈ アルケニル、C (O) C ₁ - C ₈ アルキル、C ₂ - C ₈ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

Q は：

【化 2 6】



30

を示し、

L および L ¹ は、ともに水素、または一緒になってオキソ基を形成し；

E は：O、S、NR ^{1 b}、SO、SO ₂、CR ⁹ または C (R ⁹) ₂ であるが、但し、E が CR ⁹ または C (R ⁹) ₂ であるとき、R ⁹ は、隣接する R ¹ と結合し、5、6または7員環飽和または不飽和炭素環を形成してもよく；

ここに、Z 環は 0 または 1 つの二重結合を有し；

R ¹ は、水素、C ₁ - C ₈ アルキル、C ₂ - C ₈ アルケニル、C ₂ - C ₄ ハロアルキル、(D) C ₃ - C ₇ シクロアルキル、(D) フェニル、アリール、C (O) O C ₁ - C ₈ アルキルからなる群から選択され；

40

ここに、フェニル、アリール、アルケニルおよびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、ハロ、C ₁ - C ₈ アルキル、C ₁ - C ₄ アルコキシ、C ₂ - C ₄ ハロアルキルおよび (D) C ₃ - C ₇ シクロアルキルにより置換されていることもあるが、但し、ハロ、ヒドロキシはヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R _{1 a} は：水素、C ₁ - C ₈ アルキル、(D) C ₃ - C ₇ シクロアルキル、(D) フェニル、(D) アリール、(D) ヘテロアリール；(D) C (O) C ₁ - C ₄ アルキル、(D) C (O) O C ₁ - C ₄ アルキル、(C H ₂) _m N (R ⁸) ₂、(C H ₂) _m N R ⁸ C (O) C ₁ - C ₄ アルキル、(C H ₂) _m N R ⁸ S O ₂ (C ₁ - C ₄ アルキル)、(C H

50

$(\text{CH}_2)_m \text{OR}^8$ 、 $(\text{CH}_2)_m \text{SC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_m \text{SO}(\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル)、 $(\text{CH}_2)_m \text{SO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル) または $(\text{CH}_2)_m \text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^8)_2$ であり；

ここに、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、フェニル、アリーールおよびヘテロアリーールは、ペルフルオロ $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシおよび $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R^{1b} は：水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、 $\text{SO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル)、 $(\text{D})\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{D})\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{D})\text{CON}(\text{R}^8)_2$ または $\text{SO}_2(\text{D})$ フェニルであり、

ここに、フェニル基は、ハロおよび $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルから選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあり；

R^2 は：水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{CONHC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 (D) フェニル、オキソまたは $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキルであるが、但し、 R^2 がオキソであるとき、 R^2 は Z 環に結合している窒素原子に隣接する環炭素原子の一つの上にあり；

R^3 は：フェニル、アリーールまたはチエニルであり；

ここに、フェニル、アリーールおよびチエニルは、シアノ、ペルフルオロ $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあり；

R^4 は：水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m \text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルまたは $\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり；

R は：ヒドロキシ、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、 (D) アリーール、 (D) ヘテロアリーール； $(\text{D})\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{D})\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{D})\text{C}(\text{O})$ ヘテロアリーール、 $(\text{D})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $(\text{D})\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{D})\text{NR}^8\text{SO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル)、 $(\text{D})\text{OC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{D})\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 (D) ヘテロ環式、 $(\text{D})\text{SC}_1 - \text{C}_4$ アルキルまたは $(\text{D})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ であり；

ここに、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、フェニル、アリーール、ヘテロ環式およびヘテロアリーールは、 R^8 から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、 R がハロまたはヒドロキシであるとき、 R はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

各 R^8 は、独立して：水素、オキソ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、フェニル、アリーールまたはヘテロアリーールであり、

ここに、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、フェニル、アリーールおよびヘテロアリーールは、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

R^9 は独立して：水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、フェニル、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

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

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

g は：0、1 または 2 であり；

y は：1 または 2 であり；

m は：1 ~ 4 であり；

n は：0 ~ 8 であり；

10

20

30

40

50

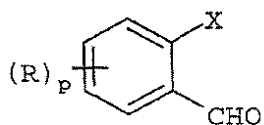
p は： 0 ～ 4 であり；および

q は： 0 ～ 1 である]

であり、以下の工程を含む製造方法：

b) 構造式 I：

【化 2 7】

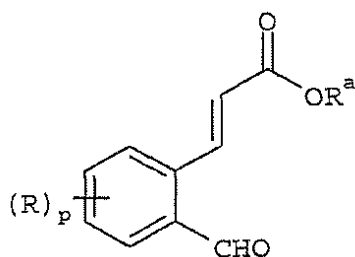


(1)

10

を有する化合物と $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ (ここに、 R^a は水素または $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、および X はハロ) とを適切な有機溶媒中、触媒および塩基の存在下で反応させて、式 2：

【化 2 8】



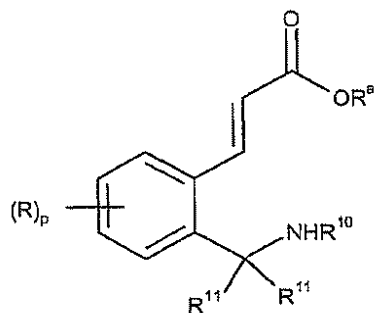
(2);

20

の化合物を得；

f) アミンの存在下、酸性条件下で式 2 の化合物の還元的にアミノ化して、式 3：

【化 2 9】



(3);

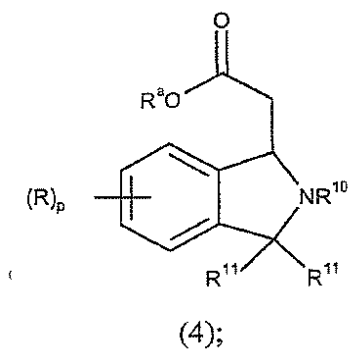
30

の化合物を得；

g) 式 3 の化合物のマイケル付加により環化して、式 4：

40

【化 3 0】

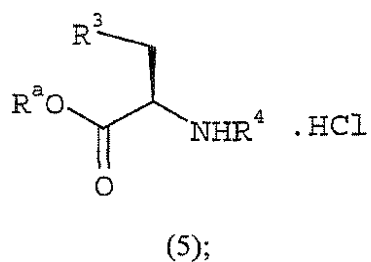


10

の化合物またはその立体異性体を得；

h) 式 4 の化合物またはその立体異性体（ここに、 R^a は H）と式 5：

【化 3 1】



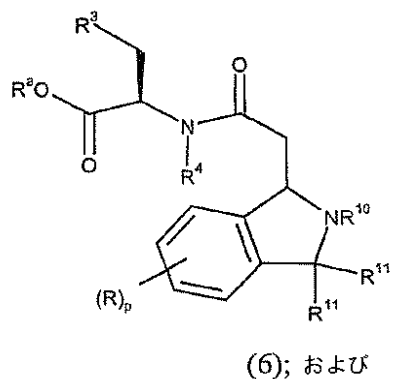
20

[式中、 R^a は $C_1 - C_8$ アルキル]

の化合物とをカップリングさせて、

式 6：

【化 3 2】

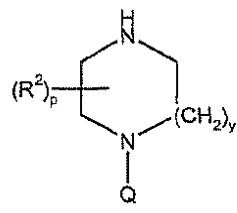


30

の化合物を得；そして

i) 式 6 の化合物（ここに、 R^a は H）と構造式：

【化 3 3】



40

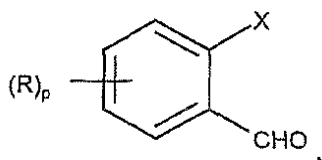
を有する化合物とをカップリングさせて、式 1 の化合物を得る。

【請求項 3 1】

工程 a) における

50

【化 3 4】



が、2 - ブロモベンズアルデヒドである、請求項 3 0 に記載の製造方法。

【請求項 3 2】

工程 (a) における $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ がアクリル酸メチルである、請求項 3 1 に記載の製造方法。 10

【請求項 3 3】

工程 (a) における触媒が $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2 / \text{CuI}$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{Ph}_3\text{P} - \text{Bu}_4\text{NBr}$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Cl}_2 / \text{H}_2$ および $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{P}(\text{O}-t\text{ol})_3$ からなる群から選択され；および工程 (a) における塩基が $\text{N}(\text{R})_3$ (ここに、 R は水素または $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル) である、請求項 3 2 に記載の製造方法。

【請求項 3 4】

工程 (b) におけるアミンがベンジルアミン、アルファ - メチルベンジルアミンおよび BocNH_2 からなる群から選択される、請求項 3 3 に記載の製造方法。 20

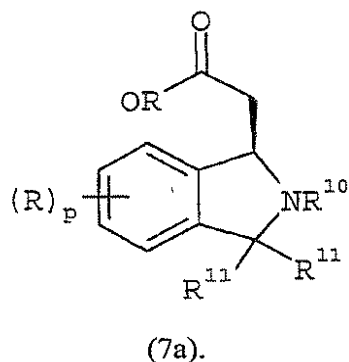
【請求項 3 5】

NaCNBH_3 、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ 、 $\text{NaBH}_4 / \text{H}^+$ からなる群から選択される還元剤、およびアセトニトリルまたはジクロロメタン中におけるトリエチルシランとトリフルオロ酢酸の組み合わせの存在下で、中間体のイミン化合物を還元する工程を工程 (b) がさらに含む、請求項 3 4 に記載の製造方法。

【請求項 3 6】

工程 (c) における式 (7) の化合物の立体異性体が式 7 a :

【化 3 5】



30

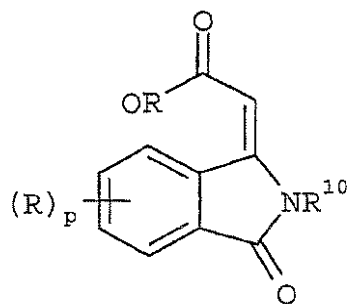
の化合物である、請求項 3 1 に記載の製造方法。

40

【請求項 3 7】

式 7 a の化合物を構造式

【化 3 6】



10

を有する化合物の不斉水素化により製造する、請求項 3 6 に記載の製造方法。

【請求項 3 8】

塩基性の処理条件下で、工程 (c) におけるマイケル付加を実行する、請求項 3 1 に記載の製造方法。

【請求項 3 9】

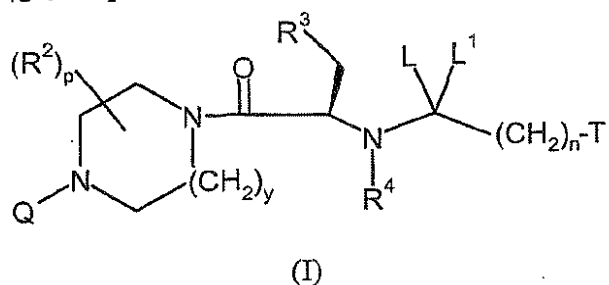
工程 (e) が、式 (4) の化合物の NR^{10} における脱保護または保護をさらに含む、請求項 3 1 に記載の製造方法。

【請求項 4 0】

式 I :

【化 3 7】

20



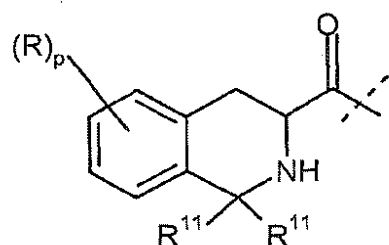
の化合物、またはその製薬的に許容される塩または立体異性体の製造方法

[式中、

30

- L L' (CH₂)_n - T は :

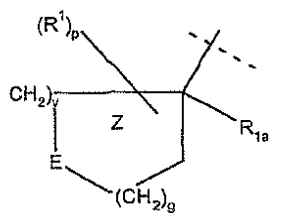
【化 3 8】



40

により示され、および Q は :

【化 3 9】



を示し、

50

E は：O、S、 NR^{1b} 、SO、 SO_2 、 CR^9 または $\text{C}(\text{R}^9)_2$ であるが、但し、E が CR^9 または $\text{C}(\text{R}^9)_2$ であるとき、 R^9 は、隣接する R^1 と結合し、5、6 または 7 員環飽和または不飽和炭素環を形成してもよく；

ここに、Z 環は 0 または 1 つの二重結合を有し；

R^1 は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_4$ ハロアルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、 (D) フェニル、アリール、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_8$ アルキルからなる群から選択され；

ここに、フェニル、アリール、アルケニルおよびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_2 - \text{C}_4$ ハロアルキルおよび $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキルにより置換されていることもあるが、但し、ハロ、ヒドロキシはヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず； 10

R_{1a} は：水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、 (D) フェニル、 (D) アリール、 (D) ヘテロアリール； $(\text{D})\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{D})\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^8\text{SO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{OR}^8$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{SC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_m\text{SO}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ または $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ であり；

ここに、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、ペルフルオロ $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシおよび $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず； 20

R^{1b} は：水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、 $\text{SO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_8 \text{ アルキル})$ 、 $(\text{D})\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{D})\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{D})\text{CON}(\text{R}^8)_2$ または $\text{SO}_2(\text{D})$ フェニルであり、

ここに、フェニル基は、ハロおよび $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルから選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあり；

R^2 は：水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{CONHC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 (D) フェニル、オキソまたは $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキルであるが、但し、 R^2 がオキソであるとき、 R^2 は Z 環に結合している窒素原子に隣接する環炭素原子の一つの上にある； 30

R^3 は：フェニル、アリールまたはチエニルであり；

ここに、フェニル、アリールおよびチエニルは、シアノ、ペルフルオロ $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあり；

R^4 は：水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルまたは $\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり；

R は：ヒドロキシ、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、 (D) アリール、 (D) ヘテロアリール； $(\text{D})\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{D})\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{D})\text{C}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $(\text{D})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $(\text{D})\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{D})\text{NR}^8\text{SO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $(\text{D})\text{OC}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $(\text{D})\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 (D) ヘテロ環式、 $(\text{D})\text{SC}_1 - \text{C}_4$ アルキルまたは $(\text{D})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ であり； 40

ここに、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環式およびヘテロアリールは、 R^8 から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、R がハロまたはヒドロキシであるとき、R はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

各 R^8 は、独立して：水素、オキソ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $(\text{D})\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロア 50

ルキル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、 $C_1 - C_8$ アルキル、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

R^9 は独立して：水素、($C_1 - C_8$) アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

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

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

D は：結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

g は：0、1 または 2 であり；

y は：1 または 2 であり；

m は：1 ~ 4 であり；

n は：0 ~ 8 であり；

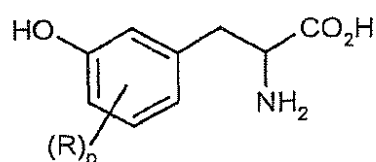
p は：0 ~ 4 であり；および

q は：0 ~ 1 である]

であり、以下の工程を含む製造方法：

b) 式 1

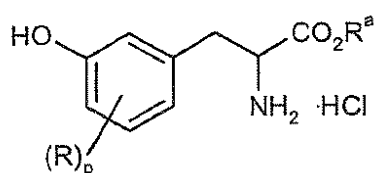
【化 4 0】



1;

の化合物をアルコール $R^a OH$ でエステル化して、構造式 2：

【化 4 1】



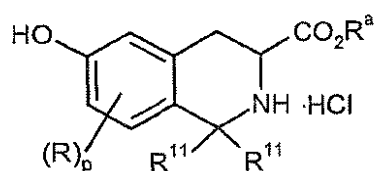
2;

[式中、 R^a は $C_1 - C_4$ アルキルおよび (D) フェニルから選択される基である]

の化合物を形成し；

i) 式 2 の化合物と $R^{11} COR^{11}$ とを反応させて、式：

【化 4 2】



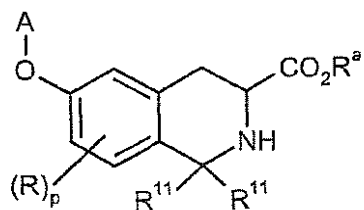
3;

[式中、 R^{11} は独立して水素、 $C_1 - C_4$ アルキルである]

の化合物を形成し；

j) 式 3 の化合物と活性化基とを反応させて、式 4：

【化 4 3】



4；

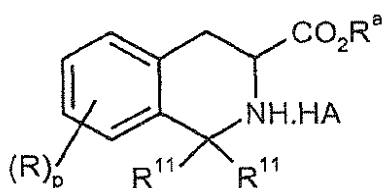
10

[式中、A は活性化基である]

の化合物を形成し；

k) 水素化により式 4 の化合物の脱酸素化して、式 5：

【化 4 4】



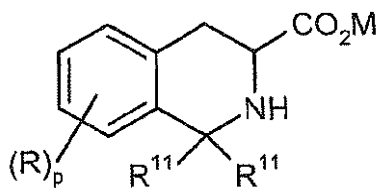
5；

20

の化合物を得；

l) 場合により、式 5 の化合物（ここに、H A は酸性基）と無機塩基とを反応させて、式 6：

【化 4 5】



6；

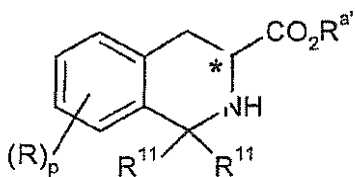
30

[式中、M は 1 価のカチオンである]

の化合物を形成し；

m) 式 5 の化合物または式 6 の化合物（ここに、M は水素）を分割して、式 7：

【化 4 6】



7；

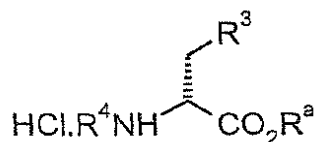
40

[式中、R a ' は H または R a である]

のキラル化合物を得；

n) 式 7 の化合物と式 8：

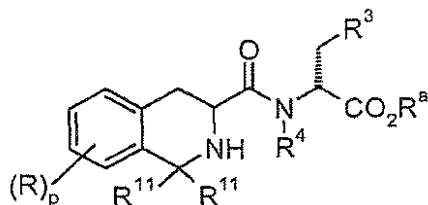
【化 4 7】



8;

の化合物とをカップリングさせて、式 9 :

【化 4 8】

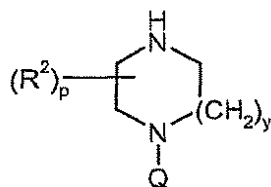


9;

の化合物を得 ;

o) 式 9 の化合物と式 10 :

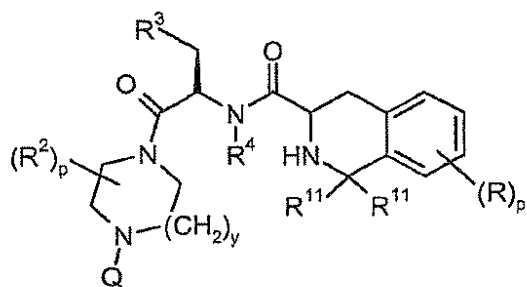
【化 4 9】



10;

の化合物とをカップリングさせて、式 I :

【化 5 0】



I.

の化合物を得る。

【請求項 4 1】

前記エステル化が、化合物 (1) と塩化チオニルまたは塩化オキサリルとの反応により形成されるハロゲン化アシル中間体を経由して行われる、請求項 4 0 に記載の製造方法。

【請求項 4 2】

トリフレートを形成するための活性化試薬が、トリフルオロメタンスルホン酸無水物である、請求項 4 1 に記載の製造方法。

【請求項 4 3】

式 I :

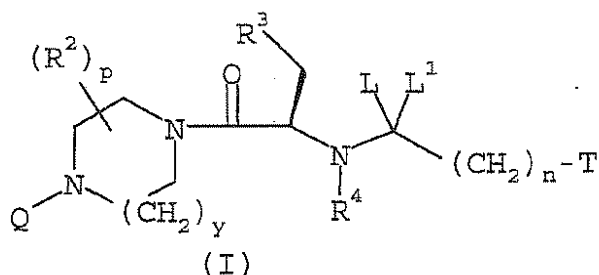
10

20

30

40

【化 5 1】



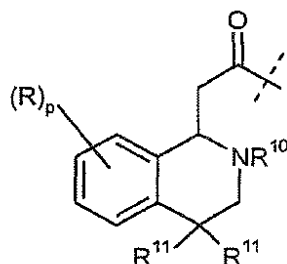
の化合物、またはその製薬的に許容される塩または立体異性体の製造方法

10

[式中、

- L L' (CH₂)_n - T は：

【化 5 2】



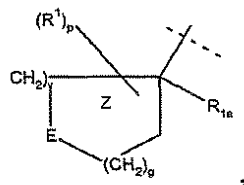
20

により示され：

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

Q は：

【化 5 3】



30

を示し、

E は：O、S、NR^{1b}、SO、SO₂、CR⁹ または C(R⁹)₂ であるが、但し、E が CR⁹ または C(R⁹)₂ であるとき、R⁹ は、隣接する R¹ と結合し、5、6 または 7 員環飽和または不飽和炭素環を形成してもよく；

ここに、Z 環は 0 または 1 つの二重結合を有し；

R¹ は、水素、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₄ ハロアルキル、(D)C₃ - C₇ シクロアルキル、(D)フェニル、アリール、C(O)OC₁ - C₈ アルキルからなる群から選択され；

40

ここに、フェニル、アリール、アルケニルおよびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、ハロ、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₂ - C₄ ハロアルキルおよび (D)C₃ - C₇ シクロアルキルにより置換されていることもあるが、但し、ハロ、ヒドロキシはヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R_{1a} は：水素、C₁ - C₈ アルキル、(D)C₃ - C₇ シクロアルキル、(D)フェニル、(D)アリール、(D)ヘテロアリール；(D)C(O)C₁ - C₄ アルキル、(D)C(O)OC₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_mN(R⁸)₂、(CH₂)_mNR⁸C(O)C₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁ - C₄ アルキル)、(CH₂)_mOR⁸、(CH₂)_mSC₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_mSO(C₁ - C₄ アル

50

キル)、 $(CH_2)_m SO_2 (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ または $(CH_2)_m SO_2 N(R^8)_2$ であり;

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリーールおよびヘテロアリーールは、ペルフルオロ $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシおよび $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが; 但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず;

R^{1b} は: 水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $SO_2 (C_1 - C_8 \text{ アルキル})$ 、 $(D)C(O)C_1 - C_4 \text{ アルキル}$ 、 $(D)C(O)OC_1 - C_4 \text{ アルキル}$ 、 $(D)CON(R^8)_2$ または $SO_2 (D)$ フェニルであり、

ここに、フェニル基は、ハロおよび $C_1 - C_8$ アルキルから選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあり;

R^2 は: 水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CONHC_1 - C_4 \text{ アルキル}$ 、 (D) フェニル、オキソまたは $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキルであるが、但し、 R^2 がオキソであるとき、 R^2 は Z 環に結合している窒素原子に隣接する環炭素原子の一つの上にあり;

R^3 は: フェニル、アリーールまたはチエニルであり;

ここに、フェニル、アリーールおよびチエニルは、シアノ、ペルフルオロ $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあり;

R^4 は: 水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CH_2 (CH_2)_m C_1 - C_4 \text{ アルコキシ}$ 、 $C(O)C_1 - C_4 \text{ アルキル}$ または $C(O)OC_1 - C_4 \text{ アルキル}$ であり;

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

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリーール、ヘテロ環式およびヘテロアリーールは、 R^8 から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが; 但し、R がハロまたはヒドロキシであるとき、R はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず;

各 R^8 は、独立して: 水素、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリーールまたはヘテロアリーールであり、

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリーールおよびヘテロアリーールは、 $C_1 - C_8$ アルキル、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあるが; 但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず;

R^9 は独立して: 水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8 \text{ アルキル}$ 、 $C_2 - C_8 \text{ アルキニル}$ 、フェニル、アリーールまたはヘテロアリーールであり;

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

D は: 結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり;

g は: 0、1 または 2 であり;

y は: 1 または 2 であり;

m は: 1 ~ 4 であり;

n は: 0 ~ 8 であり;

p は: 0 ~ 4 であり; および

10

20

30

40

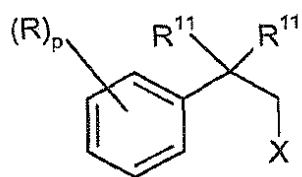
50

q は : 0 ~ 1 である]

であり、以下の工程を含む製造方法：

f) 式 1 :

【化 5 4】

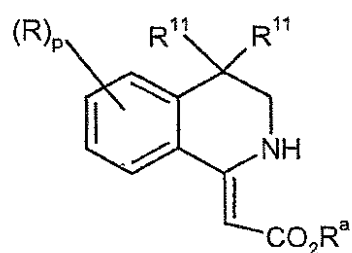


1;

10

[式中、X はハロ、および R^{1-1} は独立して水素または C₁ - C₄ アルキルである]
 の化合物と $CNCH_2CO_2R^a$ (ここに、 R^a は C₁ - C₈ アルキルまたはベンジル)
 とを反応させて、式 2 :

【化 5 5】



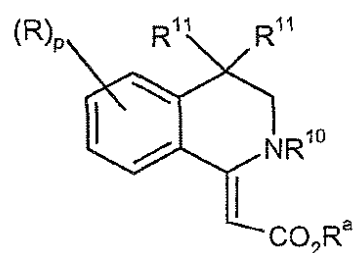
2;

20

の化合物を得；

g) 式 2 の化合物を保護して、式 3 :

【化 5 6】



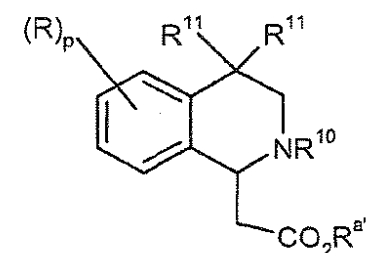
3;

30

の化合物を形成し；

h) 式 3 の化合物を水素化して、式 4 :

【化 5 7】



4;

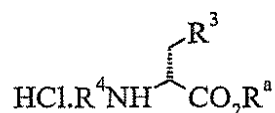
40

の化合物を得；

i) 式 4 の化合物 (ここに、 R^a は水素) と式 5 :

50

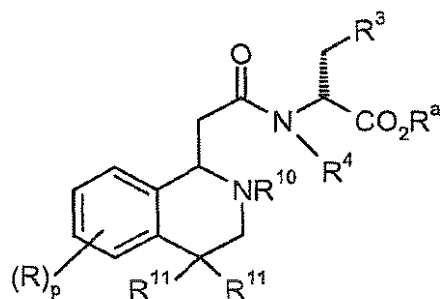
【化 5 8】



5;

の化合物とをカップリングさせて、式 6：

【化 5 9】

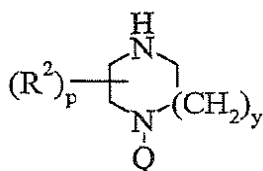


6;

の化合物を得；

j) 式 6 の化合物と式 7：

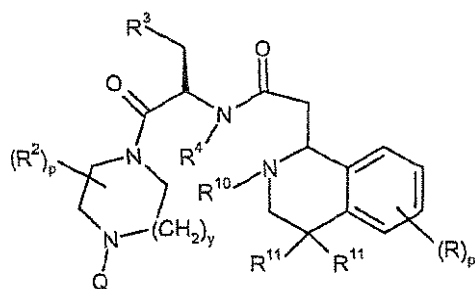
【化 6 0】



7;

の化合物とをカップリングさせて、式 I：

【化 6 1】



I.

の化合物を得る。

【請求項 4 4】

ほ乳類における肥満の予防または処置の方法であり、治療的に有効な量の、請求項 1 に記載の、式 I の化合物の投与を含む方法。

【請求項 4 5】

ほ乳類における糖尿病の予防または処置の方法であり、治療的に有効な量の、請求項 1 に記載の、式 I の化合物の投与を含む方法。

【請求項 4 6】

ほ乳類における雄性または雌性の性機能不全の予防または処置の方法であり、治療的に有効な量の、請求項 1 に記載の、式 I の化合物の投与を含む方法。

10

20

30

40

50

【請求項 47】

雄性または雌性の性機能不全が勃起障害である、請求項 46 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、メラノコルチン受容体アゴニストに関し、それ自体は、肥満、糖尿病、ならびに男性および/または女性の性機能不全などの、メラノコルチン受容体の活性化にตอบสนองする障害の処置に有効である。

【背景技術】

【0002】

10

プロ-オピオメラノコルチン(POMC)由来ペプチドは、食物摂取量に影響を及ぼすことが知られている。メラノコルチン受容体(MC-R)ファミリーのG-タンパク質共役型受容体(GPCRs)は、その内のいくつかは脳内において発現するが、食物摂取量および代謝の制御に関わるPOMC由来ペプチドの標的であるという意見が、いくつかの証拠により支持されている。

【0003】

肥満におけるMC-Rの関与の証拠として次が挙げられる：i) MC-1R、-3Rおよび-4Rのアンタゴニストを異所的に発現するアグーチ(A^y)マウスは、肥満症であり、これら3つのMC-Rsの作用を妨げることは、過食症および代謝障害につながり得ることを示している；ii) MC-4Rノックアウトマウス(フスザーら(Huszar et al.), セル(Cell), 88:131-141, 1997)は、アグーチマウスの表現型を再現し、これらのマウスは肥満症である；iii) げっ歯動物に脳室内(ICV)注入された、環状ヘプタペプチドMC-1R、-3R、-4Rおよび-5Rアゴニストメラノタニン-II(MT-II)は、いくつかの動物フィーディングモデル(NPY, ob/ob, アグーチ, 絶食)における食物摂取量を減少させるが、ICV注入SHU-9119(MC-3R、-4Rアンタゴニスト；MC-1Rおよび-5Rアゴニスト)はこの効果を逆転させ、過食症を引き起こす；iv) ズッカー(Zucker)肥満ラットの-NDP-MSH誘導メラノサイトによる長期の腹腔内処置。MC-2Rは副腎において発現し、ACTH受容体を示す。MC-3Rは脳、腸および胎盤において発現し、食物摂取量および熱産生の制御に関与し得る。MC-4Rは脳においてのみ発現し、その不活性化は肥満を引き起こすことが示された。MC-5Rは白色脂肪、胎盤および外分泌腺を含む多くの組織において発現する。さらに、低いレベルの発現が脳において観察される。MC-5Rノックアウトマウスは、皮脂腺脂質の産生を減少させることが明らかにされている(チェンら(Chen et al.), セル(Cell), 91:789-798, 1997)。

20

30

【0004】

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

【0005】

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

40

【発明の開示】

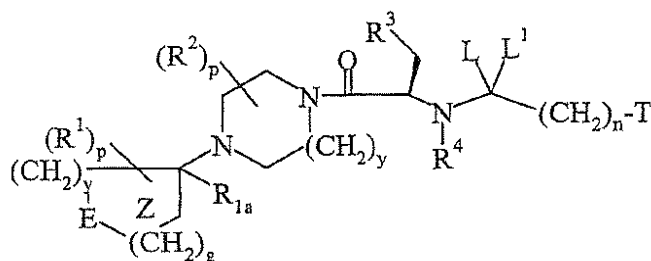
【発明が解決しようとする課題】

【0006】

発明の概要

本発明は、式 I :

【化 1】



(I)

10

の化合物、またはその製薬的に許容される塩、溶媒和物または立体異性体に関する

[式中、

L および L¹ は、ともに水素、または一緒になってオキソ基を形成し；

E は：O、S、NR^{1b}、SO、SO₂、CR⁹ または C(R⁹)₂ であるが、但し、E が CR⁹ または C(R⁹)₂ であるとき、R⁹ は、隣接する R¹ と結合し、5、6 または 7 員環飽和または不飽和炭素環を形成してもよく；

ここに、Z 環は 0 または 1 つの二重結合を有し；

R¹ は、水素、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₄ ハロアルキル、(D)C₃ - C₇ シクロアルキル、(D)フェニル、アリールまたは C(O)OC₁ - C₈ アルキルであり；

20

ここに、フェニル、アリール、アルケニルおよびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、ハロ、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₂ - C₄ ハロアルキルおよび (D)C₃ - C₇ シクロアルキルにより置換されていることもあるが、但し、ハロ、ヒドロキシはヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R_{1a} は：水素、C₁ - C₈ アルキル、(D)C₃ - C₇ シクロアルキル、(D)フェニル、(D)アリール、(D)ヘテロアリール；(D)C(O)C₁ - C₄ アルキル、(D)C(O)OC₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_mN(R⁸)₂、(CH₂)_mNR⁸C(O)C₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁ - C₄ アルキル)、(CH₂)_mOR⁸、(CH₂)_mSC₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_mSO(C₁ - C₄ アルキル)、(CH₂)_mSO₂(C₁ - C₄ アルキル) または (CH₂)_mSO₂N(R⁸)₂ であり；

30

ここに、C₁ - C₈ アルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、ペルフルオロC₁ - C₄ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシおよび C₁ - C₄ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基がヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R^{1b} は：水素、C₁ - C₈ アルキル、(D)C₃ - C₇ シクロアルキル、SO₂(C₁ - C₈ アルキル)、(D)C(O)C₁ - C₄ アルキル、(D)C(O)OC₁ - C₄ アルキル、(D)CON(R⁸)₂ または SO₂(D)フェニルであり、

ここに、フェニル基は、ハロおよび C₁ - C₈ アルキルから選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあり；

40

R² は：水素、C₁ - C₈ アルキル、CONHC₁ - C₄ アルキル、(D)フェニル、オキソまたは (D)C₃ - C₇ シクロアルキルであるが、但し、R² がオキソであるとき、R² は Z 環に結合している窒素原子に隣接する環炭素原子の一つの上にある；

R³ は：フェニル、アリールまたはチエニルであり；

ここに、フェニル、アリールおよびチエニルは、シアノ、ペルフルオロC₁ - C₄ アルコキシ、ハロ、C₁ - C₈ アルキル、(D)C₃ - C₇ シクロアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあり；

R⁴ は：水素、C₁ - C₈ アルキル、CH₂(CH₂)_mC₁ - C₄ アルコキシ、C(

50

O) $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C(O)OC_1 - C_4$ アルキルであり；

R は：ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、(D) アリール、(D) ヘテロアリール；(D) $C(O)C_1 - C_4$ アルキル、(D) $C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、(D) $C(O)$ ヘテロアリール、(D) $N(R^8)_2$ 、(D) $NR^8C(O)C_1 - C_4$ アルキル、(D) $NR^8SO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、(D) $OC_1 - C_4$ アルキル、(D) $OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、(D) ヘテロ環式、(D) $SC_1 - C_4$ アルキルまたは (D) $SO_2N(R^8)_2$ であり；

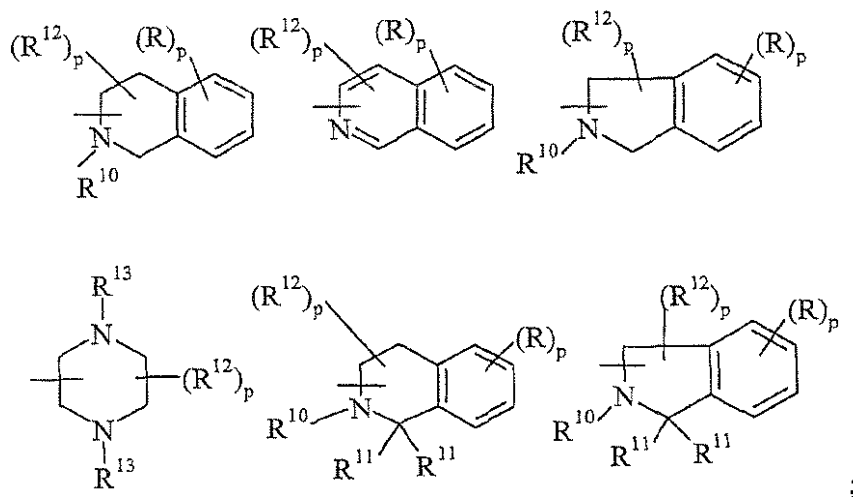
ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環式およびヘテロアリールは、 R^8 から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、R がハロまたはヒドロキシであるとき、R はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

各 R^8 は、独立して：水素、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルキル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、 $C_1 - C_8$ アルキル、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

T は：

【化 2】



であり；

R^9 は独立して：水素、($C_1 - C_8$) アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

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

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

R^{12} は独立して： $C_1 - C_8$ アルキル、フェニル、アリール、ヘテロアリール、(CH_2)_n $N(R^8)_2$ 、(CH_2)_n $NR^8C(O)C_1 - C_4$ アルキル、(CH_2)_n $NR^8C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、(CH_2)_n (OCH_2CH_2)_q $N(R^8)_2$ 、(CH_2)_n (OCH_2CH_2)_q $NR^8C(O)C_1 - C_4$ アルキル、(CH_2)_n (OCH_2CH_2)_q $NR^8SO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、(CH_2)_n [O]_q ($C_1 - C_8$) アルキルヘテロ環式であり；および

ここに、 R^{12} について、 R^{12} がヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されているとき、n は 2 ~ 8 であり；

10

20

30

40

50

R^{13} は独立して：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、(D) フェニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $SO_2C_1 - C_8$ アルキルまたは SO_2 - フェニルであり；

D は：結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

g は：0、1 または 2 であり；

y は：1 または 2 であり；

m は：1 ~ 4 であり；

n は：0 ~ 8 であり；

p は：0 ~ 4 であり；および

q は：0 ~ 1 であり；および

10

ここに、アリールは、ベンジルとして定義され；ヘテロアリールは、O、N または S から選択される 1 ~ 3 つのヘテロ原子からなる 5 ~ 10 の炭素原子の単環式または二環式芳香環として定義され；およびヘテロ環式は、5 ~ 14 の炭素原子の単環式、二環式または三環式環として定義され、該環が芳香環または非芳香環であることができ、N、O または S から選択される 1 ~ 3 つのヘテロ原子を含むことができる]。

【0007】

本発明のもう一つの側面は、患者における肥満または糖尿病の処置のための、有効量の式 I の化合物、またはその製薬的な塩、溶媒和物、鏡像異性体またはプロドラッグの、上記患者への投与を含む方法であり、該化合物がメラノコルチン - 4 受容体のアゴニストである方法に関する。

20

【0008】

本発明のもう一つの側面は、勃起障害を含む男性または女性の性機能不全の処置のための、有効量の式 I の化合物、またはその製薬的な塩の、上記男性または女性への投与を含む方法であり、該化合物がメラノコルチン - 4 受容体のアゴニストである方法に関する。

【0009】

さらに本発明は、肥満または糖尿病の処置における式 I の化合物の使用に関する。

【0010】

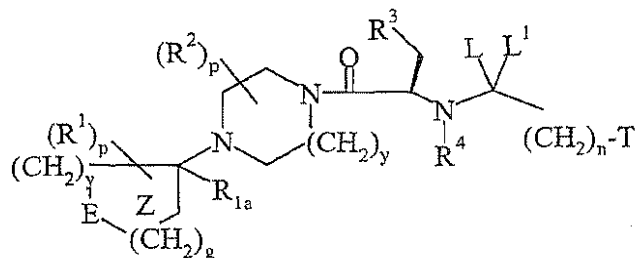
本発明はまた、勃起障害を含む、男性または女性の性機能不全の処置における式 I の化合物の使用であり、該化合物がメラノコルチン - 4 受容体のアゴニストである使用に関する。

30

【0011】

本発明は、肥満および / または糖尿病の処置のための医薬の製造における、式 I：

【化 3】



40

(I)

の化合物、またはその製薬的に許容される塩、溶媒和物または立体異性体の、使用に関する

[式中、

L および L^1 は、ともに水素、または一緒になってオキシ基を形成し；

E は：O、S、 NR^{1b} 、SO、 SO_2 、 CR^9 または $C(R^9)_2$ であるが、但し、E が CR^9 または $C(R^9)_2$ であるとき、 R^9 は、隣接する R^1 と結合し、5、6 または 7 員環飽和または不飽和炭素環を形成してもよく；

ここに、Z 環は 0 または 1 つの二重結合を有し；

50

R^1 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ ハロアルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 (D) フェニル、アリール、 $C(O)OC_1 - C_8$ アルキルからなる群から選択され；

ここに、フェニル、アリール、アルケニルおよびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_2 - C_4$ ハロアルキルおよび $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキルにより置換されていることもあるが、但し、ハロ、ヒドロキシはヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R_{1a} は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 (D) フェニル、 (D) アリール、 (D) ヘテロアリール； $(D)C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、 $(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_m NR^8 SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 $(CH_2)_m OR^8$ 、 $(CH_2)_m SC_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_m SO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $(CH_2)_m SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)または $(CH_2)_m SO_2 N(R^8)_2$ であり； 10

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、ペルフルオロ $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシおよび $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R^{1b} は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $SO_2(C_1 - C_8$ アルキル)、 $(D)C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D)CON(R^8)_2$ または $SO_2(D)$ フェニルであり、 20

ここに、フェニル基は、ハロおよび $C_1 - C_8$ アルキルから選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあり；

R^2 は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CONHC_1 - C_4$ アルキル、 (D) フェニル、オキソまたは $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキルであるが、但し、 R^2 がオキソであるとき、 R^2 は Z 環に結合している窒素原子に隣接する環炭素原子の一つの上にあり；

R^3 は：フェニル、アリールまたはチエニルであり；

ここに、フェニル、アリールおよびチエニルは、シアノ、ペルフルオロ $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあり； 30

R^4 は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CH_2(CH_2)_m C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C(O)C_1 - C_4$ アルキルまたは $C(O)OC_1 - C_4$ アルキルであり；

R は：ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 (D) アリール、 (D) ヘテロアリール； $(D)C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)$ ヘテロアリール、 $(D)N(R^8)_2$ 、 $(D)NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)NR^8 SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 $(D)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D)OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、 (D) ヘテロ環式、 $(D)SC_1 - C_4$ アルキルまたは $(D)SO_2 N(R^8)_2$ であり； 40

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環式およびヘテロアリールは、 R^8 から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、 R がハロまたはヒドロキシであるとき、 R はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

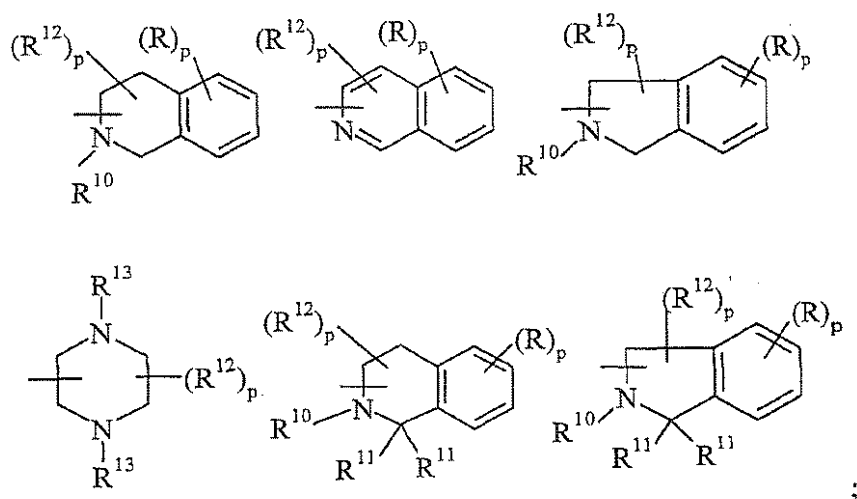
各 R^8 は、独立して：水素、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、 $C_1 - C_8$ アルキル、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ 50

基はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

T は：

【化 4】



10

であり；

R^9 は独立して：水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり； 20

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

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

R^{12} は独立して： $C_1 - C_8$ アルキル、フェニル、アリール、ヘテロアリール、 $(CH_2)_n N(R^8)_2$ 、 $(CH_2)_n NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_n NR^8 C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_n (OCH_2CH_2)_q N(R^8)_2$ 、 $(CH_2)_n (OCH_2CH_2)_q NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_n (OCH_2CH_2)_q NR^8 SO_2(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(CH_2)_n [O]_q(C_1 - C_8)$ アルキルヘテロ環式であり；および 30

ここに、 R^{12} について、 R^{12} がヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されているとき、 n は 2 ~ 8 であり；

R^{13} は独立して：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 (D) フェニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $SO_2C_1 - C_8$ アルキルまたは SO_2 -フェニルであり；

D は：結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

g は：0、1または2であり；

y は：1または2であり；

m は：1 ~ 4 であり； 40

n は：0 ~ 8 であり；

p は：0 ~ 4 であり；および

q は：0 ~ 1 である]。

【0012】

さらに本発明は、コンパニオン・アニマル、つまりイヌ、ネコなどにおける肥満および/または糖尿病の処置における使用のための式 I の化合物に関し、該化合物はメラノコルチン-4 受容体のアゴニストである。

【0013】

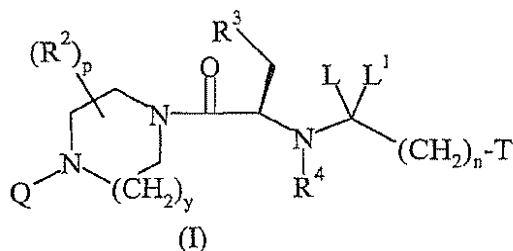
さらに、本発明のもう一つの側面は、式 I の化合物またはその製薬的に許容される塩、および製薬的な担体を含む医薬組成物に関する。

50

【 0 0 1 4 】

本発明はまた、式 I :

【 化 5 】

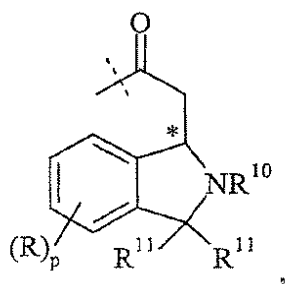


10

[式中、

- C L L' - (C H₂)_n - T は :

【 化 6 】



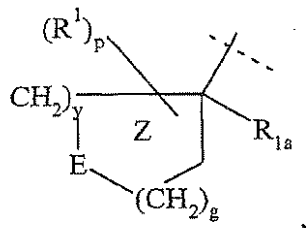
20

であり、

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

Q は :

【 化 7 】



30

を示し、

L および L' は、ともに水素、または一緒になってオキシ基を形成し ;

E は : O、S、NR^{1b}、SO、SO₂、CR⁹ または C (R⁹)₂ であるが、但し、E が CR⁹ または C (R⁹)₂ であるとき、R⁹ は、隣接する R¹ と結合し、5、6 または 7 員環飽和または不飽和炭素環を形成してもよく ;

40

ここに、Z 環は 0 または 1 つの二重結合を有し ;

R¹ は、水素、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₄ ハロアルキル、(D) C₃ - C₇ シクロアルキル、(D) フェニル、アリール、C (O) O C₁ - C₈ アルキルからなる群から選択され ;

ここに、フェニル、アリール、アルケニルおよびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、ハロ、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₂ - C₄ ハロアルキルおよび (D) C₃ - C₇ シクロアルキルにより置換されていることもあるが、但し、ハロ、ヒドロキシはヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず ;

R_{1a} は : 水素、C₁ - C₈ アルキル、(D) C₃ - C₇ シクロアルキル、(D) フェニル、(D) アリール、(D) ヘテロアリール ; (D) C (O) C₁ - C₄ アルキル、(

50

D) $C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_m N(R^8)_2$ 、 $(CH_2)_m NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_m NR^8 SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 $(CH_2)_m OR^8$ 、 $(CH_2)_m SC_1 - C_4$ アルキル、 $(CH_2)_m SO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $(CH_2)_m SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)または $(CH_2)_m SO_2 N(R^8)_2$ であり；

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、ペルフルオロ $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシおよび $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R^{1b} は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $SO_2(C_1 - C_8$ アルキル)、 $(D)C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D)CON(R^8)_2$ または $SO_2(D)$ フェニルであり、

ここに、フェニル基は、ハロおよび $C_1 - C_8$ アルキルから選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあり；

R^2 は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CONHC_1 - C_4$ アルキル、 (D) フェニル、オキソまたは $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキルであるが、但し、 R^2 がオキソであるとき、 R^2 は Z 環に結合している窒素原子に隣接する環炭素原子の一つの上にあり；

R^3 は：フェニル、アリールまたはチエニルであり；

ここに、フェニル、アリールおよびチエニルは、シアノ、ペルフルオロ $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあり；

R^4 は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CH_2(CH_2)_m C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C(O)C_1 - C_4$ アルキルまたは $C(O)OC_1 - C_4$ アルキルであり；

R は：ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 (D) アリール、 (D) ヘテロアリール； $(D)C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)$ ヘテロアリール、 $(D)N(R^8)_2$ 、 $(D)NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)NR^8 SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 $(D)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D)OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、 (D) ヘテロ環式、 $(D)SC_1 - C_4$ アルキルまたは $(D)SO_2 N(R^8)_2$ であり；

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環式およびヘテロアリールは、 R^8 から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、R がハロまたはヒドロキシであるとき、R はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

各 R^8 は、独立して：水素、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、 $C_1 - C_8$ アルキル、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

R^9 は独立して：水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

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

D は：結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

g は：0、1または2であり；

y は：1または2であり；

10

20

30

40

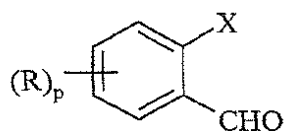
50

m は： 1 ～ 4 であり；
 n は： 0 ～ 8 であり；
 p は： 0 ～ 4 であり；および
 q は： 0 ～ 1 である]

の化合物、またはその製薬的に許容される塩または立体異性体の製造方法であって、以下の工程を含む製造方法を提供する：

a) 構造式 I：

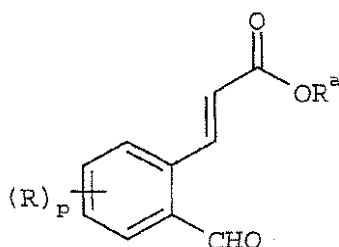
【化 8】



(1)

を有する化合物と $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ (ここに、 R^a は水素または $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、および X はハロ) とを適切な有機溶媒中、触媒および塩基の存在下で反応させて、式 2：

【化 9】

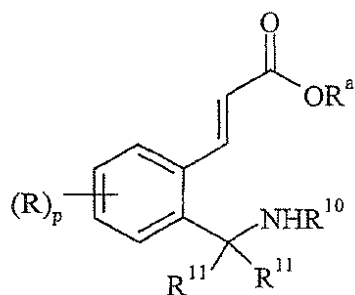


(2);

の化合物を得；

b) アミンの存在下で式 2 の化合物の還元的にアミノ化して、式 3：

【化 10】



(3);

の化合物を得；

c) 式 3 の化合物のマイケル付加により環化して、式 4：

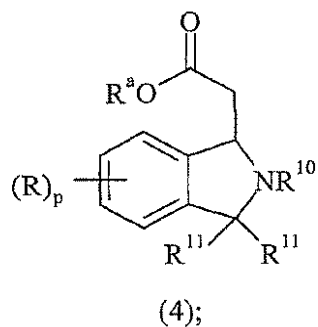
10

20

30

40

【化 1 1】

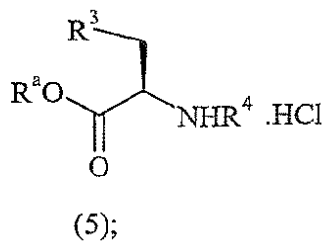


10

の化合物またはその立体異性体を得；

d) 式 4 の化合物またはその立体異性体（ここに、 R^a は H）と式 5：

【化 1 2】



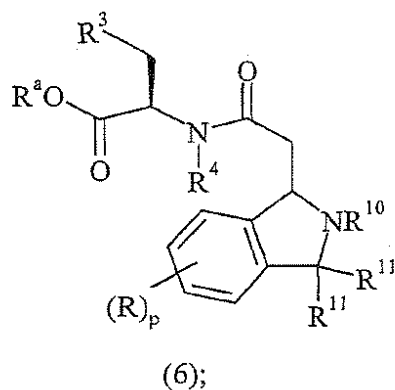
20

[式中、 R^a は $C_1 - C_8$ アルキル]

の化合物とをカップリングさせて、

式 6：

【化 1 3】

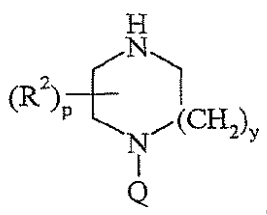


30

の化合物を得；そして

e) 式 6 の化合物（ここに、 R^a は H）と構造式：

【化 1 4】



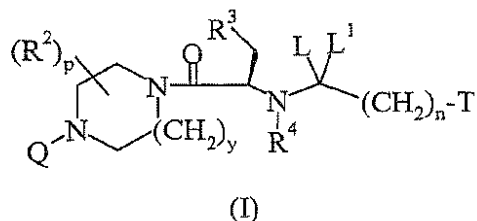
40

を有する化合物とをカップリングさせて、式 1 の化合物を得る。

【0015】

本発明はまた、式 I：

【化 1 5】

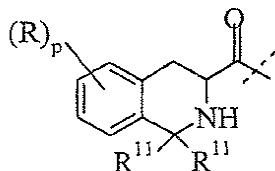


[式中、

- L L' (CH₂)_n - T は :

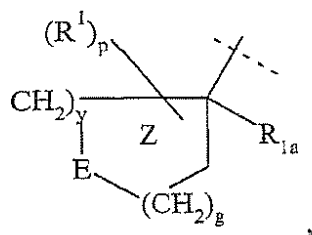
10

【化 1 6】



により示され、および Q は :

【化 1 7】



20

を示し、

E は : O、S、NR^{1b}、SO、SO₂、CR⁹ または C(R⁹)₂ であるが、但し、E が CR⁹ または C(R⁹)₂ であるとき、R⁹ は、隣接する R¹ と結合し、5、6 または 7 員環飽和または不飽和炭素環を形成してもよく ;

30

ここに、Z 環は 0 または 1 つの二重結合を有し ;

R¹ は、水素、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₄ ハロアルキル、(D)C₃ - C₇ シクロアルキル、(D)フェニル、アリール、C(O)OC₁ - C₈ アルキルからなる群から選択され ;

ここに、フェニル、アリール、アルケニルおよびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、ハロ、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₂ - C₄ ハロアルキルおよび (D)C₃ - C₇ シクロアルキルにより置換されていることもあるが、但し、ハロ、ヒドロキシはヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず ;

R_{1a} は : 水素、C₁ - C₈ アルキル、(D)C₃ - C₇ シクロアルキル、(D)フェニル、(D)アリール、(D)ヘテロアリール ; (D)C(O)C₁ - C₄ アルキル、(D)C(O)OC₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_mN(R⁸)₂、(CH₂)_mNR⁸C(O)C₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁ - C₄ アルキル)、(CH₂)_mOR⁸、(CH₂)_mSC₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_mSO(C₁ - C₄ アルキル)、(CH₂)_mSO₂(C₁ - C₄ アルキル)または (CH₂)_mSO₂N(R⁸)₂ であり ;

40

ここに、C₁ - C₈ アルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、ペルフルオロC₁ - C₄ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシおよびC₁ - C₄ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが ; 但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず ;

50

R^{1b} は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $SO_2(C_1 - C_8$ アルキル)、 $(D)C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D)CON(R^8)_2$ または $SO_2(D)$ フェニルであり、

ここに、フェニル基は、ハロおよび $C_1 - C_8$ アルキルから選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあり；

R^2 は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CONHC_1 - C_4$ アルキル、 (D) フェニル、オキソまたは $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキルであるが、但し、 R^2 がオキソであるとき、 R^2 は Z 環に結合している窒素原子に隣接する環炭素原子の一つの上にあり；

R^3 は：フェニル、アリールまたはチエニルであり；

ここに、フェニル、アリールおよびチエニルは、シアノ、ペルフルオロ $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあり；

R^4 は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CH_2(CH_2)_mC_1 - C_4$ アルコキシ、 $C(O)C_1 - C_4$ アルキルまたは $C(O)OC_1 - C_4$ アルキルであり；

R は：ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 (D) アリール、 (D) ヘテロアリール； $(D)C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)$ ヘテロアリール、 $(D)N(R^8)_2$ 、 $(D)NR^8C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)NR^8SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 $(D)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D)OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、 (D) ヘテロ環式、 $(D)SC_1 - C_4$ アルキルまたは $(D)SO_2N(R^8)_2$ であり；

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環式およびヘテロアリールは、 R^8 から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、 R がハロまたはヒドロキシであるとき、 R はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

各 R^8 は、独立して：水素、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、 $C_1 - C_8$ アルキル、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

R^9 は独立して：水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

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

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

D は：結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

g は：0、1 または 2 であり；

y は：1 または 2 であり；

m は：1 ~ 4 であり；

n は：0 ~ 8 であり；

p は：0 ~ 4 であり；および

q は：0 ~ 1 である；

の化合物、またはその製薬的に許容される塩または立体異性体の製造方法であって、以下の工程を含む製造方法を提供する；

a) 式 1

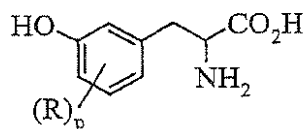
10

20

30

40

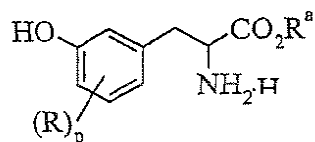
【化 18】



(1)

の化合物をアルコール R^a OH でエステル化して、構造式 2 :

【化 19】

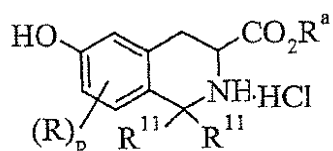


(2)

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

b) 式 2 の化合物と $R^{11}COR^{11}$ とを反応させて、式 :

【化 20】

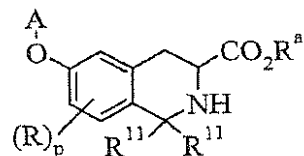


(3)

[式中、 R^{11} は独立して水素、 $C_1 - C_4$ アルキルである]
の化合物を形成し ;

c) 式 3 の化合物と活性化基とを反応させて、式 4 :

【化 21】

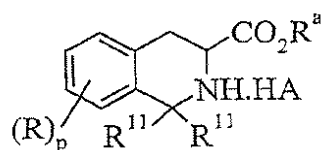


(4)

[式中、A は活性化基である]
の化合物を形成し ;

d) 水素化により式 4 の化合物の脱酸素化して、式 5 :

【化 22】



(5)

の化合物を得 ;

e) 場合により、式 5 の化合物 (ここに、HA は酸性基) と無機塩基とを反応させて、

10

20

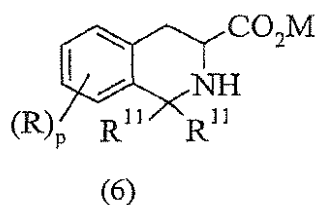
30

40

50

式 6 :

【化 2 3】



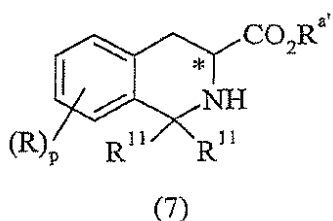
[式中、M は 1 価のカチオンである]

の化合物を形成し；

10

f) 式 5 の化合物または式 6 の化合物（ここに、M は水素）を分割して、式 7 :

【化 2 4】



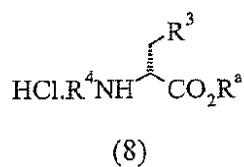
[式中、Ra' は H または Ra である]

20

のキラル化合物を得；

g) 式 7 の化合物と式 8 :

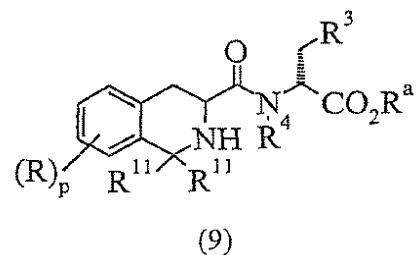
【化 2 5】



の化合物とをカップリングさせて、式 9 :

【化 2 6】

30

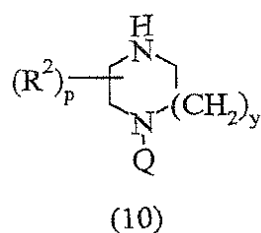


の化合物を得；

h) 式 9 の化合物と式 10 :

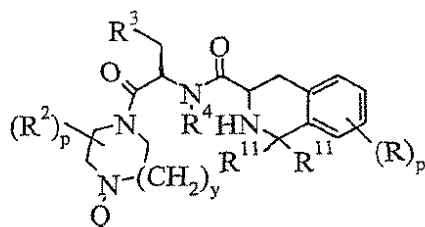
【化 2 7】

40



の化合物とをカップリングさせて、式 I :

【化 28】



I.

の化合物を得る。

10

【0016】

発明の詳細な説明

本出願において、以下の用語は次に示した意味を有する：

【0017】

用語「 $C_1 - C_8$ アルキル」は、1～8つの炭素原子からなる直鎖または分枝鎖飽和炭化水素部分を意味する。用語「 $C_1 - C_4$ アルキル」は、特に、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチルおよび*t*-ブチルを意味する。「 $C_1 - C_8$ ハロアルキル」は、一つ以上のハロ原子により置換されている $C_1 - C_8$ アルキル部分である。ハロアルキル基の一つの例はトリフルオロメチルである。「 $C_1 - C_8$ アルコキシ」基は、酸素リンカー、つまり-OCH₃を介して、結合している $C_1 - C_8$ アルキル基である。

20

【0018】

本明細書において使用される用語「ベンゾ縮合二環式」は、二環式環系または基を意味し、環の一つがベンゼン環であり、本発明化合物の骨格に結合する点がベンゼン環ではない方の環にあるものをいう。特に記載しない限り、ベンゾ縮合二環式の各環は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノ、置換されたアミノ、チオール、ホルミル、カルボキシアルキル、カルボキシエステル、カルボキサミドおよびスルホンアミド基から選択される1～3つの置換基により置換されていることもあると解釈すべきである。

【0019】

用語「 $C_3 - C_7$ シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを意味する。

30

【0020】

用語「炭化水素ジラジカル」は、二つ以上の炭素において不飽和であることもあってよい直鎖または分枝鎖の炭素原子を意味する。従って、本発明の炭化水素ジラジカルとしては、アルキレン、アルケニレンおよびアルキリデン部分が挙げられる。例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、-CH(CH₃)-CH(CH₃)-、-CH₂-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、-CH=CH-CH₂-、-CH=CH-、-CH₂-C≡C-CH₂-などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0021】

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。

【0022】

本明細書において使用するように、用語「ペルフルオロ $C_1 - C_4$ アルコキシ」は、1～5つのフッ素原子を有する $C_1 - C_4$ アルコキシ基を意味し、例えばトリフルオロメトキシおよびペンタフルオロエトキシが挙げられる。

【0023】

用語ハロアルキルは、少なくとも一つの炭素原子と、水素原子を有する、または有しない、化学的に理にかなった数のハロゲン原子を有する基、およびその位置異性体を意味する。それゆえ、用語ハロアルキルとしては、トリフルオロメチル、塩化メチル、ジクロロ

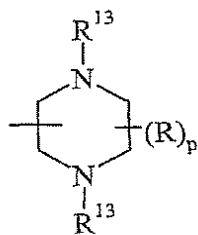
50

メチル、塩化ペンチル、塩化ブチル、塩化イソプロピルなどの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0024】

本明細書において使用するように、構造、分子の部分的構造またはその一部分に結合し、末端に結合している基を有さない線「—」は、特に示されなければ、もう一つの分子、部分または基に結合している点を示す。例えば、基：

【化29】



10

は、結合価が許すピペラジン環の任意の位置、つまり炭素原子、において、もう一つの分子または一部分に結合可能であるようなピペラジン基を示す。

【0025】

特に記載しない限り、「ヘテロ環」または「ヘテロ環式」または「ヘテロ環式の」基は、N、SまたはOから選択される1～5つのヘテロ原子を含む5、6または7員環の飽和または部分的に不飽和、または芳香族の単環式またはベンゾ縮合二環式環であり、ここに、該ヘテロ環は、1～4の、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、(D)(C₃ - C₇ シクロアルキル)、不飽和 - 単環式含窒素ヘテロ環、(D)NR⁸R⁸、(D)NR⁸C(O)C₁ - C₈ アルキル、(D)NR⁸SO₂(C₁ - C₈ アルキル)、(D)SO(C₁ - C₈ アルキル)、(CH₂)_mSO₂R⁸、(CH₂)_mSO₂NR⁸R⁸ または (D)フェニル(ここに、R⁸ は本明細書に記載のとおりであり；または二つのR⁸ 基が同じ窒素原子に結合しているとき、該R⁸ 基は、結合している窒素と一緒にあって、含窒素ヘテロ環を形成してもよい)により、置換されていることもある。

20

【0026】

変数「D」は、それぞれ独立して結合またはC₁ - C₄ 炭化水素ジラジカルである。

【0027】

特に記載しない限り、「含窒素ヘテロ環」は、1～4つの窒素原子を含み、OまたはSから選択される他の一つのヘテロ原子を含むこともあるヘテロ環である。含窒素ヘテロ環の例としては、例えばハロ、オキソ、カルボキシエステル、カルボキサミド、C₁ - C₈ アルキルを含む1～3つの置換基によりそれぞれ置換されていることもある、1,1-ジオキソ-1,6-イソチアゾリジン-2-イル、ピロール、チアゾール、オキサゾリル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、1,2,3-オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラジニル、ピリミジニル、1,3,5-トリアジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリダジニル、1,3-4チアジアゾリル、イソチアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0028】

本明細書において使用するように、用語「オキソ」は、酸素への二重結合となる単結合の組合せにより形成される酸素原子を意味する。例えば、炭素原子におけるジェミナル置換基により形成される「オキソ」基は、カルボニル基、つまり、炭素に結合したオキソ基を示す。

40

【0029】

用語「組成物」は、医薬組成物におけるように、活性成分、および担体を形成する不活性成分を含む生成物を包含すると解釈される。それゆえに、本発明の医薬組成物は、本発明化合物と製薬的に許容される担体を混合することにより製造される任意の組成物を包含する。

【0030】

50

用語「製薬的」は、本明細書において形容詞として使用するとき、受容者に対して実質的に有害でないことを意味する。

【0031】

用語「単位投与形態」は、ヒトおよび他のヒトでない動物のための単位用量として適当な物質的に分離した単位を意味し、各単位は、適当な製薬的な担体とともに、所望の治療効果を生むと計算される活性物質の予め決定された量を含む。

【0032】

用語「処置する」および「処置」は、本明細書において使用するよう、それらの一般に受け入れられる意味、つまり、本明細書に記載されている病理学的状態またはその後遺症の進行または重篤度の予防、制止、制限、緩和、改善、鈍化、停止または逆転を含む。

10

【0033】

「勃起障害」は、雄性ほ乳類の勃起、射精またはその両方の機能不全を含む障害である。勃起障害の症状としては、勃起の達成または維持の不能、射精機能不全、早漏およびオルガスムの達成の不能が挙げられる。勃起障害の増加は、年齢に関係することが多く、肉体的疾患により、または薬剤処置の副作用として一般に引き起こされる。

【0034】

「女性の性機能不全」は、性的願望の欠如および関連する性的興奮障害、オルガスム抑制、膣潤滑困難および膣痙のような状態を包含するが、これらに限定されない。

【0035】

ある特定の本発明化合物は、酸性部分（例えばカルボキシ）を含むため、式 I の化合物は、その製薬的塩基付加塩として存在し得る。そのような塩としては、アンモニウムおよびアルカリおよびアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩などのような無機塩基由来のもの、ならびに脂肪族および芳香族アミン、脂肪族ジアミン、ヒドロキシアルカミンなどのような塩基性有機アミン由来の塩が挙げられる。

20

【0036】

ある特定の本発明化合物は、塩基性部分（例えばアミノ）を含むため、式 I の化合物はまた、製薬的酸付加塩として存在し得る。そのような塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、2 - ブチン - 1, 4 - 二酸塩、3 - ヘキシン - 2, 5 - 二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、馬尿酸塩、ベータ - ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、マンデル酸塩などが挙げられる。好ましい酸付加塩としては、塩酸塩が挙げられる。

30

【0037】

本明細書において使用するよう、式 I の化合物の言及は、製薬的な塩をも含むことを意味すると解釈されるだろう。

40

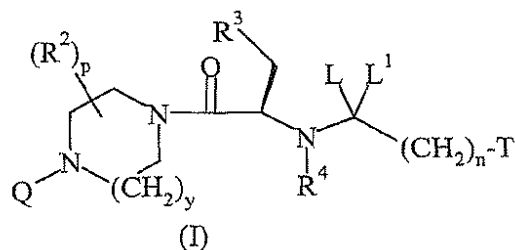
【0038】

本明細書に記載のいくつかの化合物は、ケト - エノール互変異性体のような互変異性体として存在してよい。個々の互変異性体ならびにその混合物は、本発明の範囲に包含される。

【0039】

本発明のもう一つの態様は、式 I :

【化 3 0】

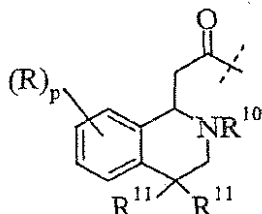


[式中、

- L L' (CH₂)_n - T は :

10

【化 3 1】



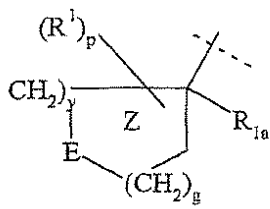
により示され :

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

20

Q は :

【化 3 2】



30

を示し、

E は : O、S、NR^{1b}、SO、SO₂、CR⁹ または C(R⁹)₂ であるが、但し、E が CR⁹ または C(R⁹)₂ であるとき、R⁹ は、隣接する R¹ と結合し、5、6 または 7 員環飽和または不飽和炭素環を形成してもよく ;

ここに、Z 環は 0 または 1 つの二重結合を有し ;

R¹ は、水素、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₄ ハロアルキル、(D)C₃ - C₇ シクロアルキル、(D)フェニル、アリール、C(O)OC₁ - C₈ アルキルであり ;

ここに、フェニル、アリール、アルケニルおよびシクロアルキル基は、ヒドロキシ、ハロ、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₂ - C₄ ハロアルキルおよび (D)C₃ - C₇ シクロアルキルにより置換されていることもあるが、但し、ハロ、ヒドロキシはヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず ;

40

R_{1a} は : 水素、C₁ - C₈ アルキル、(D)C₃ - C₇ シクロアルキル、(D)フェニル、(D)アリール、(D)ヘテロアリール ; (D)C(O)C₁ - C₄ アルキル、(D)C(O)OC₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_mN(R⁸)₂、(CH₂)_mNR⁸C(O)C₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_mNR⁸SO₂(C₁ - C₄ アルキル)、(CH₂)_mOR⁸、(CH₂)_mSC₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_mSO(C₁ - C₄ アルキル)、(CH₂)_mSO₂(C₁ - C₄ アルキル) または (CH₂)_mSO₂N(R⁸)₂ であり ;

ここに、C₁ - C₈ アルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル、フェニル、アリールおよ

50

びヘテロアリールは、ペルフルオロ $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシおよび $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素原子上に置換されておらず；

R^{1b} は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $SO_2(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(D)C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D)CON(R^8)_2$ または $SO_2(D)$ フェニルであり、

ここに、フェニル基は、ハロおよび $C_1 - C_8$ アルキルから選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあり；

R^2 は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CONHC_1 - C_4$ アルキル、 (D) フェニル、オキソまたは $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキルであるが、但し、 R^2 がオキソであるとき、 R^2 は Z 環に結合している窒素原子に隣接する環炭素原子の一つの上にあり；

R^3 は：フェニル、アリールまたはチエニルであり；

ここに、フェニル、アリールおよびチエニルは、シアノ、ペルフルオロ $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあり；

R^4 は：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $CH_2(CH_2)_mC_1 - C_4$ アルコキシ、 $C(O)C_1 - C_4$ アルキルまたは $C(O)OC_1 - C_4$ アルキルであり；

R は：ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、 (D) アリール、 (D) ヘテロアリール； $(D)C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D)C(O)$ ヘテロアリール、 $(D)N(R^8)_2$ 、 $(D)NR^8C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $(D)NR^8SO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(D)OC_1 - C_4$ アルキル、 $(D)OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、 (D) ヘテロ環式、 $(D)SC_1 - C_4$ アルキルまたは $(D)SO_2N(R^8)_2$ であり；

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロ環式およびヘテロアリールは、 R^8 から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、 R がハロまたはヒドロキシであるとき、 R はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

各 R^8 は、独立して：水素、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $(D)C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり、

ここに、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、 $C_1 - C_8$ アルキル、ハロおよびヒドロキシからなる群から選択される 1 ~ 3 つの置換基により置換されていることもあるが；但し、ハロおよびヒドロキシ基はヘテロ原子に隣接する炭素上に置換されておらず；

R^9 は独立して：水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、アリールまたはヘテロアリールであり；

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

D は：結合または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

g は：0、1 または 2 であり；

y は：1 または 2 であり；

m は：1 ~ 4 であり；

n は：0 ~ 8 であり；

p は：0 ~ 4 であり；および

q は：0 ~ 1 である]

の化合物、またはその製薬的に許容される塩または立体異性体の製造方法であって、以下の工程を含む製造方法を提供する；

10

20

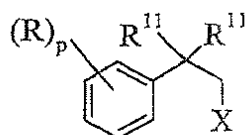
30

40

50

a) 式 1 :

【化 3 3】

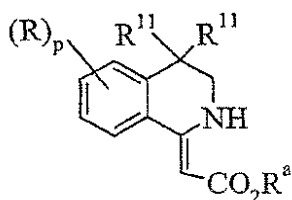


(1)

[式中、X はハロ、および R^{11} は独立して水素または C 1 - C 4 アルキルである]

の化合物と $CNCH_2CO_2R^a$ (ここに、 R^a は C 1 - C 8 アルキルまたはベンジル) とを反応させて、式 2 :

【化 3 4】



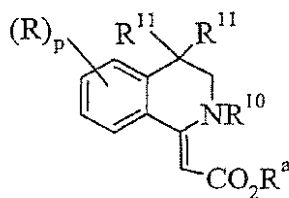
(2)

20

の化合物を得 ;

b) 式 2 の化合物を保護して、式 3 :

【化 3 5】



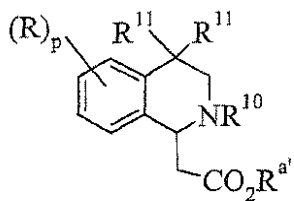
(3)

30

の化合物を形成し ;

c) 式 3 の化合物を水素化して、式 4 :

【化 3 6】



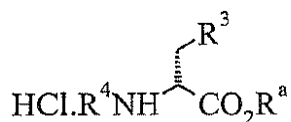
(4)

40

の化合物を得 ;

d) 式 4 の化合物 (ここに、 $R^{a'}$ は水素) と式 5 :

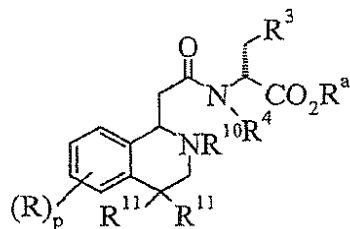
【化 3 7】



(5)

の化合物とをカップリングさせて、式 6：

【化 3 8】

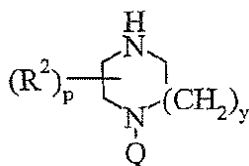


(6)

の化合物を得；

e) 式 6 の化合物と式 7：

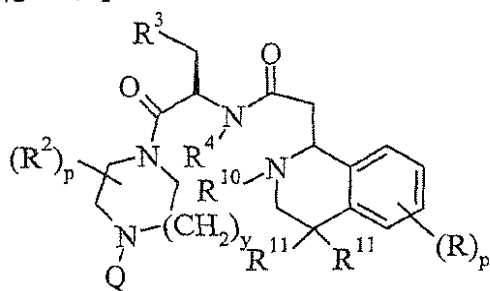
【化 3 9】



(7)

の化合物とをカップリングさせて、式 I：

【化 4 0】



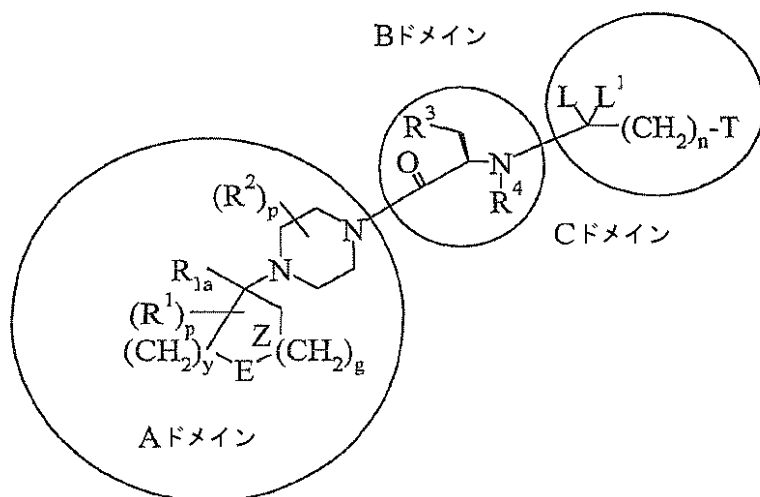
I.

の化合物を得る。

【0040】

本発明化合物の種々の態様を記載するとき、「A ドメイン」または「A」部分、「B ドメイン」または「B」部分、および「C ドメイン」または「C」部分という用語は、以下のように使用する。このドメインの概念を、以下に示す：

【化 4 1】



10

【0041】

有用性

式 I の化合物は、メラノコルチン受容体アゴニスト、特にヒト MC - 4 受容体のアゴニストとして有効である。メラノコルチン受容体アゴニストとして、式 I の化合物は、MC - 1、MC - 2、MC - 3、MC - 4 または MC - 5 を含むがこれらに限定されない一つ以上のメラノコルチン受容体の活性化に応答する疾患、障害または状態の処置において有用である。MC - 4 アゴニストによる処置を受け入れる疾患、障害または状態としては、上に述べたものおよび本明細書の一部を構成する WO 00 / 74679 に記載のものが挙げられる。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0042】

好ましい本発明化合物

以下のリストに、ドメインごとに分類された好ましい化合物のいくつかの群を列挙する。各リストは、好ましい化合物のさらなるグループを創る他のリストと組み合わせてよいと解釈されるだろう。

30

【0043】

Aドメイン

式 I の好ましい化合物は、以下のリストに記載の A ドメインを有するものである：

- a) Z 環について y は 1 であり、
- b) Z 環について y は 2 であり、
- c) Z 環について g は 1 または 2 であり、
- d) R_{1a} は：C₁ - C₈ アルキル、(D) C₃ - C₇ シクロアルキル、(D) フェニル、(D) アリール、(D) ヘテロアリール、(CH₂)_m N (R⁸)₂、(CH₂)_m NR⁸ C (O) C₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_m NR⁸ C (O) O C₁ - C₄ アルキル、(CH₂)_m NR⁸ SO₂ (C₁ - C₄ アルキル) であり、

40

ここに、m は 1 または 2 であり；該 C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₃ - C₇ シクロアルキル、フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、ハロ、ヒドロキシおよび C₁ - C₈ アルキル C₁ - C₄ ハロアルキルから独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基により置換されていることもあり；ハロおよびヒドロキシ基は、ヘテロ原子に隣接する炭素原子には置換されておらず；グループまたはサブグループ - N (R⁸)₂ について、各 R⁸ は、他と結合して含窒素ヘテロ環を形成してよく；

E は、NR^{1b}、S、O、SO、SO₂ (ここに、R^{1b} は好ましくは水素、C₁ - C₈ アルキル、(D) C (O) O C₁ - C₄ アルキル、(D) C O C₁ - C₄ アルキルまたは (D) C O N (R⁸)₂) であり；

50

E は、O、 NR^{1b} 、 SO_2 または S (ここに、 R^{1b} は $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル) であり ;

e) E が CR^9 または $\text{C}(\text{R}^9)_2$ のとき、一つの R^9 基は、隣接する R^1 と結合してベンゼン環を形成し ;

f) Z 環が完全に飽和である、A ドメインであり ;

g) R^{1a} が $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、(D) $\text{C}_5 - \text{C}_6$ シクロアルキル、フェニル、またはハロにより置換されていることもあるベンジルである A ドメインであり ;

h) R^1 は : 水素、ヒドロキシ、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキル、(D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、(D) アリール、(D) ヘテロアリール、(D) $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、(D) $\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_8$ アルキル、(D) $\text{C}(\text{O})$ ヘテロアリールまたは $(\text{CH}_2)_m \text{N}(\text{R}^8)_2$ から選択されるが ; 但し、 R^1 がハロまたはヒドロキシであるとき、 R^1 はヘテロ原子に隣接する炭素原子上には置換されておらず ; p は 1 であり、

i) R^2 は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルコキシ、(D) フェニルまたは (D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキルであり ;

【0044】

B ドメイン

j) R^3 は、ハロ、トリフルオロメチル、ベンジル、ベンジルオキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキルまたは $\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルコキシによりパラ - 置換されていることもあるフェニルであり ;

k) R^3 は、ハロ、トリフルオロメチル、ベンジル、ベンジルオキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキルまたは $\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルコキシによりオルト - 置換されていることもあるフェニルであり ;

l) R^3 は、ハロ、トリフルオロメチル、ベンジル、ベンジルオキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキルまたは $\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルコキシによりオルトおよびパラ二置換されていることもあるフェニルであり ;

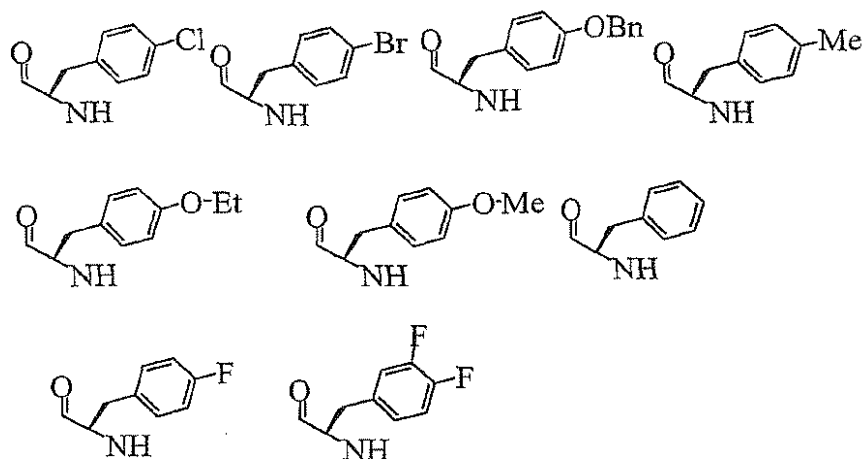
m) R^3 はチエニルであり ;

n) R^3 は、クロロによりパラ置換されているフェニルであり ;

o) R^4 は、水素、メチル、エチル、 COMe および COOMe から選択され ;

p) B ドメインは、以下からなる群から選択され :

【化42】



q) B ドメインは、以下からなる群から選択され :

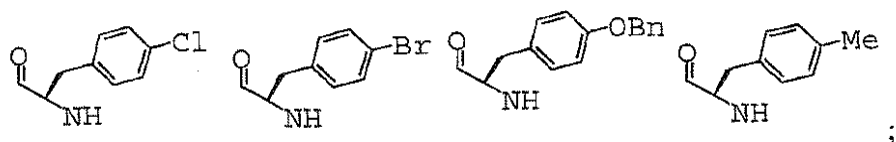
10

20

30

40

【化 4 3】



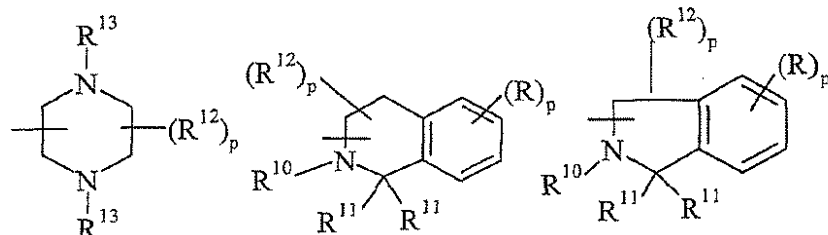
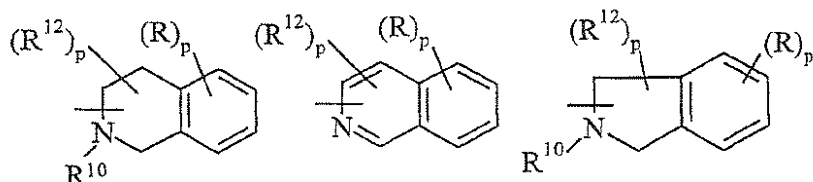
【 0 0 4 5】

C ドメイン

C ドメインは、式 - C L L¹ - T により示される。C ドメインの好ましい態様は、以下を含む：

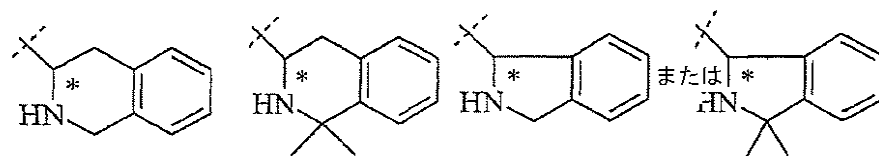
r) C ドメインの T は、以下からなる群から選択され：

【化 4 4】



s) C ドメインの「T」は、式：

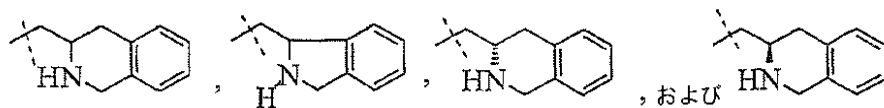
【化 4 5】



で示される部分であり、

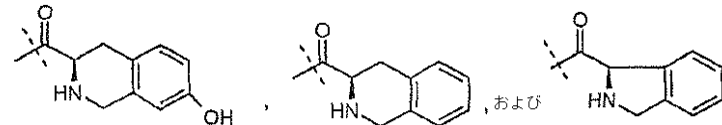
t) C ドメインの「T」は、以下からなる群から選択される部分であり：

【化 4 6】



v) C ドメインは、以下からなる群から選択される部分であり：

【化 4 7】



w) - L L¹ (CH₂)_n - T について、n は 0 または 1 であり、L L¹ はオキソであり、

x) - L L¹ (CH₂)_n - T について、n は 0 または 1 であり、L および L¹ はともに水素である。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 6 】

塩の形態

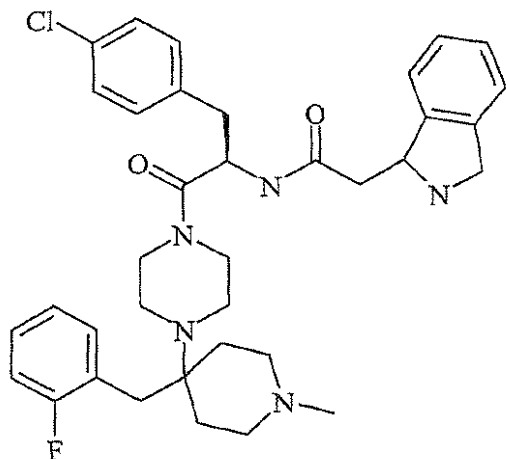
u) 式 I の化合物は、酸付加塩であり；

v) 式 I の化合物は、塩酸塩である。

【 0 0 4 7 】

以下の群から選択される化合物が、最も好ましい：

【 化 4 8 】

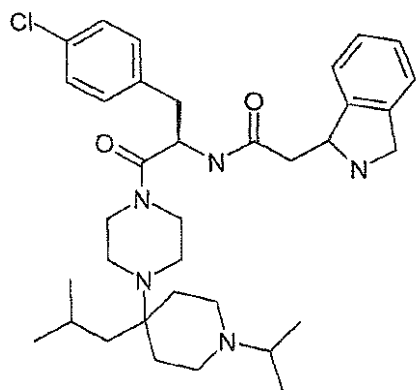


10

20

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

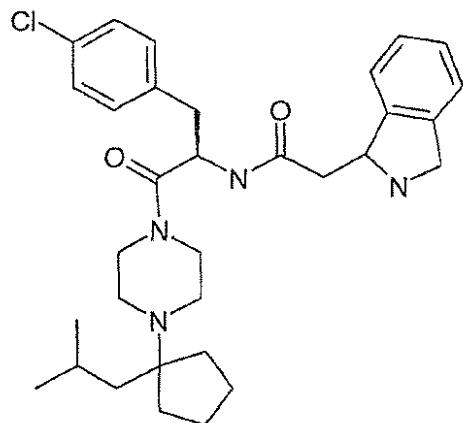
【 化 4 9 】



30

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

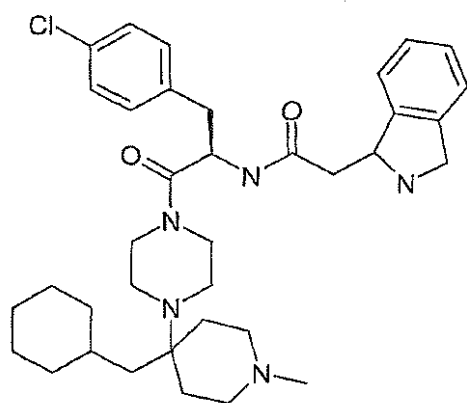
【化 5 0】



10

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

【化 5 1】

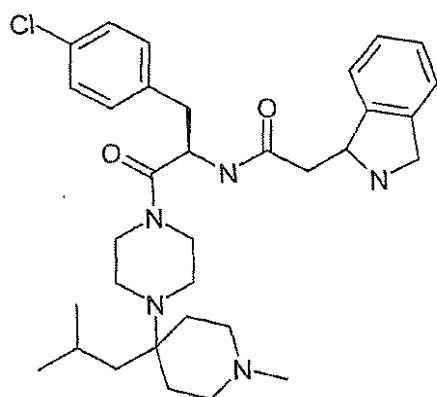


20

N - { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (4 - シクロヘキシルメチル - 1 - メ
 チル - ピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) アセトアミド、

30

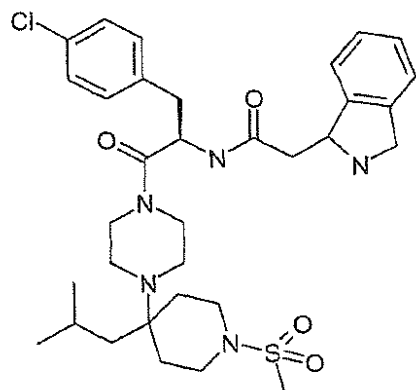
【化 5 2】



40

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

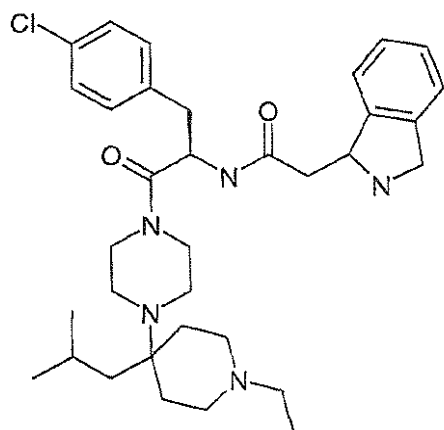
【化 5 3】



10

N - { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (4 - イソブチル - 1 - メタンスルホ
ニル - ピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (

【化 5 4】

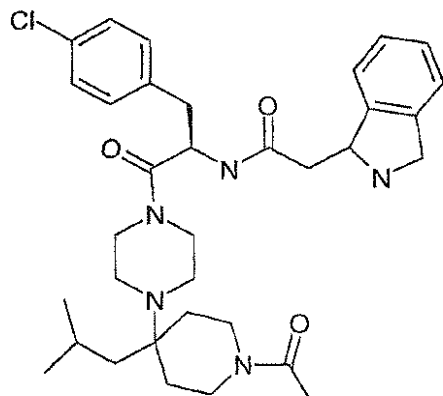


20

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

30

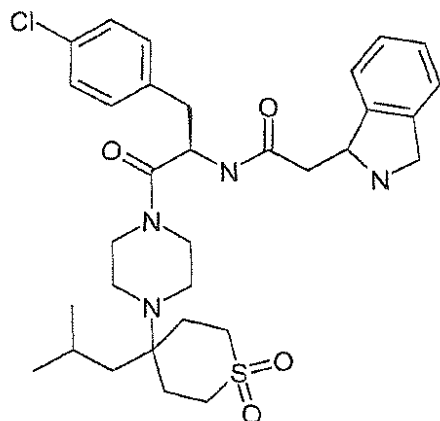
【化 5 5】



40

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

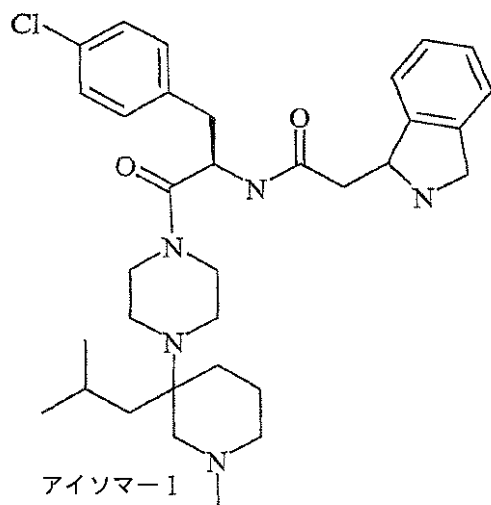
【化 5 6】



10

N - { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (4 - イソブチル - 1 , 1 - ジオキソ
 - ヘキサヒドロ - 116 - チオピラン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ
 - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) アセトアミド

【化 5 7】

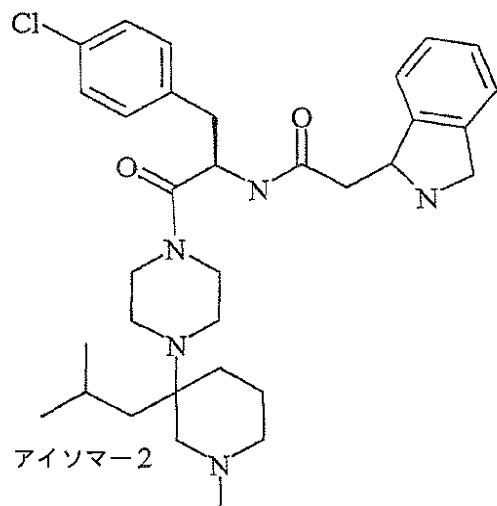


20

30

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

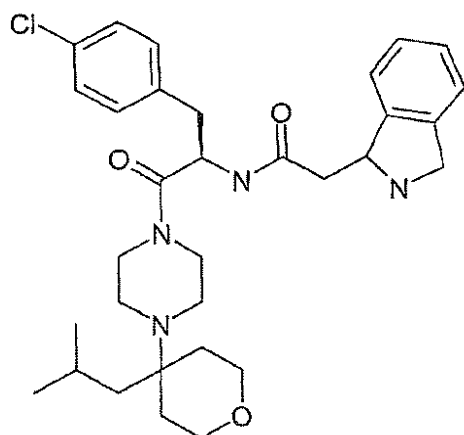
【化 5 8】



10

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

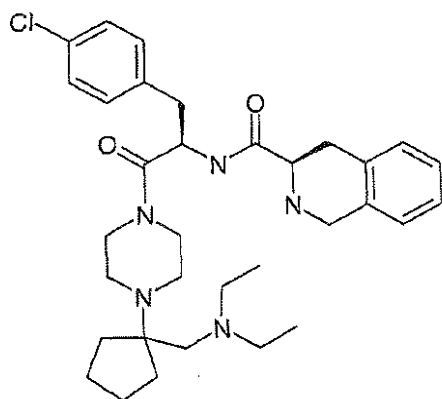
【化 5 9】



30

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

【化 6 0】



40

1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 { 1 - (4 - クロロ - ベ

50

ンジル) - 2 - [4 - (1 - ジエチルアミノメチル - シクロペンチル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } アミド、およびその製薬的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグおよび鏡像異性体。

【 0 0 4 8 】

本発明化合物の製造

本発明化合物の製造は、連続的または収斂型合成経路を経由して実行してよい。当業者は、式 I の化合物の 3 つのドメインが、アミド結合または N H - 結合により結合することを認識するだろう。それゆえ、当業者は、3 つのドメインを標準的なペプチドカップリング反応条件、次いで場合により所望のアミンへの還元によって結合させる、数多くの経路および方法を容易に構想できる。

10

【 0 0 4 9 】

用語「標準的なペプチドカップリング反応条件」は、カルボン酸とアミンとの、E D C、D C C および H A T U のような酸活性化試薬を用いた、D C M のような不活性溶媒中における、H O B T のような触媒存在下でのカップリングを意味する。所望の反応を促進し、望まない反応を最小限にするためのアミンおよびカルボン酸のための保護基の使用は、詳細に記録されている。存在してよい保護基の脱離に必要な条件は、グリーン (G r e e n e) らのプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s) , ジョン・ウィリー アンド サンズ, インコーポレイテッド, ニューヨーク, N Y 1 9 9 1 において見ることができる。C B Z および B O C 保護基は、合成において広範囲に使用され、それらの脱離条件は、当業者に既知である。例えば、C B Z 基の脱離は、エタノールのようなプロトン性溶媒中における貴金属またはその酸化物、例えば活性炭素上のパラジウムの存在下、水素での触媒水素化により達成することができる。他の潜在的に反応性の高い官能基の存在により、触媒水素化ができない場合、C B Z 基の脱離を、臭化水素の酢酸溶液での処理により行うこともできる。B O C 保護基の脱離は、D C M、メタノールまたは酢酸エチルのような溶媒中において、トリフルオロ酢酸、塩酸または塩酸ガスのような強酸により行う。

20

【 0 0 5 0 】

但し、製造された、式 I の化合物が、ジアステレオマー混合物として存在するとき、例えばメタノールまたは酢酸エチルまたはその混合物のような適切な溶媒からの分別結晶のような方法により、鏡像異性体のジアステレオマー対に分離することができる。このようにして得られた鏡像異性体対は、例えば分割試薬として光学活性な酸を使用するような慣用的手段により個々の立体異性体に分離してよい。あるいは、式 I の化合物のいずれかの鏡像異性体は、既知の配置の光学的に純粋な出発物質または試薬を用いた立体特異的合成により得てもよい。さらに、化合物のいずれかの鏡像異性体をキラルクロマトグラフィーにより分離することができる。

30

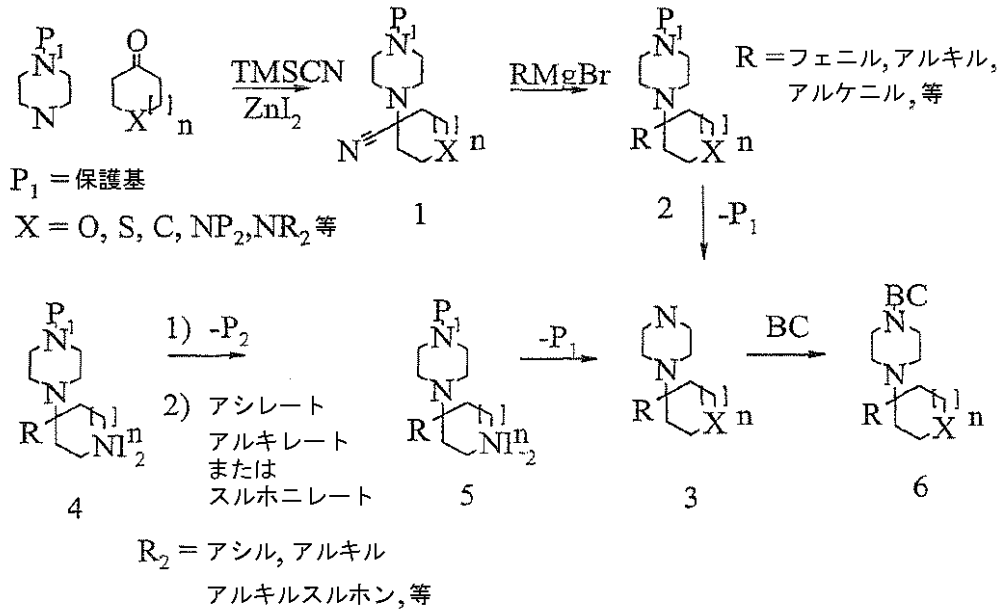
【 0 0 5 1 】

一般に、本発明の A ドメインは、既知の化学変換を経由し、商業的に入手可能な出発物質から製造することができる。例えば、本発明のある特定の A ドメインの合成を、以下の反応式 1 ~ 2 に示す。

40

反応式 1

【化 6 1】



10

【 0 0 5 2】

反応式 1 は、式 (I) のある特定の化合物の A ドメインを与えるプロトコルを示す。反応式 1 によれば、合成は、モノ (mono) - 保護されたピペラジンおよび例えばシクロペンタノンのような適切な環状ケトンから一般式 1 の - アミノニトリルの形成により開始する。R₁ を、標準的な文献のプロトコルにより製造することができるハロゲン化アルキルマグネシウムにより導入し、2 および 4 で示される化合物を得る。4 の化合物は、段階的に脱保護することができ、官能基化し、一般式 5 の化合物 (ここに、R₂ はアルキルアミド、スルホンアミドまたはアルキルであることができる) を得る。2 および 5 の化合物は、標準的な酸またはパラジウム触媒によるプロトコルにより脱保護し、一般式 3 の化合物を得る。当業者に一般的な手順により、3 の化合物は、アミド結合によりカップリングし、一般式 6 のメラノコルチン調節物質を得る。

20

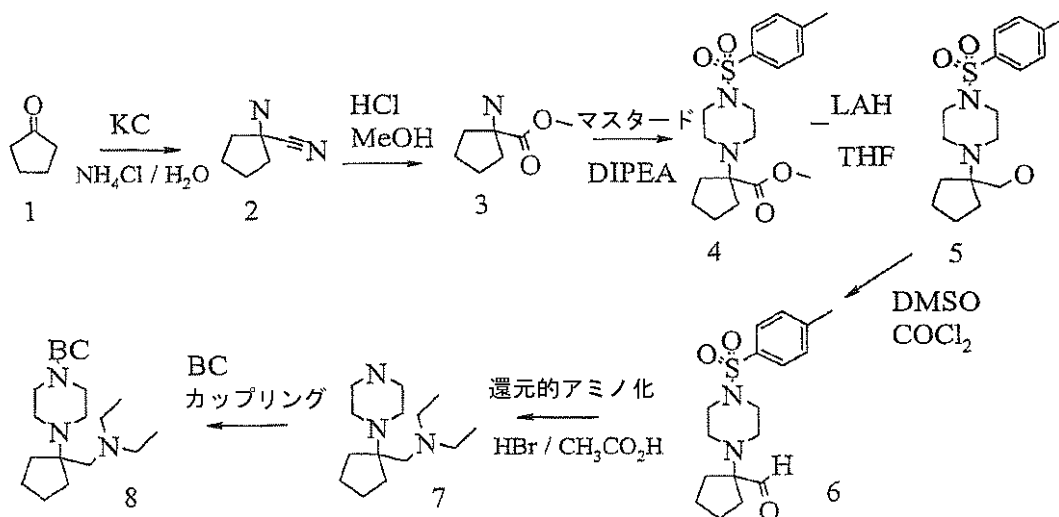
【 0 0 5 3】

式 I の化合物の他の A ドメインは、反応式 2 のプロトコルに従って得られる。

30

反応式 2

【化 6 2】



40

【 0 0 5 4】

構造 (8) を有する式 (I) の化合物または (8) から導き出せる化合物は、反応式 2

50

に示したように、製造することができる。化合物 2 は、古典的なシュトレッカー (Strecker) 条件下、環状ケトン 1 から製造し、次いでこれを加水分解し、メタノール性塩酸によりエステル化して化合物 3 を得る。4 のピペラジン環は、マスタードおよび D I P E A から生成する。次いで化合物 4 は、水素化アルミニウムリチウム (L A H) により還元され、アルキルアルコール 5 を得ることができる。次いで化合物 5 を、スワン (Swern) 酸化条件下において酸化し、6 を得る。ジエチルアミンによる還元的アミノ化と、それに続くピペラジンの脱保護により化合物 7 が得られる。当業者に一般的な手順により、化合物 7 を、アミド結合により「B C」ドメイン部分にカップリングし、8 のメラノコルチン調節物質を得る。

【0055】

10

ラセミ「A」部分のキラル分割は、キラルクロマトグラフィーにより達成してよく、より速く溶出する異性体を異性体 1 とし、次に溶出するものを異性体 2 とした。キラルクロマトグラフィーおよび他の分割手順についての方法およびプロトコルは、本明細書に開示され、または当業者に既知である。

【0056】

本明細書に使用するように、「B」ドメイン部分は、購入するか、または容易に入手可能な出発物質から製造することができる。好ましい「B」ドメイン部分は、商業的に入手可能な、または市販のラセミ混合物の分割により入手可能である 4 - クロロ - D - フェニルアラニンである。「B」ドメインは、「A」ドメインとカップリングした後「C」ドメインにカップリングしてよく、または「B」ドメインは、まず「C」ドメインとカップリ
20
ングして「B C」ドメイン部分を形成した後「A」ドメイン部分とカップリングしてよい。上記の反応のカップリング手順は、上に開示されており、実験セクションにおいても開示する。

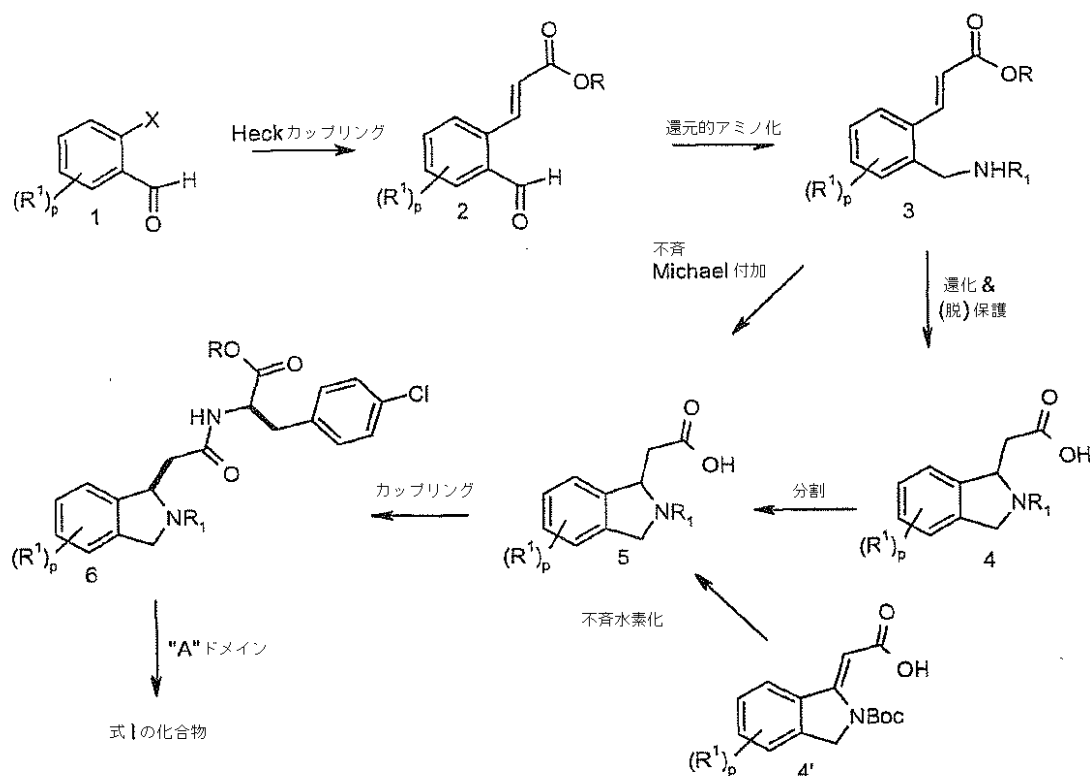
【0057】

本発明はまた、ある特定の間mediateおよび/または本発明化合物を製造するための新規な製造方法を提供する。例えば、鍵となる中间体イソインドリン (5) (以下の反応式 3 参照) のヘック (Heck) カップリングによる収斂型合成の後、還元的アミノ化を行い、環化および分割を行った。また、不斉マイケル (Michael) 付加および不斉水素化を含む、代替の不斉法を利用し、本発明化合物および/またはその中间体を製造した。

反応式 3

30

【化 6 3】



10

20

【0058】

反応式 3 に示したように、本発明のイソインドリン化合物は、2 - ハロベンズアルデヒド 1 またはその置換された類似体から製造してよい (反応式 3)。好ましい出発物質は、2 - ブロモベンズアルデヒドまたはその置換された類似体である。2 - ブロモベンズアルデヒド 1 の、例えばアクリル酸メチルとのパラジウム - 媒介ヘックカップリングにより、不飽和メチルエステル 2 が得られ、これを還元的にアミノ化し、アミン (またはカーバメート (ここに、 R_1 は例えば Boc である)) 3 が得られる。カップリング反応を起こすのに適切な種々のヘックカップリング試薬および条件が見出された。有用な触媒およびリガンドとしては、 $Pd(OAc)_2 / PPh_3$ / トリエチルアミン、 $Pd(OAc)_2 / PPh_3 / BU_4NBr$ 、 $Pd(PPh_3)_2 Cl_2 / CUI$ 、 $Pd(OAc)_2 / P(O-Tol)_3$ が挙げられる。ヘックカップリング反応に適切な溶媒または溶媒系としては、DMF、トルエンおよび酢酸エチルが挙げられる。最も好ましい塩基は、トリエチルアミンである。

30

【0059】

2 のアルデヒド基のアミンへの還元的アミノ化は、ベンジルアミンまたは - メチルベンジルアミンとの酸性条件下における反応、次いで約 pH 5 での最初のイミンのシアノ水素化ホウ素ナトリウムによる *in situ* 還元により良好な収率で行った。 $Na(OAc)_3BH$ および $NaBH_4 / H$ を含む他の還元試薬もまた、使用してよく、最初のイミンの還元には効果的である。興味深いことに、得られたアミンは即座に環化し、この還元と同じ酸性条件下においてイソインドリン化合物を得た。

40

【0060】

N - Boc 基は、本発明のある特定の標的分子の一部であるので、化合物 4 の直接的製造はまた、この還元的アミノ化の工程においてベンジルアミンの代わりに $BocNH_2$ を使用することにより行うことができる。種々の還元試薬のスクリーニングにより、アセトニトリル中でのトリエチルシランおよびトリフルオロ酢酸の組合せが $BocNH_2$ を用いた還元的アミノ化を行うのに好ましい方法であることが示された。

【0061】

N - Boc イソインドリンカルボン酸 5 はまた、分子内マイケル付加およびエステル加

50

水分解によりカーバメートとして 3 から製造することができる。結晶化によるイソインドリンカルボン酸 4 の分割は、エナンチオ純粋な化合物 5 を得た。

【 0 0 6 2 】

さらに、イソインドリンカルボン酸 5 の合成のために二つの代替の不斉法を開発した、つまり不斉マイケル付加および不斉水素化。不斉マイケル付加法では、メチルベンジルアミンを、キラル助剤として使用し、エナンチオ - 選択性を導入する。不斉水素化法では、化合物 4' を、キラルリガンドの存在下、立体選択的に 5 に変換することができる。

【 0 0 6 3 】

最後に、化合物 6 (「 B C 」部分) を与える、イソインドリン 5 の「 B 」ドメイン部分、つまり D - C 1 - P h e とのカップリングが、例えばジメチルアミノピリジン (D M A P) のような適切な塩基の存在下における、E D C または E D C I、または他の活性化試薬の使用によるような標準的なアミノ酸カップリング反応により行う。次いで生成物 (6) を、例えば 4 - ベンジル - 4 - プロモ - 1 - メチルピペリジニルピペラジン (化合物 3 D) のような「 A 」ドメイン部分と結合し、本明細書において議論するように、当業者に既知のカップリング反応により式 I の標的 M C 4 R アゴニスト化合物を得る。

【 0 0 6 4 】

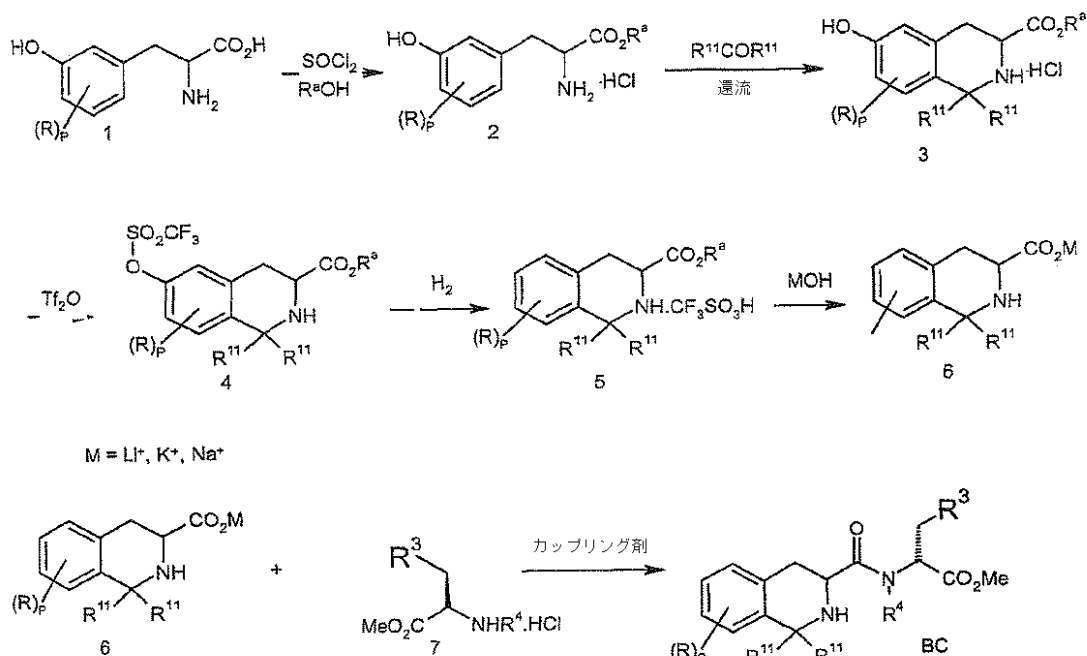
好ましくは、イソインドールまたは他の「 C 」ドメイン部分が「 A B 」結合ドメイン部分に結合し、式 I の化合物を形成する。

【 0 0 6 5 】

「 C 」ドメインにイソキノリン官能基を有する式 I の化合物は、以下の反応式 4 またはその改良に従って製造することができる。

反応式 4

【 化 6 4 】



【 0 0 6 6 】

反応式 4 に示すように、m - チロシンエステルまたは類似体 (その置換類似体を含む) を、酸ハロゲン化物を形成させ、それに続いてアルコール、つまりメタノールまたはエタノールから OR^1 基を求核置換によってすることによりエステル化することができる。塩化チオニルまたは他のハロゲン源を使用する場合、生成物を酸付加塩 (2) として単離してよい。得られたエステル (2) は、適切なケトンまたはアルデヒドと還流条件において加熱することにより、ピクテ - スペングラー (P i c t e t - S p e n g l e r) 反応に付す。例えば、非置換イソキノリン骨格 (3) は、ピクテ - スペングラー反応において、

ホルムアルデヒドを用いることにより形成することができる。一方、ジェム (gem) - ジメチル置換イソキノリン (ここに、 R^{11} はメチル) は、ケトン源および溶媒としてアセトンを用いることにより、形成することができる。生成物イソキノリン (3) は、好ましくは、酸付加塩として単離してよい。m - チロシンを出発物質として使用するとき、フリーのヒドロキシル基が、例えばトリフルック酸無水物 (トリフルオロメタンスルホン酸無水物) またはメタンスルホン酸と反応し、トリフレートまたはメシレートを、塩基存在下において形成するような、良好な脱離基での保護 / 活性化によりまず脱離される。トリフレートは、トリフルオロメタン置換基の卓越した電子求引効果により脱酸素化のための化合物 (3) を構成するために使用される好ましい基である。脱酸素化反応は、約 50 p s i の圧力における水素化により行う。生成物 (4) は、酸付加塩として単離してよい。生成物 (4) を、塩基性条件下、加水分解し、その酸塩を得る。上記加水分解のための適切な塩基としては、水性水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水酸化リチウムが挙げられる。好ましくは、反応は、水性および有機溶媒の混合物中において実行される。塩基の添加の際の発熱を調整 (つまり約 35 以下) して、過熱または「暴走反応 (runaway reactions)」を避けることができる。反応生成物は、水性処理により単離してよい。あるいは、全混合物を濃縮し、有機溶媒により洗浄し、結晶化の後、所望の生成物 (6) を得る。

10

【0067】

次いで生成物 (6) を、例えば 4 - クロロ - D - フェニルアラニンのような「B」ドメイン基質と、上記および実験セクションに記載のとおり反応させる。次いで、得られた「BC」組合せ生成物を、例えばジエチル - (2 - フェニル - 2 - ピペラジン - 1 - イル - エチル) アミンのような「A」ドメインと反応させ、式 I の各化合物を形成する。あるいは、生成物 (6) を「AB」ドメイン組合せ生成物と反応させ、式 I の化合物を与えてよい。

20

【0068】

当業者は、反応式 4 中の中間体のある特定の保護および脱保護が、イソキノリニル窒素においてカーバメート、置換アミンまたはフリーのアミンを形成するために可能であり、これを本発明の範囲内として企図することを認識する。特に記載しない限り、本明細書に記載の反応を行うための試薬および手順は、当業者に既知であり、J. マーチ (March)、第 5 版、ウィリー・インターサイエンス・パブリッシャーズ (Wiley Interscience Publishers)、ニューヨーク、NY によるアドバンス・オーガニック・ケミストリー (Advanced Organic Chemistry) のような一般的参考書およびその中に引用されている文献に記載されている。

30

【0069】

別法では、イソキノリン生成物、つまり化合物 (3) または (5) (その保護された類似体を含む) を、例えば L - 酒石酸、デヒドロアビエチルアミンのような分割試薬、または当業者に既知の他の分割試薬との反応により分割してよい。

【0070】

あるいは、生成物 (6) の不斉類似体を、不斉出発物質を使用することにより製造してよい。例えば、L - DOPA を m - チロシンエステル代わりに、反応式 4 に記載され、示されている反応と本質的に類似の反応において使用してよく、この例では、化合物 (6) の不斉類似体を得られる。

40

【0071】

以下の反応式 10 a に示すように、テトラヒドロイソキノリン酢酸誘導体を製造し、利用することができる。

反応式 10 a

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10e from compound 10a:

10a reacts with $\text{CNCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ to form 10b.

10b is converted to 10c.

10c is converted to 10d using MeO_2C 7 and $\text{NHR}^4\cdot\text{HCl}$.

10d is converted to 10e using A-ドメイン.

反応式 10 a に示したように、式 10 a の化合物（ここに、X はハロゲン、好ましくはブromoまたはクロロ、および R および R' は、先に定義のとおり）は、商業的に入手可能であり、または市販の出発物質から製造され、酢酸シアノメチルエチルと反応し、式 10 b の化合物を得る。式 10 b の化合物は、化合物 10 c のように、適切な保護基（Pg）により保護してよく、次いで例えば不斉水素化を含む水素化条件に付して、キラルとなり得る（水素化条件、つまり不斉 vs. 非不斉水素化による）式 10 d の化合物を形成する。式 10 d の化合物またはその立体異性体は、例えば 4 - クロロ - D - phe のような B ドメイン部分と反応し、BC 部分（10 e）を与える。次いで式 10 e の化合物は、A ドメイン部分と反応し、式 I の化合物を得る。具体的な反応工程の詳細は、本明細書および実験セクションに記載の反応と類似または相似である。さらに、加水分解および脱保護のような中間反応は、反応式に示したある特定の工程における最適収率を達成するために必要であってよいということを、当業者は認識する。当業者はまた、N - アルキル化またはアシル化およびベンゼン環上でのアルキル化のような式 I の他の化合物を得るためのさらなる一般的操作を認識する。

製劑化

式 I の化合物は、好ましくは投与の前に、単位投与形態に製剤化する。それゆえ、本発明のもう一つの態様は、式 I の化合物、および一つ以上の製薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む、医薬組成物である。

本医薬組成物は、よく知られた容易に入手可能な成分を用いた既知の手順により製造される。本発明の製剤を製造する際、活性成分（式Ⅰ化合物）は、通常、カプセル、サシェ、ペーパーまたは他の容器の形態であってもよい、担体と混合され、または担体により希釈され、または担体中に封入されるだろう。担体が希釈剤として供するとき、それは、活性成分の、ビヒクル、賦形剤または媒体として作用する、固体、半固体または液体物質であってよい。従って組成物は、錠剤、丸剤、粉剤、トローチ剤、サシェ、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、溶剤、シロップ剤、エアゾール（固体としてまたは液体媒体において）、軟および硬ゼラチン錠剤、坐剤、無菌注入用溶剤および無菌パックされた粉剤の形態であることができる。

適切な担体、賦形剤および希釈剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、ウォーターシロップ、メチルセルロース、ヒドロキ

シ安息香酸メチルおよびプロピル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油が挙げられる。製剤としては、さらに、滑沢剤、湿潤剤、乳化および懸濁剤、保存剤、甘味料、または香料剤を挙げることができる。本発明の組成物は、患者への投与後、素早い、持続的な、または遅れた活性成分の放出をもたらすように製剤化してよい。

【0076】

投与量

投与される具体的な投与量は、各状況を取り巻く具体的な環境により決定される。これらの環境としては、投与経路、受容者の以前の病歴、処置される病理学的状態または症状、処置される状態/症状の重篤度、および受容者の年齢および性別が挙げられる。しかし、適切な介護人が、患者または受容者の具体的な環境に鑑みて、治療的に投与される投与量を決定するものと理解されるだろう。

10

【0077】

一般に、式 I の化合物の有効な最小の日用量は、約 1、5、10、15 または 20 mg である。典型的に有効な最大用量は、約 500、1000、60、50 または 40 mg である。正確な用量は、受容者を「用量滴定」の医学的または獣医学的技術における標準的な実践に従って、決定してよい；つまり、始めに低用量の化合物を投与し、所望の治療効果が観察されるまで用量を段階的に増加させる。

【0078】

投与経路

化合物を、経口的、直腸的、経皮的、皮下の、局所的、静脈内、筋肉内または鼻腔内経路を含む種々の経路により、投与することができる。

20

【0079】

組合せ療法

式 I の化合物を、式 I の化合物が有用である疾患または状態の処置において使用される、他の薬剤と組み合わせて使用することができる。そのような他の薬剤を、そのために共通して使用される経路および量により、式 I の化合物と同時にまたは逐次的に投与してよい。式 I の化合物を一つ以上の他の薬剤と同時に使用するとき、式 I の化合物に加えて、そのような他の薬剤を含む医薬組成物が好ましい。それ故に、本発明の医薬組成物は、式 I の化合物に加えて一つ以上の他の活性成分も含むものを含む。式 I の化合物と組み合わせてよく、医薬組成物を別々にまたは同時に投与してよい、他の活性成分の例は、以下のものを含むがこれらに限定されない：

30

(a) (i) グリタゾン (glitazones) (例えばトログリタゾン (troglitazone)、ピオグリタゾン (pioglitazone)、エングリタゾン (englitazone)、MCC-555、BRL49653 など) のような PPAR アゴニスト、および WO97/27857、97/28115、97/28137 および 97/27847 に開示された化合物；(ii) メトホルミンおよびフェンホルミンのようなピグアニド；を含むインスリン増感剤、

(b) インスリンまたはインスリン模倣剤；

(c) トルブタミドおよびグリピザイドのようなスルホニル尿素剤；

(d) アルファグルコシダーゼ阻害剤 (例えばアカルボース)、

40

(e) コレステロール低下剤、例えば (i) HMG-CoA リダクターゼ阻害剤 (ロバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチンおよび他のスタチン)、(ii) イオン封鎖剤 (コレステラミン、コレステポール (colestipol)、および架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)、(iii) ニコチンアルコールニコチン酸またはその塩、(iv) フェノフィブリン酸誘導体 (ゲムフィブジル、クロフィブラット (clofibrate)、フェノフィブラートおよびベンザフィブラート) のような増殖因子活性化受容体アルファアゴニスト、(v) 例えばベータ-シトステロールのようなコレステロール吸収阻害剤、および例えばメリナミドのような (アシル CoA：コレステロール・アシルトランスフェラーゼ) 阻害剤、(vi) プロブコール (vii) ビタミン E、および (viii) チロミメティクス (t

50

h y r o m i m e t i c s) ;

(f) W O 9 7 / 2 8 1 4 9 に開示された P P A R アゴニスト ;

(g) 抗肥満化合物、例えばフェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オーリスタット、および米国特許出願番号 6 0 / 2 1 7 , 9 6 5 、 6 0 / 2 4 1 , 6 1 4 および 6 0 / 2 4 7 , 3 0 4 に記載のような他のベータ - 3 アドレナリン作動性受容体アゴニスト ;

(h) 摂食行動改変剤、例えば W O 9 7 / 1 9 6 8 2 、 W O 9 7 / 2 0 8 2 0 、 W O 9 7 / 2 0 8 2 1 、 W O 9 7 / 2 0 8 2 2 および W O 9 7 / 2 0 8 2 3 に開示のニューロペプチド Y アンタゴニスト (例えばニューロペプチド Y 5) ;

(i) グラクソ (G l a x o) による W O 9 7 / 3 6 5 7 9 に記載されているような P P A R アルファアゴニスト ; 10

(j) W O 9 7 / 1 0 8 1 3 に記載されているような P P A R アンタゴニスト ;

(k) フルオキセチンおよびサートラリンのようなセロトニン再摂取阻害剤 ;

(l) M K - 0 6 7 7 のような成長ホルモン分泌促進物質 ; および

(m) 男性および / または女性の性機能不全の処置に有効な薬物、例えばシルデナフィルおよび I C I - 3 5 1 のようなホスホジエステール V 阻害剤、およびフェントラミンメシレートのようなアルファ - 2 アドレナリン作動性受容体アンタゴニスト ; およびアポモルフィンのようなドーパミン受容体アゴニスト。

【 0 0 8 0 】

機能の立証 :

20

A . 結合アッセイ

放射性リガンド結合アッセイを用い、安定にトランスフェクトされたヒト胚腎臓 (H E K) 2 9 3 細胞の細胞膜を用いて、クローン化ヒト M C R s に結合した ^{1 2 5} I - N D P - アルファ - M S H の競争的阻害剤を同定する。

【 0 0 8 1 】

ヒトまたはラットメラノコルチニン受容体でトランスフェクトされた H E K 2 9 3 細胞を、付着性単層または懸濁培養細胞のいずれかとして培養する。単層細胞を、ローラーボトル培養にて、3 7 °C、5 % 二酸化炭素 / 空気雰囲気下にて、L - グルコース (2 5 m M) 、ペニシリン G (1 0 0 単位 / m l) 、ストレプトマイシン (1 0 0 マイクログラム / m l) 、アンフォテリン B (a m p h o t e r i n B) (2 5 0 ナノグラム / m l) 、ゲンチシン (g e n t i c i n) (3 0 0 マイクログラム / m l) を含み、5 % ウシ胎児血清を補った、ダルベッコ (D u l b e c c o) 改変イーグル培地 (D M E M) およびハム (H a m) の F 1 2 の 3 : 1 混合物中で、培養した。単層細胞を懸濁培養に順応させ (B e r g e t a l . , B i o t e c h n i q u e s V o l . 1 4 , N o . 6 , 1 9 9 3) 、スピナー (s p i n n e r) または振盪フラスコ (3 7 °C、7 . 5 % 二酸化炭素 / 空気雰囲気) 中、塩化カルシウム (0 . 1 m M) 、2 % ウマ血清およびヘパリンナトリウム (1 0 0 マイクログラム / m l) を含む (細胞 - 細胞凝集を防ぐため) 改変 D M E / F 1 2 培地中において培養する。細胞を遠心分離により採取し、P B S にて洗浄し、ペレットを、細胞膜調製まで、- 8 0 °C にて凍結させて貯蔵する。 30

【 0 0 8 2 】

40

以下の組成物を有する 1 0 倍の容積の細胞膜調製緩衝液 (つまり、1 0 m l 緩衝液に対して 1 g ペレット) に、細胞ペレットを再懸濁させる : p H 7 . 5 , 4 にてトリス (T r i s) (5 0 m M) 、スクロース (2 5 0 m M) 、塩化マグネシウム (1 m M) 、コンブリート (C o m p l e t e) (商標) E D T A - フリープロテアーゼ阻害剤タブレット (B o e h r i n g e r M a n n h e i m) および D N アーゼ I (2 4 マイクログラム / m l) (S i g m a , S t . L o u i s , M O) 。細胞を、2 0 ストロークを用いてモーター駆動のダウンス (d o u n c e) により均質化し、ホモジェネートを 4 °C、3 8 , 0 0 0 x g にて 4 0 分間遠心分離する。ペレットを細胞膜調製緩衝液中、2 . 5 - 7 . 5 m g / m l の濃度にて再懸濁させ、細胞膜ホモジェネート (1 ミリリットル) を液体窒素中で素早く凍結させた後、- 8 0 °C にて保存する。 50

【0083】

式Iの化合物の溶液(300ピコモラー~30マイクロモラー)または標識していないNDP-アルファ-MSH(1ピコモラー~100ナノモラー)を、150マイクロリットルの細胞膜結合緩衝液に加え、最終濃度(括弧に記載)とする。細胞膜結合緩衝液は以下の組成物を有する:HEPES(25mM, pH7.5);塩化カルシウム(10mM);0.3%BSA。細胞膜タンパク質(0.5-5.0マイクログラム)を含む細胞膜結合緩衝液(150マイクロリットル)を加え、続いて¹²⁵I-NDP-アルファ-MSH(50ナノモラー)を加え、100ピコモラーの最終濃度とする。さらに、SPAビーズ(5mg/ml)(50マイクロリットル)を加え、得られた混合物を手短に攪拌し、室温にて10時間インキュベートする。放射能は、Wallac TriLuxマイクロプレート・シンチレーション・カウンターにて数値化する。競争アッセイにおいて得られたIC₅₀値を、Cheng-Prusoff式を用いて親和性定数(K_i値)に変換する: $K_i = IC_{50} / (1 + D / K_d)$ 。

10

【0084】

B. 機能アッセイ

機能細胞ベースアッセイを行い、アゴニストおよびアンタゴニストを判別する。

【0085】

アゴニストアッセイ:ヒトメラノコルチン受容体を安定に発現するHEK293細胞(例えばYangら, Mol-Endocrinol., 11(3):274-80, 1997参照)を、トリプシン/EDTA溶液(0.25%;Life Technologies, Rockville, MD)を用いて組織培養フラスコから分離する。細胞を遠心分離により収集し、1%L-グルタミンおよび0.5%ウシ胎児血清を添加した、DMEM(Life Technologies, Rockville, MD)中に再懸濁する。細胞数を数え、 4.5×10^5 / mlに希釈する。

20

【0086】

ジメチルスルホキシド(DMSO)(最終濃度 3×10^{-5} ~ 3×10^{-10} M)中に式Iの化合物を希釈し、化合物の溶液(0.05容積)を細胞懸濁液(0.95容積)に加え;最終DMSO濃度を0.5%とする。37 / 5%二酸化炭素にて5時間インキュベーションした後、細胞にルシフェリン溶液(トリス(50mM), 塩化マグネシウム(1mM), 0.2%トリトン-X100, DTT(5mM), コエンザイムA(500マイクロモラー), ATP(150マイクロモラー)およびルシフェリン(440マイクロモラー))を加えて溶解させ、レポーター遺伝子ルシフェラーゼの活性を定量し、細胞内cAMP産生を間接的に測定する。

30

【0087】

Wallac Victor 2 ルミノメーターを用いて細胞溶解物からのルシフェラーゼ活性を測定する。式Iの化合物から得られるルーメン生産量を、100%アゴニストとして定義されるNDP-アルファ-MSHに応答して生産されるルーメン量と比較し、化合物の相対効力を求める。EC₅₀を、それ自体の最大刺激レベルと比較したときの半分の刺激が得られる化合物濃度として定義する。

40

【0088】

メラノコルチン受容体全細胞cAMP蓄積アッセイ化合物の調製:

アゴニストアッセイにおいて、化合物を100%DMSO中10mM溶液として調製し、NDP-aMSH(対照)を100%DMSO中33.3μMストック溶液として調製する。これらを100%DMSO中にて連続的に希釈する。さらに化合物プレートを、化合物希釈緩衝液(HBSS-092、1mM アスコルビン酸、1mM IBMX、0.6%DMSO、0.1%BSA)中にて1:200に希釈する。最終濃度は0.5%DMSO中、化合物について10μM~100pM、対照について33.33nM~0.3pMの範囲である。このプレートから20μlを4つのPET96-ウェルプレートに移す(すべてのアッセイは各受容体について、二回行う)。

【0089】

50

細胞培養および細胞刺激：

M C 3 R および M C 4 R で安定にトランスフェクトされた H E K 2 9 3 細胞を、10 % F B S および 1 % 抗生物質 / 抗菌剤溶液を含む D M E M 中で培養した。アッセイの当日、細胞を無酵素細胞解離溶液を用いて取り出し、細胞緩衝液 (H B S S - 0 9 2 , 0 . 1 % B S A , 1 0 m M H E P E S) 中に 1×10^6 細胞 / m l にて再懸濁した。40 μ l の細胞 / ウェルを 20 μ l の希釈化合物および対照を含む P E T 9 6 - ウェルプレートに加えた。ウォーターバス中 37 にて 20 分間インキュベートした。50 μ l クエンチ緩衝液 (50 m M 酢酸ナトリウム、0 . 2 5 % トリトン X - 1 0 0) を加えることによりアッセイを止めた。

【 0 0 9 0 】

10

放射性リガンド結合アッセイ：

放射性リガンド結合アッセイを S P A 緩衝液 (50 m M 酢酸ナトリウム、0 . 1 % B S A) 中で行った。ビーズ、抗体および放射性リガンドを S P A 中にて希釈し、各 9 6 - ウェルプレートに対し十分な容積にした。それぞれのクエンチしたアッセイウェルに、ビーズ (3 3 . 3 3 μ l)、抗体 (3 3 . 3 3 μ l) および 125 I - c A M P (3 3 . 3 3 μ l) を含む混合物 (1 0 0 μ l) を加えた。これは最終アッセイ容積 2 1 0 μ l 中、最終濃度 6 . 3 m g / m l ビーズ、0 . 6 5 % 抗ヤギ抗体および 6 1 p M 125 I - c A M P (2 5 0 0 0 ~ 3 0 0 0 0 C P M) に基づいた。W a l l a c M i c r o B e t a カウンターにて 1 2 時間インキュベーションの後、プレートをカウントした。

【 0 0 9 1 】

20

データを、同条件下においてアッセイされる標準曲線を用い、p モル c A M P に変換した。アクティビティ・ベース・ソフトウェア (A c t i v i t y B a s e s o f t w a r e) を用いてデータを分析し、アゴニストポテンシー (E C ₅₀) を生成し、N D P - a M S H に対するパーセント相対効力を生成した。

【 0 0 9 2 】

C . インビボ食物摂取モデル

1) 終夜食物摂取量。S p r a g u e D a w l e y ラットに、試験化合物を 50 % ブロピレングリコール / 人工髄液 (4 0 0 n l) にて、暗期 (1 2 時間) の始まる 1 時間前に、脳室内注入する。食物摂取量をコンピューター化したシステムを用いて決定し、そのシステム中にて、各ラットの食餌をコンピューターで監視したはかりにおく。化合物投与後 1 6 時間の食物摂取の累積量を測定する。

30

【 0 0 9 3 】

2) 食餌誘起肥満マウスにおける食物摂取量。4 週齢から 6 . 5 ヶ月間、高脂肪食餌 (60 % 脂肪カロリー) で維持されたオス C 5 7 / B 1 6 J マウスに、式 I の化合物を腹腔内投与する。食物摂取量および体重を 8 日間測定する。レプチン、インスリン、トリグリセリド、遊離脂肪酸、コレステロールおよび血清グルコースレベルを含む、肥満に関する生物化学的パラメーターを測定する。

【 0 0 9 4 】

D . ラット E x C o p u l a アッセイ

性的に成熟したオス C a e s a r i a n 由来 S p r a g u e D a w l e y (C D) ラット (60 日齢以上) を、提鞅帯を外科的に除去して用い、e x c o p u l a 評価の間、陰茎の包皮への収縮を防いだ。動物に食物および水を自由に与え、通常の明 / 暗周期を維持する。実験は明期の間に行う。

40

【 0 0 9 5 】

1) E x C o p u l a 反射試験のための仰臥の拘束に対するコンディショニング。このコンディショニングに約 4 日かかる。1 日目、動物を暗くした拘束器に置き、1 5 ~ 3 0 分間放置する。2 日目、動物を 1 5 ~ 3 0 分間拘束器にて仰向けに拘束する。3 日目、動物を仰向けに拘束し、1 5 ~ 3 0 分間陰茎の包皮を収縮させる。4 日目、動物を仰向けに拘束し、陰茎の反応が観察されるまで、陰茎の包皮を収縮させる。何匹かの動物は、本手順に完全に順応するまでさらにコンディショニングの日数が必要である；無反応の動物

50

はさらなる評価から除外する。いずれの取り扱いまたは評価の後も、動物を処置し、陽性強化を確かめる。

【0096】

2) Ex Copula 反射試験。ラットを穏やかに仰向けに前胸部で優しく拘束し、通常の頭およびかぎ爪で身繕いできる適切な大きさのシリンダーにおく。400～500グラムのラットに対し、シリンダーの直径は約8cmである。より胸の下部および後ろ足を非粘着性物質（ヴェトラップ（vetrap））で拘束する。さらに陰茎亀頭が通る穴のあるヴェトラップを、動物に固定し、包皮の被覆を収縮した位置で維持する。陰茎の反応を観察し、典型的にex copula生殖器反射試験と名付ける。典型的に、一連の陰茎の勃起は、包皮収縮の後、数分以内で自発的に起こる。通常の反射性勃起反応の型としては、伸長、溢血、カップ（cup）およびフリップ（flip）が挙げられる。伸長は、陰茎の拡張として分類される。溢血は、陰茎亀頭の膨張である。カップとは、陰茎亀頭の末端が直ちに開き、カップを形成する激しい勃起として定義される。フリップは、陰茎の背屈である。

10

【0097】

ベースラインおよび/またはビヒクルの評価を行い、動物がどのように反応するか、および反応するかどうかを決定する。何匹かの動物に、最初に反応するまで長期間を与え、他の動物を全く無反応とする。このベースライン評価の間、最初の反応までの待ち時間、反応の回数および種類を記録する。試験時間枠を最初の反応から15分間とする。

【0098】

20

評価の間、最低1日後、これら同じ動物に式Iの化合物（20mg/kg）を投与し、陰茎の反射を評価する。すべての評価をビデオテープに収め、後でスコアを記録する。データを収集し、対比較両側t-検定を用いて分析し、個々の動物のための、ベースラインおよび/またはビヒクルの評価を薬物処置の評価と比較する。最低4匹の動物の群を利用し、ばらつきを減らす。

【0099】

陽性リファレンス対照を各実験に含み、実験の妥当性を確かめる。行う実験の性質に依存して多くの投与経路により、動物に投与することができる。投与経路としては、静脈内（IV）、腹腔内（IP）、皮下（SC）および脳室内（ICV）が挙げられる。

【0100】

30

E. 雌性性機能不全のモデル

雌性性的感受性に関するげっ歯動物アッセイとしては、前湾姿勢の行動モデルおよび交尾活動の直接的観察が挙げられる。また、オスおよびメスのラットの両方におけるオルガスムを測定するために麻酔し、脊髄に関して横に切開したラットにおける尿道生殖器反射モデルもある。雌性性機能不全のこれらおよび他の確立した動物モデルがMcKenna, et al., Am. J. Physiol., (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 30): R1276-R1285, 1991; McKenna, et al., Pharm. Biochem. Behav., 40: 151-156, 1991; およびTakahashi, et al., Brain Res., 359: 194-207, 1985に記載されている。

40

【0101】

本発明化合物についてのサンプルアッセイ結果を以下の結果の表に示す：

【表1】

化合物	MC4 Ki (nM)	MC4 EC ₅₀ (nM)	% Rel. Eff.
5I	9	4.3	104
4I	24.3	18.9	114
8I	28.8	99.8	124
10I	6.5	25.4	112

【実施例】

50

【 0 1 0 2 】

実験セクション

以下の略語を簡潔のために本明細書にて用いている。

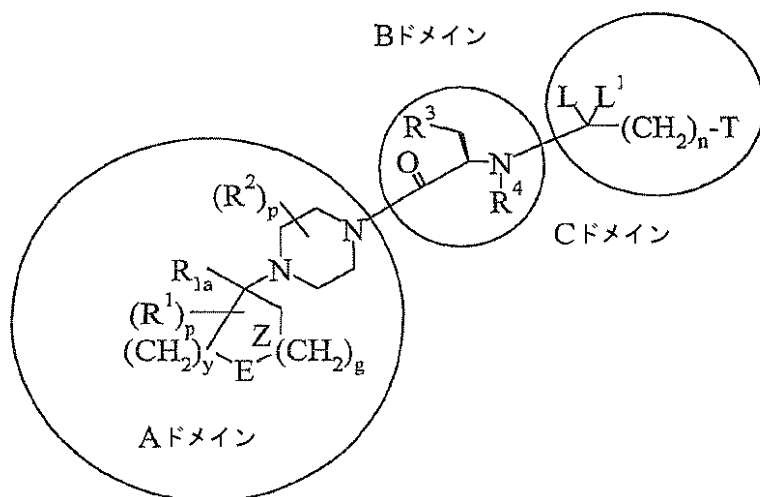
B I N A P	2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル	
B o c	t - ブトキシカルボニル	
C B Z	ベンジルオキシカルボニル	
D C M	ジクロロメタン	
D E A D	アゾジカルボン酸ジエチル	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン (D I E A)	
D M A P	4 - ジメチルアミノピリジン	10
D M F	N , N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
e q .	当量	
E D C	1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩	
E S I - M S	電子スプレーイオン - 質量分析	
E t	エチル	
E t O A c	酢酸エチル	
H A T U	ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) -	
N , N , N ' , N '	テトラメチルウロニウム	
H O A T :	1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール	20
H O B T	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
H R M S	高分解能質量分析	
M S	質量分析	
L R M S	低分解能質量分析	
M e	メチル	
M s	メチルスルホニル	
P d ₂ (d b a) ₃	トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)	
P h	フェニル	
P h e	フェニルアラニン	30
P r	プロピル	
T B S	t e r t ブチルジメチルシリル	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T E A	トリエチルアミン	
T H F	テトラヒドロフラン	
T i c	1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
h	時間	
r t	室温 (r . t . または R T も同じ)	

【 0 1 0 3 】

40

以下の実験は、下図の式 I の m c 4 アゴニストの合成について記載する。一般に B および C 部分を、記載のとおり製造し、結合して B - C 部分を形成させた (例えば製造例 B C 1 ~ B C 1 8 参照) 。次に B - C 結合部分を、以下に記載のとおり製造した A 部分と結合させた。

【化 6 6】



10

【 0 1 0 4】

新規なCドメイン部分の製造

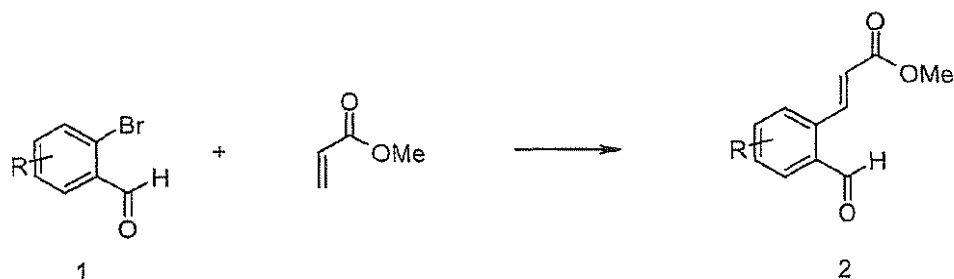
ヘックカップリング

製造例 P P 1

20

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

【化 6 7】



30

1a R=H
1b R= 5-OMe
1c R= 4,5-OMe
1d R= 5-NO₂

2a R=H
2b R= 5-OMe
2c R= 4,5-OMe
2d R= 5-NO₂

2 - ブロモベンズアルデヒド (1 a) (24.5 g, 132 mmol)、アクリル酸メチル (17.9 mL, 199 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (590 mg, 2.65 mmol, 2 mol%)、 PPh_3 (1.39 g, 5.30 mmol, 4 mol%) およびトリエチルアミン (46 mL, 331 mmol) の混合物を 80 °C にて 15 時間攪拌した。反応終了後、大量の黄色固体を得た。混合物を室温まで冷却し、濃縮し、水 (200 mL) と混合した。有機固体をろ過により収集した後、シリカゲルプラグ (25 g) (酢酸エチル/ヘキサン 1:1) に適用し、暗黄色固体を得た。固体を結晶化により精製 (酢酸エチル (100 mL) 下層、ヘキサン (120 mL) 上層) し、最初の収集化合物 (17.57 g) (70%) (NMR により 100% 純粋) および第二収集化合物 2 a (5.23 g) (21%) (NMR により 95%) を得た。

40

【 0 1 0 5】

製造例 P P 2

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

50

化合物 1 a (9 . 9 9 8 g , 5 4 . 0 4 m m o l) を室温にてトルエン (2 0 m L) に溶解した。アクリル酸メチル (5 . 9 9 6 g , 6 9 . 6 5 m m o l , 1 . 2 9 e q .)、トリエチルアミン (1 5 m L)、Pd (O A c)₂ および P (O - トリル)₃ を続いて加え、混合物を還流下で撹拌した。2 時間後、反応混合物を室温まで冷却させた。次いで沈殿した黄色触媒をろ過により除去した。触媒をトルエン (2 X 1 0 m L) で洗浄し、ろ液を濃縮し、減圧下で乾燥した。得られた油状物を翌週まで減圧下で乾燥し、粗製固体 (1 1 . 4 4 9 g) を得た。固体をイソプロパノール (2 5 m L) に溶解させ、室温にて終夜撹拌した。次いで沈殿物をろ過し、イソプロパノール (5 m L) で洗浄した。湿った固形物 (8 . 2 4 0 g) を室温にて終夜乾燥し、高純度の 2 - カルボキシアルデヒド - メチル - シンナメートを 7 4 % 収率 (7 . 6 2 7 g , 4 0 . 1 m m o l) で得た。

10

【 0 1 0 6 】

製造例 P P 3

1 b とアクリル酸メチルのヘックカップリングによる 2 b (R = 5 - O M e) の形成
2 - ブロモ - 5 - メトキシベンズアルデヒド (1 b) (4 . 5 g , 2 0 . 9 m m o l , アルドリッチ)、アクリル酸メチル (2 . 7 g , 1 . 5 e q . , 2 . 8 3 m L)、トリエチルアミン (7 . 4 g , 3 . 5 e q . , 1 0 . 2 m L)、Pd (O A c)₂ (9 3 m g , 0 . 0 2 e q .) および P (O - T o l)₃ の混合物を撹拌し、8 0 °C まで 2 ~ 3 日かけて加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (5 0 m L) およびブライン (5 0 m L) で分液した。水性物を酢酸エチル (2 x 5 0 m L) で抽出した。集めた有機物をブライン (1 x 5 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して黄茶色油状物 (5 . 0 1 g , 1 0 9 %) を得た。この粗製の油状物を熱溶媒ヘキサン / 酢酸エチル (8 0 m L / 1 5 m L) で精製し、2 b を薄黄色固体 (3 . 5 g , 7 6 %) として得た。

20

【 0 1 0 7 】

製造例 P P 4

1 c とアクリル酸メチルのヘックカップリングによる 2 c (R = 4 , 5 - O M e) の形成

1 c (9 0 6 m g , 3 . 7 0 m m o l) のトルエン (2 m L) 溶液に、Pd (O A c)₂ (1 7 m g , 0 . 0 7 4 m m o l , 2 m o l %)、P (O - トリル)₃ (4 5 m g , 0 . 1 4 8 m m o l , 4 m o l %)、アクリル酸メチル (0 . 5 m L , 5 . 5 5 m m o l) およびトリエチルアミン (1 . 5 m L , 1 1 . 1 m m o l) を加えた。混合物を 8 0 °C にて 2 1 時間撹拌し、室温まで冷却し、水 (4 0 m L) と混合した。有機化合物を酢酸エチル (5 0 m L) で抽出し、ブライン (4 0 m L) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1 c (4 6 6 m g) (4 7 %) を回収した後、2 c (4 , 5 - O M e) (4 5 0 m g) (4 9 %) を得た。

30

【 0 1 0 8 】

製造例 P P 5

1 d とアクリル酸メチルのヘックカップリングによる 2 d (R = 5 - N O₂) の形成
2 c と同様の手順により、精製後、2 d (8 2 %) を得た。

【 0 1 0 9 】

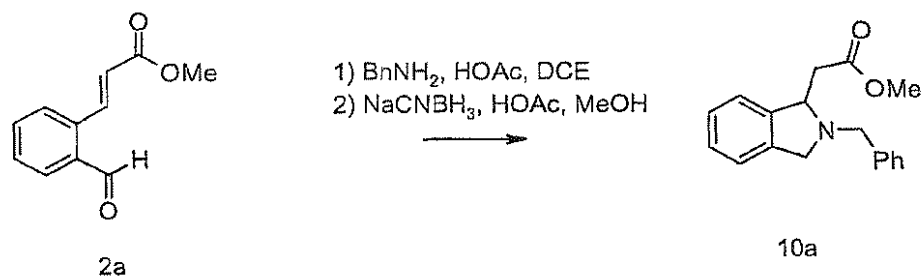
40

還元的アミノ化

製造例 P P 6

(2 a) のベンジルアミンとの還元的アミノ化によるイソインドリン (1 0 a) の形成

【化 6 8】



2a (11.27 g, 59.2 mmol) のジクロロエタン (60 mL) 溶液に、ベン
 ジルアミン (6.47 mL, 59.2 mmol) を加えた後、酢酸 (5.1 mL, 89 mmol) を加えた。混合物を室温にて1時間撹拌した。次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム (5.58 g, 88.8 mmol) およびメタノール (30 mL) を上記の溶液に加えた。得られた混合物を室温にてさらに2時間撹拌し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (150 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、集めた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して粗生成物 10a (15.3 g) を得、次の水素化分解反応に用いた。

10

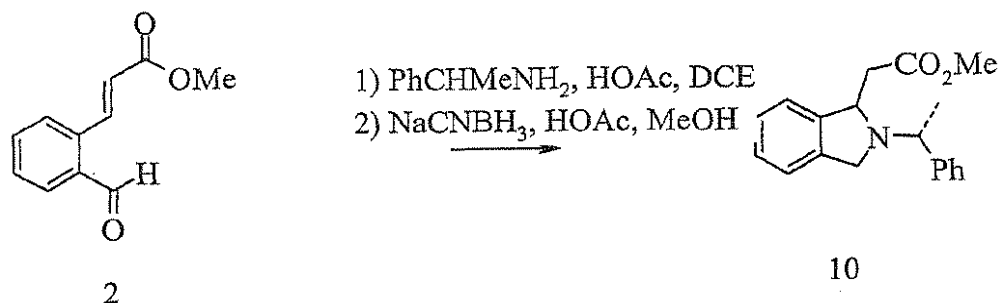
【0110】

製造例 P P 7

2 - カルボキシアルデヒド - メチル - シンナメートから標的の環化イソインドリン生成
 物までのシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いたワンポット合成

20

【化 6 9】



30

2 - カルボキシアルデヒド - メチル - シンナメート 2a (3.254 g, 17.1 mmol) を 1 : 1 メタノール : トルエン混合物 (20 mL) に室温にて溶解した。R - (+) - フェネチルアミン (2.073 g, 17.1 mmol) を加え、溶液を還流下2時間加熱した。工程制御における HPLC により、イミン形成が完了したことが示された。次いで酢酸 (2.055 g, 34.2 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.15 g, 34.2 mmol) を室温にて続けて加え、反応混合物をウォーターバスで冷却した。反応混合物を終夜、後撹拌した。水 (10 mL)、メタノール (20 mL) および 37% 塩酸 (2.8 mL) を続けて加え、有機層を抽出した。水層をトルエン (10 mL) で洗浄した。次いで、水層を 5 N 水酸化ナトリウム (20 mL) で塩基性にし、メタノールを濃縮し、一部メタノールを留去した。酢酸エチル (2 × 25 mL) により抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、酢酸エチル (10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、得られた油状物を室温にて終夜減圧乾燥し、標的の環化イソインドリン生成物 10b を 92% 収率 (4.642 g, 15.7 mmol) で得た。HPLC % エリアにより二種のジアステレオマーが 55 : 45 の比で生成したことが示された。¹H NMR からのフェネチル置換基のメチル基の積分により、この結果を確認した。

40

注：ヘックまたはヘック型カップリングをわずかに過剰なアクリル酸メチルとトルエン中に行い、過剰のアクリル酸メチルをメタノールおよび R - (+) - フェネチルアミンの付加の前に、蒸留により留去した。

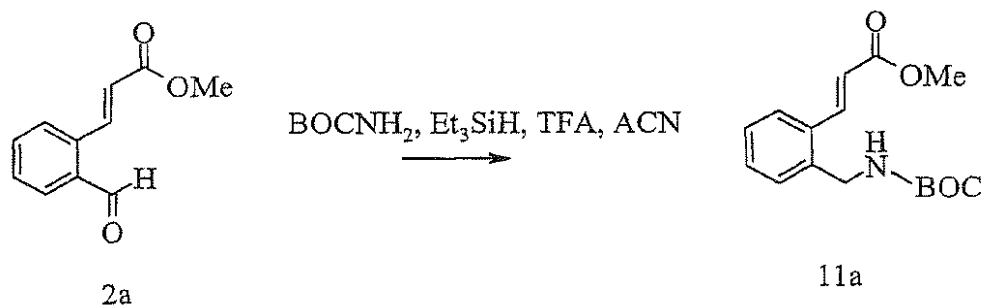
50

【 0 1 1 1 】

製造例 P P 8

(2 a) の t - ブチルカーバメートとの還元的アミノ化による (1 1 a) の形成

【 化 7 0 】



10

アルデヒド 2 a (2 3 8 m g , 1 . 2 5 m m o l) のアセトニトリル (8 m L) 溶液に、t - ブチルカーバメート (4 3 9 m g , 3 . 7 5 m m o l) を加え、次いでトリエチルシラン (0 . 6 m L , 3 . 7 5 m m o l) およびトリフルオロ酢酸 (0 . 1 9 m L , 2 . 5 m m o l) を加えた。混合物を室温にて終夜攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2 0 m L) でクエンチし、酢酸エチル (2 x 3 0 m L) により抽出した。集めた有機層をブライン (3 0 m L) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 3 : 1) により精製し、1 1 a (3 1 7 m g) (8 7 %) を得た。

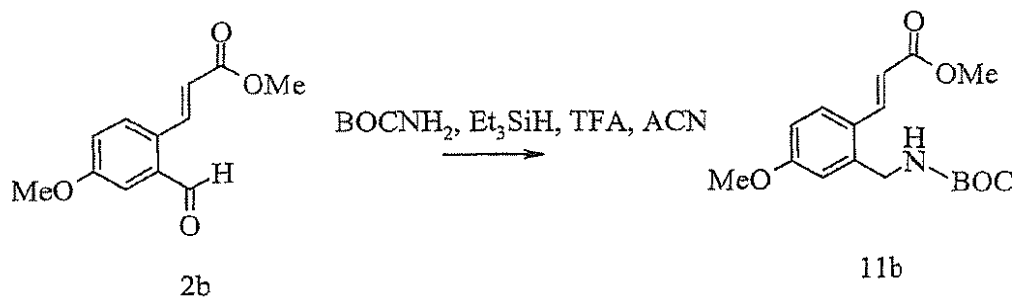
20

【 0 1 1 2 】

製造例 P P 9

2 b の t - ブチルカーバメートとの還元的アミノ化による 1 1 b の形成

【 化 7 1 】



30

アセトニトリル (1 5 m L) 中のアルデヒド 2 b (6 0 0 m g , 2 . 7 2 m m o l) 、トリエチルシラン (9 5 5 m g , 3 e q . , 1 . 3 1 m L) 、トリフルオロ酢酸 (6 2 0 m g , 2 e q . , 4 2 0 μ L) 、t - ブチルカーバメート (9 8 0 m g , 3 e q .) の混合物を室温にて 2 日かけて攪拌した。ロータリーエバポレーターで溶媒を留去し、粗製の残渣をフラッシュカラム (二酸化ケイ素 (1 0 0 g) 、 7 : 1 6 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル) により精製した。良好な所望の生成物 1 1 b (3 0 7 m g) (3 5 %) ; 出発物質のアルデヒドが混合した生成物 (1 9 5 m g) (2 2 %) を集めた。

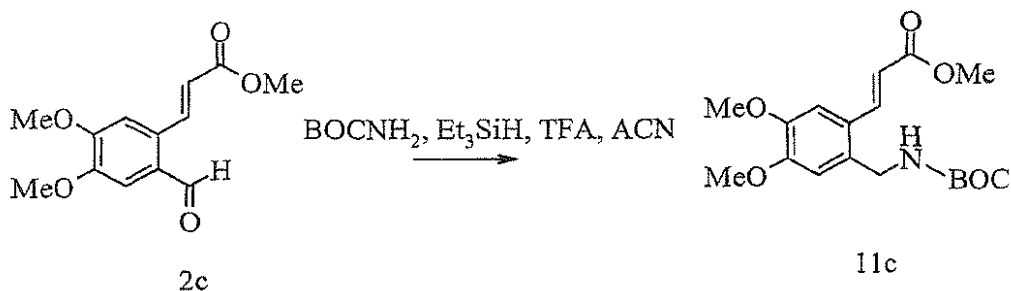
40

【 0 1 1 3 】

製造例 P P 1 0

(2 c) の t - ブチルカーバメートとの還元的アミノ化による (1 1 c) の形成

【化 7 2】



10

アルデヒド 2c (411 mg, 1.64 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、*t*-ブチルカーバメート (580 mg, 4.93 mmol) を加え、次いでトリエチルシラン (0.8 mL, 4.93 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.25 mL, 3.28 mmol) を加えた。混合物を室温にて終夜攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。集めた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 3 : 1、ヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1) により精製し、11c (535 mg) (93%) を得た。

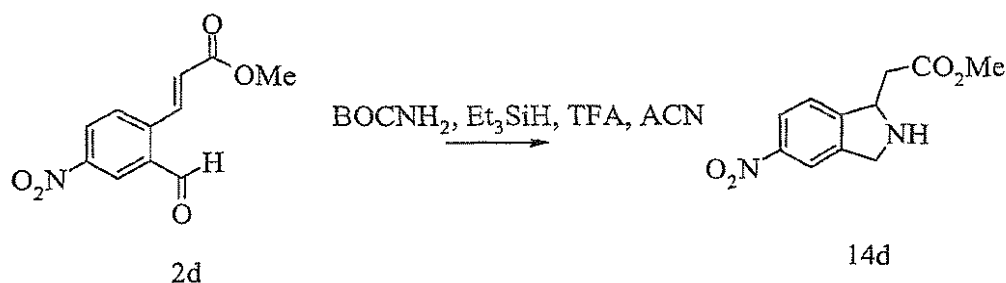
【0114】

製造例 PP 11

20

14d の合成

【化 7 3】



30

2d (1.02 g, 4.34 mmol) のジクロロメタン / アセトニトリル (1 : 1 24 mL) 溶液に、*t*-ブトキシカルボニルアミン (1.5 g, 13.02 mmol)、トリエチルシラン (2.1 mL, 13.02 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.67 mL, 8.67 mmol) を加えた。混合物を室温にて7時間攪拌した。沈殿物が反応中、形成された。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (30 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (40 mL) で希釈した。有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 3 : 1、次いでジクロロメタン / 酢酸エチル 10 : 1) により精製し、Bocアミンを含む黄色固体 (2.08 g) を得た。生成物は、所望の Boc-カーバメート 14d ではなかった。LC-MSの結果により、生成物は Schiff (Schiff) 塩基中間体であることが示された。

40

【0115】

ジクロロメタン (10 mL) 中の上記生成物 (420 mg) に、トリエチルシラン (1 mL) およびトリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌し、少量のサンプルを NMR のために用いた。NMR 分析により、出発物質は消費され、生成物は 14d であることが証明された。次いでトリフルオロ酢酸 (0.7 mL) を上記混合物に加え、得られた溶液を室温にてさらに5時間攪拌し、濃縮した。残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、水 (10 mL) で洗浄した。水層を飽和炭酸水素ナトリウム (30 mL) で塩基性化し、有機化合物をジクロロメタン (2 × 25 mL) で抽出した。集めた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して環化化

50

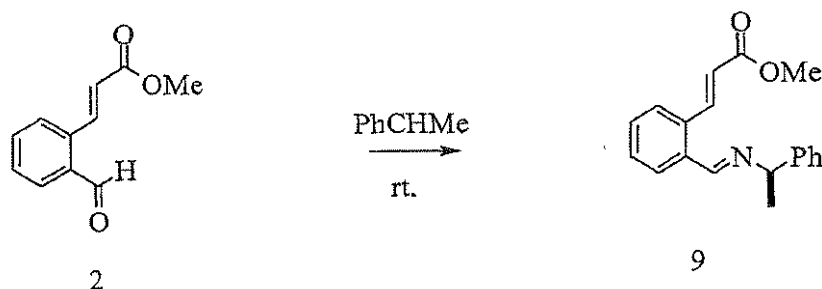
合物 14d (218mg) を得た。

【0116】

製造例 PP12

2a の - メチルベンジルアミンとの縮合によるイミン 9 の形成

【化74】



10

2 - カルボキシアルデヒド - メチル - シンナメート 2a (0.897g, 4.72mmol) をメタノール (10mL) に室温にて溶解した。R - (+) - フェネチルアミン (0.577g, 4.76mmol) を加え、溶液を還流下で2時間加熱した。工程制御における HPLC により、イミン形成が完了したことが示された。溶媒をロータリーエバポレーターで留去し、得られた油状物を室温にて終夜減圧乾燥した。シッフ塩基 9 をほぼ定量的に (1.412g, 4.81mmol) 得た。

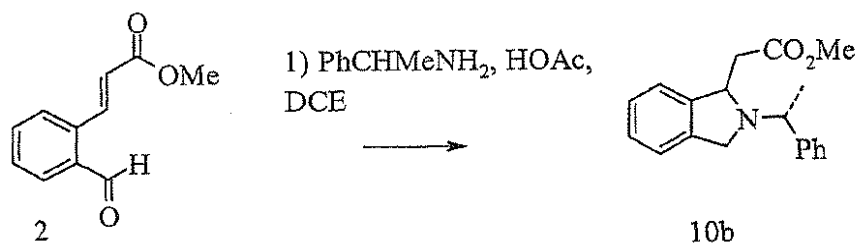
【0117】

20

製造例 PP13

マイケル (Michael) 付加

【化75】



30

- メチルベンジルアミンを助剤として適用した。上記のとおり、アルデヒド 2a と - メチルベンジルアミンのワンポット反応により 10b (90%) を 1.2 : 1 の比で得た。

【0118】

段階的還元、アミノ化および環化：

アルデヒド 2a の - メチルベンジルアミンとのアセトニトリルまたはトルエン中での縮合により、イミン 9 を高収率で得た。始めにイミンの還元を室温にてシアノ水素化ホウ素ナトリウム / 酢酸を用いて行った。結果として、先に記載のワンポット手順と同様に、低い e e 比 (1.2 : 1) が得られた。しかし、反応を室温にて水素化ホウ素ナトリウム / トリフルオロ酢酸を用いて行ったとき、比が 2 : 1 まで向上した。反応温度を - 78 °C まで低下させることにより、比を 5 ~ 6 : 1 まで増大させた。

40

【表 2】

条件	比率
NaCNBH ₃ , HOAc, 室温	1.2:1
NaBH ₄ , TFA, 室温	2:1
NaBH ₄ , TFA, -78°C	5-6:1

【0119】

製造例 PP14

50

t - ブチルカーバメート (1 1 a) の環化
【化 7 6】



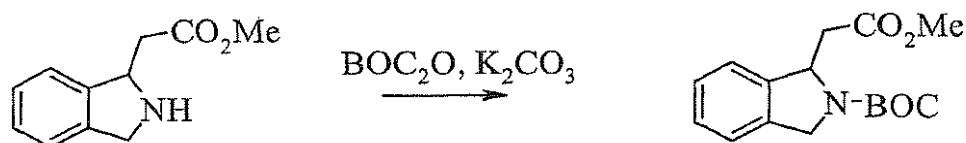
10

N - B o c イソインドリンメチルエステル 1 2 を、トリフルオロ酢酸を用いた B o c の脱保護、続く塩基処理および B o c 基による保護を経由して、1 1 a から独自に合成した。本手順をワンポット手順により大きく改善させている。

【 0 1 2 0】

製造例 P P 1 5

【化 7 7】



20

窒素吸入口、熱電対およびメカニカルスターラーを備えた三ツ口丸底フラスコ (3 L) 中にて、炭酸カリウム (1 6 0 g) (1 . 1 5 m o l e s) の水 (1 8 0 m L) 溶液を室温にて攪拌した。固体 B O C 無水物 (1 2 0 g) (0 . 5 5 m o l e s) を一度に加え、半溶液を形成した。反応混合物に粗製のアミノエステル出発物質 8 7 g (0 . 4 6 m o l e s) の T H F (1 2 0 m L) 溶液を、内部温度が 3 5 以下に保たれるように、ゆっくり加えた。穏やかな発泡が観察された。反応混合物を室温にて 1 8 時間攪拌した。反応物の一部の N M R (D M S O ₆) による分析により、所望の生成物が示された。反応物をブラインにより希釈し、生成物を酢酸エチルにより抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して暗色油状物 (1 5 0 . 1 g , > 1 0 0 % 収率) を得た。粗製物質を次ぎの工程に用いた。

30

【 0 1 2 1】

製造例 P P 1 6

【化 7 8】



40

メカニカルスターラー、熱電対および還流コンデンサーを備えた三ツ口丸底フラスコ (3 L) 中にて、粗製の N - B O C エステル出発物質 (1 5 0 g) (約 0 . 4 6 m o l e s) のメタノール (7 5 0 m L) 溶液を室温にて攪拌した。溶液に、水 (7 5 0 m L) を加え、濁った混合物を激しく攪拌した。固体水酸化リチウム (2 5 g) (1 . 0 3 m o l e s) を内部温度が 4 5 以下に保たれるように、少しずつ加えた。添加が完了するまで、反応物を室温にて終夜攪拌し、暗緑色を呈した。1 8 時間後、反応物を濃縮し、粘稠な半固体を得た。粗生成物を酢酸エチルに溶解し、1 N 塩酸で素早く洗浄し、続いてブラインで 2 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して暗緑色固体 (8 1 g) を得た。水層を集め、ジクロロメタンで逆抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して暗緑色固体 (6 g) を得た。両方の固体を集めて所望の生成物 (8 7 g) を得

50

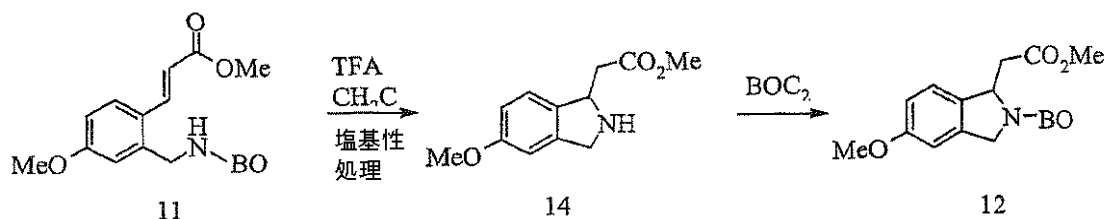
、NMR (DMSO₆) により確認した。

【0122】

製造例 P P 1 7

1 4 b の合成

【化 7 9】



10

N - b o c 化合物 1 1 b (2 0 0 m g , 0 . 6 2 m m o l) をジクロロメタン (1 . 0 m L) に溶解した。透明な明黄色溶液を 0 まで冷却した。トリフルオロ酢酸 (~ 7 1 0 m g , 1 0 e q . , ~ 5 0 0 μ L) をシリンジにより、ゆっくり加えた。冷却バスを除去し、透明な明茶色溶液を室温にて終夜撹拌した。T L C (3 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル、U V) により反応が終了したことを確認した。トリフルオロ酢酸をロータペーパーで留去した。酢酸エチルを加え、再び濃縮 (二回) した。粗製の残渣を酢酸エチル (1 0 - 1 5 m L) および飽和炭酸水素ナトリウム (1 0 - 1 5 m L) で分液した。水性物を酢酸エチル (2 x 1 0 m L) で抽出した。集めた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、湿った明茶色固体 (2 1 2 m g , 1 3 8 %) を得た。N M R (C D ₃ O D) により、所望のイソインドリン 1 4 b を確認した。この粗製のイソインドリンを精製せずに、次の保護工程に用いた。

20

【0123】

製造例 P P 1 8

1 2 b の合成

1 : 1 T H F / 水 (1 . 0 m L) 溶媒中のイソインドリン 1 4 b (1 9 0 m g , 0 . 8 5 9 m m o l) 、炭酸カリウム (1 8 9 m g , 1 . 5 e q .) の混合物に、室温にて B O C ₂ O (2 1 0 m g , 1 . 1 e q .) を加えた。反応混合物を室温にて終夜撹拌した。T L C (3 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル、U V) により、反応が完了したことを確認した。混合物を酢酸エチル (1 5 m L) で希釈し、水 (1 x 2 0 m L) で洗浄した。水性物を酢酸エチル (1 x 2 0 m L) で抽出した。集めた有機物をブライン (1 x 2 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して透明茶色油状物 (3 4 0 m g , 1 2 3 %) を得た。この粗製の油状物を分取用 T L C プレート (2 x 1 , 0 0 0 ミクロン、溶媒 2 : 1 . 5 : 0 . 5 クロロホルム / ヘキサン / 酢酸エチル) 上で精製し、透明黄色油状物 (1 9 0 m g , 6 9 %) を得た。¹ H および ¹³ C N M R (C D C l ₃) が得られた。

30

【0124】

製造例 P P 1 9

1 2 d (5 - N O ₂) の B o c - 保護による合成

本手順は 1 2 b のものと同様である。

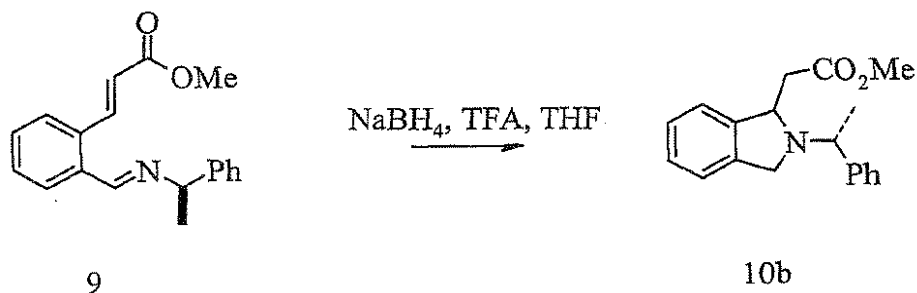
40

【0125】

製造例 P P 2 0

1 0 b の合成

【化 8 0】



イミン 9 (1.412 g, 4.81 mmol) を無水 THF (10 mL) 中に室温にて溶解し、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を加えた。次いで黒色溶液を -78 (乾燥アイスバス) まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (0.893 g, 23.6 mmol, 5 eq.) を 5 分間かけて 2 回に分けて加えた。次いで、反応混合物を -78 にて 3 時間、後攪拌し、室温に終夜でゆっくりと昇温させた。水 (20 mL)、シクロヘキサン (10 mL) およびエタノール (20 mL) を続けて加え、有機層を抽出し、廃棄した。水層を 5 N 水酸化ナトリウム (20 mL) により塩基性にし、2 : 1 酢酸エチル / トルエン混合物 (30 mL) で 2 回抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、酢酸エチル (10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた油状物を室温にて終夜、減圧乾燥し、標的の環化イソインドリン生成物 10b を 91.4% 収率 (1.273 g, 4.31 mmol) で得た。HPLC % エリアから、二種のジアステレオマーが 84 : 16 の比 (de 68%) で生成したことが示された。¹H NMR によるフェネチル置換基のメチル基の積分比により、本結果を確認した。

10

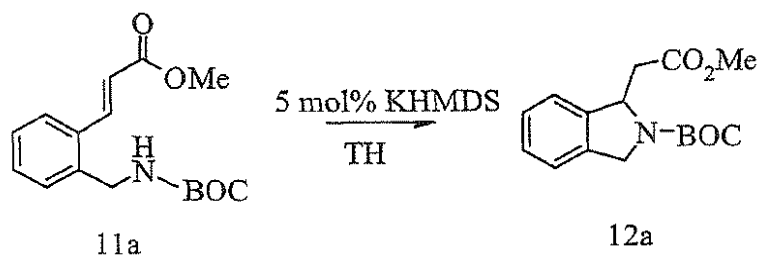
20

【0126】

製造例 PP21

(11a) の環化 / (12a) の形成

【化 8 1】



30

N-Boc メチルエステル 11a (36.3 g, 0.125 mol) を THF (250 mL) に溶解した。溶液を 0 まで冷却した。カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.24 g, 0.05 mol, eq.) の溶液を窒素雰囲気下、シリンジによりゆっくり加えた。添加の間、温度は約 8 に上昇した。冷却バスを除去し、透明な茶色溶液を室温にて 30 ~ 45 分間攪拌した。TLC (3 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル) により、反応が完了したことを確認した。透明茶色溶液を飽和塩化アンモニウム (約 100 mL) およびいくつかの砕いた氷の入った分液漏斗に注いだ。層を分離した。水層を酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出した。集めた有機物をブライン (1 x 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、透明黄色油状物 (37.3 g) を得た。この粗製油状物を濃度勾配 6 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル (2.1 L)、5 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル (1.2 L)、4 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル (1.5 L) を用いたフラッシュカラム (600 g 二酸化ケイ素) により精製し、12a を透明黄色油状物 (34.5 g, 95%) として得た。

40

【0127】

製造例 PP22

(11c) の環化。 (12c) の形成

50

【化 8 2】



11c (535 mg, 1.52 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、KHMDS (トルエン中 0.5 M, 0.1 mL, 0.05 mmol, 2 mol%) を加えた。混合物を室温にて 20 分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (20 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮した。残渣をシリカゲルプラグ (酢酸エチル / ジクロロメタン 1 : 10) に通してろ過し、12c を灰白色固体 (530 mg) (99%) として得た。

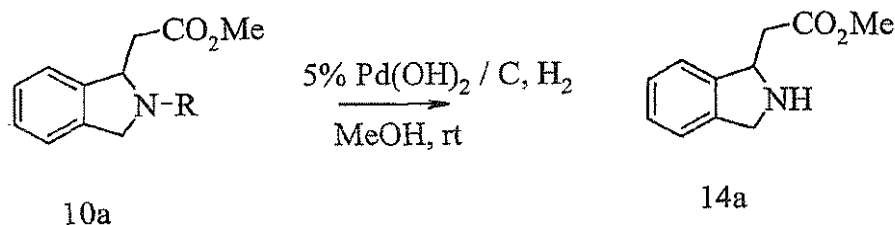
10

【0128】

製造例 PP23

10a (R = Bn) の水素化分解による (14a) の形成

【化 8 3】



20

脱保護：

粗製物 10a (15.3 g, 54.4 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液に、Pd(OH)₂ / C (Pearlman 触媒, 1.02 g, 6 mol%) を振盪容器 (par-shaker bottle) 中にて加えた。懸濁液を 30 psi 水素圧下、振盪容器 (par-shaker) 中にて終夜攪拌し、セライトプラグに通してろ過した。ろ液を濃縮し、粗製の 14a を茶色油状物 (10.1 g) として得た。

30

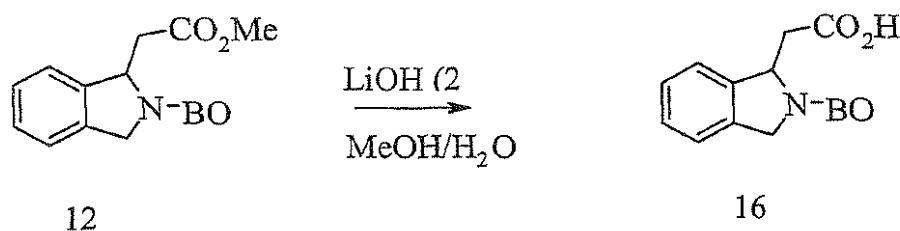
(手順はメチルベンジルアミンイソインドリン置換体 10b と同じ)

【0129】

製造例 PP24

イソインドリンメチルエステル (12a) の加水分解。イソインドリンカルボン酸 (16a) の形成

【化 8 4】



40

典型的な反応において、1 : 1 メタノール / 水 (2 mL) 中のイソインドリンエステル 12a (92 mg, 0.316 mmol) の混合物を水酸化リチウム (15 mg, 2 eq.) で室温にて終夜処理した。混合物をジクロロメタン (5 mL) および水 (5 mL) で希釈した。反応混合物の pH を 10% 硫酸水素ナトリウム溶液で 1 ~ 3 に合わせた。層を分離した。水性物をジクロロメタン (1 x 10 mL) で抽出した。集めた有機物を硫酸ナ

50

トリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して16aを薄黄色泡状物(76mg, 87%)として得た。NMR(CDCl₃)から透明の所望の酸生成物であることが示された。

注： 1 . 反応時間は 6 時間以上でなければならない。

2. 粗製の泡状物を熱ヘキサン中のスラリーにより精製することができ、次いでろ過により黄褐色の固体を得た。

3. 1:1メタノール/水中の水酸化カリウム(2~5 eq.)を用いた終夜の加水分解は、同じ結果を与えるだろう。

【 0 1 3 0 】

製造例 P P 2 5

一部分割されたイソインドリンカルボン酸メチルエステルの精製

10

【化 8 5】



分割：

粗製物イソインドリンカルボン酸メチルエステル（97.62 g）のジクロロメタン（350 mL）溶液を1 M 塩酸（400 mL, 200 mL）で抽出した。集めた水性部分をジクロロメタン（4 X 250 mL）で洗浄した後、炭酸カリウム溶液（水（150 mL）中85 g）で塩基性にした。混合物をジクロロメタン（6 X 100 mL）で抽出し、集めた有機抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、濃縮して一部分割されたイソインドリンカルボン酸メチルエステルを油状物（33.2 g）として得た。キラルCEにより60% ee

20

【 0 1 3 1 】

製造例 P P 2 6

一部分割されたイソインドリンカルボン酸メチルエステルの分割

【化 8 6】



30

一部分割されたイソインドリンカルボン酸メチルエステル (33.24 g, 0.174 mol) のエタノール (130 mL) 溶液を、ジベンゾイル-L-酒石酸 (56.06 g, 0.156 mol) のエタノール (200 mL) 溶液でゆっくり処理した。溶液に生成物を種晶添加し、室温にて4時間攪拌した。純粋な生成物をろ過により収集し、エタノール (30 mL) で洗浄し、乾燥して灰白色結晶 (60.49 g) を得た。キラルCEにより96.5% ee。

【 0 1 3 2 】

製造例 P P 2 7

N - BOC イソインドルインカルボン酸の分割

【化 8 7】



ラセミン-N-BOCイソインドリンカルボン酸 (114.5 g, 0.413 mol) の酢酸エチル (1000 mL) 溶液 / スラリーをトリエチルアミン (28.8 mL, 0.20

50

6 mol) でゆっくり処理し、続いて (S) - (-) - - メチルベンジルアミンで処理した。溶液に生成物を種晶添加し、室温にて終夜撹拌した。生成物をろ過により収集し、酢酸エチル (200 mL) で洗浄し、乾燥して白色粉体 (62.98 g) を得た。キラル CE により 97.6% ee。

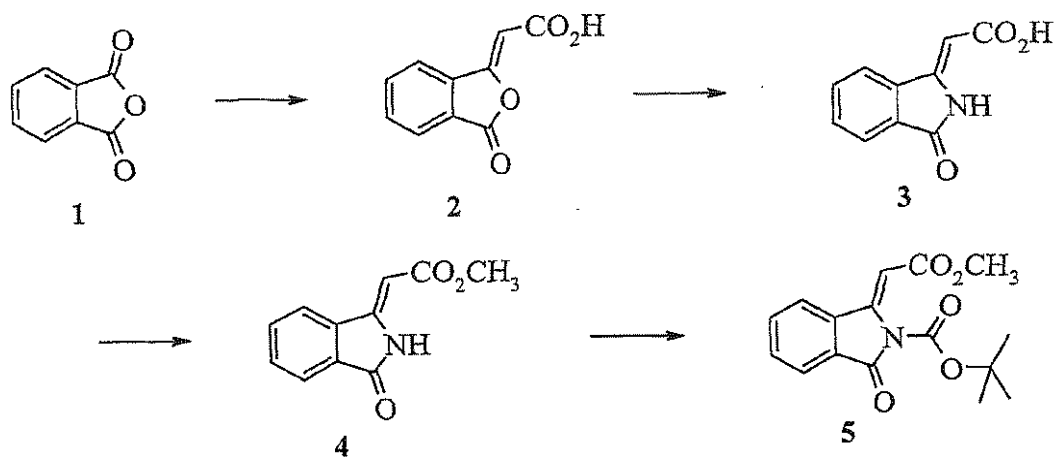
【0133】

製造例 PP28

I 部: Z - 異性体 (不斉水素化の前駆体) の合成

反応式 P1

【化88】



不斉水素化の経路:

Z - 異性体 5 を反応式 P1 に略述したように、合成した。化合物 5 は HPLC および ^1H - NMR により単一の異性体であることが示された。二重結合の立体化学は、E - 異性体といわれているものを用いた相対 NOE に由来する (反応式 P1)。最良のキラル誘起は化合物 8 / フェロタン / メタノール - THF を用いて達成された。イソインドレン (isoindoленe) 10 の形式的な不斉合成となる 9 の 10 への変換に関して、これは、スーパーヒドريد - $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いて達成されている。しかし、生成物は 10 の混合物であり、対応する脱 - BOC (脱保護された) 化合物である。

【0134】

製造例 PP29

化合物 2 (反応式 P1)

無水フタル酸 (751.5 g, 5.014 mol) 、酢酸カリウム (498 g, 5.014 mol) および無水酢酸 (1 L) を窒素雰囲気下、一緒に撹拌した。混合物を 145 ~ 150 °C までゆっくり昇温し、10 分間撹拌した後、140 °C にて 20 分間撹拌した。混合物を 80 °C まで 1 時間かけてゆっくり冷却した。固体を沈殿させるために 3 倍量の水を加えた。ろ過後、ろ過した固体を温水で洗浄し、30 分間できるだけ乾燥させた。次いで固体をエタノールおよびアセトンでそれぞれ洗浄した。必要なら、さらなる精製をアセトン中、室温にて 15 分間スラリーにした後、ろ過することにより、達成することができる。50 °C にて 20 時間減圧乾燥し、化合物 2 を灰白色固体 (470 g) (48%) として約 90% の NMR 純度で得た。

【0135】

製造例 PP30

化合物 3 (反応式 P1)

化合物 2 (470 g, 2.47 mol) を、撹拌したアンモニア水 (水 (4.7 L) 中、濃アンモニア (470 mL)) に加えた。得られた混合物を室温にて 1 時間撹拌した後、ろ過した。ろ過した固体を水で洗浄した。集めた水性ろ液および洗液を、注意深く 6 M 水性塩酸 (2.35 L) で酸性にした。沈殿物をろ過により除去し、50 °C にて減圧乾

燥し、化合物 3 (2 5 9 g) (5 2 %) を黄色固体として得た。

【 0 1 3 6 】

製造例 P P 3 1

化合物 4 (反応式 P 1)

化合物 3 (5 1 1 g , 2 . 7 m o l e) をトルエン (1 0 v o l) 中にてスラリーにした。塩化チオニル (3 8 5 g , 3 . 2 4 m o l e) を 1 0 分間かけて攪拌した混合物に加えた後、1 . 5 時間加熱還流した。H - 1 N M R 分析は酸塩化物への約 8 0 % の変換を示した。DMF (3 . 7 m l) を加え、混合物をさらに 3 時間還流した。得られた混合物を 3 5 まで冷却し、メタノール (1 . 2 7 L) を、反応温度が 3 0 ~ 3 5 にて維持される速度で加えた。この温度にて反応混合物をさらに 1 5 分間維持した後、減圧乾燥により、化合物 4 を茶色固体 (5 3 6 g) (定量的) として得た。

10

【 0 1 3 7 】

製造例 P P 3 2

化合物 5 (反応式 P 1)

化合物 4 (7 5 0 g , 3 . 6 5 m o l e) をアセトニトリル (1 5 L) に溶解した。攪拌した混合物を 0 ~ 5 まで冷却し、DMA P (6 2 4 g , 5 . 1 1 m o l e) を一度に加えた。1 0 分後、BOC 無水物 (1 1 1 5 g , 5 . 1 1 m o l e) を一度に加えてガスの放出を伴ったわずかな発熱が観察された。混合物を室温にて 5 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、1 0 % 水性クエン酸、飽和炭酸ナトリウム水溶液および水でそれぞれ洗浄した。乾燥後、有機物を濃縮し、粘稠なシロップ状物を得た。この物質を 1 : 1 酢酸エチル - ヘキサンで溶出したシリカゲルプラグ (1 . 5 k g) に通した。化合物 5 を暗色固体 (6 1 9 g) (5 5 %) として単離した。注意深く 2 0 % 酢酸エチル - ヘキサンで溶出したシリカゲルクロマトグラフィーにより、5 を綿状白色固体として得た。

20

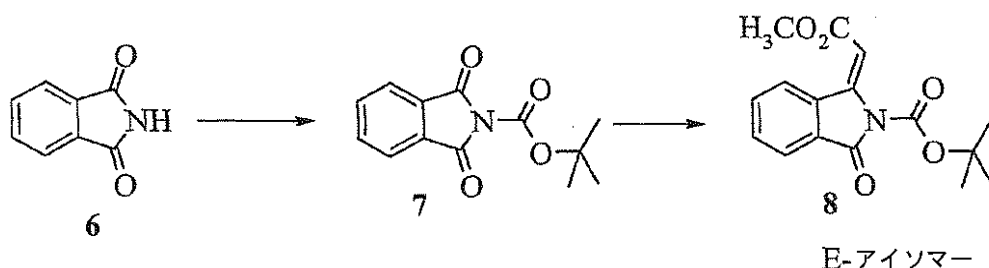
【 0 1 3 8 】

製造例 P P 3 3

I I 部 . E - 異性体 (不斉水素化の前駆体) の合成

反応式 P 2

【 化 8 9 】



30

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

【 0 1 3 9 】

製造例 P P 3 3

化合物 7 (反応式 P 2)

40

化合物 7 を E i n h o r n e t a l , S y n t h . C o m m u n . 2 0 0 1 , 3 1 (5) , 7 4 1 - 7 4 8 の手順により製造した。

【 0 1 4 0 】

製造例 P P 3 4

化合物 8 (反応式 P 2)

化合物 7 (1 5 . 0 0 g , 6 0 . 7 m m o l e) および (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸メチル (4 1 . 4 0 g , 1 2 1 . 3 m m o l e) をトルエン (1 5 0 m l) 中にてスラリーにした。混合物を還流温度にて攪拌し、7 の反応を G C によりモニターした。1 . 5 時間後、G C により反応が完了したと思われる。室温まで冷却した後、混合物をろ

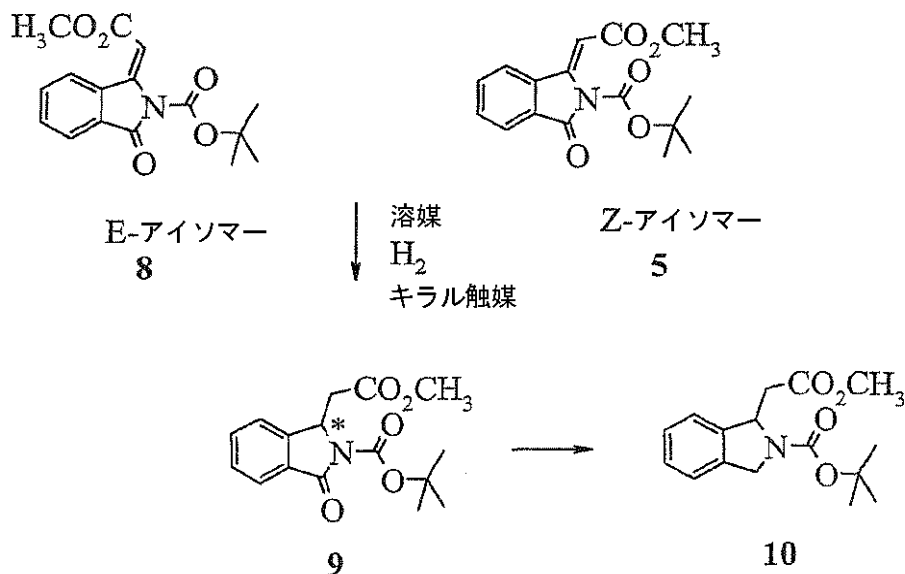
50

過した。フィルター上の固体をトルエンで色が消失するまで洗浄した。集めたる液 / 洗液を減圧濃縮し、黄褐色固体を得た。この物質をシリカゲル上に充填し、シリカゲルクロマトグラフィー (1 kg) により 10 % 酢酸エチル - ヘキサンで溶出した。化合物 8 を白色または薄黄色粉体 (5.52 g) (30 %) として単離した。

不斉水素化：

反応式 P 3

【化 9 0】



10

20

【0141】

製造例 P P 3 5

キラル水素化条件のスクリーニングにより、最良のキラル誘起が化合物 8 / フェロタン / メタノール - THF を用いて達成されることが示された。イソインドレン (isoin dolene) 10 の形式的な不斉合成となる 9 の 10 への変換に関して、これは、スーパーヒドライド - $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いて達成されている。しかし、生成物は 10 の混合物であり、対応する脱 - BOC (脱保護された) 化合物である。

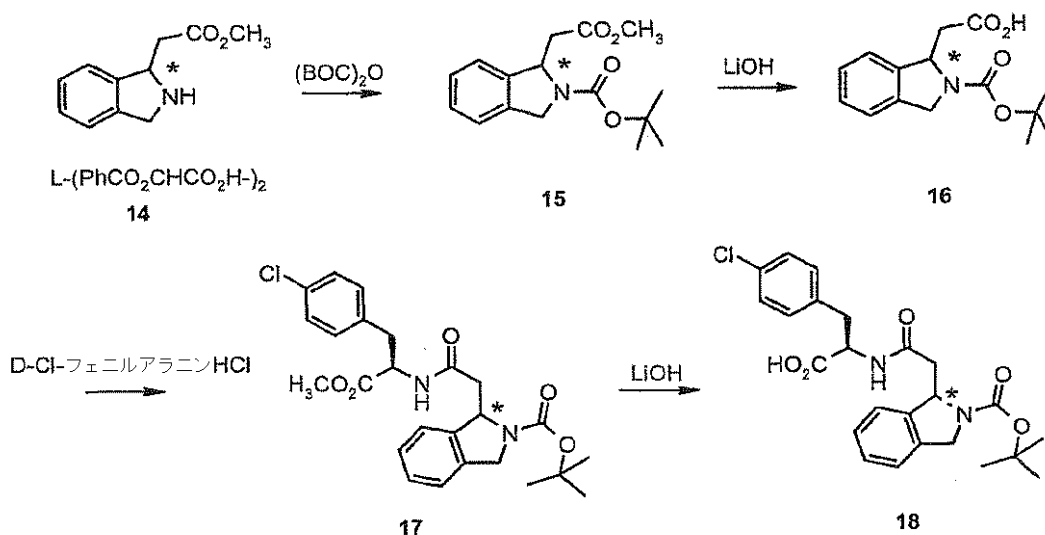
30

キラルイソインドリンの d - 4 - クロロ - フェニルアラニンとのカップリング：

(酒石酸塩を使用)

反応式 P 4

【化 9 1】



40

【0142】

50

製造例 P P 3 6

化合物 1 5 (反応式 P 4)

酒石酸塩 1 4 (5 8 . 0 0 g , 1 0 0 . 2 7 m m o l e) を水 (5 8 0 m l) 中にてスラリーにした。固体の炭酸水素ナトリウム (2 5 . 2 7 g , 3 0 0 . 8 m m o l e) を注意深く加えた。B O C 無水物 (2 2 . 9 8 g , 1 0 5 . 2 8 m m o l e) を一度に加え、反応の進行を逆相 H P L C によりモニターした。1 時間後、さらに B O C 無水物 (2 . 1 8 g , 1 0 . 0 0 m m o l e) を加えた。反応は 3 時間後完了 (H P L C による) した。混合物を酢酸エチル (2 x 2 5 0 m l) で抽出した。集めた有機抽出物を水 (2 5 0 m l) で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) した。ろ過および減圧濃縮により、1 5 を少量の t - ブタノールおよび B O C 無水物を含んだ透明な明茶色油状物 (3 1 . 3 3 g) として得た。この物質を直接次の反応に用いた。

10

【 0 1 4 3 】

製造例 P P 3 7

化合物 1 6 (反応式 P 4)

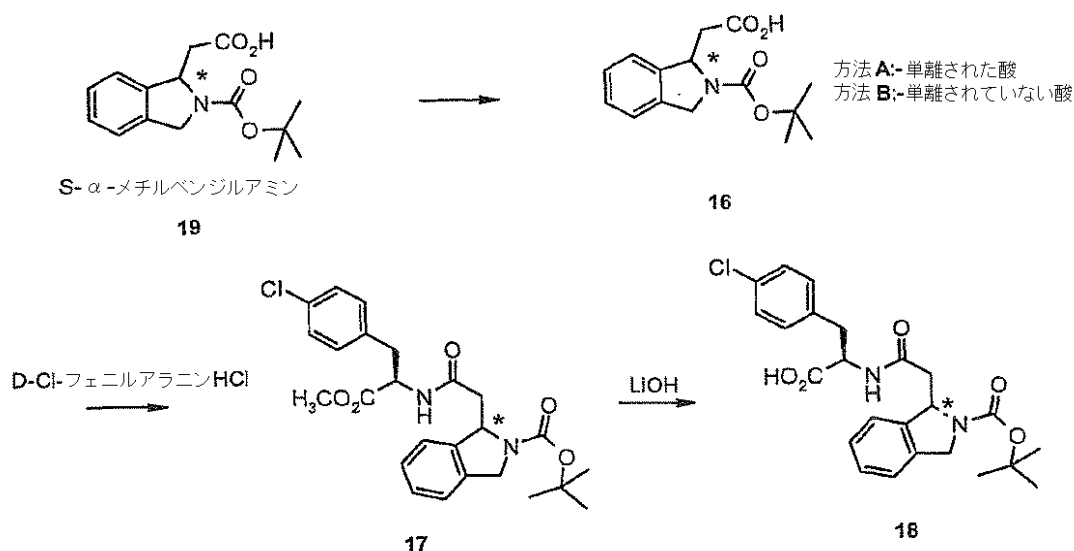
エステル 1 5 (2 9 . 2 1 g , 1 0 0 . 2 6 m m o l e) を 3 : 1 T H F - 水 (1 0 0 m l) に溶解した。水酸化リチウム (6 . 0 0 g , 2 5 0 . 6 5 m m o l e) を、攪拌した溶液に一度に加えた。1 7 時間後、混合物を乾燥し、残渣を水 (5 0 0 m l) に溶解した。酢酸エチル (2 5 0 m l) を加え、固体の硫酸水素ナトリウムを p H = 3 になるまで攪拌した混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 5 0 m l) で抽出した。集めた酢酸エチル層を乾燥 (硫酸マグネシウム) した。ろ過および減圧濃縮により、酸 1 6 を明黄褐色固体 (2 7 . 1 0 g) (9 7 %) として得た。

20

(アルファ - メチルベンジルアミン塩より) :

反応式 P 5

【 化 9 2 】



30

用いた化学は、反応式 P 5 に示した。二つのプロトコルを用いた：単離した 1 6 を用いた方法 A、分割した塩 1 9 に由来する 1 6 の溶液を用いた方法 B。

40

【 0 1 4 4 】

製造例 P P 3 8

化合物 1 7 (反応式 P 5、方法 A)

酸 1 6 (2 4 . 1 8 g , 8 7 . 2 m m o l e) および D - クロロ - フェニルアラニン塩 (2 1 . 8 1 g , 8 7 . 2 m m o l e) をジクロロメタン (1 0 0 m l) および D M F (2 5 m l) に溶解した。混合物を常温にて攪拌した。H O B T (1 3 . 5 5 g , 1 0 0 . 3 m m o l e) および H u n i g の塩基 (4 5 . 6 m l、3 3 . 8 1 g , 2 6 1 . 6 m m o l e) を加えた。H A T U (3 8 . 1 3 g , 1 0 0 . 3 m m o l e) を一度に (5 0 までの急速な発熱を伴った) 加えた。混合物を 9 0 分間攪拌した後、酢酸エチル (7

50

50 ml) で希釈した。得られた混合物を水、5% 硫酸水素カリウム、ブラインおよび飽和炭酸水素ナトリウムでそれぞれ洗浄した後、乾燥した。ろ過および減圧濃縮により、粗生成物 17 を茶色泡状物として得た。生成物を 1 : 1 酢酸エチル - ヘキサンで溶出したシリカゲルクロマトグラフィー (1 kg) により精製した。エステル 17 を黄褐色粉体 (38.85 g) (94%) として単離した。

【0145】

製造例 P P 39

化合物 17 (反応式 P 5、方法 B)

分割した塩 19 (96.27 g, 232.5 mmole) を水 (500 ml) およびジクロロメタン (250 ml) で分液した。固体の硫酸水素カリウムを pH = 2.5 になるまで何回かに分けて加えた。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (150 ml) で抽出した。集めた有機層を乾燥 (硫酸マグネシウム) した後、ろ過した。この溶液に、4-クロロ-D-フェニルアラニン (58.16 g, 232.5 mmole)、HOBt (34.57 g, 255.8 mmole)、Hunig の塩基 (93.2 ml, 69.13 g, 534.9 mmole) および最後に HATU (97.26 g, 255.8 mmole) を加えた。得られた混合物を室温にて 18.5 時間撹拌した後、シリカゲルプラグ (1 kg) 上に充填した。これを 1 : 1 酢酸エチル - ヘキサンで生成物が溶出しなくなるまで洗浄した。エステル 17 をピンク色泡状物 (101.79 g) (93%) として単離し：これは未反応の 16 (約 1%) を含む。

10

【0146】

製造例 P P 40

化合物 18 (反応式 P 5)

エステル 17 (38.64 g, 81.7 mmole) を 3 : 1 THF - 水 (200 ml) に溶解した。水酸化リチウム (2.15 g, 89.9 mmole) を混合物に加え、これを室温にて 2 時間撹拌した。次いで溶媒を減圧留去し、得られた固体を水 (600 ml) に入れた。これを MTBE (250 ml) で抽出した。水層を分離し、酢酸エチル (250 ml) で撹拌し、固体の硫酸水素カリウムを pH = 3 になるまで何回かに分けて加えた。層を分離し、水性物を酢酸エチル (250 ml) で抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過および減圧濃縮により、酸 18 を明ピンク色泡状物 38.41 g (残った溶媒を除いて 35.71 g, 95%) として得た。

30

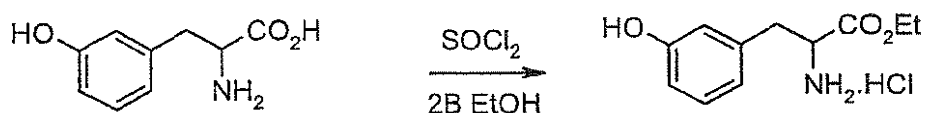
【0147】

イソキノリンカルボン酸中間体の製造手順：

製造例 P P 41

工程 1 エステル化：

【化 93】



40

還流コンデンサー、熱電対および窒素吸入口を備えた四ツ口丸底フラスコ (22 L) 中にて、2B - 3 エタノール (10 L) 中の m - チロシン (1000 g) (5.4 moles) のスラリーを 5 まで冷却した。スラリーに、塩化チオニル (350 mL) (12.4 moles) を滴下漏斗により、反応温度が 20 以下を維持するような速度で滴加した。滴加完了後、反応物を還流温度まで加熱し、18 時間撹拌した。反応物を 1 / 3 の容積まで濃縮し、MTBE (8 L) を加えた。得られた粘稠なスラリーをロータリーエバポレーター中室温にて 14 時間撹拌した。得られた固体をフィルターパッド上に単離し、40 にて 48 時間乾燥し、1288 g (95%) を得た。NMR (DMSO-d6) により所望の物質が示された。

【0148】

50

製造例 P P 4 2

工程 2 P i c t e t - S p e n g l e r :

【化 9 4】



メカニカルスターラー、熱電対、および 4 シーブ (sieves) を充填したソックスレー (Soxhlet) 抽出器の先端に還流コンデンサーを備えた四ツ口丸底フラスコ (22 L) 中にて、アセトン (13 L) 中の m-チロシンエチルエステル塩酸塩 (1288 g) (5.26 moles) の半溶液を還流温度まで加熱した。濃縮物をシーブに通してろ過し、水を除去した。反応物を還流温度にて 48 時間激しく攪拌した。DMSO-d₆ 中の NMR サンプルにより、出発物質が消失したことが示された。反応物を室温まで冷却し、濃縮し、灰白色固体 (1411 g) (94%) を得た。

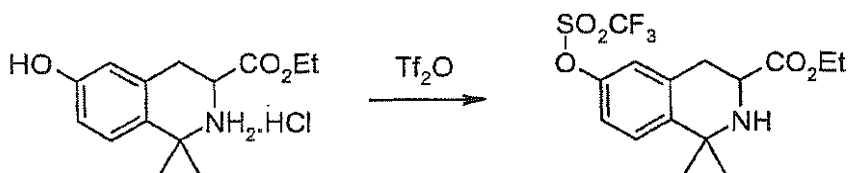
10

【0149】

製造例 P P 4 3

工程 3 トリフラート化 :

【化 9 5】



20

還流コンデンサー、メカニカルスターラー、窒素吸入口および熱電対を備えた四ツ口丸底フラスコ (22 L) 中にて、ジクロロメタン (12.4 L) 中の出発物質の塩 (1240 g) (4.35 moles) を 4 まで冷却した。混合物に、トリエチルアミン (1452 mL) (10.4 moles) を加え、溶液中にて攪拌した。無水トリフルイック酸 (1472 mL) (5.22 moles) を反応物に、内部温度が 10 以下で維持される速度にて滴加した。アイスバスを除去し、反応物を室温まで昇温し、18 時間攪拌した。反応物を濃縮し、油状物とした後、酢酸エチル (4 L) に溶解し、再び濃縮して過剰の無水トリフルイック酸を留去し、油状物とした。粗製の残渣を酢酸エチル (4 L) に溶解し、水および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を単離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して粗製の暗色油状物 (1720 g) (>100%) を得、これをさらに精製せずに用いた。

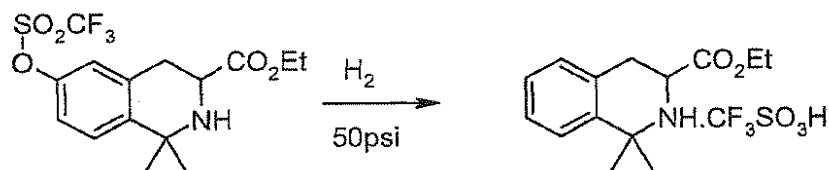
30

【0150】

製造例 P P 4 4

工程 4 脱酸素化 :

【化 9 6】



40

粗製の出発物質 (1720 g) (4.35 moles) のアセトン (14 L) 溶液をステンレス製オートクレーブ (10 ガロン) に充填した。溶液に、トルエン (1.2 L) 中の 5% パラジウム / カーボンのスラリーを加えた。反応混合物の空気を抜き、水素ガス 50 psi にて二回バージした。反応物を 50 にて水素ガス 50 psi にて終夜攪拌した

50

。サンプルの一部により、もはや反応が進行しないことが示された。混合物をろ過し、濃縮して粘稠な油状物とし、再び反応条件下に置いた。18時間後、サンプルの一部のNMRにより、出発物質が消失したことが示された。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して灰白色固体(1581g)(95%)を得た。

【0151】

製造例PP45

工程5 加水分解/塩形成：

【化97】



10

メカニカルスターラー、熱電対および窒素吸入口を備えた三ツ口丸底フラスコ(2L)に、トリフルオロ酢酸塩出発物質(700g)(1.83moles)の混合物を充填した。出発物質のフリー塩基(427g)(1.83moles)のTHF(13.3L)溶液を加え、続いて水(700mL)を加えた。半溶液を室温にて激しく撹拌した。反応フラスコに、固体の水酸化リチウム(43.7g)(1.83moles)を少量ずつ、内部温度が35以下を維持する速度で加えた。反応物を室温にて18時間撹拌し、濃縮し、粘稠な油状物を得た。THF(4L)を加え、半溶液を濃縮した。これをトルエンで繰り返し、半固体を減圧下、18時間撹拌しながらロート・ヴァップ(rotovap)に置き、粗製の固体(650g)を得た。この固体を酢酸エチルで再びスラリー化し、ろ過し、単離し、乾燥してリチウム塩を灰白色固体(525g)(68%)として得た。

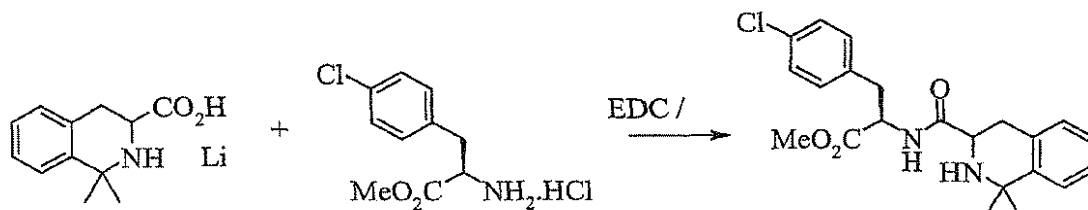
20

【0152】

製造例PP46

工程6 カップリング：

【化98】



30

メカニカルスターラー、水冷還流コンデンサー、熱電対および窒素吸入口を備えた四ツ口フラスコ(12L)中に、出発物質のフリーな酸(400g)(1.62mole)、DMF(2L)およびジクロロメタン(2L)の混合物を激しく撹拌した。固体のD-クロロフェニルアラニン(446g)(1.78moles)を半溶液に加え、続いてDMA P(20g)(0.162moles)を加えた。得られた混合物を15分間撹拌した後、固体のEDC1(1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩)(390g)(2.03moles)を加えた。反応混合物を80まで加熱し、18時間撹拌した。薄層クロマトグラフィー(1:1酢酸エチル:ヘキサン)により、ごくわずかな出発物質が存在したことが示された。反応物を室温まで冷却し、濃縮して粘稠な油状物を得た。粗製の油状物を酢酸エチルに溶解し、水およびブラインで洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して粘稠な油状物(426g)を得た。粗製の油状物をWaters Prep 500クロマトグラフィー装置を用いていくつかの組においてクロマトグラフィーした。溶離液は、ヘプタン中、5%-80%酢酸エチルの勾配系からなり、240mL/分の流速にて38分間溶出した。二種のジアステレオマーを分離し、単離して最も高いスポットについて119.04gを、最も低いスポ

40

50

ットについて 1.113 g を得た。両方の所望のジアステレオマーの確認を NMR (DM₂SO₆) により達成した。

【0153】

製造例 P P 4 7

分割

【化 9 9】



10

テトラヒドロイソキノリンカルボン酸エチルエステルを分割し、1-酒石酸塩を製造する：

【0154】

フリー塩基の製造：酢酸エチル (60 mL) 中のテトラヒドロイソキノリンカルボン酸 (7.43 g) のラセミ混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (60 mL) および飽和炭酸ナトリウム溶液 (10 mL) で処理した。混合物をかき混ぜ、層を分離した。有機相を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して対応するフリー塩基を油状物 (4.85 g) として得た。

【0155】

20

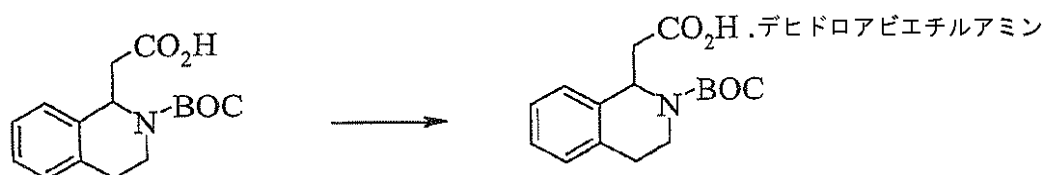
分割：上記フリー塩基 (467 mg, 2.0 mmol) および L-酒石酸 (300 mg, 2.0 mmol) のアセトン (4 mL) 中での混合物を室温にて終夜撹拌した。標記の L-酒石酸塩をろ過により集め、アセトン (約 2 mL) で洗浄し、乾燥して白色粉体 (367 mg) を得た。キラル CE により 100% ee。

【0156】

製造例 P P 4 8

2-{2-[(tert-ブチル)オキシカルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル}酢酸デヒドロアビエチルアミン塩

【化 100】



30

N-BOC テトラヒドロイソキノリンカルボン酸を分割し、製造する：

ラセミ体 2-{2-[(tert-ブチル)オキシカルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル}酢酸 (30.15 g, 103.5 mmol) を i-PA (300 mL) に溶解した。デヒドロアビエチルアミン (22.11 g, 68 重量% 混合物の 52.7 mmol) をこの溶液に加えた後、これをマルチ-アーム振盪器で 63 時間かき混ぜた。得られた粘稠なペーストをろ過し、i-PA (50 mL, 25 mL) で洗浄した。50 減圧オープン中にて乾燥し、白色固体 (27.73 g, キラル CE 分析により 52% ee) を得た。生成物を i-PA (266 mL) で再びスラリー化し、マルチ-アーム振盪器で 23.5 時間かき混ぜた。粘稠なスラリーをろ過し、冷 i-PA (50 mL, 30 mL) で洗浄した。50 の減圧オープン中にて固形物を乾燥し、生成物を白色固体 (23.63 g, 40% 収率, キラル CE 分析により 94% ee) として得た。

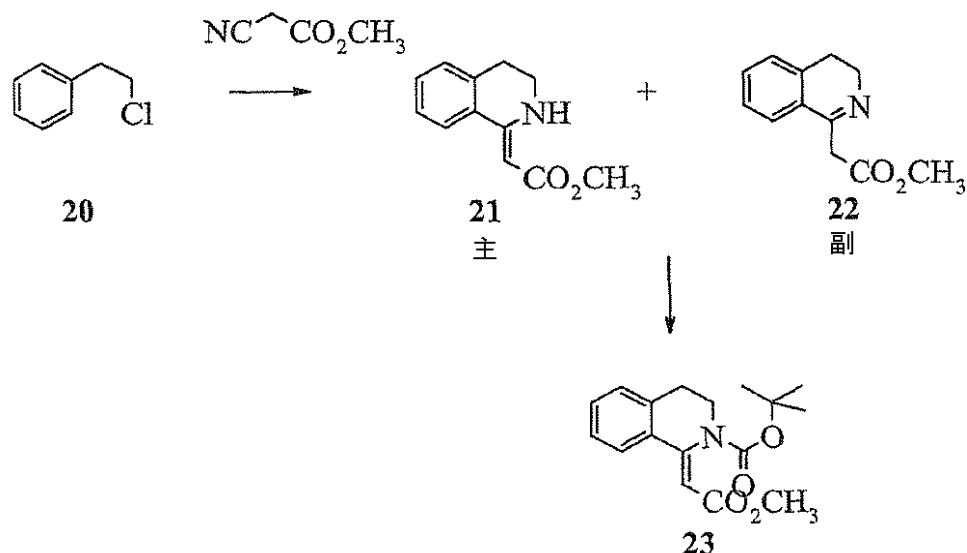
40

【0157】

製造例 P P 4 9

反応式 P 6

【化 1 0 1】



10

不斉水素化：

エナミン 21 (反応式 P 6) を不斉水素化スクリーニング実験のための基質として製造した。イミン 22 とともに、約 10 : 1 の混合物としてこれを得た。エナミン (21) を NH - 保護、すなわち Boc 保護基により保護してよい。得られた化合物 23 は、不斉水素化され、酢酸または酢酸メチルが置換したイソキノリンを与えてよく、これを先に示された式 I の化合物に変換してもよい。

20

【 0 1 5 8】

製造例 P P 5 0

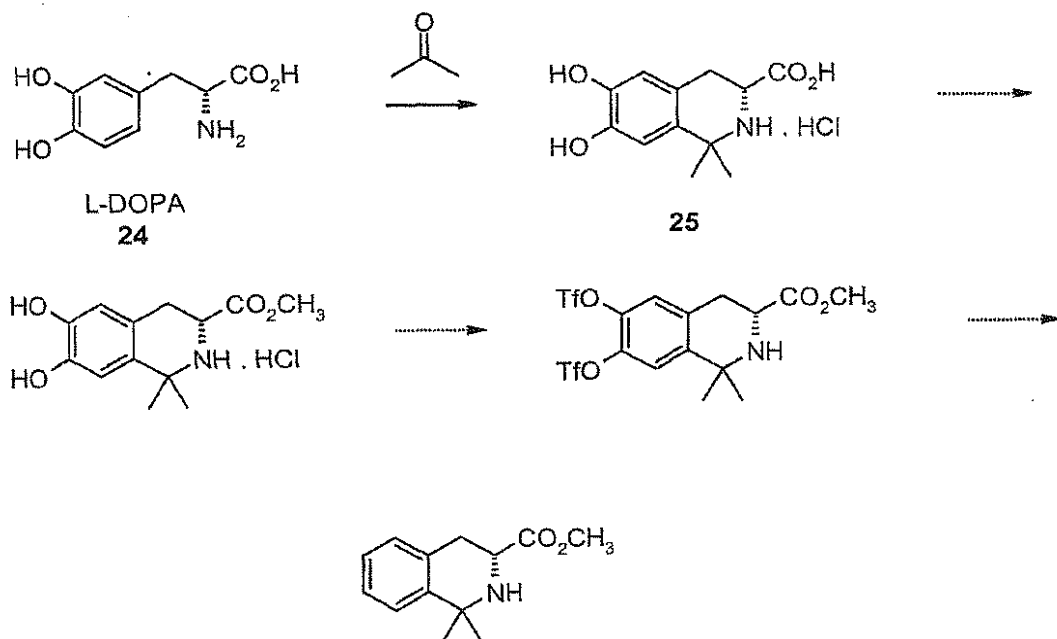
化合物 21 (反応式 P 6)

W S o b o t k a e t a l , J . O r g . C h e m . , 1 9 6 5 , 3 0 , 3 6 6 7 に開示のとおりに製造する。

ジェム (g e m) - ジメチル T I C の合成

反応式 P 7

【化 1 0 2】



30

40

【 0 1 5 9】

製造例 P P 5 1

50

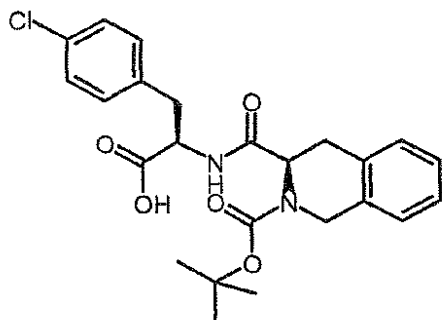
出発物質としてチロシンの代わりに L - D o p a を用いた、ジェム (g e m) - ジメチル T I C のキラル合成が、L - D O P A およびアセトンでの P i c t e t - S p e n g l e r 反応へとうまく証明された。生成物は出発物質 24 および生成物 25 (主成分) の混合物である。生成物を一般的な単離手順を用いることにより単離した。代替の単離方法は、混合物 (24 および 25) と B O C 無水物との反応であり、ここに、24 におけるわずかの少ない N - H により、24 の選択的な B O C 保護が引き起こされ、25 の分離が容易となる。残りの一連の化学は、本明細書中、すなわち脱酸素化反応などに証明されている。

【 0 1 6 0 】

製造例 B C 1

3 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - メトキシカルボニル - エチルカルバモイル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【 化 1 0 3 】



新規な「B - C」部の製造：

A . 4 - クロロ - D - P h e メチルエステル (23 . 8 g , 111 . 0 m m o l)、B o c 保護 D - T i c (30 . 8 g , 111 . 0 m m o l) および 4 - D M A P (75 m g , 0 . 61 m m o l) の 0、D C M (200 m L) 溶液に、E D C (30 . 8 g , 111 . 0 m m o l) を加え、混合物を 20 分間撹拌した。アイスバスを除去し、混合物を室温にて 4 時間撹拌した。水 (4 x 200 m L) で洗浄後、集めた水層部を D C M (2 x 200 m L) で逆抽出した。集めた有機層部をブラインで洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮して乾燥した。所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ (S i O₂) , ヘキサン中 35 % 酢酸エチルで溶出) により精製し、エステル (43 . 0 g) (83 %) を得た。

E I S M S 473 [M + 1] .

【 0 1 6 1 】

B . 上で形成されたエステル (43 . 0 g , 91 . 0 m m o l) に、0、メタノール (170 m L) 中にて、1 N 水酸化ナトリウム (227 . 0 m L , 227 . 0 m m o l) を滴加した。20 分後、アイスバスを除去し、混合物を室温にて 3 時間撹拌した。混合物を濃縮して乾燥し、得られた残渣を水 (200 m L) 中にて懸濁した。水層を 5 N 塩酸で酸性 (p H 1) にし、酢酸エチル (4 x 200 m L) で抽出した。集めた有機抽出物を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、濃縮して乾燥し、標記化合物 (39 . 0 g) (93 %) を得た。

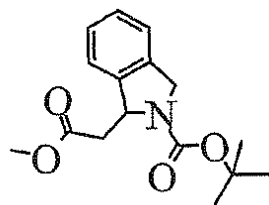
E I S - M S 459 [M + 1] .

【 0 1 6 2 】

製造例 C 1

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

【化 1 0 4】



A. (2-ブロモ-ベンジル)カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル:

THF / 水 (1 : 1, 300 mL) 中の 2-ブロモベンジルアミン塩酸塩 (125.0 g, 561.8 mmol) に、炭酸カリウム (170.7 g, 1236.0 mmol) およびジ炭酸ジ-*tert*-ブチル (134.9 g, 618.0 mmol) を 4 回に分け、20 分かけて加えた。混合物を室温にて 16 時間攪拌し、酢酸エチル (300 mL) および水 (300 mL) で希釈した。有機層部を分離し、水層部を酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。集めた酢酸エチル部を 10% 水性硫酸水素ナトリウム (250 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮して乾燥し、標記化合物 (161.0 g) を得た。

10

【0 1 6 3】

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

20

DMF (800 mL) 中のパート A で得られた生成物 (161.0 g, 561.8 mmol) に、アクリル酸メチル (58.0 g, 674.2 mmol)、トリエチルアミン (170.5 g, 1685.4 mmol) およびジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (7.9 g, 11.2 mmol) を加え、混合物を 80 °C にて 32 時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチル (1000 mL) で希釈し、10% 水性硫酸水素ナトリウムで洗浄した。水層部を酢酸エチルで 3 回抽出し、集めた有機抽出物を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して乾燥した。残渣を少量の DCM に溶解し、焼結ガラス製の筒 (2 L) 中の 7 in. のシリカゲルに通してろ過し、25% 酢酸エチル / ヘキサンで溶出した。溶出物を濃縮して乾燥し、酢酸エチル / ヘキサンで再結晶して標記化合物 (116.9 g) (71%) を得た。

30

【0 1 6 4】

C. パート B で得られた物質 (116.9 g, 401.2 mmol) の 0.1% DCM (800 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (200 mL) を 15 分間かけて滴加した。冷却バスを除去した後、混合物を 2.5 時間攪拌し、濃縮して乾燥した。残渣を DCM (500 mL) に溶解し、飽和水性炭酸水素ナトリウムを、混合物がわずかに塩基性になるまでゆっくり加えた。有機層部を分離し、水層部を DCM で 2 回抽出した。集めた有機抽出物を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して乾燥した。残渣を DCM (800 mL) に溶解し、混合物に DIPEA (57.0 g, 441.4 mmol) およびジ炭酸ジ-*tert*-ブチル (96.3 g, 441.4 mmol) を 5 回に分け、45 分間かけて加え、混合物を室温にて 16 時間攪拌した。混合物を 10% 水性硫酸水素ナトリウムで洗浄し、有機層部を分離し、水層部を DCM で 2 回抽出した。集めた有機抽出物を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮した。残渣を少量の DCM に溶解し、焼結ガラス製の筒 (2 L) 中の 7 in. のシリカゲルに通してろ過し、25% 酢酸エチル / ヘキサンで溶出した。溶出物を濃縮して乾燥し、鏡像異性体をキラルクロマトグラフィー (キラルセル OD) により分離した。最初に溶出した異性体を異性体 #1 とラベルし、二番目に溶出したものを異性体 #2 とし、標記化合物 (異性体 2) (52.6 g) (45%) を与えた。

40

EIS-MS 292 [M + 1] .

【0 1 6 5】

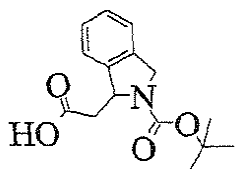
製造例 C 2

1-カルボキシメチル-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸 *tert*

50

- ブチルエステル

【化 1 0 5】



メタノール (5 0 0 m L) 中の製造例 C 1 で得られた生成物 (5 2 . 6 g , 1 8 0 . 5 m m o l) に、1 N 水酸化ナトリウム (1 9 9 m L , 1 9 9 . 0 m m o l) を加えた。混合物を室温にて 4 8 時間撹拌した後、濃縮して乾燥した。得られた残渣を水 (3 0 0 m L) に溶解し、ジエチルエーテル (2 x) で抽出した。水層部を 1 0 % 水性硫酸水素ナトリウムで酸性にし、p H 2 とし、酢酸エチルで抽出した。集めた有機抽出物を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮して乾燥した。

10

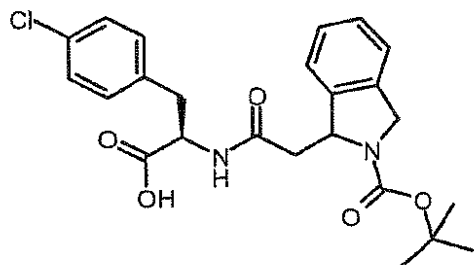
収率 : 4 9 . 8 g , 9 9 % 。 E I S - M S 2 7 6 [M - 1] .

【 0 1 6 6 】

製造例 B C 2

1 - { [1 - カルボキシ - 2 - (4 - クロロ - フェニル) エチルカルバモイル] メチル }
- 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【化 1 0 6】



20

A . D C M (2 5 0 m L) 中の 4 - C l - D - P h e メチルエステル塩酸塩 (4 0 . 4 g , 1 6 1 . 5 m m o l) の懸濁液に、飽和水性炭酸水素ナトリウム (2 5 0 m L) を加え、混合物を室温にて 1 時間撹拌した。有機層部を分離し、水層部を D C M (2 x) で抽出した。集めた有機層部を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して乾燥した。フリーアミンに、0 、 D C M (4 0 0 m L) 中にて、実施例 C 2 (異性体 2 , 4 4 . 8 g , 1 6 1 . 5 m m o l) 、 E D C (3 1 . 0 g , 1 6 1 . 5 m m o l) および 4 - D M A P (2 . 0 g , 1 6 . 1 m m o l) を加えた。反応混合物を 0 にて 3 0 分間撹拌し、その後、冷却バスを除去し、反応混合物を室温にてさらに 5 時間撹拌した。次いで混合物を飽和水性炭酸水素ナトリウム (2 0 0 m L) 、 1 0 % 水性硫酸水素ナトリウム (2 0 0 m L) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、有機相を濃縮して乾燥し、エステル (7 6 . 4 g) (1 0 0 %) を得た。

30

E I S - M S 4 7 1 [M - 1] .

【 0 1 6 7 】

B . メタノール (7 6 0 m L) 中のパート A で得られたエステル (7 6 . 4 g , 1 6 1 . 5 m m o l) に、1 N 水酸化ナトリウム (2 4 2 . 0 m L , 2 4 2 . 0 m m o l) を加え、混合物を 5 0 にて 4 時間加熱した後、室温にてさらに 1 6 時間撹拌した。濃縮して乾燥した後、得られた残渣を水 (5 0 0 m L) に取り、ジエチルエーテル (2 x) で洗浄した。水層部を 1 0 % 水性硫酸水素ナトリウムで酸性にして p H 2 とし、酢酸エチル (4 x 2 0 0 m L) で抽出した。集めた有機抽出物を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮して乾燥した。得られた固体をヘキサン中にて懸濁し、ろ過し、乾燥して標記化合物 (6 7 . 7 g) (9 1 %) を得た。

40

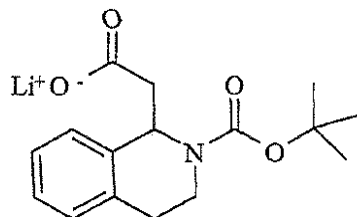
E I S - M S 4 5 7 [M - 1] .

【 0 1 6 8 】

50

製造例 C 3

1 - カルボキシメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル , リチウム塩
【化 1 0 7】



10

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

メタノール (2 0 0 m L) 中の B o c - テトラヒドロイソキノリン - 1 - 酢酸 (1 0 0 . 4 g , 5 2 0 . 0 m m o l) に、メタノール中の 2 . 3 M 塩酸 (4 0 0 m L) を加えた。混合物を終夜撹拌した後、濃縮して乾燥した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して乾燥し ; エステル (1 0 9 . 5 g) (1 0 0 %) を得た。

E I S - M S 2 0 6 [M + 1] .

【 0 1 6 9 】

20

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

パート A で得られた物質 (5 0 . 5 g , 2 4 0 . 0 m m o l) の 0 . 1 M T H F (2 5 0 m L) 溶液に、T H F (5 0 m L) 中のジ炭酸ジ - *tert* - ブチル (5 9 . 3 g , 2 7 0 . 0 m m o l) を滴加した。4 5 分間撹拌後、混合物を濃縮して乾燥した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して乾燥した。残渣のキラルクロマトグラフィー (キラルセル O D) により、両方の鏡像異性体を得、最初に溶出した異性体を異性体 1 とラベルし、二番目を異性体 2 とした。

E I S - M S 3 0 6 [M + 1] .

30

【 0 1 7 0 】

C . パート B で得られた物質 (1 0 . 2 g , 3 3 . 4 m m o l) のジオキサン (2 2 0 m L) 溶液に、水酸化リチウム一水和物 (1 . 6 7 g , 3 9 . 8 m m o l) の水 (1 1 0 m L) 溶液を、3 0 ° C 以下の温度を保つように少しずつ加えた。混合物を 1 6 時間撹拌した後、濃縮して乾燥し ; リチウム塩 (1 1 . 2 g) を得た。

E I S - M S 2 9 2 [M + 1] .

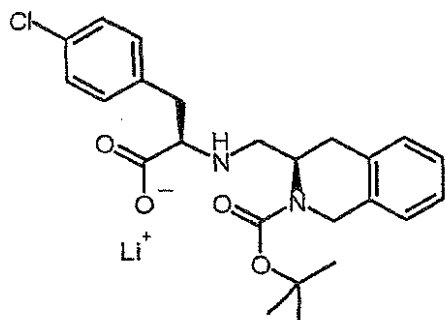
【 0 1 7 1 】

製造例 B C 3

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

40

【化 108】



10

A. 3 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1Hイソキノリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル:

THF (500 mL) 中の Boc - D - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンカルボン酸 (14.9 g, 53.7 mmol) に、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.24 g, 53.7 mmol)、EDC (11.3 g, 59.1 mmol)、HOBt (7.98 g, 59.1 mmol) および DIPEA (9.83 mL, 56.4 mmol) を加えた。混合物を窒素雰囲気下、室温にて16時間攪拌した後、濃縮して乾燥した。得られた残渣を酢酸エチルに取り、1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) した。濃縮して乾燥した後、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ (SiO₂), 1:1 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) により精製し、エステル (12.3 g) (71%) を得た。

20

EIS - MS 321 [M + 1] .

【0172】

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

パートAで得られた物質 (1.28 g, 4.00 mmol) の0 THF (30 mL) 溶液に、1.0 M 水素化リチウムアルミニウム (THF 中 5.1 mL, 5.1 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を0 にてさらに15分間攪拌した。混合物に、5% 水性硫酸水素カリウム (20 mL) をゆっくり加え、混合物をジエチルエーテル (2x) で抽出した。集めた有機層部を1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して乾燥し; 標記化合物 (0.78 g) (75%) を得た。

30

EIS - MS 262 [M + 1] .

【0173】

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

4 - Cl - D - Phe メチルエステル (6.27 g, 25.1 mmol) および酢酸ナトリウム (8.23 g, 100.0 mmol) の0 乾燥メタノール (850 mL) 溶液に、メタノール (50 mL) 中のパートBで得られた物質 (9.8 g, 37.6 mmol) を加えた。混合物を15分間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.37 g, 37.6 mmol) を加えた。冷却バスを除去し、反応物を室温にて16時間攪拌した。混合物を濃縮して乾燥し、得られた残渣を水および1 M 塩酸 (1 mL) 中にとった。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して乾燥した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ (SiO₂), 2:1 ヘキサン/酢酸エチルで溶出) により精製し、標記化合物 (8.62 g) (75%) を得た。

40

EIS - MS 459 [M + 1] .

【0174】

D. パートCで得られた物質 (1.11 g, 2.42 mmol) の12 、ジオキサ

50

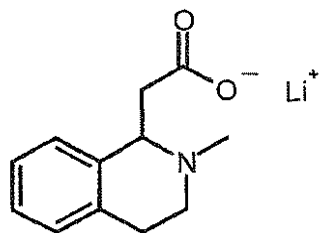
ン (1 5 m l) 溶液に、水酸化リチウム (0 . 1 0 g , 2 . 4 2 m m o l) の水 (7 . 5 m l) 溶液を加えた。混合物を 1 6 時間攪拌した後、濃縮して乾燥し；標記化合物 (1 . 0 8 g) (1 0 0 %) を得た。

E I S - M S 4 4 5 [M + 1] .

【 0 1 7 5 】

製造例 C 4

【 化 1 0 9 】



10

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

製造例 C 3、パート B で得られた生成物 (9 . 9 8 g , 3 2 . 7 m m o l) に、ジオキサン中の 4 M 冷塩酸 (5 0 0 m l) を加えた。1 時間後、混合物を濃縮して乾燥した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、有機物を飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して乾燥し；アミン (6 . 9 g) (1 0 0 %) を得た。

20

E I S - M S 2 0 6 [M + 1] .

【 0 1 7 6 】

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

ジクロロエタン (1 7 5 m l) 中のパート A で得られた生成物 (6 . 7 1 g , 3 2 . 0 m m o l) に、3 7 % 水性ホルムアルデヒド (2 2 . 6 m l , 3 0 0 m m o l) を加えた。1 0 分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3 1 . 2 g , 1 4 7 . 0 m m o l) を、常温を保つように冷却しながら、2 ~ 3 g ずつ加えた。添加終了後、混合物を室温にて 1 6 時間攪拌した。次いで D C M および水を加え、混合物を 5 N 水酸化ナトリウムで pH 9 ~ 1 0 に調節した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して乾燥した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ (S i O ₂) , D C M / メタノール中 2 N アンモニア , 9 5 : 5 で溶出) により精製し；標記化合物 (6 . 9 g) (9 6 %) を得た。

30

E I S - M S 2 2 0 [M + 1] .

【 0 1 7 7 】

C . ジオキサン (1 2 0 m l) 中のパート B (4 . 4 5 g , 1 8 . 9 m m o l) に、水 (6 5 m l) 中の水酸化リチウム一水和物 (1 . 0 2 g , 2 2 . 7 m m o l) を少しずつ加え；3 0 以下の温度を保つようにした。1 6 時間後、混合物を濃縮して乾燥し；標記化合物 (8 . 1 2 g) を得た。

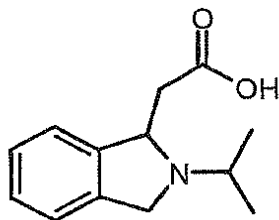
40

E I S - M S 2 0 6 [M + 1] .

【 0 1 7 8 】

製造例 C 5

【化 1 1 0】



A. (2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)酢酸メチルエステル：
DCM (50 mL) 中の製造例 C 1 で得られた生成物 (11.75 g, 40.41 mmol) に、トリフルオロ酢酸 (50 mL) を滴加した。2 時間後、溶液を濃縮して乾燥し、得られた残渣を飽和水性炭酸水素ナトリウム (200 mL) および酢酸エチル (300 mL) で分液した。有機層部を分離し、水層部を DCM (4 x 500 mL) で抽出した。集めた DCM 抽出物を集め、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して乾燥し、標記化合物 (3.97 g) (51%) を得た。

【0 1 7 9】

B. (2-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)酢酸メチルエステル：

ジクロロエタン (46 mL) 中のパート A で得られた生成物 (0.50 g, 2.61 mmol) に、アセトン (1.76 mL, 24.01 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.48 g, 11.74 mmol) を加えた。6 時間後、混合物を 1.0 N 水酸化ナトリウム (100 mL) で希釈し、有機層部を分離し、水層を DCM (3 x 100 mL) で抽出した。集めた DCM 抽出物を集め、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮して乾燥し、標記化合物 (0.60 g) (99%) を得た。

E I S - M S 235 [M + 1] .

【0 1 8 0】

C. メタノール (5.1 mL) 中のパート B で得られた生成物 (0.53 g, 2.30 mmol) に、1.0 N 水酸化ナトリウム (2.53 mL, 2.53 mmol) を加えた。2 日後、溶液を濃縮して乾燥した。得られた残渣を 1.0 N 塩酸および水で希釈した後、強カチオン交換樹脂に充填した。樹脂を水、THF / 水 (1 : 1)、水で洗浄し、生成物をピリジン / 水 (1 : 9) で樹脂から溶出した。溶出物を濃縮して乾燥し、標記化合物 (0.43 g) (85%) を得た。

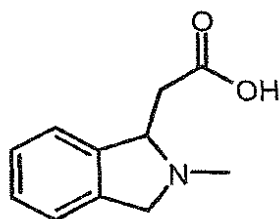
E I S - M S 220 [M + 1] .

【0 1 8 1】

製造例 C 6

(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)酢酸

【化 1 1 1】



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

製造例 C 5 の工程 A に記載のとおりにして Boc-カーバメートを除去した、製造例 C 1 で得られた生成物 (0.50 g, 2.61 mmol) を、ジクロロエタン (46 mL) に溶解した。これに続いて、37%ホルムアルデヒド水溶液 (1.80 mL, 24.01 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.48 g, 11.74 mmol) を加えた。6 時間後、混合物を 1.0 N 水酸化ナトリウム (100 mL) で希釈し、有機層部を分離し、水層を DCM (3 x 100 mL) で抽出した。集めた DCM 抽出物を集め、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮して乾燥し、標記化合物 (0.60 g) (99%) を得た。

E I S - M S 220 [M + 1] .

o 1) を攪拌しながら加えた。3 日後、混合物を 1.0 N 水酸化ナトリウム (100 mL) で希釈した。有機層部を分離し、水層を DCM (3 × 100 mL) で抽出した。集めた DCM 抽出物を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して乾燥した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ (SiO₂), 100% 酢酸エチルで溶出) により精製し; アルキル化イソインドール (0.43 g) (79%) を得た。

E I S - M S 206 [M + 1] .

【0182】

B. メタノール (3.7 mL) 中のパート A で得られた生成物 (0.34 g, 1.66 mmol) に、1.0 N 水酸化ナトリウム (1.82 mL, 1.82 mmol) を加えた。2 日後、溶液を濃縮して乾燥した。得られた残渣を 1.0 N 塩酸および水で希釈した後、強カチオン交換樹脂に充填した。樹脂を水、THF / 水 (1 : 1)、水で洗浄し、生成物をピリジン / 水 (1 : 9) で樹脂から溶出した。溶出物を濃縮して乾燥し、標記化合物 (0.31 g) (98%) を得た。

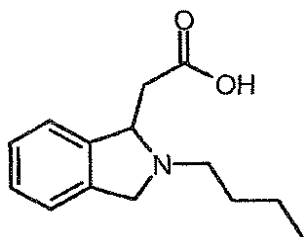
E I S - M S 192 [M + 1] .

【0183】

製造例 C 7

(2 - ブチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) 酢酸

【化 112】



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

製造例 C 5 の工程 A に記載のとおりにして Boc カーマメート (boc 基) を除去した、製造例 C 1 で得られた生成物 (0.50 g, 2.61 mmol) を、ジクロロエタン (46 mL) に溶解し、続いてブチルアルデヒド (2.16 mL, 24.01 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.48 g, 11.74 mmol) を加えた。3 日後、混合物を 1.0 N 水酸化ナトリウム (100 mL) で希釈した。有機層部を分離し、水層を DCM (3 × 75 mL) で抽出した。集めた DCM 層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮して乾燥した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ (SiO₂), 1 : 3 酢酸エチル / ヘキサンで溶出) により精製し; アルキル化イソインドール (0.51 g) (77%) を得た。

E I S - M S 249 [M + 1] .

【0184】

B. メタノール (4.2 mL) 中のパート A で得られた生成物 (0.47 g, 1.89 mmol) に、1.0 N 水酸化ナトリウム (2.08 mL, 2.08 mmol) を加えた。2 日後、溶液を濃縮して乾燥した。残渣を 1.0 N 塩酸および水で希釈した後、強カチオン交換樹脂に充填した。樹脂を水、THF / 水 (1 : 1)、水で洗浄し、生成物をピリジン / 水 (1 : 9) で樹脂から溶出した。溶出物を濃縮して乾燥し、標記化合物 (0.28 g) (64%) を得た。

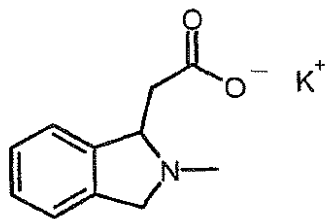
E I S - M S 234 [M + 1] .

【0185】

製造例 C 8

(2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) 酢酸カリウム

【化 1 1 3】



THF (27 mL) 中の製造例 C 6、パート A (2.65 g, 12.9 mmol) に、トリメチルシラノール酸カリウム (1.66 g, 12.9 mmol) を加え、反応物を 2 日間撹拌した。濃縮して乾燥後、得られた粘稠固体をジエチルエーテルで粉末にし、ろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、室温にて乾燥し、標記化合物 (2.73 g) (92%) を得た。

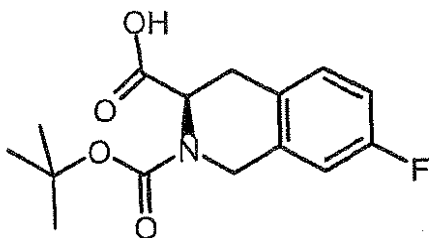
E I S - M S 192 [M + 1] .

【0 1 8 6】

製造例 C 9

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

【化 1 1 4】



A . アミノ - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) プロピオン酸 :

メタノール中の N - Boc - 4 - フルオロ - D - Phe (2.37 g, 8.366 mmol) に、濃硫酸 (3 mL) を加えた。反応混合物を終夜加熱還流した後、濃縮して乾燥し、標記化合物を得た。

E I S - M S 198 [M + 1] .

【0 1 8 7】

B . エトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) プロピオン酸 :

0、DCM 中のパート A で得られた物質 (1.65 g, 8.37 mmol) およびピリジン (1.35 mL, 17.4 mmol) の混合物に、エチルクロロホルメート (0.85 mL, 8.87 mmol) をゆっくり加えた。30 分後、混合物を水および酢酸エチルで分液した。水層を酢酸エチル (2 X) で抽出した。集めた有機抽出物を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮して乾燥し、標記化合物 (2.17 g) (96%) を得た。

E I S - M S 270 [M + 1] .

【0 1 8 8】

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

パート B で得られた物質 (2.17 g, 8.06 mmol)、パラホルムアルデヒド (0.254 g, 8.46 mmol) および 3 : 1 氷酢酸 / 濃硫酸 (10 mL) を室温にて 48 時間撹拌した。次いで混合物を水および酢酸エチルで分液した。有機層部を分離し、水層を酢酸エチル (3 X) で抽出した。集めた酢酸エチル抽出物を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮して乾燥した。得られた残渣のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ (SiO₂), 25% 酢酸エチル / ヘキサンで溶出) ; 標記化合物 (1.31 g) (58%) を得た。

E I S - M S 282 [M + 1] .

【0189】

D. 7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸

パートCで得られた生成物(1.31g, 4.656 mmol)を5N塩酸(20 mL)中、24時間加熱還流した。次いで溶液を濃縮して乾燥した。得られた白色固体をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物(0.87g)(81%)を得た。

E I S - M S 196 [M + 1] .

【0190】

E. 1:1ジオキサン/水(20 mL)中のパートDで得られた生成物(0.87g, 3.75 mmol)に、ジ炭酸ジ-*t*-ブチル(0.90g, 4.13 mmol)およびトリエチルアミン(2.36 mL, 16.90 mmol)を加えた。混合物を室温にて16時間撹拌した後、酢酸エチルで希釈した。有機層部を分離し、水層を酢酸エチル(3X)で抽出した。集めた有機層部を乾燥(硫酸マグネシウム)し、濃縮して乾燥し、標記化合物(0.64g)(58%)を得た。

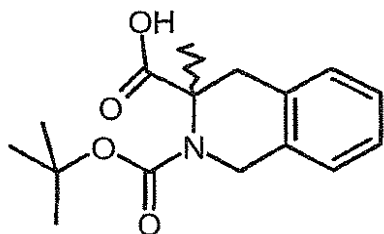
E I S - M S 294 [M + 1] .

【0191】

製造例C10

3-メチル-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2,3-ジカルボン酸2-*t*-ブチルエステル

【化115】



製造例C10の化合物を、製造例C9に記載のものと実質的に類似の手順に従って-メチル-D,L-Pheから製造し;標記化合物(1.7g)を得た。

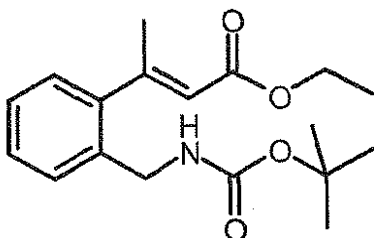
E I S - M S 292 [M + 1] .

【0192】

製造例C11

3-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)フェニル]ブタ-2-エン酸エチルエステル

【化116】



N-Boc-2-ブロモベンジルアミン(7.15g, 25 mmol)をトリブチルアミン(12 mL)に溶解し、減圧下、脱気した。次いで酢酸パラジウム(224 mg, 1 mmol)およびトリ-*o*-トリルホスフィン(608 mg, 2 mmol)を加え、混合物を減圧下、脱気した。次いでトランス-クロトン酸エチル(6.25 mL, 50 mmol)を加え、混合物を窒素で脱気した。チューブを封管し、混合物を110℃まで48時間加熱した。溶液を室温まで冷却し、ジエチルエーテル(200 mL)で希釈し、セライトに通してろ過した。溶液を1N塩酸(2x50 mL)およびブライン(50 mL)で洗

浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して乾燥した。フラッシュクロマトグラフィー（9：1ヘキサン／酢酸エチル）により、標記化合物を黄色油状物（1.6 g，20%）として得た。

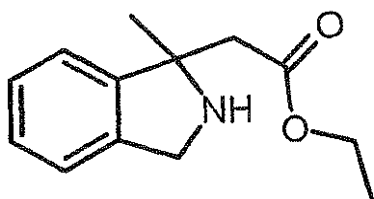
^1H NMR 7.22 - 7.37 (m, 3H), 7.08 (dd, $J = 7.4$, 1.6 Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.29 - 4.31 (m, 2H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.45 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0193】

製造例 C 1 2

（1 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - イル）酢酸エチルエステル 10

【化 1 1 7】



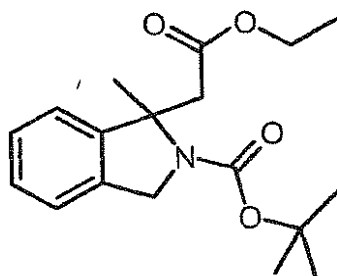
ジクロロメタン中の製造例 C 1 1（1.6 g，5 mmol）に、トリフルオロ酢酸（10 mL）を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌し、濃縮して黄色油状物とした。トリエチルアミン（5 mL）を加え、溶液を15分間攪拌し、濃縮して乾燥した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカ（ SiO_2 ），メタノール中5% 2Nアンモニア／酢酸エチルで溶出）により精製し、標記化合物を透明油状物（1.0 g，92%）として得た。

【0194】

製造例 C 1 3

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

【化 1 1 8】



（1 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - イル）酢酸エチルエステル（1.0 g，4.6 mmol）およびジ炭酸ジ - tert - ブチル（1.1 g，5.06 mmol）を窒素雰囲気下、DCM（10 mL）に溶解した。溶液を0℃まで冷却し、続いてトリエチルアミン（0.71 mL，5.06 mmol）を滴加した。溶液を室温まで昇温し、72時間攪拌した。DCM（50 mL）を加え、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム（5 mL）、水（5 mL）およびブライン（5 mL）で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して透明油状物とした。フラッシュクロマトグラフィー（シリカ（ SiO_2 ））により精製し、標記化合物を透明油状物（1.18 g，81%）として得た。

^1H NMR (CDCl₃) 7.10 - 7.30 (m, 4H), 4.65 - 4.70 (m, 2H), 3.84 - 3.92 (m, 2H), 3.42 - 3.48 (m, 0.5H), 2.65 - 2.80 (m, 1.5H), 1.75 (s, 1.6H), 1.68 (s, 1. 40

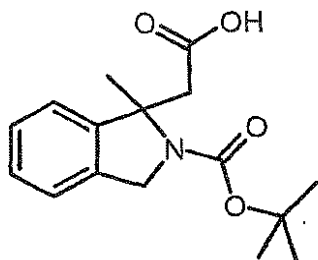
4 H), 1.55 (s, 5 H), 1.48 (s, 4 H).

【0195】

製造例 C 1 4

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

【化 1 1 9】



10

製造例 C 1 3 の化合物 (1.14 g, 3.56 mmol) をエタノール (10 mL) および水 (2 mL) に溶解し、0 °C まで冷却した。水酸化リチウム (470 mg, 11.1 mmol) を加え、混合物を室温にて 24 時間撹拌した。水酸化リチウム (340 mg, 8 mmol) を加え、溶液を約 24 時間撹拌した。1 N 水酸化ナトリウム (5 mL) 溶液を加え、溶液をヘキサン (10 mL) で洗浄した。水溶液を 1 N 塩酸で酸性にし、pH 1 とした。溶液を酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して白色固体とした。残渣をヘキサンで再結晶して標記化合物 (850 mg, 82%) を得た。

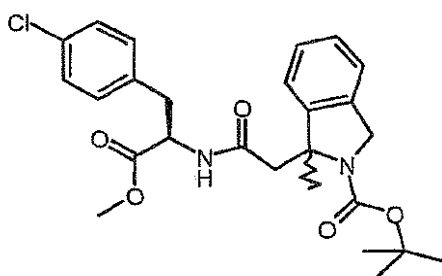
20

¹H NMR (CDCl₃) 7.10 - 7.30 (m, 4 H), 4.60 (s, 2 H), 3.65 - 3.80 (m, 0.6 H), 3.30 - 3.40 (m, 0.4 H), 2.70 - 2.80 (m, 1 H), 1.65 - 1.75 (m, 3 H), 1.45 - 1.60 (m, 9 H).

【0196】

製造例 B C 4

【化 1 2 0】



30

4 - クロロ - D - フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 (0.432 g, 1.73 mmol) に、製造例 C 1 3 の化合物 (0.504 g, 1.73 mmol)、EDC (0.330 g, 1.73 mmol) および HOBt (0.233 g, 1.73 mmol) を加えた。これに続いてジクロロメタン (5 mL) および DIPEA (0.452 mL) を加えた。溶液を 3 時間撹拌した後、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。有機物を飽和炭酸水素ナトリウム (50 mL)、水 (50 mL) で洗浄し、濃縮して乾燥した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ (SiO₂), ヘキサン / 酢酸エチル, 80 : 20 で溶出) により精製し、標記化合物を白色固体 (0.724 g, 86%) として得た。

40

EI S - MS 487.2 [M + 1].

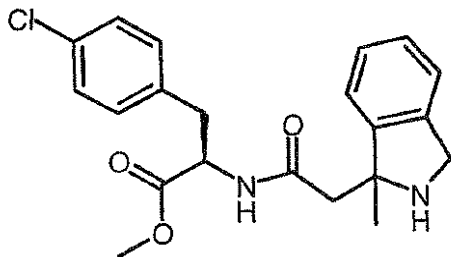
【0197】

製造例 B C 5

3 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [2 - (1 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) アセチルアミノ] プロピオン酸メチルエステル

50

【化 1 2 1】



DCM (3 mL) 中の製造例 BC 4 の化合物に、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を加え、混合物を 2 時間放置した。濃縮して乾燥後、逆相 HPLC [Waters Symmetry C18 カラム, 水 (0.05% HCl) / アセトニトリル, 90:10 ~ 60:40 で溶出, 直線勾配に従う] によりジアステレオマーを分離した。最初に溶出した異性体を異性体 1 とラベルし、二番目を異性体 2 とした。

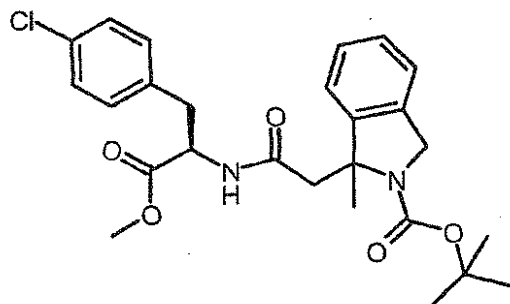
両方の異性体について EIS-MS 387.1 [M+1]

【0198】

製造例 BC 6

1 - {[2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - メトキシカルボニル - エチルカルバモイル] メチル} - 1 - メチル - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、異性体 1

【化 1 2 2】



THF / 水 (1:1, 4 mL) 中の製造例 BC 5 の化合物 (異性体 1, 0.321 g, 0.831 mmol) に、炭酸カリウム (0.253 g, 1.83 mmol) および BOC 無水物を加えた。混合物を 12 時間撹拌した後、粗製の混合物を酢酸エチル (25 mL) で希釈し、有機物を水で洗浄し、濃縮して乾燥し; 標記化合物 (0.33 g, 81%) を得た。

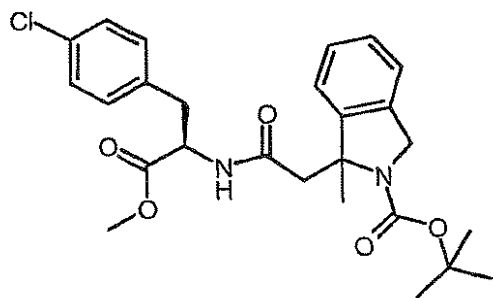
EIS-MS 487.1 [M+1].

【0199】

製造例 BC 7

1 - {[2 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - メトキシカルボニル - エチルカルバモイル] メチル} - 1 - メチル - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、異性体 2

【化 1 2 3】



10

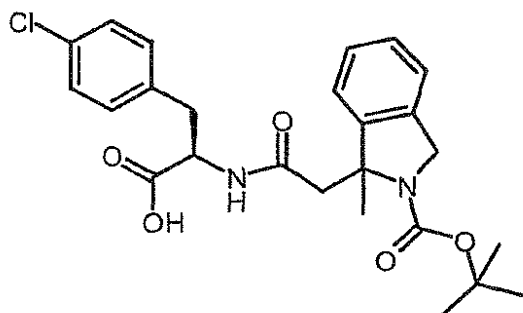
製造例 B C 7 の化合物を、製造例 B C 6 に記載のものと実質的に同様の手順に従って製造例 B C 5 の化合物（異性体 2）から製造した。

【0 2 0 0】

製造例 B C 8

1 - { [1 - カルボキシ - 2 - (4 - クロロ - フェニル) エチルカルバモイル] メチル }
- 1 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - カルボン酸 t e r t - プチルエ
ステル、異性体 1

【化 1 2 4】



20

水 / T H F 1 : 1 (1 0 m L) 中の製造例 B C 6 で得られた生成物（異性体 1 , 0 . 3
3 0 g , 0 . 6 7 9 m m o l ）に、水酸化リチウム (0 . 0 5 0 g , 2 . 0 1 m m o l)
を加えた。混合物を 5 時間攪拌した後、水 (5 0 m L) で希釈し、2 5 % 硫酸水素カリウ
ムで酸性にし、p H 4 とした。水性混合物を酢酸エチル (1 0 0 m L) で抽出し、濃縮し
て乾燥し；標記化合物 (0 . 3 3 5 g) を得た。

30

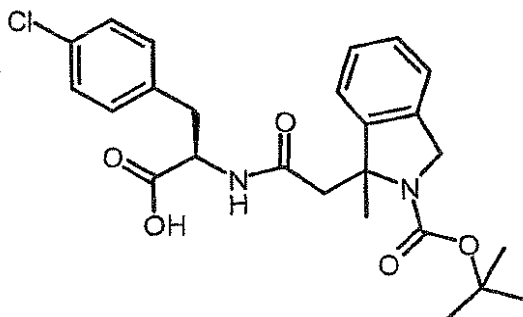
E I S - M S 4 7 3 . 2 [M + 1] .

【0 2 0 1】

製造例 B C 9

1 - { [1 - カルボキシ - 2 - (4 - クロロ - フェニル) エチルカルバモイル] メチル }
- 1 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - カルボン酸 t e r t - プチルエ
ステル、異性体 2

【化 1 2 5】



40

製造例 B C 9 を、製造例 B C 8 に記載のものと実質的に同様の手順に従って製造例 B C
7 の化合物（異性体 2）から製造し；標記化合物 (0 . 2 6 g , 9 5 %) を得た。

50

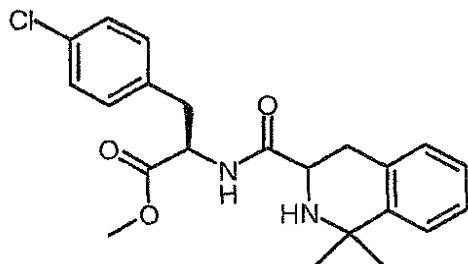
E I S - M S 473.3 [M + 1] .

【 0 2 0 2 】

製造例 B C 1 0

3 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [(1 , 1 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
ヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボニル) アミノ] プロピオン酸メチルエステル

【 化 1 2 6 】



10

1, 1 - ジメチル T I C (240 mg , 1.17 mmol)、4 - Cl - D - P h e メ
チルエステル (322 mg , 1.28 mmol)、H O B T (197 mg , 1.46 mm
ol) および D I P E A (0.81 mL , 44.68 mmol , 4.0 eq.) のジクロ
ロメタン / D M F (1 : 1) 溶液に、E D C (280 mg , 1.46 mmol) を加えた
。得られた混合物を室温にて終夜撹拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル (100 mL)
で希釈し、飽和水性炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム)
し、濃縮して乾燥した。フラッシュクロマトグラフィー (35 g シリカ (S i O₂)、直
線勾配 , 40 mL / 分 10 - 50 % 酢酸エチル / ヘキサンで 25 分間および 50 % 酢酸
エチル / ヘキサンで 7 分間) によりジアステレオマーを精製し、分離して標記化合物を得
た。

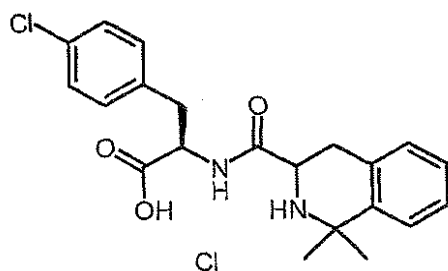
20

【 0 2 0 3 】

製造例 B C 1 1

3 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [(1 , 1 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
ヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボニル) アミノ] プロピオン酸

【 化 1 2 7 】



30

T H F / 水 (50 mL) の 1 : 1 混合物中の製造例 B C 1 0 (5.95 g , 14.88
mmol) に、水酸化リチウム水和物 (0.75 g , 17.87 mmol) を加えた。反
応物を室温にて 18 時間撹拌した。次いで混合物を濃縮して乾燥した。得られた残渣を水
(50 mL) に溶解し、1 N 塩酸 (25 mL) で酸性にし、ジエチルエーテル (100 mL)
で洗浄した。水層の溶媒を留去して乾燥し、標記化合物 (6.18 g) (98 %) を
得た。

40

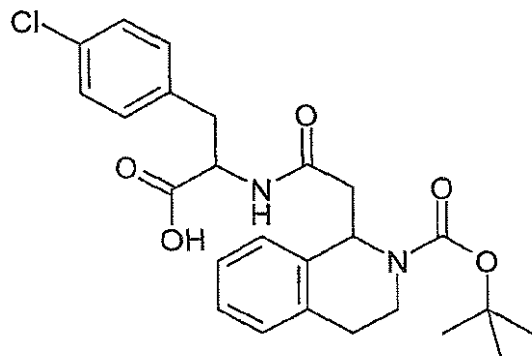
E I S - M S 387 [M + 1] .

【 0 2 0 4 】

製造例 B C 1 2

1 - { [1 - カルボキシ - 2 - (4 - クロロ - フェニル) エチルカルバモイル] メチル }
- 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、
異性体 1

【化 1 2 8】



10

A. D-4-クロロフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 (883 mg, 3.53 mmol)、製造例 C 3 (異性体 1) (1.0 g, 3.36 mmol)、HOBt (568 mg, 4.2 mmol) および DIPEA (2.92 mL, 16.8 mmol) のジクロロメタン (35 mL) 溶液に、EDC (805 mg, 4.2 mmol) を加えた。得られた混合物を室温にて 48 時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン - 水 (1 : 1) 混合物に注ぎ、有機相を水 (2 x) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、濃縮して乾燥した。最後にフラッシュクロマトグラフィー酢酸エチル - ヘキサン (3 : 7) により精製し、所望の化合物を白色固体 (1.38 g) として得た。

20

MS m/z 485.2 ($M^+ - 1$)

【0 2 0 5】

B. 上で形成されたエステル (1.38 g, 2.83 mmol) の THF (15 mL) 溶液に、1 M 水酸化リチウム - 水和物水溶液 (14.15 mL, 14.15 mmol) を加え、混合物を室温にて 1 時間撹拌した。反応物を 0 °C まで冷却し、1 M 塩酸を加えて pH を約 1 に調節した。水層を酢酸エチルで抽出し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、溶媒を留去して標記化合物を白色固体 (1.32 g) として得た。

MS m/z 471.2 ($M^+ - 1$)

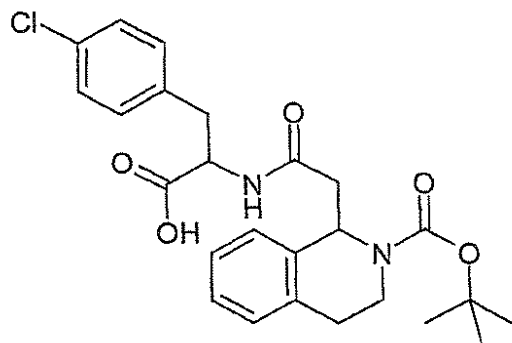
【0 2 0 6】

製造例 B C 1 3

1 - { [1 - カルボキシ - 2 - (4 - クロロ - フェニル) エチルカルバモイル] メチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、異性体 2

30

【化 1 2 9】



40

製造例 B C 1 3 の化合物を、製造例 B C 1 2 に記載のものと実質的に同様の手順に従って製造例 C 3 (異性体 2) から製造した。

MS m/z 471.2 ($M^+ - 1$)

【0 2 0 7】

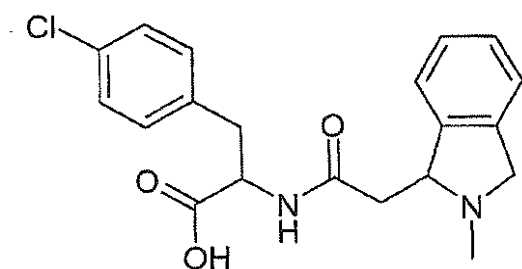
製造例 B C 1 4

3 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [2 - (2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H -

50

イソインドール - 1 - イル) アセチルアミノ] プロピオン酸

【化 1 3 0】



10

A. D - 4 - クロロフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 (1 . 3 7 g , 5 . 4 9 mmol)、製造例 C 6 (1 . 2 g , 5 . 2 3 mmol)、H O B T (8 8 3 mg , 6 . 5 4 mmol) および D I P E A (4 . 5 5 mL , 2 6 . 2 mmol) のジクロロメタン (3 5 mL) 溶液に、E D C (1 . 2 5 g , 6 . 5 4 mmol) を加えた。得られた混合物を室温にて 4 8 時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン - 水 (1 : 1) 混合物に注ぎ、有機相を水 (2 x) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、濃縮して乾燥した。最後にフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル、次いで酢酸エチル / メタノール / 酢酸 9 5 : 5 : 5) により精製し、所望の化合物を固体 (1 . 7 1 g) として得た。
MS m / z 3 8 7 . 1 (M⁺ + 1)

20

【 0 2 0 8 】

B. 上で形成されたエステル (1 . 7 1 g , 4 . 4 mmol) の T H F (4 0 mL) 溶液に、1 M 水酸化リチウム - 水和物水溶液 (2 2 . 1 mL , 2 2 . 1 mmol) を加え、混合物を室温にて 1 時間撹拌した。反応物を 0 °C まで冷却し、1 M 塩酸を加えて pH を約 1 に調節した。水層を酢酸エチルで抽出し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、溶媒を留去して標記化合物を固体 (1 . 6 g) として得た。

MS m / z 3 7 3 . 2 (M⁺ + 1)

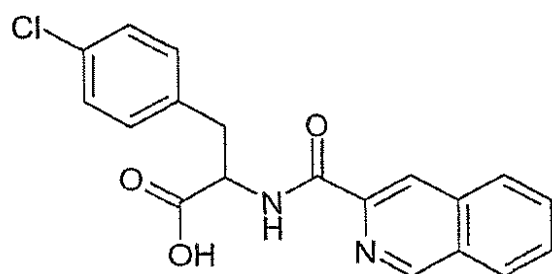
【 0 2 0 9 】

製造例 B C 1 5

3 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [(イソキノリン - 3 - カルボニル) アミノ] プロピオン酸

30

【化 1 3 1】



A. D - 4 - クロロフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 (7 5 8 mg , 3 . 0 3 mmol)、3 - イソキノリンカルボン酸水和物 (5 0 0 mg , 2 . 8 9 mmol)、H O B T (4 8 8 mg , 3 . 6 1 mmol) および D I P E A (2 . 5 1 mL , 1 4 . 4 5 mmol) のジクロロメタン (3 0 mL) 溶液に、E D C (6 9 2 g , 3 . 6 1 mmol) を加えた。得られた混合物を室温にて終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチル (1 5 0 mL) および水 (2 0 mL) の混合物に注ぎ、有機相を水 (3 x) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、濃縮して乾燥した。最後にフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン 1 : 2) により精製し、所望の化合物を固体 (8 2 0 mg) として得た。

40

MS m / z 3 6 9 . 1 (M⁺ + 1) .

【 0 2 1 0 】

50

B. 上で形成されたエステル (820 mg, 2.26 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、1 M 水酸化リチウム-水和物水溶液 (11.3 mL, 11.3 mmol) を加え、混合物を室温にて 1 時間撹拌した。反応物を 0 °C まで冷却し、1 M 塩酸を加えて pH を約 1 に調節した。水層を酢酸エチルで抽出し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、溶媒を留去して標記化合物を固体 (790 mg) として得た。

MS m/z 353.0 ($M^+ - 1$)

【0211】

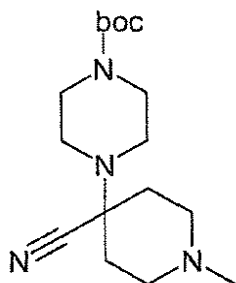
A - ドメイン部分の製造の手順

手順 I

製造例 1 A

10

【化132】



フラスコに、1 - メチル - ピペリジン - 4 - オン (5.00 g, 44.25 mmol)、シアン化トリメチルシリル (TMS-CN) (4.38 g, 44.23 mmol) およびジエチルエーテル (5 mL) を加え、次いでヨウ化亜鉛 (0.010 g, 触媒量) を加え、続いて起こる発熱反応をアイスバスで制御した。混合物を室温にて 15 分間撹拌した。溶液に、Boc - ピペラジン (8.23 g, 44.23 mmol) のメタノール (60 mL) 溶液を加えた。次いで溶液を 3 時間還流し、室温にて 12 時間撹拌した。次いで溶液を濃縮して乾燥し、酢酸エチル / ヘキサンで結晶化した。化合物 1 A (9.08 g, 67%) を得た。

20

ES MS 309.3

【0212】

化合物 2 A - 10 A を、手順 I と実質的に同様の手順により、モノ - 保護ピペラジンおよび適切なケトンから製造した。

30

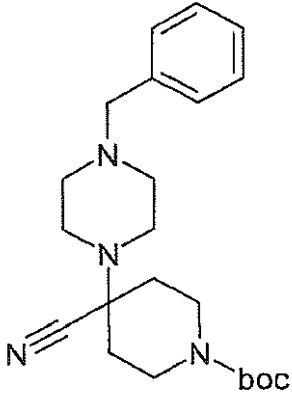
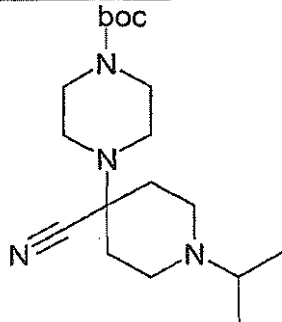
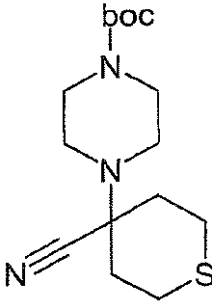
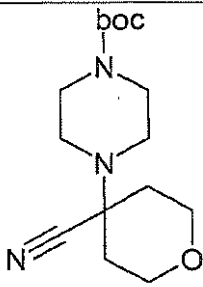
第 A 表

【表 3】

製造例	構造	ES MS ($M + 1$)

40

【表 4】

製造例	構造	ES MS (M + 1)
2A		428.2
3A		385.3
4A		337.3
5A		312.2
6A		296.2

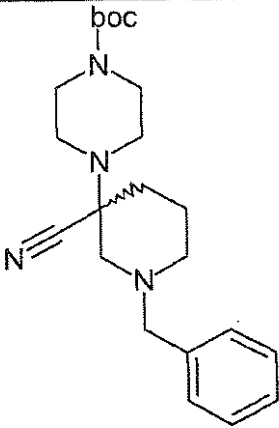
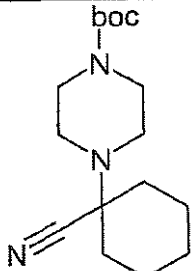
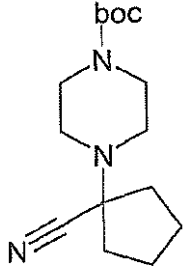
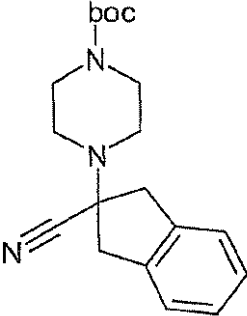
10

20

30

40

【表 5】

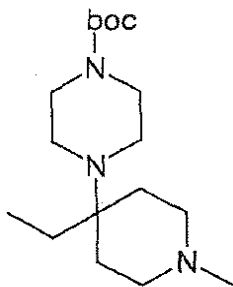
製造例	構造	ES MS (M + 1)
7A		385.2
8A		394.2
9A		253.2
10A		

【 0 2 1 3 】

手順 I I

製造例 1 B

【化 1 3 3】



製造例 1 A (0 . 5 0 0 g , 1 . 6 2 m m o l) の T H F (4 . 0 m L) 溶液に、臭化エチルマグネシウムの 3 モーラー (m o l a r) ジエチルエーテル (1 . 6 2 m L , 4 . 8 7 m m o l) 溶液を加えた。18 時間攪拌後、混合物に水 (5 0 m L) を注いでクエンチした。混合物を酢酸エチル (1 0 0 m L) で抽出し、ブラインで 1 回洗浄した。次いで濃縮して乾燥し、黄色油状物を得た。クロロホルム：メタノール (9 : 1) で溶出したシリカゲル (6 0 メッシュ) を用いて精製し、化合物 1 B を透明油状物 (0 . 1 1 9 g , 2 4 %) として得た。

E S M S (M + 1) = 3 1 2 . 3

【 0 2 1 4 】

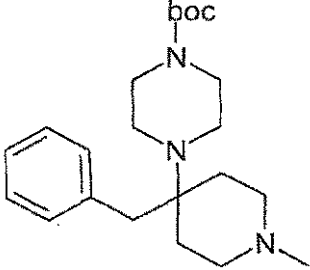
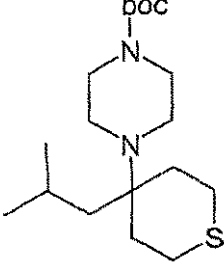
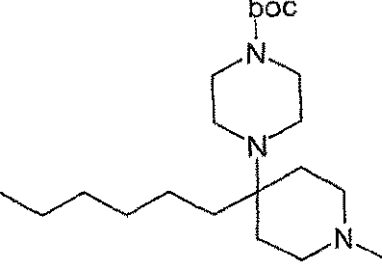
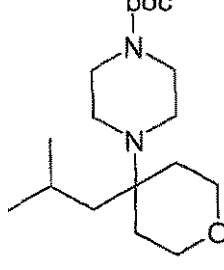
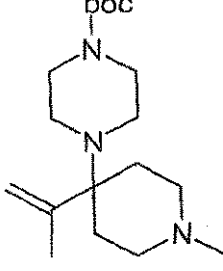
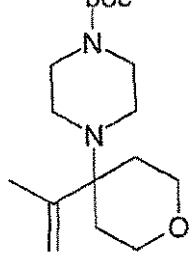
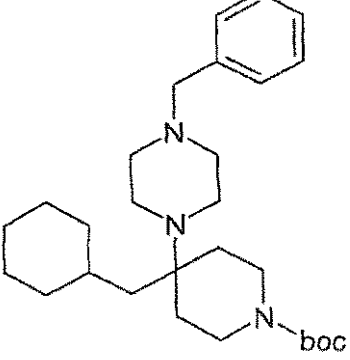
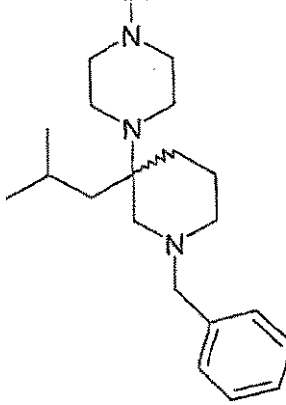
以下の第 B 表に示した実施例 2 B - 1 8 B の化合物を、製造例 1 B と実質的に同様の手順により、適切なアミノニトリル (1 A - 1 0 A) から製造した。グリニヤ試薬が市販されていない場合は、T H F または ジエチルエーテルのいずれかにおいて、適切なハロゲン化アルキルおよびマグネシウムくずから一般的な文献手順により合成した。

第 B 表

【表 6】

製造例	化合物	ES MS (M+1)	製造例	化合物	ES MS (M+1)
2B		360.4	10B		368.4

【表 7】

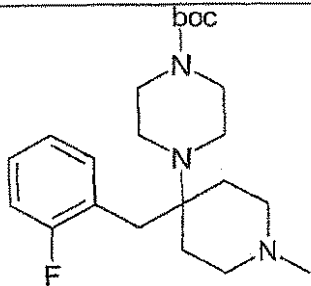
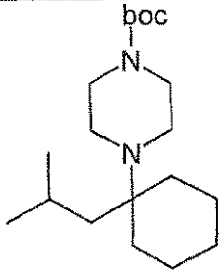
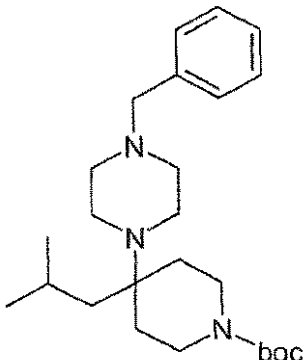
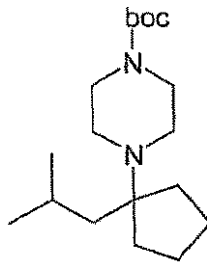
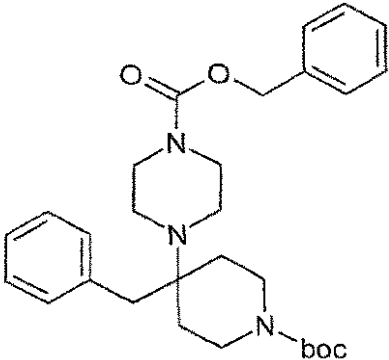
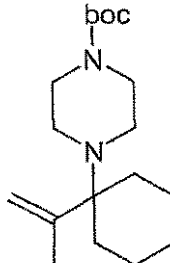
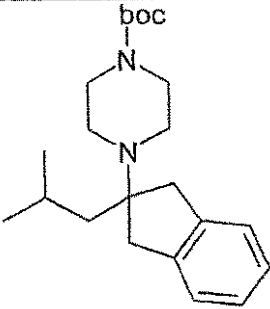
製造例	化合物	ES MS (M+1)	製造例	化合物	ES MS (M+1)
3B		374.4	11B		343.3
4B		368.4	12B		327.3
5B		324.3	13B		311.3
6B		456.4	14B		416.3

10

20

30

【表 8】

製造例	化合物	ES MS (M+1)	製造例	化合物	ES MS (M+1)
7B		392.3	15B		325.3
8B		416.4	16B		311.3
9B		494.4	17B		309.3
			18B		359

10

20

30

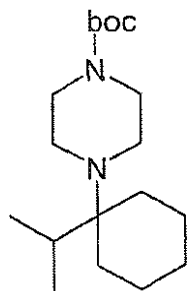
40

【 0 2 1 5 】

手 順 I I I

製 造 例 1 1 C

【化 1 3 4】



10

化合物 16 B (0 . 1 6 4 g , 0 . 5 3 2 m m o l) のエタノール (1 0 m L) 溶液に、20% プラチナカーボン (0 . 1 6 4 g) のエタノール (1 0 m L) スラリーを加えた。次いで混合物を風船により水素ガスで満たした。4 時間の激しい攪拌の後、反応物の雰囲気窒素に換えた。混合物をセライトパッド (~ 5 g) に通してろ過し、溶媒を減圧留去し、化合物 11 C を純粋生成物 (0 . 1 3 3 g , 8 1 %) として得た。

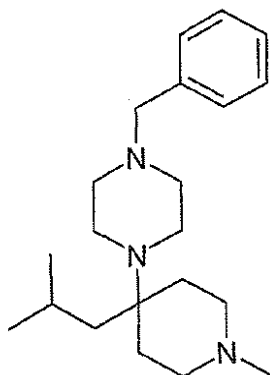
【 0 2 1 6】

手順 I V

製造例 3 C

【化 1 3 5】

20



30

水素化リチウムアルミニウム (2 . 1 4 8 g , 5 6 . 5 9 m m o l) の T H F (1 0 0 m L) スラリーに、室温にて T H F (1 0 0 m L) 中の化合物 8 B (1 1 . 7 6 g , 2 8 . 3 0 m m o l) を滴加した。反応物を室温にて 1 8 時間攪拌した後、5 時間加熱還流した。反応混合物を 0 °C まで冷却し、水 (8 m L) 、 1 5 % 水酸化ナトリウム (8 m L) および水 (2 6 m L) で注意深くクエンチした。混合物を室温にて 1 時間攪拌した後、ろ過した。次いでろ液を減圧濃縮した。残渣を水および酢酸エチルで分液した。酢酸エチル層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いでろ過し、減圧濃縮した。粗生成物をメタノール中 5 % 2 M アンモニア / 9 5 % 酢酸エチルを移動相として用いたクロマトグラフィーにより精製し、純粋な化合物 (3 . 2 4 g) (3 8 %) を得た。

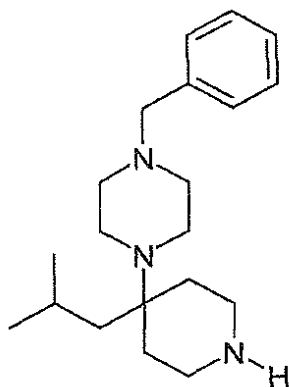
【 0 2 1 7】

40

手順 V

製造例 4 C

【化 1 3 6】



10

化合物 8 B (2 . 3 3 0 g , 5 . 6 1 4 m m o l) のジクロロメタン (1 0 m L) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 0 m L) を加えた。溶液を 2 時間放置し、続いて減圧濃縮した。得られた残渣を水 (1 0 0 m L) で希釈し、1 M 水酸化ナトリウム (1 0 0 m L) でアルカリ性とした。水相を酢酸エチル (1 0 0 m L) で抽出し、分離し、減圧濃縮した。化合物 4 C を油状物 (1 . 7 2 g , 9 7 %) としてきれいに得た。

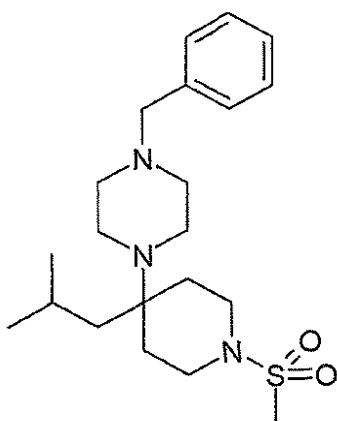
【 0 2 1 8 】

手順 V I

製造例 5 C

20

【化 1 3 7】



30

化合物 4 C (0 . 1 0 8 g , 0 . 3 4 7 m m o l) の 0 、 T H F 溶液に、D I P E A (0 . 0 6 6 m L , 0 . 3 7 7 m m o l) を加え、続いて塩化メタンスルホニル (0 . 2 6 m L , 0 . 3 4 7 m m o l) を加えた。溶液を室温まで昇温し、4 時間撹拌した。溶液を酢酸エチル (5 0 m L) で希釈し、水 (1 0 0 m L) で洗浄した。酢酸エチルを分離し、減圧濃縮した。得られた粗製物質を、クロロホルム / メタノール (9 5 / 5) で溶出したシリカゲル (6 0 メッシュ) を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製した。化合物 5 C をきれいに集めた (0 . 1 3 0 g , 8 8 %) 。

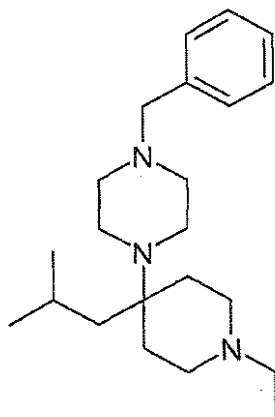
40

【 0 2 1 9 】

手順 V I I

製造例 6 C

【化 1 3 8】



10

化合物 4 C (0 . 2 4 2 g , 0 . 7 6 8 m m o l) の D M F (2 . 0 m L) 溶液に、炭酸カリウム (0 . 4 2 4 g , 3 . 0 7 3 m m o l) およびブromoエタン (0 . 1 1 5 m L , 1 . 5 3 7 m m o l) を加えた。混合物を終夜攪拌し、酢酸エチル (4 0 m L) で希釈し、水 3 X (2 0 m L) で洗浄した。酢酸エチルを分離した後、減圧濃縮した。化合物 6 C をさらに精製せずに、きれいに集めた (0 . 2 1 8 g , 7 5 %) 。

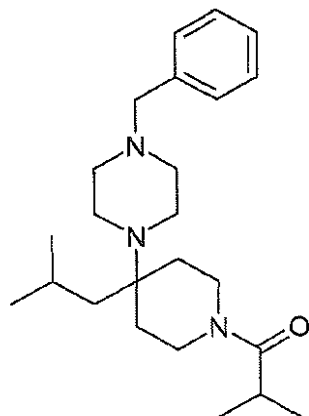
【 0 2 2 0】

手順 V I I I

製造例 7 C

20

【化 1 3 9】



30

化合物 4 C (0 . 7 0 0 g , 2 . 2 2 m m o l) のジクロロメタン溶液に、イソ酪酸 (0 . 2 1 m L , 2 . 2 2 m m o l) 、 E D C I (0 . 4 2 6 g , 2 . 2 2 m m o l) および D M A P (0 . 0 0 5 g , 触媒量) を加えた。溶液を 1 時間攪拌し、続いて酢酸エチル (1 0 0 m L) で希釈し、水 (1 0 0 m L) で洗浄した。化合物 7 C をきれいに集め、さらに精製せずに用いた (0 . 8 3 g , 9 7 %) 。

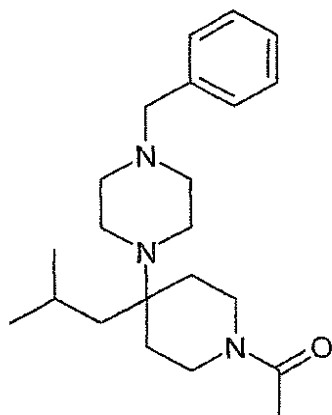
【 0 2 2 1】

手順 I X

製造例 8 C

40

【化 1 4 0】



10

化合物 4 C (0 . 3 8 7 g , 1 . 2 3 m m o l) に、無水酢酸 (5 m L) およびピリジン (5 m L) を加えた。混合物を 6 5 にて 1 時間加熱した後、室温まで冷却した。酢酸エチル (1 0 0 m L) で希釈した後、有機物を飽和炭酸水素ナトリウム、水、ブラインで洗浄した後、濃縮して乾燥し、化合物 8 C (3 0 5 m g , 7 0 %) を得た。

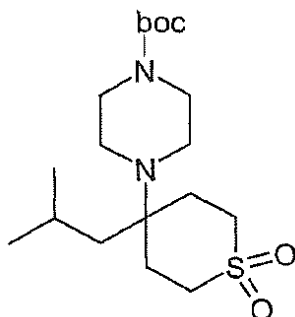
【 0 2 2 2 】

手順 X

製造例 9 C

20

【化 1 4 1】



30

ジクロロメタン (2 0 0 m L) 中の化合物 1 0 B (5 . 0 0 g , 1 4 . 6 2 m m o l) に、メタンスルホン酸を加え、5 分間撹拌した。次いで 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (7 0 % 純粋) (7 . 1 8 g , 2 9 . 2 3 m m o l) を少しずつ加えた。混合物を 2 時間撹拌した後、炭酸水素ナトリウム (a q) (2 0 0 m L) に注いだ。有機物を分離し、炭酸カリウムで乾燥し、濃縮して減圧乾燥し、高純度の化合物 9 C (4 . 5 9 g , 8 4 %) を得た。

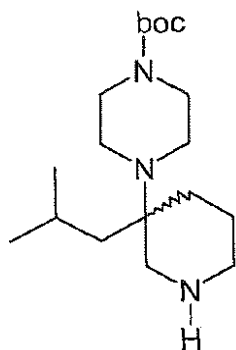
【 0 2 2 3 】

手順 X I

製造例 1 2 C

【化 1 4 2】

40



50

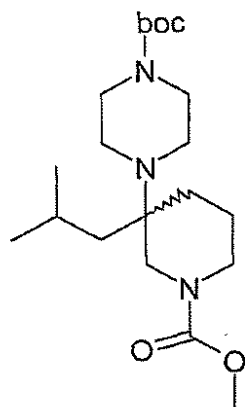
化合物 14B (3.06 g, 7.37 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液に、10% パラジウム / カーボン (3.06 g, 1 wt. eq.) のエタノール (20 mL) スラリーを加えた。反応雰囲気を減圧して水素風船に換え、混合物を水素ガス下、激しく攪拌させた。5 時間後、水素ガスを窒素ガスと換えた。混合物をセライトに通してろ過し、濃縮して乾燥した。化合物 12C (2.07 g, すなわち理論の 86%) を得た。

【0224】

手順 XII

製造例 13C

【化 143】



10

THF / 水 (8 mL / 8 mL) 中の化合物 12C (1.00 g, 3.08 mmol) に、水酸化ナトリウム (0.246 g, 6.16 mmol) を加えた。混合物に、メチルクロロホルメート (0.26 mL, 3.38 mmol) を滴加した。5 時間激しく攪拌した後、混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水で洗浄した。有機物を分離し、減圧乾燥した。化合物 13C を集め、さらに精製せずに用いた。

収率: 1.17, 理論の 99%

【0225】

化合物 1C - 14C を、手順 III から VII と実質的に同様の手順に従って適切な出発物質から製造した。

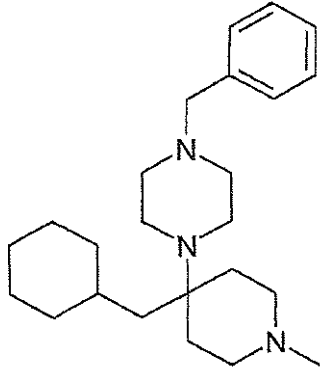
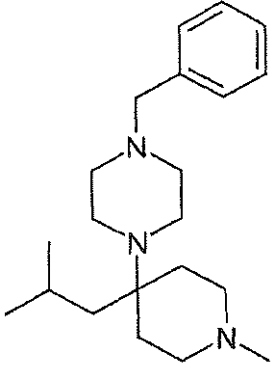
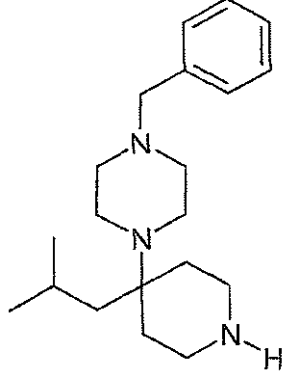
第 C 表

【表 9】

実施例	化合物	ES MS (M+1)	出発物質	方法
1C		326.3	5B	III

40

【表 1 0】

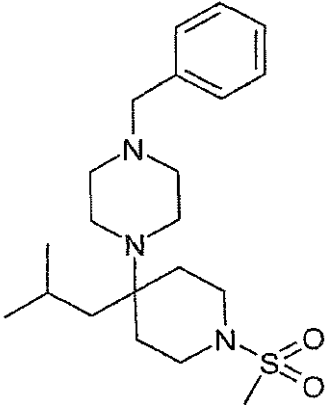
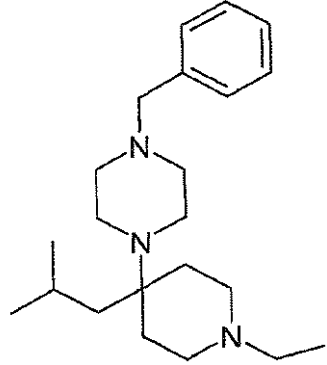
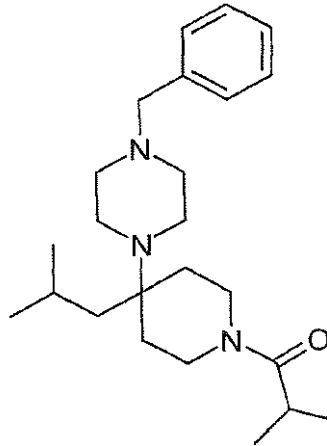
実施例	化合物	ES MS (M + 1)	出発物質	方法
2C		370.3	6B	IV
3C		330.3	8B	IV
4C		316.3	8B	V

10

20

30

【表 1 1】

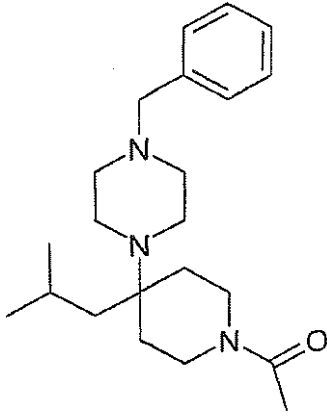
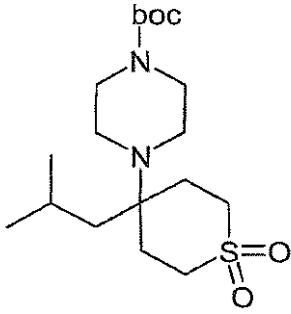
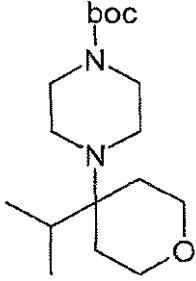
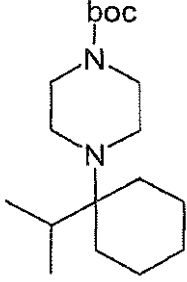
実施例	化合物	ES MS (M + 1)	出発物質	方法
5C		394.3	4C	VI
6C		344.4	4C	VII
7C		386.4	4C	VIII

10

20

30

【表 1 2】

実施例	化合物	ES MS (M + 1)	出発物質	方法
8C		358.3	4C	IX
9C		375.3	11B	X
10C		313.3	13B	III
11C		311.3	17B	III

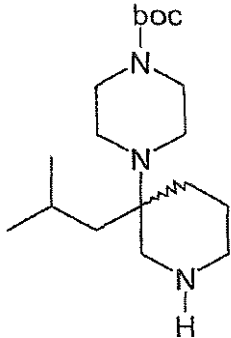
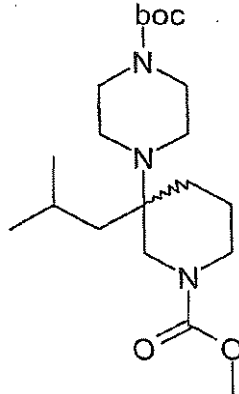
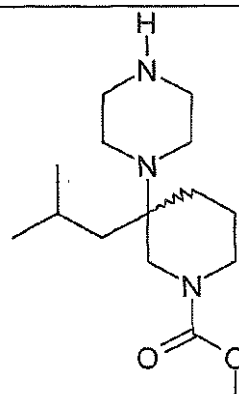
10

20

30

40

【表 1 3】

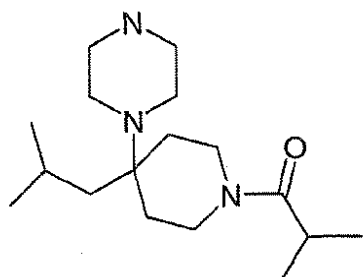
実施例	化合物	ES MS (M + 1)	出発物質	方法
12C		326.3	14B	XI
13C		384.3	12C	XII
14C		284.3	13C	V

【 0 2 2 6 】

手 順 X I I I

製 造 例 1 9 D

【 化 1 4 4 】



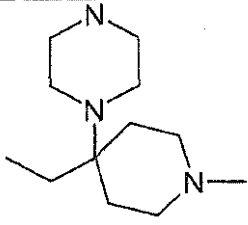
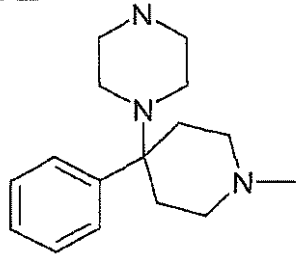
エタノール（１５ｍＬ）中の水酸化パラジウム（Ⅱ）／カーボン（乾燥基準で２０ｗｔ．％，３００ｍｇ）に、エタノール（１０ｍＬ）中の化合物８Ｃ（０．３０４ｇ，０．８５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を水素（１ａｔｍ．）下、４時間攪拌した。触媒を、セラライトパッド上でのろ過により除去し、ろ液を濃縮して乾燥し、化合物１９Ｄ（２２５ｍｇ，理論の９９％）を得た。

【０２２７】

化合物１Ｄ - ２４Ｄを適切な出発物質から、以下に示した手順と実質的に同様の手順に従って製造した。

第Ｄ表

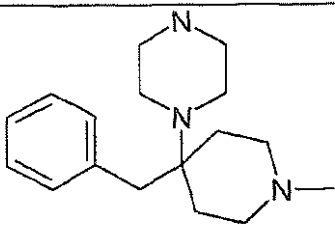
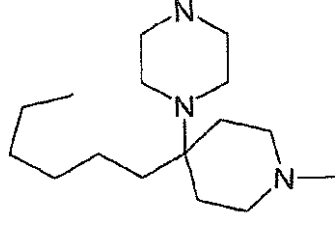
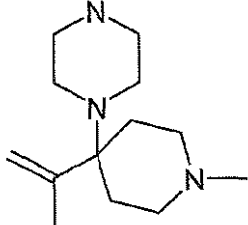
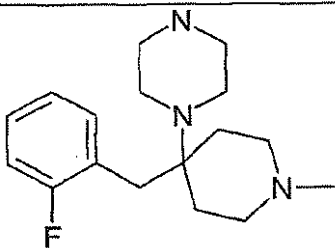
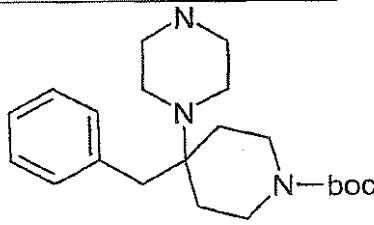
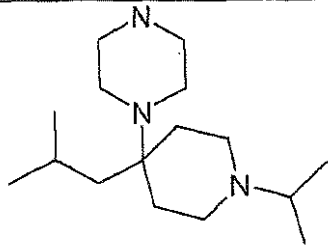
【表１４】

実施例	化合物	ES MS (M+1)	出発物質	方法
1D		212.3	1B	V
2D		260.4	2B	V

10

20

【表 15】

実施例	化合物	ES MS (M+1)	出発物質	方法
3D		274.4	3B	V
4D		268.4	4B	V
5D		224.3	5B	V
6D		292.3	7B	V
7D		360.2	9B	XIII
8D		268.4	10B	V

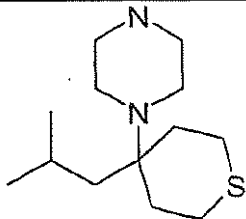
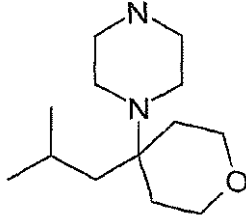
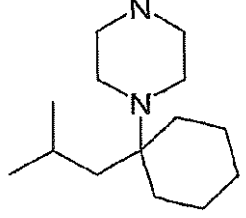
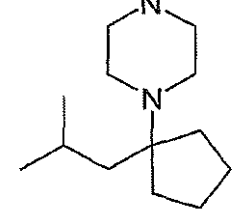
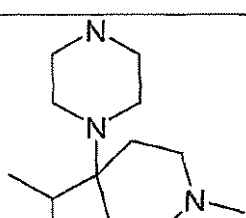
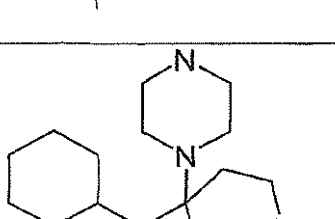
10

20

30

40

【表 1 6】

実施例	化合物	ES MS (M+1)	出発物質	方法
9D		243.3	11B	V
10D		227.3	12B	V
11D		225.3	15B	V
12D		211.3	16B	V
13D		226.3	1C	V
14D		280.3	2C	XI

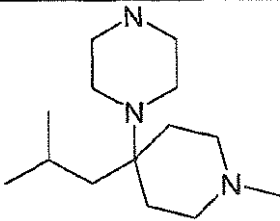
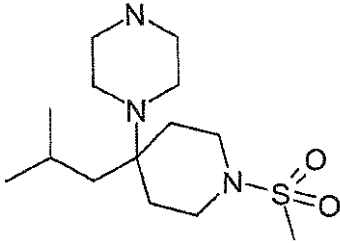
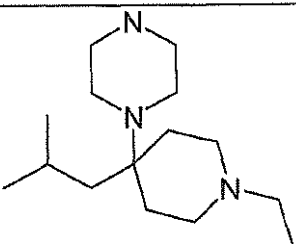
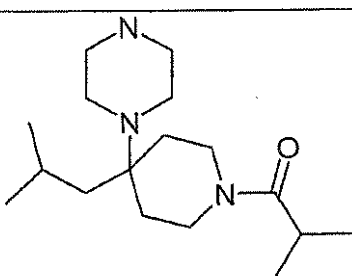
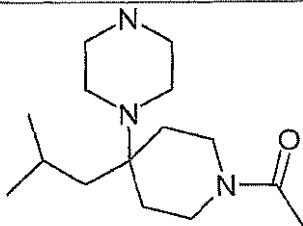
10

20

30

40

【表 17】

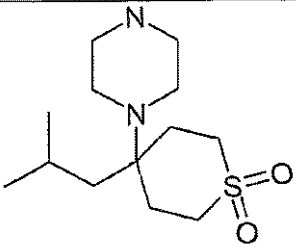
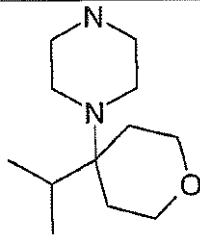
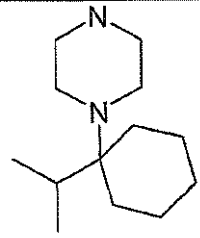
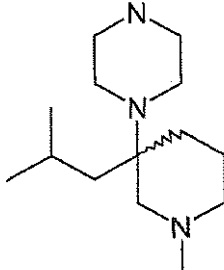
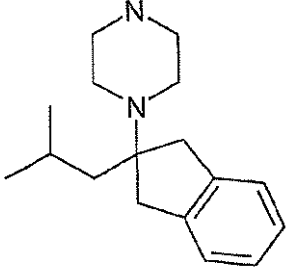
実施例	化合物	ES MS (M+1)	出発物質	方法
15D		240.3	3C	XI
16D		304.2	5C	XIII
17D		254.3	6C	XIII
18D		295.3	7C	XIII
19D		268.2	8C	XIII

10

20

30

【表 18】

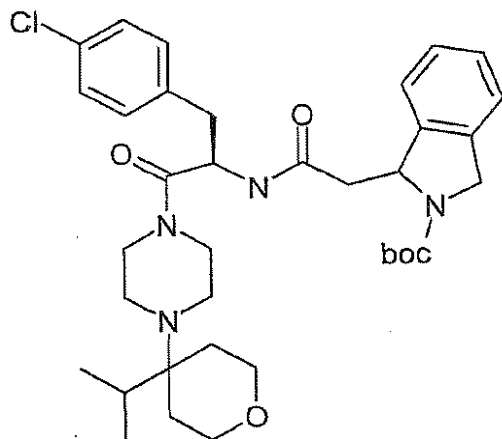
実施例	化合物	ES MS (M+1)	出発物質	方法
20D		275.3	9C	V
21D		213.3	10C	V
22D		211.3	11C	V
23D		240.2	14C	IV
24D		259	18B	V

【0228】

手順XIV

実施例18E

【化 1 4 5】



10

製造例 2 1 D の化合物 (0 . 3 1 0 g , 1 . 4 5 m m o l) に、化合物 B C 2 (0 . 6 6 9 g , 1 . 4 5 m m o l) 、ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム (0 . 5 5 4 g , 1 . 4 5 m m o l) およびジクロロメタン (5 m L) を加えた。次いでジイソプロピルエチルアミン (1 . 2 7 m L , 7 . 2 9 m m o l) を加え、混合物を室温にて 3 時間撹拌した。

【 0 2 2 9 】

20

酢酸エチルで 1 0 倍に希釈した後、有機物を飽和炭酸水素ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、濃縮して乾燥した。所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ (S i O ₂) , 1 : 1 酢酸エチル / ヘキサン ~ 1 0 0 % 酢酸エチルで溶出) により精製した。収率 : 9 4 0 m g , 実施例 1 8 E の化合物の理論の 9 9 % 。

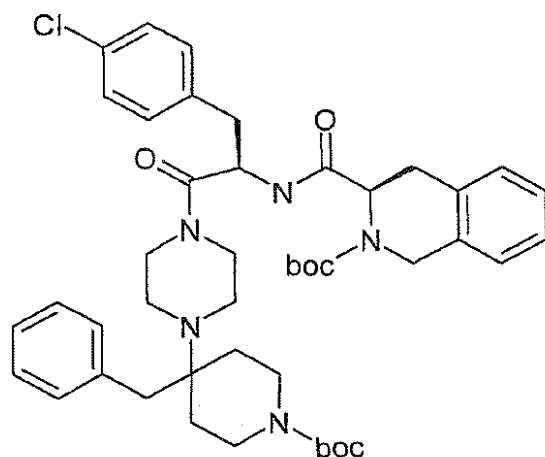
イオン・スプレー (I o n s p r a y) M S : 6 5 3 . 3 [M +] .

【 0 2 3 0 】

手順 X V

実施例 5 E

【化 1 4 6】



30

40

製造例 7 D の化合物 (0 . 2 7 4 g , 0 . 7 6 3 m m o l) に、製造例 B C 1 の化合物 (0 . 3 6 0 g , 0 . 7 6 3 m m o l) 、ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム (0 . 2 9 0 g , 0 . 7 6 3 m m o l) およびジクロロメタン (4 m L) および D M F (1 m L) を加えた。次いでジイソプロピルエチルアミン (1 . 3 m L , 7 . 6 m m o l) を加え、混合物を室温にて 3 時間撹拌した。酢酸エチルで 1 0 倍に希釈した後、有機物を飽和炭酸水素ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、濃縮して乾燥した。所望の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ (S i O ₂) , 7 : 3 ヘキサン / 酢酸エチルで溶出) により精製し

50

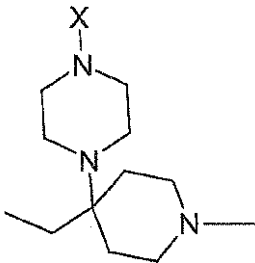
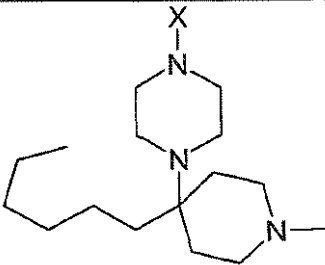
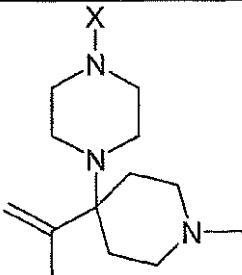
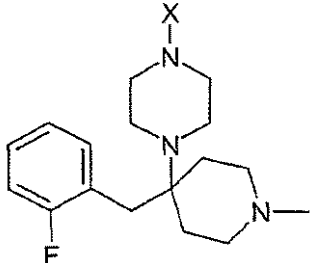
た。実施例 5 E の化合物の収率は、250 mg、すなわち理論の 41% であった。

【0231】

実施例 1 E - 20 E の化合物を、適切な N - 置換ピペラジン (1 D - 23 D) およびジ - ペプチド酸 (製造例 B C 2 または B C 1 の化合物) から、X I V および X V と実質的に同様の手順に従って製造した。

第 E 表

【表 19】

実施例	化合物	ES MS (M + 1)	出発物質	方法
1E		652.4	1d	XIV, X = BC2 And Y = BCI
2E		708.4	4D	XIV
3E		664.4	5D	XIV
4E		732.4	6D	XIV

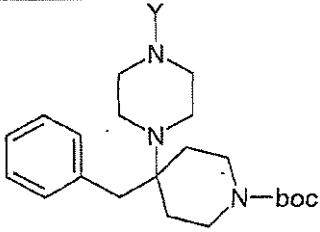
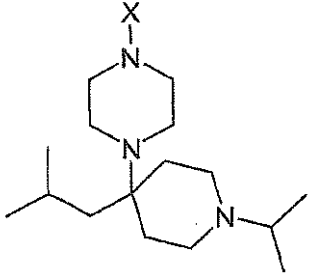
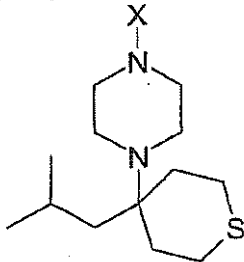
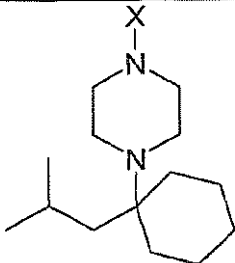
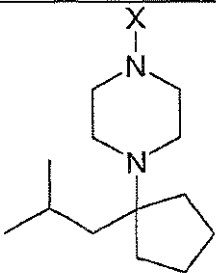
10

20

30

40

【表 2 0】

実施例	化合物	ES MS (M + 1)	出発物質	方法
5E		800.3	7D	XV
6E		708.4	8D	XIV
7E		683.3	9D	XIV
8E		665.3	11D	XIV
9E		651.3	12D	XIV

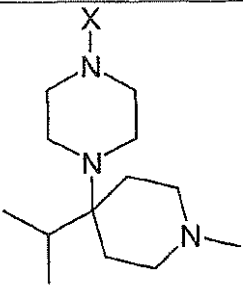
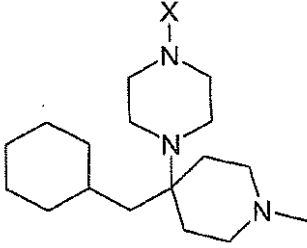
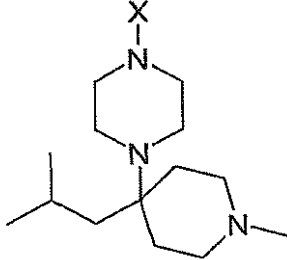
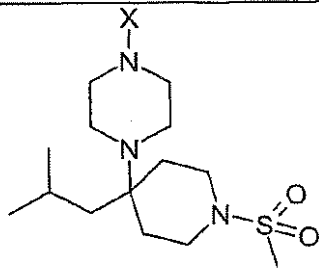
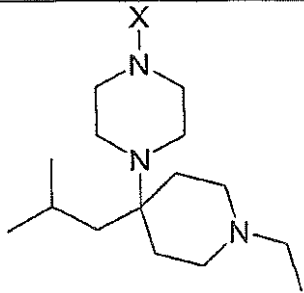
10

20

30

40

【表 2 1】

実施例	化合物	ES MS (M + 1)	出発物質	方法
10E		666.4	13D	XIV
11E		720.3	14D	XIV
12E		680.3	15D	XIV
13E		744.3	16D	XIV
14E		694.4	17D	XIV

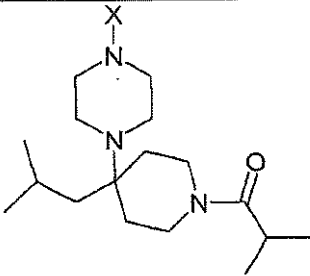
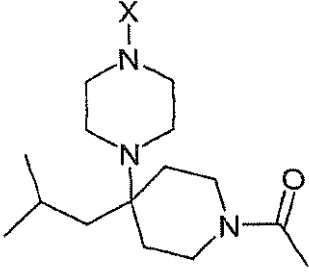
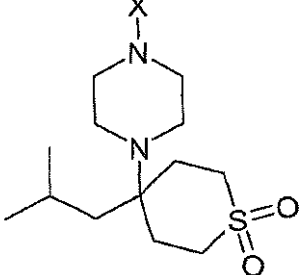
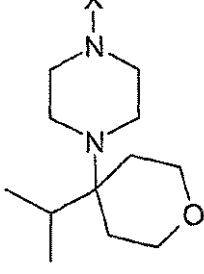
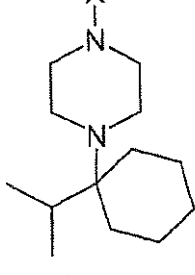
10

20

30

40

【表 2 2】

実施例	化合物	ES MS (M + 1)	出発物質	方法
15E		736.2	18D	XIV
16E		708.3	19D	XIV
17E		715.3	20D	XIV
18E		653.3	21D	XIV
19E		651.3	22D	XIV

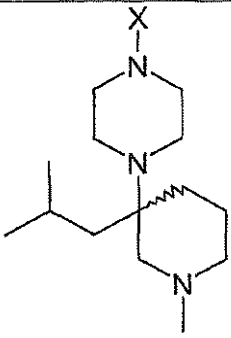
10

20

30

40

【表 2 3】

実施例	化合物	ES MS (M+1)	出発物質	方法
20E		680.4	23D	XIV

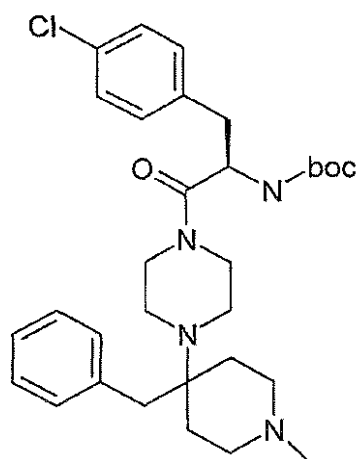
10

【0 2 3 2】

手順 X V I

製造例 1 F

【化 1 4 7】



20

30

ジクロロメタン (2 mL) 中の化合物 3 D (0.404 g, 1.48 mmol) に、Boc-4-クロロ-D-Phe (0.440 g, 1.48 mmol)、EDCI (0.284 g, 1.48 mmol) および HOBt (0.199 g, 1.48 mmol) を加えた。混合物を 1 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) で洗浄した。有機物を分離し、濃縮して減圧乾燥した。得られた油状物を、酢酸エチル 100% ~ 90 : 5 : 5 (酢酸エチル : メタノール : トリエチルアミン) で溶出したカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60) により精製した。化合物 1 F の収率は 0.775 g、すなわち理論の 95 % であった。

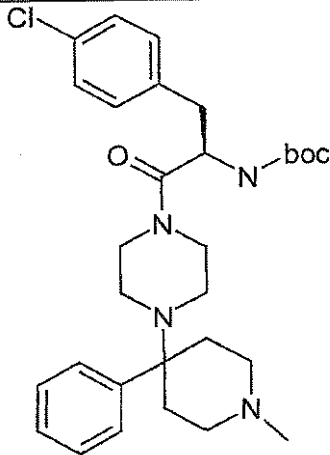
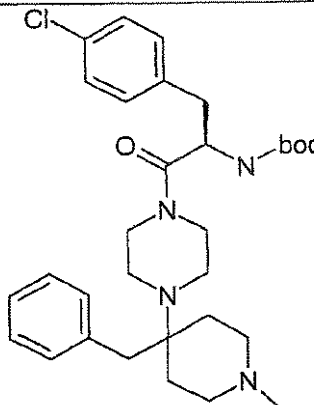
【0 2 3 3】

40

化合物 1 F - 3 F を、適切な N-置換ピペラジン (1 D - 2 3 D) および (Boc-4-クロロ-D-Phe 酸) から、手順 X V I と実質的に同様の手順に従って製造した。

第 F 表

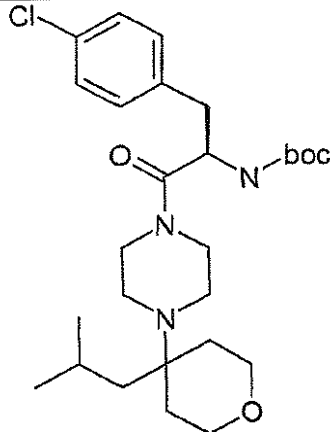
【表 2 4】

実施例	化合物	ES MS (M + 1)	出発物質	方法
1F		541.4	2D	XVI
2F		555.3	3D	XVI

10

20

【表 2 5】

実施例	化合物	ES MS (M + 1)	出発物質	方法
3F		508.3	10D	XVI

30

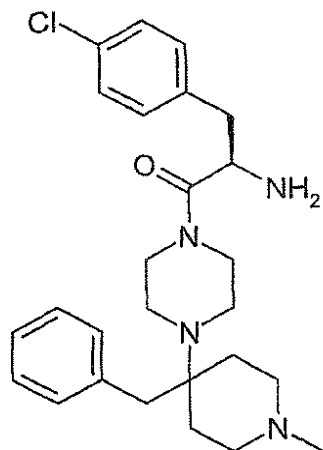
40

【0 2 3 4】

手順 X V I I

製造例 2 G

【化 1 4 8】



10

化合物 2 F (0 . 7 7 5 g , 1 . 4 0 m m o l) のジクロロメタン (2 m L) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 m L) を加えた。溶液を 2 時間放置し、続いて減圧濃縮した。得られた残渣を水 (2 0 m L) で希釈し、1 M 水酸化ナトリウム (2 0 m L) でアルカリ性にした。水相を酢酸エチル (5 0 m L) で抽出し、分離し、減圧濃縮した。化合物 2 G を油状物 (0 . 5 2 5 g , 8 3 %) としてきれいに集めた。

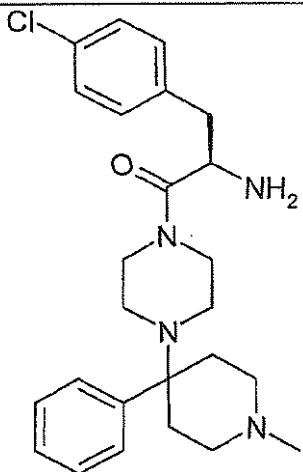
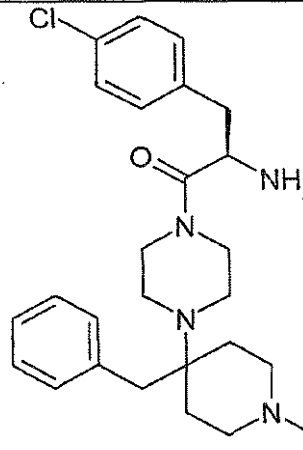
【 0 2 3 5】

20

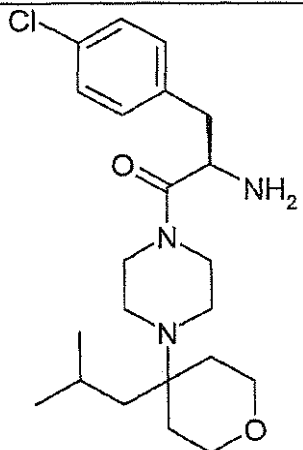
化合物 1 G - 3 G を、1 F - 3 F から、手順 X V I I と実質的に同様の手順に従って製造した。

第 G 表

【表 2 6】

実施例	化合物	ES MS (M + 1)	出発物質	方法
1G		441.4	1F	XVII
2G		455.3	2F	XVII

【表 2 7】

実施例	化合物	ES MS (M + 1)	出発物質	方法
3G		408.3	3F	XVII

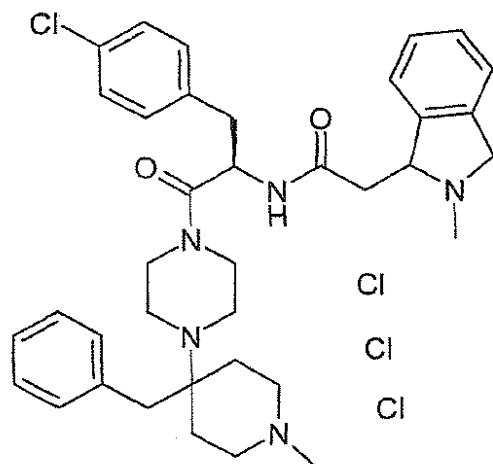
【0 2 3 6】

手順 X V I I I

実施例 4 H

N - [2 - [4 - (4 - ベンジル - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] - 2 - (2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) アセトアミド (3 塩酸)

【化 1 4 9】



10

ジクロロメタン (5 mL) 中の化合物 2 G (0 . 5 2 5 g , 1 . 1 5 mmol) に、 EDCI (0 . 2 4 2 g , 1 . 2 7 mmol)、HOBt (0 . 1 7 1 g , 1 . 2 7 mmol) および C 7 (0 . 2 9 1 g , 1 . 2 7 mmol) を加えた。溶液を 4 時間攪拌した後、酢酸エチル (5 0 mL) で希釈した。炭酸水素ナトリウム (aq) (5 0 mL) および水 (5 0 mL) で連続して洗浄した。有機物を分離し、濃縮して乾燥した。得られた油状物を水 (塩酸緩衝液 . 0 5 %) およびアセトニトリル 9 0 : 1 0 ~ 7 0 : 3 0 で溶出したシンメトリー (symmetry) C 1 8 カラムを用いた逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。実施例 4 H の化合物を塩酸塩 (0 . 4 5 0 g , 6 0 %) として集めた。

20

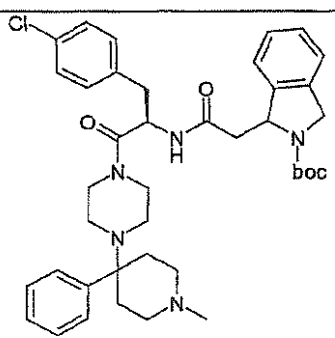
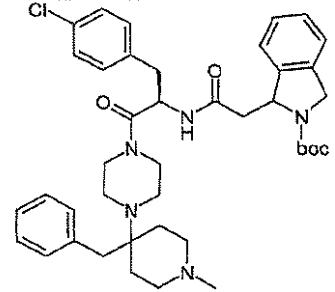
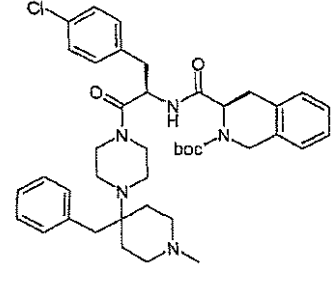
【 0 2 3 7 】

実施例 1 H - 5 H の化合物を、1 G - 3 G の適切な第一級アミン、および酸 C 7、C 2 および Boc - D - Tic から、以下の表に記載の X V I および X V I I I と実質的に同様な手順を用いて製造した。

30

第 H 表

【表 2 8】

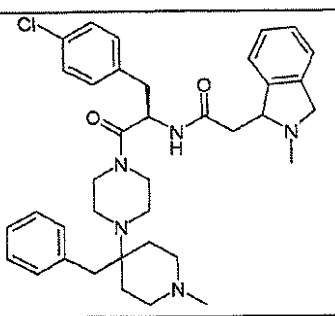
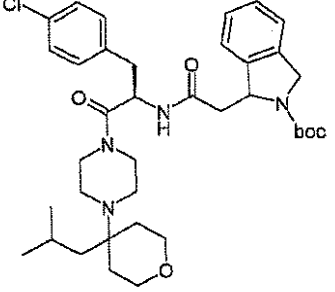
実施例	化合物	ES MS (M + 1)	出発物質	方法
1H		700.4	1G	XVI
2H		714.3	2G	XVI
3H		714.3	2G	XVI

10

20

30

【表 2 9】

実施例	化合物	ES MS (M + 1)	出発物質	方法
4H		628.3	2G	XVIII
5H		667.3	3G	XVI

40

50

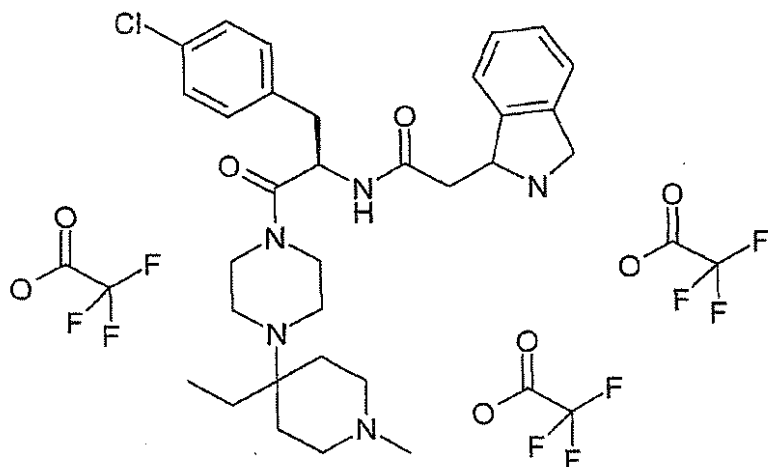
【 0 2 3 8 】

手順 X I X

実施例 1 I

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

【 化 1 5 0 】



10

20

化合物 1 E (0 . 1 5 0 g , 0 . 2 3 0 m m o l) のジクロロメタン (1 m L) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 m L) を加えた。溶液を 1 時間攪拌した。溶液を濃縮して減圧乾燥した。次いで得られた油状物をジエチルエーテルで粉末にした。ジエチルエーテルをデカンテーションし、固体を減圧乾燥した。化合物 1 I を白色固体 (0 . 1 2 7 g , 理論の 6 2 %) として集めた。

E S M S (M + 1) = 5 5 2 . 3

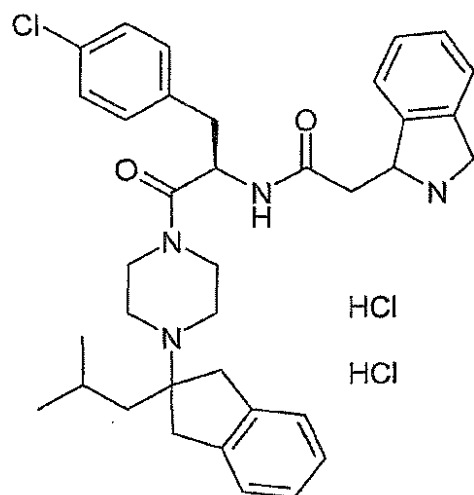
【 0 2 3 9 】

手順 X X

実施例 2 4 I

N - { 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 2 - [4 - (2 - イソブチル - インダン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル) アセトアミド二塩酸塩

【 化 1 5 1 】



40

化合物 2 4 D (3 6 0 m g , 1 . 0 9 m m o l) 、 N - B o c - イソインドリン - 4 - C l - D - P h e (5 3 7 m g , 1 . 2 5 m m o l) 、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾ

50

トリアゾール (185 mg, 1.36 mmol)、ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム (516 mg, 1.36 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.9 mL, 10.9 mmol) のジクロロメタン (10 mL) および DMF (2.5 mL) 溶液を、23 にて 16 時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、溶媒を留去した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 4 : 1) により精製し、カップリングした生成物を得た。Boc 基を、ジクロロメタン / トリフルオロ酢酸 (1 : 1, 20 mL) 中、室温にて 2 時間攪拌することにより除去した。溶媒を留去し、残渣を SCX カートリッジ (メタノール / メタノール中 2 M アンモニア) により精製した。得られた油状物を酢酸エチル中 0.1 M 塩酸に溶解し、10 分間攪拌した。最後に溶媒を留去し、所望の生成物 2060431 を得た。

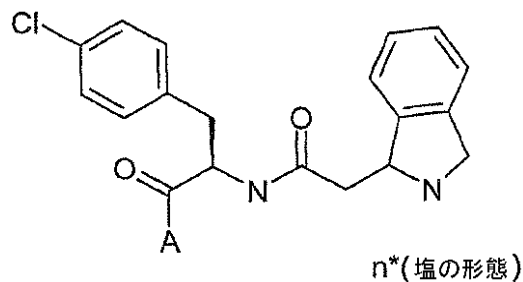
10

MS m/z 599 ($M^+ + 1$).

【0240】

実施例 2 I - 24 I の化合物を、以下の第 I 表に記載の A - ドメイン出発物質から、手順 XI X および XX と実質的に同様の手順を用いて製造した。塩酸塩を、.5 M 塩酸 (aq) 中における塩交換により、トリフルオロ酢酸塩から製造することができ、続いて凍結乾燥した。

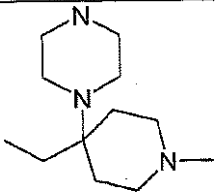
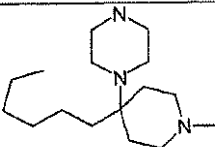
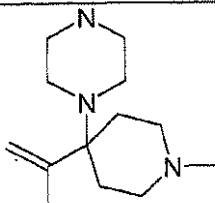
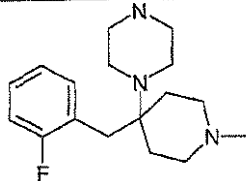
【化 152】



20

第 I 表

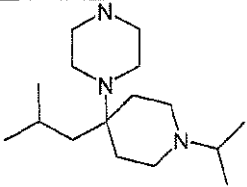
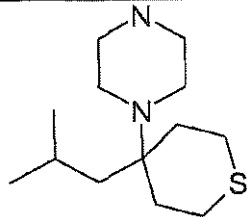
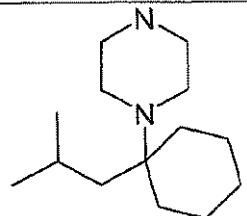
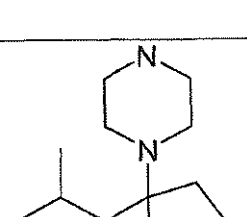
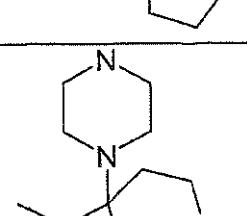
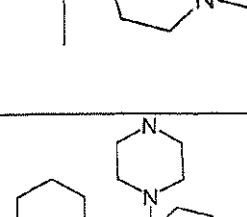
【表 3 0】

実施例	A	ES MS (M + 1)	出発物質	方法	塩の形態
1I		552.3	1E	XIX	TFA
2I		608.3	2E	XIX	TFA
3I		564.3	3E	XIX	TFA
4I		632.3	4E	XIX	TFA

10

20

【表 3 1】

実施例	A	ES MS (M + 1)	出発物質	方法	塩の形態
5I		608.4	6E	XIX	TFA
6I		583.3	7E	XIX	TFA
7I		565.3	8E	XIX	TFA
8I		551.3	9E	XIX	TFA
9I		566.3	10E	XIX	TFA
10I		620.3	11E	XIX	HCl

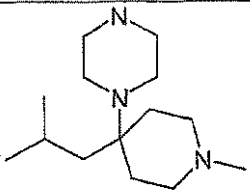
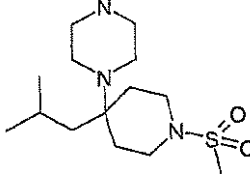
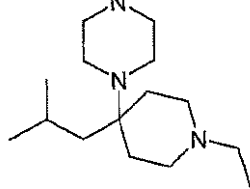
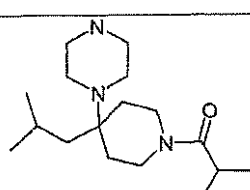
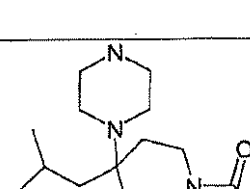
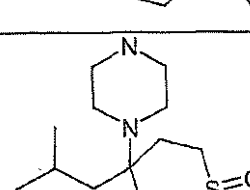
10

20

30

40

【表 3 2】

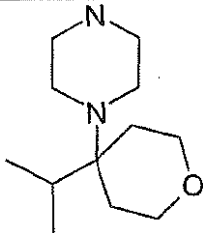
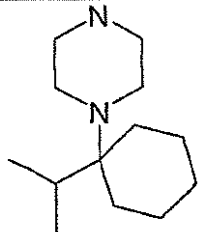
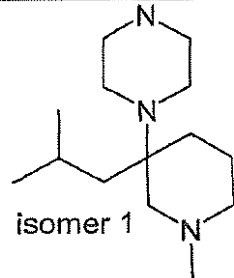
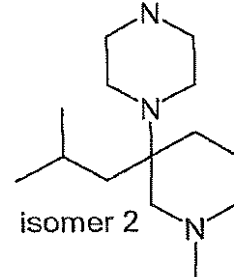
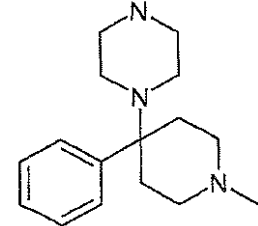
実施例	A	ES MS (M + 1)	出発物質	方法	塩の形態
11I		580.3	12E	XIX	TFA
12I		644.3	13E	XIX	TFA
13I		594.4	14E	XIX	TFA
14I		636.3	15E	XIX	HCl
15I		608.3	16E	XIX	HCl
16I		615.3	17E	XIX	HCl

10

20

30

【表 3 3】

実施例	A	ES MS (M + 1)	出発物質	方法	塩の形態
17I		553.3	18E	XIX	HCl
18I		551.3	19E	XIX	TFA
19I	 isomer 1	580.3	20E	XIX	HCl
20I	 isomer 2	580.3	20E	XIX	HCl
21I		600.4	1H	XIX	TFA

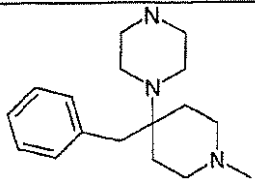
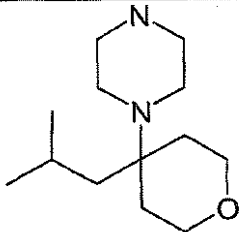
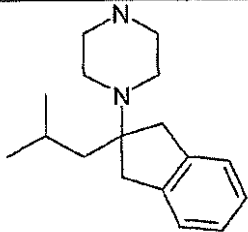
10

20

30

40

【表 3 4】

実施例	A	ES MS (M + 1)	出発物質	方法	塩の形態
22I		614.3	2H	XIX	TFA
23I		567.3	5H	XIX	TFA
24I		599	24D	XX	HCl

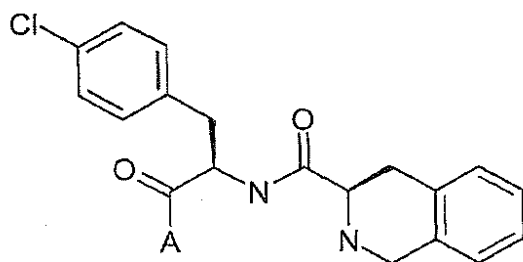
10

20

【0241】

化合物 1 J および 2 J を、実施例 5 E および 3 H の化合物から、手順 X I X と実質的に同様の手順をそれぞれ用いることにより製造した。塩酸塩を、. 5 M 塩酸 (a q) 中における塩交換により、トリフルオロ酢酸から製造することができ、続いて凍結乾燥した。

【化 1 5 3】



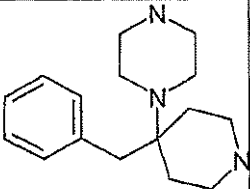
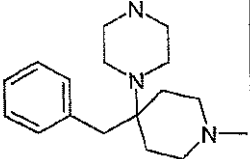
n*(塩の形態)

30

第 J 表

40

【表 3 5】

実施例	A	ES MS (M + 1)	出発物質	方法	塩の形態
1J		600.3	5E	XIX	TFA
2J		614.3	3H	XIX	TFA

10

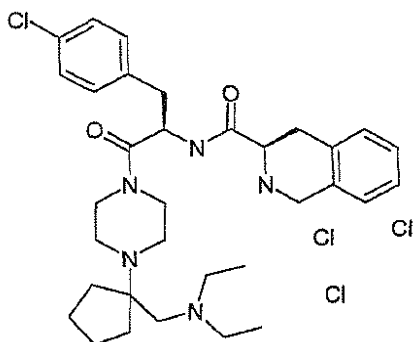
【0 2 4 2】

手順 X X I

実施例 1 E E

【化 1 5 4】

20



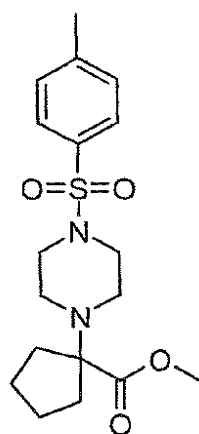
30

実施例 1 E E の化合物を、手順 X X と実質的に同様の手順、および製造例 1 D D (下記) および B C 1 から得られる出発物質を用いて製造した。

【0 2 4 3】

製造例 1 A A

【化 1 5 5】



40

化合物 1AA

化合物 1 A A

50

シクロペンタノン (8 . 9 m L , 1 0 0 . 5 m m o l) および塩化アンモニウム (8 . 0 g , 1 5 0 . 8 m m o l) の混合物に、シアン化カリウム (9 . 8 g , 1 5 0 . 8 m m o l) の水 (7 5 m L) 溶液を室温にて加え、混合物を2日間激しく撹拌した。次いで反応物をジエチルエーテルおよび水 (1 5 0 m L) の 2 : 1 混合物に注ぎ、水層をジエチルエーテル (3 x 5 0 m L) で抽出した。集めた有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、溶媒を減圧留去して 1 - アミノ - 1 - シクロペンタンニトリルを得た。このアミノニトリル (2 . 0 g , 1 8 . 1 m m o l) をメタノール中の飽和塩酸溶液に溶解した。得られた溶液に、水 (0 . 9 8 m L , 5 4 . 5 m m o l) を加え、混合物を室温にて1週間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をメタノール (1 0 0 m L) 中に取り、5分間撹拌した。溶媒を減圧留去し、固体残渣をジエチルエーテルで洗浄して 1 - アミノ - 1 - シクロペンタンカルボン酸メチル塩酸塩を得た。1 - アミノ - 1 - シクロペンタンカルボン酸メチル塩酸塩 (3 . 2 g , 1 8 . 1 m m o l) の無水 D M F (4 0 m L) およびジイソプロピルエチルアミン (1 0 0 m L) 溶液に、N , N - ビス (2 - クロロエチル) - p - トルエンスルホンアミド (5 . 9 g , 1 9 . 9 m m o l) を加え、反応物を還流下 (1 2 0) 3日間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル (2 0 0 m L) に取った。有機層を水 (2 x 5 0 m L) およびブラインで洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 1 : 4) により精製し、標記化合物を白色固体 (総収率 1 0 %) として得た。

10

M S m / z 3 6 7 . 2 (M ⁺ + 1) .

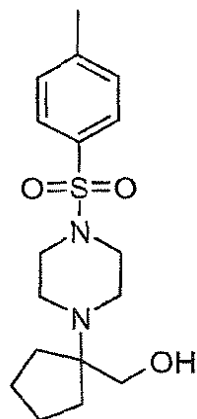
20

【 0 2 4 4 】

手順 X X I I

製造例 1 B B

【 化 1 5 6 】



化合物 1BB

30

化合物 1 B B

化合物 1 A A (5 5 0 m g , 1 . 5 m m o l) の氷冷無水 T H F (1 5 m L) 溶液に、窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (1 2 0 m g , 3 . 1 5 m m o l) を少しずつ加えた。10分後、混合物を室温にて1時間反応させた後、水 (0 . 1 0 m L) および 2 N 水酸化ナトリウム (0 . 4 m L) で 0 にて注意深くクエンチした。混合物を30分間撹拌した後、セライトに通してろ過した。溶媒を減圧留去して標記化合物を白色固体 (9 9 %) として得た。

40

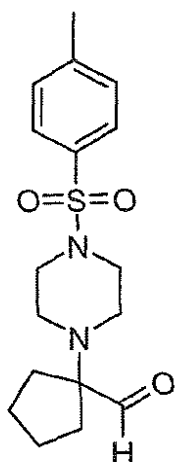
M S m / z 3 3 9 . 2 (M ⁺ + 1) .

【 0 2 4 5 】

手順 X X I I I

製造例 1 C C

【化 1 5 7】



10

塩化オキサリル (0.15 mL, 1.77 mmol) の無水ジクロロメタン (15 mL) 溶液に、-78 °C に窒素雰囲気下、DMSO (0.27 mL, 3.75 mmol) を滴加し、30 分間撹拌した。この混合物に、製造例 1BB の化合物のジクロロメタン (3 mL) 溶液を滴加し、反応物を同じ温度にて 30 分間撹拌した。次いで、トリエチルアミン (1.05 mL, 7.5 mmol) を加え、混合物を室温にて反応させた。30 分後、反応を水でクエンチし、層を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 10 mL) で抽出した。集めた有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、溶媒を留去して標記化合物 (99%) を得た。

20

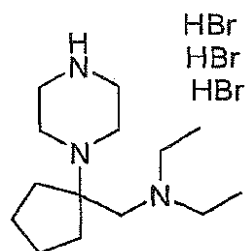
MS m/z 337.1 ($M^+ + 1$).

【0 2 4 6】

手順 XXIV

製造例 1DD

【化 1 5 8】



30

化合物 1DD

化合物 1DD

製造例 1CC の化合物 (450 mg, 1.34 mmol) およびジエチルアミン (0.15 mL, 1.47 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (10 mL) 溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (400 mg, 1.9 mmol) を一度に加えた。混合物を室温にて 3 日間撹拌した後、さらにジエチルアミン (0.15 mL, 1.47 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (400 mg, 1.9 mmol) を加えた。反応物を 4 日間撹拌した後、飽和水性炭酸水素ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。集めた有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、溶媒を留去して得た残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 1 : 1, 次いで酢酸エチル, 次いで酢酸エチル - メタノール - トリエチルアミン 90 : 5 : 5) により精製し、N - トシル保護化合物を薄黄色油状物として得た。N - トシル誘導体 (220 mg, 0.56 mmol) の 30% 臭化水素 / 酢酸 (4.5 mL) 溶液を室温にて終夜撹拌した。溶媒を減圧留去し、固体残渣をジエチルエーテルで洗浄して標記化合物を黄色固体 (38%) として得た。

40


50

M S m / z 2 4 0 . 2 (M ⁺ + 1)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT					Int'l Application No PCT/US 03/00033
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/496 C07D209/44 C07D217/16 C07D401/12 C07D409/12 C07D405/12 A61P3/04 A61P3/10 A61P15/10					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
P, Y	WO 02 059108 A (MANCOSO VINCENT ; BIGGERS CHRISTOPHER KELLY (US); FISHER MATTHEW JO) 1 August 2002 (2002-08-01) claims				1-47
P, Y	WO 02 070511 A (RUEDIGER EDWARD H ; RUEL REJEAN (CA); THIBAUT CARL (CA); POINDEXTE) 12 September 2002 (2002-09-12) claims table 8 examples 300, 301, 310, 311				1-47
Y	WO 00 74679 A (PATCHETT ARTHUR A ; PLOEG LEONARDUS H T V D (US); SEBHAT IYASSU (US) 14 December 2000 (2000-12-14) claims				1-47
-/--					
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.					
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
9 April 2003			17/04/2003		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Kollmannsberger, M		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intel  onal Application No
PCT/US 03/00033

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 64002 A (PATCHETT ARTHUR A ; PLOEG LEONARDUS H T V D (US); YE ZHIXIONG (US);) 16 December 1999 (1999-12-16) cited in the application claims -----	1-47
A	WO 01 70337 A (MERCK & CO INC ; NARGUND RAVI P (US); PALUCKI BRENDA L (US)) 27 September 2001 (2001-09-27) claims -----	1-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/00033

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 44-47 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/00033

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02059108	A	01-08-2002	WO 02059117 A1	01-08-2002
			WO 02059108 A1	01-08-2002
WO 02070511	A	12-09-2002	WO 02070511 A1	12-09-2002
			WO 02079146 A2	10-10-2002
			WO 02069905 A2	12-09-2002
WO 0074679	A	14-12-2000	AU 5306800 A	28-12-2000
			EP 1187614 A1	20-03-2002
			JP 2003505435 T	12-02-2003
			WO 0074679 A1	14-12-2000
			US 6350760 B1	26-02-2002
			US 2002137664 A1	26-09-2002
WO 9964002	A	16-12-1999	AU 742425 B2	03-01-2002
			AU 4680199 A	30-12-1999
			CA 2334551 A1	16-12-1999
			EP 1085869 A1	28-03-2001
			JP 2002517444 T	18-06-2002
			WO 9964002 A1	16-12-1999
			US 6294534 B1	25-09-2001
			US 2001029259 A1	11-10-2001
WO 0170337	A	27-09-2001	AU 4928101 A	03-10-2001
			EP 1268000 A1	02-01-2003
			WO 0170337 A1	27-09-2001
			US 6472398 B1	29-10-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 15/08	A 6 1 P 15/08	4 H 0 0 6
A 6 1 P 15/10	A 6 1 P 15/10	4 H 0 3 9
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 217/26	C 0 7 D 217/26	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12	
// C 0 7 B 53/00	C 0 7 B 53/00	G
C 0 7 B 61/00	C 0 7 B 61/00	3 0 0
C 0 7 C 67/343	C 0 7 C 67/343	
C 0 7 C 69/73	C 0 7 C 69/73	
C 0 7 C 69/734	C 0 7 C 69/734	B
C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 ライアン・トーマス・バッカー
アメリカ合衆国46220インディアナ州インディアナポリス、ブロードウェイ・ストリート59
45番
- (72)発明者 イバン・コリャド・カニョ
スペイン、エ-28108アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア30番、リリー
・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 オスカル・デ・フルトス・ガルシア
スペイン、エ-28108アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア30番、リリー
・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 クリストファー・ウィリアム・ドーク
アメリカ合衆国46256インディアナ州インディアナポリス、イースト・80ストリート751
5番
- (72)発明者 マシュー・ジョゼフ・フィッシャー
アメリカ合衆国46158インディアナ州ムーアズビル、クエイル・リッジ・コート10650番
- (72)発明者 スティーブン・リー・ククリシュ
アメリカ合衆国46038インディアナ州フィッシャーズ、トレントン・コート11417番
- (72)発明者 ヴァンサン・マンキュソ
ベルギー、ペー-1338モン・サン・ギベール、リュ・グランボンブル11番、パルク・シエン
ティフィーク・ドウ・ルーヴァン・ラ・ヌーヴ、リリー・エムエスジー・ディベロップメント・セ
ンター・ソシエテ・アノニム
- (72)発明者 マイケル・ジョン・マーティネッリ
アメリカ合衆国91320カリフォルニア州サウザンド・オークス、カントリー・ホーム・コート
3357番
- (72)発明者 ジェフリー・トーマス・マレイニー
アメリカ合衆国46236インディアナ州インディアナポリス、ウェルカー・ドライブ6153番
- (72)発明者 ポール・レスリー・オースタイン
アメリカ合衆国46032インディアナ州カーメル、ボサハン・コート10441番

(72)発明者 シェ・チャオユ

アメリカ合衆国 4 6 0 3 3 インディアナ州カーメル、オタワ・パス 5 7 0 5 番

F ターム(参考) 4C034 AN01

4C063 AA01 BB09 CC10 CC78 CC95 DD07 EE01

4C084 AA17 NA05 ZA701 ZC101 ZC111 ZC351 ZC751

4C086 AA01 AA03 AA04 BC50 GA07 GA12 GA16 MA01 NA14 ZA70

ZC10 ZC11 ZC35 ZC75

4C204 BB01 CB04 DB22 EB02 FB01 GB01

4H006 AA02 AC24 AC81 BA25 BA48 BA69 BA92 BB10 KA31

4H039 CA41 CA66 CD10 CD20 CL25