

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5002592号
(P5002592)

(45) 発行日 平成24年8月15日 (2012. 8. 15)

(24) 登録日 平成24年5月25日 (2012. 5. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/82 (2006. 01)

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

C O 7 D 413/04 (2006. 01)

C O 7 D 239/36 (2006. 01)

A 6 1 K 31/513 (2006. 01)

C O 7 D 213/82 C S P

A 6 1 K 31/4545

C O 7 D 413/04

C O 7 D 239/36

A 6 1 K 31/513

請求項の数 22 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-515847 (P2008-515847)
(86) (22) 出願日 平成18年6月7日 (2006. 6. 7)
(65) 公表番号 特表2008-542444 (P2008-542444A)
(43) 公表日 平成20年11月27日 (2008. 11. 27)
(86) 国際出願番号 PCT/US2006/022025
(87) 国際公開番号 W02006/133242
(87) 国際公開日 平成18年12月14日 (2006. 12. 14)
審査請求日 平成21年6月5日 (2009. 6. 5)
(31) 優先権主張番号 60/688, 306
(32) 優先日 平成17年6月7日 (2005. 6. 7)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507401214
ファーマコペイア・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、ニュージャージー・08
543、プリンストン・ピー・オー・ボツ
クス・シー・エヌ・5350
(74) 代理人 100062007
弁理士 川口 義雄
(74) 代理人 100114188
弁理士 小野 誠
(74) 代理人 100140523
弁理士 渡邊 千尋
(74) 代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
(74) 代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

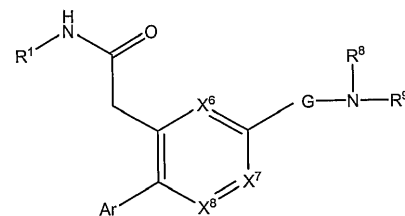
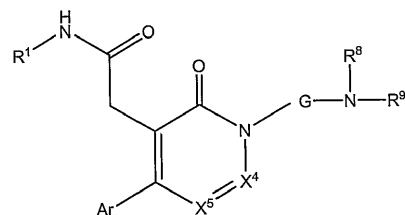
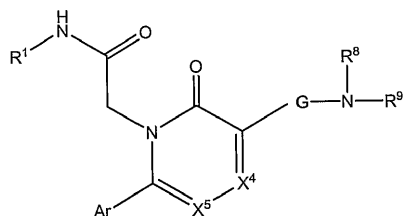
(54) 【発明の名称】 うつ病およびストレス疾患のためのアジノンおよびジアジノンV3阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

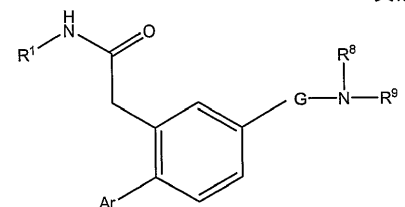
【請求項 1】

式：

【化 1】



又は



(式中、

 X^4 および X^5 は、 $CR^4 - CR^5$ 、 $N - CR^5$ および $CR^4 - N$ から選択され； X^6 、 X^7 および X^8 の 1 つは N であり、他の 2 つは CR^4 および CR^5 であり；

R^1 は、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-10}) シクロアルキル、および $[(C_{3-10})$ シクロアルキル (C_{1-2}) アルキル] から選択され、前記 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-10}) シクロアルキル、および $[(C_{3-10})$ シクロアルキル (C_{1-2}) アルキル] は、場合により 1 個以上のハロゲン、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-6}) アルキニル、フェニルまたはベンジルで置換されていてもよく；

Ar は、

(i) (C_{6-10}) アリールであって、場合によりハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $COOR^6$ 、 NR^6R^7 、フェニル、 (C_{5-6}) ヘテロアリール、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキルオキシおよび (C_{3-6}) シクロアルキルオキシから選択される 1 個から 3 個の置換基で置換されていてもよく、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキルオキシおよび (C_{3-6}) シクロアルキルオキシは、場合により 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよく；

(ii) (C_{5-10}) ヘテロアリールであって、場合によりメチル、 (C_{1-6}) アルキルオキシまたはハロゲンから選択される置換基で置換されていてもよく；および

(iii) (C_{4-7}) シクロアルキルから選択され；

R^4 および R^5 は、独立して、H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルオキシまたはハロゲンから選択され、前記 (C_{1-6}) アルキルおよび (C_{1-6}) アルキルオキシは、場合により、1 個以上のハロゲンで置換されていてもよく；

G は (C_{4-7}) アルキレンであり、ここで 1 個以上の $-CH_2-$ は、 $-S-$ 、 $-S-$

10

20

30

40

50

(O) -、-SO₂-、-O-、-C(=O)-、-CHOH-、-NH-、CHF、CF₂、-CH(O-C₁₋₆アルキル)-、-CH(O-C₁₋₄アシル)-、-CH(C₁₋₆アルキル)-または-C(C₁₋₆アルキル)₂-で置換されていてもよく、但し(1)隣接する-CH₂-残基は、-S-、-S(O)-、-SO₂-または-O-で置換されることはなく；(2)-S-、-S(O)-、-SO₂-、-O-および-NH-残基は、単一の炭素だけで分離されることはできない、あるいは、

Gは炭素環または複素環であり、これらは中心環および-NR⁸R⁹に、直接結合またはC₁-C₅アルキレン鎖によって結合している、あるいは、

Gは含窒素複素環であり、これは中心環に直接結合またはC₁-C₅アルキレン鎖によって結合しており；この場合、含窒素複素環の窒素は、-NR⁸R⁹に対応し、R⁹は形式上Gの一部となり、

10

前記炭素環、複素環及び含窒素複素環は、ハロゲン、ハロC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキル、アミノカルボニル、シアノ及びカルボニルから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい；

R⁸およびR⁹は独立して、H又はC₁₋₆アルキルであるか、あるいはNR⁸R⁹は単環式または2環式の3から10個の炭素有する飽和含窒素複素環であり、R⁸およびR⁹を有する窒素が、4員から7員の含窒素複素環の一部であるとき、Gはさらに-N(R¹⁰)-(C₃₋₆)アルキレンであってもよく；R¹⁰は、Hまたは(C₁₋₆)アルキルである；

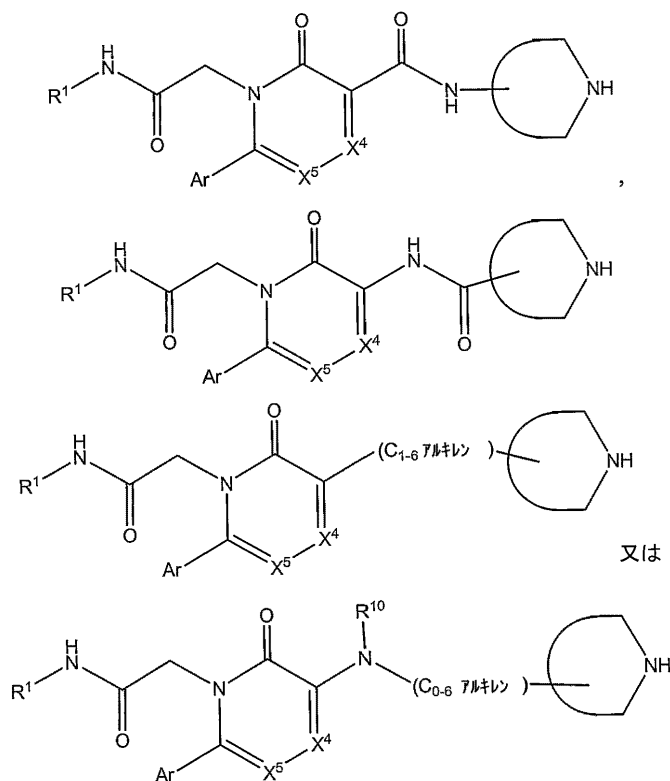
20

但し、X⁴およびX⁵がCR⁴-Nであり、およびGがアルキレンであるとき、R¹は、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキルおよび[(C₃₋₆)シクロアルキル(C₁₋₂)アルキル]から選択される)の化合物。

【請求項2】

式：

【化2】



30

40

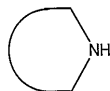
(式中、

R¹は、C₃-C₆アルキルであり；

R¹⁰は、Hまたは(C₁₋₆)アルキルであり；および

50

【化 3】

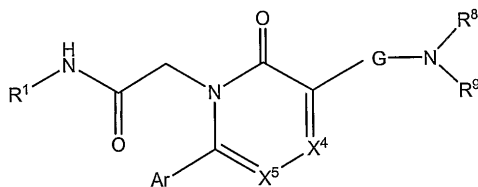


は、単環式または2環式の3から10個の炭素を有する飽和含窒素複素環である)の請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式：

【化 4】



10

(式中、

X^4 および X^5 は、 $CR^4 - CR^5$ 、 $N - CR^5$ および $CR^4 - N$ から選択され；

R^1 は、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-10}) シクロアルキル、[(C_{3-10}) シクロアルキル(C_{1-2}) アルキル] から選択され、前記(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-10}) シクロアルキル、および[(C_{3-10}) シクロアルキル(C_{1-2}) アルキル] は、場合により、1個以上のハロゲン、(C_{1-6}) アルコキシ、(C_{2-6}) アルケニル、(C_{2-6}) アルキニル、フェニルまたはベンジルで置換されていてもよく；

20

Ar は、(C_{6-10}) アリールであって、場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $COOR^5$ 、 NR^6R^7 、フェニル、(C_{5-6}) ヘテロアリール、(C_{1-6}) アルキル、(C_{3-6}) シクロアルキル、(C_{1-6}) アルキルオキシおよび(C_{3-6}) シクロアルキルオキシから選択される1個から3個の置換基で置換されていてもよく、前記(C_{1-6}) アルキル、(C_{3-6}) シクロアルキル、(C_{1-6}) アルキルオキシおよび(C_{3-6}) シクロアルキルオキシは、場合により1個以上のハロゲンで置換されていてもよく、または

Ar は、(C_{5-10}) ヘテロアリールであって、場合によりメチル、(C_{1-6}) アルキルオキシまたはハロゲンから選択される置換基で置換されていてもよく；または

30

Ar は、(C_{4-7}) シクロアルキルであり

R^4 および R^5 は、独立して、 H 、(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルキルオキシまたはハロゲンから選択され、前記(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルキルオキシは、場合により、1個以上のハロゲンで置換されていてもよく；

G は($C_4 - C_7$) アルキレンであり、ここで1個以上の $-CH_2-$ は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CHOH-$ 、 $-NH-$ 、 CHF 、 CF_2 、 $-CH(O-C_{1-6} \text{ アルキル})-$ 、 $-CH(O-C_{1-4} \text{ アシル})-$ 、 $-CH(C_{1-6} \text{ アルキル})-$ または $-C(C_{1-6} \text{ アルキル})_2-$ で置換されていてもよく、但し(1)隣接する $-CH_2-$ 残基は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ または $-O-$ で置換されることはなく；(2) $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ および $-NH-$ 残基は、単一の炭素だけで分離されることはできない、あるいは、

40

G は炭素環または複素環であり、これらは中心環および $-NR^8R^9$ に、直接結合または $C_1 - C_5$ アルキレン鎖によって結合している、あるいは、

G は含窒素複素環であり、これは中心環に直接結合または $C_1 - C_5$ アルキレン鎖によって結合しており；この場合、含窒素複素環の窒素は、 $-NR^8R^9$ に対応し、 R^9 は形式上 G の一部となり、

前記炭素環、複素環及び含窒素複素環は、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル、シアノ及びカルボニルから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよ

50

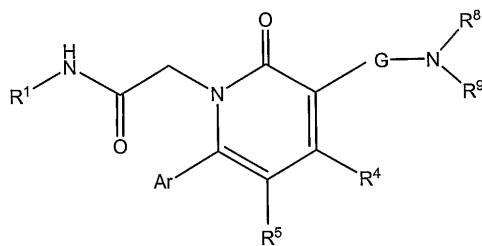
い；

R^8 および R^9 は独立して、H 又は C_{1-6} アルキルであるか、あるいは NR^8R^9 は単環式または 2 環式の 3 から 10 個の炭素を有する飽和含窒素複素環であり、 R^8 および R^9 を有する窒素が、4 員から 7 員の含窒素複素環の一部であるとき、G はさらに $-N(R^{10})-(C_{3-6})$ アルキレンであってもよく； R^{10} は、H または (C_{1-6}) アルキルである) の請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式：

【化 5】



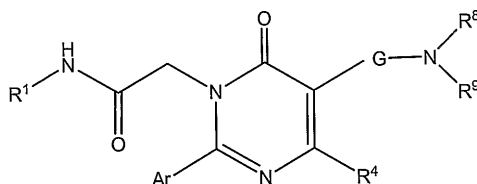
10

の請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

式：

【化 6】



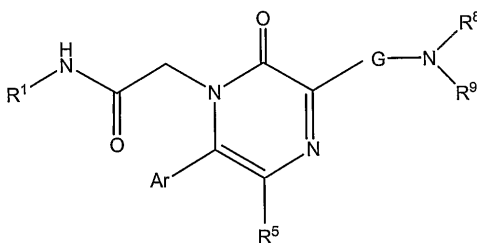
20

の請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

式：

【化 7】



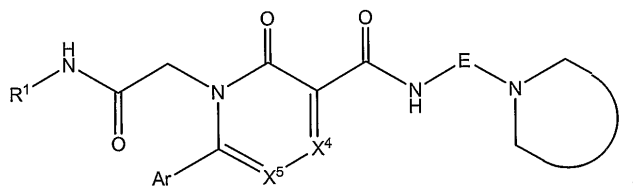
30

の請求項 3 に記載の化合物。

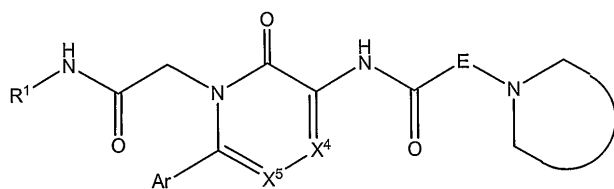
【請求項 7】

式：

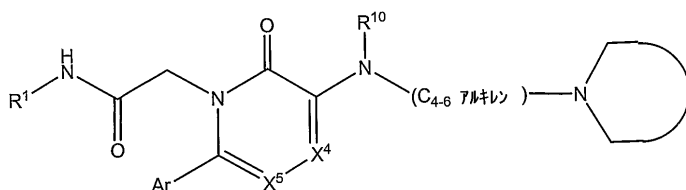
【化 8】



40



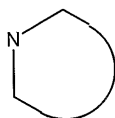
【化 9】



10

(式中、
E は、(C₂ - 10) 炭化水素であり ; および

【化 10】

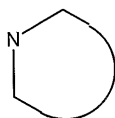


20

は、単環式または 2 環式の 3 から 10 個の炭素を有する飽和含窒素複素環である) から選
択される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

【化 11】



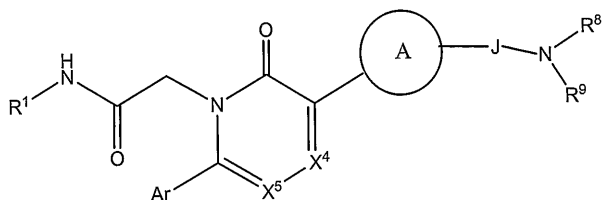
が、ピペリジン環またはモルホリン環である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

30

式 :

【化 12】



(式中、

J は、直接結合または (C₁ - 6) 炭化水素であり ; および

40

【化 13】



は、4 から 7 個の原子を有する単環式炭素環もしくは複素環または 9 から 13 個の原子を
有する 2 環式炭素環もしくは複素環である) の、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 10】

【化 1 4】

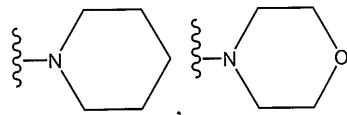


が、5員または6員の含窒素複素環であり、およびJがメチレン、エチレンまたはプロピレンである、請求項9に記載の化合物。

【請求項 1 1】

- N R⁸ R⁹ が、

【化 1 5】



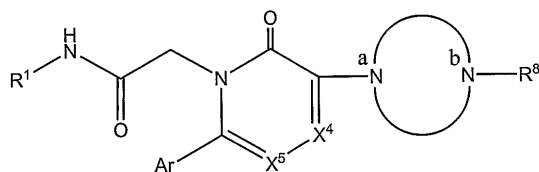
10

および - N [C_{1 - 3} アルキル]₂ から選択される、請求項10に記載の化合物。

【請求項 1 2】

式：

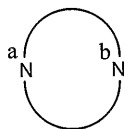
【化 1 6】



20

(式中、

【化 1 7】

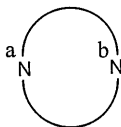


は、6から8個の原子を有する含窒素単環式複素環または9から13個の原子を有する2環式複素環であり、bで指示された窒素は請求項1の窒素であり、およびaで指示された窒素は請求項1のGの定義に含まれる)の請求項3に記載の化合物。

30

【請求項 1 3】

【化 1 8】



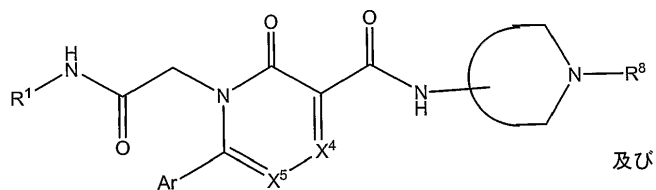
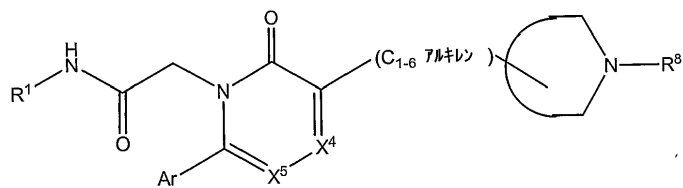
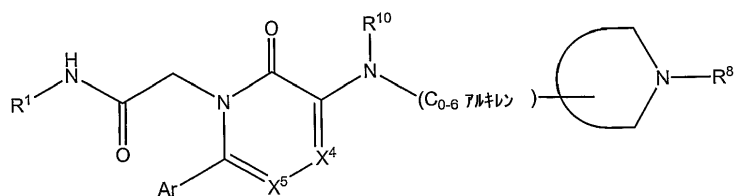
が、ヘキサヒドロ - 1 , 4 - ジアゼピン環である、請求項12に記載の化合物。

【請求項 1 4】

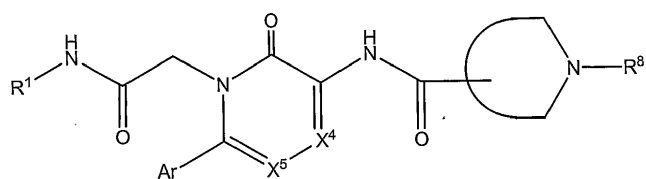
式：

40

【化 19】

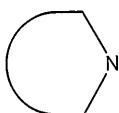


及び



(式中、

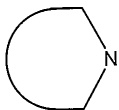
【化 20】



は、単環式または2環式の3から10個の炭素を有する飽和含窒素複素環であり；および
 R^8 が、水素および C_{1-10} 炭化水素から選択される）から選択される、請求項3に
 記載の化合物。

【請求項 15】

【化 21】



が、ピペリジン環であり、および R^8 がメチルである、請求項14に記載の化合物。

【請求項 16】

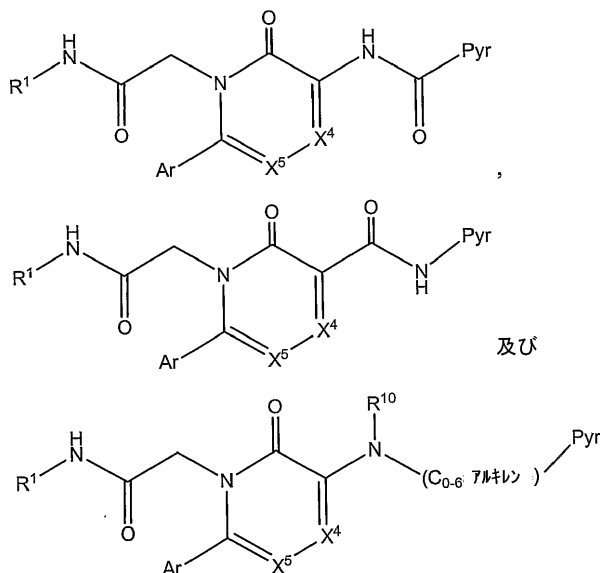
式：

10

20

30

【化 2 2】



10

(式中、

X^4 および X^5 は、 $CR^4 - CR^5$ 、 $N - CR^5$ および $CR^4 - N$ から選択され；

R^1 は、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル (C_{1-2}) アルキルから選択され、前記 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、および (C_{3-6}) シクロアルキル (C_{1-2}) アルキルは、場合により、1 個以上のハロゲン、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-6}) アルキニル、フェニルまたはベンジルで置換されていてもよく；

20

Ar は、 (C_{6-10}) アリールであって、場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $COOR^5$ 、 NR^6R^7 、フェニル、 (C_{5-6}) ヘテロアリール、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキルオキシおよび (C_{3-6}) シクロアルキルオキシから選択される 1 個から 3 個の置換基で置換されていてもよく、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-6}) アルキルオキシおよび (C_{3-6}) シクロアルキルオキシは、場合により、1 個以上のハロゲンで置換されていてもよく、または

30

Ar は、 (C_{5-10}) ヘテロアリールであって、場合により、メチル、 (C_{1-6}) アルキルオキシまたはハロゲンから選択される置換基で置換されていてもよく、または

Ar は、 (C_{4-7}) シクロアルキルであり；

R^4 および R^5 は、独立して、 H 、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルオキシまたはハロゲンから選択され、前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルオキシは、場合により、1 個以上のハロゲンで置換されていてもよく；

R^{10} は、 H または (C_{1-6}) アルキルであり；および

Pyr は、炭素を介して結合しているイミダゾール、炭素を介して結合しているピリジン、及び炭素を介して結合している置換されたピリジンから選択される）から選択される化合物。

40

【請求項 17】

R^1 が、 C_{4-6} アルキル、シクロアルキル、およびフェニル、メトキシまたはアルキニルで置換された C_{1-3} アルキルから選択される、請求項 1 および 3 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R^1 が、 t -ブチル、イソプロピル、シクロペンチル、 α -メチルベンジル、メトキシプロピルおよびプロパルギルから選択される、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

Ar が、フェニル、およびハロゲン、メチルまたはメトキシで置換されたフェニルから選択される、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 2 0】

医薬的に許容される担体および請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬製剤。

【請求項 2 1】

医薬を製造するための、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 2 2】

前記医薬が、利尿作用をもたらすための医薬、またはうつ病、ストレス疾患、攻撃的挙動、高齢者の不眠症、がん、クッシング病、および膵臓病から選択される疾患を治療するための医薬である、請求項 2 1 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、うつ病、ストレスおよび他の疾患の治療に有用な、置換された、ピリジン類、ピリミジン類、ピラジン類、ピリジノン類、ピリミジノン類、ピラジノン類およびフェニルアセタミド類の化学的クラスに関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

視床下部 - 脳下垂体 - 副腎皮質 (H P A) 軸は、ヒトおよび他の哺乳動物における主要なストレス軸である。様々なストレス要因 (および多数の他のクラスの刺激) が脳下垂体前葉から A C T H ホルモン (副腎皮質刺激ホルモン) の遊離を引き起こす。A C T H は、体循環に入って、副腎皮質に作用して糖質コルチコイドホルモン (ヒトではコルチゾールであり、齧歯動物ではコルチコステロンである主要な内分泌糖質コルチコイド) の合成と放出を促進する。糖質コルチコイド類は効果の広域スペクトルを発揮し、この主な目的は、ストレス要因への成功裡の応答性および最終的な適応性のためのエネルギー源を動員することである。

20

【0 0 0 3】

ヒトにおける異常に高い H P A 軸活性は、様々な精神障害の進行に関連しており、これらの幾つかは病因としてストレスが関係している。高いコルチゾールレベルは、これは H P A 軸活性過多および正常な負のフィードバック制御プロセスが失われていることを示すものであるが、感情障害および様々な他の精神障害での共通の知見であり、診断のツールとして広く利用されている (H o l s b o e r e t a l . , B i o l . P s y c h . 1 9 8 6 , 2 1 , 6 0 1 - 6 1 1) 。 H P A 軸の調節不全は、慢性ストレスに対する高度の脆弱性と不十分な適合を反映するものであり、したがって、慢性ストレスが感情障害の進行に主要な役割を果たしていると考えられている (S p e r r y a n d C a r l s o n , D S M - I V d i a g n o s i s t o t r e a t m e n t , 2 ^{n d} E d i t i o n , T a y l o r & F r a n c i s , 1 9 9 6) 。 この主要な概念は、慢性のストレスの動物モデルを利用する実験的証拠によって支持され、この実験では、異常な H P A 機能が臨床現場で見られるものと非常によく似ている (D e G o e i j e t a l , N e u r o e n d o c r i n o l o g y , 1 9 9 1 , 5 3 , 1 5 0 - 1 5 9 ; P l o t s k y a n d M e a n e y , M o I . B r a i n R e s . 1 9 9 3 , 1 8 , 1 9 5 - 2 0 0) 。

30

40

【0 0 0 4】

ヒトおよびラットにおける A C T H の主要な分泌促進因子は、C R H (コルチコトロピン放出ホルモン) および A V P (アルギニンバソプレシン) である。H P A 軸内では、これらのペプチドホルモンは視床下部の室傍核 (P V N) 小細胞ニューロンによって合成される。これらのニューロンの軸索は正中隆起の外部ゾーンに投射し、ここからホルモン産物は下垂体門脈系に入り、A C T H を製造する下垂体細胞を浸す。C R H と A V P は、下垂体で相乗的に作用して両方およびヒトにおける A C T H 分泌を制御する。

【0 0 0 5】

心理的なストレス要因 (すなわち、刺激の認識評価を必要とするもの) によって H P A

50

軸は、最も強力に活性化される。A V PとC R H放出のパターンは、関わったストレス要因のタイプの関数として変動する。物理的であるか、または心理的であるかわらず、急性ストレスは、迅速で強いC R Hの放出を引き出す。しかしながら、いくつかの心理的なストレス要因のために、慢性のストレスの適用は、正中隆起における高められたA V Pの貯蔵、増加したm R N A合成、およびA V P神経分泌顆粒での減少を引き起こすが、これに反して、C R H合成および放出の同様のマーカーは比較的影響を受けない。ストレスがC R HおよびA V Pを共発現するP V Nニューロンの数を高めること、またA V Pの脳内レベルが感情障害に悩む患者で上昇していることを示す臨床的および実験的データを共に考察すれば、これらの知見は、A V PがA C T H分泌促進物質として重要な役割を果たしているのを証明している。さらに、これらは、慢性の精神的ストレスがC R HからA V Pによって制御されたH P A軸活性へ主流が移ることに関連していることを示す。したがって、A V Pは、感情障害で報告されたH P A活性過多の発生に極めて重要な役割を果たしている。

10

【0006】

下垂体前葉におけるA V Pの作用は、バソプレシンV 3（またはV I b）受容体によって媒介され、これは公知であり、クローンニングされた。（ヒト受容体：S u g i m o t o et al, J. Biol. Chem., 1994, 269, 27088 - 27092）。デスモプレシン（d D A V P、V 3親和性を有するA V Pアゴニスト）の併用投与によりC R Hに対する鈍いA C T H応答を復元することができるという、うつ病患者における臨床試験の報告は、うつ病におけるV 3受容体の関与を確認するものである（S c o t t and D i n a n, Life Sciences, 1998, 62, 1985 - 1988）。非選択的ペプチドV 3拮抗剤を使用したげっ歯類動物での研究では、V 3受容体が脳下垂体のA C T Hの放出の制御において機能的な役割を果たしていることを示している（B e r n a r d i n i et al., Neuroendocrinology, 1994, 60, 503 - 508）。したがって、バソプレシン拮抗剤は、異常なH P A軸の負のフィードバック機構によって特徴付けられる中枢神経系疾患における、下垂体のA C T H放出とその後のH P A軸不全を調節して正常化するのに利用される。

20

【0007】

研究は、V 3拮抗剤が攻撃的な行動の治療[参照：W e r s i n g e r et al. Mol. Psychiatry 7, 975 - 984 (2002); B l a n c h a r d et al. Pharmacol. Biochem. Behav. 80, 189 - 194 (2005); およびW e r s i n g e r et al. Horm. Behav. 46, 638 - 645 (2004)]；高齢の患者の不眠症[参照：K a l a m a t i a n o s et al. J. Neuroendocrinol. 16, 493 - 501 (2004)]；がん[参照：D a h i a et al. J. Clin. Endocrin. Metab. 81, 1768 - 1771 (1996)]；クッシング病[参照：P e r r a u d i n et al. J. Clin. Endocrin. Metab. 80, 2661 - 2667 (1995)]；膵臓病[参照：F o l n y et al. Am. J. Physiol. 285, E566 - 576 (2003)]の治療に有用であり得るし；また利尿効果をもたらすことができる[参照：C h e n et al. J. Neurosci. Res. 60, 761 - 766 (2000)]。

30

40

【0008】

V 3受容体に加えて、バソプレシンもまた、末梢受容体、すなわち、主に肝臓、血管組織で見られるV 1 a受容体、および主に腎組織で見られるV 2受容体を活性化する。これらの受容体での相互作用は、A V Pの血圧および抗利尿作用を媒介する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

いくつかの非ペプチド性低分子量の拮抗剤が知られており、これらはV 1 a受容体またはV 2受容体に対して選択的である（最近の総説として参照：F r e i d i n g e r a

50

nd Pettibone, Medicinal Research Reviews, 1997, 17, 1-16) が、V3 受容体に対する選択性を有することが知られている非ペプチド性リガンドはわずかである(参照: 例えば WO 01/55130 および WO 04/009585)。したがって、安全で有効なさらなる非ペプチド性 V3 拮抗剤に対する必要性が存在している。

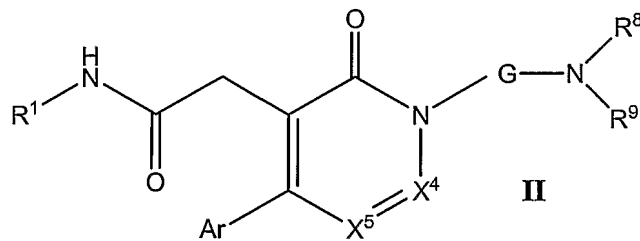
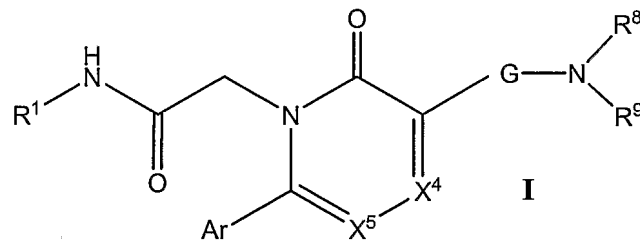
【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明の一実施形態に従って、式：

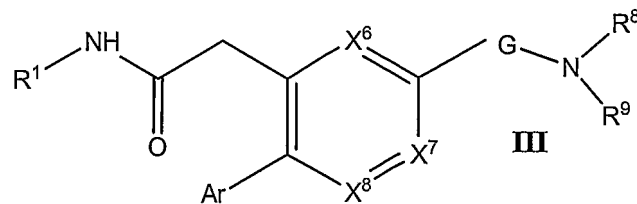
【0011】

【化23】

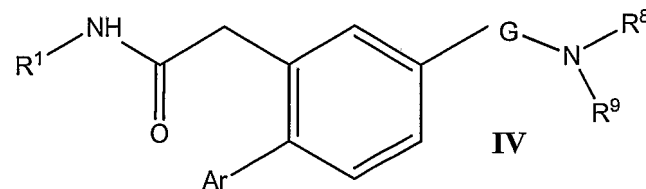


【0012】

【化24】



and



の化合物が提供される。

【0013】

属 I および II において、X⁴ および X⁵ は、C R⁴ - C R⁵、N - C R⁵ および C R⁴ - N から選択され、属 III において、X⁶、X⁷ および X⁸ の 1 つは、N であり、他の 2 つは C R⁴ および C R⁵ である。

【0014】

R¹ は、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₀) シクロアルキル、[(C₃₋₁₀) シクロアルキル (C₁₋₂) アルキル] から選択され、前記 (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₀) シクロアルキル、および [(C₃₋₁₀) シクロアルキル (C₁₋₂) アルキル] は、場合により 1 個以上のハロゲン、(C₁₋₆) アルコキシ、(C₂₋₆) アルケニル、(C₂₋₆) アルキニル、フェニルまたはベンジルで置換されていてもよく；

Ar は、

(i) (C₆₋₁₀) アリールであって、場合によりハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、COOR⁵、NR⁶R⁷、フェニル、(C₅₋₆) ヘテロアリール、(C₁₋₆) アルキル、(C₃₋₆) シクロアルキル、(C₁₋₆) アルキルオキシおよび(C₃₋₆) シクロアルキルオキシから選択される 1 個から 3 個の置換基で置換されていてもよく、前記(C₁₋₆) アルキル、(C₃₋₆) シクロアルキル、(C₁₋₆) アルキルオキシおよび(C₃₋₆) シクロアルキルオキシは、場合により 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよく；

(ii) (C₅₋₁₀) ヘテロアリールであって、場合によりメチル、(C₁₋₆) アルキルオキシまたはハロゲンから選択される置換基で置換されていてもよく；および

(iii) (C₄₋₇) シクロアルキルから選択され；

R⁴ および R⁵ は、独立して、H、(C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) アルキルオキシまたはハロゲンから選択され、前記(C₁₋₆) アルキルおよび(C₁₋₆) アルキルオキシは、場合により、1 個以上のハロゲンで置換されていてもよく；

G は、末端間に 4 から 7 個の原子の間隔を有する結合部分であり；および

R⁸ および R⁹ は、組み合わせにより N の塩基性を維持する残基である。

【0015】

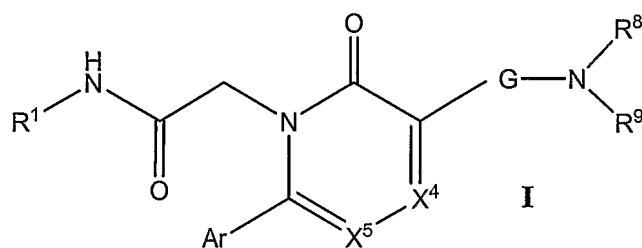
X⁴ および X⁵ が CR⁴-N であり、および G がアルキレンであるとき、R¹ は、(C₁₋₆) アルキル、(C₃₋₆) シクロアルキルおよび[(C₃₋₆) シクロアルキル(C₁₋₂) アルキル] から選択されなければならない。R¹ が、意義のこのサブセットに制限されないときは、G は、(a) sp₂ 混成炭素または (b) 環状構造の少なくとも 1 つを含む結合部分である。または、R⁸ および R⁹ が、一緒になって 4 員から 7 員の含窒素複素環を形成する場合は、G は R¹ の全ての意義について、さらに -N(R¹⁰)-(C₄₋₆) アルキレンであってもよい。R¹⁰ は水素または (C₁₋₆) アルキルである。

【0016】

本発明の実施形態による化合物の亜属は、属 I：

【0017】

【化 25】



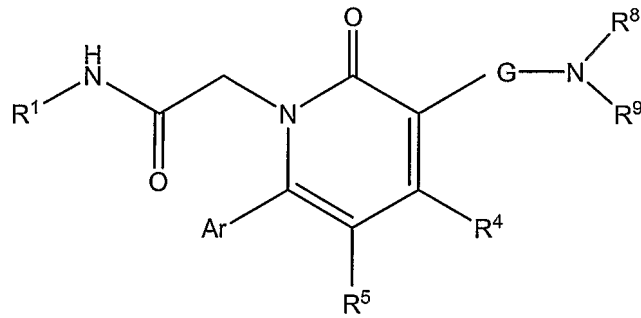
である。

【0018】

属 I は、3 つの亜属：

【0019】

【化 2 6】

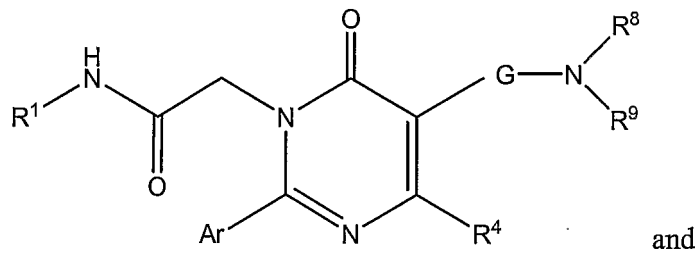


10

のピリジノン類；

【 0 0 2 0】

【化 2 7】



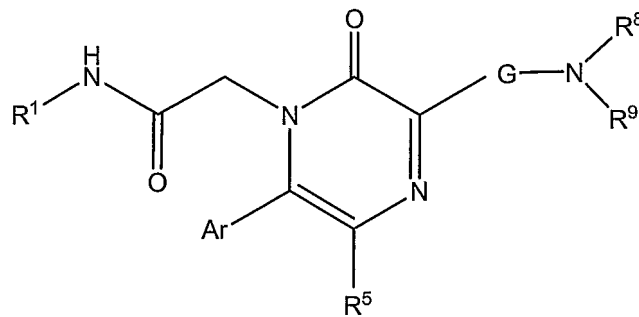
and

20

のピリミジノン類；および

【 0 0 2 1】

【化 2 8】



30

のピラジノン類に分類することができる。

【 0 0 2 2】

本発明の別の実施形態では、医薬的に許容される担体および前記した化合物を含む医薬製剤が提供される。

【 0 0 2 3】

本発明の別の実施形態では、前記した化合物を使用する、うつ病、ストレス疾患、攻撃的挙動、高齢者の不眠症、がん、クッシング病、および膵臓疾患を治療するための方法および利尿作用を発揮する方法が提供される。

40

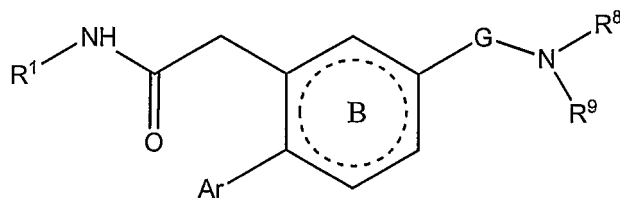
【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 2 4】

本発明の幾つかの実施形態では、一般式：

【 0 0 2 5】

【化 29】



(式中、Bは6員の平面構造の炭素環または平面構造の含窒素複素環を表す) 内に入るピリジン類、ピリミジン類、ピラジン類、ピリジノン類、ピリミジノン類、ピラジノン類およびフェニルアセタミド類が提供される。

10

【0026】

前記したように、Gは末端間に4から7個の原子の間隔を有する結合部分である。換言すれば、 $-NR^8R^9$ は、環Bから除かれた4から7個の原子でなければならない。Gの正確な構成は重要ではない。代表的なGは、sp²混成炭素または環構造を組み込む。R⁸及びR⁹は、一緒になって4員から7員の含窒素複素環を形成する場合は、Gは $-N(R^{10})-(C_{4-6})$ アルキレンであってもよい。したがって、例えば、Gは (C_4-C_7) アルキレンであってもよく、ここでは1個以上の $-CH_2-$ は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CHOH-$ 、 $-NH-$ 、 CHF 、 CF_2 、 $-CH(O-低級アルキル)-$ 、 $-CH(O-低級アシル)-$ 、 $-CH(低級アルキル)-$ または $-C(低級アルキル)_2-$ で置換されていてもよく、但し(1)隣接する $-CH_2-$ 残基は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ または $-O-$ で置換されることはなく；(2) $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ および $-NH-$ 残基は、単一の炭素だけで分離されることはできない。Gは場合により置換されていてもよい炭素環または複素環であってもよく、これらはB環および $-NR^8R^9$ に、直接結合または C_1-C_5 アルキレン鎖によって結合している。Gはまた、場合により置換されていてもよい含窒素複素環であってもよく、これはB環に直接結合または C_1-C_5 アルキレン鎖によって結合しており；この場合、含窒素複素環の窒素は、 $-NR^8R^9$ に対応し、R⁹は形式上Gの一部となる。R⁸およびR⁹は、また、一緒になってGに結合し、含窒素複素環、例えば環炭素原子の1つにおいてピリジン環をB環に結合するリンカーに結合しているピリジン環を形成してもよい。このような場合、B環と含窒素複素環の炭素原子との間には、4から7個の原子が存在する。

20

30

【0027】

残基R⁸およびR⁹は、Nの塩基性を維持しなければならない。例えば、各種のアルキル残基は、本発明の範囲内にある；窒素を環に結合しているアルキレンおよび同様の残基(例えば、ヘテロ原子で中断されたアルキレン)は、本発明の範囲内である。窒素が塩基性を保っている限り、芳香性を導入する残基であっても許容される(例えば、ピリジン)。窒素の塩基性を無効にするアシル残基(例えば、R⁸=アセチル)は、本発明の範囲外である。ある状況下では、R⁸およびR⁹の一方または両方は、水素であってもよい。こうした概念は、明細書中および以下の実施例でより詳細に説明される。

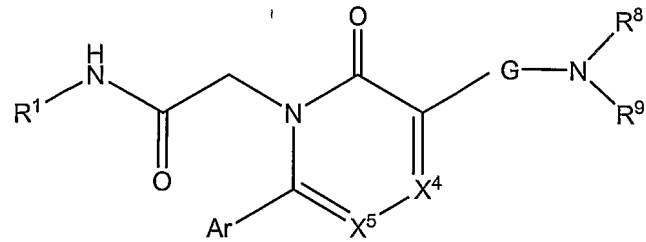
40

【0028】

本発明の幾つかの実施形態に従う属は、上記式I：

【0029】

【化 3 0】



の範囲内に入るピリジノン類、ピリミジノン類およびピラジノン類を含む。これらの化合物において、 X^4 および X^5 は $CR^4 - CR^5$ 、 $N - CR^5$ または $CR^4 - N$ である。

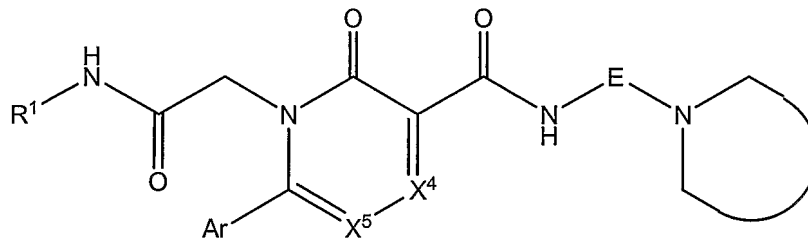
10

【0030】

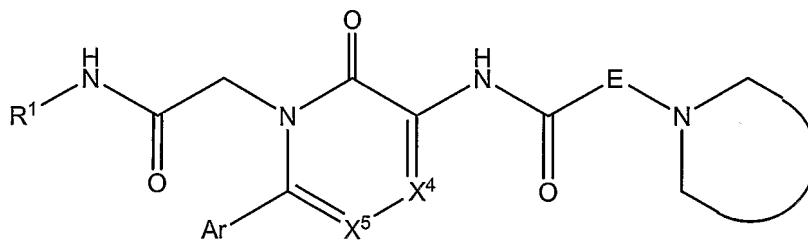
本発明の実施形態に従う亜属の例としては、 $-NR^8R^9$ が、単環または二環に 3 から 10 個の炭素を有する飽和含窒素複素環、好ましくはピペリジンまたはモルホリンである亜属を含み、および G はアミドまたはアミンを介して、ピリジノン、ピリミジノンまたはピラジノンに結合している (C_{3-10}) 炭化水素鎖である：

【0031】

【化 3 1】

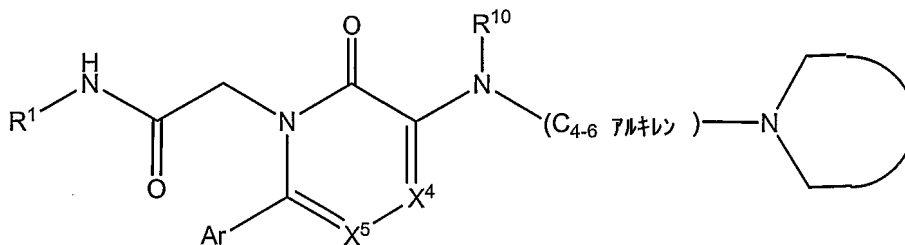


20



30

, and

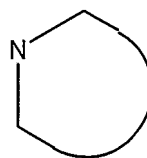


40

(式中、E は、(C_{2-10}) 炭化水素であり；

【0032】

【化 3 2】



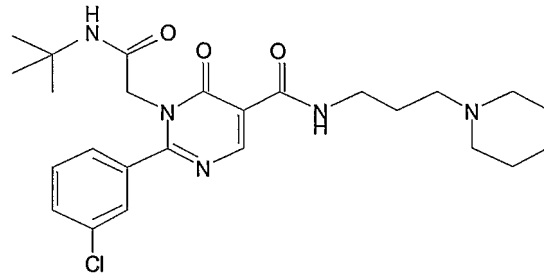
は、単環または二環に 3 から 10 個の炭素を有する飽和含窒素複素環である)。含窒素複素環は、置換されていてもよく、例えば、4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル、4 - ヒ

50

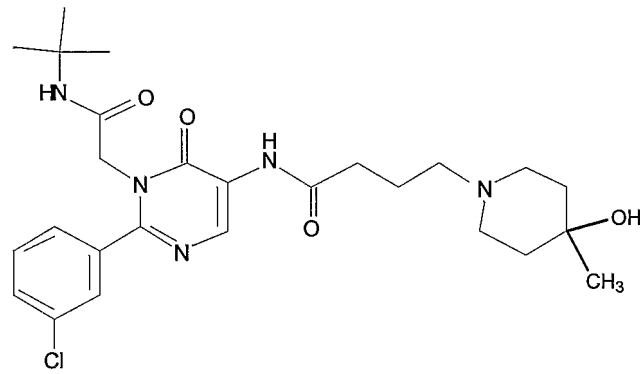
ドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イルおよび 4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イルが挙げられる。この (C_{2-10}) 炭化水素は、 $-NR^8R^9$ およびピリジノン、ピリミジノンまたはピラジノン環の間に 4 から 7 個の原子の間隔が維持される限りにおいて、直鎖状、分枝状または環状であってもよい。この亜属の種の例は

【 0 0 3 3 】

【 化 3 3 】

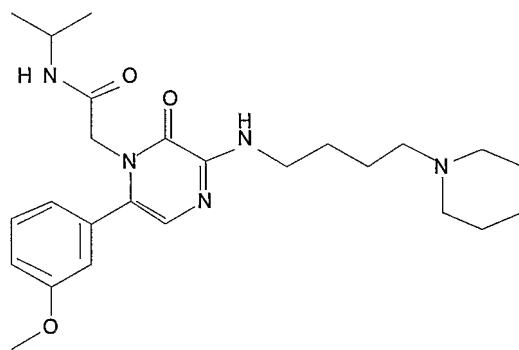


10



20

and



30

が挙げられる。

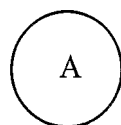
【 0 0 3 4 】

本発明の実施形態に従う亜属のさらなる例としては、 $-NR^8R^9$ が直接結合または (C_{1-6}) 炭化水素 J を介して、

40

【 0 0 3 5 】

【 化 3 4 】

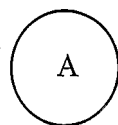


の 4 から 7 個の原子を有する単環式炭素環もしくは複素環、または 9 から 13 個の原子を有する二環式炭素環もしくは複素環に結合している亜属が挙げられる。炭素環または複素環：

【 0 0 3 6 】

50

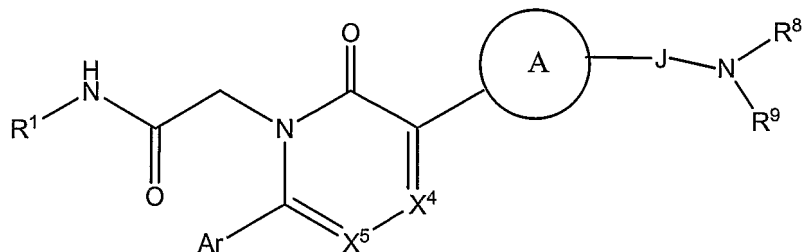
【化 3 5】



は、ピリジノン、ピリミジノンまたはピラジノン：

【 0 0 3 7 】

【化 3 6】



10

に直接結合している。

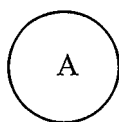
【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態では、

【 0 0 3 9 】

【化 3 7】

20

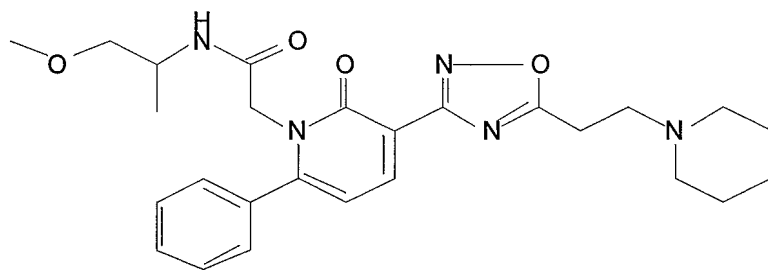


は、5員または6員の含窒素複素環（例えば、オキサジアゾリル、ピロリジニルおよびピペリジニル）であり、Jはメチレン、エチレンまたはプロピレンであり、およびいくつかの実施形態では、 $-NR^8R^9$ は、ピペリジン、モルホリンおよび $-N[C_1-3\text{アルキル}]_2$ である。この亜属の種の例としては、

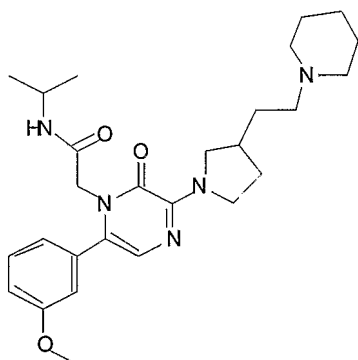
【 0 0 4 0 】

30

【化 3 8】



10

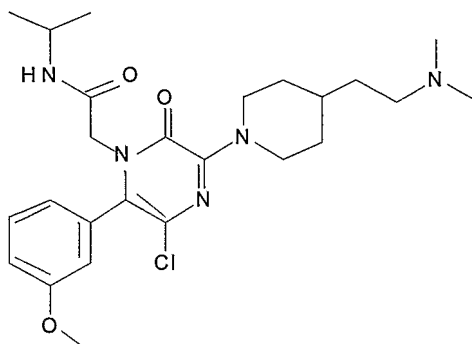


and

20

【 0 0 4 1】

【化 3 9】



30

が挙げられる。

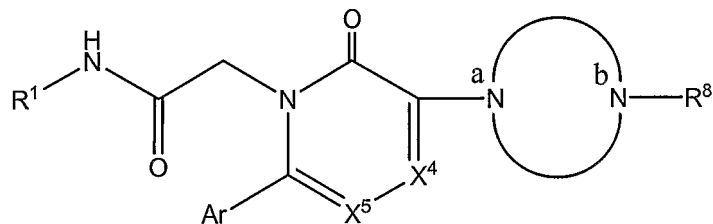
【 0 0 4 2】

本発明の実施形態に従う亜属のさらなる例としては、 R^9 がアルキレンまたはピリジノン、ピリミジノンまたはピラジノン環に直接結合している窒素に「結合」された同様の残基（例えば、ヘテロ原子で中断されているアルキレン）である亜属である：

【 0 0 4 3】

【化 4 0】

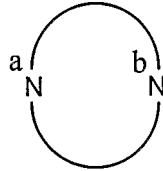
40



(式中、

【 0 0 4 4】

【化 4 1】

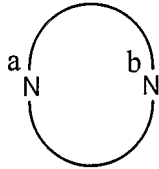


は、6 から 8 個の原子を有する単環式含窒素複素環または 9 から 13 個の原子を有する二環式含窒素複素環であり、式中、b を付した窒素は請求項 1 の窒素であり、a を付した窒素は G の定義に含まれる)。一実施形態においては、

【0045】

10

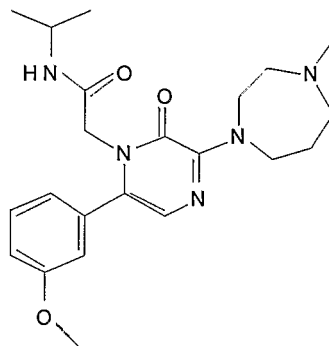
【化 4 2】



は、ヘキサヒドロ - 1, 4 - ジアゼピン環である。この例としては、

【0046】

【化 4 3】



20

が挙げられる。

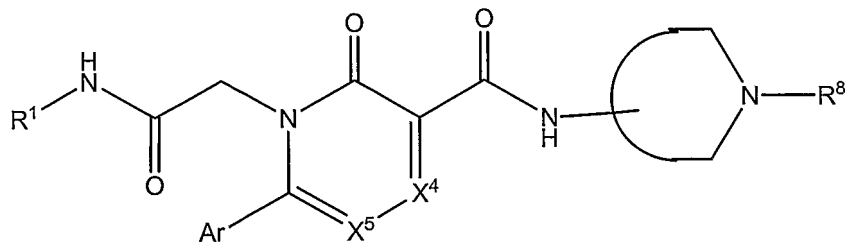
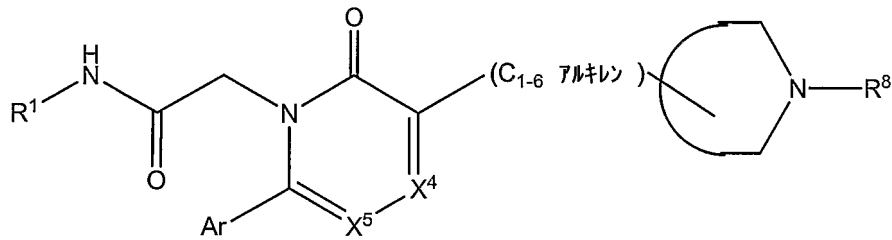
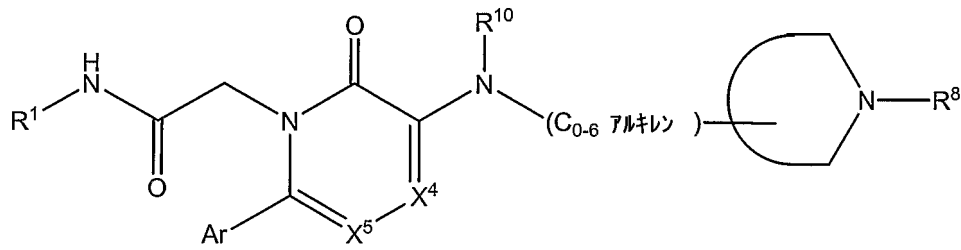
30

【0047】

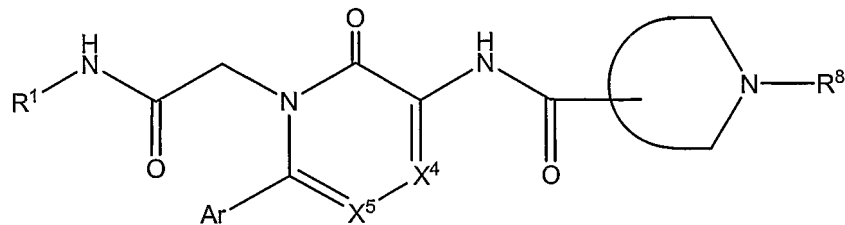
本発明の実施形態に従う亜属のさらなる例としては、R⁹ がアルキレンまたはアミンもしくはアミド結合により、ピリジノン、ピリミジノンまたはピラジノン環に結合している鎖に「結合」された同様の残基（例えば、ヘテロ原子で中断されているアルキレン）である亜属である。これらの化合物としては、アルキレン鎖、アミンもしくはアミド結合を介してピリジノン、ピリミジノンまたはピラジノン環に結合している単環式もしくは二環式の 3 から 10 個の炭素を有する飽和含窒素複素環のようなものが考えられる：

【0048】

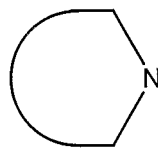
【化 4 4】



and

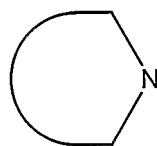


(式中、
【 0 0 4 9 】
【 化 4 5 】



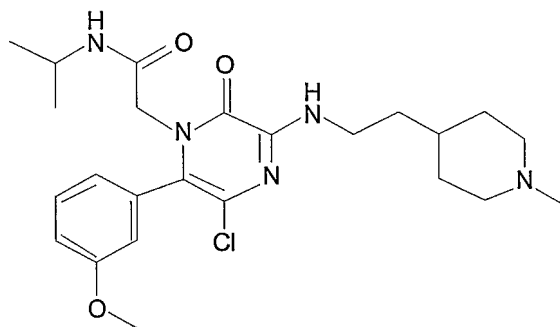
は、単環式もしくは二環式の 3 から 1 0 個の炭素を有する飽和含窒素複素環であり； R⁸ は C₁ - C₁₀ 炭化水素である）。ある実施形態では、

【 0 0 5 0 】
【 化 4 6 】



は、ピペリジン環であり、R⁸ はメチルである。例としては、
【 0 0 5 1 】

【化 4 7】



10

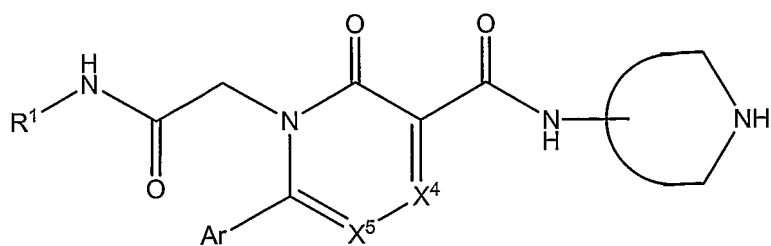
が挙げられる。

【 0 0 5 2】

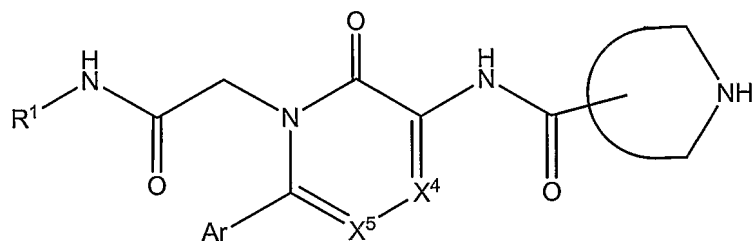
この特定の亜属はまた、式：

【 0 0 5 3】

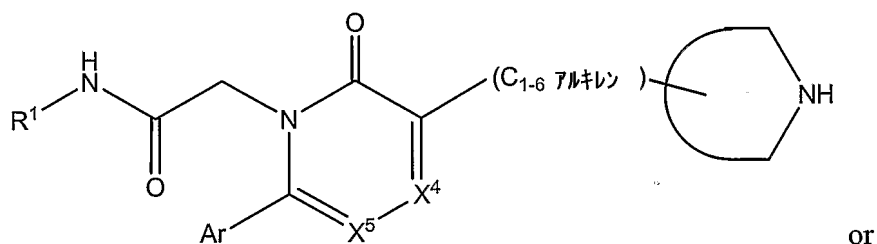
【化 4 8】



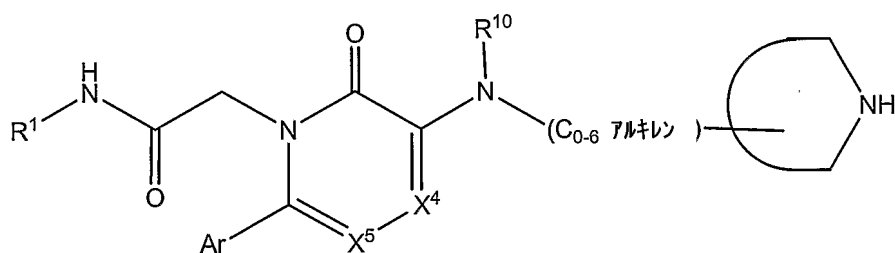
20



30



or

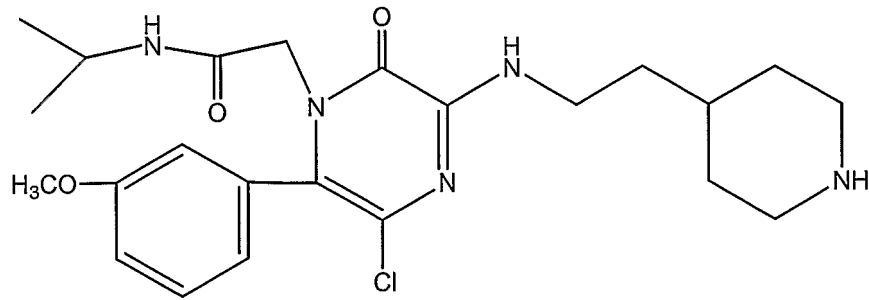


40

(式中、 R^1 は $C_3 - C_6$ アルキルである) の化合物を含む。一例として、

【 0 0 5 4】

【化 4 9】



10

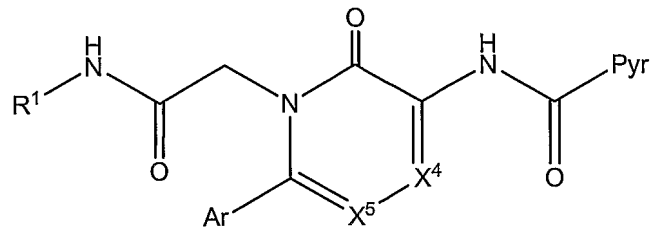
が挙げられる。

【0055】

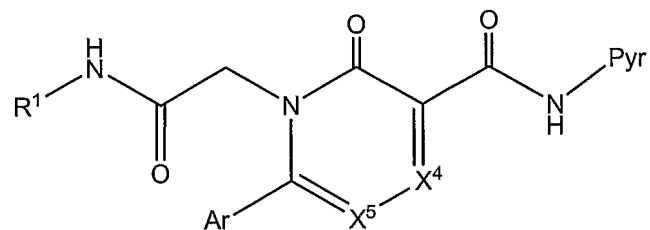
前記したように、 R^8 および R^9 は、一緒になって G に結合し、含窒素複素環を形成してもよい。概念的には属 I の亜属であるが、厳密な意味では、I に対する前記されたマーカッシュの親構造には入らない3つの属がある。これらは、ピリジノン類、ピリミジノン類およびピラジノン類の構造：

【0056】

【化 5 0】

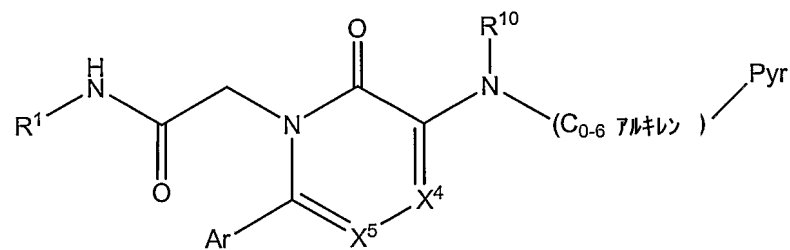


20



30

and



(式中、Pyr は、炭素を介して結合しているイミダゾール、炭素を介して結合しているピリジン、炭素を介して結合している置換されたイミダゾールまたは炭素を介して結合している置換されたピリジンを表す)である。一例としては、

40

【0057】

CC(C)NC(=O)CN1C(=O)C=C(C2=CC=CC=C2)C(=O)N1C(=O)NCCc3cccnc3

10

前記した属のうち、 R^1 は C_{3-6} アルキルおよびシクロアルキルおよびフェニル、メトキシまたはアルキニルで置換された C_{1-3} アルキルから選択されてもよい。例えば、 R^1 は、*t*-ブチル、イソプロピル、シクロペンチル、 β -メチルベンジル、メトキシプロピルまたはプロパルギルであってもよい。 A_r は、フェニルおよびハロゲン（例えば塩素またはフッ素）、 C_{1-2} アルキル（例えば、メチル）、トリフルオロメチル、 C_{1-3} アルキルオキシ（例えば、メトキシ）、 C_{1-4} シクロアルキルオキシもしくはトリフルオロメトキシで置換されたフェニルから選択されてもよい。幾つかの実施形態では、 A_r は 3-置換フェニル環、例えば、3-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、3-メトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニルおよび 3,5-ジメトキシフェニルである。

20

本発明の実施形態による化合物は、全て塩基性窒素を含んでいるので、これは塩の形態で存在することができる。請求項において、化合物の言及はこの塩を含む。用語「医薬的に許容される塩」は、このカウンターイオンが医薬的に許容される無毒性の酸および塩基に由来する塩である。本発明の化合物の適切な医薬的に許容される塩基付加塩は、無機酸および有機酸を含む。例としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、（ベシレート）、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、炭酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、臭化物、塩化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、ムシン酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、アセタミド安息香酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アミノサリチル酸塩、アンヒドロメチレンクエン酸塩、アスコビル酸塩、アスパラギン酸塩、カルシウムエドト酸塩、ショウノウ酸塩、カムシル酸塩、カプリン酸塩、カプロン酸塩、カプリル酸塩、桂皮酸塩、シクラミン酸塩、ジクロロ酢酸塩、エドト酸塩（EDTA）、エジシル酸塩、エンボン酸塩、エシル酸塩、フッ化物、蟻酸塩、ゲンチジン酸塩、グルセプト酸塩、グルクロン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、馬尿酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、ラクトビオン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、ナパジシル酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、オレイン酸塩、オロチン酸塩、蓼酸塩、オキソグルタル酸塩、パルミチン酸塩、ペクチン酸塩、ペクチン酸塩ポリマー、フェニルエチルバルビツール酸塩、ピクリン酸塩、ピドール酸塩、プロピオン酸塩、ロダン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、タンニン酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩などが挙げられる。化合物が酸性残基を含んでいる場合は、本発明の化合物に対する適切な医薬的に許容される塩基付加塩としては、アンモニウム塩、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から作られる金属塩またはリジン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、（N - メチルグルカミン）およびプロカインから作られる有機塩が挙げられる。他の塩基付加塩としては、アレコリン、アルギニン

30

40

50

、バリウム、ベネタミン、ベニザチン、ベタイン、ビスマス、クレミゾール、銅、デアノール、ジエチルアミン、ジエチルアミノエタノール、エポラミン、エチレンジアミン、第2鉄、第1鉄、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イミダゾール、イソプロピルアミン、第2マンガン、第1マンガン、メチルグルカミン、モルホリン、モルホンエタノール、n - エチルモルホリン、n - エチルピペリジン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロラミンおよびトロメタミンが挙げられる。

定義

本明細書の全体にわたって、用語と置換基はこれらの定義を保持する。

【0060】

アルキルは、直鎖状、分枝状、または環状の炭化水素構造およびこれらの組み合わせを含むものとする。他に制限されない場合、この用語は20個以下の炭素のアルキルを指す。低級アルキルは、1から6個の炭素原子のアルキル基を指す。低級アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s - および t - ブチルなどが挙げられる。シクロアルキルは、アルキルのサブセットであり、3から8個の炭素原子を有する環状炭化水素基を含む。シクロアルキルの例としては、c - プロピル、c - ブチル、c - ペンチル、ノルボルニル、アダマンチルなどが挙げられる。正式名称に従って、用語「アルキレン」は、結合個所が2つあるアルキル残基に該当する。例えば、プロピレンは $-CH_2CH_2CH_2-$ を指す。

【0061】

用語「炭化水素」は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびこれらの組み合わせを含む。例としては、ベンジル、フェネチル、シクロヘキシルメチル、カンホリルおよびナフチルエチルが挙げられる。

【0062】

アルコキシまたはアルコキシルは、酸素を介してこの親構造に結合している、直鎖状、分枝状、環状の配置およびこれらの組み合わせの1から8個の炭素原子の基を指す。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。低級アルコキシは、1から4個の炭素を含む基を指す。

【0063】

オキサアルキルは、1個以上の炭素（およびこれらの会合した水素）が、酸素で置き換えられたアルキル残基を意味する。例としては、メトキシプロポキシ、3, 6, 9 - トリオキサデシルなどが挙げられる。用語オキサアルキルは、当分野で理解されているように意図される [参照: Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts、アメリカ化学会発行、¶ 196、しかし ¶ 127 (a) の制限はない]、つまり、この用語は酸素が単結合を介してこの隣接した原子（エーテル結合を形成する）に結合している化合物を意味する。同様に、チアアルキルおよびアザアルキルは、1個以上の炭素が硫黄または窒素で、それぞれ置き換えられたアルキル残基を指す。例としては、エチルアミノエチルおよびメチルチオプロピルが挙げられる。

【0064】

アシルは、カルボニル官能基を介してこの親構造に結合している、直鎖状、分枝状、環状の配置、飽和、不飽和および芳香性およびこれらの組み合わせの1から8個の炭素原子を有する基を指す。アシル残基中の1個以上の炭素は、親への結合部分がカルボニルに残っている限り、窒素、酸素または硫黄で置き換えられてもよい。例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、t - ブトキシカルボニル、ベンゾイル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。低級アシルは、1から4個の炭素を含む基を指す。

【0065】

アリールおよびヘテロアリールは、置換基としての芳香環またはヘテロ芳香環をそれぞ

10

20

30

40

50

れ意味する。ヘテロアリールは、O、N、またはSから選択される1個、2個もしくは3個のヘテロ原子を含む。アリールおよびヘテロアリールの両方は、単環式の5員もしくは6員の芳香環またはヘテロ芳香環、二環式の9員もしくは10員の芳香環またはヘテロ芳香環、および三環式の13員もしくは14員の芳香環またはヘテロ芳香環を意味する。芳香族の6から14員環の炭素環は、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インダン、テトラリン、およびフルオレンを含み、5から10員の芳香性複素環は、例えば、イミダゾール、ピリジン、インドール、チオフェン、ベンゾピラノン、チアゾール、フラン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾールおよびピラゾールを含む。

【0066】

10

アリールアルキルは、アリール環に結合したアルキル残基を意味する。例としては、ベンジル、フェネチルなどが挙げられる。

【0067】

置換された、アルキル、アリール、シクロアルキル、複素環などは、各残基において最大3個までの水素原子がハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、カルボアルコキシ（アルコシカルボニルとも言う）、カルボキサミド（アルキルアミノカルボニルとも言う）、シアノ、カルボニル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルチオ、スルホキシド、スルホン、アシルアミノ、アミジノ、フェニル、ベンジル、ヘテロアリール、フェノキシ、ベンジルオキシ、またはヘテロアリールオキシで置換されている、アルキル、アリール、シクロアルキル、または複素環を意味する。

20

【0068】

用語「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0069】

可変置換基の特性化において、種々のR基は環または複素環を形成してもよいことが記述される。例えば、R⁸およびR⁹は一緒になって4員から7員の含窒素複素環を形成する。これらの環は、様々な不飽和度を示し、ヘテロ原子を含み、低級アルキルまたはアルコキシで置換されていてもよいものとする。

【0070】

本発明の化合物は、放射標識された形態で存在することができることが認識される。つまり、化合物は、自然界で通常見られる原子質量や質量数とは異なる原子質量や質量数を含む1個以上の原子を含んでもよい。水素、炭素、リン、フッ素、および塩素のラジオアイソトープは、³H、¹⁴C、³⁵S、¹⁸Fおよび³⁶Clをそれぞれ含む。これらのラジオアイソトープおよび/または他原子の他のアイソトープを含む化合物は、本発明の実施形態の範囲内である。トリチウム化された、つまり³Hおよび炭素-14、つまり¹⁴Cのラジオアイソトープは、調製および検出性の容易さで特に知られている。本発明の放射標識された化合物は、一般に、当業者に周知の方法で調製することができる。便利なことに、このような放射標識された化合物は、非放射標識試薬を、容易に入手可能な放射標識試薬で置き換えることにより、実施例およびスキームで開示された方法を実施することにより調製できる。放射標識化合物は、V3アゴニストやアンタゴニストのスクリー

30

40

【0071】

本明細書に記載された化合物は、1個以上の不斉中心を含むことができ、したがって、エナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体を与えることができる。各キラル中心は、(R)-または(S)-のような絶対立体化学により定義することができる。全てのこのような可能な異性体のみならず、これらのラセミ体および光学的に純粋な形態が、本発明の実施形態に含まれる。光学活性(R)-および(S)-異性体は、キラル合成またはキラル試薬を使用し調製され、通常の手法により分割される。本明細書に記載された化合物が、オレフィン性二重結合もしくは他の幾何学的な不斉中心を含んでいる場合、特に断りのない限り、このような化合物は、EおよびZの幾何異性体の両方を含むも

50

のとされる。また、同様に、全ての互変異性体が含まれるものとする。

【0072】

本明細書で用いられるラセミ化合物、アンビスカレミック (amb i s c a l e m i c) 化合物およびスカレミック (s c a l e m i c) 化合物または鏡像異性体的に純粋な化合物の図形表示は、Maehr, J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985) から採用されている：実線および破線のくさはキラル要素の絶対配置を記すために用いられ；波線および単一細線はこれが表している結合が作成することができる立体化学的意味が不明であることを示し；太い実線および破線は相対的配置を示すが、ラセミ性を記す幾何学的記述子であり；およびくさびの輪郭図および点線または破線は不確定な絶対配置を有する鏡像異性体的に純粋な化合物を示す。

10

【0073】

Me、Et、Ph、Tf、TsおよびMsの略語は、メチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、トルエンスルホニルおよびメタンスルホニルをそれぞれ表す。次の略語および用語は、明細書中、示された意味を有する：

a b s	= 無水	
A c	= アセチル	
A C N	= アセトニトリル	
B u	= ブチル	
c -	= シクロ	
C D I	= カルボニルジイミダゾール	20
c o n c .	= 濃 (縮する)	
D C M	= ジクロロメタン = 塩化メチレン = CH_2Cl_2	
D I C	= ジイソプロピルカルボジイミド	
D M A P	= 4 - N , N - ジメチルアミノピリジン	
D M F	= N , N - ジメチルホルムアミド	
D P P A	= ジフェニルホスホリルアジド	
d p p f	= ビスジフェニルホシノフェロセン	
E D C , E D C I	= 1 - エチル - 3 - (3 ' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド	
E t	= エチル	30
F C C	= フラッシュカラムクロマトグラフィ	
G C	= ガスクロマトグラフィ	
H O A c	= 酢酸	
H O B t	= ヒドロキシベンゾトリアゾール	
i -	= イソ	
I B C F	= イソブチルクロロホルマート	
I P A	= イソプロピルアルコール	
M e	= メチル	
M P	= 多孔性	
N M N	= N - メチルモルホリン	40
N M O	= N - メチルモルホリンオキシド	
P h	= フェニル	
P h O H	= フェノール	
p p t	= 沈澱物	
P P T S	= ピリジニウム p - トルエンスルホナート	
P r	= プロピル	
P S	= ポリスチレン	
r t	= 室温	
s a t ' d	= 飽和の	
s -	= 第 2 級の	50

t -	= 第 3 級の
T B D M S	= t - ブチルジメチルシリル
T E A	= トリエチルアミン
T F A	= トリフルオロ酢酸
T H F	= テトラヒドロフラン
T L C	= 薄層クロマトグラフィ
T M S	= トリメチルシリル
t o s y l	= p - トルエンシルホニル

有機化学者（つまり当業者）によって利用される略語の総覧は、J o u r n a l o f O r g a n i c C h e m i s t r y の各巻の最初の号に載っている。代表的には「略語の標準リスト」と題して表中に示されているこの総覧は、参照することによって本明細書に組み込まれる。

10

【 0 0 7 4 】

本発明のいくつかの実施形態に従って、化合物を未加工の化学薬剤として投与することは可能かもしれないが、他の実施形態では、化合物は医薬組成物で提供される。本発明の一実施形態によれば、本明細書に記載された化合物またはこの医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を、1 以上の医薬的に許容される担体および場合により 1 以上の他の治療成分と共に含む医薬組成物が提供される。担体（複数を含む）は、製剤の他の成分と相容性であり、これを投与される者にとって有害ではないという意味で「許容される」ものでなければならない。

20

【 0 0 7 5 】

製剤は、経口投与、非経口投与（皮下、皮内、筋肉内、静脈内および関節内投与を含む）、直腸投与および局所投与（経皮投与、頬側投与、舌下投与および眼内投与を含む）に適したものを含む。最も適切な投与経路は、患者の状態および疾患によって決められる。製剤は、便利のようにユニット投薬形式で提供され得るし、薬学の分野で周知の方法のうちのいずれによっても調製され得る。本発明の実施形態に従う治療方法の全ては、本発明の実施形態による化合物またはこの医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（「有効成分」と、1 以上の補助成分を構成する担体とを混ぜ合わせる工程を含む。一般に、製剤は、有効成分を液体の担体もしくは微細固体担体と、または両方と均質および緊密に混ぜ合わせ、必要に応じて生成物を所望の剤形に形成することによって調製される。

30

【 0 0 7 6 】

経口投与に適した本発明の実施形態による製剤は、有効成分の所定量を各々含むカプセル剤、カシュ剤または錠剤などの分離ユニットとして；粉剤または顆粒剤として；水性液体もしくは非水性液体中の液剤または懸濁剤として；または水中油型液体乳剤または油中水型液体乳剤として提示される。有効成分はまた、ボラス投与剤、練り薬もしくはペーストとして提示することができる。

【 0 0 7 7 】

錠剤は、場合により 1 つ以上の補助成分と圧縮または成形して製造することができる。圧縮錠剤は、粉末や顆粒などの自由に流動する形態の有効成分を、場合により結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、円滑剤、界面活性剤または分散剤と混合して、適切な機械の中で圧縮することにより調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を適切な機械の中で成形することにより製造される。錠剤は、場合により、被覆されてもよいし、もしくは刻み目をつけてもよく、有効成分の徐放型、時限放出型もしくは制御型の放出を提供するために製剤化されてもよい。

40

【 0 0 7 8 】

医薬組成物は、「医薬的に許容される不活性な担体」を含んでもよく、この表現は、1 つ以上の不活性賦形剤を含むことを意図し、これは澱粉、ポリオール、顆粒化剤、微結晶セルロース、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを含む。所望の場合には、開示された組成物の錠剤製剤は、標準的な水性または非水性の技術によって被覆されてもよい。また、「医薬的に許容される担体」は、制御された放出手段を包含する。

50

【 0 0 7 9 】

本発明の実施形態による組成物は、また、場合により、他の治療有効成分、凝固防止剤、防腐剤、甘味剤、着色剤、風味剤、乾燥剤、可塑剤、染料などを含んでもよい。このような任意の成分のいずれも、製剤の安定化を確実にするために、本発明化合物と相容性でなければならないことは勿論のことである。

【 0 0 8 0 】

成人に対する服用量の範囲は、一般に経口で 0 . 0 0 5 m g / 日から 1 0 g / 日である。分離型ユニットで提供された提示の錠剤または他の形態は、本発明の実施形態による化合物もしくはこの混合物の量を便利に含むことができ、これはこのような用量で、もしくはこの倍数の用量で、例えば、5 m g から 5 0 0 m g 、通常 1 0 m g から 2 0 0 m g 程度を含むユニットで有効である。患者に投与された化合物または複数の化合物の正確な量は、担当医が責任を担う。しかしながら、使用される服用量は、患者の年齢、性別、治療されている正確な疾患、およびこの重症度を含む多くの要因に依存する。

【 0 0 8 1 】

本発明の実施形態による化合物は下記方法によって調製することができる：

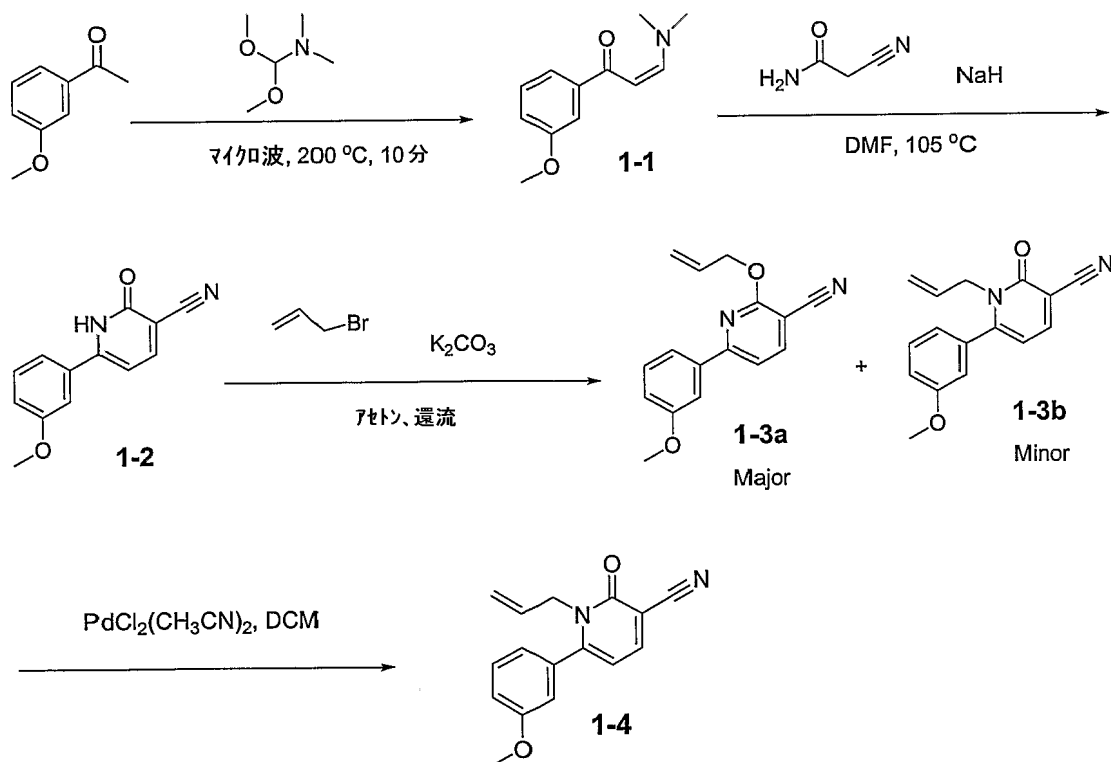
【実施例 1】

【 0 0 8 2 】

中間体 1 から 4 の合成

【 0 0 8 3 】

【化 5 2】



【 0 0 8 4 】

工程 1

3 - メトキシアセトフェノン (1 8 . 0 g , 1 2 0 . 0 m m o l) およびジメチルホルムアミドジメチルアセタール (3 7 . 5 g , 3 1 5 m m o l) をマイクロ波反応槽で適切に混合し、マイクロ波エネルギーを 1 0 分間、2 0 0 まで照射した。反応混合物を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ (SiO_2 ; 7 : 3 のヘキサン / EtOAc 、次いで 1 : 4 . 5 : 4 . 5 の MeOH / EtOAc / ヘキサンで溶出) で精製して、エナミノン 1 - 1 の 2 6 . 0 g (1 0 0 %) を暗赤色 - オレンジ色の油として得た。

1 - 1 のデータ : $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , CDCl_3) : 7 . 7 5 (d , 1

H), 7.41 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.95 (ddd, 1H), 5.64 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.08 (br s, 3H), 2.87 (br s, 3H); MS (ESI), m/z (相対強度, 帰属) 206.1 (100, [M + H]⁺).

【0085】

工程 2

1-1 (26.8 g, 130.5 mmol) のジメチルホルムアミド (250 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60%, 6.27 g, 261 mmol) およびシアノアセタミド (11.0 g, 130.5 mmol) を添加した。次いで、混合物を 105 ° で 2 時間攪拌した。次に、これを減圧濃縮し、粗製の残渣を水 (600 mL) に取り上げた。この溶液の pH を酢酸で調整し、次いで 70 ° に 15 分間加温し、得られた黄色の沈澱物を濾取した。これを熱湯 (3 × 150 mL) で、次いで冷メタノール (1 × 500 mL) で洗浄し、一晚真空オーブンで乾燥して 1-2 の 28.4 g (91%) を黄褐色固体として得た。

10

1-2 のデータ: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 12.72 (br s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.50 - 7.30 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.80 (br d, 1H), 3.82 (s, 3H); MS (ESI), m/z (相対強度, 帰属) 227.2 (100, [M + H]⁺).

【0086】

工程 3:

20

1-2 (28.4 g, 118.2 mmol) および炭酸カリウム (49 g, 355 mmol) を無水アセトン (400 mL) 中で混合し、攪拌した。この攪拌溶液に、アリルブロマイド (20.5 mL; 236 mmol) を加え、混合物を攪拌しながら 16 時間加熱還流した。これを減圧濃縮し、水と DCM に分配した。有機相を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して粗製の生成物 32 g (100%) を 1-3a (主生成物) と 1-3b (少量) の混合物として得た。粗製の残渣は、さらに精製することなく次の反応に使用された。

1-3a のデータ: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.92 (d, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.14 (ddt, 1H), 5.50 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.07 (d, 2H), 3.89 (s, 3H); MS (ESI), m/z (相対強度, 帰属) 267.1 (100, [M + H]⁺).

30

【0087】

工程 4:

前の工程 (10.5 g, 36 mmol) からの 1-3a および 1-3b の DCM (150 mL) 溶液に、ビス(アセトニトリル)パラジウム(II)クロライド (2.0 g, 3.6 mmol) を加え、反応混合物を 4 時間攪拌した。次いで、これをセライトパッドで濾過し、減圧濃縮した。粗製の残渣を FCC (SiO₂; 2:1 のヘキサン/EtOAc で溶出) で精製して 1-4 の 5.0 g (52%) を黄色固体として得た。

1-4 のデータ: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.82 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 6.90 (ddd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.85 (ddt, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 3.83 (s, 3H); MS (ESI), m/z (相対強度, 帰属) 267.1 (100, [M + H]⁺).

40

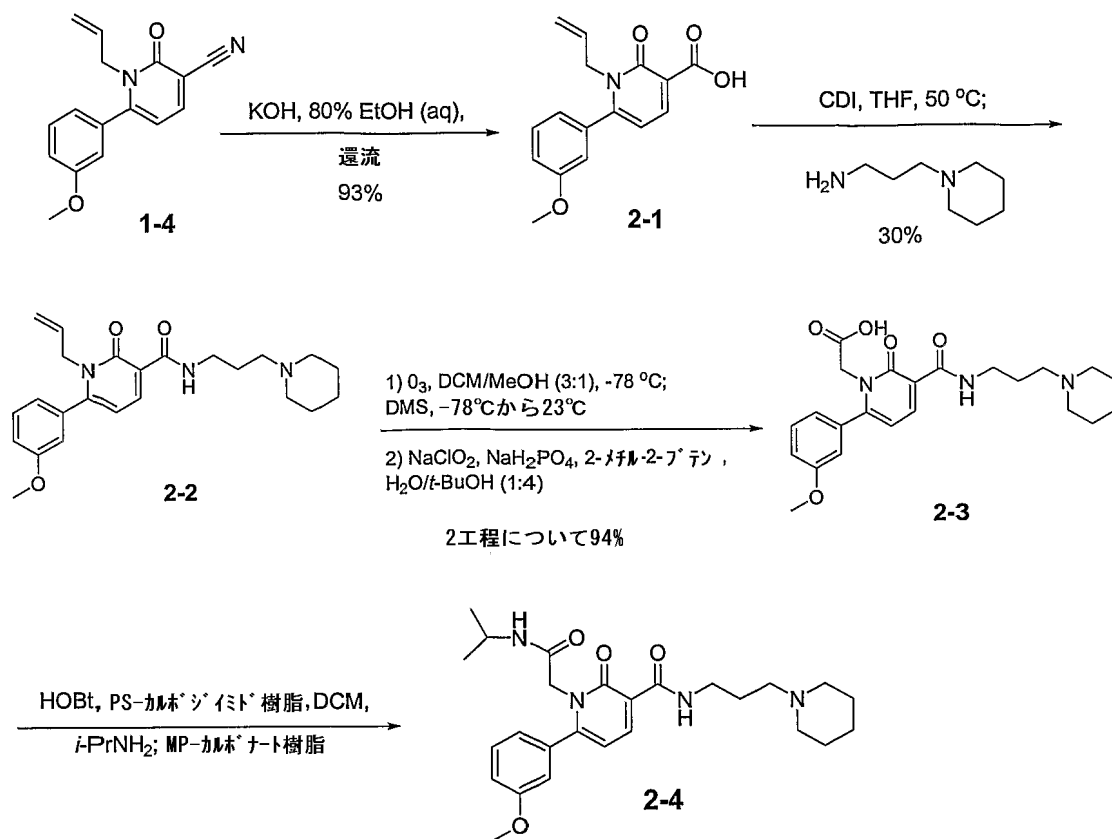
【実施例 2】

【0088】

2 から 4 の調製

【0089】

【化53】



【0090】

工程 1：

1-4 (1 g ; 3.75 mmol) の 80% EtOH 水溶液 (10 mL) に、KOH (843 mg ; 15.02 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を 16 時間加熱還流した。混合物を室温にまで冷却し、 H_2O (100 mL) と EtOAc (50 mL) に分配した。水相を 2 N の HCl 水溶液で pH 3 まで酸性化し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥 ($MgSO_4$) し、濾過し、減圧濃縮して 2-1 を 990 mg (93%) 得た。

2-1 のデータ： 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : 14.3 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.89 (ddt, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.62 (d, 2H), 3.82 (s, 3H); MS (ESI), m/z (相対強度, 帰属) 286.1 (79, $[M+H]^+$)。

【0091】

工程 2：

2-1 (223 mg ; 0.78 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、CDI (253 mg ; 1.56 mmol) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌しながら 50 °C に加熱した。次いで、混合物を 23 °C に冷却し、3-(piperidin-1-yl)プロパン-1-アミン (0.7 mL ; 3.9 mmol) を加えた。これを 23 °C で 3 時間攪拌した。その後、混合物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (50 mL) と EtOAc (3 × 30 mL) に分配した。合わせた有機相を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、減圧濃縮した。粗製の残渣を FCC (SiO_2 ; 10% の MeOH / DCM w / 0.5% NH_4OH 水溶液で溶出) によって精製して半精製された 2-2 の 97 mg (30%) を得た。

2-2 のデータ：MS (ESI), m/z (相対強度, 帰属) 410.2 (100, $[M+H]^+$)。

【0092】

工程3：

工程2からの半精製のアミン2-2 (97 mg; 0.24 mmol) をDCMに取り上げ、過剰のTFAで処理し、次いで減圧濃縮してアミンをTFA塩として保護した。次に、これをDCM (3 mL) およびMeOH (1 mL) に溶解し、-78℃に冷却した。青みを帯びた色が5分間持続するまでO₃を吹き込んだ。その後、アルゴンの気流をこの溶液中に通過させて過剰のO₃を除いた。硫化メチル (0.1 mL; 1.2 mmol) を加え、得られた混合物を23℃まで加温し、16時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、得られたアルデヒドは、粗製のまま次の反応に使用された。

【0093】

工程4：

前の工程からの粗製のアルデヒドをt-BuOH (4 mL) およびH₂O (1 mL) に取り上げた。これに、NaH₂PO₄ (101 mg; 0.84 mmol)、2-メチル-2-ブテン (THF中2.0 M; 0.72 mL; 1.44 mmol) およびNaClO₂ (80%; 35 mg; 0.312 mmol) を加えた。反応混合物を23℃で1.5時間攪拌した。次いで、この混合物を減圧濃縮し、粗製の残渣をH₂O (3 mL) に取り上げた。これを2NのHCl水溶液でpH2まで酸性化した。その後、混合物をDowex 50WX4-400H⁺イオン交換樹脂 (10 gまで) が充填されたカラムにかけ、4:1のH₂O/ACNで、溶出液がpH試験紙で中性になるまで溶出した。次いで、これを10%濃NH₄OH水溶液を含む4:1のH₂O/ACNで溶出した。生成物を含む所望の画分を合わせ、減圧濃縮してカルボン酸2-3の97 mg (2工程についての94%) を得た。

2-3のデータ：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 8.42 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.45 (d, 1H), 4.45 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (t, 2H), 3.25-3.00 (m, 6H), 2.05 (5重線, 2H), 1.83 (m, 4H), 1.65 (m, 2H); LC/MS, m/z (相対強度、帰属) 428.1 (100, [M+H]⁺)。

【0094】

工程5：

酸2-3 (19 mg; 0.044 mmol)、HOBt (7 mg; 0.0503 mmol) およびPS-カルボジイミド樹脂 (Argonaut; 1.2 mmol/g; 49 mg; 0.0592 mmol) のDCM (1 mL) 中の混合物を5分間攪拌した。これに、i-PrNH₂ (30 μL; 0.0296 mmol) を加え、16時間攪拌を続けた。次いで、これに、MP-カルボナート樹脂 (Argonaut; 2.9 mmol/g; 210 mg; 0.609 mmol) を加え、攪拌を2時間続けた。次いで、これを濾過し、減圧濃縮して2-4の15.1 mg (100%) を得た。

2-4のデータ：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 9.63 (br t, 1H, アミドNH), 8.57 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.41 (d, 1H), 5.65 (br d, 1H, アミドNH), 4.45 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (q, 2H), 2.38 (m, 6H), 1.81 (5重線, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.42 (m, 2H), 1.16 (d, 6H); MS (ESI), m/z (相対強度、帰属) 469.2 (100, [M+H]⁺)。

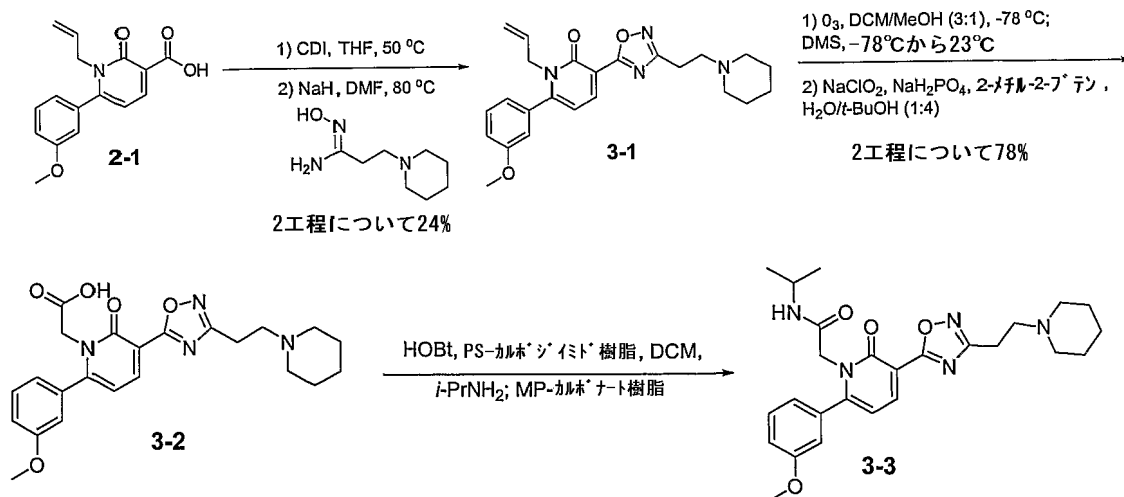
【実施例3】

【0095】

3-3の調製

【0096】

【化 5 4】



【0097】

酸 2 - 1 (4 4 2 m g ; 1 . 5 5 m m o l) の T H F (1 0 m L) 溶液に、C D I (0 . 5 1 g ; 3 . 1 0 m m o l) を加えた。反応混合物を 5 0 に加熱し、1 . 5 時間攪拌した。混合物を冷却し、減圧濃縮し、粗製の残渣を E t O A c (1 0 0 m L) と H ₂ O (5 0 m L) に分配した。有機相を乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、濾過し、減圧濃縮した。

N a H (6 0 % ; 6 5 m g ; 1 . 6 3 m m o l) を、N ' - ヒドロキシ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロパンアミジン (3 1 9 m g ; 1 . 8 6 m m o l) および 4 A モレキュラーシーブ (ひとさじ) の混合物に D M F (1 0 m L) 中で加えた。これを 2 3 で 3 0 分間攪拌した。これにイミダゾリドの D M F (3 m L w / 2 m L すすぎ) 溶液としてカニユレを介して上から加えた。混合物を 8 0 で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、H ₂ O (1 0 0 m L) と 3 : 1 の D C M / i - P r O H (3 × 4 0 m L) とに分配した。合わせた有機相を食塩水 (1 × 5 0 m L) で洗浄し、乾燥 (K ₂ C O ₃) し、濾過し、減圧濃縮した。粗製の残渣を F C C (S i O ₂ ; 1 0 % の M e O H / D C M w / 0 . 5 % 濃 N H ₄ O H 水溶液で溶出) で精製し、オキサジアゾール 3 - 1 の 1 5 9 m g (2 - 1 から 2 4 %) を得た。

3 - 1 のデータ : L C / M S , m / z (相対強度、帰属) 4 2 1 . 2 (1 0 0 , [M + H] ⁺) 。

【0098】

工程 2 および 3 :

カルボン酸 3 - 2 は、アルケン 3 - 1 (1 5 9 m g ; 0 . 3 7 8 m m o l) から、実施例 2 の工程 3 および 4 に記述された手順と類似した基本的手順を用いて調製された。これにより、酸 3 - 2 を 1 3 0 m g (3 - 1 から 2 工程について 7 8 %) 得た。

3 - 2 のデータ : M S (E S I) , m / z (相対強度、帰属) 4 3 9 . 2 (1 0 0 , [M + H] ⁺) 。

【0099】

工程 4 :

3 - 3 が、酸 3 - 2 (2 5 m g ; 0 . 0 5 7 m m o l) および i - P r N H ₂ (0 . 0 3 8 m m o l) から、実施例 2 の工程 5 に記述されたと同様の一般的手順を用いて調製された。生成物は、さらに分取 H P L C により精製されて 3 - 3 の 6 . 8 m g (2 1 %) を T F A 塩として得た。

3 - 3 のデータ (T F A 塩) : ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 8 . 5 8 (d , 1 H) , 7 . 4 4 (d d , 1 H) , 7 . 1 2 (d d , 1 H) , 7 . 0 4 (m , 2 H) , 6 . 6 1 (d , 1 H) , 4 . 6 2 (s , 2 H) , 4 . 0 3 (t , 2 H) , 3 . 9 2 (m , 1 H , 3 . 9 0 のピークがオーバーラップ) , 3 . 9 0 (t , 2 H , 3 . 9 2

のピークがオーバーラップ), 3.81 (s, 3H), 3.61 (m, 4H), 2.13 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.76 (m, 2H); MS (ESI), m/z (相対強度、帰属) 480.3 (100, [M+H]⁺).

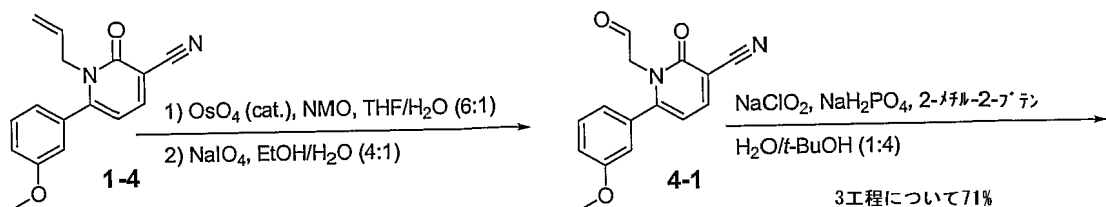
【実施例 4】

【0100】

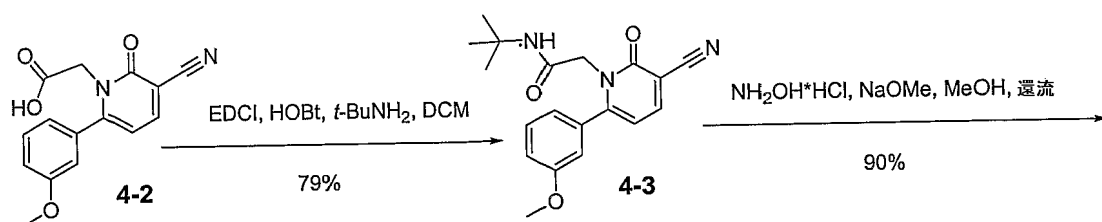
4-5 の調製

【0101】

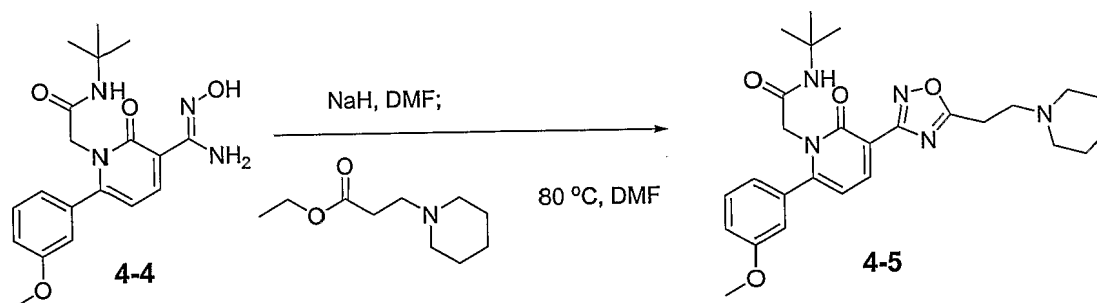
【化 5 5】



10



20



30

【0102】

工程 1 :

1-4 (4.5 g; 16.9 mmol) の THF (60 mL) および H₂O (10 mL) の溶液中に、NMO (2.57 g; 21.97 mmol) および OsO₄ (t-BuOH 中 2.5 重量%; 2.12 mL; 0.169 mmol) を加えた。反応混合物を 16 時間攪拌し、次いで 10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (5 mL) を加え、5 分間攪拌した。その後、さじ 3 杯分のセライトを加え、混合物をセライトのプラグで濾過し、減圧濃縮した。粗製の残渣を EtOAc (200 mL) に取り上げ、10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (1 × 50 mL)、1 N の HCl 水溶液 (1 × 50 mL) および食塩水 (1 × 50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧濃縮した。所望のジオールは、さらに精製することなく次の工程で使用された。

40

【0103】

工程 2 :

工程 1 からの生成物ジオールを EtOH (60 mL) に取り上げ、これに H₂O (15 mL) に溶解した NaIO₄ (6.51 g; 30.43 mmol) を加えた。反応混合物を 1 時間 40 分間攪拌した。これをセライトパッドで濾過し、エタノールですすぎ、減圧濃縮した。粗製の残渣を EtOAc (200 mL) と H₂O (100 mL) に分配した。有機相を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧濃縮した。所望のアルデヒド 4-1 はさらに精製することなく次の工程で使用された。

50

4 - 1 のデータ：MS (ESI), m/z (相対強度、帰属) 269.1 (100, [M + H]⁺)。

【0104】

工程 3：

工程 2 からの粗製アルデヒド (約 16.9 mmol) の t-BuOH (120 mL) および H₂O (30 mL) 溶液に、2 - メチル - 2 - プテン (THF 中 2.0 M; 55.0 mL; 110 mmol)、NaH₂PO₄ (7.4 g; 61.6 mmol) および NaClO₂ (80%; 2.21 g; 19.53 mmol) を加えた。反応混合物は 23 で 1.5 時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、粗製の残渣を EtOAc (200 mL) に取り上げ、1 N の NaOH 水溶液 (1 × 100 mL、次いで 2 × 50 mL) で抽出した。合わせた水相を濃 HCl 水溶液で酸性にして曇った白色沈澱物を得た。これを DCM (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (1 × 100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧濃縮して酸 4 - 2 を 3.42 g (1 - 4 からの 3 工程について 71%) 得た。

10

4 - 2 のデータ：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ w/CD₃OD 滴)：7.89 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); MS (ESI), m/z (相対強度、帰属) 285.0 (100, [M + H]⁺)。

【0105】

20

工程 4：

4 - 2 (1.7 g; 6.00 mmol) および t-BuNH₂ (0.75 mL; 7.18 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、EDCI (1.27 g; 6.6 mmol) および HOBT (892 mg; 6.6 mmol) を加えた。反応混合物を 16 時間攪拌した。その後、これを EtOAc (200 mL) で希釈し、1 N の HCl 水溶液 (1 × 50 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 × 50 mL) および食塩水 (1 × 50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧濃縮した。粗製残渣を FCC (SiO₂; 1:1 EtOAc/ヘキサンで溶出) で精製してアミド 4 - 3 を 1.62 g (79%) 得た。

4 - 3 のデータ：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)：7.83 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.10 - 6.96 (m, 3H), 6.25 (d, 1H), 6.00 (br s, 1H, アミド NH), 4.42 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); MS (ESI), m/z (相対強度、帰属) 339.8 (28, [M + H]⁺), 267.0 (100, [M - t-BuNH]⁺)。

30

【0106】

工程 5：

4 - 3 (1.62 g; 4.77 mmol) の MeOH (15 mL) 懸濁液に、NH₂OH·HCl (531 mg; 7.64 mmol) および NaOMe (850 mg; 15.74 mmol) を加えた。反応混合物を 6 時間、加熱還流した。次いで、これを室温にまで冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) でクエンチした。反応液を 3:1 の DCM/i-PrOH (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧濃縮してアミドキシム 4 - 4 の 1.6 g (90%) を得、これはさらに精製することなく次の工程に使用された。

40

4 - 4 のデータ：LC/MS, m/z (相対強度、帰属) 373.0 (100, [M + H]⁺)。

【0107】

工程 6：

アミドキシム 4 - 4 (1.5 g; 4.03 mmol) の DMF (40 mL) 溶液に、NaH (60%; 145 mg; 4.83 mmol) を加えた。得られた混合物を 23 で 30 分間攪拌した。これにエチル 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロパノアート (1.4

50

9 g ; 8 . 0 6 m m o l) をカニユーレを経由して D M F (5 m L) の溶液として加えた。得られた混合物を 8 0 ° で 1 . 5 時間加熱した。次いで混合物を冷却し、H₂O (4 0 0 m L) と E t O A c (3 × 1 0 0 m L) に分配した。合わせた有機相を乾燥 (N a₂S O₄) し、濾過し、減圧濃縮した。粗製の残渣を F C C (S i O₂ ; 5 % M e O H / D C M 、次いで 1 0 % M e O H / D C M で溶出) で精製して半ば精製された生成物 4 3 0 m g を得た。これを、さらに分取 H P L C で精製して 4 - 5 の T F A 塩を得た。4 - 5 の T F A 塩を 1 0 % H C l / E t O H (過剰) で処理し、減圧濃縮した。これを 2 回以上繰り返して、T F A 塩を H C l 塩に変換した。その後、この物質を E t₂O で粉末化してオフホワイト固体を得て、これを 8 0 ° で 1 6 時間減圧乾燥した。これにより、4 - 5 の 2 2 3 m g (1 1 %) を H C l 塩として得た。

10

4 - 5 のデータ (H C l 塩) : ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D₃O D) : 8 . 3 9 (d , 1 H) , 7 . 6 9 (b r s , 1 H) 7 . 4 1 (d d , 1 H) , 7 . 1 2 - 6 . 9 9 (m , 3 H) , 6 . 4 8 (d , 1 H) , 4 . 6 0 (b r s , 2 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) , 3 . 7 5 (t , 2 H , 3 . 7 0 のピークで部分的に不明瞭) , 3 . 7 0 (m , 2 H , 3 . 7 5 のピークで部分的に不明瞭) , 3 . 5 6 (t , 2 H) , 3 . 1 0 (b r t , 2 H) , 2 . 0 5 - 1 . 7 5 (m , 5 H) , 1 . 5 9 (m , 1 H) , 1 . 3 0 (s , 9 H) ; L C / M S , m / z (相対強度 , 帰属) 4 9 4 . 1 (1 0 0 , [M + H]⁺) 。

【実施例 5】

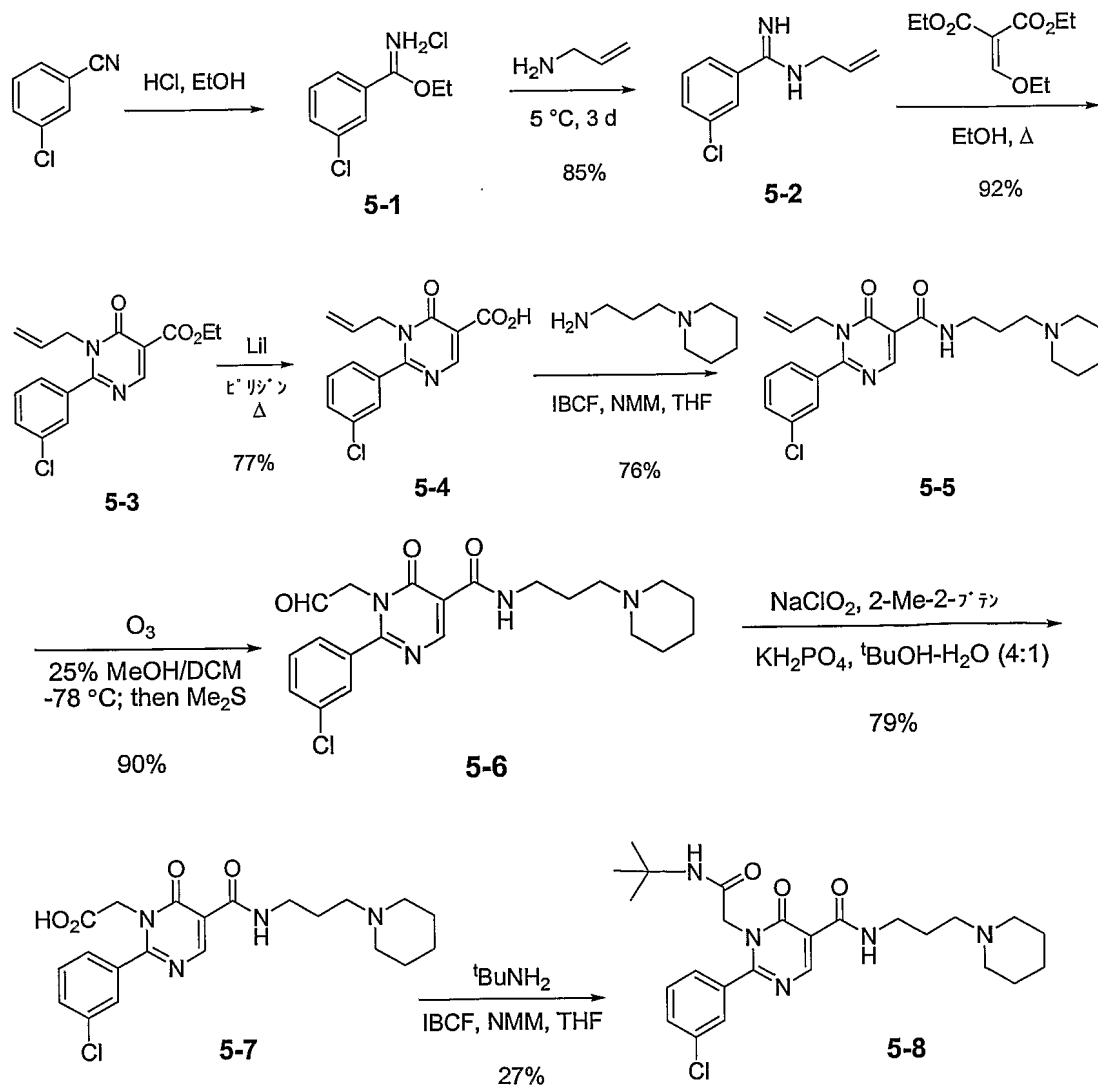
【0108】

20

5 - 8 の調製

【0109】

【化 5 6】



【0110】

工程 1：

3-クロロベンズニトリル (50 g, 363 mmol) の、氷浴中 0 に冷却した無水 EtOH (500 mL) 溶液に、 HCl ガスをガス分散チューブを通して溶液が飽和するまで、約 20 分間吹き込んだ。得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。揮発性物質を減圧で除去し、残渣を無水エーテル (約 200 mL) で粉末化した。白色固体を濾過して集め、一晚減圧乾燥して 5-1 の 80 g (100%) を得た。

5-1 のデータ: ^1H NMR (300 MHz, d^6 - DMSO): 12.0 - 11.8 (br s, 1H), 8.22 - 8.17 (t, 1H), 8.10 - 8.04 (dt, 1H), 7.90 - 7.85 (dt, 1H), 7.71 - 7.64 (t, 1H), 4.66 - 4.50 (q, 2H), 1.55 - 1.40 (t, 3H).

【0111】

工程 2：

5-1 (18.84 g, 85.60 mmol) のメタノール (無水, 40 mL) 懸濁液に、0 でアリルアミン (5.38 g, 94.2 mmol) をゆっくりと攪拌しながら 5 分間かけて加えて均質な溶液を得た。反応フラスコに栓をして、5 で 3 時間静置した。混合物を減圧濃縮して粗製の生成物を粘性黄色油として得た。残渣を 1 N の NaOH (100 mL) と DCM (4 x 100 mL) に分配した。合わせた DCM 抽出液を、食塩水 (100 mL) で洗い、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮して 5-2 を淡黄色油として 15.62 g (80.1 mmol, 85%) 得た。

5 - 2 のデータ: ^1H NMR (CDCl₃): 7.61 (br m, 1H), 7.48 (br m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 6.00 (ddt, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 3.98 (d, 2H); MS (ESI), m/z (相対強度, 帰属): 195 [100, (M + H)⁺].

【0112】

工程 3:

5 - 2 (15.6 g, 80.1 mmol) の EtOH (無水, 20 mL) 溶液に、ジエチルエトキシメチレンマロナート (14.6 mL, 72.9 mmol) を加え、得られた混合物を 16 時間加熱還流した。混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル (225 mL) に取り上げ、NH₄Cl (2 × 100 mL)、H₂O (2 × 50 mL) および食塩水 (50 mL) で洗浄した。合わせた水相を酢酸エチル (50 mL) で逆抽出し、合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して 5 - 3 の 23.39 g (73.4 mmol, 92%) を赤色 - オレンジの粘性油として得た。

5 - 3 のデータ: ^1H NMR (CDCl₃): 8.68 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 5.93 (ddt, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.41 (q, 2H), 1.40 (t, 3H); MS (ESI), m/z (相対強度, 帰属): 319 + 321 (100 + 33, [M + H]⁺), 658 + 660 (12 + 6, [2M + Na]⁺)。

【0113】

工程 4:

5 - 3 (512 mg, 1.61 mmol) のピリジン (無水, 2.3 mL) 溶液に、5 - ドラムのバイアル中、ヨウ化リチウム (547 mg, 4.09 mmol) を加えた。バイアルは栓をして混合物を 115 ° で 7.5 時間加熱した。得られた黒っぽい混合物を減圧濃縮し、残渣を 1 N の HCl (5 mL) で処理し、得られた懸濁液を 20% MeOH / DCM (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を、6 N の HCl (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して暗褐色タールを得た。これをエーテルで粉末化して 5 - 4 の 361 mg (1.24 mmol, 77%) を褐色固体として得た。

5 - 4 のデータ: ^1H NMR (d⁶-DMSO): 13.19 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 5.83 (ddt, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.48 (d, 2H)。

【0114】

工程 5:

5 - 4 (252 mg, 0.867 mmol) の THF (無水, 5 mL) 溶液を 0 ° に冷却し、N - メチルモルホリン (105 μL, 0.954 mmol)、次いでイソブチルクロロホルマート (112 μL, 0.867 mmol) を加えた。混合物を 2 分間攪拌し、N - アミノプロピルピペリジン (136 mg, 0.954 mmol) を加えた。冷却浴を除き、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を DCM (30 mL) と NaHCO₃ (30 mL) に分配した。水相を DCM (2 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機相を食塩水 (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して粗製の生成物を粘性性の黄色油として得た。フラッシュクロマトグラフィ (0.5% NH₄OH を含む 5% の MeOH / DCM) により、粗製 5 - 5 の 275 mg (0.663 mmol, 76%) を粘性性の黄色油として得た。

5 - 5 のデータ: MS (ESI) m/z (相対強度, 帰属): 415 + 417 (100 + 30, [M + H]⁺)。

【0115】

工程 6:

化合物 5 - 5 をトリフルオロ酢酸 (5 mL) で処理して対応する TFA 塩に変換した。この塩を 25% MeOH / DCM (10 mL) に溶解し、得られた溶液を -78 ° に冷却

10

20

30

40

50

した。オゾン反応混合物（約10分間）に青色が持続するまで通過させた。酸素をオゾンの青色が消えるまで吹き込み、硫化メチル（0.24 mL, 3.32 mmol）を加えた。混合物を15時間攪拌し、次いで1 NのNaOH（5 mL）で洗浄した。水相をDCMで逆抽出し、合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗製5-6の250 mg（0.600 mmol, 90%）を粘着性の赤色油として得た。

5-6のデータ：MS（ESI），m/z（相対強度，帰属）：417 + 419（21 + 16，[M + H]⁺），449 + 451（100 + 30，[M + MeOH]⁺）。

【0116】

工程7：

5-6のt-BuOH-H₂O（4：1，10 mL）溶液に、NaH₂PO₄（252 mg, 2.10 mmol）、次いで2-メチル-2-ブテン（THF中2.0 M溶液，1.8 mL, 3.6 mmol）および塩化ナトリウム（71 mg, 0.78 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で19時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。残渣を2 NのHCl-MeCN（5 mL）に取り上げ、イオン交換クロマトグラフィにより20% MeCN/H₂Oで中性になるまで、次にH₂O-MeCN-NH₄OH（4：1：0.5）で溶出して精製し、5-7の204 mg（0.471 mmol, 79%）を白色固体として得た。

5-7のデータ：¹H NMR（CDCl₃）：9.51（br t, 1H, アミドNH），8.96（s, 1H），7.77（dd, 1H），7.59（ddd, 1H），7.49（ddd, 1H），7.44 - 7.37（m, 1H），4.49（br s, 2H），3.45 - 3.43（br m, 4H），2.97 - 2.92（br m, 4H），2.14 - 2.05（br m, 2H），1.91（br m, 6H）；MS（ESI），m/z（相対強度，帰属）：433 + 435（100 + 36，[M + H]⁺）。

【0117】

工程8：

5-7（25.3 mg, 0.0584 mmol）のTHF（無水，0.50 mL）溶液に、N-メチルモルホリン（7.7 μL, 0.070 mmol）およびイソブチルクロロホルマート（7.6 μL, 0.058 mmol）を加えた。混合物を2分間攪拌し、tert-ブチルアミン（7.3 μL, 0.070 mmol）を加えた。攪拌を3日間続け、混合物を減圧濃縮した。残渣を逆相分取HPLCで精製して5-8の9.3 mg（0.016 mmol, 27%）を対応するTFA塩（白色固体）として得た。

5-8のデータ（TFA塩）：¹H NMR（d⁴-MeOH）：9.55（br t, 1H, アミドNH），8.86（s, 1H），7.85（br s, 1H, アミドNH），7.66 - 7.63（m, 2H），7.59 - 7.51（m, 2H），4.62（s, 2H），3.58 - 3.52（m, 4H），3.19 - 3.14（t, 2H），2.99 - 2.91（td, 2H），2.12 - 1.96（m, 4H），1.85 - 1.72（m, 3H），1.61 - 1.50（m, 1H），1.31（s, 9H）；MS（ESI），m/z（相対強度，帰属）：489 + 491（100 + 46，[M + H]⁺），999 + 1001（5 + 2，[2M + Na]⁺）。

【実施例6】

【0118】

6-8の調製

【0119】

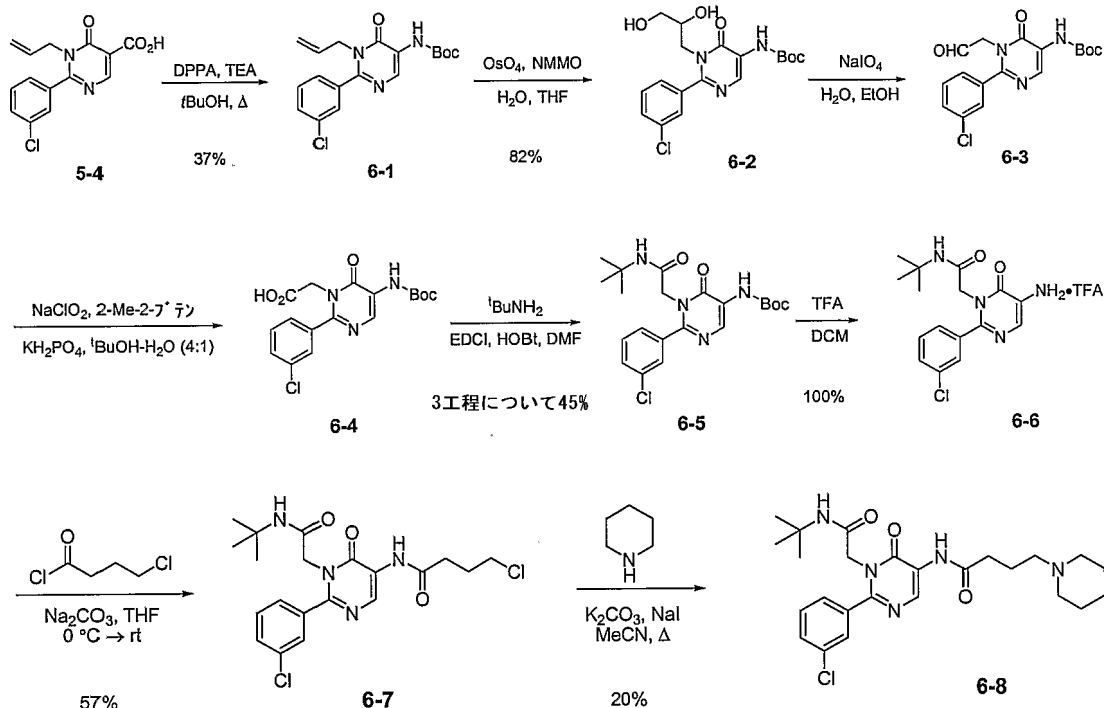
10

20

30

40

【化 5 7】



10

20

【0120】

工程 1

化合物 5 - 4 (820 mg, 2.82 mmol) をトルエン (2 × 35 mL) で水を共沸的に除去して乾燥し、次いで *tert* - ブタノール (無水, 8.5 mL) に取り上げた。トリエチルアミン (0.39 mL, 2.8 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (0.61 mL, 2.8 mmol) を加え、反応混合物を 28 時間加熱還流した。混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル (40 mL) に取り上げ、飽和 NaHCO_3 (2 × 40 mL)、 H_2O (40 mL) および食塩水 (40 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して粗製の生成物を黄色 - 褐色油として得た。フラッシュクロマトグラフィ (10% 酢酸エチル / ヘキサン) により、X - 8 の 379 mg (1.05 mmol, 37%) を白色固体として得た。

30

6 - 1 のデータ: ^1H NMR (CDCl_3): 8.68 (br s, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 5.87 (ddt, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.55 (d, 2H), 1.53 (s, 9H); MS (ESI), m/z (相対強度, 帰属): 306 + 308 (100 + 32, $[\text{MH} - 56]^+$), 362 + 364 (58 + 13, $[\text{M} + \text{H}]^+$)。

【0121】

工程 2:

6 - 1 (253 mg, 0.699 mmol) の THF (6 mL) 攪拌溶液に、*N* - メチルモルホリンオキシド (119 mg, 1.02 mmol) の H_2O (1 mL) 溶液、次いで *t* - ブタノール中、四酸化オスミウムの 2.5% 溶液 (w/w, 263 μL , 0.021 mmol, 3 mol%) を添加した。得られた混合物を室温で 20 時間攪拌した。飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (1.5 mL) およびセライトを加え、攪拌を 30 分間維持した。懸濁液を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (3 × 10 mL) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残渣を 25% IPA / DCM (15 mL) に再溶解した。得られた溶液を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL)、10% の NaHSO_4 (10 mL) および食塩水 (10 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮して 6 - 2 の 227 mg (0.573 mmol, 82%) を白色の泡状物質として得た。

40

50

6 - 2 のデータ：MS (ESI), m/z (相対強度, 帰属) : 340 + 342 (100, [MH - 56]⁺), 396 + 398 (23 + 9, [M + H]⁺), 418 + 420 (23 + 6, [M + Na]⁺)。

【0122】

工程 3 :

6 - 2 (227 mg, 0.573 mmol) の無水 EtOH (2 mL) の攪拌溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (245 mg, 1.15 mmol) の H₂O (0.60 mL) 溶液を加えた。得られたミルク状の懸濁液を室温で 1.5 時間攪拌し、次いでセライトで濾過した。濾過ケーキを 25% IPA / DCM (3 × 10 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧濃縮し、粗製の 6 - 3 を 302 mg (サンプル + 残余の IPA) 得て、これは直ちにさらに精製することなく次の工程に使用された。

6 - 3 のデータ：¹H NMR (CDCl₃) 9.62 (s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 5H), 4.78 (s, 2H), 1.53 (s, 9H); MS (ESI), m/z (相対強度, 帰属) : 340 + 342 (55 + 14, [MH - 56]⁺), 396 + 398 (100 + 35, [M + MeOH]⁺)。

【0123】

工程 4 :

6 - 3 の tert - ブタノール (9 mL) 攪拌溶液に、リン酸水素ナトリウム (202 mg, 1.68 mmol) の H₂O (2 mL) 溶液を加えた。これに、NaClO₂ (1.3 当量) および 2 - メチル - 2 - ブテン (6.0 当量) を加えた。得られた溶液を室温で 20 時間攪拌し、減圧濃縮して白色固体を得た。残渣を H₂O (15 mL) と 25% MeOH / DCM (20 mL) に分配した。水層は 25% MeOH / DCM (2 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出液を食塩水 (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮して 6 - 4 の 184 mg を白色固体として得た。

6 - 4 のデータ：¹H NMR (CDCl₃) 8.71 (br s, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 1.53 (s, 9H); MS (ESI), m/z (相対強度, 帰属) : 324 + 326 (51 + 24, [MH - 56]⁺), 380 + 382 (100 + 26, [MH + H]⁺)。

【0124】

工程 5 :

6 - 4 の DMF (無水, 2.5 mL) 攪拌溶液に、tert - ブチルアミン (56 μL, 0.53 mmol)、次いで EDCI (184 mg, 0.96 mmol) および HOBt 水和物 (195 mg, 1.4 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで NaHCO₃ (20 mL) および酢酸エチル (30 mL) に分配した。水相は酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出し、合わせた有機抽出液を食塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (25% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して 6 - 5 の 93.9 mg (0.216 mmol, 6 - 2 から 45%) を白色の泡状物質として得た。

6 - 5 のデータ：¹H NMR (CDCl₃) 8.69 (br s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 5.53 (br s, 1H), 4.42 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.35 (s, 9H); MS (ESI), m/z (相対強度, 帰属) : 379 + 381 (22 + 5, [MH - 56]⁺), 435 + 437 (100 + 45, [M + H]⁺)。

【0125】

工程 6 :

トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を、6 - 5 (93.9 mg, 0.216 mmol) の DCM (無水, 1.5 mL) 溶液に加えた。得られた黄色の溶液を室温で 40 分間攪拌し、減圧濃縮して粗製の 6 - 6 の 125 mg を黄褐色泡状物質として得た。

6 - 6 のデータ：MS (ESI), m/z (相対強度, 帰属) : 335 + 337 (100, [M + H]⁺)。

【0126】

工程7:

粗製6-6 (19.9 mg, 0.046 mmol) のTHF (無水, 0.5 mL) の攪拌溶液に、0 で炭酸ナトリウム (22 mg, 0.21 mmol) および4-クロロブチリルクロライド (7.0 μ L, 0.060 mmol) を加えた。反応混合物を0 で1時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃ (1 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 \times 3 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水 (2 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮して6-7の11.5 mg (0.026 mmol, 76%) をオフホワイト色の泡状物質として得た。

6-7のデータ: ¹H NMR (CDCl₃) 9.07 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.58-7.37 (m, 3H), 5.48 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.20 (ほぼ5重線, 2H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI), m/z (相対強度, 帰属): 439 + 441 (100 + 58, [M+H]⁺), 461 + 463 (26 + 19, [M+Na]⁺)。 10

【0127】

工程8:

6-7 (11.5 mg, 0.026 mmol) のMeCN (無水, 0.3 mL) 攪拌溶液に、K₂CO₃ (18 mg, 0.13 mmol)、ピペリジン (7.0 μ L, 0.080 mmol) およびヨウ化ナトリウムの触媒量を加えた。得られた混合物を、85 で8時間加熱し、次いで酢酸エチル (4 mL) に注いだ。分液し、水相を酢酸エチル (3 \times 1 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水 (1 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を分取TLC (5% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH, 500 μ m) で精製して6-8の2.5 mg (0.0051 mmol, 20%) を淡黄色ガラス質固体として得た。 20

6-8のデータ: ¹H NMR (CDCl₃) 9.07 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 5.56 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.55-2.50 (m, 4H), 2.04-1.96 (m, 4H), 1.75-1.66 (br m, 4H), 1.51-1.40 (br m, 4H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI), m/z (相対強度, 帰属): 488 + 490 (100 + 34, [M+H]⁺)。 30

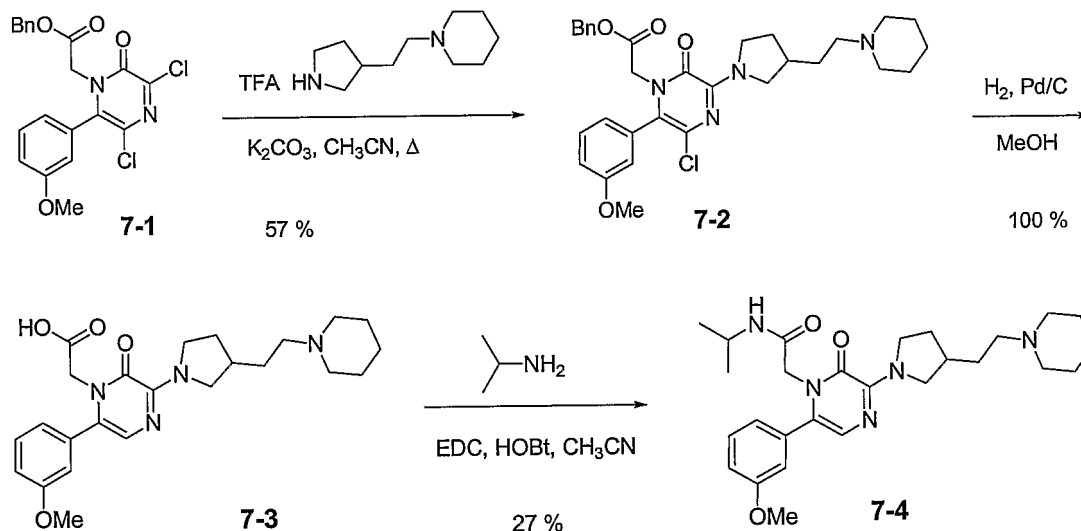
【実施例7】

【0128】

7-4の調製

【0129】

【化 5 8】



【0130】

工程 1 :

化合物 7 - 1 は、文献の方法 (J . Med . Chem . , 2003 , 46 , 4050 - 4062) により調製された。化合物 7 - 1 (1.0 g , 2.4 mmol) のアセトニトリル (25 mL) 溶液に、1 - (2 - (ピロリジン - 3 - イル) エチル) ピペリジントリフルオロ酢酸 (666 mg , 2.4 mmol) および炭酸カリウム (660 mg , 2.4 mmol) を加えた。混合物を 16 時間加熱還流した。室温に冷却後、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。濾液を CH₂Cl₂ (30 mL) で希釈し、飽和食塩水溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発した。粗製の生成物をフラッシュクロマトグラフィにより精製して 7 - 2 (770 mg , 1.36 mmol , 57%) を得た。7 - 2 のデータ : MS (ESI) , m / z (帰属) : 565.3 / 567.3 ([M + H]⁺ , 100 / 35)。

【0131】

工程 2 :

化合物 7 - 2 (385 mg , 0.68 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に、10% Pd / C の触媒量を加えた。反応混合物を、50 psi の水素圧下、50 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却後、反応物を濾過し、濾液を蒸発して化合物 7 - 3 (300 mg , 0.68 mmol , 定量的) を得た。

7 - 3 のデータ : MS (ESI) , m / z (帰属) : 441.2 ([M + H]⁺ , 100)。

【0132】

工程 3 :

化合物 7 - 3 (100 mg , 0.23 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、プロパン - 2 - アミン (100 μL , 5 当量)、EDCI (1.15 mmol) および HOBT (1.15 mmol) を加えた。2 時間還流下、反応物を攪拌した。室温に冷却後、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。次いで濾液を CH₂Cl₂ (5 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ および食塩水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発した。粗製の生成物を分取 HPLC で精製して 7 - 4 (30 mg , 0.062 mmol , 27%) を得た。

7 - 4 のデータ : ¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) ; 7.87 (br s , 1H) , 7.30 (t , 1H) , 6.90 - 6.99 (s + d , 3H) , 6.63 (s , 1H) , 4.29 (s , 2H) , 3.99 (七重項 , 1H) , 3.85 - 3.77 (m + s , 7H) , 3.55 (br m , 2H) , 3.09 (br m , 2H) , 2.69 (br m , 2H) , 2.34 - 2.23 (m , 2H) , 1.50 - 2.20 (m , 8H)

, 1.42 (br s, 1H), 1.08 (d, 6H); MS (ESI), m/z (帰属): 482.2 ($[M+H]^+$, 100)。

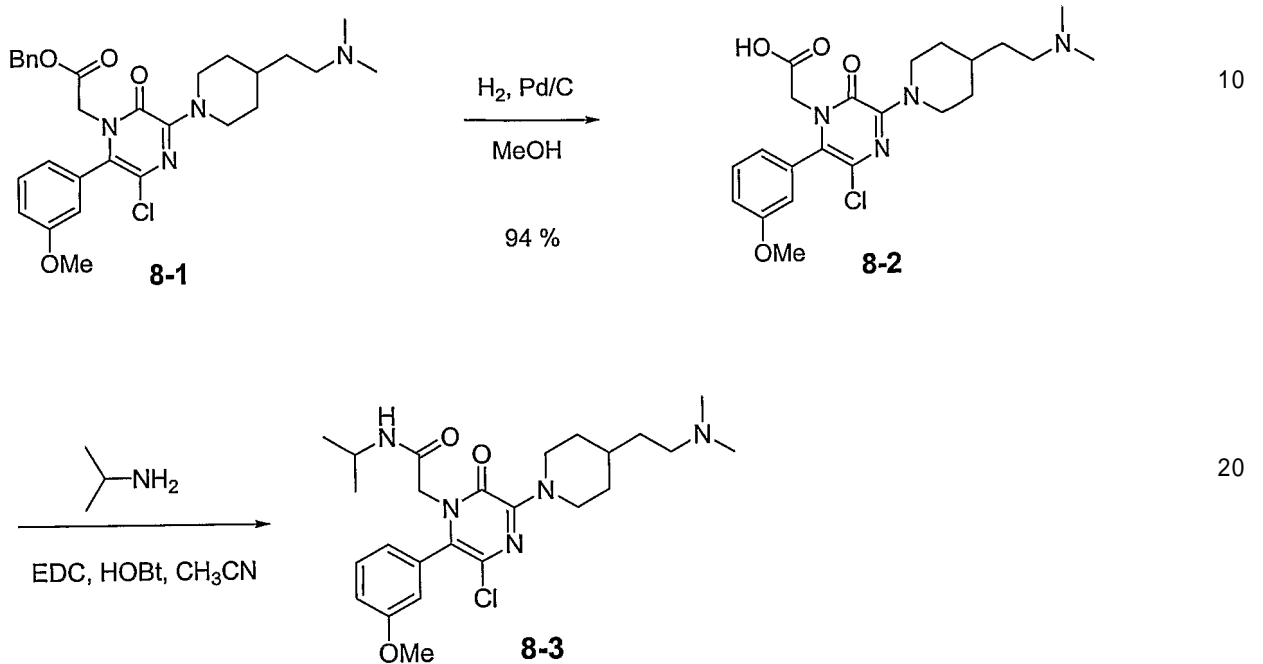
【実施例 8】

【0133】

8-3 の調製

【0134】

【化59】



【0135】

化合物 8-1 は、実施例 7 におけると同様の方法で調製された。8-1 (90 mg, 0.17 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に、10% Pd-C (触媒量) を加えた。反応は、水素 1 気圧の下、16 時間攪拌して行った。混合物を濾過し、蒸発して 8-2 (70 mg, 0.16 mmol, 94%) を得た。化合物 8-2 は、実施例 7 と同様の方法

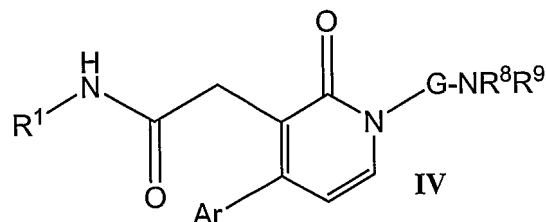
を用いて、イソプロピルアミンと結合させて 8-3 を得た。
8-3 のデータ: MS (ESI), m/z (帰属): 490 / 492 ($[M+H]^+$, 100 / 35)。

【0136】

ピリドン IV のスキーム:

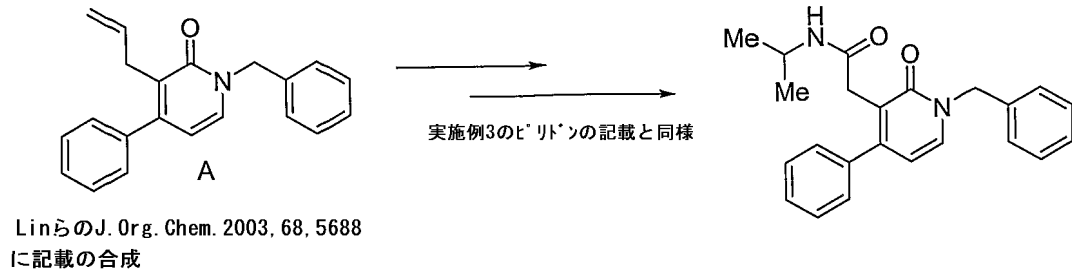
【0137】

【化60】

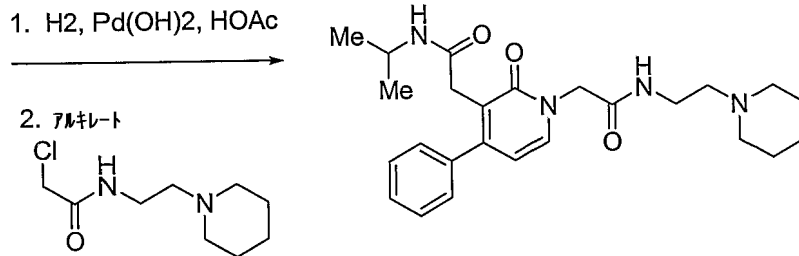


【0138】

【化 6 1】



10



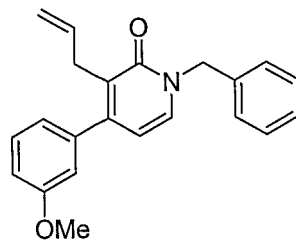
【 0 1 3 9 】

他の化合物は、原料 A の合成、例えば、

20

【 0 1 4 0 】

【化 6 2】



を原料として調製し、修飾することによって調製することができる。Linらの文献J. Org. Chem. 2003, 68, 5688は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

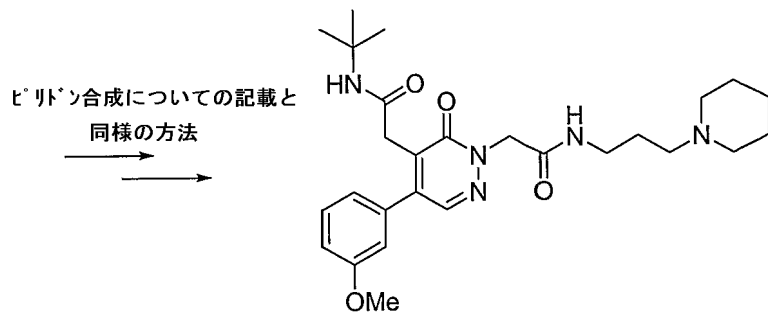
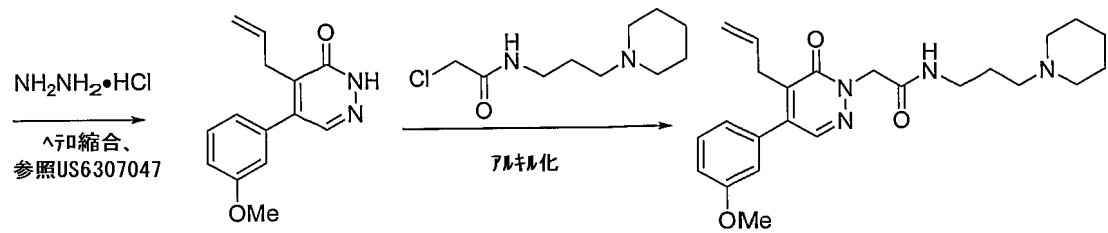
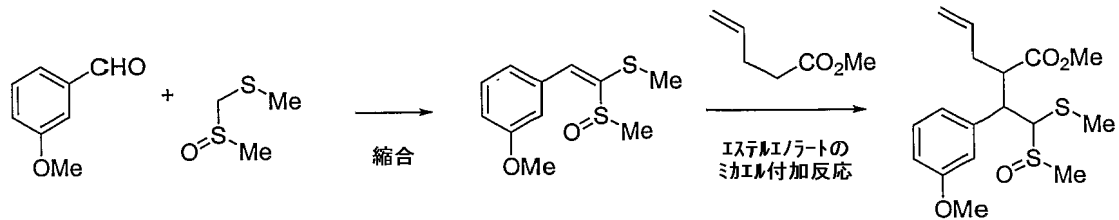
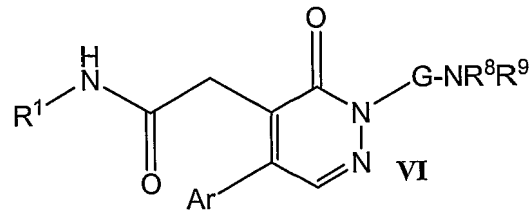
30

【 0 1 4 1 】

ピリダジン - 3 - オン V I のスキーム：

【 0 1 4 2 】

【化 6 3】

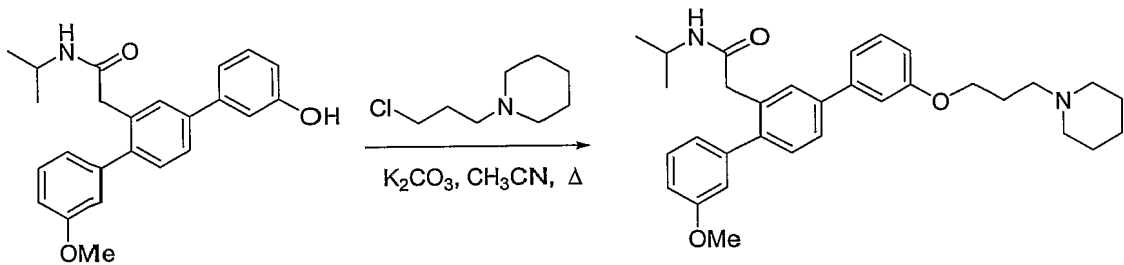
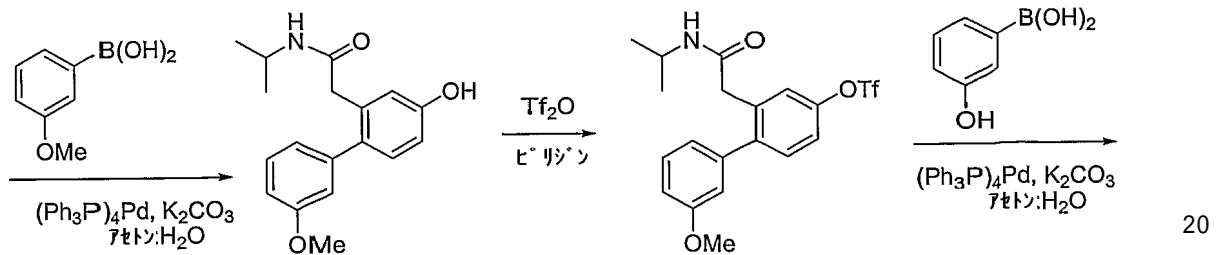
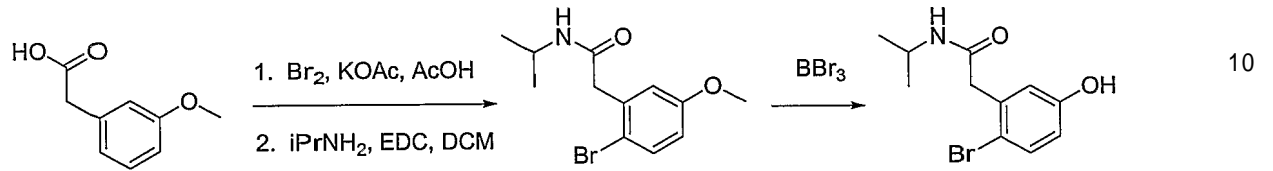
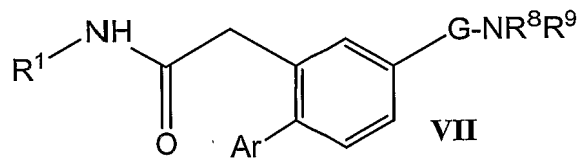


【 0 1 4 3 】

フェニル V I I のスキーム：

【 0 1 4 4 】

【化 6 4】



最初の工程のブヒ化は、JACS, 123 (15), 3434-3440; 2001を参照のこと。

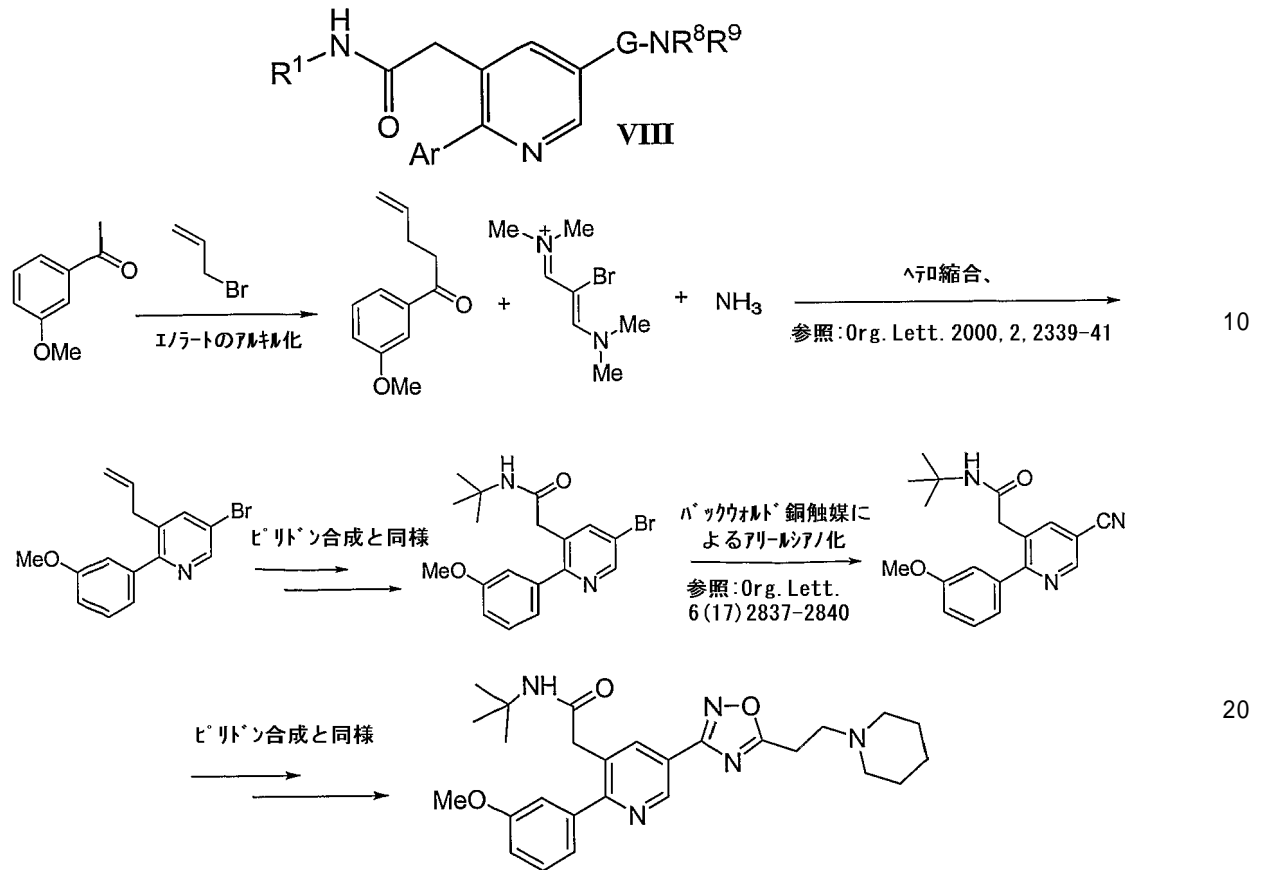
US 6 3 0 7 0 4 7 および文献 J . A m . C h e m . S o c . , 1 2 3 (1 5) : 3 4 3 4 - 3 4 4 0 (2 0 0 1) は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

【 0 1 4 5】

ピリジンVIIIIのスキーム：

【 0 1 4 6】

【化 6 5】



文献 Org. Lett. 2000, 2, 2339-41 および Org. Lett. 6(17) 2837-2840 は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

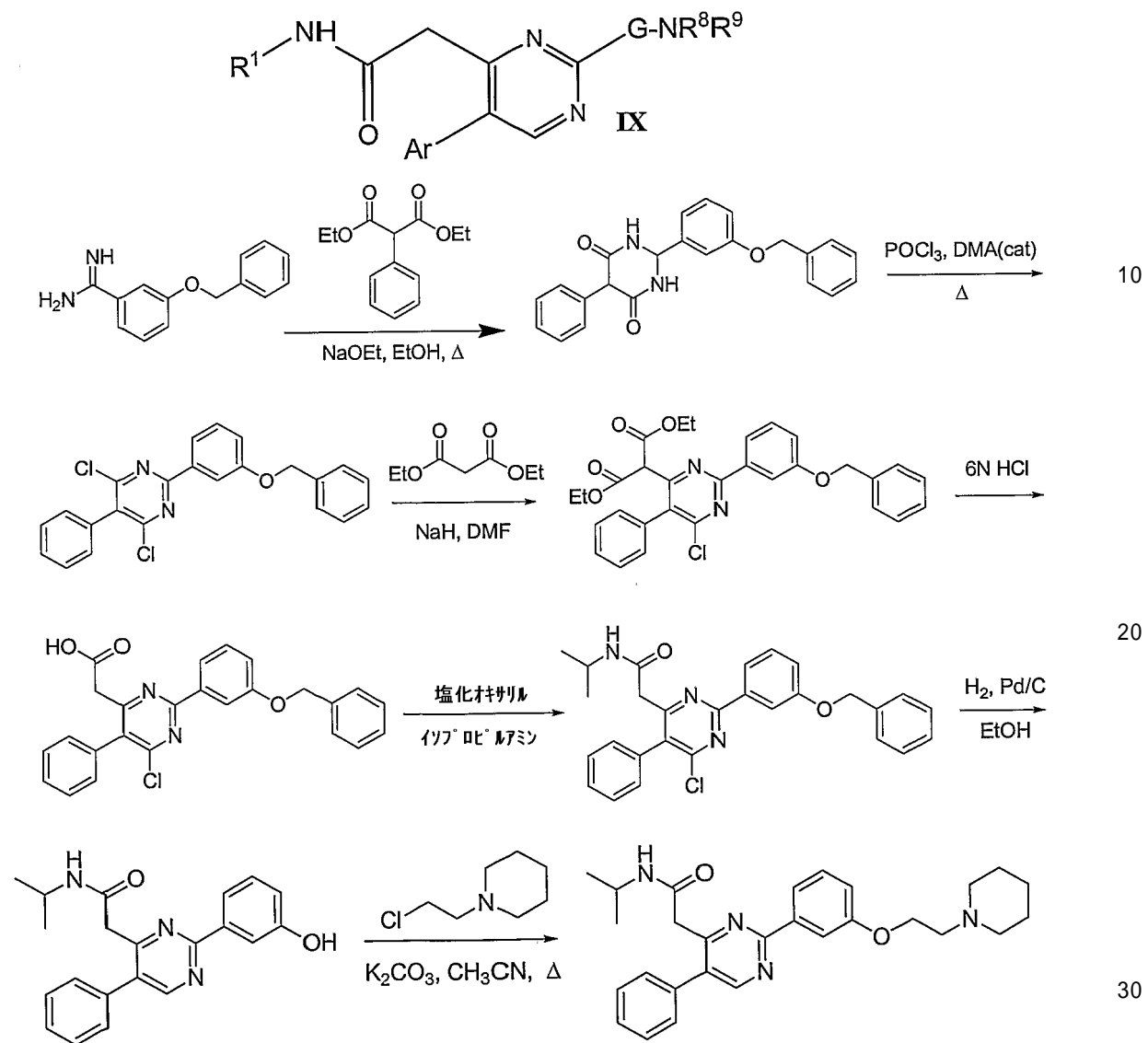
【0147】

ピリミジン IX のスキーム：

【0148】

30

【化 6 6】

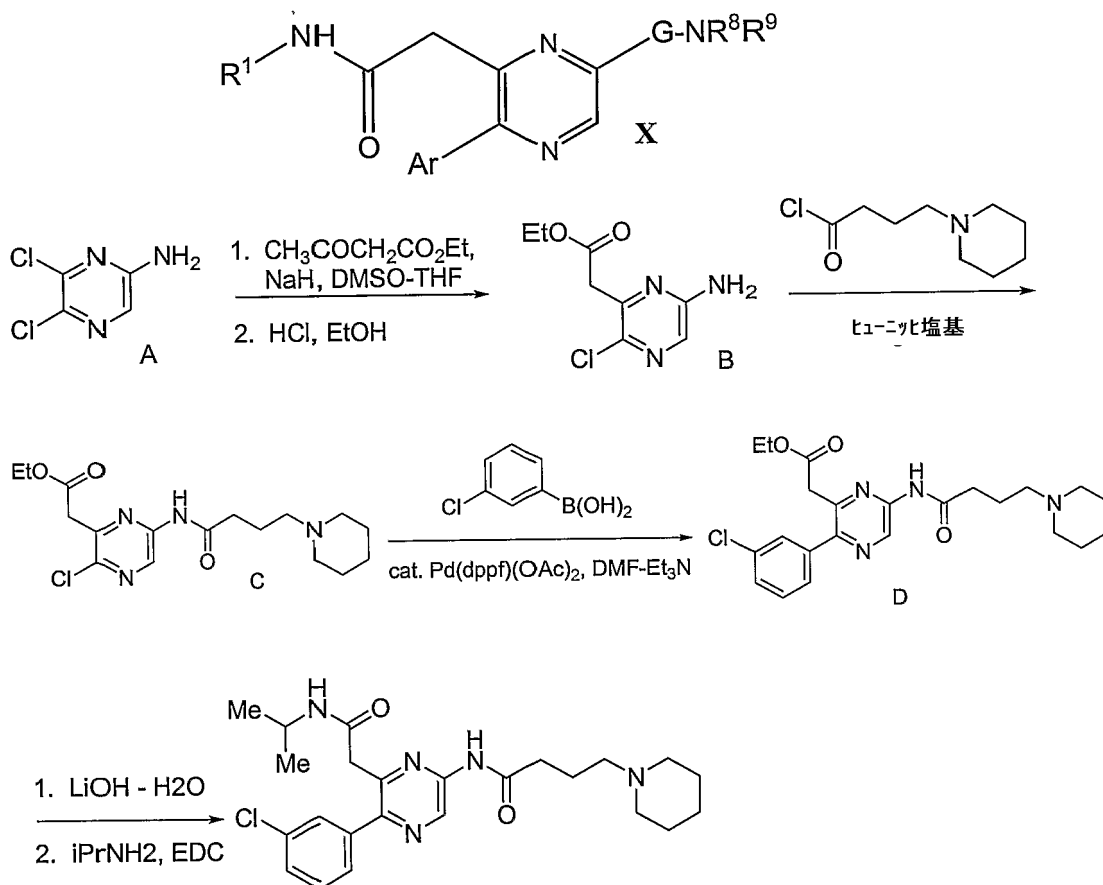


【 0 1 4 9】

ピラジン X のスキーム：

【 0 1 5 0】

【化 6 7】



10

20

MieselらのUS4, 160, 834に報告された化合物A

ThompsonらのJ. Org. Chem. 1988, 53, 2052-2055に報告されたAからBおよびCからDへの同様の変換反応

US 4, 160, 834 および文献 Thompsonらの J. Org. Chem. 1988, 2052 - 2055 は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0151】

30

アッセイ：

安定にヒトV3受容体を発現するチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を、温置して、試験化合物（ $10^{-10} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ から $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ の最終アッセイ濃度）および $[^3\text{H}] \text{AVP}$ （ $5 \times 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ の最終アッセイ濃度）と平衡化した。ジメチルスルホキシド（DMSO）の濃度は一貫して1%（v/v）を超過しなかった。室温でリン酸緩衝生理食塩水（PBS）で洗浄した後に、シンチレーション液を加え、プレートはMicroBeta TriLuxカウンターでカウントした。S字形の用量反応曲線（非線形回帰法，可変勾配）は、 $[^3\text{H}] \text{AVP}$ の%特異的結合に対する試験化合物（ $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ）の濃度としてプロットされ、 IC_{50} 値が算出された。

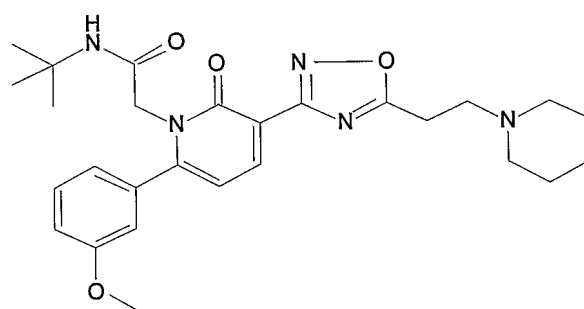
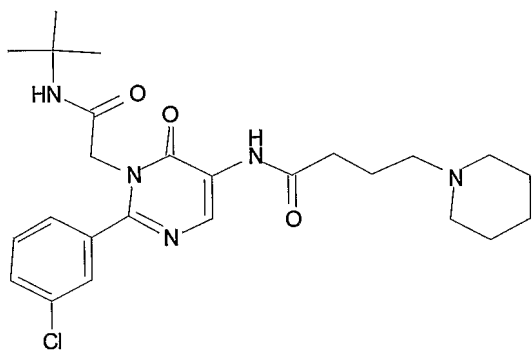
【0152】

40

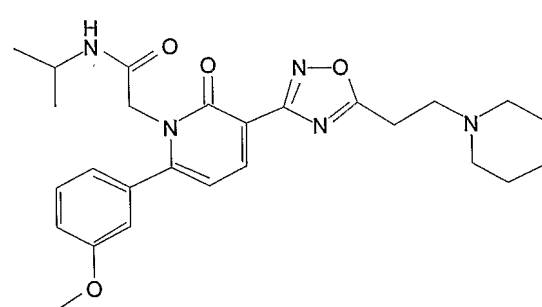
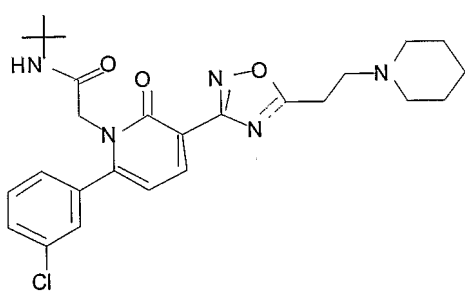
表1は、 $10 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値を示す化合物を示す：

【0153】

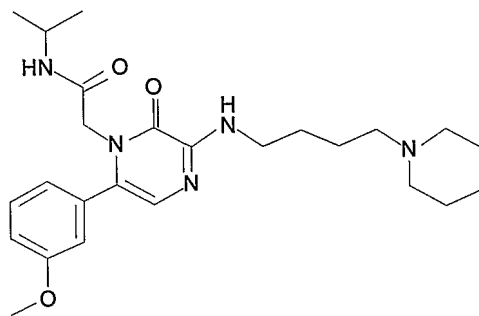
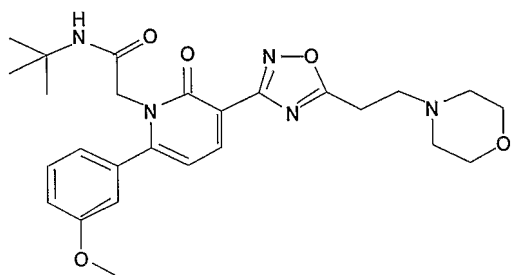
【化 6 8】



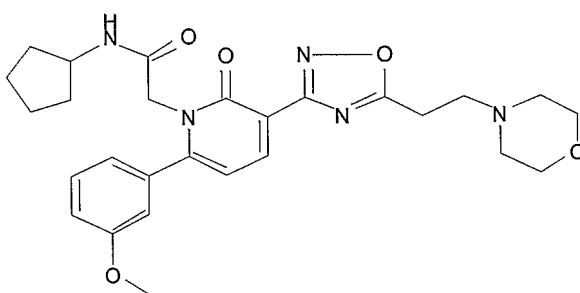
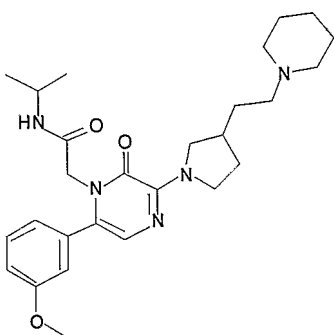
10



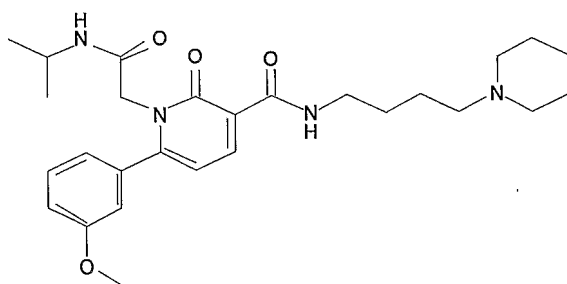
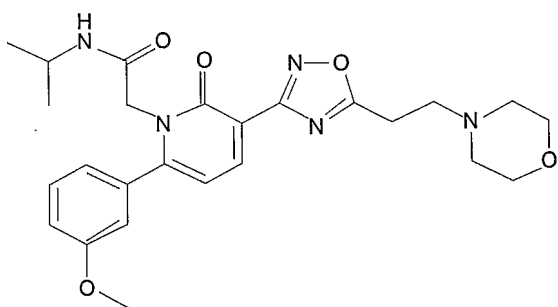
20



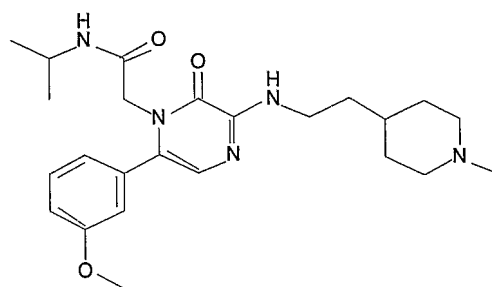
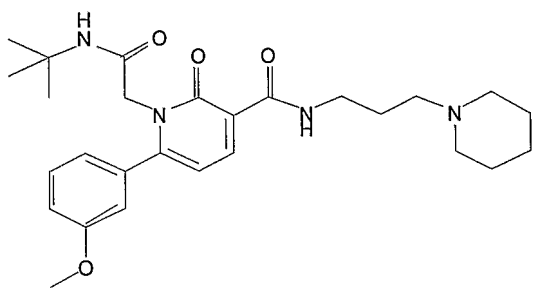
10



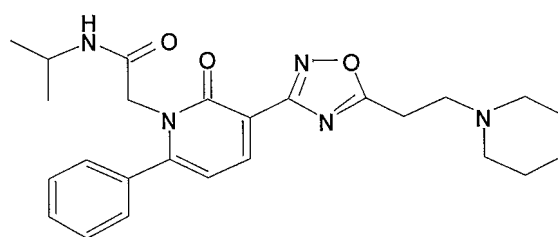
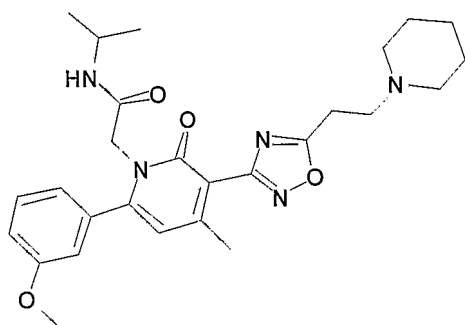
20



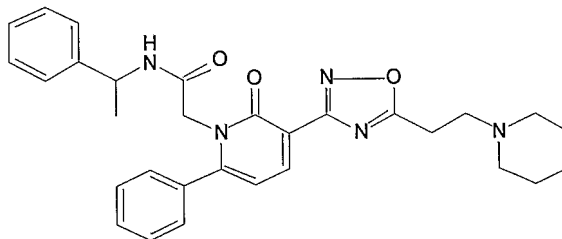
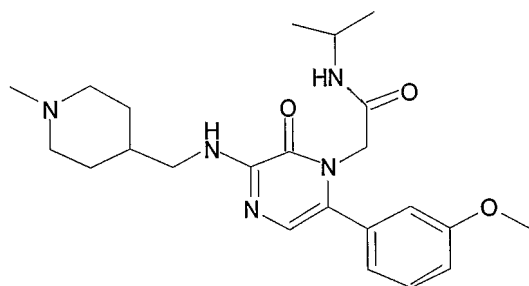
30



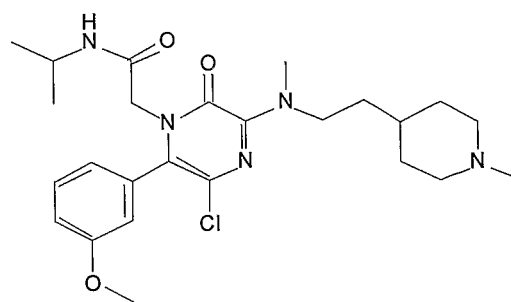
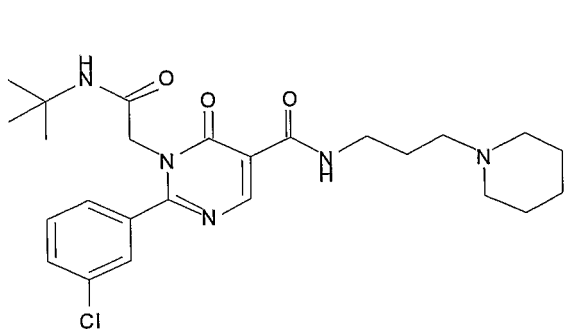
10



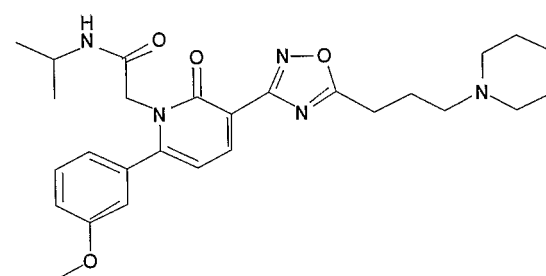
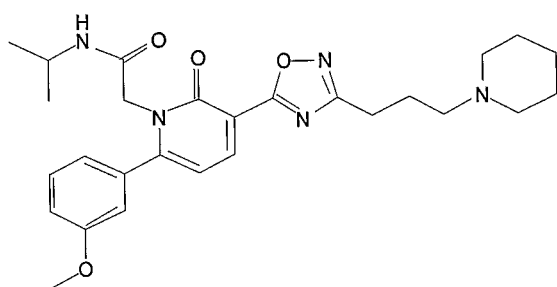
20



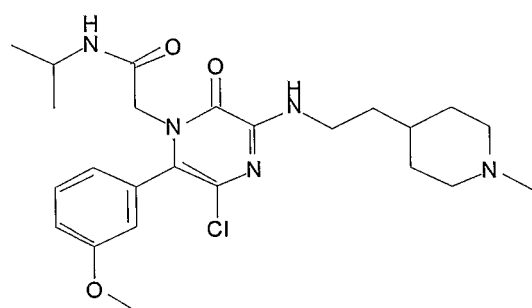
30



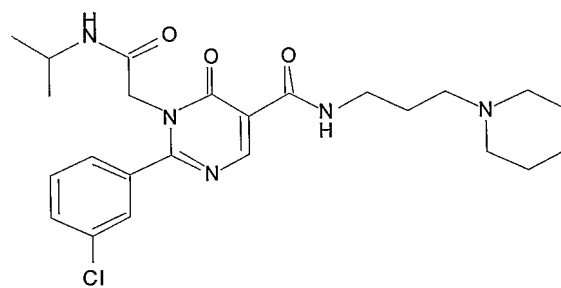
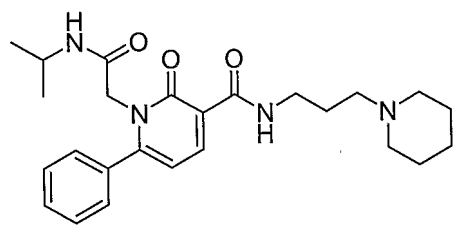
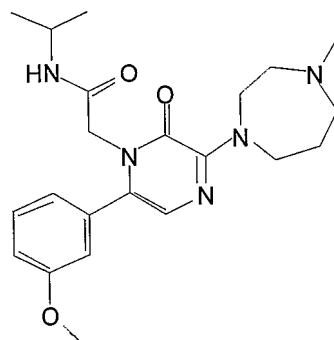
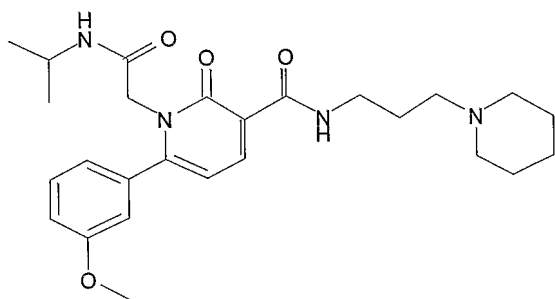
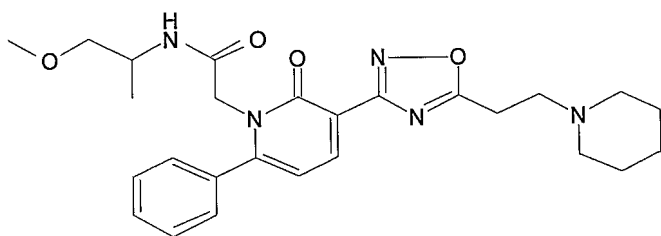
10



20



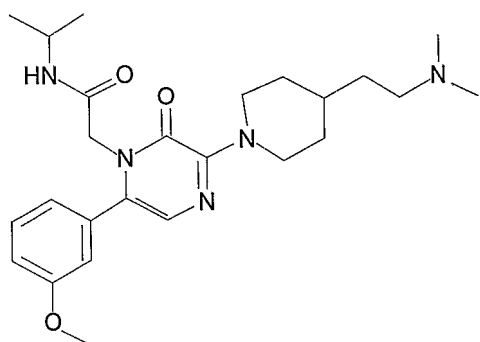
30



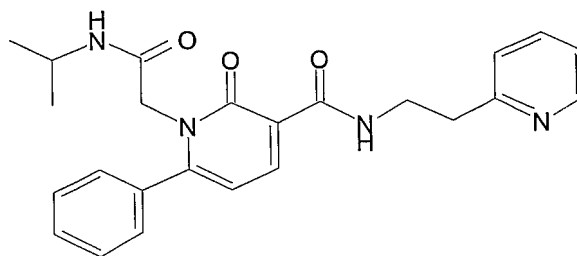
10

20

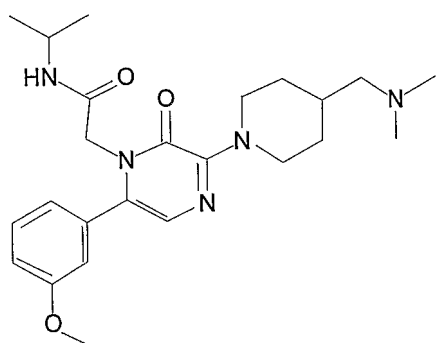
30



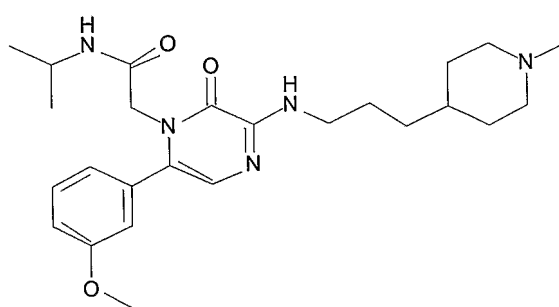
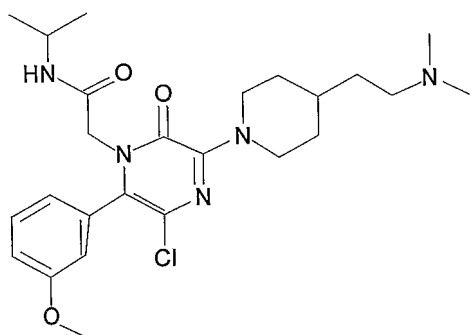
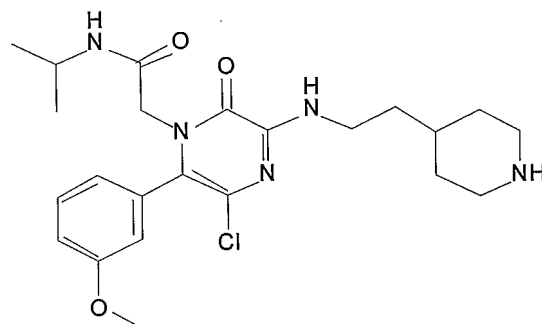
10

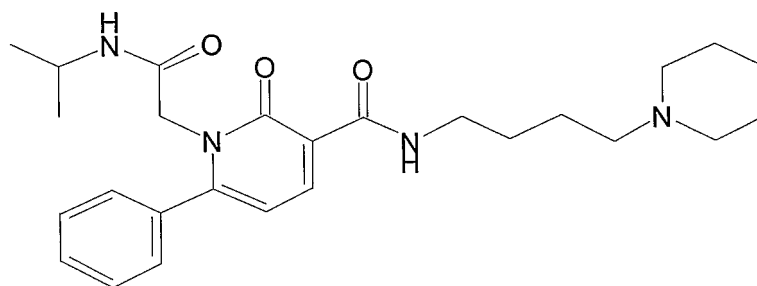
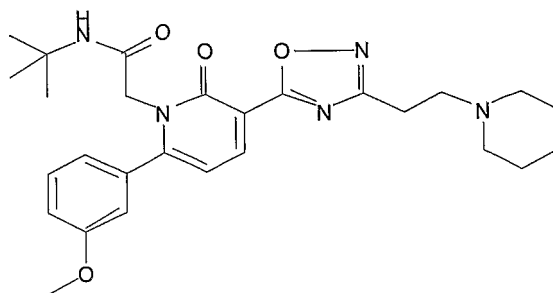
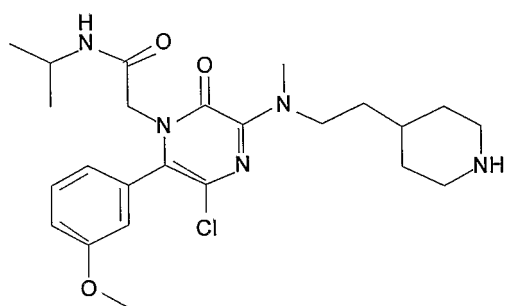


20



30





フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 241/20	(2006.01)	C 0 7 D 241/20	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 7/10	(2006.01)	A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 5/46	(2006.01)	A 6 1 P 5/46	

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 レトウノー, ジェフリー・ジョン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 8 5 2 0、ハイツタウン、プリストル・ウェイ・6

(72)発明者 ホー, コック - カン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 8 8 5 2、モンマス・ジャンクション、フェザント・ラン・1 0 4

(72)発明者 オールマイヤー, マイケル・ジェイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 8 5 3 6、ブレインズボロ、ビーチツリー・レイン・6

(72)発明者 ジョキール, パトリック

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 8 5 4 0、プリンストン、スカーレット・オーク・ドライブ・2

(72)発明者 リビエロ, クリストファー・マーク

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・1 9 0 6 7 - 4 8 0 6、モリスビル、アルデン・アベニュー・4 0 0

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表2 0 0 2 - 5 1 1 0 5 2 (J P , A)

特表2 0 0 2 - 5 4 4 2 6 2 (J P , A)

特開平0 6 - 0 5 6 7 8 5 (J P , A)

特表平1 1 - 5 0 8 5 5 8 (J P , A)

国際公開第9 9 / 0 6 5 8 7 4 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D213/00-213/90

C07D239/00-239/96

C07D241/00-241/54

C07D401/00-421/14

A61K 31/33- 33/44

A61P 1/00- 43/00

CAplus/REGISTRY(STN)