

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-502670

(P2004-502670A)

(43) 公表日 平成16年1月29日(2004.1.29)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 C 233/58

C O 7 C 233/58

4 C O 2 2

A 6 1 K 31/195

A 6 1 K 31/195

4 C O 3 6

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 31/343

4 C O 3 7

A 6 1 K 31/36

A 6 1 K 31/36

4 C O 5 4

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/40

4 C O 5 5

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 346 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-507770 (P2002-507770)

(86) (22) 出願日 平成13年7月2日 (2001.7.2)

(85) 翻訳文提出日 平成14年12月19日 (2002.12.19)

(86) 国際出願番号 PCT/IB2001/001205

(87) 国際公開番号 W02002/002513

(87) 国際公開日 平成14年1月10日 (2002.1.10)

(31) 優先権主張番号 0016684.3

(32) 優先日 平成12年7月6日 (2000.7.6)

(33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(31) 優先権主張番号 0101584.1

(32) 優先日 平成13年1月22日 (2001.1.22)

(33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(71) 出願人 593141953

ファイザー・インク

アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー
ヨーク・イースト・42nd・ストリート
・235

(74) 代理人 100077517

弁理士 石田 敬

(74) 代理人 100092624

弁理士 鶴田 準一

(74) 代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(74) 代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(74) 代理人 100081330

弁理士 樋口 外治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 中性エンドペプチダーゼの阻害剤としてのシクロペンチル置換グルタルアミド誘導体

(57) 【要約】

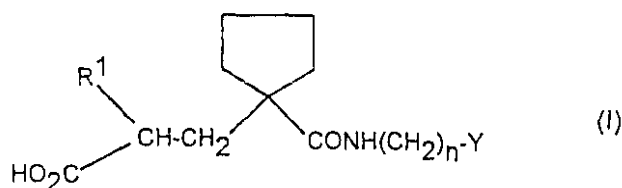
本発明は、 R^{1} が場合により置換される C_{1-6} アルキル、場合により置換される C_{3-7} シクロアルキル、場合により置換されるアリール又は場合により置換されるヘテロシクリルである； n は 0、1 又は 2 である；及び Y は $-NR^{18}S(O)_uR^{19}$ 又は以下に示される基である、式 (I) 化合物を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

女性の性機能障害の治療のための薬剤の調製における、式 (I) の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグの使用；

【化 1】



10

{ 式中、 R^1 は 1 以上の置換基により置換されうる C_{1-6} アルキルであって、同一である又は異なることができ、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルコキシ)、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、アリール、アリーロキシ、(C_{1-4} アルコキシ)アリーロキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリロキシ、 $-NR^2R^3$ 、 $-NR^4COR^5$ 、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-COR^7$ 及び $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)：のリストから選ばれる；又は R^1 は C_{3-7} シクロアルキル、アリール又はヘテロシクリルであって、それらのそれぞれは前記リストからの 1 以上の置換基により置換されることができ、その置換基は同一である又は異なることができ、そのリストはさらに C_{1-6} アルキルを含む；又は R^1 は C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^2R^3$ 又は $-NR^4SO_2R^5$ である；

20

ここで、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (場合によりヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシにより置換される)、アリール、(C_{1-4} アルキル)アリール、 C_{1-6} アルコシアリール又はヘテロシクリルである；又は R^2 及び R^3 はそれらが結合する窒素と共にピローリジニル、ピペリジノ、モルフォリノ、ピペラジニル又は N -(C_{1-4} アルキル)ピペラジニル基を形成する；

30

R^4 は H 又は C_{1-4} アルキルである；

R^5 は C_{1-4} アルキル、 CF_3 、アリール、(C_{1-4} アルキル)アリール、(C_{1-4} アルコキシ)アリール、ヘテロシクリル、 C_{1-4} アルコキシ又は $-NR^2R^3$ であって、ここで R^2 及び R^3 は以前に定義されたとおりである；

R^6 は C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロシクリル又は NR^2R^3 であって、ここで R^2 及び R^3 は以前に定義されたとおりである；及び

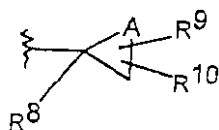
R^7 は C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール又はヘテロシクリルである； p は 0、1、2 又は 3 である； n は 0、1 又は 2 である；

40

$-(CH_2)_n-$ 結合は場合により C_{1-4} アルキル、1 以上のフルオロ基又はフェニルで置換さされる C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ (C_{1-3} アルキル)、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール又はヘテロシクリルである；

Y は基；

【化 2】



10

であり、

ここで、Aは $-(CH_2)_q-$ であり、ここでqは飽和又は不飽和でありうる3～7員の炭素環状環を完成するために1、2、3又は4である；

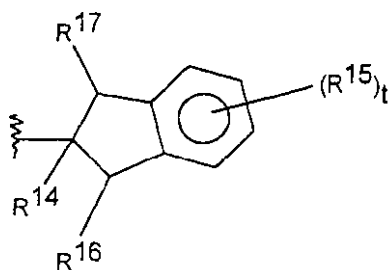
R^8 はH、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OH$ 、フェニル、フェニル(C_{1-4} アルキル)又は $CONR^{11}R^{12}$ である； R^9 及び R^{10} はそれぞれ独立にH、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 C_{1-6} アルキル、フェニル(場合により C_{1-4} アルキル、ハロ又は C_{1-4} アルコキシにより置換される)又はフェニル(C_{1-4} アルキル)であって、ここで上記フェニル基は場合により C_{1-4} アルキル、ハロ又は C_{1-4} アルコキシにより置換される、又は R^9 及び R^{10} は共にジオキソランを形成する；同一である又は異なることができる R^{11} 及び R^{12} はH、 C_{1-4} アルキル、 R^{13} 又は $S(O)_r$ 20

R^{13} であり、ここでrは0、1又は2である及び R^{13} は場合により C_{1-4} アルキル又はフェニル C_{1-4} アルキルにより置換されるフェニルであって、ここで上記フェニルは場合により C_{1-4} アルキルにより置換される；又は

Yは基、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ であり、ここで、 R^{11} 及び R^{12} は R^{11} 及び R^{12} が両方ともHではないことを除いては以前に定義されたとおりである；又は

Yは基：

【化 3】



30

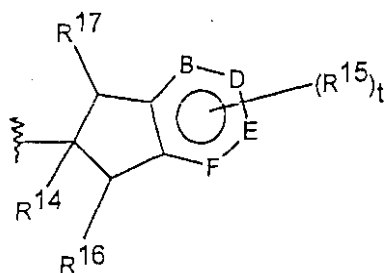
であり、

ここで、 R^{14} はH、 CH_2OH 又は $C(O)NR^{11}R^{12}$ であり、ここで、 R^{11} 及び R^{12} は以前に定義されたとおりである；存在する R^{15} は他の R^{15} と同一である又は異なることができ、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ又は CF_3 である；tは0、1、2、3又は4である；及び R^{16} 及び R^{17} は独立にH又は C_{1-4} アルキルである；又は

Yは基：

40

【化 4】



10

であり、

ここで、1又は2のB、D、E又はFは窒素であり、その他は炭素である；及び $R^{14} \sim R^{17}$ 及びtは以前に定義されるとおりである；又は

Yは場合により置換される5～7員のヘテロ環状環であって、飽和、不飽和又は芳香族であることができ、そして窒素、酸素又は硫黄及び場合により1、2又は3のさらなる窒素原子を環内に含み、そして場合によりベンゾ融合され及び場合により： C_{1-6} アルコキシ；ヒドロキシ；オキソ；アミノ；モノ又はジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ； C_{1-4} アルカノイルアミノ；又は

20

1以上の置換基により置換されうる C_{1-6} アルキルであって、同一である又は異なることができ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル又はフェニル：のリストから選ばれる；又は

それらのそれぞれが1以上の置換基により置換されうる C_{3-7} シクロアルキル、アリール又はヘテロシクリルであって、同一である又は異なることができ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル又はフェニル：のリストから選ばれる；でありうる；

30

ここで、上記ヘテロ環状環上でオキソ置換があるとき、上記環は1又は2の窒素原子を含みのみであり、及び上記オキソ置換は上記環内の窒素原子に隣接する；又は

Yは $-NR^{18}S(O)_uR^{19}$ であって、ここで R^{18} はH又は C_{1-4} アルキルである； R^{19} はアリール、アリール C_{1-4} アルキル又はヘテロシクリルである；及びuは0、1、2又は3である}。

【請求項2】

R^1 、n及びYは請求項1に定義されるとおりであって、ここで、Yは $-C(O)NR^1$ R^{12} ではない及び R^1 はプロピル又はフェニルエチルであり、 R^{14} は $-CH_2OH$ でない、式(I)の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

40

【請求項3】

R^1 、n及びYは請求項1に定義されるとおりであって、ここで、Yは $-C(O)NR^1$ R^{12} ではない及び R^{14} はH又は $-CH_2OH$ でない、式(I)の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

【請求項4】

R^1 は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-3}) アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ C_{1-3} アルキル又はアリールで置換される C_{1-6} アルキルである、請求項2又は3に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

【請求項5】

50

R^1 は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-3}) アルキル又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ C_{1-3} アルキルである、請求項 4 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

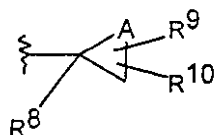
【請求項 6】

R^1 は C_{1-4} アルキル又は C_{1-6} アルコキシ (C_{1-3}) アルキルである、請求項 5 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

【請求項 7】

Y が基：

【化 5】



10

である及び上記炭素環状環が完全に飽和であるとき、好ましくは R^9 及び R^{10} のうちの 1 は $-CH_2OH$ ； $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ； C_{1-6} アルキル；場合により C_{1-4} アルキルにより置換されるフェニル；又は上記フェニル基が場合により C_{1-4} アルキルにより置換されるフェニル (C_{1-4} アルキル) である、請求項 2～6 のいずれか 1 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

20

【請求項 8】

上記炭素環状環は 5、6 又は 7 員であり、ここで、 R^9 及び R^{10} のうちの 1 は $-C(O)NR^{11}R^{12}$ であって、その他は C_{1-6} アルキル；場合により C_{1-4} アルキルにより置換されるフェニル；又は上記フェニル基が場合により C_{1-4} アルキルにより置換されるフェニル (C_{1-4} アルキル) である、請求項 7 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

【請求項 9】

R^9 及び R^{10} は上記環内で近隣の炭素原子に結合する、請求項 7 又は 8 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

30

【請求項 10】

R^8 は CH_2OH である、請求項 7～9 のいずれか 1 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

【請求項 11】

Y が基 $-NR^{18}S(O)_uR^{19}$ であるとき、好ましくは R^{18} は H である、請求項 2～6 のいずれか 1 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

【請求項 12】

R^{19} はベンジル又はフェニルである、請求項 2～6 又は 11 のいずれか 1 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

40

【請求項 13】

u は 2 である、請求項 2～6 又は 11 又は 12 のいずれか 1 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

【請求項 14】

Y は場合により置換される 5～7 員のヘテロ環状環である、請求項 2～6 のいずれか 1 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

【請求項 15】

上記 5～7 員のヘテロ環状環は場合により置換される芳香族環である、請求項 14 に記載

50

の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

【請求項 16】

前記芳香族環はピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、インドリル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、ピリドニル、キノキサリニル又はキナゾリニルであって、それらのそれぞれは請求項 1 に定義されるように置換されうる、請求項 15 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

【請求項 17】

上記芳香族環はオキサジアゾール、ピリドン又はチアジアゾールであって、それらのそれぞれは請求項 1 に定義されるように置換されうる、請求項 16 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。 10

【請求項 18】

上記芳香族環は 1, 2, 5 - オキサジアゾール、1, 3, 4 - オキサジアゾール、2 - ピリドン又は 1, 3, 4 - チアジアゾールであって、それらのそれぞれは請求項 1 に定義されるように置換されうる、請求項 17 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

【請求項 19】

上記 5 ~ 7 員のヘテロ環状環は 1 以上の C_{1-6} アルキル、フェニル又はフェニル C_{1-4} アルキルにより置換される、請求項 14 ~ 18 のいずれか 1 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。 20

【請求項 20】

上記 5 ~ 7 員のヘテロ環状環は C_{1-4} アルキル又はベンジルにより置換される、請求項 19 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

【請求項 21】

Y がピリドンであるとき前記ピリドンは N - 置換されたピリドンである、請求項 17 ~ 20 のいずれか 1 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

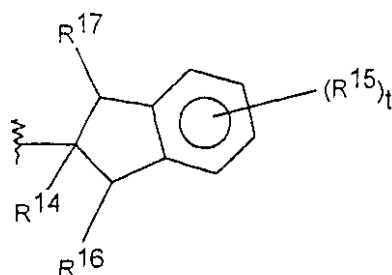
【請求項 22】

Y は窒素で結合したラクタムである、請求項 14 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。 30

【請求項 23】

Y は：

【化 6】



であって、式中、 R^{14} は CH_2OH 又は $C(O)NR^{11}R^{12}$ である、請求項 2 ~ 6 のいずれか 1 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。 40

【請求項 24】

R^{16} 及び R^{17} は水素である、請求項 2 ~ 6 又は 23 のいずれか 1 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

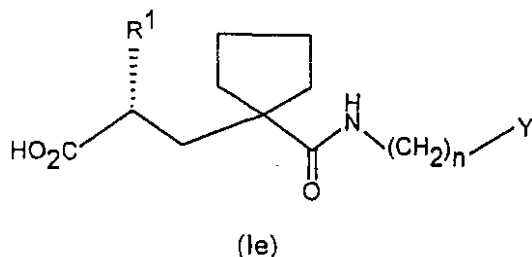
【請求項 25】

t は 0 である、請求項 2 ~ 6、23 又は 24 のいずれか 1 に記載の化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

【請求項 26】

R^1 、 Y 及び n は請求項 2 ~ 25 のいずれか 1 に定義される、式 (Ie) の化合物：

【化 7】



10

20

、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。

【請求項 27】

2 - [(1 - { [(1 - ベンジル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) - メチル] - 4 - メトキシブタン酸 (実施例 (35)) ;

2 - { [1 - ({ [3 - (2 - オキソ - 1 - ピローリジニル) プロピル] アミノ } カルボニルシクロペンチル) - メチル } - 4 - フェニルブタン酸 (実施例 (40)) ;

(+) - 2 - { [1 - ({ [2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] メチル } - 4 - フェニルブタン酸 (実施例 (44)) ;

2 - [(1 - { [(5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] - 4 - フェニルブタン酸 (実施例 (43)) ;

シス - 3 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - [(1 - { [(4 - { [(フェニルスルフォニル) アミノ] カルボニル } シクロヘキシル) - アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] プロパン酸 (実施例 (38)) ;

(+) - 2 - { [1 - ({ [2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] - メチル } ペンタン酸 (実施例 (31)) ;

(2 R) - 2 - [(1 - { [(5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) - メチル] ペンタン酸又は (-) - 2 - [(1 - { [(5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) - メチル] ペンタン酸 (実施例 (29)) ;

(2 S) - 2 - [(1 - { [(5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) - メチル] ペンタン酸又は (+) - 2 - [(1 - { [(5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) - メチル] ペンタン酸 (実施例 (30)) ;

2 - ({ 1 - [(3 - ベンジルアニリノ) カルボニル] シクロペンチル } メチル) ペンタン酸 (実施例 (21)) ;

2 - [(1 - { [(1 - ベンジル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) ア

40

50

ミノ]カルボニル}シクロペンチル)-メチル]ペンタン酸(実施例(22));
 2-{[1-({[(1R, 3S, 4R) - 4-(アミノカルボニル)-3-ブチルシクロヘキシル]アミノ}カルボニル)-シクロペンチル]メチル}ペンタン酸(実施例(9));
トランス-3-[1-({[2-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]アミノ}カルボニル)シクロペンチル]-2-(メトキシメチル)プロパン酸(実施例(46));
トランス-3-[1-({[2-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル]アミノ}カルボニル)シクロペンチル]-2-(メトキシエチル)プロパン酸(実施例(47));
トランス-3-[1-({[2-ベンチルシクロプロピル]アミノ}カルボニル)シクロペンチル]-2-(メトキシエチル)プロパン酸(実施例(48));
 3-[1-({[5-ベンジル-[1, 3, 4]-チアジアゾール-2-イル]アミノ}カルボニル)シクロペンチル]-2-(メトキシエチル)プロパン酸(実施例(49));
 ;
 3-[1-({[4-ブチルピリジン-2-イル]アミノ}カルボニル)シクロペンチル]-2-(メトキシエチル)プロパン酸(実施例(50));
 3-[1-({[4-フェニルピリジン-2-イル]アミノ}カルボニル)シクロペンチル]-2-(メトキシエチル)プロパン酸(実施例(51));
 3-[1-({[1-ヒドロキシメチル-3-フェニルシクロペンチル]アミノ}カルボニル)シクロペンチル]-2-(メトキシエチル)プロパン酸(実施例(52));
 2-{[1-({[2-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]アミノ}カルボニル)-シクロペンチル]メチル}-4-メトキシブタン酸(実施例(53));
トランス-3-[1-({[2-フェニルシクロプロピル]アミノ}カルボニル)シクロペンチル]-2-(メトキシエチル)プロパン酸(実施例(54));
 (R)-2-{[1-({[2-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]アミノ}カルボニル)-シクロペンチル]メチル}-4-メトキシブタン酸(実施例(55));及び
 (S)-2-{[1-({[2-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]アミノ}カルボニル)-シクロペンチル]メチル}-4-メトキシブタン酸(実施例(56));
 から成る群から選ばれる、化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグ。
 【請求項28】
 治療される女性の性機能障害は少なくとも女性の性的覚醒機能障害(FSAD)を含む、請求項1に記載の使用。
 【請求項29】
 上記薬剤は体系的に投与される請求項1又は28に記載の使用。
 【請求項30】
 上記薬剤は経口で投与される請求項29に記載の使用。
 【請求項31】
 有効な治療応答が中性エンドペプチダーゼの阻害により得られうる状態の治療又は予防のための薬剤の調製における、請求項2~27のいずれか1に定義される化合物の使用。
 【請求項32】
 薬剤における使用のための請求項2~27のいずれか1において定義される化合物。
 【請求項33】
 医薬として許容される賦形剤を伴う、請求項2~27のいずれか1に定義される化合物を含む医薬調剤。
 【請求項34】
 治療的に有効な量の、請求項1~27のいずれか1に定義される化合物を上記患者に投与することを含む、女性の性機能障害の治療又は予防の方法。

10

20

30

40

50

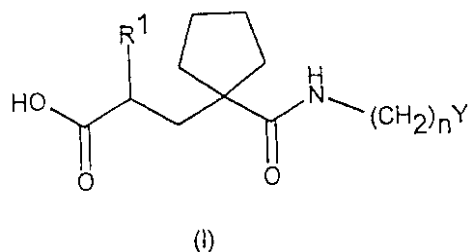
【請求項 35】

医薬として許容される賦形剤を伴う、治療として有効な量の、請求項 2 ~ 27 のいずれか 1 に定義される化合物を含む、女性の性機能障害医薬調剤。

【請求項 36】

式 (I) の化合物：

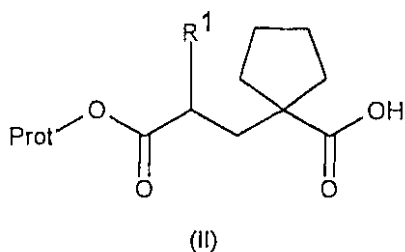
【化 8】



10

{ 式中、 R^1 、 n 及び Y は請求項 2 ~ 27 のいずれか 1 に定義されるとおりである } 又はその塩の製造方法であって、a) 式 (II) の化合物：

【化 9】

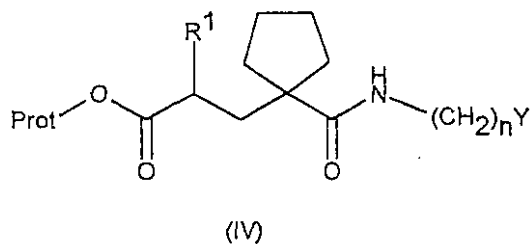


20

30

{ 式中、 Prot は好適な保護基である } を式 $\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ (III) と反応させ、式 (IV) の化合物：

【化 10】



40

を得、その後

b) 式 (IV) の化合物を好適な脱保護条件の下で反応させ、式 (I) の化合物を得；その後

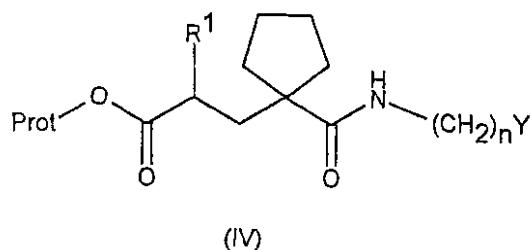
50

c) 場合により塩を形成する：
の段階を含む、前記方法。

【請求項 37】

式 (IV) の化合物：

【化 11】



10

{ 式中、 R^1 、 n 及び Y は請求項 (2) ~ (27) のいずれか 1 に定義されるとおりであり、そしてここで、Prot は保護基である }。

【発明の詳細な説明】

20

【0001】

本発明は中性エンドペプチダーゼ (NEP) の阻害剤、その使用、その調製プロセス、その調製において使用される中間体、及び前記阻害剤を含む組成物に関する。これらの阻害剤は女性の性機能障害 (FSD) 特に女性の性的覚醒機能障害 (FSAD) の治療を含むさまざまな治療領域において有用性を有する。

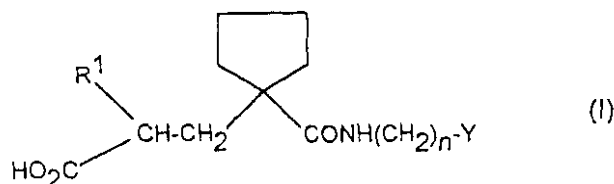
【0002】

NEP 阻害剤は WO 91/07386 及び WO 91/10644 中に開示される。

第一の局面に従って、本発明は、女性の性機能障害の治療用薬剤の調製における、式 (I) の化合物：

【化 12】

30



40

{ 式中、 R^1 は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6} アルコキシ)、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、(C_{1-4} アルコキシ) アリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、 $-NR^2R^3$ 、 $-NR^4COR^5$ 、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-COR^7$ 及び $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)：のリストから選ばれる、同一であり又は異なりうる、1 以上の置換基により置換されうる C_{1-6} アルキルである；又は R^1 は、そのそれぞれが前記リストからの 1 以上の置換基により置換されうる、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール又はヘテロシクリルであって、その置換基は同一である又は異なることができ、そのリストはさらに C_{1-6}

50

アルキルを含む；又は R^1 は C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^2R^3$ 又は $-NR^4SO_2R^5$ である；

ここで、

【0003】

R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル（場合によりヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシにより置換される）、アリール、（ C_{1-4} アルキル）アリール、 C_{1-6} アルコシアリール又はヘテロシクリルである；又は R^2 及び R^3 はそれらが結合する窒素と共にピローリジニル、ピペリジノ、モルフォリノ、ピペラジニル又は $N-(C_{1-4} \text{ アルキル})$ ピペラジニル基を形成する；

【0004】

10

R^4 は H 又は C_{1-4} アルキルである；

R^5 は C_{1-4} アルキル、 CF_3 、アリール、（ C_{1-4} アルキル）アリール、（ C_{1-4} アルコキシ）アリール、ヘテロシクリル、 C_{1-4} アルコキシ又は $-NR^2R^3$ であって、ここで、 R^2 及び R^3 は以前に定義されたとおりである；

R^6 は C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロシクリル又は NR^2R^3 であって、ここで、 R^2 及び R^3 は以前に定義されたとおりである；及び

【0005】

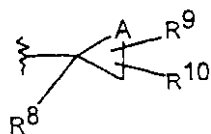
R^7 は C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール又はヘテロシクリルである； p は 0、1、2 又は 3 である； n は 0、1 又は 2 である；

上記 $-(CH_2)_n-$ 結合は場合により C_{1-4} アルキル、1 以上のフルオロ基又はフェニルで置換される C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ（ C_{1-3} アルキル）、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール又はヘテロシクリルにより置換される；

20

Y は基；

【化13】



30

であって、

ここで、A は、 q が 1、2、3 又は 4 で、飽和又は不飽和でありうる 3 ~ 7 員の炭素環状環を完成させる、 $-(CH_2)_q-$ であり； R^8 は H、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OH$ 、フェニル、フェニル（ C_{1-4} アルキル）又は $CONR^{11}R^{12}$ である； R^9 及び R^{10} はそれぞれ独立に H、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 C_{1-6} アルキル、フェニル（場合により C_{1-4} アルキル、ハロ又は C_{1-4} アルコキシにより置換される）、又はフェニル（ C_{1-4} アルキル）（ここで上記フェニル基は場合により C_{1-4} アルキル、ハロ又は C_{1-4} アルコキシにより置換される）、又は R^9 及び R^{10} は共にジオキソランを形成する；同一であり又は異なりうる R^{11} 及び R^{12} は H、 C_{1-4} アルキル、 R^{13} 又は $S(O)_rR^{13}$ であって、

40

【0006】

ここで、 r は 0、1 又は 2 である及び R^{13} は場合により C_{1-4} アルキル又はフェニル C_{1-4} アルキルにより置換されるフェニルであり、ここで上記フェニルは場合により C_{1-4} アルキルにより置換される；又は

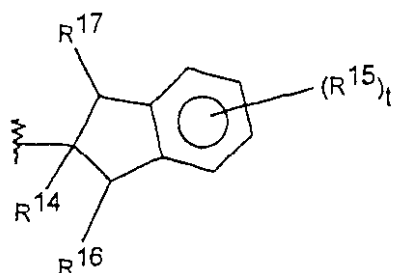
Y は基、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ であって、 R^{11} 及び R^{12} は、 R^{11} 及び R^{12} が両方 H ではないことを除いては、以前に定義されたとおりである；又は

50

【 0 0 0 7 】

Y は基、

【 化 1 4 】



10

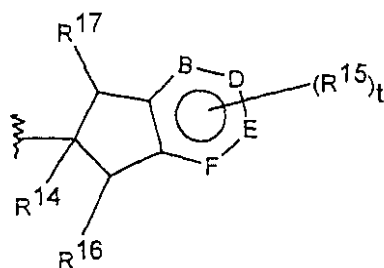
であって、ここで、 R^{14} は H 、 CH_2OH 又は $C(O)NR^{11}R^{12}$ であって、ここで、 R^{11} 及び R^{12} は以前に定義されたとりである；他の R^{15} と同一であり又は異なりうる存在する R^{15} は OH 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ又は CF_3 である； t は 0、1、2、3 又は 4 である；及び R^{16} 及び R^{17} は独立に H 又は C_{1-4} アルキルである；又は

20

【 0 0 0 8 】

Y は基：

【 化 1 5 】



30

であって、ここで、1 又は 2 の B、D、E 又は F は窒素であり、その他は炭素である；及び $R^{14} \sim R^{17}$ 及び t は以前に定義されたとおりである；又は

【 0 0 0 9 】

Y は、場合により置換される 5 ~ 7 員のヘテロ環状環であって、飽和、不飽和又は芳香族であることができ、そして環内に窒素、酸素又は硫黄及び場合により 1、2 又は 3 のさらなる窒素原子を含み、そして場合によりベンゾ融合され及び場合により：

40

C_{1-6} アルコキシ；ヒドロキシ；オキソ；アミノ；モノ又はジ - (C_{1-4} アルキル) アミノ； C_{1-4} アルカノイルアミノ；又は

C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル又はフェニル：のリストから選ばれる、同一であり又は異なりうる、1 以上の置換基により置換されうる C_{1-6} アルキル；又は

それらのそれぞれは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル又はフェニル：のリストから選ばれる、同一であり又は異なりうる、1 以上の置換基により置換さ

50

れうる、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、アリール又はヘテロシクリル；
により置換されることができ、

【0010】

ここで、ヘテロ環状環上でオキソ置換があるとき、上記環は1又は2の窒素原子を含むのみであり、そして上記オキソ置換は環内の窒素原子に隣接する；又は

【0011】

Yは $-NR^{18}S(O)_uR^{19}$ であって、ここで、 R^{18} はH又は $C_1 - 4$ アルキルである； R^{19} はアリール、アリール $C_1 - 4$ アルキル又はヘテロシクリル（好ましくはピリジル）である；及びuは0、1、2又は3である}、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグの使用を提供する。

10

【0012】

式(I)の化合物のいくつかはWO 91/10664及びWO 91/07386中に開示されるが、それらは女性の性機能障害の治療において有用でありうるという教示はない。式(I)の残りの化合物は新規である。

【0013】

それゆえ、第二の局面に従って、本発明は式(I)の（新規の）化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグを提供し、ここで、 R^1 、n及びYは第一の局面において定義されるとおりであり、ここで、Yは基 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ではなく、そして R^1 がプロピル又はフェニルエチルであるとき、 R^{14} は $-CH_2OH$ ではない。

20

【0014】

第三の局面に従って、本発明は式(I)の（新規の）化合物、その医薬として許容される塩、溶媒和物、同質異像又はプロドラッグを提供し、ここで、 R^1 、n及びYは第一の局面において定義されるとおりであり、ここで、Yは基 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ではなく、そして R^{14} はH又は $-CH_2OH$ ではない。

【0015】

上記の定義において、別段の定めなき限り、3以上の炭素原子を有するアルキル基は直鎖又は有枝鎖でありうる。本明細書中で使用されるとき上記用語アリールは、場合により、例えば、1以上のOH、CN、 CF_3 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ、カルバモイル、アミノスルフォニル、アミノ、モノ又はジ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ又は($C_1 - C_4$ アルカノイル)アミノ基で置換されうる、フェニル又はナフチルの如き芳香族炭化水素基を意味する。

30

【0016】

ハロはフルオロ、クロロ、ブromo又はヨードを意味する。

上記の定義において、別段の定めなき限り、上記用語ヘテロシクリルは、別段の定めなき限り、飽和、不飽和又は芳香族であることができ、そして場合によりさらなる酸素又は1~3の窒素原子を環内に含むことができ、そして場合によりベンゾ融合された又は、例えば、1以上のハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ、カルバモイル、ベンジル、オキソ、アミノ又はモノ若しくはジ- ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ（又は($C_1 - C_4$ アルカノイル)アミノ基で置換されうる、5又は6員の窒素、酸素又は硫黄を含むヘテロ環状基を意味する。ヘテロ環の特定の例はピリジル、ピリドニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピローリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル及びベンズイミダゾリルを含み、それぞれは場合により以前に定義されるように置換される。

40

【0017】

好ましい R^1 置換基は $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 6$ アルコキシ($C_1 - 3$)アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ $C_1 - 6$ アルコキシ $C_1 - 3$ アルキル又はアリールで置換される $C_1 - 6$ アルキルである。

50

より好ましい R^1 置換基は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-3}) アルキル (好ましくはメトキシエチル) 又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ C_{1-3} アルキル (好ましくはメトキシエトキシメチル) である。

【0018】

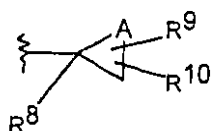
さらにより好ましい R^1 置換基は C_{1-4} アルキル (好ましくはプロピル) 又は C_{1-6} アルコキシ (C_{1-3}) アルキル (好ましくはメトキシアルキル、より好ましくはメトキシエチル) である。

【0019】

Y は基：

【化16】

10



であり、そして上記炭素環状環は完全に飽和であるとき、 R^9 又は R^{10} の 1 は好ましくは $-CH_2OH$ ； $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ； C_{1-6} アルキル；場合により C_{1-4} アルキルにより置換されるフェニル；又はフェニル (C_{1-4} アルキル) であって、ここで、上記フェニル基は場合により C_{1-4} アルキルにより置換される。より好ましくは、上記炭素環状環は 5、6 又は 7 員であり、ここで、 R^9 又は R^{10} の 1、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ はもう一方と共に C_{1-6} アルキル；場合により C_{1-4} アルキルにより置換されるフェニル；又はフェニル (C_{1-4} アルキル) であり、ここで、上記フェニル基は場合により C_{1-4} アルキルにより置換される。より好ましくは R^9 及び R^{10} は環内で近隣の炭素原子に結合する。より好ましくは、 R^8 は CH_2OH である。

20

【0020】

Y は基 $-NR^{18}S(O)_uR^{19}$ であるとき、好ましくは R^{18} は H である。より好ましくは、 R^{19} はベンジル又はフェニルである。より好ましくは u は 2 である。

30

【0021】

好ましくは Y は場合により置換される 5 ~ 7 員のヘテロ環状環である。

より好ましくは、上記環は場合により置換される芳香族環、特にピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、インドリル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、ピリドニル、キノキサリニル又はキナゾリニル [特に、それぞれは第一の局面において定義されるように置換されうる、オキサジアゾール (好ましくは 1, 2, 5 - 又は 1, 3, 4 - オキサジアゾール)、ピリドン (好ましくは 2 - ピリドン) 又はチアジアゾール (好ましくは 1, 3, 4 - チアジアゾール)] である。好ましくは、上記ヘテロ環状環は 1 以上の C_{1-6} アルキル、フェニル又はフェニル C_{1-4} アルキルにより、より好ましくは C_{1-4} アルキル又はベンジルにより置換される。好ましくは Y は、好ましくはベンジル又は C_{1-4} アルキルにより、N-置換されたピリドンである。

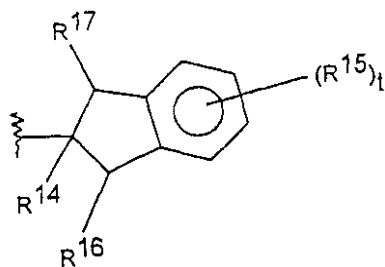
40

【0022】

好ましくは、Y は窒素で結合したラクタムである。

好ましくは、Y は：

【化17】



10

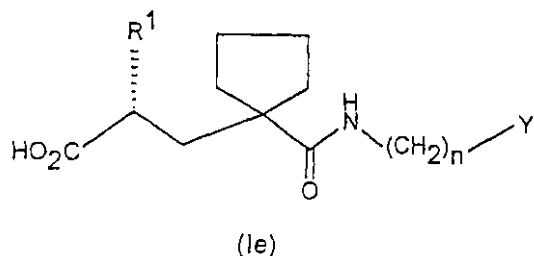
であり、ここで、 R^{14} は好ましくは CH_2OH 又は $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、特に $C(O)NR^{11}R^{12}$ である。

好ましくは、 R^{16} 及び R^{17} は水素である。好ましくは t は 0 である。

【0023】

好ましい化合物は式 (Ie) :

【化18】



20

30

のものである。

【0024】

本発明に係る特に好ましい化合物は :

2 - [(1 - { [(1 - ベンジル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) - メチル] - 4 - メトキシブタン酸 (実施例 (35)) ;

2 - { [1 - ({ [3 - (2 - オキソ - 1 - ピローリジニル) プロピル] アミノ } カルボニルシクロペンチル) - メチル } - 4 - フェニルブタン酸 (実施例 (40)) ;

【0025】

(+) - 2 - { [1 - ({ [2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] メチル } - 4 - フェニルブタン酸 (実施例 (44)) ;

2 - [(1 - { [(5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] - 4 - フェニルブタン酸 (実施例 (43)) ;

【0026】

シス - 3 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - [(1 - { [(4 - { [(フェニルスルフォニル) アミノ] カルボニル } シクロヘキシル) - アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] プロパン酸 (実施例 (38)) ;

(+) - 2 - { [1 - ({ [2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン

40

50

デン - 2 - イル } アミノ } カルボニル) シクロペンチル] - メチル } ペンタン酸 (実施例 (31)) ;

(2 R) - 2 - [(1 - { [(5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ } カルボニル } シクロペンチル) - メチル] ペンタン酸又は (-) - 2 - [(1 - { [(5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ } カルボニル } シクロペンチル) - メチル] ペンタン酸 (実施例 (29)) ;

【 0027 】

(2 S) - 2 - [(1 - { [(5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ } カルボニル } シクロペンチル) - メチル] ペンタン酸又は (+) - 2 - [(1 - { [(5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ } カルボニル } シクロペンチル) - メチル] ペンタン酸 (実施例 (30)) ;

10

2 - ({ 1 - [(3 - ベンジルアニリノ) カルボニル] シクロペンチル } メチル) ペンタン酸 (実施例 (21)) ;

2 - [(1 - { [(1 - ベンジル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) アミノ } カルボニル } シクロペンチル) - メチル] ペンタン酸 (実施例 (22)) ;

【 0028 】

2 - { [1 - ({ [(1 R , 3 S , 4 R) - 4 - (アミノカルボニル) - 3 - ブチルシクロヘキシル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } ペンタン酸 (実施例 (9)) ;

トランス - 3 - [1 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] - 2 - (メトキシメチル) プロパン酸 (実施例 (46)) ;

20

トランス - 3 - [1 - ({ [2 - (4 - メトキシフェニル) シクロプロピル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] - 2 - (メトキシエチル) プロパン酸 (実施例 (47)) ;

【 0029 】

トランス - 3 - [1 - ({ [2 - ペンチルシクロプロピル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] - 2 - (メトキシエチル) プロパン酸 (実施例 (48)) ;

3 - [1 - ({ [5 - ベンジル - [1 , 3 , 4] - チアジアゾール - 2 - イル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] - 2 - (メトキシエチル) プロパン酸 (実施例 (49)) ;

;

【 0030 】

30

3 - [1 - ({ [4 - ブチルピリジン - 2 - イル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] - 2 - (メトキシエチル) プロパン酸 (実施例 (50)) ;

3 - [1 - ({ [4 - フェニルピリジン - 2 - イル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] - 2 - (メトキシエチル) プロパン酸 (実施例 (51)) ;

3 - [1 - ({ [1 - ヒドロキシメチル - 3 - フェニルシクロペンチル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] - 2 - (メトキシエチル) プロパン酸 (実施例 (52)) ;

2 - { [1 - ({ [2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } - 4 - メトキシブタン酸 (実施例 (53)) ;

【 0031 】

40

トランス - 3 - [1 - ({ [2 - フェニルシクロプロピル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] - 2 - (メトキシエチル) プロパン酸 (実施例 (54)) ;

(R) - 2 - { [1 - ({ [2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } - 4 - メトキシブタン酸 (実施例 (55)) ; 及び

(S) - 2 - { [1 - ({ [2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } - 4 - メトキシブタン酸 (実施例 (56)) ;

である。

【 0032 】

50

疑問を避けるために、別段の定めなき限り、上記用語置換されるは1以上の定義される基により置換されることを意味する。基がいくつかの代替の基から選ばれうる場合には、上記選択される基は同一であり又は異なりうる。

【0033】

疑問を避けるために、上記用語独立には、1以上の置換基がいくつかの可能性のある置換基から選ばれる場合、それらの置換基は同一であり又は異なりうることを意味する。

【0034】

基本中心を含む、式(I)の化合物の医薬として又は獣医学上許容される塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨー化水素酸、硫酸及びリン酸の如き、無機酸で、カルボン酸で又は有機-スルホン酸で形成される非毒性酸添加塩である。例はHCl、HBr、HI、硫酸、重硫酸、硝酸、リン酸又はリン酸水素、酢酸、安息香酸、琥珀酸、糖酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、グルコン酸、カムシレート、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸及びパモエート塩を含む。本発明に係る化合物は、塩基と共に、医薬として又は獣医学上許容される金属塩、特に非毒性のアルカリ及びアルカリ土壌金属塩をも提供しうる。例はナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ジオールアミン、オールアミン、エチレンジアミン、トロメタミン、クロイン、メグルアミン及びジエタノールアミン塩を含む。好適な医薬塩の総覧には、Berge et al, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; 及びBighley et al, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, page 453-497を参照のこと。好ましい塩はナトリウム塩である。

10

20

【0035】

本発明に係る化合物の医薬として許容される溶媒和物はその水和物を含む。

【0036】

本明細書中後に、(化学プロセス中の中間体化合物を除いては)本発明のどの局面においても定義される、化合物、それらの医薬として許容される塩、それらの溶媒和物及び同質異像は「本発明に係る化合物」といわれる。

30

【0037】

本発明に係る化合物は1以上のキラル中心を有し、そしてそのためいくつかの立体異性体形で存在しうる。全ての立体異性体及びその混合物は本発明の範囲内に含まれる。ラセミ体化合物は予備のHPLC及びキラル固定相を伴うカラムを用いて分離されうる又は分離されて当業者に知られる方法を利用して個々のエナンチオマーを産出しうる。さらに、キラル中間体化合物は分解されて本発明に係るキラル化合物を調製するのに使用されうる。

【0038】

本発明に係る化合物がE及びZ異性体として存在する場合には、本発明はその混合物はもちろん、個々の異性体を含む。

本発明に係る化合物が互変異性体として存在する場合には、本発明はその混合物はもちろん、個々の互変異性体を含む。

40

本発明に係る化合物が光学異性体として存在する場合には、本発明はその混合物はもちろん、個々の異性体を含む。

【0039】

本発明に係る化合物がジアルテレオアイソマーとして存在する場合には、本発明はその混合物はもちろん、個々のジアステレオアイソマーを含む。

【0040】

ジアステレオアイソマー又はE及びZ異性体の分離は慣用の技術により、例えば、分別晶出、クロマトグラフィー又はH.P.L.C.により、達成されうる(本明細書中の実施例(29)及び(30)を参照のこと)。本発明に係る化合物又は中間体の個々のエナン

50

チオマーは対応する光学的に純粋な中間体から又は好適なキラル支持を用いた対応するラセミ体の H . P . L . C . による又は対応するラセミ体の好適な光学活性塩基との反応により形成されるジアステレオアイソマー塩の分別晶出によるような分離により、好適なように調製されうる。好ましい光学活性塩基は偽エフェドリンである（本明細書中の調製（2）を参照のこと）。

【0041】

本発明に係る化合物は1以上の互変異性体形で存在しうる。全ての互変異性体及びその混合物は本発明の範囲内に含まれる。例えば、2-ヒドロキシピリジニルについての請求項はその互変異性体形、 -ピリドニルをも含むであろう。

【0042】

最終の脱保護段階の前に作出されうる、本発明に係る化合物の、ある保護された誘導体はそのような医薬的活性を有することができないが、ある場合においては、経口で又は非経口で投与され、そしてその後体内で代謝されて医薬として活性な本発明に係る化合物を形成することができる、ということが、当業者により理解されるであろう。上記誘導体はそれゆえ、「プロドラッグ」として示されうる。さらに、本発明に係るある化合物は本発明に係る他の化合物のプロドラッグとしてはたらきうる。

【0043】

本発明に係る化合物の全ての保護された誘導体及びプロドラッグは本発明の範囲内に含まれる。本発明に係る化合物のための好適なプロドラッグの例は *Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499-538* 中に及び *Topics in Chemistry, Chapter 31, pp 306-316* 中に及び *H. Bundgaard, Elsevier* による「*Design of Prodrugs*」, 1985, Chapter 1 中に示される（文献が本明細書中に援用される開示）。

【0044】

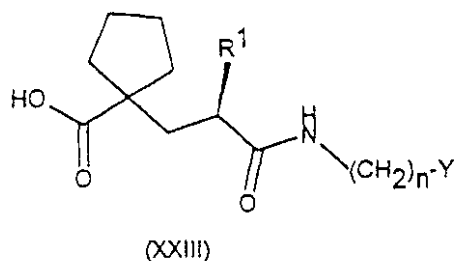
例えば、H. Bundgaard により「*Design of Prodrugs*」（文献が本明細書中に援用される開示）中で示されるような、当業者に「前基」として知られる、ある基は、上記機能性が本発明に係る化合物内に存在するとき、好適な機能性上に置かれうるということが、当業者によりさらに理解されるであろう。

本発明に係る化合物の好ましいプロドラッグは：エステル、カーボネートエステル、ヘミ-エステル、リン酸エステル、ニトロエステル、硫酸エステル、スルフォキシド、アミド、カルバメート、アゾ-化合物、フォスファミド、グリコシド、エーテル、アセタール及びケタールを含む。

【0045】

薬物代謝研究は *in vivo* で式（I）の化合物は、その化合物もまた NEP の阻害剤である、式（XXIII）の化合物：

【化19】



を形成しうるということを示した。

【0046】

特に、私たちは、i n v i v oで(2R)-2-[(1-{ [(5-エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニル}シクロペンチル)メチル]ペンタン酸(実施例(29))は(2R)-1-(2-{ [(5-エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニル}ペンチル)-シクロペンタンカルボン酸を形成することを示した。

【0047】

本発明は本発明に係る化合物の全ての好適な同位体の変化をも含む。同位体の変化は、少なくとも1の原子が、同一の原子数を有するが、天然に通常見られる原子量とは異なる原子量を有する原子により置き換えられるものとして定義される。本発明に係る化合物に導入されうる同位体の例は、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及び³⁶Clの如き、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素及び塩素の同位体を含む。本発明に係るある同位体の変化、例えば、³H又は¹⁴Cの如き放射活性同位体が導入されたものは、薬物及び/又は基質組織分布研究において有用である。トリチウム化された、すなわち、³H、及び炭素-14、すなわち、¹⁴C同位体はそれらの調製及び検出の容易さのために特に好ましい。さらに、重水素、すなわち、²Hの如き、同位体での置換は増大した代謝安定性、例えば、増大したi n v i v oの半減期又は減少した用量必要性から生ずる、ある治療利点を提供することができ、そしてそれゆえ、いくつかの状況において好まれうる。本発明に係る化合物の同位体変化は一般的に好適な試薬の好適な同位体変化を用いて本明細書中後に実施例及び調製法中に示される方法又は調製によるように、慣用の手順により調製されうる。

【0048】

本発明に係る化合物は亜鉛-依存性、中性エンドペプチダーゼ E C . 3 . 4 . 2 4 . 1 1 の阻害剤であり、そして本発明に係る化合物は以下に列挙される疾患状態を治療するであろうことが提案される。この酵素はいくつかの生理活性オリゴペプチドの破壊、疎水性アミノ酸残基のアミノ側上のペプチド結合の切断に関わる。代謝されるペプチドは心房性ナトリウム排泄増加性ペプチド(ANP)、ボンベシン、ブラジキニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、エンドセリン、エンケファリン、ニューロテンシン、P物質及び血管作用性小腸ペプチドを含む。これらのペプチドのいくつかは潜在的な血管拡張性及び神経ホルモン機能、利尿及びナトリウム排泄増加性作用又は仲介作用効果を有する。したがって、本発明に係る化合物は、中性エンドペプチダーゼ E C . 3 . 4 . 2 4 . 1 1 を阻害することにより、生理活性ペプチドの生物学的効果を増強しうる。

【0049】

したがって、特に上記化合物は高血圧、心不全、アングナ、腎不全、急性腎不全、c y c l i c a l 浮腫、メニエール病、高アルドステロン症(初期の及び第二の)及び高カルシウム尿症を含むいくつかの障害の治療において有用性を有する。さらに、それらのANFの効果を増強する能力のために、上記化合物は緑内障の治療において有用性を有する。それらの上記中性エンドペプチダーゼ E . C . 3 . 4 . 2 4 . 1 1 を阻害する能力のさらなる結果として、本発明に係る化合物は例えば、月経障害、早産、前-子かん、子宮内膜症、及び生殖障害(特に男性及び女性の不孕、多嚢胞性卵巣症候群、着床の失敗)を含む他の治療領域において活性を有しうる。また本発明に係る化合物は喘息、炎症、白血病、痛み、癲癇、情動障害、痴呆及び老人性錯乱、肥満及び胃腸障害(特に下痢及び過敏性腸管症候群)、外傷治癒(特に糖尿病性の及び静脈性の潰瘍及びとこずれ)、敗血症性卒中、胃酸分泌の調節、h y p e r r e n i n a e m i a の治療、嚢胞性線維症、再狭窄、糖尿病性合併症及びアテローム性動脈硬化症を治療すべきである。好ましい態様においては、本発明に係る化合物は女性の性機能障害(FSD)、好ましくはF S A D の治療において有用である。

【0050】

本明細書中の治療についての全ての文献は治療用の、緩和する、及び予防の治療を含むということが理解される。

10

20

30

40

50

私たちは本発明に係る化合物は上記酵素中性エンドペプチダーゼを阻害することを発見した。それゆえ、さらなる局面に従って、本発明は、有効な治療的応答が中性エンドペプチダーゼの阻害により得られうる状態の治療又は予防用薬剤の調製における、本発明に係る化合物の使用を提供する。

【0051】

本発明に従って、FSDは、女性の、性的表現における満足を見つけることの困難さ又は不能として定義されうる。FSDはいくつかの異なった女性の性的障害についての集合的用語である(Leiblum, S. R. (1998). Definition and classification of female sexual disorders. Int. J. Impotence Res., 10, S104-S106; Berman, J. R., Berman, L. & Goldstein, I. (1999). Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluations and treatment options. Urology, 54, 385-391)。上記女性は欲求の欠落、覚醒又はオルガズムにおける困難さ、性交に伴う痛み又はこれらの問題の組み合わせを有しうる。いくつかの型の疾患、治療、創傷又は心理学的問題はFSDを引き起こしうる。発達における治療はFSDの特定の下位型、主に欲求及び覚醒障害を治療するよう向けられる。

10

【0052】

FSDのカテゴリーは正常な女性の性的応答の段階：欲求、覚醒及びオルガズムとそれらを対照させることにより最もよく定義される(Leiblum, S. R. (1998). Definition and classification of female sexual disorders, Int. J. Impotence Res., 10, S104-S106)。欲求又は性的衝動は性的表現の駆動力である。その表明は興味のある相手を伴うとき又は他の性愛の刺激に暴露されたときの性的考えをしばしば含む。覚醒は性的刺激に対する血管応答であり、その重要な構成成分は生殖器の充血であり、そして増大した膣の潤滑、膣の伸長及び増大した生殖器の感覚/敏感さを含む。オルガズムは覚醒の間に最高点に達した性的緊張の解放である。

20

【0053】

それゆえ、FSDは女性がこれらの段階、通常、欲求、覚醒又はオルガズムのいずれかにおいて不十分な又は不満足な応答を有するとき起こる。FSDのカテゴリーは性的欲求活動低下障害、性的覚醒障害、オルガズム障害及び性的疼痛障害を含む。本発明に係る化合物は性的刺激に対する生殖器の応答を改善するであろう(女性の性的覚醒障害におけるように)が、そうすることにより、それは関連した痛み、性交に関連した悩み及び不快感を改善し、そしてそのため他の女性の性的障害を治療しうる。

30

【0054】

したがって、本発明のさらなる局面に従って、本発明に係る化合物の性的欲求活動低下障害、性的覚醒障害、オルガズム障害及び性的疼痛障害の治療又は予防用、より好ましくは性的覚醒障害、オルガズム障害、及び性的疼痛障害の治療又は予防用、及び最も好ましくは性的覚醒障害の治療又は予防における薬剤の調製における使用が提供される。

40

性的欲求活動低下障害は女性が性的であることの欲求を全く又はほとんどもたず、そして性的考え又は想像を全く又はほとんどもたない場合に存在する。この型のFSDは、自然に起こる閉経又は外科的な閉経のための、低テストステロン値により引き起こされうる。他の原因は疾患、治療、疲労、憂うつ及び不安を含む。

【0055】

女性の性的覚醒障害(FSAD)は性的刺激に対する不十分な生殖器の応答により特徴付けられる。上記生殖器は正常な性的覚醒を特徴付ける充血を経験しない。上記膣壁は不十分に潤滑するので、性交は痛みを伴う。オルガズムは妨げられうる。覚醒障害は、糖尿病及びアテローム性動脈硬化症の如き血管構成成分を伴う疾患によることはもちろん、閉経時又は出産及び授乳期間の減少したエストロゲンにより引き起こされうる。他の原因は利

50

尿薬、抗ヒスタミン薬、抗うつ薬、例えば S S R I s 又は抗高血圧剤での治療に由来する。

【 0 0 5 6 】

性的疼痛障害（性交疼痛症及び膣瘻を含む）は挿入に由来する痛みにより特徴付けられ、そして潤滑を減少させる治療、子宮内膜症、骨盤内炎症、炎症性腸疾患又は尿路の問題により引き起こされうる。

F S D の有病率は、上記用語が、そのうちのいくつかが測定し難い、いくつかの型の問題を含むために、そして F S D を治療することにおける興味は比較的最近であるために、測定し難い。多くの女性の性的問題は女性の加齢又は糖尿病及び高血圧の如き慢性疾患と直接関連する。

10

【 0 0 5 7 】

F S D は上記性的応答周期の別々の段階において症状を発現するいくつかの下位型から成るため、単一の治療のみがあるのではない。F S D の今般の治療は主に心理学的又は関係の問題に焦点をおく。F S D の治療は、より臨床的な及び基礎的な科学研究がこの医療問題の調査にささげられるにしたがって、徐々に発展している。女性の性的不満全般に寄与する脈管形成機能不全（例えば、F S A D ）の成分を有しうるそれらの個体については特に、女性の性的不満は全て病態生理学における心理学的なものではない。現在、F S D の治療のために認可された薬剤はない。経験的な薬物療法はエストロゲン投与（局所的に又はホルモン置換治療として）、アンドロゲン又はブスピロン又はトラゾドンの如き気分 - 変換薬を含む。これらの治療は低い有効性又は許容されない副作用のためにしばしば不満

20

【 0 0 5 8 】

議論されたように、本発明に係る化合物は女性の性的覚醒障害（F S A D ）の治療に特に有用である。

【 0 0 5 9 】

American Psychiatric Association の診断の及び統計のマニュアル（D S M ）I V は女性の性的覚醒障害（F S A D ）を：「性的活動の完了まで性的興奮の十分な潤滑 - 膨張応答を得る又は維持することの持続性の又は再発性の不能。上記妨害は顕著な憂うつ又は対人関係の困難さを引き起こすはずである。」のように定義する。

30

【 0 0 6 0 】

上記覚醒応答は骨盤における血管充血、膣の潤滑及び伸長及び外性器の膨張から成る。上記妨害は顕著な憂うつ及び / 又は対人関係の困難さを引き起こす。

【 0 0 6 1 】

F S A D は閉経（± H R T ）前、周囲及び後の女性に影響する高い有病率の性的障害である。それは憂うつ、心血管障害、糖尿病及び U G 障害の如き付随する障害に関連する。F S A D の第一の結果は充血 / 膨張の欠落、潤滑の欠落及び満足な生殖器の感覚の欠落である。F S A D の第二の結果は減少した性的欲求、性交中の痛み及びオルガズムの達成における困難さである。

40

F S A D の症状を有する患者の少なくとも一部について血管の基礎があることが今般仮定され（Goldstein et al., Int. J. Impot. Res., 10, S84 - S90, 1998）、この総論を支持する動物データが伴う（Park et al., Int. J. Impot. Res., 9, 27 - 37, 1997）。

【 0 0 6 2 】

50

有効性について調査中である、F S A Dの治療用薬の候補は、主に男性の生殖器への循環を促進する勃起機能障害の治療である。それらは2の型の調剤、経口又は舌下錠薬剤（アボモルフィン、フェントラミン、フォスフォジエステラーゼ5型（P D E 5）阻害剤、例えば、シルデナフィル）、及び男性において注入される又は尿道を介して、及び女性において生殖器に局所的に投与されるプロスタグランジン（P G E₁）から成る。

【0063】

本発明に係る化合物は正常な性的覚醒応答 - すなわち膣の、クリトリスの及び唇の充血を引き起こす増大した生殖器の血流を復帰させるための方法を提供することにより有用である。このことは血漿浸出を介した増大した膣の潤滑、増大した膣の弾力性及び増大した生殖器の敏感さを生ずるであろう。したがって、本発明に係る化合物は正常な性的覚醒応答を復帰させる又は増強させる方法を提供する。

10

【0064】

理論に拘束されないが、私たちは、血管作用性小腸ペプチド（V I P）の如き神経ペプチドは女性の性的覚醒応答の制御における、特に生殖器の血流の制御における、主な神経伝達物質候補であると考える。V I P及び他の神経ペプチドはN E P E C 3 . 4 . 2 4 . 1 1 . により分解され/代謝される。したがって、N E P阻害剤は覚醒中に放出されるV I Pの内因性の血管緊張低下の効果を増強するであろう。このことは、高められた生殖器の血流及びそれゆえ生殖器の充血をとおしてのように、F S A Dの治療につながるであろう。私たちは、N E P E C 3 . 4 . 2 4 . 1 1の選択的阻害剤は膣及びクリトリスの血流における、骨盤の神経刺激された及びV I Pで誘発された増大を高めることを示した。さらに、選択的N E P阻害剤は単離された膣壁のV I P及び神経で仲介された緊張低下を高める。

20

【0065】

したがって、本発明は、それが正常な性的覚醒応答 - すなわち膣の、クリトリスの及び唇の充血を引き起こす増大した生殖器の血流を復帰させる方法を提供することを助けるので有用である。このことは血漿の浸出を介した増大した膣の潤滑、増大した膣の弾力性及び増大した膣の敏感さを生ずるであろう。それゆえ、本発明は正常な性的覚醒応答を復帰させる又は増強させる方法を提供する。

【0066】

N E Pについて教示する背景はV i c t o r A . M c K u s i c k e t a l o n <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/search/omim.htm>により示された。N E Pに関する以下の情報はその源から抽出された：

30

「通常の急性リンパ球性白血病抗原はヒト急性リンパ球性白血病（A L L）の診断において重要な細胞表面マーカーである。それは前-B表現型の白血病細胞上に存在し、これはA L Lの85%の場合を示す。しかしながら、C A L L Aは白血病細胞に限定されず、そしてさまざまな通常の組織上に見出される。C A L L Aは腎臓に特に豊富である糖タンパク質であり、そこで、それは近位曲細管の刷子縁上及び腎系球体の上皮上に存在する。L e t a r t e e t a l . (1 9 8 8) はC A L L Aをコードするc D N Aをクローニングし、そして上記c D N A配列から推定したアミノ酸配列は、エンケファリナーゼとしても知られる、ヒト膜関連中性エンドペプチダーゼ（N E P ; E C 3 . 4 . 2 4 . 1 1）のそれと同一であることを示した。N E Pは疎水性残基のアミノ側のペプチドを切断し、そしてグルカゴン、エンケファリン、P物質、ニューロテンシン、オキシトシン、及びブラジキニンを含むいくつかのペプチドホルモンを不活性化する。c D N Aトランスフェクション分析により、S h i p p e t a l . (1 9 8 9) は、C A L L Aは以前にエンケファリナーゼと呼ばれていた型の機能的な中性エンドペプチダーゼであることを確定した。B a r k e r e t a l . (1 9 8 9) は、1 0 0 - k D I I型膜貫通型糖タンパク質をコードする、C A L L A遺伝子は、細胞表面C A L L Aを発現する悪性腫瘍において再配置されない、4 5 k d以上の単一のコピーで存在することを示した。上記遺伝子は、体細胞ハイブリッドの研究によりヒト染色体3に局在され、そしてi n s i t uハ

40

50

イブリダイゼーションは上記局在を 3q21~q27 と位置付けた。Tran - Paterson et al. (1989) もヒト - げっ歯類体細胞ハイブリッドからの DNA のサザンブロット分析により上記遺伝子を染色体 3 に割り当てた。D'Adamio et al. (1989) は上記 CALLA 遺伝子は 80 kd 以上に伸び、そして 24 エクソンから成ることを示した。」

【0067】

1. Barker, P. E.; Shipp, M. A.; D'Adamio, L.; Masteller, E. L.; Reinherz, E. L. The common acute lymphoblastic leukemia antigen gene maps to chromosomal region 3 (a21 - q27). J. Immun. 142: 283 - 287, 1989. 10

【0068】

2. D'Adamio, L.; Shipp, M. A.; Masteller, E. L.; Reinherz, E. L.: Organization of the gene encoding common acute lymphoblastic leukemia antigen (neutral endopeptidase 24.11): multiple minixons and separate 5-prime untranslated regions. Proc. Natl. Acad. Sci. 86: 7103 - 7107, 1989.

【0069】

3. Letarte, M.; Vera, S.; Tran, R.; Addis, J. B. L.; Onizuka, R. J.; Quackenbush, E. J.; Jongeneel, C. V.; McClnnes, R. R.: Common acute lymphocytic leukemia antigen is identical to neutral endopeptidase. J. Exp. Med. 168: 1247 - 1253, 1988. 20

【0070】

4. Shipp, M. A.; Vijayaraghavan, J.; Schmidt, E. V.; Masteller, E. L.; D'Adamio, L.; Hersh, L. B.; Reinherz, E. L.: Common acute lymphoblastic leukemia antigen (CALLA) is active neutral endopeptidase 24.11 ('enkephalinase'): direct evidence by cDNA transfection analysis. Proc. Nat. Acad. Sci. 86: 297 - 301, 1989. 30

【0071】

5. Tran - Paterson, R.; Willard, H. F.; Letarte, M.: The common acute lymphoblastic leukemia antigen (neutral endopeptidase - - 3.4.24.11) gene is located on human chromosome 3. Cancer Genet. Cytogenet. 42: 129 ~ 134, 1989. 40

【0072】

「(女性の)生殖器官は内側及び外側の群から成る。上記内側の器官は骨盤内に位置し、そして卵巣、卵管、子宮及び膣から成る。上記外側の器官は尿生殖器の隔壁の表面上で骨盤湾曲の下である。それらは恥丘、外陰部大及び小唇、クリトリス、前庭、前庭球、及び大前庭腺を含む」(Gray's Anatomy, C. D. Clemente, 13th American Edition)。

【0073】

本発明に係る化合物は以下の FSD を有する患者の下位集団：若年、老年、ホルモン置換 50

治療あり又はなしの閉経前、閉経周辺、閉経後の女性における使用を見出す。

【0074】

本発明に係る化合物は以下の：

i) 脈管形成病因学、例えば、心血管の又はアテローム性動脈硬化症の疾患、高コレステロール血症、タバコ喫煙、糖尿病、高血圧、照射及び会陰の外傷、腸骨下腹の外陰部の空胞系への外傷的創傷。

ii) 脊髄損傷又は多発性硬化症、糖尿病、振せん麻痺、脳血管発作、抹消性神経障害、外傷又は過激な骨盤手術を含む、中枢神経系の疾患の如き、神経発生病因学。

【0075】

iii) 視床下部の/下垂体の/生殖腺の軸の機能不全又は卵巣の機能不全、膵臓の機能不全、外科的な又は医療の去勢、アンドロゲン不足、プロラクチンの高循環値、例えば、高プロラクチン血症、自然に起こる閉経、成熟前卵巣不全、甲状腺機能亢進及び低下症の如き、ホルモンの/内分泌の病理学。

10

【0076】

iv) 憂うつ、強迫性障害、不安障害、出産後憂うつ/“Baby Blues”、感情的及び関係の問題、行為不安、結婚の不和、機能不全的態度、性的恐怖症、宗教的阻害又は外傷的な過去の経験の如き、心因性の病理学。

v) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)及び他の抗うつ治療(三環系及び主要な精神安定薬)、抗高血圧治療、交感神経遮断性薬、慢性経口避妊薬治療での治療に由来する薬に誘導された性的機能不全、

20

から生ずるFSDを有する患者における使用を見出す。

【0077】

本発明に係る化合物は、さまざまな方法で既知の様式で調製されうる。

以下の反応スキームで及び本明細書中後に、別段の定めなき限り、 R^1 、n及びYは第一の局面において定義されるとおりである。これらのプロセスは本発明のさらなる局面を形成する。

【0078】

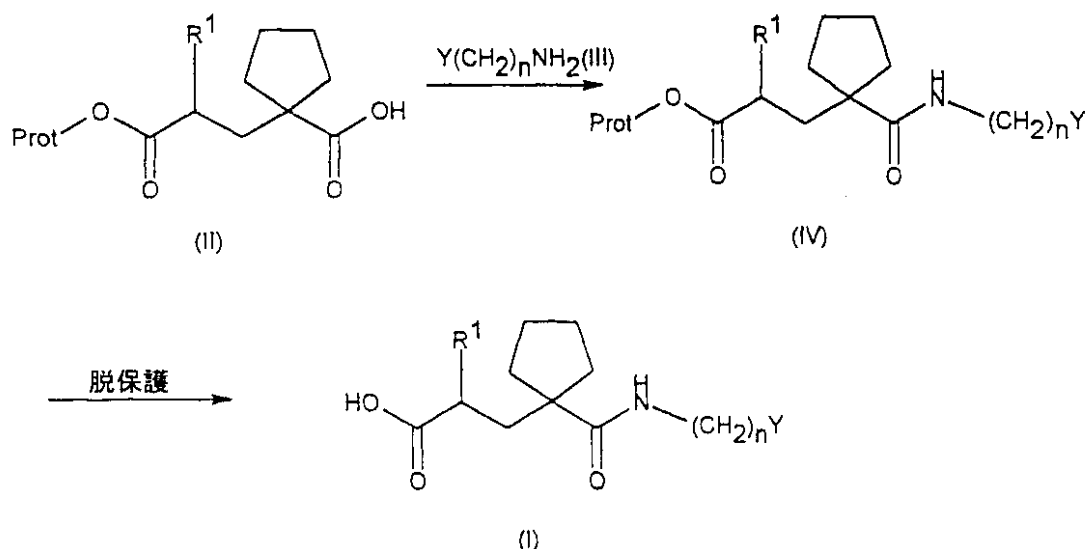
本明細書中、一般式はローマ数字I、II、III、IV等により示される。これらの一般式の下位群はIa、Ib、Ic等、・・・IVa、IVb、IVc等として定義される。

30

一般式(I)の化合物は反応スキーム(1)に従って、式(II)の化合物(Protは好適な保護基である)を式(III)の第一アミンと反応させ、式(IV)の化合物を与えることにより、調製されうる。脱保護は式(I)の化合物を与える。

【化20】

スキーム 1



10

20

30

40

50

【 0 0 7 9 】

上記酸 / アミンカップリング段階は、好適な溶媒中でカップリング剤、場合により触媒、及び過剰の酸受容体の存在下で式 (I I) の化合物を式 (I I I) の化合物 (又はそのアミン塩) と反応させることにより行われうる。典型的に、24時間までの - 78 ~ 100 の温度での、場合により第三アミン塩基 (例えば、トリエチルアミン、H u n i g ' s 塩基、ピリジン又は N M M) 存在下での、カップリング剤 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C 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 (W S C D I) 、ベンゾトリアゾール - 1 - イルジエチルフォスフェート、酸塩化リン、四塩化チタン、フッ化塩化スルフルル、L a w e s s o n ' s 試薬、P P A C A 、 P Y B O P 又は M u k a i y a m a ' s 試薬) での、式 (I I) の化合物及び式 (I I I) の化合物の混合物の処理である。好ましい反応条件は、室温 ~ 90 で、16 ~ 18 時間、ジメチルホルムアミド又はジクロロメタン中で、塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (W S C D I) 又は N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C) (1 . 1 ~ 1 . 3 当量) 、 1 - ヒドロキシベンゾトラゾール水和物 (H O B T) 又はジメチルアミノピリジン (D M A P) (1 . 0 5 ~ 1 . 2 当量) 、 N - メチルモルフォリン (N M M) 又はトリエチルアミン (2 . 3 ~ 3 当量) の存在下で式 (I I) の化合物 (1 ~ 1 . 5 当量) を式 (I I I) の化合物 (又はそれらの塩 1 ~ 1 . 5 当量) と反応させることを含む。

【 0 0 8 0 】

あるいは、上記酸 / アミンカップリング段階は、好適な溶媒中で過剰の酸受容体の存在下で (アシルアミダゾリド、混合された無水物又は塩化酸の如き) 活性化された中間体を介して進行しうる。典型的な反応条件は、24時間まで、場合により第三アミン塩基 (例えば、トリエチルアミン、H u n i g ' s 塩基、ピリジン又は N M M) の存在下で、式 (I I) の化合物を活性化剤 (例えば、N , N ' - カルボニルジイミダゾール、N , N ' - カルボニルビス (3 - メチルイミダゾリウム) トリフレート、塩化チオニル又は塩化オキサリル) と処理し、続いて - 78 ~ 150 の温度で 48 時間まで場合により追加のアミン塩基の存在下で好適な溶媒 (例えば、ジクロロメタン、T H F 、酢酸エチル、アセトニトリル、D M F 又はトルエン) 中で場合により触媒 (例えば、4 - ジメチルアミノピリジ

ン)又は混和剤(例えば、ヒドロキシベンゾトリアゾール)の存在下で、式(III)の化合物(又はその塩)と反応することを含む。

【0081】

好ましい反応条件は、室温で24時間、ジクロロメタン溶媒中でトリエチルアミン又はN-メチルモルフォリン(1.4~10当量)の存在下で、式(II)の化合物の塩化酸(1~1.1当量)を式(III)の化合物(又はその塩、1~1.5当量)と反応させることを含む。あるいは、式(II)の化合物は、室温で2時間、触媒量のジメチルフォルムアミドの存在下でジクロロメタン中の塩化オキサリルでの処理により又は、-10で3時間、ジクロロメタン及びピリジンの混合物中で式(II)の化合物を塩化チオニルで処理し、続いてトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン及び式(III)の化合物を添加し、上記混合物を48時間20で反応させることにより、in situで塩化酸に変換されうる。

10

【0082】

式(I)の化合物は脱保護により式(IV)の化合物から調製されうる。酸基の脱保護の方法は保護基に因る。保護/脱保護法の例には、「Protective groups in Organic synthesis」、TW Greene and PGM Wutzを参照のこと。

【0083】

例えば、Protは第三-ブチルであるとき、脱保護条件は、室温で2~18時間、場合により炭素陽イオンスカベンジャー、例えば、アニソール(10当量)の存在下で、(IV)をトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン(体積で1:1~1.5)と反応することを含む。Yがヒドロキシ基を含むとき、中間体トリフルオロ酢酸エステルの塩基加水分解が必要でありうる。Protが第三-ブチルであるときの脱保護の別の方法は、室温で3時間、ジクロロメタン中で(IV)を塩酸で処理することを含む。疑問を避けるために、第三-ブチルとしてのProtは実施例の方法により与えられ、そして第三-ブチルに限定されるよう意図されない。

20

【0084】

あるいは、Protが第三-ブチルであるとき、脱保護は、20~150の温度で48時間まで、場合により好適な溶媒(例えば、トルエン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、エタノール、THF又はヘキサン)中で、及び場合により水の存在下で、式(IV)の化合物を触媒量から過剰までの範囲の量の強酸(例えば、気体の又は濃縮された塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸又は硫酸、トリフルオロ酢酸、クロロ酢酸、パラ-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸又は氷酢酸)で処理することにより達成されうる。

30

【0085】

Protが第三-ブチルであるときの好ましい脱保護条件は、室温で24時間のジクロロメタン中での、式(IV)の化合物の10倍過剰のトリフルオロ酢酸での処理である。

【0086】

Protがベンジルであるとき、脱保護条件は、15~60 psiで室温で2時間~3日間、水性エタノール(40~95%)中で(IV)を木炭上のパラジウム(5~10%)で反応させることを含む。

40

【0087】

これらのプロセスは本発明のさらなる局面を形成する。

【0088】

式(IV)の化合物は新規であり、そして本発明のさらなる局面を形成する。

【0089】

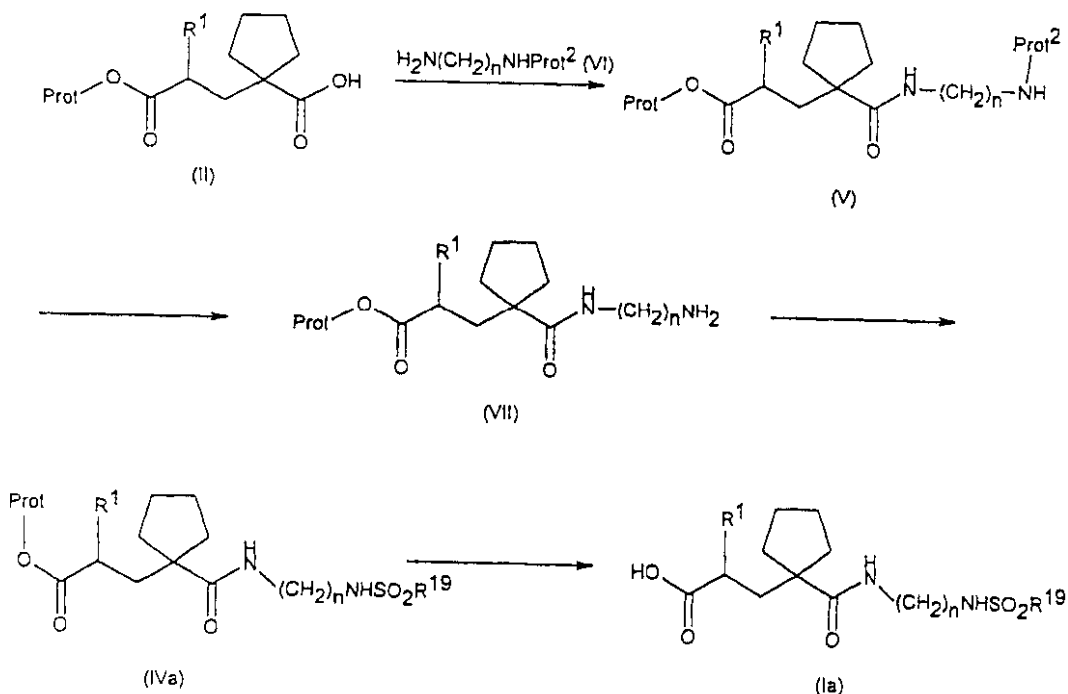
式(Ia)の化合物、すなわち、Yが-NHSO₂R¹⁹である、一般式(I)の化合物は反応スキーム(2)に従って調製されうる。式(V)の化合物は式(II)の化合物をProt²が好適なアミン保護基である、式(VI)の化合物と反応させることによりはじめに調製される。好ましい反応条件は上記スキーム(1)中の上記酸/アミンカップリ

50

ング段階について示したものと類似である。式(V)の化合物の選択的アミン脱保護は式(VII)の化合物を与える。式(VII)の化合物は好適な溶媒中で酸受容体の存在下で $R^{19}SO_2Cl$ と反応され、式(IVa)の化合物を形成する。スキーム(1)の脱保護段階について示したものと類似の条件下での式(IVa)の化合物の脱保護は式(Ia)の化合物を与える。

【化21】

スキーム2



10

20

30

【0090】

アミン基の脱保護の方法は上記保護基に因る。保護/脱保護法の例には、「Protective groups in Organic Synthesis」、TW Greene and PGM Wutzを参照のこと。例えば、 $Prot^2$ がベンゾイルオキシカルボニルであるとき、脱保護条件は室温で18時間エタノール中で(V)を木炭上のパラジウム(10%)と反応させることを含む。

【0091】

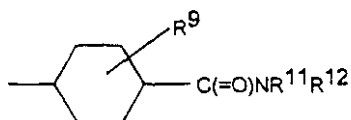
式(IVa)の化合物の調製の好ましい方法は、室温での2~3日間のジクロロメタン中のトリエチルアミン(1.5~2.5当量)の存在下での(VII)の $R^{19}SO_2Cl$ (1当量)での反応を含む。

40

【0092】

式(Ib)の化合物、すなわち、 n が0であり、そしてYが

【化22】



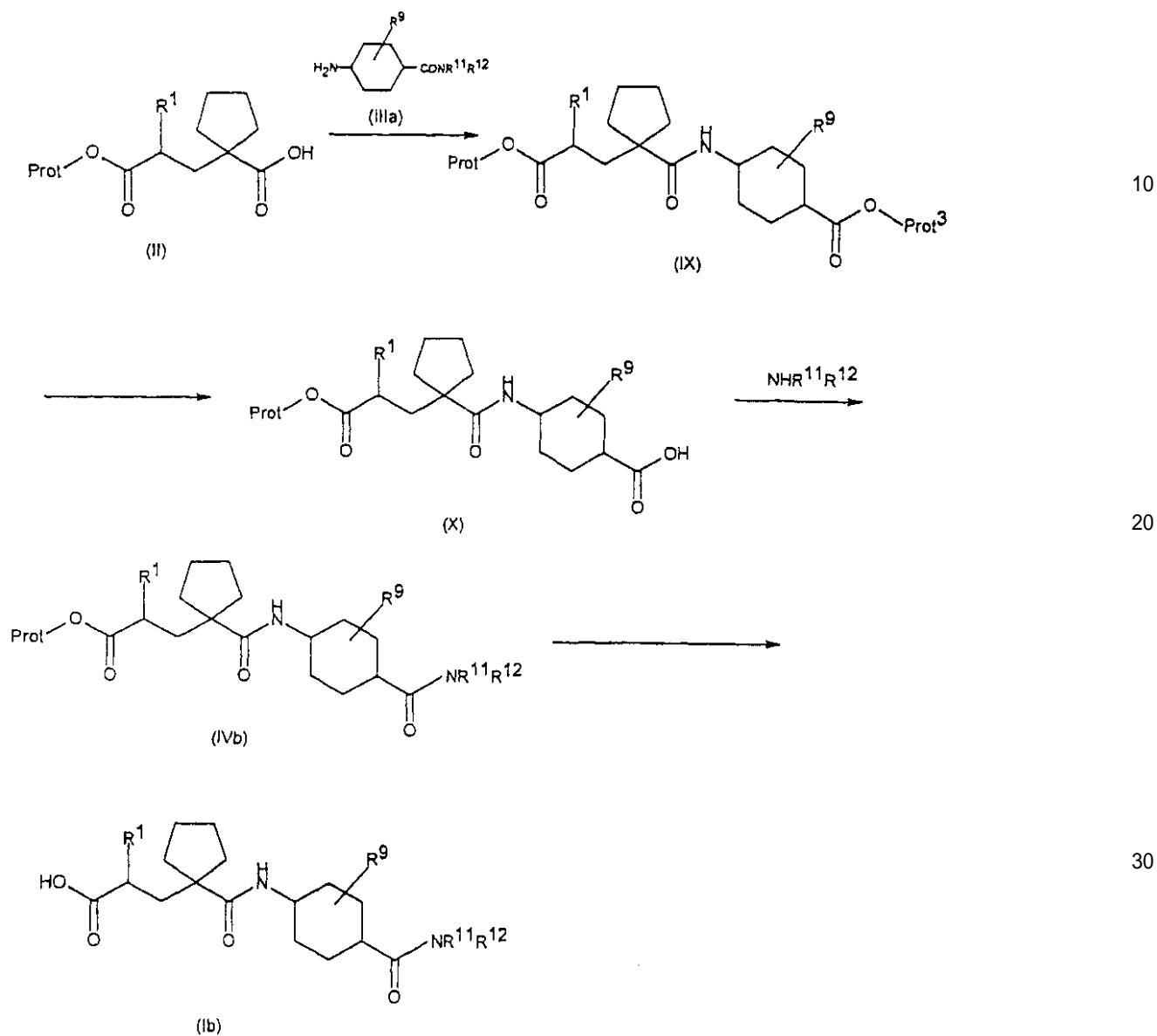
である、式 (I) の化合物は、反応スキーム (3) に従って調製されうる。式 (II) の 10
 化合物はスキーム (1) の酸 / アミンカップリング条件と類似の条件下で式 (III a)
 の化合物と反応され、保護基 $Prot$ の存在下で選択的に除去されうる $Prot^3$ が保護
 基である、式 (IX) の化合物を与える。好ましい保護基 $Prot^3$ は塩基不安定なエス
 テル基である。結果として、式 (IX) の化合物の塩基条件下での処理は式 (X) の化合
 物を与える。式 (X) の化合物はスキーム (1) の酸 / アミンカップリング条件と類似の
 条件下で式 $NHR^{11}R^{12}$ の化合物で反応され、式 (IV b) の化合物を形成する。ス
 キーム (1) 中の脱保護段階に類似の条件下での式 (IV b) の化合物の脱保護は式 (I
 b) の化合物を与える。

【0093】

(IV b) からの保護基 $Prot^3$ の除去のための好ましい条件は、室温で 22 時間の、 20
 メタノール中での (IV b) の水酸化ナトリウム (1 N) での処理を含む。

【化 23】

スキーム 3

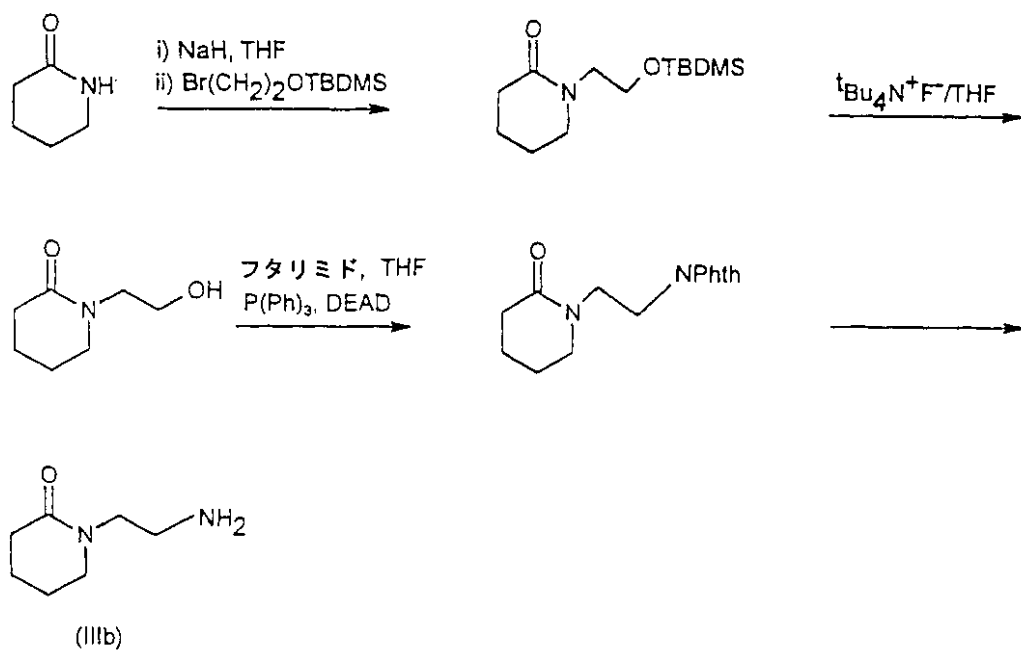


【 0 0 9 4 】

式 (I I I b) の化合物、すなわち、 n が 2 であり、そして Y が 2 - オキソピペリジノで 40
ある、一般式 (I I I) の化合物は反応スキーム (4) に従って調製されうる。

【 化 2 4 】

スキーム 4



10

20

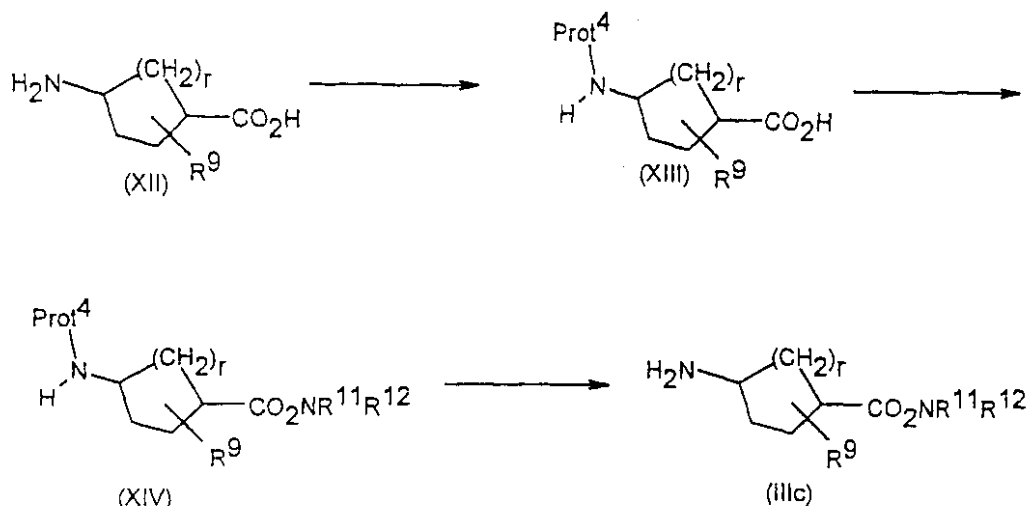
【0095】

r が 1 又は 2 である、式 (IIIc) の化合物は反応スキーム (5) に従って調製される。式 (XII) の化合物は好適な保護基 Prot^4 でアミン基上で保護され、式 (XIII) の化合物を形成する。好ましい保護基は第三 - ブチルオキシカルボニルである。式 (XIII) の化合物は $\text{NHR}^{11}\text{R}^{12}$ で典型的な酸 / アミンカップリング条件下で反

30

【化25】

スキーム5



10

20

【0096】

第三 - ブチルオキシカルボニル保護基を導入するための典型的な反応条件は式 (XII) の化合物を、室温で 18 時間、ジオキサン及び 2 N の水酸化ナトリウム中で (第三 - ブチルオキシカルボニル)₂O で処理することを含む。

【0097】

典型的な酸 / アミンカップリング条件は、室温で 2 時間、ジメチルホルムアミド中で式 (XIII) の化合物及び $NHR^{11}R^{12}$ をベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ピロリジノ) フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェート (PYBOP)、1 - ヒドロキシベンゾトラゾール水和物 (HOBt)、Hunigs 塩基、アミン (例えば、トリエチルアミン) で処理することを含む。あるいは、式 (XIII) の化合物及び $NHR^{11}R^{12}$ は、室温で 18 時間、ジメチルホルムアミド中で塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド、HOBt、N - メチルモルフォリン (NMM) で処理されうる。

30

【0098】

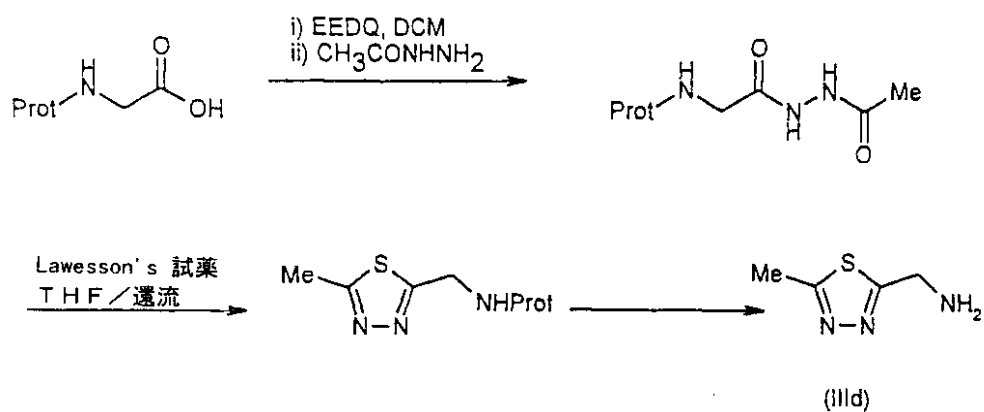
$Prot^4$ が第三 - ブチルオキシカルボニルであるとき、脱保護の典型的な反応条件は、室温で 2 ~ 4 時間、ジクロロメタン中で (XIV) を塩酸又はトリフルオロ酢酸で反応させることを含む。

式 (IIId) の化合物は反応スキーム (6) に従って調製されうる。上記保護基は好ましくは以前に示した標準の条件下で除去されうる、第三 - ブチルオキシカルボニルである。

40

【化26】

スキーム6



10

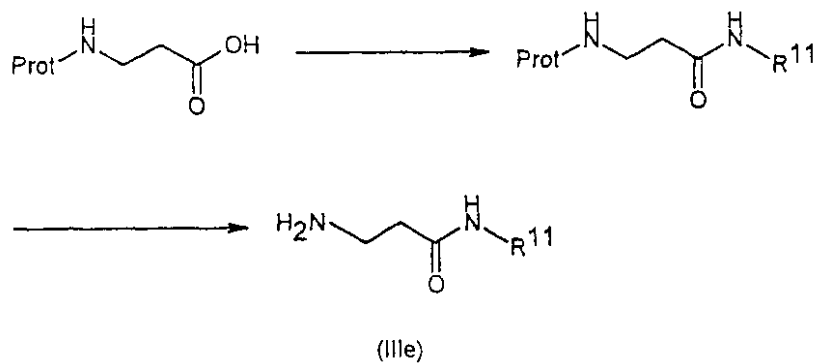
【0099】

式 (III e) の化合物は、以前に示した標準の酸/アミンカップリング反応を用いて、
 反応スキーム (7) に従って調製されうる。上記保護基は好ましくは標準の条件、典型的
 に室温及び 50 p s i で 4 時間、エタノール中で木炭上のパラジウム (5 ~ 10 %) 下で
 除去されうるベンジルオキシカルボニルである。

20

【化27】

スキーム7



30

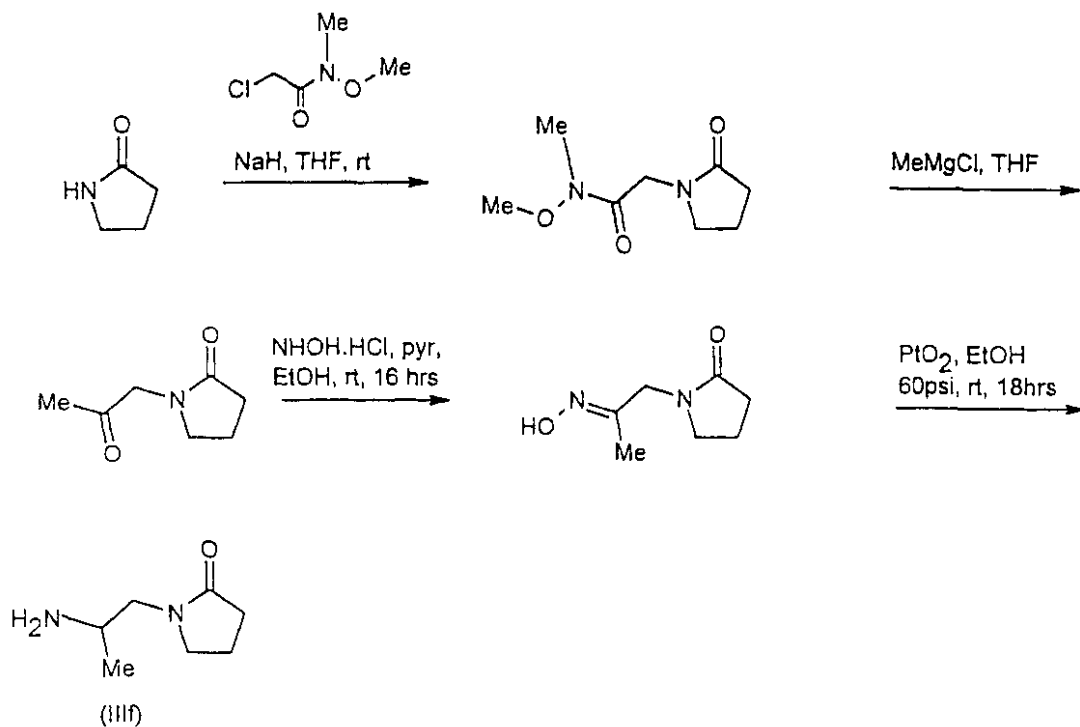
40

【0100】

式 (III f) の化合物は反応スキーム (8) に従って調製されうる。

【化28】

スキーム 8



10

20

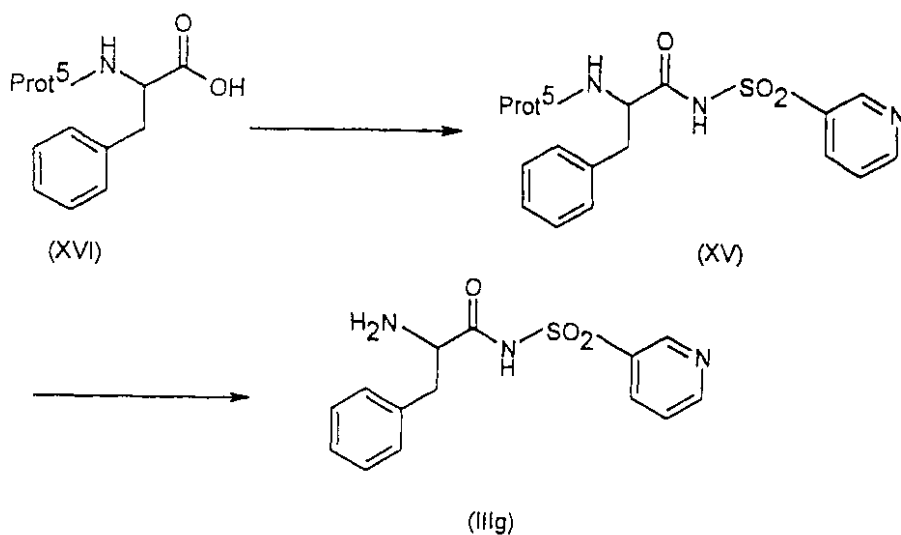
【 0 1 0 1 】

式 (I I I g) の化合物は反応スキーム (9) に従う 2 の段階中で調製されうる。はじめの段階として、式 (X V) の化合物は、反応スキーム (1) について示した酸 / アミンカップリング条件に類似の標準の酸 / アミンカップリング法を用いて式 (X V I) の化合物から調製されうる。Prot⁵ は好適な脱離基、好ましくは第三 - ブチルオキシカルボニルを示す。第二の段階は Prot⁵ の除去を含む。Prot⁵ が第三 - ブチルオキシカルボニルであるとき、好ましい反応条件は、室温で 1 8 時間の、ジエチルエーテル / 酢酸エチル中での塩酸での処理を含む。

30

【 化 2 9 】

スキーム 9



10

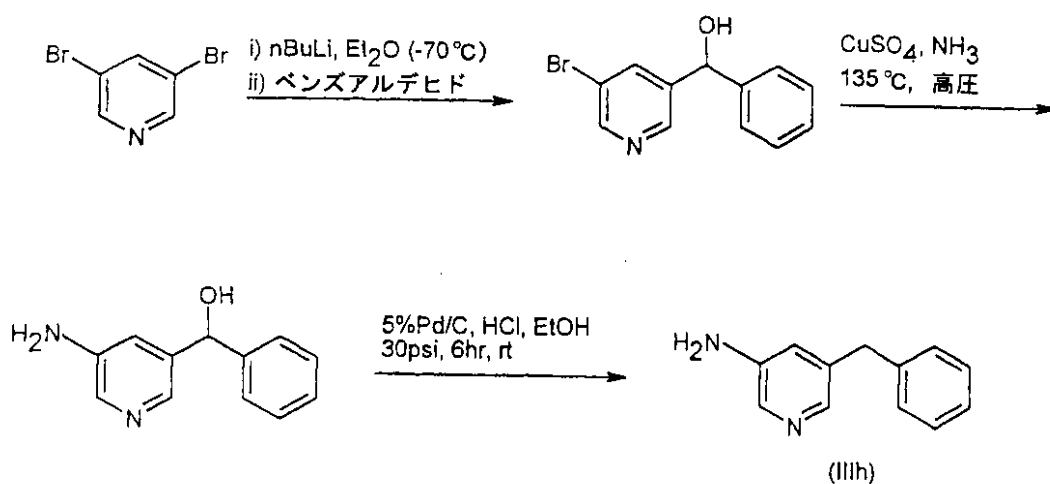
20

【 0 1 0 2 】

式 (I I I h) の化合物は反応スキーム (1 0) に従って 3 の段階中で調製されうる。

【 化 3 0 】

スキーム 10



30

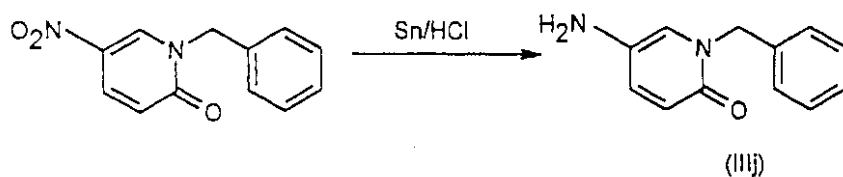
40

【 0 1 0 3 】

式 (I I I j) の化合物は反応スキーム (1 1) に従ってニトロ基の還元により調製されうる。

【 化 3 1 】

スキーム11



10

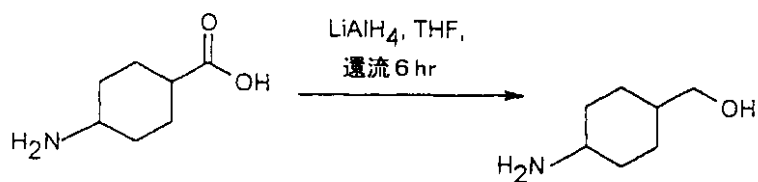
【0104】

式(III)の化合物を調製するさらなる方法は R^a が C_{1-6} アルキル又はアルコキシである、下のスキーム(12)中に与えられる。

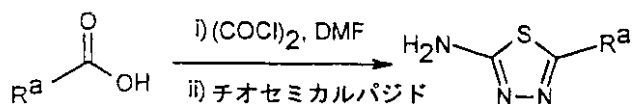
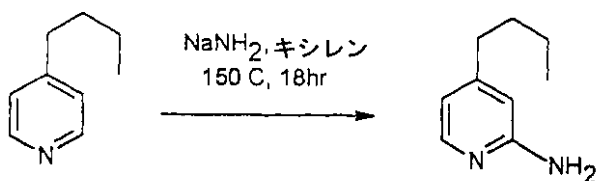
【化32】

20

スキーム12



30



40

一般式(I)の化合物は R^1 に結合された炭素上にキラル中心を有する。一般式(I)の個々のエナンチオマーは、対応する光学的に純粋な中間体から又は分離を介してのように、当業者に知られるさまざまな方法により得られうる。分離の好ましい方法は(+)-偽エフェドリン塩(本明細書中調製法(2)を参照のこと)を介する。あるいは、式(I)のキラル化合物は以下に議論されるように式(II)のキラル化合物から調製されうる。

【0105】

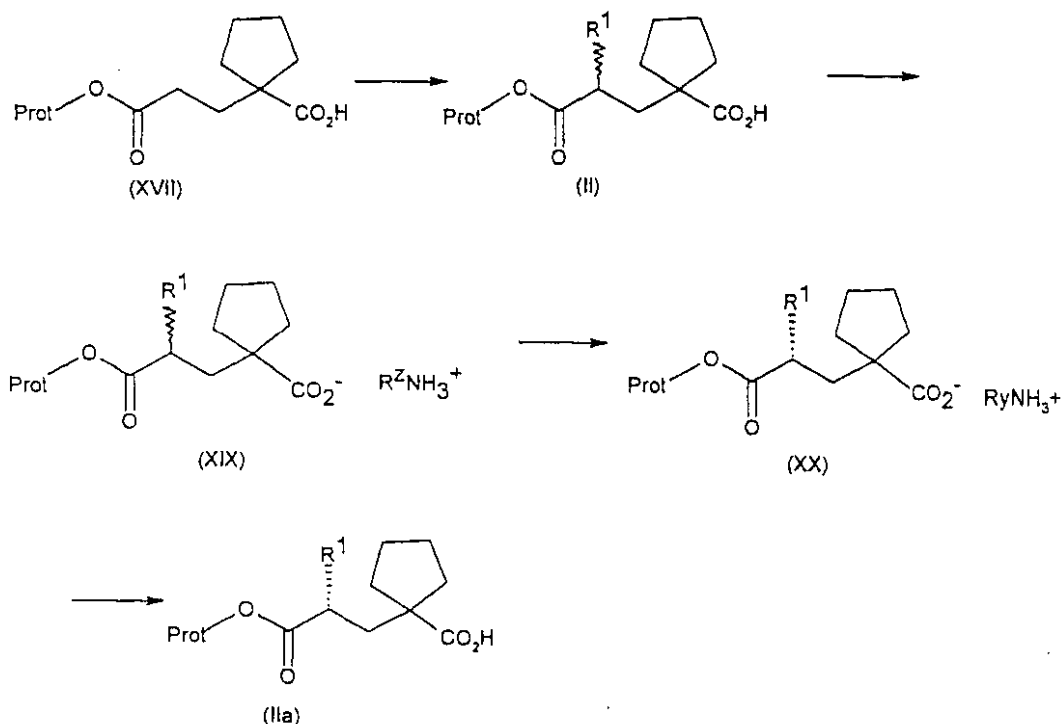
50

いくつかの式 (I I) の化合物は本分野において知られる (E P 2 7 4 2 3 4 - B 1 及び W O 9 1 1 3 0 5 4 を参照のこと)。式 (I I) の他の化合物は類似の様式で調製されうる。

式 (I I a) のキラル化合物は反応スキーム (13) 中に示されるように式 (X V I) の化合物から調製されうる。

【化 3 3】

スキーム13



10

20

30

【0106】

式 (I I) の化合物は、非プロトン性溶媒中の、強く塩基性の条件下での場合により混和剤を伴う、 $\text{R}^1 - \text{X}^Z$ (X^Z はハロゲンである) での式 (X V I I) の化合物の処理により調製されうる。

【0107】

典型的な反応条件ははじめに、 -78°C ~ 室温の温度で、非プロトン溶媒 (例えば、THF、ジエチルエーテル、ヘキサン、ヘプタン又はエチルベンゼン又はこれらの溶媒の混合物) 中で、場合により混和剤 (例えば、TMEDA、DMPU又はHMPA) と共に、式 (X V I I) の化合物を少なくとも2倍過剰の強い塩基 (例えば、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム、ヘキサメチルジシルアジドナトリウム又はカリウム、アルキルリチウム、アルキルマグネシウム又はフォスファゼン塩基) で処理し、そしてその後 -78°C で $\text{R}^1 - \text{X}^Z$ (例えば、臭化アリル、臭化プロピル又はヨー化メチル) を添加し、そして室温まで温めながら一晩攪拌することを含む。好適な作業は式 (I I) の化合物を与える。

40

【0108】

R^1 がアリルである、式 (I I) の化合物を調製するための好ましい反応条件は、 -10°C で4時間の、THF、n-ヘプタン及びエチルベンゼンの混合物中の式 (X V I I) の

50

化合物（１モラー当量）のリチウムジイソプロピルアミド（２．３当量）での処理である。臭化アリル（１．２当量）をその後 - １０ で添加し、上記反応混合物を - １０ で２時間攪拌し、そしてその後 ２０ で４時間以上温め、そして ２０ でさらに １５時間攪拌する。

【０１０９】

式（ⅠⅠｂ）の化合物の分離は式（ⅠⅠ）の化合物から直接行われうる、しかしながら、好ましいプロセスは式（ⅩⅠⅩ）のアミン塩（すなわち、 $R^Z - NH_3^+$ ）を形成し、次に精製に影響する再結晶化が続く。

典型的な塩はトリエチルアミン、イソプロピルアミン、トリエタノールアミン又はシクロヘキシルアミン塩である。典型的な反応条件は、高温で、好適な溶媒（例えば、ヘキサン、ヘプタン又はトルエン）中で（ⅠⅠ）を必要とされるアミンと反応させ、２４時間にわたり結晶化を誘導するために冷却し、続いて場合により高温で、同じ又は異なる溶媒から再結晶化することを含む。

10

【０１１０】

好ましい塩はシクロヘキシルアミン塩である。好ましい反応条件は、ヘプタン中で ２０ で式（ⅠⅠ）の化合物（１モラー当量）をシクロヘキシルアミン（１当量）で処理し、続いて ７０ で酢酸エチルから再結晶化し、結晶化を誘導するために２時間にわたり ５０ で冷却することを含む。上記混合物をその後２時間にわたり ２０ まで冷却し、そして ０．５時間攪拌する。

【０１１１】

式（ⅩⅩ）の化合物（ $R^Y - NH_3^+$ はキラル陽イオンである）は、強い酸を用いて場合により水を含む好適な溶媒系中での酸性化、続く生ずるカルボン酸の古典的な分離により、式（ⅩⅠⅩ）の化合物から調製されうる。

20

【０１１２】

典型的な反応条件は、遊離のカルボン酸を与える、 ０ ～ １００ の温度での、強酸（例えば、塩酸、硫酸、パラ-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸又はリン酸）での、水及び混合することのできない有機溶媒（例えば、ヘプタン、トルエン、酢酸エチル、ジエチルエーテル又はジクロロメタン）の二相系中での式（ⅩⅩ）の化合物の処理、それに続く、上記粗塩を与える、 ０ ～ １５０ の温度での、場合により溶媒（例えば、エステル、アルカン、芳香族炭化水素、ハロアルカン、エーテル又はアルコール）中での非ラセミ体キラルアミン塩基（例えば、 -メチルベンジルアミン、偽エフェドリン、エフェドリン、ノルエフェドリン、シンコナアルカロイド、アミノ酸エステル、２-ピローリジンメタノール又はキヌクリジン-３-オールの如きアミノアルコール）での処理を含む。この塩はその後 ０ ～ １５０ の温度で同じ又は異なる溶媒から１回以上再結晶化され、上記キラル塩を与える。

30

【０１１３】

好ましい塩は上記偽エフェドリン塩である。好ましい反応条件は、上記水相の pH が pH ３になるまで、室温での水／*n*-ヘプタン混合物中で、式（ⅩⅩ）の化合物の懸濁物を希釈塩酸で処理し、上記遊離酸を与え、続いて ８０ で *n*-ヘプタン中で生ずるカルボン酸を（１Ｓ，２Ｓ）-（+）-偽エフェドリン（１当量）で処理し、続いて ４５ で２時間にわたり冷却して結晶化を誘発し、その後 ２０ で２時間にわたり冷却し、そして４時間攪拌することを含む。*n*-ヘプタンからの再結晶化はその後 ８０ で行われ、続いて結晶化を誘発するために ６０ まで２時間にわたり冷却し、その後 ２０ で２時間にわたり冷却し、そして １．５時間攪拌する。

40

【０１１４】

式（ⅠⅠａ）の化合物は強酸を用いての場合により水を含む好適な溶媒系中での酸性化により、式（ⅩⅩ）の化合物から調製されうる。

典型的な反応条件は、 ０ ～ １００ の温度で、式（ⅩⅩ）の化合物を水及び混合することのできない有機溶媒（例えば、ヘプタン、トルエン、酢酸エチル、ジエチルエーテル又はジクロロメタン）の二相系及び強酸（例えば、塩酸、硫酸、パラ-トルエンスルホン

50

酸、トリフルオロ酢酸又はリン酸) 中で処理し、式 (I I a) の化合物を与えることを含む。

【 0 1 1 5 】

好ましい反応条件は、上記水相の pH が pH 3 になるまで、室温で希釈塩酸で水 / n - ヘプタンの混合物中で式 (X X) の化合物の懸濁物を処理し、上記遊離酸を与えることを含む。

【 0 1 1 6 】

式 (I I a) の化合物は、 R^1 が不飽和である対応する化合物の水素添加により調製される。典型的な反応条件は、室温 ~ 150 の温度及び 30 ~ 150 psi の水素圧で、触媒 (例えば、場合により炭素、アルミナ、硫酸バリウム、カルシウムカーボネートの如き好適な支持上に吸着されるパラジウム、プラチナ、ニッケル、イリジウム、ロジウム又はルテニウム又は水酸化パラジウムの如き塩又は H_2PtCl_6 及び $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ の如き塩の混合物として又は Wilkinson's 触媒、Crabtree's 触媒、 $Co_2(CO)_8$ 、 $RhH(PPh_3)_4$ 又は $[Co(CN)_5]^{3-}$ の如き複合体として) の存在下で、好適な溶媒中で、水素気体下で攪拌することを含む。

10

【 0 1 1 7 】

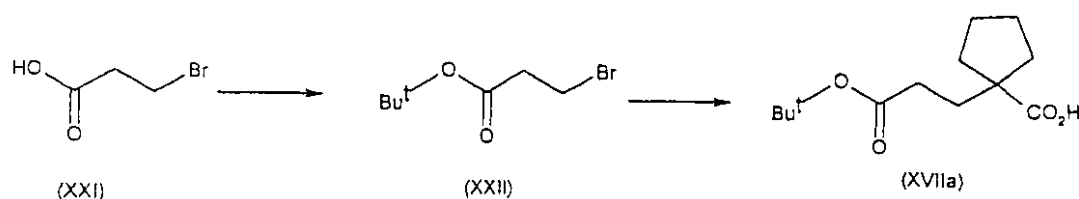
好ましいプロセスでは、 R^1 がプロピルである式 (I I a) の化合物は対応するアリル化合物の水素添加により調製される。好ましい反応条件は、室温で 24 時間、炭素上で 9 % w / w の 5 % パラジウムで水素気体下で不飽和のカルボン酸のエタノール溶液を攪拌することを含む。

20

式 (X V I I a) の化合物、すなわち、Prot が第三 - ブチルである式 (X V I I) の化合物は反応スキーム (1 4) に従って商業的に入手可能な式 (X X I) の化合物から 2 段階で調製される。

【 化 3 4 】

スキーム 14



30

【 0 1 1 8 】

式 (X X I I) の化合物は、場合により高温で好適な無水物溶媒中で好適な触媒及び / 又は脱水剤を用いて、(X X I) を第三 - ブチル陽イオン又は第三 - ブトキシドの源で (X X I) を処理することにより、又は上記カルボン酸の活性化、それに続く第三 - ブタノールでの反応により、式 (X X I) の化合物から調製される。

40

【 0 1 1 9 】

典型的な反応条件は、- 20 ~ 150 で 48 時間まで、好適な溶媒 (例えば、ジクロロメタン、THF 又はトルエン) 中で、イソブチレン、第三 - ブタノール、第三ブチルハライド又は第三 - ブチルエーテルの存在下で、式 (X X I) の化合物を触媒量の酸 (例えば、リン酸、塩酸、硫酸、硝酸、パラ-トルエンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸) で処理することを含む。

【 0 1 2 0 】

50

別の反応条件は式 (X X I) の化合物を第三アミン塩基 (例えば、トリエチルアミン、H u n i g ' s 塩基、ピリジン又は N M M) 及び脱水剤 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、アルキルククロフォルメート、フェニルジシクロフォスフェート、2 - チオロ - 1 , 3 , 5 - トリニトロベンゼン、ジ - 2 - ピリジルカーボネート、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール、(トリメチルシリル) エトキシアクチレン、N , N ' - カルボニルビス (3 - メチルイミダゾリウム) トリフレート又はジエチルアゾジカルボキシレート) 及びトリフェニルフォスフィンの組み合わせで処理し、続いて - 2 0 ~ 1 5 0 で 4 8 時間まで、好適な溶媒 (例えば、ジクロロメタン、T H F 又はトルエン) 中で場合により 4 - ジメチルアミノピリジンの如き触媒と共に、第三 - ブタノールを添加することを含む。

10

【0121】

よりさらなる反応条件は、場合により第三アミン塩基 (例えば、トリエチルアミン、H u n i g ' s 塩基、ピリジン又は N M M) の存在下で、塩化チオニル、塩化オキサリル又は G h o s e z ' s 試薬を用いて、式 (X X I) の化合物を酸塩化物に変換し、続いて - 2 0 ~ 1 5 0 で 4 8 時間まで、好適な溶媒 (例えば、ジクロロメタン、T H F 又はトルエン) 中で、場合により 4 - ジメチルアミノピリジンの如き触媒の存在下で、第三 - ブタノールで処理することを含む。

【0122】

好ましい反応条件は、- 1 0 ~ 2 5 で 2 4 時間攪拌しながら、ジクロロメタン中で、式 (X X I) の化合物をイソブチレン (5 当量)、濃縮された硫酸 (0 . 1 5 当量) 及び

20

【0123】

式 (X V I I a) の化合物は、場合により混和剤の存在下で非プロトン溶媒中で強塩基性条件下でシクロペンタンカルボン酸で処理することにより、式 (X X I I) の化合物から調製されうる。

【0124】

典型的な反応条件は、- 7 8 ~ 5 0 の範囲の温度で 2 4 時間まで、場合により混和剤 (例えば、T M E D A、D M P U 又は H M P A) の存在下で非プロトン溶媒 (例えば、T H F、ジエチルエーテル、ヘキサン、ヘプタン又はエチルベンゼン又はこれらの混合物) 中でシクロペンタンカルボン酸を少なくとも 2 倍過剰の強塩基 (例えば、リチウムジイソ

30

【0125】

好ましい反応条件は、- 1 5 で 3 時間、T H F、n - ヘプタン及びエチルベンゼンの混合物中でシクロペンタンカルボン酸をリチウムジイソプロピルアミド (2 . 1 5 当量) で処理し、続いて - 1 5 で 1 5 時間、T H F 中で第三 - ブチル - 3 - プロモプロピオネート (1 . 0 6 当量) で処理し、その後室温まで温めることを含む。

【0126】

式 (I I) の他の化合物は上記先の分野において知られる商業的な源から入手可能である又は上記先の分野において知られる方法を用いることにより又は本明細書中に示される方法 (実施例及び調製の節を参照のこと) を用いることにより、上記先の分野において知られる化合物から調製されうる。

40

【0127】

式 (I) の化合物の医薬として許容される塩は式 (I) の化合物及び所望される酸又は塩基の溶液を、好適に、共に混合することにより容易に調製されうる。上記塩は溶液から沈殿される及びろ過により回収されることができ、又は上記溶媒の蒸発により回収されうる。

【0128】

50

本発明に係る化合物はF S Dの治療のために1以上の以下のものとも混合されうる。

1) 1以上の天然の又は合成のプロスタグランジン又はそのエステル。本明細書中における使用のために好適なプロスタグランジンはアルプロスタジル、プロスタグランジンE₁、プロスタグランジンE₀、13, 14-ジヒドロプロスタグランジンE₁、プロスタグランジンE₂、エプロスチノール、全て本明細書中に援用される2000年3月14日発行のWO-00033825及び/又はUS6,037,346中に示されるものを含む、天然の、合成の及び半合成のプロスタグランジン及びその誘導体、PGE₀、PGE₁、PGA₁、PGB₁、PGF₁、19-ヒドロキシPGA₁、19-ヒドロキシPGB₁、PGE₂、PGB₂、19-ヒドロキシ-PGA₂、19-ヒドロキシ-PGB₂、PGE₃、カルボprostトロメタミンジノprost、トロメタミン、ジノprost、リボprost、ジェメprost、メテノprost、スルprostウン、チアprost及びモキシシレートの如き化合物を含む。

10

【0129】

2) 1以上の - アドレノセプター又は - 受容体としても知られる、 - アドレナリン受容体アンタゴニスト化合物又は - ブロッカー。

本明細書中における使用のために好適な化合物は以下のものを含む：1998年6月14日公開のPCT出願WO99/30697中に示される - アドレナリン受容体ブロッカーであり、 - アドレナリン受容体に関連するその発見は本明細書中に援用され、そして選択的₁ - アドレノセプター又は₂ - アドレノセプターブロッカー及び非選択的アドレノセプターブロッカーを含み、好適な₁ - アドレノセプターブロッカーは：フェントラミン、フェントラミンメシレート、トラゾドン、アルフゾシン、インドラミン、ナフトピジル、タムスロシン、ダピプラゾール、フェノキシベンザミン、イダゾキサン、エファラキサン、ヨヒムピン、ラウウォルフアルカロイド、Recordati 15/2739、SNAP 1069、SNAP 5089、RS17053、SL89.0591、ドキサゾシン、テラゾシン、アバノキル及びプラゾシン；US6,037,346[2000年3月14日]からの₂ - ブロッカーブロッカージベナルニン、トラゾリン、トリマゾシン及びジベナルニン；それらのそれぞれが本明細書中に援用されるUS特許：4,188,390；4,026,894；3,511,836；4,315,007；3,527,761；3,997,666；2,503,059；4,703,063；3,381,009；4,252,721及び2,599,000中に示される - アドレナリン受容体を含む。₂ - アドレノセプターブロッカーは：場合によりピルキサミンの如きcarionomic剤の存在下での、クロニジン、パパベリン、塩酸パパベリンを含む。

20

30

【0130】

3) 1以上のNO-供与体(NO-アゴニスト)化合物。本明細書中における使用のために好適なNO-供与体化合物はモノ、ジ又はトリ-硝酸塩の如き有機硝酸塩又はグリセリルトリニトレート(ニトログリセリンとしても知られる)、イソソルビド5-モノニトレート、イソソルビドジニトレート、ペンタエリスリトールテトラニトレート、エリスリチルテトラニトレート、ニトロプルシドナトリウム(SNP)、3-モルフォリノシドノンイミンモルシドミン、S-ニトロソ-N-アセチルペニシリアミン(SNAP)、S-ニトロソ-N-グルタチオン(SNO-GLU)、N-ヒドロキシ-L-アルギニン、アミルニトレート、リンシドミン、リンシドミンクロロハイドレート、(SIN-1)S-ニトロソ-N-システイン、ジアゼニウムジオレート、(NONOエート)、1,5-ペントンジニトレート、L-アルギニン、ジンセン、ジズフィフルクタス、モルシドミン、Re-2047、公開されたPCT出願WO 0012075中に示されるNMI-678-11及びNMI-937の如きニトロシル化マキシシリト誘導体を含む、有機硝酸エステルを含む。

40

【0131】

4) 1以上のカリウムチャネル開口剤又は調節剤。本明細書中における使用のために好適なカリウムチャネル開口剤/調節剤はニコランジル、クロモカリム、レブクロマカリム、

50

レマカリム、ピナシジル、クリアゾキシド、ミノキシジル、チャリブドトキシシ、グリブ
リド、4 - アミニピリジン、BaCl₂を含む。

【0132】

5) 1以上のドパミン作用性剤、好ましくはアポモルフィン又は(WO - 0023056
中に請求される)プラミベキソール及びロピリノール、(WO - 0040226中に請求
される)PNU95666の如き選択的D₂、D₃又はD₂/D₃アゴニスト。

【0133】

6) 1以上の血管拡張神経剤。本明細書中における使用に好適な血管拡張神経剤はニモデ
ピン、ピナシジル、シ克蘭デレート、イソクススプリン、クロロプルマジン、ハロペリ
ドール、Rec 15/2739、トラゾドンを含む。

10

【0134】

7) 1以上のトロンボキサンA₂アゴニスト。

8) 1以上のCNS活性剤。

【0135】

9) 1以上の麦角アルカロイド。好適な麦角アルカロイドは2000年3月14日発行の
US特許6,037,346中に示され、そしてアセテルガミン、プラゼルゴリン、プロ
メルグリド、シアネルゴリン、デロルゴトリル、ジスレルジン、マレイン酸エルゴノピン
、酒石酸エルゴタミン、エチスレルジン、レルゴトリル、リセルジド、メスレルジン、メ
テルゴリン、メテルゴタミン、ニセルゴリン、ペルゴリド、プロピセルジド、プロテルグ
リド、テルグリドを含む。

20

【0136】

10) ナトリウム排泄増加性因子、特に心房性ナトリウム排泄増加性因子(心房性ナトリ
ウム排泄増加性ペプチドとしても知られる)、阻害剤の如きB型及びC型ナトリウム排泄
性因子又は中性エンドペプチダーゼの活動を調節する1以上の化合物。

【0137】

11) エナプリルの如きアンギオテンシン - 変換酵素を阻害する1以上の化合物、及びオ
マパトリラートの如きアンギオテンシン - 変換酵素及び中性エンドペプチダーゼの組み合
わされた阻害剤。

12) ロサルタンの如き1以上のアンギオテンシン受容体アンタゴニスト。

13) 1以上の、L - アルギニンの如きNO - 合成酵素の基質。

30

14) 1以上の、アムロジピンの如きカルシウムチャンネルブロッカー。

【0138】

15) 1以上の、エンドセリン受容体のアンタゴニスト及びエンドセリン - 変換酵素の阻
害剤。

16) 1以上の、スタチン(例えば、アトルバスタチン/Lipitor - 商標)及びフ
イブレードの如きコレステロール低下剤。

17) 1以上の抗血小板及び抗血栓剤、すなわち、tPA、uPA、ワルファリン、ヒル
ジン及び他のトロンビン阻害剤、ヘパリン、トロンボプラスチン活性化因子阻害剤。

18) 1以上の、レズリンの如きインスリン増感性剤及びグリピジドの如き低血糖剤。

19) L - DOPA又はカルビドーパ。

40

20) 1以上の、ドネジピルの如きアセチルコリンエステラーゼ阻害剤。

21) 1以上のステロイド又は非ステロイド抗炎症剤。

【0139】

22) 1以上の、エストロゲン受容体調節剤及び/又はエストロゲンアゴニスト及び/又
はエストロゲンアンタゴニスト、好ましくはラロキシフェン又はラソフォキシフェン、そ
の調製はWO 96/21656中に詳細に示される(-) - シス - 6 - フェニル - 5 -
[4 - (2 - ピローリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 5, 6, 7, 8 - テト
ラヒドロナフタレン - 2 - オール及びその医薬として許容される塩。

【0140】

23) 1以上のカンナビノイド受容体の調節剤。

50

24) 1以上のNPY(神経ペプチドY)阻害剤、より特にNPY1又はNPY5阻害剤、好ましくはNPY1阻害剤、好ましくは前記NPY阻害剤(NPY Y1及びNPY Y5を含む)は100nM以下の、より好ましくは50nM以下のIC50を有する。NPY阻害剤を同定するための分析はWO-A-98/52809中に示される(96ページ、2~28行目を参照のこと)。

25) 1以上の血管作用性小腸タンパク質(VIP)、VIPミメティック、VIPアナログ、より特に1以上のVIP受容体サブタイプVPAC1、VPAC又はPACAP(下垂体アデニレートサイクレス活性化ペプチド)、1以上のVIP受容体アゴニスト又はVIPアナログ(例えば、Ro-125-1553)又はVIP断片、1以上のVIPの組み合わせを伴う - アドレノセプターアンタゴニスト(例えば、インビコルプ、アビプタジル)により仲介される。 10

【0141】

26) 1以上の、メラノタンII、PT-14、PT-141又はWO-09964002、WO-00074679、WO-09955679、WO-00105401、WO-00058361、WO-00114879、WO-00113112、WO-09954358中に請求される化合物の如き、メラノコルチン受容体アゴニスト又は調節剤又はメラノコルチンエンハンサー。

27) 1以上のセロトニン受容体アゴニスト、アンタゴスト又は調節剤、より特にWO-09902159、WO-00002550及び/又はWO-00028993中に示されるものを含む、(VML670を含む)5HT1A、5HT2A、5HT2C、5HT 20 3及び/又は5HT6受容体のアゴニスト、アンタゴニスト又は調節剤。

【0142】

28) 1以上のテストステロン置換剤(inc デヒドロアンドロステンジオン)、テストステルノン(トストレル)、ジヒドロテストステロン又はテストステロン埋め込み。

【0143】

29) 1以上のエストロゲン、エストロゲン及びメドロキシプロゲステロン又は酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)(すなわち、組み合わせとして)又はエストロゲン及びメチルテストステロンホルモン置換治療剤(例えば、HRT特にプレマリン、セネスチン、エストロフェミナル、エキン、エストレース、エストロフェム、エレステソロ、エストリング、エストラデルムTTS、エストラデルムマトリックス、デルメストリル、プレム 30 フェーズ、プレエムプロ、プレムバック、プレミク、エストラテスト、エストラテストHS、チボロン)。

【0144】

30) 1以上の、ブプロピオン、GW-320659の如きノルアドレナリン、ドパミン及び/又はセロトニンの輸送体調節剤。

31) 1以上のプリン作用性受容体アゴニスト及び/又は調節剤。

32) 1以上の、WO-09964008中に示されるものを含む、ニューロキニン(NK)受容体アゴニスト。

33) 1以上のオピオイド受容体アゴニスト、アンタゴニスト又は調節剤、好ましくはORL-1受容体のアゴニスト。 40

34) 1以上のオキシトシン/バソプレッシン受容体のアゴニスト又は調節剤、好ましくは選択的オキシトシンアゴニスト又は調節剤。

【0145】

35) 1以上のPDE阻害剤、より特にPDE2、3、4、5、7又は8阻害剤、好ましくはPDE2又はPDE5阻害剤及び最も好ましくはPDE5阻害剤(本明細書中後を参照のこと)、前記阻害剤は好ましくはそれぞれの酵素に対して100nM以下のIC50を有する。本発明に従う使用のための好適なcGMP PDE5阻害剤は以下のものを含む：

【0146】

EP-A-0463756中に開示されるピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン 50

； E P - A - 0 5 2 6 0 0 4 中に開示されるピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン；公開された国際特許出願 W O 9 3 / 0 6 1 0 4 中に開示されるピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン；公開された国際特許出願 W O 9 3 / 0 7 1 4 9 中に開示されるアイソマーピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン；公開された国際特許出願 W O 9 3 / 1 2 0 9 5 中に開示されるキナゾリン - 4 - オン；公開された国際特許出願 W O 9 4 / 0 5 6 6 1 中に開示されるピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - オン；公開された国際特許出願 W O 9 4 / 0 0 4 5 3 中に開示されるプリン - 6 - オン；公開された国際特許出願 W O 9 8 / 4 9 1 6 6 中に開示されるピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン；公開された国際特許出願 W O 9 9 / 5 4 3 3 3 中に開示されるピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン； E P - A - 0 9 9 5 7 5 1 中に開示されるピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オン；公開された国際特許出願 W O 0 0 / 2 4 7 4 5 中に開示されるピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン； E P - A - 0 9 9 5 7 5 0 中に開示されるピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オン；公開された国際特許出願 W O 9 5 / 1 9 9 7 8 中に開示される化合物；公開された国際特許出願 W O 9 9 / 2 4 4 3 3 中に開示される化合物及び公開された国際特許出願 W O 9 3 / 0 7 1 2 4 中に開示される化合物。公開された国際特許出願 W O 0 1 / 2 7 1 1 2 中に開示されるピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン；公開された国際特許出願 W O 0 1 / 2 7 1 1 3 中に開示されるピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン； E P - A - 1 0 9 2 7 1 8 中に開示される化合物及び E P - A - 1 0 9 2 7 1 9 中に開示される化合物。

10

20

30

40

50

【 0 1 4 7 】

本発明に従う使用のためのさらなる好適な P D E 5 阻害剤は以下のものを含む： 1 - [[3 - (6 , 7 - ジヒドロ - 1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - エトキシフェニル] スルフォニル] - 4 - メチルピペラジンとしても知られる、 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニルスルフォニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (シルデナフィル) (E P - A - 0 4 6 3 7 5 6 を参照のこと) ； 5 - (2 - エトキシ - 5 - モルフォリノアセチルフェニル) - 1 - メチル - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (E P - A - 0 5 2 6 0 0 4 を参照のこと) ； 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル) 2 - n - プロポキシフェニル] - 2 - (ピリジン - 2 - イル) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (W O 9 8 / 4 9 1 6 6 を参照のこと) ； 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - (ピリジン - 2 - イル) メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (W O 9 9 / 5 4 3 3 3 を参照のこと) ；

【 0 1 4 8 】

3 - エチル - 5 - { 5 - [4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル] - 2 - ([(1 R) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエチル] オキシ) ピリジン - 3 - イル } - 2 - メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オンとしても知られる、 (+) - 3 - エチル - 5 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル) - 2 - (2 - メトキシ - 1 (R) - メチルエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メチル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (W O 9 9 / 5 4 3 3 3 を参照のこと) ； 1 - { 6 - エトキシ - 5 - [3 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 7 - オキソ - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - 3 - ピリジルスルフォニル } - 4 - エチルピペラジンとしても知られる、 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - [2 - メトキシエチル] - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (W O 0 1 / 2 7 1 1 3 、 実施例 (8) を参照のこと) ；

【 0 1 4 9 】

5 - [2 - イソ - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (WO 01 / 27113 、実施例 (15) を参照のこと) ; 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルフォニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - フェニル - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (WO 01 / 27113 、実施例 (66) を参照のこと) ; 5 - (5 - アセチル - 2 - プロボキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - エチル - 2 - (1 - イソプロピル - 3 - アゼチジニル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (WO 01 / 27112 、実施例 (124) を参照のこと) ;

10

【 0150 】

5 - (5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - エチル - 2 - (1 - エチル - 3 - アゼチジニル) - 2 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (WO 01 / 27112 、実施例 (132) を参照のこと) ; (6 R , 12 a R) - 2 , 3 , 6 , 7 , 12 , 12 a - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - 6 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ [2 ' , 1 ' : 6 , 1] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 1 , 4 - ジオン (IC - 351) 、すなわち、公開された国際出願 WO 95 / 19978 の実施例 (1) 、 (3) 、 (7) 及び (8) に加えて、実施例 (78) 及び (95) の化合物 ; 1 - [[3 - (3 , 4 - ジヒドロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - プロピルイミダゾ [5 , 1 - f] - アズ - トリアジン - 2 - イル) - 4 - エトキシフェニル] スルフォニル] - 4 - エチルピペラジンとしても知られる、2 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル - 1 - スルフォニル) - フェニル] - 5 - メチル - 7 - プロピル - 3 H - イミダゾ [5 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - オン (ヴァルデナフィル) 、すなわち、公開された国際出願 WO 99 / 24433 の実施例 (20) 、 (19) 、 (337) 及び (336) の化合物 ; 及び公開された国際出願 WO 93 / 07124 の実施例 (11) の化合物 (E I S A I) ; 及び *Rotella D P , J . Med . Chem .* , 2000 , 43 , 1257 からの化合物 (3) 及び (14) 。

20

【 0151 】

さらに他の好適な P D E 5 阻害剤は以下のものを含む : 4 - ブロモ - 5 - (ピリジルメチルアミノ) - 6 - [3 - (4 - クロロフェニル) - プロボキシ] - 3 (2 H) ピリダジノン ; 1 - [4 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミオノ] - 6 - クロロ - 2 - キノゾリニル] - 4 - ピペリジン - カルボン酸、一ナトリウム塩 ; (+) - シス - 5 , 6 a , 7 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニルメチル - 5 - メチル - シクロペント - 4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - b] プリン - 4 (3 H) オン ; フラズロシリン ; シス - 2 - ヘキシル - 5 - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - オクタヒドロシクロペント [4 , 5] - イミダゾ [2 , 1 - b] プリン - 4 - オン ; 3 - アセチル - 1 - (2 - クロロベンジル) - 2 - プロピルインドール - 6 - カルボキシレート ; 3 - アセチル - 1 - (2 - クロロベンジル) - 2 - プロピルインドール - 6 - カルボキシレート ; 4 - ブロモ - 5 - (3 - ピリジルメチルアミノ) - 6 - (3 - (4 - クロロフェニル) プロボキシ) - 3 - (2 H) ピリダジノン ;

30

40

【 0152 】

1 - メチル - 5 (5 - モルフォリノアセチル - 2 - n - プロボキシフェニル) - 3 - n - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン ; 1 - [4 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アルニノ] - 6 - クロロ - 2 - キナゾリニル] - 4 - ピペリジンカルボン酸、一ナトリウム塩 ; *Pharmaceuticals* 第 4516 号 (Glaxo Wellcome) ; *Pharmaceuticals* 第 5051 号 (Bayer) ; *Pharmaceuticals* 第 5064 号 (Kyowa Hakko ; WO 96 / 26940 を参照のこと) ; *Pharmaceuticals* 第 5069 号 (Schering Plough) ; GF - 196960 (Glaxo Wellcome) ; E - 8010 及び E - 4010 (Eisai) ; Bay - 3

50

8 - 3 0 4 5 及び 3 8 - 9 4 5 6 (B a y e r) 及び S c h - 5 1 8 6 6。

【 0 1 5 3 】

活性剤の組み合わせが投与される場合、それらは同時に、別々に又は連続して投与される。

【 0 1 5 4 】

本発明に係る化合物は単一で投与されうるが、ヒトの治療においては一般的に、意図される投与経路及び標準の医薬の実施に関して選ばれる、好適な医薬賦形剤希釈剤又は担体との混合物で投与されるであろう。

例えば、本発明に係る化合物は、即時の、遅延された、調節された、維持された、二重の、制御された - 放出又は拍動性のデリバリー使用のために、香味又は着色剤を含みうる、錠剤、カプセル（やわらかいジェルカプセルを含む）、小卵、エリキシル剤、溶液又は懸濁物の形態で、経口で、頬で又は舌下で投与されうる。本発明に係る化合物は速く分散する又は速く溶解する投与形態を介しても投与されうる。

10

【 0 1 5 5 】

調節された放出及び拍動性の放出投与形態は放出速度調節剤としてはたらく追加の賦形剤と共に即時の放出形態に施されたものの如き賦形剤を含むことができ、これらは上記装置の本体上に覆われ及び / 又は中に含まれる。放出速度調節剤は、排他的非限定的に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、酢酸セルロース、ポリエチレンオキシド、キサンタンゴム、カルボマー、アンモニオメタクリレート共重合体、水素化キャスター油、カルナウバ蠟、パラフィン蠟、フタル酸酢酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸共重合体及びそれらの混合物を含む。調節された放出及び拍動性の放出投与形態は 1 又は組み合わせの放出速度調節賦形剤を含みうる。放出速度調節賦形剤は投与形態内、すなわち、上記マトリックス内に、及び / 又は投与形態上、すなわち、上記表面又はコーティング上に存在しうる。

20

【 0 1 5 6 】

速い分散又は溶解投与調剤 (F D D F s) は以下の成分を含みうる：アスパルテーム、アセスルファームカリウム、クエン酸、クロスカルメルロースナトリウム、クロスポヴィドン、ジアスコルビン酸、エチルアクリレート、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、メチルメタクリレート、ミント香味剤、ポリエチレングリコール、燻蒸シリカ、シリコンジオキシド、ナトリウムデンプングリコレート、ナトリウムステアールフマレート、ソルビトール、キシリトール。F D D F s を表すために本明細書中で使用されるとき上記用語分散又は溶解は使用される薬物質の溶解性に因る、すなわち、上記薬物質が不溶性であるとき、速い分散投与形態が調製されることができ、そして上記薬物質が溶解性であるとき、速い溶解投与形態が調製されうる。

30

【 0 1 5 7 】

本発明に係る組成物は直接の注入により投与されうる。上記組成物は非経口の、粘膜の、筋内の、静脈内の、皮下の、目の、眼内の又は経皮の投与のために調合されうる。必要性に因り、上記剤は、0 . 1 ~ 1 0 m g / k g、より好ましくは 0 . 1 ~ 1 m g / 体重 k g の如き、0 . 0 1 ~ 3 0 m g / 体重 k g の用量で投与されうる。

40

【 0 1 5 8 】

上記用語「投与された」はウイルス又は非ウイルス技術によるデリバリーを含む。ウイルスデリバリー機構は、非限定的に、アデノウイルスベクター、アデノ - 関連ウイルス (A A V) ベクター、ヘルペスウイルスベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、及びバキュロウイルスベクターを含む。非ウイルスデリバリー機構は脂質仲介トランスフェクション、リポソーム、免疫リポソーム、リポフェクシン、陽イオン性顔面両親媒性化合物 (C F A s) 及びそれらの組み合わせを含む。上記デリバリー機構の経路は、非限定的に、粘膜の、鼻の、経口の、非経口の、胃腸の、局所の又は舌下の経路を含む。

50

【0159】

さらに又はあるいは、本発明に係る組成物（又はそれらの成分部分）は直接の注入により投与されうる。さらに又はあるいは、本発明に係る組成物（又はそれらの成分部分）は局所で（好ましくは生殖器に）投与されうる。さらに又はあるいは、本発明に係る組成物（又はそれらの成分部分）は吸入により投与されうる。さらに又はあるいは本発明に係る組成物（又はそれらの成分部分）は1以上の：粘膜経路により、例えば、鼻の噴霧又は吸入用エーロゾルとして又は経口経路によるような摂取可能な溶液として又は、例えば直腸の、眼の（硝子体内又はカメラ内を含む）、鼻の、局所の（頬の及び舌下のを含む）、子宮内の、膣の又は非経口の（皮下の、腹腔の、筋内の、静脈内の、皮内の、頭蓋内の、気管の、及び硬膜外の）、経皮の、腹腔の、頭蓋内の、脳室内の、脳内の、膣内の、子宮内の又は非経口の（例えば、静脈内の、脊髄内の、皮下の、経皮の又は筋内の）経路の如き、デリバリーが注入形態による非経口経路により投与されうる。

10

【0160】

例として、本発明に係る医薬組成物は1日当たり1回又は2回の如き、1日当たり1～10回の計画に従って投与さう。特定の患者のための特定の投与値及び投与頻度は変化することができ、そして使用される特定の化合物の活性、代謝安定性及びその化合物の活動の長さ、年齢、体重、一般的な健康、性別、食事、投与の様式及び時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、特定の状態の重篤さ、及び個人の経験している治療を含むさまざまな因子に因るであろう。

【0161】

それゆえ、上記用語「投与された」は、非限定的に、粘膜経路によるデリバリー、例えば、鼻の噴霧又は吸入用エーロゾルとして又は注入可能な溶液；例えば、静脈内の、筋内の又は皮下の経路の如き、デリバリーが注入形態による非経口経路を含む。

20

【0162】

上記錠剤は微晶質セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、カルシウムカーボネート、リン酸二塩基性カルシウム及びグリシンの如き賦形剤、デンプン（好ましくはトウモロコシ、ジャガイモ又はタピオカデンプン）、デンプングリコールレートナトリウム、クロスカルメルロースナトリウム及びある複合体シリカの如き崩壊剤、及びポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、スクロース、ゼラチン及びアカシアの如き粒状化結合剤を含みうる。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリルベヘネート及びタルクの如き湿潤剤が含まれうる。

30

【0163】

同じ型の固体組成物はゼラチンカプセル内の充填剤としても使用されうる。この点で好ましい賦形剤はラクトース、デンプン、セルロース、乳糖又は高分子量ポリエチレングリコールを含む。水性懸濁物及び／又はエリキシル剤には、本発明に係る化合物はさまざまな甘味又は香味剤、着色料又は色素と、乳化及び／又は懸濁剤と、及び水、エタノール、プロピレングリコール及びグリセリン、及びそれらの組み合わせの如き希釈剤と混合されうる。

【0164】

本発明に係る化合物は非経口で、例えば、静脈内で、動脈内で、腹腔内で、包膜で、脳室内で、尿道内で、胸骨内で、頭蓋内で、筋内で又は皮下でも投与されることができ、又はそれらは融合技術により投与されうる。さらに、それらは埋め込みの形態で投与されうる。上記非経口投与には、それらは、他の物質、例えば、血液と等張な溶液を作出するために十分な塩又はグルコースを含みうる、滅菌水性溶液の形態で最もよく使用される。上記水性溶液は必要であれば、好適に（好ましくは3～9のpHに）緩衝されるべきである。滅菌条件下での好適な非経口調剤の調製は当業者に周知の標準の医薬技術により容易に達成される。非経口調剤は即時の、遅延された、調節された、維持された、二重の、制御された・放出又は拍動性のデリバリーに調合されうる。

40

【0165】

50

以下の投与値及び本明細書中の他の投与値は約 65 ~ 70 kg の範囲の体重を有する平均的なヒト患者用である。当業者は小児及び老人の如き、体重がこの範囲からはずれる患者に必要とされる投与値を容易に決定することができるであろう。

【0166】

ヒト患者への経口及び非経口の投与には、本発明に係る化合物又はその塩又は溶媒和物の毎日の投与値は通常（単回又は別けられた用量で）10 ~ 1000 mg であろう。

【0167】

したがって、例えば、本発明に係る化合物又はその塩又は溶媒和物の錠剤又はカプセルは、好適には、単一の又は一度に2以上の投与のために5 mg ~ 500 mg の如き、5 ~ 1000 mg の活性化合物を含みうる。いかなる事件における医師も個々の患者に最も好適であろう実際の用量を決定するであろう、そしてそれは年齢、体重及び特定の患者の応答に伴い変化するであろう。上記用量は平均的な場合の例示である。もちろん、より高い又はより低い用量範囲が報いを得る個々の例もありうる、そして上記は本発明の範囲内にある。当業者は、（FSDを含む）ある状態の治療において、本発明に係る化合物は「必要とされるとき」に基づいて（すなわち、必要とされる又は所望されるとき）単一の用量としてとられうるということを理解するであろう。

10

【0168】

本発明に係る化合物は鼻内で又は吸入により投与されることができ、そして、好適な駆出剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン（HFA 134A [商標]）又は1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン（HFA 227E A [商標]）の如きヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素又は他の好適な気体の使用と共に、加圧された容器、ポンプ、噴霧又は噴霧器からの乾燥粉末吸入器又はエーロゾル噴霧提示の形態で都合よくデリバリーされる。加圧されたエーロゾルの場合には、上記投与単位は計測された量をデリバリーする弁を提供することにより決定されうる。上記加圧された容器、ポンプ、噴霧又は噴霧器は、例えば、さらに潤滑剤、例えば、ソルビタントリオリエートを含みうる、溶媒としてエタノール及び上記駆出剤の混合物を用いる、上記活性成分の溶液又は懸濁物を含みうる。吸入器又は粉吹き器における使用のためのカプセル及び（例えば、ゼラチンから作出された）薬包は本発明に係る化合物及びラクトース又はデンプンの如き好適な粉末基礎の粉末混合物を含むよう調合されうる。

20

30

【0169】

エーロゾル又は乾燥粉末調剤はそれぞれの計測された用量又は「ひと吹き」が上記患者へのデリバリーのために1 ~ 50 mg の本発明に係る化合物を含むように好ましく整えられる。エーロゾルでの毎日の全体の用量は1 ~ 50 mg の範囲内であろう、そしてそれは一日をとおして単一用量で又は、より通常には、別々の用量で投与されうる。

【0170】

あるいは、本発明に係る化合物は坐剤又は膣坐剤の形態で投与されうる、又はそれらはジェル、ヒドロジェル、ローション、溶液、クリーム、軟膏又は粉塵粉末の形態で局所に（好ましくは生殖器に）適用されうる。本発明に係る化合物は皮膚にも投与されうる。本発明に係る化合物は、例えば、皮膚パッチの使用により、経皮でも投与されうる。それらは眼の、肺の又は直腸の経路によっても投与されうる。

40

【0171】

眼の使用には、化合物は、場合により塩化ベンジルアルコニウムの如き保存剤と共に、等張の、pHを調節した、滅菌塩水中の微粉にした懸濁物として又は、好ましくは、等張の、pHを調節した、滅菌塩水中の溶液として調合されうる。あるいは、それらはペトロラトゥムの如き軟膏中に調合されうる。

【0172】

皮膚への（好ましくは生殖器への）局所的な適用のために、本発明に係る化合物は、例えば、1以上の以下のもの：鉱物油、液体ペトロラトゥム、白色ペトロラトゥム、プロピレングリコール、ポリオキシチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化蠟及び水：との混合

50

物中に懸濁された又は溶解された上記活性化合物を含む、好適な軟膏として調合されうる。あるいは、それらは、例えば、1以上の以下の：鉱物油、ソルビタンスステアリン酸、ポリエチレングリコール、液体パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステル蠟、セテアールアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水：との混合物中に懸濁された又は溶解された好適なローション又はクリームとして調合されうる。

【0173】

本発明に係る化合物はシクロデキストリンと共に使用されうる。シクロデキストリンは薬分子と共に封入体及び非封入体複合体を形成することが知られている。薬-シクロデキストリン複合体の調合は薬分子の溶解性、溶解速度、バイオアベイラビリティ及び/又は安定性特性を改変しうる。薬-シクロデキストリン複合体は一般的にほとんどの用量形態及び投与経路に有用である。薬と共に直接の様相への代替として、上記シクロデキストリンは補助の添加物、例えば、担体、希釈剤又は可溶化剤として使用されうる。アルファ-、ベータ-及びガンマ-シクロデキストリンは最も通常使用され、そして好適な例はWO-A-91/11172、WO-A-94/02518及びWO-A-98/55148中に示される。

10

【0174】

好ましい態様においては、本発明に係る化合物は（経口で、頬で及び舌下での如き）体系的に、より好ましくは経口でデリバリーされる。好ましくは上記体系（最も好ましくは経口）の投与は女性の性機能障害、好ましくはFSADを治療するために使用される。

【0175】

したがって、特に好ましい態様においては、FSAD、より好ましくはFSADの治療又は予防用の体系的にデリバリーされる（好ましくは経口でデリバリーされる）薬剤の製造における、本発明に係る化合物の使用が提供される。

20

【0176】

好ましい経口調剤は即時の放出錠剤；又は速い分散又は溶解投与調剤（FDDFs）を使用する。

【0177】

さらに好ましい態様においては、本発明に係る化合物は局所で、好ましくは女性の生殖器、特に膣に直接投与される。

NEPは体全体をとおして存在するので、本発明に係る化合物が体系的に投与されることができ、そして刺激性の耐え難い（悪い）副作用なしに女性の生殖器において治療応答を達成することは非常に予想外である。したがって、本明細書中後の*in vivo*（ウサギ）の結果では、体系的に投与された本発明に係る化合物は、顕著な低血圧又は高血圧を引き起こすような、悪く影響する心血管パラメーターなしに、（胎盤神経刺激により擬態された）性的覚醒に際して生殖器の血流を増大させた。

30

【0178】

好ましくは本発明に係る化合物は（私たちが視覚的な、聴覚的な又は触覚の刺激を含むと意味する性的刺激により）性的に刺激された患者においてFSADの治療のために投与される。上記刺激は前記投与の前、後又は間でありうる。

【0179】

したがって、本発明に係る化合物は、性的刺激に対する性的覚醒応答を復帰して又は改善して、女性の生殖器における性的覚醒の根底にある経路/機構を高める。

40

【0180】

したがって、好ましい態様は刺激された患者におけるFSADの治療又は予防薬の調製における本発明に係る化合物の使用を提供する。

【0181】

獣医学的な使用には、本発明に係る化合物は、通常の獣医学的实施に従って好適に許容される調剤として投与され、そして獣医学外科医は特定の動物に最も好適であろう投与計画及び投与経路を決定するであろう。

以下の調合例は例示のためのみであり、本発明の範囲を限定すると意図されない。「活性

50

成分」は本発明に係る化合物を意味する。

【0182】

調合1：錠剤は以下の成分を使用して調製される：

重量 / m g

活性成分 2 5 0

セルロース、微晶質 4 0 0

シリコンジオキシド、燐蒸済み 1 0

ステアリン酸 5

総計 6 6 5

上記成分は配合され錠剤を形成するよう圧縮される。

10

【0183】

調合2：静脈内調剤は以下のように調製されうる：

活性成分 1 0 0 m g

等張塩水 1 , 0 0 0 m l

【0184】

本発明に係る化合物を局所的に生殖器に投与するために有用な典型的な調剤は以下のものである：

【0185】

調合3：噴霧剤

イソプロパノール（30%）及び水中の活性成分（1.0%）。

20

【0186】

調合4：泡沫剤

活性成分、氷酢酸、安息香酸、セチルアルコール、メチルパラヒドロキシベンゾエート、リン酸、ポリビニルアルコール、プロピレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ステアリン酸、ジエチルステアルアミド、v a n D y k e 香水第6301号、純水及びイソブタン。

【0187】

調合5：ジェル剤

活性成分、ドキュセートナトリウムBP、イソプロピルアルコールBP、プロピレングリコール、水酸化ナトリウム、カルボマー934P、安息香酸及び純水。

30

【0188】

調合6：クリーム剤

活性成分、安息香酸、セチルアルコール、ラベンダー、化合物13091、メチルパラベン、プロピルパラベン、プロピレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ナトリウムラウリル硫酸塩、ステアリン酸、トリエタノールミン、氷酢酸、キャスター油、水酸化カリウム、ソルビン酸及び純水。

【0189】

調合：7 膺坐剤

活性成分、セトマクロゴール1000BP、クエン酸、PEG1500及び1000及び純水。

40

【0190】

本発明はさらに以下のものを含む：

(i) 医薬として許容される賦形剤、希釈剤又は担体を伴う、本発明に係る化合物を含む医薬組成物。

(ii) 薬剤としての使用のための本発明に係る化合物。

(iii) 前記哺乳類を有効な量の本発明に係る化合物で処置することを含む哺乳類におけるFSDの治療方法。

(iv) 医薬として許容される賦形剤、希釈剤又は担体を伴う本発明に係る化合物を含むFSDを治療する医薬組成物。

(v) FSDの治療のための本発明に係る化合物。

50

【 0 1 9 1 】

本発明は以下の非限定的な実施例により例示され、その中で本明細書中以下及び本明細書全体をととしても以下の略語及び定義が使用される。

【 0 1 9 2 】

A r b a c e l (商 標)	ろ過剤
b r	広い
B o c	第三 - ブトキシカルボニル
C D I	カルボニルジイミダゾール
	化学シフト
d	二重
	熱
D C C I	ジシクロヘキシルカルボジイミド
D C M	ジクロロメタン
D M F	<u>N</u> , <u>N</u> - ジメチルフォルムアミド

10

【 0 1 9 3 】

D M P U	1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ -
2 (1 <u>H</u>) - ピリミジノン	
D M S O	ジメチルスルフォキシド
E S ⁺	エレクトロスプレイイオン化ポジティブスキャン
E S ⁻	エレクトロスプレイイオン化ネガティブスキャン
E x	例
h	時間
H M P A	ヘキサメチルフォスフォラミド
H O B t	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール
H P L C	高圧液体クロマトグラフィー
m / z	マススペクトルピーク

20

【 0 1 9 4 】

m i n	分間
M S	マススペクトル
N M R	核磁気共鳴
P r e c	先駆物質
P r e p	調製
q	四重
s	一重
t	三重
T f	トリフルオロメタンスルフォニル
T F A	トリフルオロ酢酸

30

【 0 1 9 5 】

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ー
T M E D A	<u>N</u> , <u>N</u> , <u>N</u> ' , <u>N</u> ' - テトラメチルエチレンジアミン
T S ⁺	サーモスプレイイオン化ポジティブスキャン
W S C D I	塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチ
ルカルボジイミド	

40

【 0 1 9 6 】

¹ H 核磁気共鳴 (N M R) スペクトルは全ての場合において提案された構造と一致した。特徴的な化学シフト () は主要なピークの指示についての慣用の略称：例えば、s、一重；d、二重；t、三重；q、四重；m、多重；b r、広い、を用いてテトラメチルシランから 1 0 0 万当たりの部分で与えられる。以下の略称は通常の溶媒について使用された：C D C l ₃、ジューテロクロロフォルム；D M S O、ジメチルスルフォキシド。略称 p

50

s_i は一区画インチ当たりのポンドを意味し、そして L R M S は低共鳴マスペクトロメトリーを意味する。薄層クロマトグラフィー (T L C) が使用された場合、それはシリカゲル 60 F₂₅₄ プレートを用いたシリカゲル T L C をいい、 R_f は T L C プレート上の溶媒の先端が到達した距離によりわけられた化合物が到達した距離である。

【0197】

粉末 X 線回折 (P X R D) のパターンは、シータ - シータ角度計、自動光線分岐スリット、第二のモノクロメーター及びシンチレーションカウンタで適合された S i e m e n s D 5 0 0 0 粉末 X 線回折機を用いて決定された。上記試料は、40 k V / 40 m A で作動される X 線管を伴うグラフィトモノクロメーター ($\lambda = 0.15405 \text{ nm}$) でフィルターされた、銅 K - アルファ 1 X 線 (波長 = 1.5046 オングストローム) で照射されながら回転された。さまざまな固体形についての P X R D パターンの主要なピーク (2 度で) が示される。

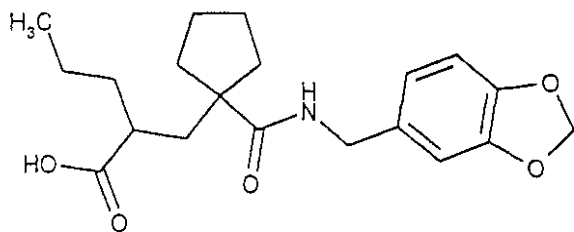
10

【0198】

実施例 (1)

2 - ({ 1 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルアミノ) カルボニル] シクロペンチル } メチル) ペンタン酸

【化 3 5】



20

トリフルオロ酢酸 (5 m l) をジクロロメタン (5 m l) 中の調製 (3 4) からの 第三 - ブチルエステル (130 m g 、 0.31 m m o l) の溶液に添加し、そして上記溶液を室温で 4 時間攪拌した。上記反応混合物を減圧下で濃縮し、そして上記残留物をトルエン及びジクロロメタンで共沸させ、上記表題の化合物を澄んだ油として 122 m g 得た。

30

【化 3 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 0.83 (t, 3H), 1.22-1.40 (m, 3H), 1.50-1.72 (m, 8H), 1.95 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 5.99 (bs, 1H), 6.74 (m, 3H); LRMS: m/z 380 (MH^+).

40

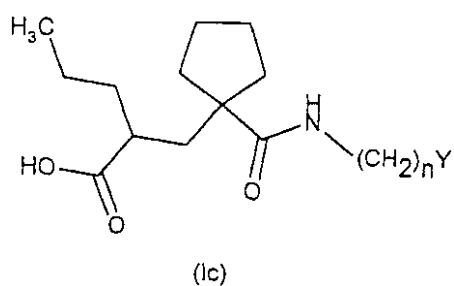
【0199】

実施例 (2) ~ (9)

式 (I c) の化合物、すなわち、 R^1 がプロピルである一般式 (I) の化合物を、示された前駆体から実施例 (1) で示したものと同一手順に従って、対応する 第三 - ブチルエステルから調製した。

【化 3 7】

50



10

【表 1】

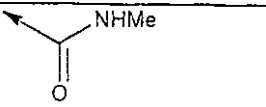
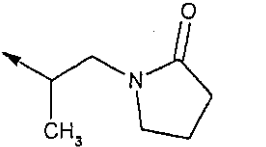
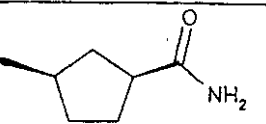
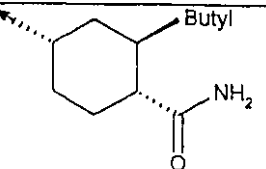
Ex	Prec	n	Y	Data
2 ¹	Prep 35	0		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.81 (s, 3H), 1.17-2.04 (m, 14H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.64-2.80 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 2H), 4.60-4.72 (m, 1H), 5.97 (d, 1H), 7.03-7.18 (m, 4H). LRMS : m/z 343.8 (M ⁺).
3 ^{2,3}	Prep 36	0		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.90 (t, 3H), 1.30-1.42 (m, 4H), 1.59-1.81 (m, 7H), 2.18 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.61 (s, 3H). LRMS : m/z 324 (MH ⁺). Mp 184-186° C; Anal. Found: C, 55.50; H, 7.22; N, 12.61. C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₃ S 要求 C, 55.36; H, 7.14; N, 12.91%.
4 ³	Prep 37	0		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.25-1.80 (m, 11H), 2.20-2.50 (m, 4H), 2.95 (q, 2H), 12.10 (bs, 1H); LRMS : m/z 339.8 (MH ⁺) Anal. Found: C, 56.46; H, 7.46; N, 12.36. C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₃ S 要求 C, 56.62; H, 7.44; N, 12.37%.
5 ²	Prep 38	1		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.80 (t, 3H), 1.20-1.70 (m, 11H), 1.90-2.20 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 4.75 (m, 2H), 7.10 (bs, 1H). LRMS : m/z 340.6 (MH ⁺)

20

30

40

【表 2】

Ex	Prec	n	Y	Data
6 ²	Prep 39	2		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.88 (t, 3H), 1.25-1.40 (m, 3H), 1.41-1.70 (m, 8H), 1.92 (m, 1H), 2.00-2.18 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.42 (t, 2H), 2.80 (d, 3H), 3.40-3.60 (m, 2H), 6.50 (bs, 1H), 6.74 (bs, 1H). LRMS : m/z 313.2 (MH ⁺)
7	Prep 40	0		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.85 (t, 3H), 1.19 (d, 3H), 1.21-1.69 (m, 11H), 1.89-2.10 (m, 5H), 2.30 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 6.58-6.70 (m, 1H). LRMS : m/z 353.1 (MH ⁺)
8	Prep 41	0		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.81 (t, 3H), 1.20-1.39 (m, 3H), 1.41-2.10 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 4.35 (m, 17H), 5.81 (d, 1H), 6.30 (bs, 0.5H), 6.43 (bs, 0.5H), 7.40 (bd, 0.5H), 7.61 (bd, 0.5H). LRMS : m/z 339.8 (MH ⁺)
9	Prep 32	0		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.84 (m, 6H), 1.08-2.08 (m, 29H), 4.29 (m, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.80 (d, 1H). LRMS : m/z 409.5 (MH ⁺)

1 = 溶離液として酢酸エチル : ペンタンを使用したシリカ・ゲル上のカラム・クロマトグラフィーによりさらに精製した。

2 = 溶離液としてジクロロメタン : メタノールを使用したシリカ・ゲル上のカラム・クロマトグラフィーによりさらに精製した。

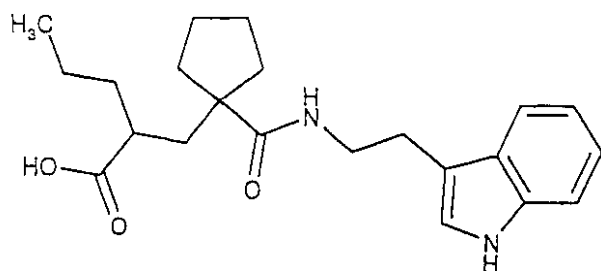
3 = エーテルから再結晶化した。

【 0 2 0 0 】

実施例 (1 0)

2 - { [1 - ({ [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] メチル } ペンタン酸

【 化 3 8 】



10

トリフルオロ酢酸 (2.61 ml、33.9 mmol) をジクロロメタン (4 ml) 中の調製 (44) からの 第三 - ブチルエステル (482 mg、1.13 mmol) 及びアニソール (1.23 ml、11.3 mmol) の溶液に添加し、そして上記反応を室温で4時間攪拌した。上記混合物を水、その後塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮させ、そして上記残留物をトルエンで共沸させた。残留の茶色油を、ジクロロメタン : メタノール (95 : 5) を溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、そして酢酸エチル : ペンタン (30 : 70 ~ 50 : 50) の溶離勾配を用いて再びカラムにかけ、上記表題の化合物を澄んだ泡沫として136 mg、32%得た ;

20

【化39】

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ:

0.82 (s, 3H), 1.16-1.77 (m, 12H), 1.78-2.03 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 5.83 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.09-7.23 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.15 (m, 1H); LRMS : m/z 371.8 (MH⁺).

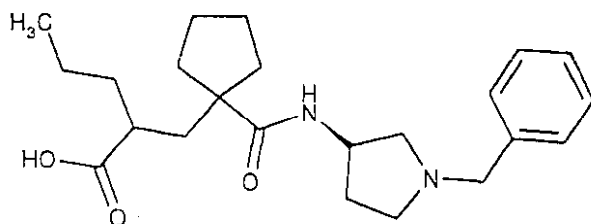
30

【0201】

実施例 (11)

2 - { [1 - ({ [(3 S) - 1 - ベンジルピローリジニル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] メチル } ペンタン酸

【化40】



40

トリフルオロ酢酸 (1 ml) 及びジクロロメタン (1 ml) 中の調製 (45) からの 第三 - ブチルエステル (70 mg、0.16 mmol) の溶液を室温で2時間攪拌した。上記

50

反応を減圧下で濃縮し、そして残留物をジクロロメタンで共沸させた。上記残留物を水 (1 ml) 及び酢酸エチル (5 ml) の間で分割し、そして上記水層の pH を重炭酸ナトリウム溶液を用いて 6 に調節した。上記層を分離し、上記有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発させ、そして上記残留物をジクロロメタンで共沸させ、上記表題の化合物をベージュ色の泡沫として 45 mg、73% 得た；

【化 4 1】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.20-2.95 (m, 19H), 3.52 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 6.96 (bs, 1H), 7.39 (m, 5H); LRMS: m/z 387 (MH^+); 分析. 実測: C, 61.11; H, 7.69; N, 6.00. $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 要求 C, 61.14; H, 7.70; N, 5.94%.

10

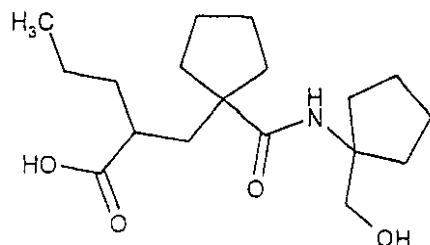
【0202】

実施例 (12)

2 - { [1 - ({ [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] - メチル } ペンタン酸

【化 4 2】

20



30

トリフルオロ酢酸 (2 ml) 及びジクロロメタン (2 ml) 中の調製 (33) からの第三 - ブチルエステル (38 mg、0.1 mmol) の溶液を室温で 2 時間攪拌した。上記反応を減圧下で濃縮させ、そして上記残留物をトルエンで、そしてその後ジクロロメタンで共沸させ、無色のゴムを得た。これをメタノール中のカリウムカーボネート (50 mg、0.3 mmol) の溶液中に懸濁し、そして上記混合物を室温で 2 時間攪拌した。上記メタノールを減圧下で除去し、上記残留の水性混合物を水 (20 ml) で希釈し、そして 2 N の塩酸を用いて pH 2 に酸性化した。この溶液を酢酸エチル (2 x 20 ml) で抽出し、そして混合した有機溶液を乾燥させ (MgSO_4)、そして減圧下で蒸発させ、澄んだ油を 32 mg、97% 得た；

40

【化 4 3】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88 (t, 3H), 1.20-1.40 (m, 3H), 1.41-1.90 (m, 17H), 2.01-2.20 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 3.71 (dd, 2H), 5.80 (bs, 1H); LRMS : m/z 326.1 (MH^+).

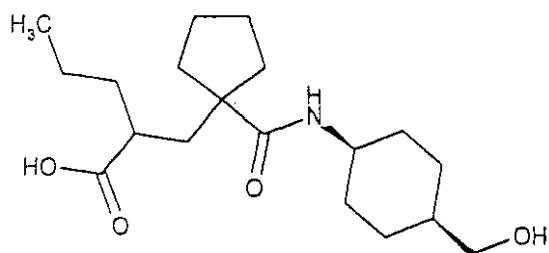
【 0 2 0 3 】

10

実施例 (1 3)

シス - 2 - { [1 - ({ [4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] メチル } ペンタン酸

【 化 4 4 】



20

上記表題の化合物を、上記生成物はジクロロメタン：メタノール（ 9 5 ： 5 ）を溶離液として用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより追加的に精製したことを除いては、実施例（ 1 2 ）で示された手順に従って、調製（ 4 3 ）からの第三-ブチルエステルから 6 8 % で無色のゴムとして得た；

30

【 化 4 5 】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.87 (t, 3H), 1.21-1.40 (m, 6H), 1.52-1.70 (m, 15H), 1.92-2.11 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 4.01 (m, 1H), 5.90 (m, 1H); LRMS : m/z 340.3 (MH^+).

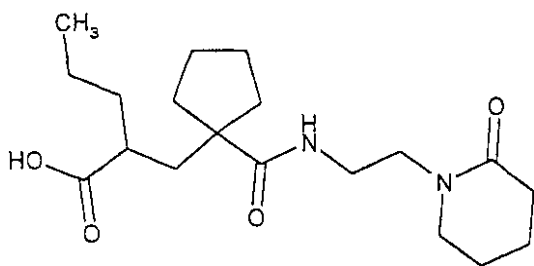
40

【 0 2 0 4 】

実施例 (1 4)

2 - { [1 - ({ [2 - (2 - オキソ - 1 - ピペリジニル) エチル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] メチル } ペンタン酸

【 化 4 6 】



10

塩酸ガスをジクロロメタン（10 ml）中の調製（47）からの第三 - ブチルエステル（43 mg、0.105 mmol）の氷冷した溶液をとおして20分間泡立たせた。上記溶液をその後室温で3時間攪拌した。上記混合物を減圧下で濃縮させ、そして上記残留物をジクロロメタン（3×）で共沸させ、硝子様の固体を得た。上記粗生成物をジクロロメタン：メタノール（95：5～90：10）の溶離勾配を用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を6 mg 得た；

【化47】

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.81 (t, 3H), 1.20-1.36 (m, 4H), 1.41-1.69 (m, 7H), 1.79 (m, 4H), 1.90-2.10 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.38 (t, 2H), 3.30-3.60 (m, 6H), 7.00 (bs, 1H); LRMS : m/z 351 (M-H) $^+$.

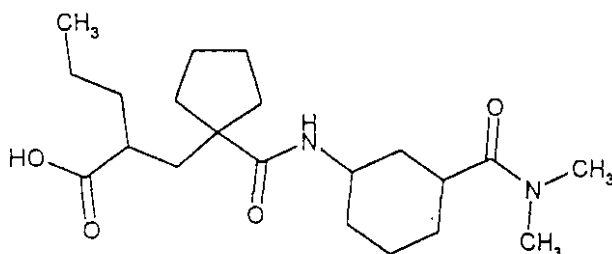
【0205】

実施例（15）

2 - ({ 1 - [({ 3 - [(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}アミノ)カルボニル] - シクロペンチル } メチル) ペンタン酸

30

【化48】



40

上記表題の化合物を、ジクロロメタン：メタノール：酢酸（95：3：2）をクロマトグラフィーの溶離液として使用したことを除いては、実施例（14）で示されたものと同じ方法に従って、調製（42）からの第三 - ブチルエステルから85%収率で固体として得た；

【化49】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.89 (t, 3H), 1.09-1.76 (m, 12H), 1.80-2.17 (m, 10H), 2.37 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 6.06 (m, 1H); LRMS : m/z 381 (MH^+); 分析. 実測 : C, 63.31; H, 9.17; N, 6.53. $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 要求 C, 63.29; H, 9.61; N, 7.03%.

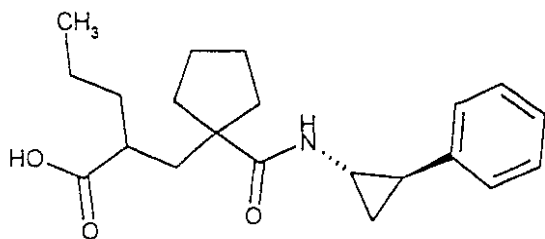
10

【 0 2 0 6 】

実施例 (1 6)

2 - { [1 - ({ [(1 R , 2 R) - 2 - フェニルシクロプロピル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] - メチル } ペンタン酸

【 化 5 0 】



20

上記表題の化合物を実施例 (1 4) で示されたものと同じ手順に従って、調製 (4 6) からの第三 - ブチルエステルから橙色のゴムとして定量的に得た ;

【 化 5 1 】

30

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.90 (t, 3H), 1.12-2.14 (m, 17H), 2.38 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.25 (m, 2H); LRMS : m/z 344.3 (MH^+).

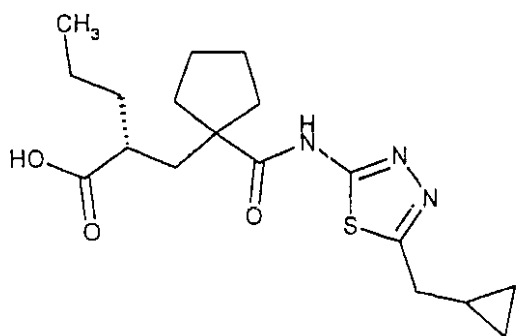
【 0 2 0 7 】

実施例 (1 7)

(2 R) - 2 - { [1 - ({ [5 - (シクロプロピルメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } ペンタン酸

【 化 5 2 】

40



10

トリフルオロ酢酸 (2 ml) 及びジクロロメタン (2 ml) 中の調製 (50) からの第三 - ブチルエステル (63 mg、0.15 mmol) の溶液を室温で2時間攪拌した。上記混合物を減圧下で濃縮させ、そして上記残留物をジクロロメタン：メタノール (95 : 5) を溶離液として用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を白色泡沫として46 mg、83%得た；

20

【化53】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.38 (m, 2H), 0.62 (m, 2H), 0.82 (t, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.26 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.78-1.78 (m, 6H), 1.90 (m, 1H), 2.23 (m, 4H), 2.92 (d, 2H); LRMS: m/z 366.0 (MH^+); $[\alpha]_D = -7.75^\circ$ ($c = 0.08$, メタノール) .

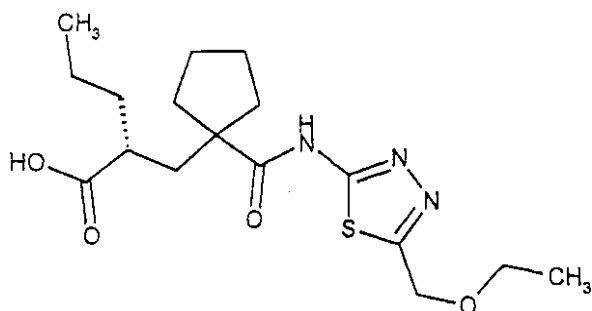
30

【0208】

実施例 (18)

(2R) - 2 - { [1 - ({ [5 - (エトキシメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] - メチル } ペンタン酸

【化54】



40

50

上記表題の化合物を実施例（１７）で示されたものと同じ手順に従って、調製（５１）からの第三 - ブチルエステルから 62 % 収率で白色泡沫として得た；

【化 5 5】

¹H

NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.82 (t, 3H), 1.21-1.40 (m, 7H), 1.50 (m, 1H), 1.60-1.77 (m, 7H), 1.88 (m, 1H), 2.23 (m, 4H), 3.62 (q, 2H); [α]_D = -6.08° (c = 0.25, メタノール) .

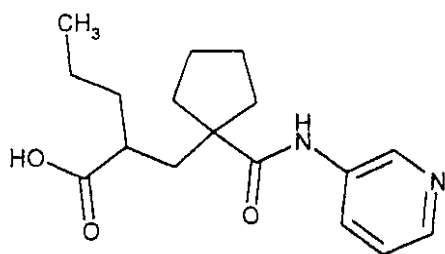
10

【 0 2 0 9 】

実施例（１９）

2 - ({ 1 - [(3 - ピリジニルアミノ) カルボニル] シクロペンチル } メチル) ペンタン酸

【化 5 6】



20

95 % 水性エタノール（3 ml）中の調製（５２）からのベンジルエステル（130 mg、0.33 mmol）及び木炭上の 10 % パラジウム（20 mg）の混合物を 15 psi 及び室温で 2 時間水素化した。上記反応を Arbocel（商標）をとおしてろ過し、エタノールで洗い流し、そして上記ろ過物を減圧下で蒸発させた。上記残留のゴムをジクロロメタン：メタノール（95：5）を溶離液として用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製、上記表題の化合物を 103 mg、83 % 得た；

【化 5 7】

¹H

NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.90 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.58-1.82 (m, 8H), 2.19 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.78 (s, 1H); LRMS : m/z 305 (MH⁺).

40

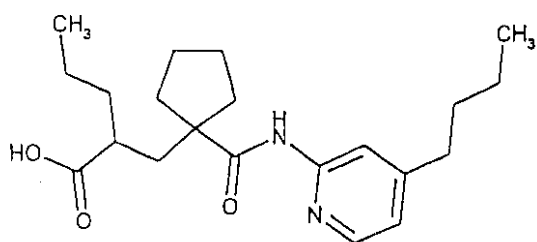
【 0 2 1 0 】

実施例（２０）

2 - [(1 - { [(4 - ブチル - 2 - ピリジニル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] ペンタン酸

【化 5 8】

50



10

上記表題の化合物を実施例（１９）で示されるものと同じ手順に従って、調製（５５）からのベンジルエステルから 92 % 収率で得た；

【化 5 9】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz)

δ : 0.90 (m, 6H), 1.28-1.50 (m, 5H), 1.58-1.81 (m, 10H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.58 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.90 (bs, 1H).

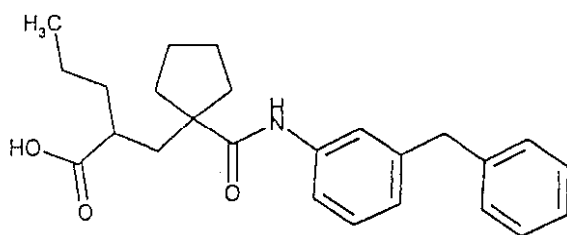
20

【 0 2 1 1 】

実施例（ 2 1 ）

2 - ({ 1 - [(3 - メンジルアニリノ) カルボニル] シクロペンチル } メチル) ペンタン酸

【化 6 0】



30

水（ 10 ml ）及びエタノール（ 40 ml ）中の調製（ 53 ）からのベンジルエステル（ 1.3 mg、 2.47 mmol ）及び木炭上の 5 %パラジウム（ 130 mg ）の混合物を 30 psi 及び室温で 2 時間水素化した。上記反応混合物を Arbocel（商標）をとおしてろ過し、上記ろ過物を減圧下で濃縮し、そして上記残留物をジクロロメタンで粉砕した。上記残留のゴムをエーテル、その後ヘキサンで粉砕し、そして 50 で乾燥させ、上記表題の化合物を固体として 0.79 g、 81 % 得た；

40

【化 6 1】

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ :

0.95 (t, 3H), 1.24-1.51 (m, 3H), 1.58-1.80 (m, 7H), 1.88 (dd, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.24 (m, 6H), 7.40 (m, 3H); 分析. 実測: C, 75.48; H, 7.76; N, 3.59. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 要求 C, 75.44; H, 7.98; N, 3.51%.

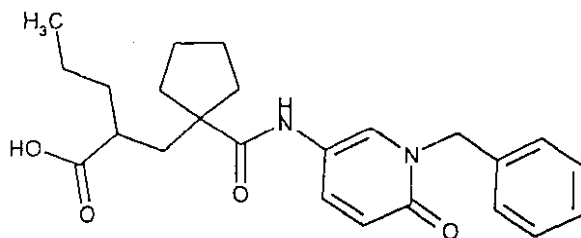
【 0 2 1 2 】

10

実施例 (2 2)

2 - [(1 - { [(1 - ベンジル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) アミノ] カルボニル } - シクロペンチル) - メチル] ペンタン酸

【 化 6 2 】



20

上記表題の化合物を、上記生成物は酢酸エチルを溶離液として用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製したことを除いては、実施例 (2 1) で示されるものと同じ手順に従って、調製 (5 6) からのベンジルエステルから 5 1 % 収率で白色泡沫として得た ;

【 化 6 3 】

30

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.96 (t, 3H), 1.28-1.80 (m, 12H), 2.01

(m, 1H), 2.30-2.52 (m, 2H), 5.02 (dd, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.27 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); 分析. 実測: C, 69.52; H, 7.41; N, 6.51. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 要求 C, 69.45; H, 7.41; N, 6.75.

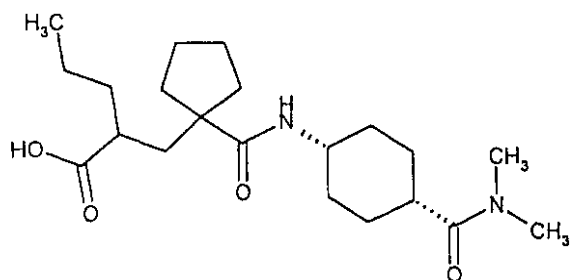
【 0 2 1 3 】

40

実施例 (2 3)

シス - 2 - ({ 1 - [({ 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } アミノ) カルボニル] - シクロペンチル } メチル) ペンタン酸

【 化 6 4 】



10

水 (0 . 3 m l) 及びエタノール (3 . 5 m l) 中の調製 (5 8) からのベンジルエステル (1 5 0 m g 、 0 . 3 3 m m o l) 及び木炭上の 1 0 % パラジウム (2 0 m g) の混合物を 1 5 p s i 及び室温で 3 日間水素化した。上記反応混合物を A r b o c e l (商標) をとおしてろ過し、そして上記ろ過物を減圧下で濃縮した。上記残留のゴムをジクロロメタン : メタノール (9 5 : 5) を溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を 8 5 m g 、 6 5 % 得た ;

【化 6 5】

20

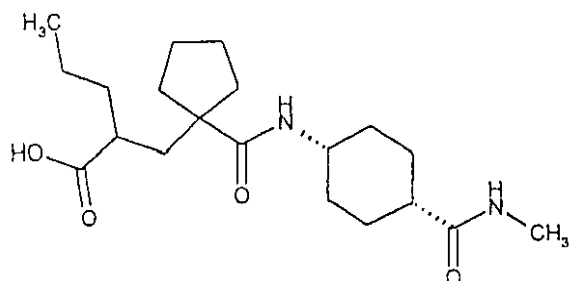
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.29-1.96 (m, 18H), 2.01-2.23 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 5.98 (m, 1H); LRMS : m/z 381.8 (MH^+); 分析. 実測 : C, 63.81; H, 9.58; N, 6.99. $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 要求 C, 64.06; H, 9.23; N, 7.05%.

【 0 2 1 4 】

実施例 (2 4)

シス - 2 - ({ 1 - [({ 4 - [(メチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } アミノ) カルボニル] シクロペンチル } - メチル) ペンタン酸 30

【化 6 6】



40

上記表題の化合物は実施例 (2 3) で示される手順に従って、調製 (5 9) からのベンジルエステルから白色固体として 3 4 % 収率で得られた ;

【化 6 7】

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.90 (t, 3H), 1.26-2.02 (m, 20H), 2.19 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.82 (d, 3H), 4.00 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.00 (d, 1H); LRMS : m/z 365 ($\text{M}-\text{H}^-$).

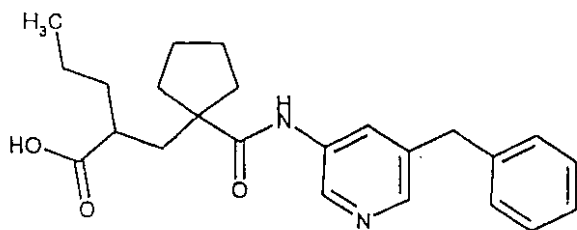
【 0 2 1 5 】

10

実施例 (2 5)

2 - [(1 - { [(5 - ベンジル - 3 - ピリジニル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] ペンタン酸

【 化 6 8 】



20

20% 水性エタノール (30 ml) 中の調製 (54) からのベンジルエステル (850 mg、1.76 mmol) 及び木炭上の 5% パラジウム (100 mg) の混合物を 30 psi 及び室温で 2 時間水素化した。上記混合物を Arbocel (商標) をとおしてろ過し、上記ろ過物を減圧下で蒸発させ、そして上記残留物をジクロロメタンで共沸させて上記表題の化合物を泡沫として 0.63 g 得た；

30

【 化 6 9 】

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.92 (t, 3H), 1.30-1.83 (m, 11H), 2.07 (m, 1H), 2.42 (m, 3H), 3.82 (s, 2H), 7.15-7.38 (5H), 7.80 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.62 (s, 1H); 分析. 実測 : C, 72.29; H, 7.70; N, 6.90. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 要求 C, 72.24; H, 7.70; N, 7.02%.

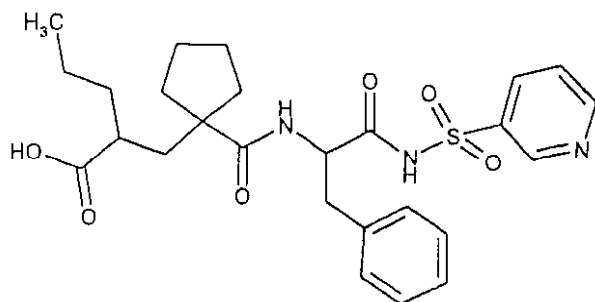
40

【 0 2 1 6 】

実施例 (2 6)

2 - ({ 1 - [({ 1 - ベンジル - 2 - オキソ - 2 - [(3 - ピリジニルスルフォニル) アミノ] エチル } アミノ) - カルボニル] シクロペンチル } メチル) ペンタン酸

【 化 7 0 】



10

水 (1 0 m l) 及びエタノール (5 0 m l) 中の調製 (5 7) からのベンジルエステル (9 1 8 m g 、 1 . 5 2 m m o l) 及び木炭上の 1 0 % パラジウム (9 0 m g) の混合物を 5 0 p s i 及び室温で 4 時間半水素化した。T l c 分析は出発物質が残っていることを示したので、追加の触媒 (7 0 m g) を添加し、そして上記混合物をさらに 1 8 時間水素化した。T l c 分析は再び出発物質が残っていることを示したので、さらなる触媒 (7 0 m g) を添加し、そして水素化をさらなる 6 時間続けた。上記反応混合物を A r b o c e l (商標) をとおしてろ過し、上記ろ過物を減圧下で蒸発させ、そして上記残留物をジクロロメタンで共沸させた。上記粗生成物をジクロロメタン : 酢酸 : エタノール (9 9 : 1 : 0 ~ 7 9 . 1 : 0 . 9 : 2 0) の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を白色泡沫として 2 7 1 m g 、 3 5 % 得た ;

【化 7 1】

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO d_6 , 300MHz) δ : 0.75 (m, 3H), 0.96-1.42 (m, 11H), 1.61-1.99 (m, 4H), 2.75-3.02 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.62 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 11.98 (bs, 1H), 12.70 (bs, 1H); IR (KBr disc) 1185, 1195 (m), 1455, 1515, 1640, 1704, 2870, 2930, 2960 (s).

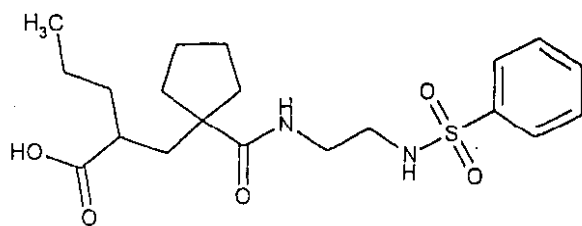
30

【 0 2 1 7 】

実施例 (2 7)

2 - ({ 1 - [({ 2 - [(フェニルスルフォニル) アミノ] エチル } アミノ) カルボニル] シクロペンチル } - メチル) ペンタン酸

【化 7 2】



10

ジクロロメタン (6 ml) 中の調製 (61) からのアミン (235 mg、0.72 mmol)、塩化ベンジルスルフォニル (127 mg、0.72 mmol) 及びトリエチルアミン (150 μ l、1.08 mmol) の混合物を室温で2日間攪拌した。上記混合物を減圧下で濃縮し、そして上記残留物を酢酸エチル：ペンタン (30 : 70) を溶離液として用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、澄んだ油を得た。これをその後トリフルオロ酢酸 (3 ml) 及びジクロロメタン (3 ml) 中に溶解し、そして上記溶液を室温で6時間攪拌した。上記混合物を減圧下で濃縮し、そして上記残留物をトルエンで2回共沸させた。上記粗生成物を酢酸エチル：ペンタン (30 : 70) を用いて

20

【化73】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.22-1.43 (m, 4H), 1.43-2.18 (m, 10H), 2.36 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 1H), 6.13-6.24 (m, 1H), 7.42-7.59 (m, 3H), 7.84 (m, 2H); LRMS : m/z 411.8 (MH^+); 分析. 実測 : C, 57.26; H, 7.40; N, 6.61. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 要求 C, 57.18; H, 7.22; N, 6.62%.

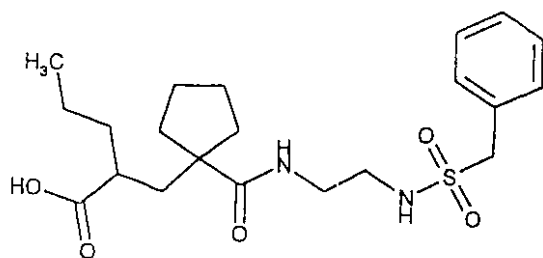
30

【0218】

実施例 (28)

2 - ({ 1 - [({ 2 - [(ベンジルスルフォニル) アミノ] エチル } アミノ) カルボニル] シクロペンチル } - メチル) ペンタン酸

【化74】



10

上記表題の化合物を実施例（２７）で示される手順に従って、調製（６１）からのアミンから９７％収率で澄んだ油として得た、

【化７５】

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.87 (t, 3H), 1.19-1.72 (m, 11H), 1.80-1.96 (m, 1H), 2.00-2.16 (m, 2H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.92-3.21 (m, 3H), 3.23-3.39 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 5.80-6.06 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 7.29-7.43 (m, 5H); LRMS : m/z 425.8 (MH⁺).

20

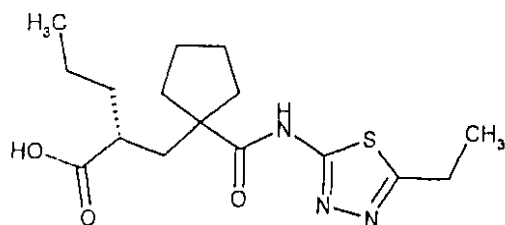
【０２１９】

実施例（２９）

（２Ｒ）－２－〔（１－〔（５－エチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）アミノ〕カルボニル〕シクロペンチル）メチル〕ペンタン酸

【化７６】

30



40

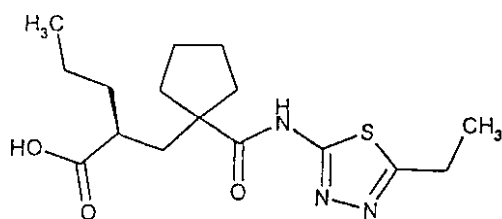
及び

【０２２０】

実施例（３０）

（２Ｓ）－２－〔（１－〔（５－エチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）アミノ〕カルボニル〕シクロペンチル）メチル〕ペンタン酸

【化７７】



10

実施例(4)からの酸をADカラムを用いて及びヘキサン：イソ-プロパノール：トリフルオロ酢酸(85：15：0.2)を溶離液として用いてHPLCによりさらに精製し、実施例(29)の表題の化合物を白色泡沫として400mg、99.5% ee得た、¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : 0.90(t, 3H), 1.36(m, 6H), 1.50-1.80(m, 9H), 2.19(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.44(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.98(q, 2H), 12.10-12.30(bs, 1H), LRMS: m/z 338(MH⁺), [α]_D = -9.0°(c = 0.1, メタノール)、及び実施例(30)の表題の化合物を白色泡沫として386mg、99% ee得た、

20

【化78】

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 0.90(t, 3H), 1.38(m, 6H), 1.50-1.79(m, 9H), 2.19(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.44(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.98(q, 2H), 12.10-12.27(bs, 1H); LRMS: m/z 338(MH⁺); and [α]_D = +3.8°(c = 0.1, メタノール) .

【0221】

30

あるいは、実施例(29)は以下のように調製されうる：

ジクロロメタン(2.87L)中の調製(51a)からの生成物(574g、1.45mol)の溶液に、10 で冷却しながら、トリフルオロ酢酸(1.15L)を50分間にわたり添加した。添加が完了した後、上記反応を窒素気体下で24時間攪拌しながら環境温度まで温めた。

脱イオン水(2.6L)をその後添加した。上記反応混合物をその後脱イオン水(3×2.6L)で洗浄した。上記ジクロロメタン層を約1Lの体積まで濃縮し、上記粗い表題の化合物(439g、1.29mol、96%収率)をジクロロメタン中の溶液として得た。上記表題の化合物の精製したサンプルを以下の手順を用いて得た。どんな粒状の汚染も除去するためにろ過した、上記粗生成物のジクロロメタン溶液(2.34L)に酢酸イソプロピル(1.38L)を添加した。生ずる混合物を上記溶液の温度が87 に達するまで、酢酸イソプロピルで同時に置き換えながら、気圧で蒸留した。上記加熱を止め、そして上記溶液を14時間攪拌しながら環境温度まで冷却させ、濁った茶色溶液を得た。上記攪拌速度をその後増大させ、そして結晶化を開始させた。上記懸濁物をその後環境温度で12時間粒状化させた。生ずる懸濁物をその後0 まで3.5時間冷却させ、そして上記固体をその後ろ過により回収した。

40

【0222】

上記ろ過ケーキをその後酢酸イソプロピルで洗浄し(2×185mL、その後2×90mL)、そして上記固体を吸引下で40~45 で18時間乾燥させ、上記表題の化合物(602g、0.18mol、70%収率)をクリーム色の結晶固体として得た；m.p.

50

: 130 ~ 136 ; L R M S (ネガティブ A P C I) : m / z [M - H] ⁻ 338 ; ¹H - N M R (C D C l ₃ , 300 M H z) : 0.92 (t , 3 H) , 1.27 - 1.52 (m , 7 H) , 1.52 - 1.89 (m , 8 H) , 2.11 - 2.27 (m , 1 H) , 2.27 - 2.37 (m , 1 H) , 2.42 - 2.55 (m , 1 H) , 2.65 (d d , 2 H) , 3.00 (q , 2 H) , 12.25 (b s , 1 H) .

【0223】

実施例(29)は以下のように精製される:

実施例(29)からの表題の生成物をメタノール中に溶解した。この溶液にメタノール(実施例(29)の1ml/g)中のメトキシドナトリウム(1当量)を添加し、そして上記混合物を室温で20分間攪拌した。上記溶媒を i n v a c u o で除去し、そして上記残留物を酢酸エチルで共沸させ、茶色の残留物を得た。酢酸エチルを添加し、そして上記溶液をろ過し、茶色固体を得て、それを第三-ブチルメチルエーテルで洗浄し、実施例(29)の粗いナトリウム塩を得た。この粗生成物(35g)を水(200ml)及び酢酸エチル(350ml)の間で分割した。濃縮塩酸(~7ml)を上記水層のpHがpH2になるまで添加した。上記水相を酢酸エチル(2x100ml)で洗浄した。上記混合した層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。上記溶媒を i n v a c u o で除去し、薄茶色の固体(31g)を得た。酢酸エチル(64ml、2ml/g)及びジイソプロピルエーテル(155ml、5ml/g)を添加し、そして上記混合物を澄んだ溶液が得られるまで(~30分間)68 で熱した。室温まで冷却中に、遊離酸の結晶化が起こった。室温で30分間攪拌後、上記生成物をろ過により回収し、そしてジイソプロピルエーテルで洗浄した。上記生成物を50 で一晩吸引オープン内で乾燥させた。(20.2g、ナトリウム塩から61%の回収率); m . p . 135 deg C (20 / 分の加熱速度で P e r k i n E l m e r D S C 7 を用いて決定された)。

【0224】

P X R D パターン中の主要なピーク(2~40度2)は以下のとおりである。上記P X R D は内部標準(例えば、シリコン粉末)の引用なしに行われた。それゆえ上記ピーク位置は可能性のある器械ゼロ相殺及びサンプルの高さ誤差を受けやすい。

【表3】

角度 ° 2-シータ	強度 %	角度 ° 2-シータ	強度 %	角度 ° 2-シータ	強度 %
6.701	59.8	20.121	36.1	28.539	17.3
8.908	11.2	20.425	7.1	30.092	56.0
9.305	8.6	21.104	8.9	31.236	8.8
9.590	4.5	21.326	5.7	32.010	12.8
10.039	25.3	21.733	100.0	32.810	8.0
10.206	59.3	22.150	18.7	33.106	6.6
10.578	11.3	22.816	10.2	33.720	8.0
10.984	12.2	23.327	46.2	34.033	9.2
12.075	10.3	23.681	6.4	34.388	12.4
13.054	5.5	23.960	9.5	34.646	8.5
14.256	8.2	24.248	14.0	34.821	8.2
15.695	45.2	24.722	9.4	35.806	7.3
16.316	17.1	25.505	15.5	36.272	13.5
16.418	8.5	25.779	10.5	36.633	12.1
16.698	24.1	26.267	7.0	37.500	7.8
17.129	16.5	26.724	20.4	37.862	11.7
17.605	20.9	26.890	70.4	38.281	6.5
18.575	23.6	27.663	7.2	39.975	11.8
19.296	14.0	28.158	16.8		

10

20

30

40

【 0 2 2 5 】

実施例 (2 9) の塩

ナトリウム塩

【 0 2 2 6 】

a) より低い溶解形態

実施例 (2 9) からの表題の生成物をメタノール (2 . 5 m l s 中 8 0 m g - 3 3 m l / g) 中に溶解した。水酸化ナトリウム (1 0 N 溶液として 0 . 0 2 4 m l s) を添加した。上記メタノールの蒸発中に上記ナトリウム塩の結晶化が起こり、それはさらなる精製なしに使用された。上記塩を高い吸引上で 5 時間乾燥させ、 8 5 m g 、定量可能な収率を得た ; m . p . 2 1 4 d e g C (1 0 / 分の加熱速度で T A i n s t r u m e n t s D S C 2 9 1 0 を用いて決定された) 。

P X R D パターン中の主要なピーク (2 ~ 4 0 度 2) は以下のとおりである。上記 P X R D は内部標準 (例えば、シリコン粉末) の引用なしに行われた。それゆえ上記ピーク位置は可能性のある器械ゼロ相殺及びサンプルの高さ誤差を受けやすい。

【 表 4 】

角度 ° 2- シータ	強度 %	角度 ° 2- シータ	強度 %	角度 ° 2- シータ	強度 %
7.748	92.8	15.814	14.0	25.995	15.4
8.380	17.8	16.496	43.9	26.753	18.4
8.950	14.3	17.349	40.9	28.085	20.4
9.515	8.9	17.687	100.0	28.883	19.9
10.043	11.7	18.229	35.3	29.737	19.7
11.000	13.2	18.736	40.9	30.227	21.6
11.829	17.5	19.754	37.5	31.204	28.1
12.258	17.3	20.258	50.3	31.729	20.6
13.087	19.0	20.498	93.1	34.825	19.7
13.464	22.3	21.719	47.4	35.394	24.2
13.808	13.4	22.499	35.5	36.018	22.9
14.840	14.3	23.310	29.9	37.722	24.5
15.197	27.1	24.111	19.5	39.304	20.6
15.489	21.4	25.165	19.1		

10

20

30

【 0 2 2 7 】

b) より高い溶解形態

実施例 (2 9) からの表題の化合物をメタノール (1 5 m l 中 4 5 0 m g - 3 3 m l / g) 中に溶解した。水酸化ナトリウム (1 N 溶液として 1 . 3 3 m l s) を添加した。上記メタノールを i n v a c u o で r o t a v a p を用いて取り除き、ゴムを得た。上記ゴムをイソプロピルアルコール (8 m l s) で一回共沸させて残留のメタノール及び水を除去し、その後イソプロピルアルコールのさらなる部分 (1 5 m l s) を添加した。上記混合物を均一な混合物が得られるまで熱した。冷却中、上記ナトリウム塩の結晶化が起こった。上記混合物を室温で 1 0 分間置いた。上記塩をろ過し、イソプロピルアルコールで洗浄し、そして吸引オープン内で 6 0 ° で 3 0 分間乾燥させた ; 2 0 0 m g のナトリウム塩を回収した ; m . p . 2 5 2 d e g C (1 0 ° / 分の加熱速度で T A i n s t r u m e n t s D S C 2 9 1 0 を用いて決定された) 。

P X R D パターン中の主要なピーク (2 ~ 4 0 度 2 θ) は以下のとおりである。上記 P X R D は内部標準 (例えば、シリコン粉末) の引用なしに行われた。それゆえ上記ピーク位置は可能性のある器械ゼロ相殺及びサンプルの高さ誤差を受けやすい。

【 表 5 】

角度 ° 2- シータ	強度 %	角度 ° 2- シータ	強度 %	角度 ° 2- シータ	強度 %
3.419	0.8	20.682	1.5	30.090	1.1
6.674	100.0	20.758	1.7	30.735	0.9
7.394	0.4	20.841	1.4	31.360	1.4
8.200	1.7	21.058	1.0	32.025	3.5
11.465	0.4	21.462	0.5	32.742	0.7
13.010	1.5	21.935	2.0	33.072	0.7
13.337	0.8	22.965	0.6	33.723	1.2
16.414	0.7	23.585	1.1	34.261	0.7
17.288	2.8	24.868	1.4	35.946	1.8
18.165	0.9	25.387	1.1	36.839	0.7
18.987	1.4	25.733	1.8	37.484	0.7
19.330	0.5	26.124	0.9	38.519	1.4
19.687	0.8	26.826	0.9	38.801	1.3
20.069	1.8	28.719	1.8		

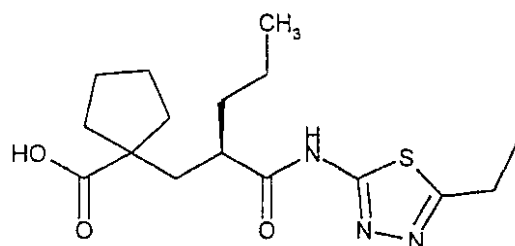
10

20

【 0 2 2 8 】

実施例 (2 9) の表題の化合物を代謝し、(2 R) - 1 - (2 - { [(5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ] カルボニル } ペンチル) シクロペンタンカルボン酸を形成する。

【 化 7 9 】



30

【 0 2 2 9 】

この化合物は以下のように調製された：

調製 (1 0 2) からの生成物 (4 3 0 m g 、 1 m m o l) をエタノール (5 m l s) 及びメタノール (1 m l) 中に取り、3 0 p s i の水素圧で室温で2 時間水素化した。上記混合物をその後 A r b o c e l (商標) のプラグをとおしてろ過し、そして蒸発させて黄色油にした。この油をはじめに 1 9 : 1 、その後 9 : 1 の D C M : M e O H を溶離液として用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記生成物を澄んだ油 (1 2 0 m g 、 3 5 %) として得た；¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 0 . 8 8 (t , 3 H) , 1 . 2 0 ~ 1 . 8 8 (m , 1 3 H) , 1 . 9 0 ~ 2 . 0 3 (m , 1 H) , 2 . 2 4 ~ 2 . 3 8 (m , 1 H) , 2 . 4 3 ~ 2 . 7 2 (m , 2 H) , 2 . 9 5 (q , 2 H) ; L R M S m / z 3 4 0 . 2 (M + H) 。

40

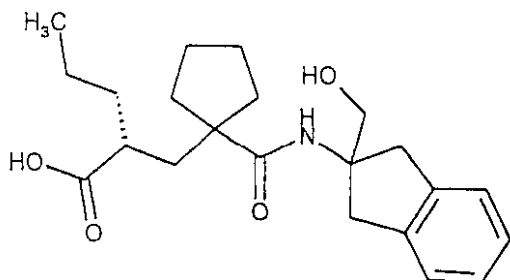
【 0 2 3 0 】

50

実施例 (3 1)

(R) - 2 - { [1 - ({ [2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
デン - 2 - イル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } ペンタン酸
及び

【化 8 0】



10

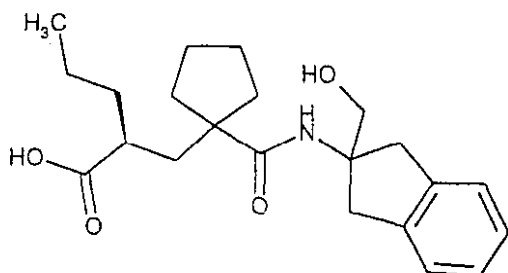
【 0 2 3 1 】

実施例 (3 2)

(S) - 2 - { [1 - ({ [2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
デン - 2 - イル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } ペンタン酸

20

【化 8 1】



30

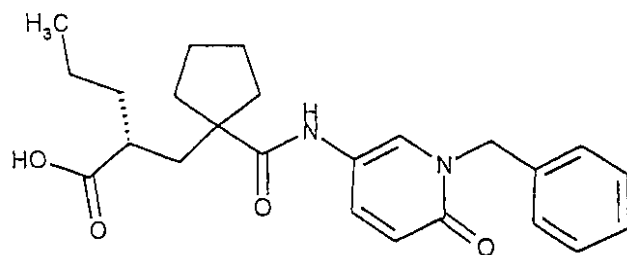
2 - { [1 - ({ [2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2
- イル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } ペンタン酸 (W O 9 1 1 0
6 4 4 、 実施例 (8)) を A D カラム及びヘキサン : イソプロパノール : トリフルオロ酢
酸 (9 0 : 1 0 : 0 . 1) を溶離液として用いて H P L C によりさらに精製し、実施例 (3 1) の表題の化合物、99% e e、[α]_D = + 1 0 . 4 ° (c = 0 . 0 6 7 、エタノール) 及び実施例 (3 2) の表題の化合物、99% e e、[α]_D = - 1 0 . 9 ° (c = 40
0 . 0 4 6 、エタノール) を得た。

【 0 2 3 2 】

実施例 (3 3)

(2 R) - 2 - [(1 - { [(1 - ベンジル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 3 - ピリ
ジニル) アミノ] カルボニル } - シクロペンチル) メチル] - ペンタン酸

【化 8 2】



10

塩化 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (191 mg、1 . 0 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (135 mg、0 . 10 mmol)、N - メチルモルフォリン (165 μ l、1 . 5 mmol) 及び最後に調製 (28) からのアミン (150 mg、0 . 69 mmol) を N , N - ジメチルフォルムアミド (8 ml) 中の調製 (2) からの酸 (284 mg、1 . 0 mmol) の溶液中に添加し、上記反応を 90 で 18 時間攪拌した。上記冷却した溶液を酢酸エチル (90 ml) で希釈し、水 (4 \times 50 ml) 及び塩水 (50 ml) で洗浄し、その後乾燥させ (MgSO₄)、そして減圧下で蒸発させた。上記粗生成物を酢酸エチル : ペンタン (30 : 70) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーにより精製し、黄色油を 191 mg 得た。この中間体をジクロロメタン (3 ml) 及びトリフルオロ酢酸 (3 ml) 中に溶解し、そして上記溶液を室温で 5 時間攪拌した。上記混合物を減圧下で濃縮し、そして上記残留物をジクロロメタン : メタノール (95 : 5) を溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を泡沫として 77 mg 得た、

【化 83】

20

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 0.86 (t, 3H), 1.20-1.76 (m, 12H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.20-2.46 (m, 3H), 4.95 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H); LRMS : m/z 411.6 (MH)⁺; [α]_D = -3.8° (c = 0.052, エタノール) .

30

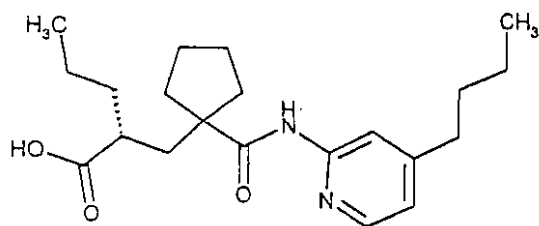
【 0 2 3 3 】

実施例 (34)

(2 R) - 2 - [(1 - { [(4 - ブチル - 2 - ピリジニル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] ペンタン酸

【化 84】

40



10

上記表題の化合物を実施例（３３）で示されるものと同じ手順に従って、調製（２）からの酸及び調製（３０）からのアミンから４３％収率で得た、

【化８５】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 6H), 1.22-1.84 (m, 18H), 2.03-2.56 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.71 (brs, 1H); LRMS: m/z 361.7 (MH) $^+$, $[\alpha]_D = -1.4^\circ$ ($c = 0.14$, エタノール).

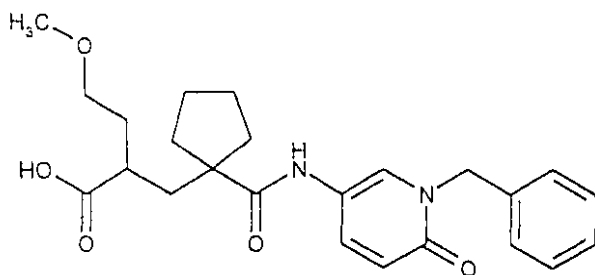
20

【０２３４】

実施例（３５）

2 - [(1 - { [(1 - ベンジル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] - 4 - メトキシブタン酸

【化８６】



30

４０％水性エタノール（２１ｍｌ）中の調製（６２）からのベンジルエステル（８５０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）、及び木炭上の５％パラジウム（２５０ｍｇ）の混合物を３０ｐｓｉ及び室温で３０分間水素化した。上記反応混合物をＨｙｆｌｏ（商標）をとおしてろ過し、そして上記ろ過物を減圧下で蒸発させた。上記残留の泡沫をジクロロメタン：メタノール（９７：３）を溶離液として用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を白色泡沫として５５０ｍｇ、７９％得た；

【化８７】

40

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ:

1.24-2.17 (m, 12H), 2.18-2.31 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.21 (t, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.23-7.41 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 8.24 (s, 1H); 分析. 実測: C, 67.46; H, 7.18; N, 6.24. C₂₄H₃₀N₂O₅ 要求 C, 67.58; H, 7.09; N, 6.57%.

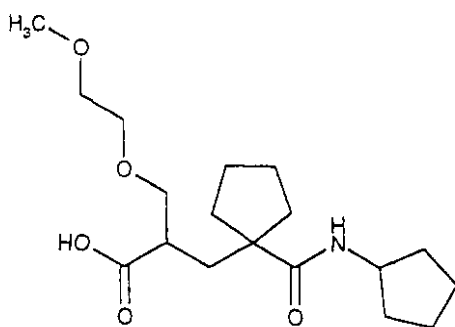
10

【 0 2 3 5 】

実施例 (3 6)

3 - { 1 - [(シクロペンチルアミノ) カルボニル] シクロペンチル } - 2 - [(2 - メトキシエトキシ) メチル] - プロパン酸

【 化 8 8 】



20

トリフルオロ酢酸 (2 m l) 及びジクロロメタン (2 m l) 中の調製 (6 4) からの第三 - ブチルエステル (3 2 0 m g 、 0 . 8 0 m m o l) の溶液を室温で 8 時間攪拌した。上記混合物を減圧下で濃縮し、そして上記残留物をトルエンで 2 回共沸させた。上記粗生成物をジクロロメタン : メタノール (9 5 : 5) を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を澄んだ油として 1 7 1 m g 、 6 2 % 得た ;

30

【 化 8 9 】

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.29-1.40 (m, 2H), 1.42-1.69 (m, 10H), 1.75 (dd, 1H), 1.87-2.03 (m, 5H), 2.64 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.43-3.52 (m, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.08-4.20 (m, 1H), 5.89 (d, 1H); LRMS : m/z 340 (MH⁺).

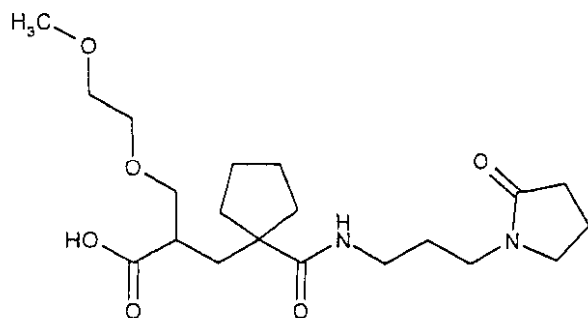
40

【 0 2 3 6 】

実施例 (3 7)

3 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - { [1 - ({ [3 - (2 - オキソ - 1 - ピロールリジン) プロピル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } プロパン酸

【 化 9 0 】



10

上記表題の化合物を実施例（３６）で示される手順に従って、調製（６５）の第三-ブチルエステルから５７％収率で澄んだ油として得た、

【化９１】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,

300MHz) δ : 1.56-1.78 (m, 8H), 1.94-2.17 (m, 6H), 2.44 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 1H), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.44-3.56 (m, 5H), 3.60 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 6.91-7.01 (m, 1H); LRMS : m/z 398.7 (M^+).

20

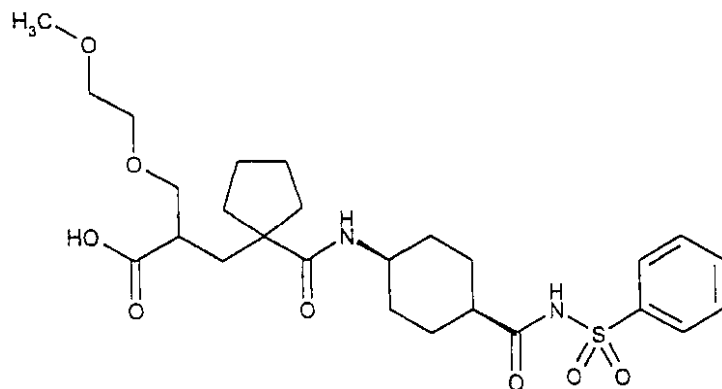
【０２３７】

実施例（３８）

シス - 3 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - [(1 - { [(4 - { [(フェニルスルフォニル) アミノ] カルボニル } シクロヘキシル) - アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] プロパン酸

30

【化９２】



40

ジクロロメタン（５ｍｌ）及びトリフルオロ酢酸（５ｍｌ）中の調製（６６）からの第三-ブチルエステル（４４６ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１８時間攪拌した。

50

上記反応混合物を減圧下で濃縮し、そして上記残留物をジクロロメタンで、その後トルエンで、そして最後にエーテルで共沸させ、上記表題の化合物を白色泡沫として 385 mg、95% 得た；

【化 9 3】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.48-2.17

(m, 18H), 2.40 (s, 1H), 2.66 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.50-3.70 (m, 6H), 3.94 (s, 1H), 6.10

(d, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.55 (t, 2H), 7.61 (m, 1H), 8.02 (d, 2H), 9.11 (s, 1H); 分析. 実測:

C, 54.88; H, 6.90; N, 5.04. $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ 要求 C, 57.97; H, 7.11; N, 5.20%.

10

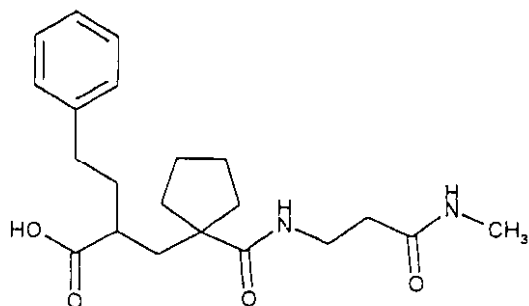
【0238】

実施例 (39)

2 - { [1 - ({ [3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] メチル } - 4 - フェニルブタン酸

【化 9 4】

20



30

エタノール (30 ml) 中の調製 (68) からのベンジルエステル (160 mg、0.34 mmol) 及び木炭上の 10% パラジウム (100 mg) の混合物を室温及び 60 psi で 18 時間水素化した。上記混合物を Arbocel (商標) をとおしてろ過し、そして上記ろ過物を減圧下で濃縮し、そしてジクロロメタンで共沸させた。上記粗生成物をジクロロメタン：メタノール：酢酸 (95：5：0 ~ 95：5：0.5) の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を白色泡沫として 100 mg、79% 得た；

40

【化 9 5】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.40-1.70 (m, 8H), 1.95 (m,

3H), 2.10 (m, 1H), 2.35 (d, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.75 (t, 3H), 3.42 (m, 2H), 6.25 (bs, 1H),

6.70 (bs, 1H), 7.13-7.25 (m, 5H); 及び LRMS: m/z 375.0 (MH^+).

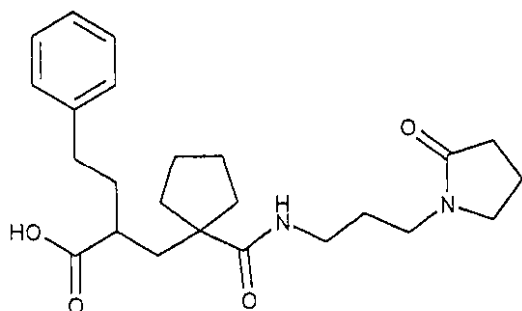
50

【 0 2 3 9 】

実施例 (4 0)

2 - { [1 - ({ [3 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) プロピル] アミノ } カルボニルシクロペンチル] - メチル } - 4 - フェニルブタン酸

【 化 9 6 】



10

エタノール：水（体積で 90：10；30 ml）中の実施例（67）からのベンジルエステル（780 mg、1.55 mmol）及び木炭上の 10%パラジウム（100 mg）混合物を室温で 60 psi H₂ 圧下で 1.5 時間水素化した。上記触媒をろ過し、そして上記ろ過物を減圧下で蒸発させ、上記表題の化合物を白色泡沫として 473 mg、74% 得た；

20

【 化 9 7 】

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.26-1.77 (m, 10H), 1.78-2.46 (m, 11H), 2.49-2.70 (m, 2H), 2.95-3.36 (m, 4H), 6.92-7.38 (m, 5H); 分析.

実測：C, 64.05; H, 7.73; N, 6.22. C₂₄H₃₄N₂O₄·0.75H₂O 要求 C, 65.88; H, 7.83; N, 6.40%.

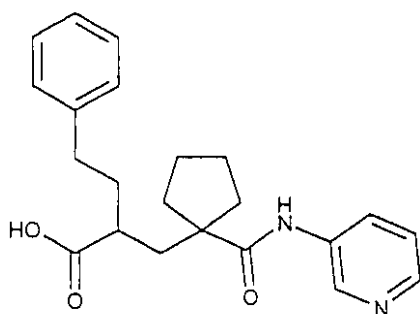
30

【 0 2 4 0 】

実施例 (4 1)

4 - フェニル - 2 - ({ 1 - [(3 - ピリジニルアミノ) カルボニル] シクロペンチル } メチル) ブタン酸

【 化 9 8 】



10

エタノール：水（体積で 90：10、50 ml）中の調製（71）からのベンジルエステル（700 mg、1.53 mmol）及び木炭上の 5%パラジウム（70 mg）の混合物を室温で 30 psi H_2 圧で 5 時間水素化した。上記触媒を Arbocel（商標）をとおしてろ過し、エタノールでよく洗浄し、そして上記ろ過物を減圧下で蒸発させた。上記粗生成物をジクロロメタン：メタノール（95：5）を溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を白色泡沫として 510 mg、91% 得た；m.p. 80～85（崩壊してゴムになる）；

20

【化 99】

 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ :

1.40-2.78 (m, 15H), 6.93-7.39 (m, 5H), 7.93 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.41 (s, 1H); 分析. 実測: C, 70.83; H, 7.10; N, 7.64. $C_{22}H_{26}N_2O_3 \cdot 0.3H_2O$ 要求 C, 70.94; H, 7.22; N, 7.52%.

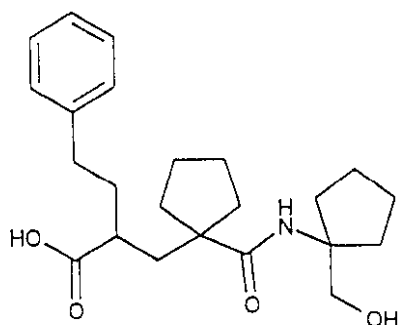
30

【0241】

実施例（42）

2 - { [1 - ({ [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] メチル } - 4 - フェニルブタン酸

【化 100】



10

エタノール (2 0 m l) 中の調製 (6 9) からのベンジルエステル (1 1 8 m g 、 0 . 2 5 m m o l) 及び木炭上の 1 0 % パラジウム (1 0 0 m g) の混合物を室温及び 6 0 p s i で 1 8 時間水素化した。上記混合物を A r b o c e l (商標) をとおしてろ過し、上記ろ過物を減圧下で濃縮し、そしてジクロロメタンで共沸させ、上記表題の化合物を無色のゴムとして 9 5 m g 、 9 8 % 得た ;

【化 1 0 1】

20

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.41-1.80

(m, 17H), 1.90 (m, 1H), 1.92-2.20 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 3.60 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 5.80 (bs, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H); LRMS : m/z 388.1 (MH⁺).

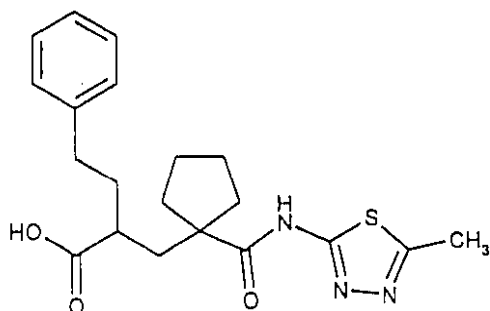
【 0 2 4 2 】

30

実施例 (4 3)

2 - [(1 - { [(5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] - 4 - フェニルブタン酸

【化 1 0 2】



40

エタノール (2 0 m l) 中の調製 (7 0) からのベンジルエステル (1 8 7 m g 、 0 . 3 9 m m o l) 及び木炭上の 1 0 % パラジウム (8 0 m g) の混合物を 6 0 p s i で 1 8 時

50

間水素化した。T l c 分析は出発物質が残っていることを示したので、追加の木炭上の 10 % パラジウム (1 0 0 m g) を添加し、そして上記反応をさらなる 5 時間続けた。T l c 分析は再び出発物質が残っていることを示したので、追加の触媒 (1 0 0 m g) を添加し、そして水素化を 1 8 時間続けた。上記混合物を A r b o c e l (商 標) をとおしてろ過し、そして上記ろ過物を減圧下で濃縮し、そしてジクロロメタンで共沸させた。上記粗生成物を B i o t a g e (商 標) カラム、及びジクロロメタン：メタノール (9 5 : 5) を溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーより精製し、上記表題の化合物を澄んだ油として 8 0 m g 、 5 3 % 得た；

【化 1 0 3】

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.51-1.89 (m, 9H),

2.03 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.60 (m, 5H), 7.15-7.30 (m, 5H); LRMS : m/z

387.8 (MH^+).

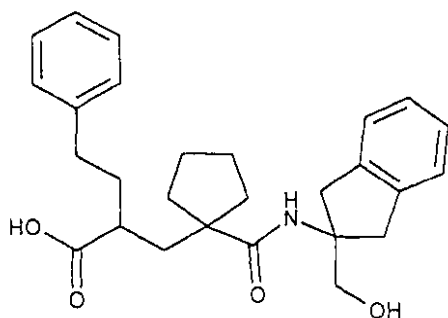
【 0 2 4 3 】

実施例 (4 4)

20

(R) - 2 - { [1 - ({ [2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] - メチル } - 4 - フェニルブタン酸

【化 1 0 4】



30

及び

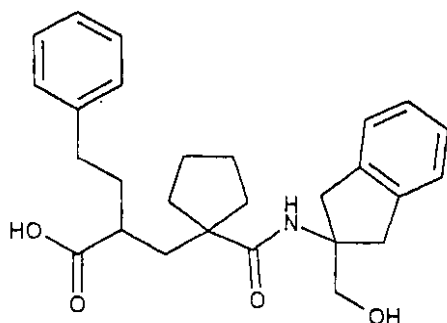
【 0 2 4 4 】

40

実施例 (4 5)

(S) - 2 - { [1 - ({ [2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } - 4 - フェニルブタン酸

【化 1 0 5】



10

2 - { [1 - ({ [2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } - 4 - フェニルブタン酸 (W O 9 1 1 0 6 4 4 、 実施例 (9)) を A D カラム及びヘキサン : イソプロパノール : トリフルオロ酢酸 (7 0 : 3 0 : 0 . 2) を溶離液として用いて標準の H P L C 手順により精製し、実施例 (4 4) の表題の化合物を 9 9 . 5 % e e ; [α]_D = + 9 . 1 ° (エタノール中 c = 1 . 7 6) ; 及び実施例 (4 5) の表題の化合物を 9 9 . 5 % e e ; [α]_D = - 1 0 . 5 ° (エタノール中 c = 2 . 2) 得た。

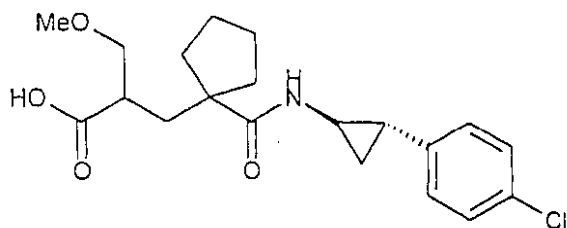
20

【 0 2 4 5 】

実施例 (4 6)

トランス - 3 - [1 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] - 2 - (メトキシメチル) プロパン酸

【 化 1 0 6 】



30

調製 (7 2) からの生成物 (1 6 0 m g 、 0 . 3 9 m m o l) を 5 0 m l の D C M 中に取り、そして 0 °C まで冷却した。塩化水素ガスをその後 1 5 分間上記溶液をとおして泡立たせ、そしてその後室温で 1 6 時間攪拌した。上記反応混合物を *in vacuo* で濃縮し、そしてその後 5 : 9 5 M e O H : D C M を溶離液として用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の生成物 (1 8 m g 、 1 2 %) を得た ; R_f 5 : 9 5 (D C M : M e O H) 0 . 2 ;

40

【 化 1 0 7 】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 1.04-1.18 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.36-1.79 (m, 7H), 1.83-2.08 (m, 4H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.73-2.83 (m, 1H), 3.27 (s, 3H, OMe), 3.32-3.41 (m, 1H), 3.48 (app. dd, 1H, CH_2OMe), 6.21 (s, 1H, NH), 7.03 (d, 2H, Ar), 7.18 (d, 2H, Ar); LRMS : m/z, M-H 378; HRMS 実測 MH+ 380.1622. 計算 MH+ 380.1623.

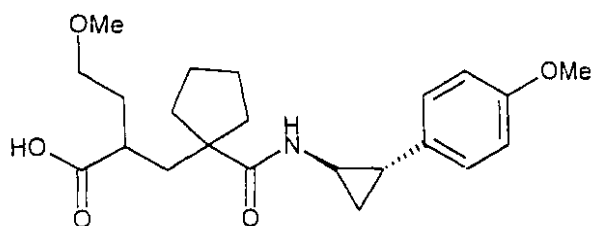
10

【 0 2 4 6 】

実施例 (4 7)

トランス - 3 - [1 - ({ [2 - (4 - メトキシフェニル) シクロプロピル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] - 2 - (メトキシエチル) プロパン酸

【 化 1 0 8 】



20

調製 (8 1) からの生成物 (1 1 3 m g 、 0 . 2 5 m m o l) をジオキサン (1 0 m l s) 中の塩化水素の 4 M 溶液中に取り、そして 3 時間攪拌した。上記混合物を i n v a c u o で濃縮し、5 : 9 5 (M e O H : D C M) を溶離液として用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記酸を無色の薄膜 (4 5 m g 、 4 4 %) として得た ; R_f 9 5 : 5 (D C M : M e O H) 0 . 2 ; LRMS : m / z , M - H , 3 8 8 ;

30

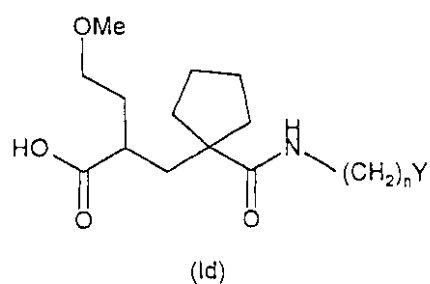
【 化 1 0 9 】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 1.01-1.22 (m, 2H), 1.40-2.22 (m, 15H), 2.42-2.57 (m, 1H), 2.73-2.82 (m, 1H), 3.23 (s, 3H, OMe), 3.27-3.44 (m, 2H), 3.72 (s, 3H, OMe), 6.12 (s, 1H, NH), 6.78 (d, 2H, Ar), 7.06 (d, 2H, Ar).

40

式 (I d) の化合物、すなわち、 R^1 がメトキシエチルである式 (I) の化合物を a) 実施例 (4 7) で示されるものと同じ手順に従う、示される第三 - ブチルエステル、又は b) 実施例 (4 2) で示されるものと同じ手順に従う、示されるベンジルエステルから調製した。

【 化 1 1 0 】



10

【 0 2 4 7 】

【 表 6 】

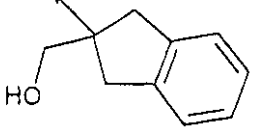
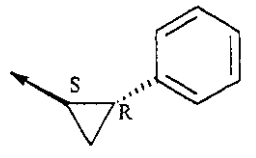
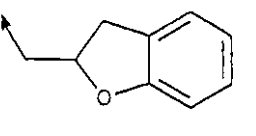
Ex	Prec	$-(CH_2)_nY$	Data
48	Prep 89		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.50-0.63 (m, 3H), 0.82 (t, 3H, Me), 0.77-0.84 (m, 1H), 1.01-1.18 (m, 1H), 1.20-1.78 (m,), 1.82-2.08 (m, 2H), 3.27 (s, 3H, OMe), 3.33-3.41 (m, 2H), 5.92 (s, 1H, NH). LRMS : m/z 352 (M-H)
49	Prep 95		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.62-2.57 (m, 13H), 3.07 (s, 3H, OMe), 2.96-3.44 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 7.20 (brs, 5H). HRMS : 実測 m/z 418.1796. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 要求 m/z 418.1795.
50	Prep 91		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.92 (t, 3H, Me), 1.24-2.60 (m, 19H), 3.25 (s, 3H, OMe), 3.39 (t, 2H, CH_2OMe), 6.68-6.71 (m, 1H, Ar), 7.63-7.70 (m, 1H, Ar), 8.21 (s, 1H, Ar), 9.77 (brs, NH). LRMS : m/z 376 (M^+).
51	Prep 92		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.24-2.34 (m, 10H), 2.37-2.54 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 2H), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.38-4.49 (m, 2H), 7.00 (d, 1H, Ar), 7.38-7.56 (m, 3H), 7.59-7.69 (m, 2H), 7.80 (t, 1H, Ar), 8.66 (s, 1H, Ar), 9.77-9.93 (m, NH). LRMS : m/z 395 (M-H).
52	Prep 88		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.84 (br.t, 3H), 1.20-2.20 (m, 19H), 2.24-2.58 (m, 2H), 3.07-3.33 (m, 1H), 3.60-3.96 (m, 2H), 5.82-5.98 (m, 1H), 7.14-7.36 (m, 5H). LRMS m/z M-H 400

20

30

40

【 表 7 】

Ex	Prec	$-(CH_2)_nY$	Data
53	Prep 93		1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.43-1.76 (m, 7H), 1.80-2.24 (m, 4H), 2.57-2.68 (m, 2H), 3.06 (d, 1H), 3.12 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.36-3.48 (m, 2H), 3.80 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.16-7.22 (m, 4H).
54	Prep 81a		1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.02-1.26 (m, 2H), 1.37-1.84 (m, 7H), 1.85-2.16 (m, 4H), 2.62 (br.s, 1H), 2.80-2.93 (m, 1H), 3.29 (s, 3H, Me), 3.22-3.58 (m, 2H), 6.21 (br.s, 1H), 7.03-7.34 (m, 5H). LRMS m/z M+H 346. HRMS m/z M+H 実測 346.2011. $C_{20}H_{27}NO_4$ 要求 346.2013.
55	Prep 96		1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.45-1.67 (m, 8H), 1.85-2.00 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 2.46 (bs, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.70 (bm, 1H), 4.90 (bs, 1H), 6.25 (bs, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.15 (t, 1H); LRMS m/z M-H 374; HRMS m/z M+H 実測 376.2118. $C_{20}H_{27}NO_4$ 要求 376.2123.

10

20

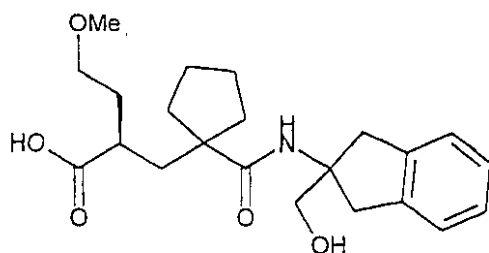
【 0 2 4 8 】

実施例 (5 6)

30

(R) - 2 - { [1 - ({ [2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } - 4 - メトキシブタン酸

【 化 1 1 1 】



40

及び

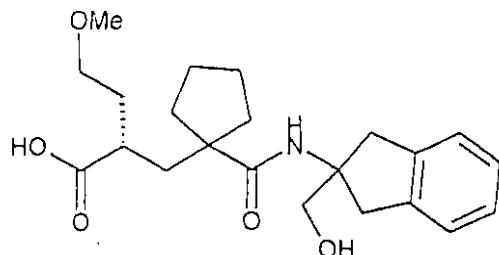
【 0 2 4 9 】

実施例 (5 7)

50

(S) - 2 - { [1 - ({ [2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
デン - 2 - イル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } - 4 - メトキシブタ
ン酸

【化 1 1 2】



10

実施例 (5 3) から生成物を Chiralcel OD カラム (2 5 0 * 2 0 m m) を
用いて環境温度で 0 . 3 % T F A 及び 0 . 2 % D E A を含む 7 0 % ヘキサン及び 0 . 3 %
T F A 及び 0 . 2 % D E A を含む 3 0 % I P A の混合物を用いて 1 0 m l / 分の流速で H
P L C により精製した。実施例 (5 5) は 6 分後にはじめに溶離される、R エナンチオマー
である (d_{20}^{25} 1 1 . 0 0 エタノール中 c 1 m g / m l) 。実施例 (5 6) は 7 分後
に二番目に溶離される、S エナンチオマーである (d_{20}^{25} - 8 . 6 2 エタノール中 c 1
. 0 7 m g / m l) 。

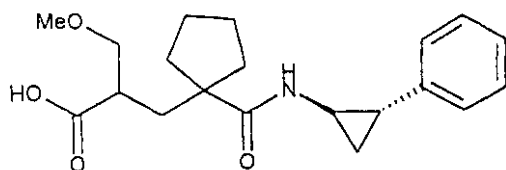
20

【 0 2 5 0 】

実施例 (5 8)

3 - メトキシ - 2 - { [1 - ({ [(トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル] アミノ
} カルボニル) シクロペンチル] - メチル } プロパン酸

【化 1 1 3】



30

上記表題の化合物を調製 (8 2) から表題の生成物から実施例 (4 7) の手順に従って
調製した ;

40

【化 1 1 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.2 (m, 2H), 1.5 (m, 3H),
1.6 (bs, 3H), 1.8 (d, 1H), 2.0 (m, 4H), 2.6 (bs, 1H), 2.9 (bs, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.4 (t, 1H),
3.5 (t, 1H), 6.4 (s, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.3 (t, 2H); LRMS 344 (M-H).

50

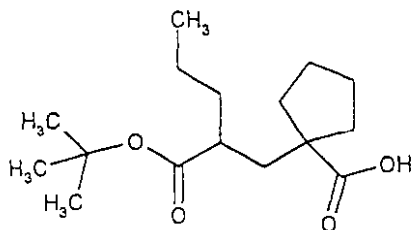
【 0 2 5 1 】

以下の調製は前記実施例中で使用されるいくつかの中間体の調製を示す。

【 0 2 5 2 】

調製 (1)

1 - [2 - (第三 - ブトキシカルボニル) - 4 - ペンチル] - シクロペンタンカルボン酸
【 化 1 1 5 】



10

乾燥エタノール (2 0 0 m l) 中の 1 - [2 - (第三 - ブトキシカルボニル) - 4 - ペン
テニル] - シクロペンタンカルボン酸 (E P 2 7 4 2 3 4 、 実施例 (4 4)) (2 3 g
、 8 1 . 5 m m o l) 及び木炭上の 1 0 % パラジウム (2 g) の混合物を 3 0 p s i 及び
室温で 1 8 時間水素化した。上記反応混合物を A r b o c e l (商標) をとおしてろ過し
、そして上記ろ過物を減圧下で蒸発させ、黄色油を得た。上記粗生成物を酢酸エチル：ペ
ンタン (4 0 : 6 0) を溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーに
より精製し、上記表題の生成物を澄んだ油として 2 1 g 、 9 1 % 得た；

20

【 化 1 1 6 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 0.86 (t, 3H), 1.22-1.58

(m, 15H), 1.64 (m, 4H), 1.78 (dd, 1H), 2.00-2.18 (m, 3H), 2.24 (m, 1H); LRMS : m/z 283

(M-H) $^-$.

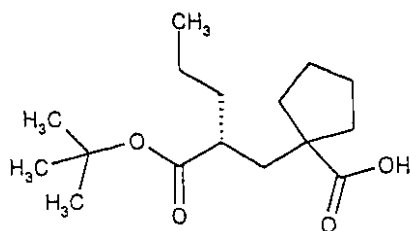
30

【 0 2 5 3 】

調製 (2)

1 - [(2 R) - 2 - (第三 - ブトキシカルボニル) - 4 - ペンチル] - シクロペンタン
カルボン酸

【 化 1 1 7 】



40

乾燥エタノール (2 5 m l) 中の (R) - 1 - [2 - (第三 - ブトキシカルボニル) - 4

50

- ペンテニル] - シクロペンタンカルボン酸 (W O 9 1 1 3 0 5 4 、 実施例 (1 0)) (1 0 g 、 3 5 . 4 m m o l) 及び木炭上の 1 0 % パラジウム (6 0 0 m g) の混合物を 1 a t m . 及び室温で 1 8 時間水素化した。上記反応混合物を A r b o c e l (商標) をとおしてろ過し、そして上記ろ過物を減圧下で蒸発させ、上記表題の化合物を黄色油として 9 . 6 g 、 9 5 % 得た ;

【化 1 1 8】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$

0.86 (t, 3H), 1.22-1.58 (m, 15H), 1.64 (m, 4H), 1.78 (dd, 1H), 2.00-2.18 (m, 3H), 2.24 (m, 1H); $[\alpha]_D = -3.3^\circ$ (c = 0.09, エタノール) .

10

【 0 2 5 4 】

あるいは、調製 (2) からの表題の生成物は以下のように調製されうる :

エタノール (6 . 5 L) 中の以下の段階 f) からの生成物 (1 . 1 2 k g 、 4 . 0 m o l) の溶液を 2 の等しい部分中に分け、それらを両方とも以下の反応条件にかけた。エタノール (3 . 2 5 L) 中の以下の段階 f) からの生成物 (5 6 1 g 、 2 . 0 m o l) の溶液に水素化触媒 (5 0 . 5 g の炭素上の 5 % P d - 5 0 % 湿潤) を添加し、そして上記反応容器を水素ガス (3 0 p s i) で加圧した。上記反応を室温で 1 8 時間攪拌し、2 回分を再混合し、上記触媒をろ過により除去した。上記ろ過ケーキをエタノール (2 x 4 5 0 m l) で洗浄し、そして上記の混合したろ過物をその後吸引下で濃縮した。生ずる懸濁物をその後ろ過し、そして n - ヘプタン (1 L) を添加した。上記溶媒を吸引下で蒸留により除去し、そして n - ヘプタン (1 L) を添加した。上記溶媒を吸引下で蒸留により除去し、上記表題の化合物 (1 . 1 k g 、 3 . 8 6 m o l 、 9 7 % 収率) を黄色油として得、それを次の段階に直接使用した ; L R M S (ネガティブ A P C I) : m / z [M - H] $^-$ 2 8 3 ;

20

【化 1 1 9】

30

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{, 300 MHz)}$ δ : 0.79-0.98 (t, 3H), 1.24-1.39 (m, 3H), 1.42-1.50 (s, 9H), 1.50-1.61, (m, 3H), 1.61-1.74 (m, 4H), 1.74-1.84 (m, 1H), 2.02-2.23 (m, 3H), 2.23-2.35 (m, 1H).

【 0 2 5 5 】

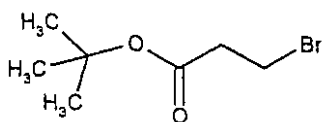
出発物質の調製

40

【 0 2 5 6 】

a) 第三 - ブチル - 3 - プロモプロピオネート

【化 1 2 0】



0 のジクロロメタン (60 L) 中の 3 - ブロモプロピオン酸 (6.0 kg、39.2 mol) の溶液に 第三 - ブタノール (0.6 L) 及び濃縮硫酸 (0.33 L) を添加した。生ずる溶液を -15 まで冷却し、そしてイソブチレンをとおして泡立たせた (11 kg、196 mol)。上記反応をその後 -5 で3時間攪拌し、20 で4時間にわたり温め、そしてその後この温度で15時間攪拌した。上記反応を飽和水性重炭酸ナトリウム溶液 (0.6 M、72 L、43.2 mol) 中への慎重な添加により停止した。上記層をその後分離し、そして上記有機層を飽和水性重炭酸ナトリウム溶液 (2 x 48 L)、続いて脱イオン水 (48 L) で洗浄した。この洗浄周期を繰り返し、そして上記水層の pH を計測し、pH 7 以上であることを示した。カリウムカーボネート (90 g、1.5 % w/w) を上記有機層に添加し、上記溶液を大気圧での蒸留により9 Lの体積まで濃縮した。テトラヒドロフラン (40 L) を添加し、そして上記ジクロロメタンの残余を大気圧での蒸留により除去し、テトラヒドロフラン中の上記表題の化合物 (5.27 kg、25.2 mol、64 % 収率) の溶液 (12 L) を得、それを次の段階に直接使用した；

【化 1 2 1】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300

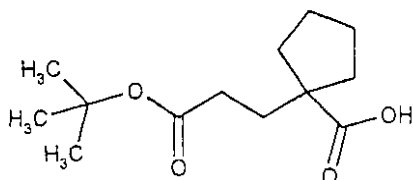
MHz,) δ : 1.45 (s, 9H), 2.80 (t, 2H), 3.53 (t, 2H); LRMS (EI) : m/z [MH^+] 209 (^{79}Br).

30

【 0 2 5 7 】

b) 1 - (3 - 第三 - ブトキシ - 3 - オキソプロピル) シクロペンタンカルボン酸

【化 1 2 2】



40

- 15 の商業的に供給されるリチウムジイソプロピルアミド (テトラヒドロフラン / n - ヘプタン / エチルベンゼン中の 20.2 kg の 2 M 溶液、51.0 mol) の溶液に窒素気体下で攪拌しながら、1時間にわたり慎重に無水テトラヒドロフラン (8.1 L) 中のシクロペンタンカルボン酸 (2.7 kg、23.7 mol) の溶液を添加した。生ずる溶液を 0 で3時間攪拌し、その間沈殿物が形成された。この懸濁物をその後テトラヒドロフラン (52 L) 中の上記の段階 a) からの生成物 (5.24 kg、25.1 mol)

50

の溶液に - 15 で 1 . 25 時間にわたり添加した。上記添加が完了した後、上記反応を 0 で 1 時間攪拌し、そしてその後 20 で 4 時間にわたり温め、この温度で 13 . 5 時間攪拌したままにした。上記反応混合物をその後 - 15 まで冷却し、そしてこれに n - ヘプタン (27 L) 及び 5 M 水性塩酸 (23 . 7 L、118 . 5 m o l) を慎重に攪拌しながら添加した。上記層をその後分離し、そして水相を n - ヘプタン (13 . 5 L) で抽出した。上記混合された有機相を 5 % 水性重炭酸ナトリウム溶液 (3 × 30 L) で、その後 10 % 水性カリウムカーボネート溶液 (3 × 30 L) で抽出した。

【 0 2 5 8 】

上記水性抽出物を分離したままで、生成物含有量を分析した。上記 3 の水性カリウムカーボネート抽出物を混合し、そして n - ヘプタン (27 L) を添加し、この混合物の pH をその後 5 M 水性塩酸 (10 . 5 L) を用いて攪拌しながら pH 7 ~ 8 に調節した。上記層をその後分離し、そしてさらなる n - ヘプタン (40 . 5 L) を添加した。上記混合物の pH をその後 5 M 水性塩酸 (19 . 5 L) を用いて pH 3 にさらに調節した。上記層をその後分離し、そして上記有機相を脱イオン水 (2 × 27 L) で洗浄した。上記有機相をその後吸引下で蒸留により共沸的に乾燥させ、そして上記溶媒体積を約 4 L に減少させた。上記溶液をその後攪拌しながら 0 まで冷却し、結晶化を起こらせた。攪拌を 0 で 5 時間続け、その後上記生成物をろ過により回収した。生ずる固体を 50 で吸引下で 22 . 5 時間乾燥させ、上記表題の化合物 (1 . 17 k g、4 . 8 m o l、20 % 収率) を白色結晶固体として得た ; m . p . : 89 ~ 92 ; L R M S (ネガティブ A P C I) : m / z [M - H] ⁻ 241 ;

【 化 1 2 3 】

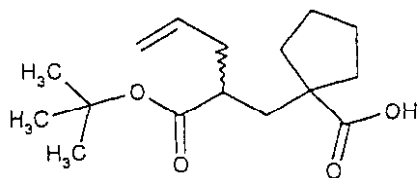
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ:

1.47 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.60-1.82 (m, 4H), 1.69-2.0 (m, 2H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.23-2.34 (m, 2H).

【 0 2 5 9 】

c) 1 - [2 - (第三 - ブトキシカルボニル) - 4 - ペンテニル] シクロペンタンカルボン酸

【 化 1 2 4 】



- 10 で無水テトラヒドロフラン (18 . 3 L) 中の商業的に供給されるリチウムジイソプロピルアミド (テトラヒドロフラン / n - ヘプタン / エチルベンゼン中の 7 . 63 k g の 2 M 溶液、19 . 3 m o l) の溶液に、上記反応温度を - 10 に保ちながら、無水テトラヒドロフラン (10 L) 中の上記の段階 b) からの生成物 (2 . 0 k g、8 . 5 m o l) の溶液を 4 時間にわたり攪拌しながら添加した。生ずる溶液にテトラヒドロフラン (10 L) 中の臭化アリル (1 . 2 k g、9 . 9 m o l) の溶液を 2 時間にわたり添加し、上記反応を 20 で 4 時間にわたり温めた。この温度で 9 . 5 時間攪拌後、上記反応を

水 (4 0 L) の添加により停止し、そして上記 2 相を分離した。上記有機相をその後水 (2 0 L) 及び 0 . 3 M 水性水酸化カリウム溶液 (1 2 L) で連続して抽出した。上記混合した水相にその後 n - ヘプタン (2 0 L) 、及び上記水層の pH が pH 2 になるまで 5 M 水性塩酸 (7 . 5 L) を添加した。

【 0 2 6 0 】

上記層をその後分離し、そして上記水相をその後 n - ヘプタン (2 0 L) で抽出した。上記混合された有機相をその後飽和塩水 (2 × 8 . 0 L) で洗浄し、そして吸引下で濃縮し、粗生成物 (2 . 2 2 k g 、 7 . 8 6 m o l 、 9 5 % 収率) を n - ヘプタン中の溶液 (1 2 . 5 k g 総溶液重量) として得、それを次の段階に直接使用した ; L R M S (E I) : [M ⁺ - C ₄ H ₈] 2 2 6 , [M ⁺ - H O ^t B u] 2 0 8 , [2 0 8 - C O] 1 8 0 ;

10

【 化 1 2 5 】

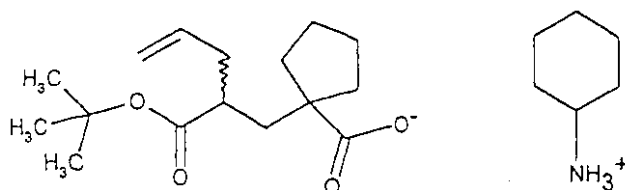
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ: 1.45 (s, 9H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.60-1.76 (m, 4H), 1.80 (dd, 1H), 2.03-2.27 (m, 4H), 2.27-2.45 (m, 2H), 5.06 (dd, 2H), 5.75 (ddt, 1H).

20

【 0 2 6 1 】

d) シクロヘキサンアミニウム 1 - [2 - (第三 - ブトキシカルボニル) - 4 - ペンテニル] シクロペンタンカルボキシレート

【 化 1 2 6 】



30

n - ヘプタン (2 3 L) 中の上記の段階 c) からの粗生成物 (3 . 8 3 k g 、 1 3 . 6 m o l) の溶液に n - ヘプタン (7 . 0 L) 中のシクロヘキシルアミン (1 . 3 5 k g 、 1 3 . 8 m o l) を 0 . 5 時間にわたり添加した。上記輸送ラインを n - ヘプタン (0 . 7 L 、 0 . 2 m l / g) で洗浄し、これを上記反応混合物に添加した。生ずるスラリーを 2 0 で 2 時間粒状化し、そして上記固体をその後ろ過により回収した。

【 0 2 6 2 】

40

上記ろ過ケーキを n - ヘプタン (2 × 1 . 9 L) で洗浄し、そして吸引下で 5 0 で 2 3 時間乾燥させた。生ずる白色固体 (4 . 4 2 k g 、 1 1 . 6 m o l 、 8 5 % 収率) を酢酸エチル (2 4 L 、 5 . 4 m l / g) 中に溶解し、そして 7 0 で熱し、澄んだ溶液を形成した。生ずる溶液をその後 5 0 まで冷却し、そして真正の化合物 (1 g) を種晶にした。上記懸濁物をその後 5 0 から 2 0 まで 4 時間にわたり冷却した。上記懸濁物を 2 0 で 0 . 5 時間粒状化し、そして上記固体をろ過により回収した。上記ろ過ケーキを酢酸エチル (2 × 1 . 8 L) で洗浄し、そして上記固体を吸引下で 4 5 で 1 4 . 5 時間乾燥させ、上記表題の化合物 (3 . 7 6 k g 、 9 . 8 5 m o l 、 8 5 % 回収) を白色結晶固体として得た ; m . p . : 1 2 9 . 5 ~ 1 3 1 . 0 ; 分析結果 : C , 6 9 . 2 8 ; H , 1 0 . 3 1 ; N , 3 . 6 0 . C ₂₂ H ₃₉ N O ₄ 必要 C , 6 9 . 2 5 ; H , 1 0 . 3 0 ; N

50

, 3.67 % ;

【化 1 2 7】

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ:

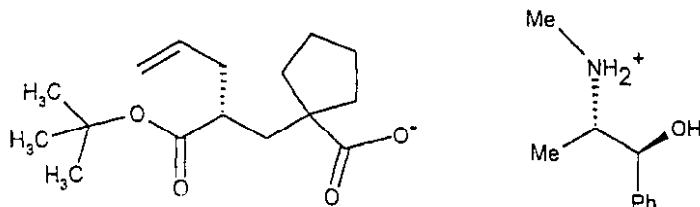
1.05-1.35 (m, 6H), 1.35-1.53 (m, 10H), 1.53-1.69 (m, 5H), 1.69-1.89 (m, 3H),
1.89-2.02 (m, 3H), 2.02-2.18 (m, 2H), 2.18-2.31 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 1H), 2.71-
2.94 (m, 1H), 5.03 (dd, 2H), 5.73 (ddt, 1H), 6.4 (bs, 3H).

10

【 0 2 6 3】

e) (1S, 2S) - 1 - ヒドロキシ - N - メチル - 1 - フェニル - 2 - プロパンアミ
ニウム 1 - [(2R) - 2 - (第三 - ブトキシカルボニル) - 4 - ペンテニル] シクロペ
ンタンカルボキシレート

【化 1 2 8】



20

水 (22.6 L) および n - ヘプタン (22.6 L) の混合物に上記段階 d) からの生成物 (3.67 kg、9.85 mol) を攪拌しながら添加した。5 M 水性塩酸 (2.2 L、11.0 mol) を水相の pH が pH 3 になるまで添加した。上記層を分離し、そして上記水相をさらに n - ヘプタン (2 × 22.6 L) で抽出した。上記混合した有機抽出物をその後飽和塩水 (3.8 L、10 ml / g) で洗浄し、そしてその後吸引下で 20.3 L (総溶液体積) の体積まで濃縮した。この溶液に (1S, 2S) - (+) - 偽エフェドリン (1.63 kg、9.86 mol、1.0 eq) を攪拌しながら添加し、そして上記懸濁物を完全な溶解が起こるように 80 °C まで熱した。生ずる溶液をこの温度で 20 分間置き、45 °C まで冷却した。種晶 (0.2 g) のサンプルをその後添加し、そして上記懸濁物を 20 °C で 2 時間にわたり冷却した。生ずるスラリーを 4 時間にわたり粒状化し、そして上記固体をその後ろ過により回収した。上記ろ過ケーキをその後 n - ヘプタン (3 × 0.5 L) で洗浄し、そして吸引下で 40 ~ 45 °C で 23 時間乾燥させ、白色固体 (2.15 kg、4.8 mol、49 % 収率) を得た。n - ヘプタン (10.8 L) 中のこの物質 (2.15 kg、4.8 mol) の懸濁物を 80 °C まで熱し、澄んだ溶液を得た。この温度を 10 分間保った後、上記溶液を 60 °C まで冷却し、種晶 (1 g) のサンプルを添加した。生ずる懸濁物をその後 20 °C で 2 時間にわたり冷却し、そしてその後この温度で 1.5 時間粒状化した。上記固体をその後ろ過により回収し、n - ヘプタン (2 × 0.59 L) で洗浄し、そして吸引下で 50 °C で 17.5 時間乾燥させ、上記表題の化合物 (1.80 kg、4.0 mol、84 % 回収) を白色結晶固体として得た ; m.p. : 109 ~ 110 °C ; 分析結果 : C, 69.48 ; H, 9.25 ; N, 3.17 . C₂₆H₄₁NO₅ 必要 C, 69.77 ; H, 9.23 ; N, 3.17 % ;

【化 1 2 9】

50

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)

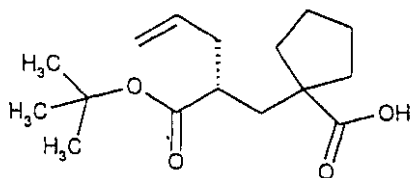
δ: 1.05 (d, 3H), 1.34-1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.55-1.73 (m, 4H), 1.82-2.03 (m, 2H), 2.03-2.21 (m, 2H), 2.21-2.35 (m, 2H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.03 (pent, 1H), 4.52 (d, 1H), 5.03 (dd, 2H), 5.76 (ddt, 1H), 7.21-7.45 (m, 5H).

10

【 0 2 6 4 】

f) 1 - [(2 R) - 2 - (第三 - ブトキシカルボニル) - 4 - ペンテニル] シクロペンタンカルボン酸

【 化 1 3 0 】



20

脱イオン水 (1 0 . 8 L) 及び n - ヘプタン (1 0 . 8 L) の混合物に上記の段階 e) からの生成物 (1 . 8 0 k g 、 4 . 0 m o l) 、 及び上記水層の pH が pH 3 になるまで 5 M 水性塩酸 (1 . 3 L 、 6 . 5 m o l) を添加した。上記層をその後分離し、そして上記水層を n - ヘプタン (2 × 1 0 . 8 L) で抽出した。上記の混合した有機層を塩水 (1 . 8 L) で洗浄し、そしてその後大気圧での蒸留により 6 . 4 L の体積まで濃縮した。エタノール (1 8 . 0 L) をその後添加し、そして上記溶液を再び大気圧での蒸留により濃縮し、上記表題の化合物 (1 . 1 4 k g 、 4 . 0 m o l 、 1 0 0 % 回収) をエタノール (6 . 4 L 総溶液体積) 中の溶液として得、それを次の段階に直接使用した (上記を参照のこと) ; L R M S (E I) : [M ⁺ - C ₄ H ₈] 2 2 6 , [M ⁺ - H O ^t B u] 2 0 8 , [2 0 8 - C O] 1 8 0 ;

30

【 化 1 3 1 】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.45 (s, 9H), 1.48-1.60 (m, 2H),

1.60-1.76 (m, 4H), 1.80 (dd, 1H), 2.03-2.27 (m, 4H), 2.27-2.45 (m, 2H), 5.06 (dd, 2H), 5.75 (ddt, 1H).

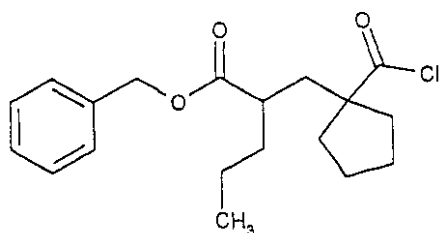
40

【 0 2 6 5 】

調製 (3)

ベンジル 2 - { [1 - (クロロカルボニル) シクロペンチル] メチル } ペンタノエート

【 化 1 3 2 】



10

塩化オキサリル (1.15 ml、13.2 mmol) を乾燥ジクロロメタン (20 ml) 中の 1 - { 2 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] ペンチル } シクロペンタンカルボン酸 (EP 274234、実施例 (16)) (2.0 g、6.3 mmol) の氷冷した溶液に添加し、そして上記溶液を室温で 2 時間攪拌した。上記反応混合物を減圧下で濃縮し、そして上記残留物をジクロロメタン (3 ×) で共沸させ、上記表題の化合物を金色の油として 2.1 g 得た；
【化 133】

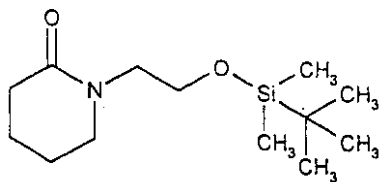
20

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.88 (t, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.63 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 2.08-2.35 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.28 (m, 5H).

【0266】

調製 (4)

1 - (2 - { [第三 - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) - 2 - ピペリジノン 30
【化 134】



40

ナトリウムヒドリド (807 mg、鉍物油中に 60% 分散、20.18 mmol) を窒素下でテトラヒドロフラン (100 ml) 中の d - ヴアレロラクタム (2.0 g、20.2 mmol) の溶液に一部ずつ添加した。(2 - ブロモエトキシ) (第三 - ブチル) ジメチルシラン (例えば、Aldrich Chemical Co.) (4.33 ml、20.2 mmol) を一部ずつ添加し、そして上記反応を 70 で 18 時間熟した。水 (50 ml) を冷却した反応に添加し、上記混合物をテトラヒドロフランを除去するために in vacuo で濃縮し、そして酢酸エチル (200 ml) で抽出した。上記有機溶液を乾燥させ (MgSO₄)、そして減圧下で蒸発させ黄色油を得た。上記粗生成物をジクロロメタン：メタノール (98：2 ~ 97：3) の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカラムク 50

ロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を 3.25 g 得た；

【化 1 3 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.00 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.75 (m, 4H),
2.35 (m, 2H), 3.39 (m, 4H), 3.75 (t, 2H); LRMS : m/z 257.9 (M^+).

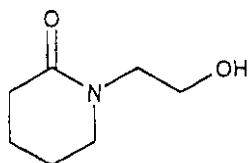
10

【 0 2 6 7 】

調製 (5)

1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - ピペリジノン

【化 1 3 6】



20

テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (14 ml、テトラヒドロフラン中 1 M 溶液、14 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) 中の調製 (4) からのラクタム (3.3 g、12.8 mmol) の溶液に添加し、そして上記反応を室温で 2 時間攪拌した。上記混合物を減圧下で濃縮し、上記残留物をジクロロメタンで共沸させ、そしてジクロロメタン：メタノール (97 : 3 ~ 95 : 5) の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を油として得た；

30

【化 1 3 7】

$^1\text{H NMR}$

(CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.80 (m, 4H), 2.40 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.42 (t, 1H), 3.56 (t, 2H),
3.80 (t, 2H).

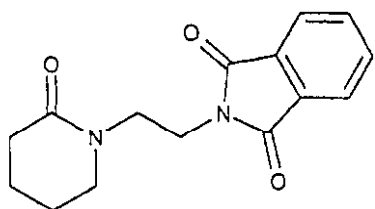
40

【 0 2 6 8 】

調製 (6)

2 - [2 - (2 - オキソ - 1 - ピペリジニル) エチル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3
(2 H) - ジオン

【化 1 3 8】



10

フタルイミド (952 mg、6.47 mmol) をテトラヒドロフラン (30 ml) 中の調製 (5) からの生成物 (842 mg、5.88 mmol) の溶液に添加し、そして上記混合物を溶液が得られるまで超音波処理した。重合体支持トリフェニルフォスフィン (2.5 g、7.5 mmol) 及びジエチルアゾジカルボキシレート (1.15 ml、7.31 mmol) を添加し、そして上記反応を室温で18時間攪拌した。上記混合物を Arbocel (商標) をとおしてろ過し、上記ろ過物を減圧下で濃縮し、そして残留物をジクロロメタンで共沸させた。上記粗生成物を酢酸エチル：ペンタン (70：30～100：0) の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を白色泡沫として1.6 g (いくらかの不純物を含む) を得た；

20

【化139】

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.60-1.80 (m, 4H),

2.17 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.79 (m, 2H);

LRMS : m/z 273.2 (MH^+).

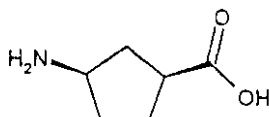
【0269】

30

調製 (7)

(1S, 3R) - 3 - アミノシクロペンタンカルボン酸

【化140】



40

酸化プラチナ (1 g) を水 (70 ml) 中の (1S, 4S) - 4 - アミノ - シクロペンタ - 2 - エンカルボン酸 (Taylor et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1990), (16), 1120-1) (5.3 g、41.7 mmol) に添加し、そして上記混合物を 45 psi 及び室温で18時間水素化した。上記混合物を Arbocel (商標) をとおしてろ過し、上記ろ過物を減圧下で蒸発させ、そして上記残留物をトルエンで共沸させ、上記表題の化合物をオフホワイトの固体として得た；

【化141】

50

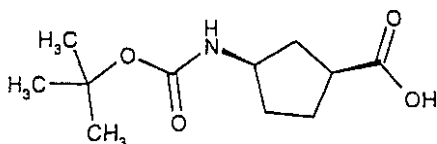
$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400MHz) δ : 1.70-1.92 (m, 3H),
2.00 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.68 (m, 1H); LRMS : m/z 129.8 (MH^+).

【 0 2 7 0 】

調製 (8)

(1 S , 3 R) - 3 - [(第三 - ブトキシカルボニル) アミノ] シクロペンタンカルボン酸 10

【 化 1 4 2 】



20

ジ - 第三 - ブチルジカルボネート (10 g 、 45 . 8 m m o l) をジオキサン (42 . 5 m l) 及び水酸化ナトリウム溶液 (42 . 5 m l 、 1 N 、 42 . 5 m m o l) 中の調製 (7) からの生成物 (5 . 4 g 、 41 . 8 m m o l) の氷冷した溶液に添加し、そして上記反応を室温で 18 時間攪拌した。上記反応混合物を上記ジオキサンを除去するために減圧下で濃縮し、その後 2 N の塩酸を用いて p H 2 まで酸性化した。上記水性溶液を酢酸エチル (5 × 100 m l) で抽出し、上記混合された有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4) 、そして減圧下で蒸発させ、白色固体を得た。これをヘキサンで粉碎し、上記表題の生成物を 8 . 0 g 、 83 % 得た ;

【 化 1 4 3 】

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.41 (s, 9H),
1.58-2.06 (m, 5H), 2.21 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.84 (m, 1H); LRMS: m/z 228 (M-H).

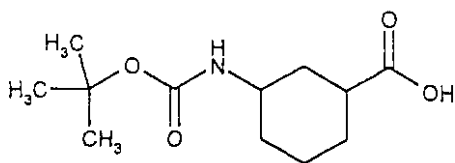
【 0 2 7 1 】

40

調製 (9)

3 - [(第三 - ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸

【 化 1 4 4 】



10

上記表題の化合物を調製（８）で示される手順に従って、３ - アミノシクロヘキサンカルボン酸から 81 % 収率で白色固体として得た；

【化 145】

¹H

NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.04 (m, 1H), 1.19-1.50 (m, 13H), 1.83 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.44 (bs, 1H), 4.42 (bs, 1H).

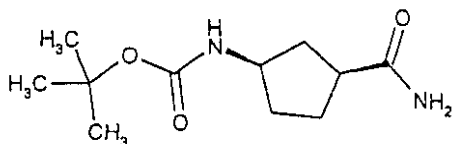
20

【 0 2 7 2 】

調製（ 1 0 ）

第三 - ブチル（ 1 R , 3 S ） - 3 - （ アミノカルボニル ）シクロペンチルカルバメート

【化 146】



30

ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス（ピローリジノ）フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェート（ 3.4 g、 6.54 mmol ）、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（ 883 mg、 6.54 mmol ）、塩化アンモニウム（ 467 mg、 8.72 mmol ）及び N - エチルジイソプロピルアミン（ 3.04 ml、 17.5 mmol ）を N , N - ジメチルホルムアミド（ 16 ml ）中の調製（ 8 ）からの酸（ 1.0 g、 4.37 mmol ）の溶液に連続して添加し、そして上記反応を室温で 2 時間攪拌した。上記混合物を酢酸エチル（ 100 ml ）で希釈し、水（ 3 × ）、そして塩水で洗浄し、その後乾燥させ（ MgSO₄ ）、そして減圧下で蒸発させた。上記残留のゴムを B i o t a g e（商標）カラム、及びジクロロメタン：メタノール（ 98：2 ~ 95：5 ）の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した。上記生成物をエーテルで粉砕し、上記表題の化合物を白色固体として 438 mg、 44 % 得た；

40

【化 147】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.34

(s, 9H), 1.40 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 6.70 (bs, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.22 (bs, 1H).

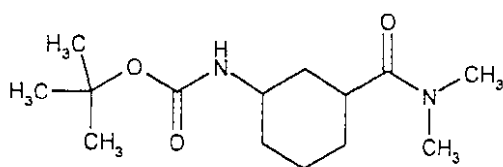
【 0 2 7 3 】

調製 (1 1)

第三 - ブチル 3 - [(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバメート

【 化 1 4 8 】

10



20

塩化 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (1 . 1 9 g 、 6 . 1 9 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (8 4 0 m g 、 6 . 1 9 m m o l) 、 N - メチルモルフォリン (1 . 1 m l 、 1 0 . 1 m m o l) 及び最後に 3 3 % エタノールジメチルアミン (1 . 5 m l) を N , N - ジメチルフォルムアミド (3 0 m l) 中の調製 (9) からの酸 (1 . 3 7 g 、 5 . 6 m m o l) の溶液に添加し、そして上記反応を室温で 1 8 時間攪拌した。上記混合物を減圧下で濃縮し、上記残留物を酢酸エチルで希釈し、そして水 (2 ×) で洗浄した。上記混合物を乾燥させ (M g S O ₄) 、そして減圧下で蒸発させた。上記粗生成物をメタノール : ジクロロメタン (5 : 9 5 ~ 1 0 : 9 0) の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を 9 9 8 m g 、 6 6 % 得た ;

30

【 化 1 4 9 】

¹H

NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.12 (m, 1H), 1.40 (m, 11H), 1.70 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 4.50 (m, 1H).

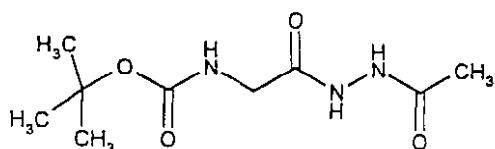
40

【 0 2 7 4 】

調製 (1 2)

第三 - ブチル 2 - (2 - アセチルヒドラジノ) - 2 - オキシエチルカルバメート

【 化 1 5 0 】



2 - エトキシ - 1 - エトキシカルボニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン (7 . 0 6 g 、 2 8 . 5 m m o l) をジクロロメタン (7 5 m l) 中の N - 第三 - ブトキシカルボニルグリシン (5 . 0 g 、 2 8 . 6 m m o l) の溶液に添加し、そして上記溶液を 1 5 分間攪拌した。酢酸ヒドラジド (2 . 6 g 、 3 5 . 1 m m o l) を添加し、そして上記反応を室温で 1 8 時間攪拌した。生ずる沈殿物をろ過し、そして i n v a c u o で乾燥させ、白色結晶固体を 2 . 4 2 g 得た。上記ろ過物を減圧下で濃縮し、エーテルで希釈し、そして生ずる沈殿物をろ過して i n v a c u o で乾燥させ、追加の生成物を白色固体として総計で 4 . 4 g 、 6 7 % 得た ;

【化 1 5 1】

20

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.41 (s, 9H), 2.02 (s, 3H), 3.87 (d, 2H), 5.22 (bs, 1H), 8.27 (bs, 1H), 8.84 (bs, 1H); LRMS : m/z 249.2 (MNH_4^+); 分析. 実測 : C, 46.41; H, 7.36; N, 17.98, $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ 要求 C, 46.66; H, 7.41; N, 18.13%.

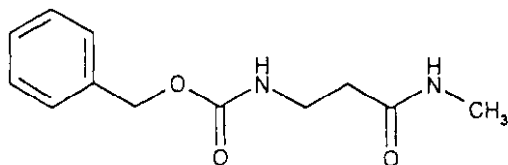
【 0 2 7 5 】

調製 (1 3)

ベンジル 3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピルカルバメート

30

【化 1 5 2】



40

ジクロロメタン (2 0 0 m l) 中の N - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - アラニン (1 0 g 、 4 4 . 8 m m o l) 、 塩化メチルアミン (3 . 3 3 g 、 4 9 . 2 8 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (6 . 0 5 g 、 4 4 . 8 m m o l) 、 塩化 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (1 0 . 3 g 、 5 3 . 7 6 m m o l) 及び N - メチルフォルフォリン (1 1 . 3 3 m l 、 1 0 3 m m o l) の混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。生ずる沈殿物をろ過し、所望の生成物を無色の泡沫として得、そして上記ろ過物を減圧下で蒸発させた。上記残留物を酢酸エチル : ヘキサン (9 0 : 1 0 ~ 1 0 0 : 0) の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、追加の生成物を総計で 7 . 9 6 g 、 7 5 % 得た ;

50

【化 1 5 3】

¹H

NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 2.42 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.49 (bs, 1H), 5.63 (bs, 1H), 7.36 (m, 5H); 分析. 実測: C, 60.68; H, 7.00; N, 11.95. C₁₂H₁₆N₂O₃

要求 C, 61.00; H, 6.83; N, 11.86%.

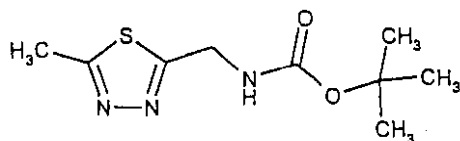
10

【 0 2 7 6】

調製 (1 4)

第三 - ブチル (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メチルカルバメート

【化 1 5 4】



20

Lawesson's 試薬 (9 6 0 m g 、 2 . 3 8 m m o l) をテトラヒドロフラン (4 0 m l) 中の調製 (1 2) からのヒドラジド (5 0 0 m g 、 2 . 1 6 m m o l) の溶液に添加し、そして上記反応を還流下で 3 時間熱し、その後室温で 1 8 時間攪拌した。上記混合物を減圧下で蒸発させ、そして残留物を酢酸エチル : ペンタン (7 0 : 3 0 ~ 8 0 : 2 0) の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、油を得た。酢酸エチル (1 0 0 m l) 及び木炭 (2 g) を添加し、そして上記混合物を 1 0 分間 30 攪拌し、その後ろ過した。上記ろ過物を減圧下で濃縮し、そして上記残留物をジクロロメタンで共沸させ、上記表題の化合物を結晶固体として 4 4 1 m g 、 8 9 % 得た ;

【化 1 5 5】

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.45 (s, 9H), 2.77 (s, 3H), 4.66 (d, 2H), 5.22 (bs, 1H); LRMS : m/z 230.1 (MH⁺).

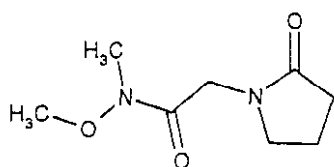
40

【 0 2 7 7】

調製 (1 5)

N - メトキシ - N - メチル - 2 - (2 - オキソ - 1 - ピローリジニル) アセトアミド

【化 1 5 6】



10

2 - クロロ - N - メトキシ - N - メチルアセトアミド (例えば、A l d r i c h C h e m i c a l C o .) (3 . 2 g 、 2 3 . 3 m m o l) をテトラヒドロフラン (6 0 m l) 中の 2 - ピローリジノン (2 . 0 g 、 2 3 . 5 m m o l) 及びナトリウムヒドريد (9 4 0 m g 、 鉍物油中に 6 0 % 分散、 2 3 . 5 m m o l) の懸濁物に添加し、そして上記反応を室温で 4 8 時間攪拌した。上記混合物を水 (1 5 0 m l) で停止し、そして酢酸エチル (2 0 0 m l) 及びジクロロメタン (2 0 0 m l) で抽出した。上記混合した有機抽出物を乾燥させ (M g S O ₄) 、そして減圧下で蒸発させた。上記残留物をヘキサンで、その後エーテルで粉碎し、上記表題の化合物を白色結晶として 1 . 8 g 、 4 1 % 得た ;

【化 1 5 7】

20

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.02 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.19 (s, 2H); LRMS : m/z 186.9 (MH⁺).

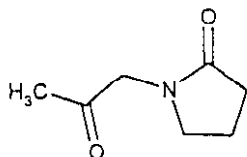
30

【 0 2 7 8 】

調製 (1 6)

1 - (2 - オキソプロピル) - 2 - ピローリジノン

【化 1 5 8】



塩化メチルマグネシウム (2 . 7 m l 、テトラヒドロフラン中 3 M 、 8 . 1 m m o l) をテトラヒドロフラン (5 0 m l) 中の調製 (1 5) からのアミド (1 . 5 g 、 8 . 1 m m o l) の冷却した (- 2 0) 溶液に添加し、そして上記反応を室温まで温め、その後 1 時間攪拌した。上記混合物を水性塩化アンモニウム溶液の添加により停止し、その後酢酸エチル (3 × 5 0 m l) で抽出した。上記混合された有機溶液を乾燥させ (M g S O ₄) 、そして減圧下で蒸発させ、上記表題の化合物を油として 6 4 5 m g 、 5 6 % 得た ;

【化 1 5 9】

40

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.07 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.42 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 4.10 (s, 2H).

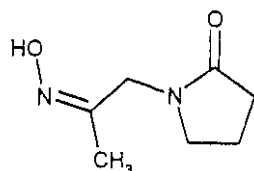
【 0 2 7 9 】

調製 (1 7)

1 - [2 - (ヒドロキシイミノ) プロピル] - 2 - ピローリジノン

10

【 化 1 6 0 】



20

塩化ヒドロキシルアミン (3 1 6 m g 、 4 . 5 5 m m o l) 及びその後ピリジン (3 7 0 μ l 、 4 . 5 8 m m o l) をエタノール (3 0 m l) 中の調製 (1 6) からのアミド (6 4 3 m g 、 4 . 5 5 m m o l) の溶液に添加し、そして上記反応を室温で 1 8 時間攪拌した。上記混合物を減圧下で蒸発させ、そして上記残留物をジクロロメタン : メタノール (9 7 : 3 ~ 9 0 : 1 0) の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した。上記生成物をエーテルで粉碎し、上記表題の化合物を白色固体として 3 7 5 m g 、 5 3 % 得た ;

【 化 1 6 1 】

30

^1H NMR (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 1.60 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 10.77 (s, 1H); LRMS : m/z 157.4 (MH^+).

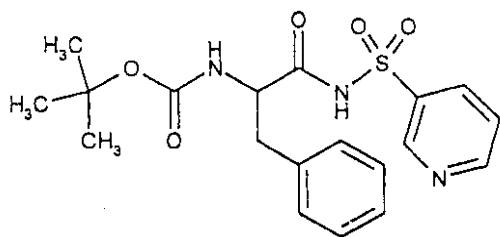
【 0 2 8 0 】

調製 (1 8)

第三 - ブチル 1 - ベンジル - 2 - オキソ - 2 - [(3 - ピリジニルスルフォニル) アミノ] エチルカルバメート

40

【 化 1 6 2 】



10

塩化 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (939 mg、4 . 9 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (562 mg、4 . 15 mmol)、及び N - メチルモルフォリン (952 mg、9 . 42 mmol) をジクロロメタン (20 ml) 中の N - 第三 - ブトキシカルボニル - L - フェニルアラニン (1 . 0 g、3 . 77 mmol) の氷冷した溶液に添加し、そして上記混合物を 15 分間攪拌した。3 - ピリジンスルホンアミド (Mon . fur Chemie ; 72 ; 77 ; 1938) (596 mg、3 . 77 mmol) を添加し、そして上記反応を室温で 24 時間攪拌した。上記混合物を減圧下で蒸発させ、そして残留物を酢酸エチル (50 ml) 及び水 (50 ml) の間で分割し、そして上記層を分離した。上記水層を酢酸エチル、その後ジクロロメタンで抽出し、上記混合した有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、そして減圧下で蒸発させた。上記粗生成物を酢酸エチル : エタノール (100 : 0 ~ 90 : 10) の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより 2 回精製し、所望の生成物を白色泡沫として 1 . 01 g、66 得た ;

20

【化 163】

¹H NMR (DMSO-d₆,

300MHz) δ: 1.30 (s, 9H), 2.77 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 5.95 (bs, 1H), 6.96

(m, 2H), 7.08 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.84 (m, 1H); [α]_D = -10°

30

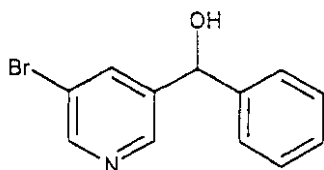
(メタノール中 0.1% 溶液)

【0281】

調製 (19)

(5 - ブロモ - 3 - ピリジニル) (フェニル) メタノール

【化 164】



40

n - ブチルリチウム (17 ml、ヘキサン中 2 . 5 M、42 . 5 mmol) をエーテル (200 ml) 中の 3 , 5 - ジブロモピリジン (10 g、42 . 2 mmol) の冷却した (- 78) 溶液に、内部温度 < - 70 を保つように、一滴ずつ添加した。上記混合物を

50

その後15分間攪拌し、そしてエーテル(20ml)中のベンズアルデヒド(4.5g、42.5mmol)の溶液を、再び上記温度を -70°C に保つように、一滴ずつ添加した。上記混合物を15分間攪拌し、その後室温まで1時間にわたり温めた。上記反応を0.9M塩化アンモニウム溶液(200ml)の添加により停止し、上記層を分離し、そして上記水相をエーテルで抽出した。上記混合した有機抽出物を乾燥させ(MgSO_4)、そして減圧下で蒸発させた。上記残留の黄色油をジクロロメタン：エーテル(95：5～80：20)の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を黄色油として7.6g、68%得た；

【化165】

10

$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300MHz) δ :

5.80 (s, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.90 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.44 (s, 1H).

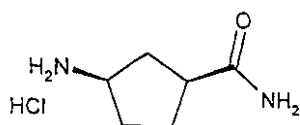
【0282】

調製(20)

塩酸(1S, 3R) - 3 - アミノシクロペンタンカルボキサミド

【化166】

20



塩化水素ガスをジクロロメタン(50ml)中の調製(10)からのアミド(438mg、1.92mmol)の氷冷した溶液をとおして10分間泡立たせ、そして生ずる懸濁物を室温で2時間攪拌した。上記混合物を窒素で一掃し、その後減圧下で蒸発させた。上記残留物をエーテルで粉碎し、上記表題の化合物を固体として得た；

30

【化167】

$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 400MHz) δ : 1.63-1.82 (m,

3H), 1.92-2.07 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.62 (m, 1H).

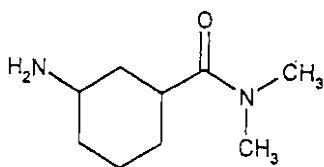
40

【0283】

調製(21)

3 - アミノ - N, N - ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド

【化168】



トリフルオロ酢酸 (8 m l) 及びジクロロメタン (8 m l) 中の調製 (1 1) からのアミド (9 9 7 m g 、 3 . 6 9 m m o l) の溶液を室温で 4 時間攪拌した。上記混合物を減圧下で濃縮し、そして上記残留物をジクロロメタン (2 5 m l) 及び重炭酸ナトリウム溶液 (2 5 m l) の間で分割した。上記 p H を水酸化ナトリウム溶液を用いて 9 に調節し、上記層を分離し、そして水相を減圧下で蒸発させた。生ずる固体を熱い酢酸エチルで粉碎し、上記懸濁物をろ過し、そしてろ過物を減圧下で濃縮した。上記粗生成物をジクロロメタン：メタノール：0 . 8 8 アンモニア (8 4 : 1 4 : 2) を用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を無色の油として 3 4 6 m g 、 5 5 % 得た；

【化 1 6 9】

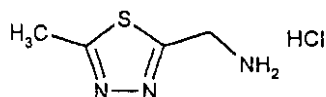
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.08 (m, 1H), 1.25-1.54 (m, 6H), 1.72 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.53-2.75 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.03 (s, 3H).

【 0 2 8 4 】

調製 (2 2)

塩酸 (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メチルアミン

【化 1 7 0】



塩化水素ガスをジクロロメタン (5 0 m l) 中の調製 (1 4) からのチアジアゾール (4 2 5 m g 、 1 . 8 5 m m o l) の氷冷した溶液をとおして 1 5 分間泡立たせ、そして上記反応を室温で 1 時間攪拌した。上記混合物を窒素で一掃し、その後減圧下で蒸発させ、上記表題の化合物を白色固体として得た；

【化 1 7 1】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 2.75 (s, 3H), 4.48 (m, 2H), 8.80 (bs, 3H).

【 0 2 8 5 】

10

20

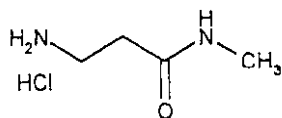
30

40

50

調製 (2 3)塩酸 3 - アミノ - N - メチルプロパンアミド

【化 1 7 2】



10

エタノール (3 0 0 m l) 中の調製 (1 3) からのベンジルカルバメート (7 . 9 2 m g 、 3 3 . 5 m m o l) 及び木炭上の 5 % パラジウム (8 0 0 m g) の混合物を 5 0 p s i 及び室温で 4 時間水素化した。上記反応混合物を A r b o c e l (商標) をとおしてろ過し、エタノールで洗浄し、そして 1 N の塩酸 (3 6 . 9 m l 、 3 6 . 9 m m o l) を混合したろ過物に添加した。この溶液を減圧下で蒸発させ、そして上記残留物をジクロロメタンで共沸させ、上記表題の化合物を 4 . 6 6 g 得た、

【化 1 7 3】

¹H NMR (DMSO-d₆,

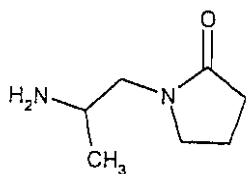
300MHz) δ: 2.46 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 7.98-8.16 (m, 2H).

20

【 0 2 8 6 】

調製 (2 4)1 - (2 - アミノプロピル) - 2 - ピロリジノン

【化 1 7 4】



30

エタノール (2 0 m l) 中の調製 (1 7) からのオキシム (3 7 5 m g 、 2 . 4 0 m m o l) 及び酸化プラチナ (3 0 0 m g) の混合物を 6 0 p s i 及び室温で 1 8 時間水素化した。T l c 分析は出発物質が残留していることを示したので、追加の酸化プラチナ (1 0 0 g) を添加し、そして上記反応をさらに 4 時間続けた。上記混合物を A r b o c e l (商標) をとおしてろ過し、そして上記ろ過物を減圧下で蒸発させた。上記粗生成物をジクロロメタン : メタノール : 0 . 8 8 アンモニア (9 5 : 5 : 0 . 5 ~ 9 0 : 1 0 : 1) の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を澄んだ油として 1 7 0 m g 、 5 0 % 得た ;

【化 1 7 5】

40

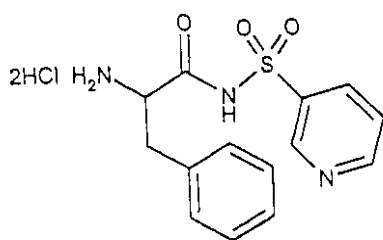
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.02 (d, 3H),
1.36 (bs, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 3.00-3.16 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.35-3.45 (m,
2H); LRMS : m/z 143 (MH^+).

【 0 2 8 7 】

調製 (2 5)

10

二塩酸 N - (2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノイル) - 3 - ピリジンスルホンアミド
【 化 1 7 6 】



20

飽和エーテル含有塩酸 (4 0 m l) を酢酸エチル (3 0 m l) 及びエーテル (1 0 m l)
中の調製 (1 8) からのスルホンアミド (9 5 9 m g 、 2 . 3 7 m m m o l) の氷冷し
た溶液に添加し、そして上記溶液を室温で 1 8 時間攪拌した。上記反応混合物を減圧下で
濃縮し、そして上記残留物をジクロロメタン (3 x) で共沸させ、上記表題の化合物を白
色固体として 9 5 9 m g 得た ;

【 化 1 7 7 】

30

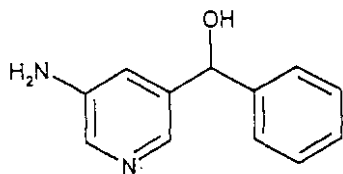
^1H NMR
(DMSO-d_6 , 300MHz) δ : 3.23-3.50 (m, 1H), 3.70-3.98 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 7.05 (m, 2H),
7.20 (m, 3H), 7.78 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.44 (bs, 2H), 8.95 (d, 1H), 9.02 (s, 1H); $[\alpha]_D =$
+138° (メタノール中 0.5% 溶液)

【 0 2 8 8 】

40

調製 (2 6)

(5 - アミノ - 3 - ピリジニル) (フェニル) メタノール
【 化 1 7 8 】



10

0.88 アンモニア (18 ml) 中の調製 (19) からのブロミド (2.0 g、7.60 mmol) 及び硫酸銅 (II) ペンタ水和物 (350 mg、1.40 mmol) の混合物を密閉した容器内で 24 時間 135 で熱した。水酸化ナトリウム溶液 (1 N、10 ml) を上記の冷却した溶液に添加し、そして上記混合物をその後エーテル (6 x) で抽出した。上記混合した有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、そして減圧下で濃縮させた。生ずる沈殿物をろ過し、エーテルで洗浄し、そして乾燥させ、上記表題の化合物を固体として 1.25 g、83% 得た; m.p. 92 ~ 94 ;

【化 179】

20

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ: 5.22 (s, 2H), 5.59

(d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.78 (m, 2H).

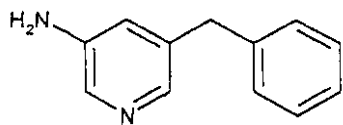
【0289】

調製 (27)

5 - ベンジル - 3 - ピリジニルアミン

【化 180】

30



塩酸 (5 ml、1 N) 及びエタノール (20 ml) 中の調製 (26) からのアルコール (700 mg、3.5 mmol) 及び木炭上の 5% パラジウム (70 mg) の混合物を 30 psi 及び室温で 6 時間水素化した。上記混合物を Arbocel (商標) をとおしてろ過し、そして上記ろ過物を減圧下で濃縮した。上記残留物を水性重炭酸ナトリウム溶液を用いて塩基性化し、ジクロロメタン (3 x) で抽出し、そして上記混合した有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、そして減圧下で蒸発させた。上記粗生成物をジクロロメタン: メタノール: 0.88 アンモニア (92: 8: 0.4) を溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を固体として 500 mg、78% 得た; m.p. 107 ~ 109 ;

40

【化 181】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 3.61 (bs, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.24 (m, 5H), 7.98 (s, 2H).

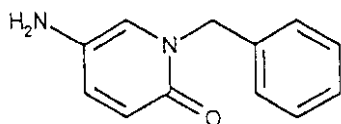
【 0 2 9 0 】

調製 (2 8)

5 - アミノ - 1 - ベンジル - 2 (1 H) - ピリジノン

10

【 化 1 8 2 】



濃縮塩酸 (1 4 m l) 中の 1 - ベンジル - 5 - ニトロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン (J u s t u s L i e b i g s A n n . C h e m . 4 8 4 ; 1 9 3 0 ; 5 2) (1 . 0 g 、 4 . 3 5 m m o l) 、 及び粒状化錫 (3 . 5 g 、 2 9 . 5 m m o l) の混合物を 9 0 で 1 . 5 時間熱した。上記冷却した溶液を水で希釈し、炭酸ナトリウム溶液を用いて中和し、そして酢酸エチル (総計で 2 5 0 m l) で抽出した。上記混合した有機抽出物をろ過し、乾燥させ (MgSO_4) 、そして減圧下で蒸発させ、上記表題の化合物を薄い緑色の固体として (時間と共に青色に変わった) 、 4 4 0 m g 、 5 1 % 得た ;

20

【 化 1 8 3 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250MHz) δ : 4.12-4.47 (bs, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.31 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.14-7.42 (m, 5H).

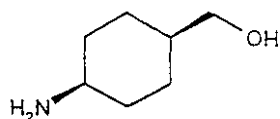
30

【 0 2 9 1 】

調製 (2 9)

シス - (4 - アミノシクロヘキシル) メタノール

【 化 1 8 4 】



40

リチウムアルミニウムヒドリド (1 4 m l 、 テトラヒドロフラン中 1 M 溶液、 1 4 m m o l) をテトラヒドロフラン (5 0 m l) 中のシス - 4 - アミノシクロヘキサンカルボン酸 (1 . 3 3 g 、 9 . 2 9 m m o l) の氷冷した溶液に一滴ずつ添加し、そして一度添加が

50

完了したら、上記反応を還流下で6時間熱した。生ずる懸濁物を5 で冷却し、そして水(0.6 ml)、水性水酸化ナトリウム溶液(1.1 ml、2 M)、その後水(0.6 ml)を連続して添加した。生ずる懸濁物をろ過し、そして上記ろ過物を減圧下で蒸発させ、油を得、それをさらなる精製なしに使用した；

【化185】

^1H NMR

(CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.40-1.80 (m, 12H), 3.00 (m, 1H), 3.55 (d, 2H); LRMS: m/z 130.2 (MH $^+$).

10

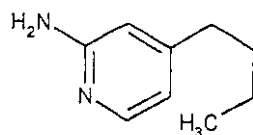
【0292】

調製(30)

2 - アミノ - 4 - ブチルピリジン

【化186】

20



キシレン(10 ml)中の4 - ブチルピリジン(5.0 g、37.0 mmol)及び95%ナトリウムアミド(1.7 g、40.7 mmol)の混合物を150 で18時間熱した。上記冷却した混合物をエーテル(100 ml)で希釈し、そして2 Nの塩酸(2回)で抽出した。上記水性抽出物を水酸化ナトリウム溶液を用いて塩基性化し、そしてエーテルで再抽出した。これらの混合した有機抽出物を乾燥させ(MgSO_4)、そして減圧下で蒸発させた。上記残留の油をジクロロメタン:メタノール:0.88アンモニア(97:3:0.15)を溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を結晶固体として2.1 g、38%得た；

30

【化187】

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.96 (t, 3H),

1.38 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 4.38 (bs, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.98 (d, 1H); 分析. 実測: C, 72.01; H, 9.47; N, 18.53. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2$ 要求 C, 71.96; H, 9.39; N, 18.65%.

40

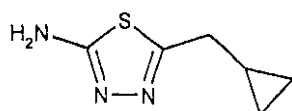
【0293】

調製(31)

5 - (シクロプロピルメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン

【化188】

50



塩化オキサリル (3 . 1 3 m l 、 3 5 . 9 m m o l) 及び N , N - ジメチルフォルムアミド (1 滴) をジクロロメタン (3 0 m l) 中のシクロプロピル酢酸 (3 g 、 2 9 . 9 m m o l) の溶液に添加し、そして上記反応を室温で 1 8 時間攪拌した。上記混合物を減圧下で濃縮し、そしてジクロロメタンで共沸させ、茶色油を得た。この中間体塩化酸 (8 8 7 m g 、 7 . 4 8 m m o l) 及びチオセミカルバジド (4 5 5 m g 、 4 . 9 9 m m o l) の混合物を 7 0 ° で 1 8 時間熱し、その後冷却した。水を添加し、上記混合物を 5 0 % 水性水酸化ナトリウム溶液を用いて p H 9 に塩基性化し、そして生ずる沈殿物をろ過し、そして乾燥させ、上記表題の生成物を 4 1 0 m g 、 5 3 % 得た ;

【化 1 8 9】

20

¹H NMR

(CD₃OD, 400MHz) δ: 0.28 (m, 2H), 0.60 (m, 2H), 1.02 (m, 1H), 2.77 (d, 2H); LRMS : m/z 155.2 (MH⁺).

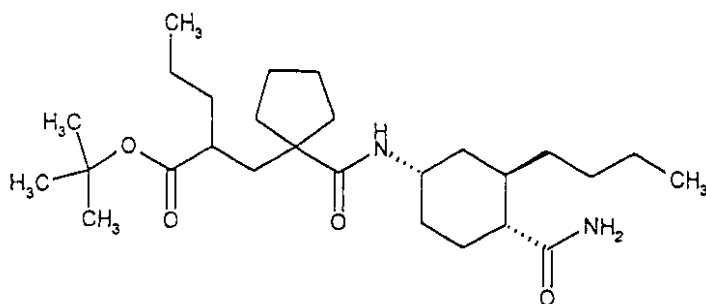
【 0 2 9 4 】

調製 (3 2)

(1 R , 2 R , 4 S) - 4 - [({ 1 - [2 - (第三 - ブトキシカルボニル) ペンチル] シクロペンチル } カルボニル) アミノ] - 2 - ブチルシクロヘキサンカルボキサミド

30

【化 1 9 0】



40

調製 (4 9) からの生成物 (6 5 m g 、 0 . 1 4 m m o l) を D C M (2 m l s) 中に取り、そして 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (2 3 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を 1 部分添加した。0 . 8 8 水性アンモニア溶液 (0 . 5 m l s) を添加し、そして上記混合物を 1 6 時間攪拌した。上記揮発性物質は減圧下で除去し、そして生ずる懸濁物を飽和水性 N a H C O ₃ 溶液 (5 m l s) で処理した。上記有機物を E t O A c (2 x) で抽出し、

50

乾燥させ (MgSO₄)、そして蒸発させて油を得、それを 19 : 1 (DCM : MeOH) を溶離液として用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の生成物 (43 mg) を得た ;

【化 191】

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.81 (t, 6H), 1.02-1.28 (m, 37H), 2.22 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 5.42-5.97 (m, 3H).

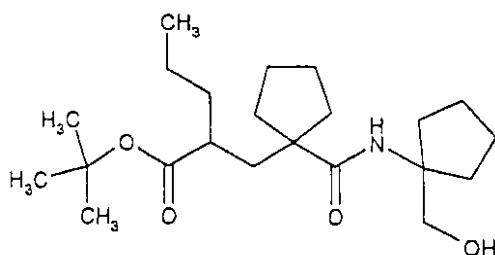
10

【0295】

調製 (33)

第三 - ブチル 2 - { [1 - ({ [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } ペンタノエート

【化 192】



20

塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (41 mg、0.21 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (27 mg、0.2 mmol)、N - メチルモルフォリン (35 μl、0.31 mmol) 及び最後に 1 - アミノ - 1 - シクロペンタンメタノール (例えば、Aldrich Chemical Co.) (25 mg、0.22 mmol) を N, N - ジメチルフォルムアミド (3 ml) 中の調製 (1) からの酸 (150 mg、0.53 mmol) の溶液に添加し、そして上記反応を 90 で 18 時間攪拌した。上記冷却した溶液を酢酸エチル (90 ml) で希釈し、水 (3 × 25 ml)、そして塩水 (25 ml) で洗浄し、その後乾燥させ (MgSO₄)、そして減圧下で蒸発させた。上記粗生成物を酢酸エチル : ペンタン (30 : 70) を溶離液として用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を 38 mg、57% 得た ;

【化 193】

40

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.88 (t, 3H), 1.29 (m, 3H), 1.41-1.78 (m, 26H), 1.78-1.98 (m, 4H), 2.04 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.70 (dq, 1H), 4.80 (t, 1H), 5.81 (s, 1H); LRMS : m/z 380 (MH⁺).

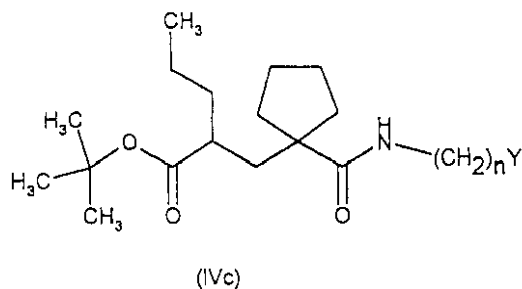
【0296】

50

調製 (34) ~ (43)

式 (IVc) の化合物、すなわち、Prot が第三 - ブチルであり、そして R¹ がプロピルである一般式 (IV) の化合物を調製 (33) で示されるものと同じ手順に従って、調製 (1) からの表題の生成物及び示されたアミンから調製した。

【化 194】



10

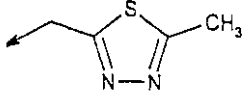
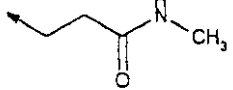
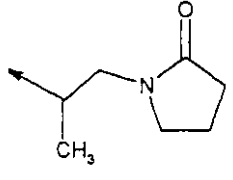
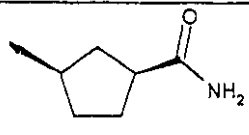
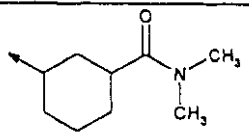
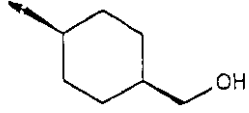
【表 8】

Prep	-(CH ₂) _n Y	Prec. amine	Data
34		ピペロニルアミン (ex Aldrich Chemical Co.)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.85 (t, 3H), 1.26 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.46 (m, 2H), 1.59-1.75 (m, 5H), 1.95 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 5.95 (m, 3H), 6.78 (m, 3H). LRMS : m/z 418.3 (MH ⁺)
35 ¹		2-アミノインダン・ ヒドロクロリド (ex Aldrich Chemical Co.)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H), 1.25 (m, 3H), 4H), 1.42 (m, 12H), 1.56-1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 5.86 (d, 1H), 7.19 (m, 4H). LRMS : m/z 400.3 (MH ⁺)
36 ²		2-アミノ-5- メチル-1, 3, 4- チアジアゾール (ex Lancaster)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.82 (t, 3H), 1.20-1.85 (m, 20H), 2.18 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 9.80 (bs, 1H). LRMS : m/z 382.3 (MH ⁺)
37 ²		2-アミノ-5- エチル-1, 3, 4- チアジアゾール (ex Lancaster)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 0.82 (t, 3H), 1.20-1.80 (m, 22H), 1.84 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 3.04 (q, 2H), 9.10 (bs, 1H). LRMS : m/z 396.2 (MH ⁺)

30

40

【表 9】

Prep	$-(CH_2)_nY$	Prec. amine	Data
38		Prep 22	1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.20-1.38 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.44-1.76 (m, 7H), 1.95-2.12 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 4.74 (dd, 1H), 4.82 (dd, 1H), 6.54 (bs, 1H). LRMS : m/z 396.2 (MH^+)
39 ^{1,2}		Prep 23	1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 0.88 (t, 3H), 1.21-1.38 (m, 3H), 1.40-1.70 (m, 17H), 1.88-2.04 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.39 (t, 2H), 2.80 (d, 3H), 3.53 (m, 2H), 6.13 (bs, 1H), 6.40 (m, 1H). LRMS : m/z 369.5 (MH^+)
40 ²		Prep 24	1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 0.82 (m, 3H), 1.16 (2xd, 3H), 1.20-1.72 (m, 21H), 1.83 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H), 6.21-6.35 (2xbd, 1H). LRMS : m/z 409.3 (MH^+)
41 ²		Prep 20	1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 0.82 (t, 3H), 1.19-1.38 (m, 4H), 1.42 (m, 12H), 1.60 (m, 3H), 1.74-2.02 (m, 10H), 2.18 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 5.32 (bs, 1H), 5.57 (bs, 1H), 7.28 (bs, 1H). LRMS : m/z 395 (MH^+)
42 ²		Prep 21	1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 0.86 (t, 3H), 1.18-1.78 (m, 25H), 1.84-2.03 (m, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 5.78 (m, 1H). LRMS : m/z 437.7 (MH^+)
43 ²		Prep 29	1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 0.85 (t, 3H), 1.20-1.79 (m, 30H), 1.90 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 5.82 (bd, 1H). LRMS : m/z 396.4 (MH^+)

1 = 室温で行った反応。

2 = メタノール : ジクロロメタンをカラム溶離液として使用した。

10

20

30

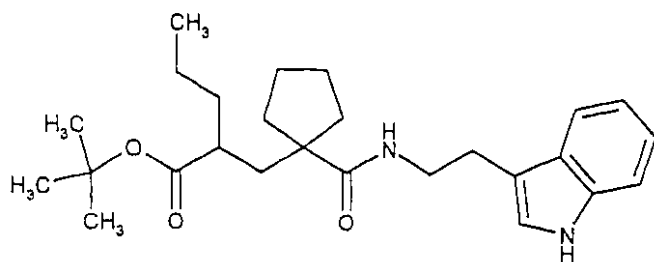
40

【 0 2 9 7 】

調製 (4 4)

第三 - ブチル 2 - { [1 - ({ [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] - メチル } ペンタノエート

【 化 1 9 5 】



10

上記表題の化合物を、上記反応は室温でジクロロメタン中で行ったことを除いては、調製(33)で示されるものと同じ手順に従って、調製(1)からの酸及びトリプタミンから80%収率で薄い黄色の油として得た；

【化196】

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.86 (t, 3H), 1.26 (m, 3H), 1.42 (m, 11H), 1.50-1.69 (m, 6H), 1.83 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.99 (t, 3H), 3.60 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.02 (bs, 1H); LRMS : m/z 427.5 (MH⁺).

20

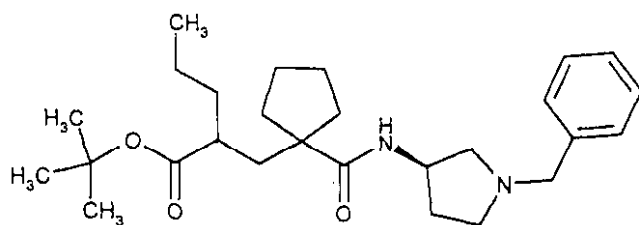
【0298】

調製(45)

第三 - ブチル 2 - [(1 - { [(3 S) - 1 - ベンジルピローリジニル] アミノ } シクロペンチル) メチル] ペンタノエート

30

【化197】



40

上記表題の化合物を、調製(44)で示されるものと同じ手順に従って、調製(1)からの酸及び(3S)-1-ベンジル-3-アミノピローリジン(例えば、Aldrich Chemical Co.)から定量的に得た。

【化198】

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.84 (t, 3H),
1.10-1.76 (m, 21H), 1.90-2.05 (m, 3H), 2.20-2.38 (m, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.84 (m, 1H),
3.62 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 6.02 (m, 1H), 7.33 (m, 5H).

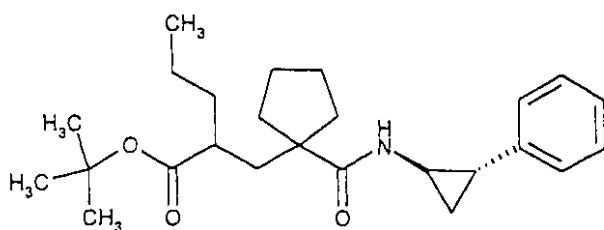
10

【 0 2 9 9 】

調製 (4 6)

第三 - ブチル 2 - { [1 - ({ [シス - 2 - フェニルシクロプロピル] アミノ } カルボ
ニル) - シクロペンチル] メチル } ペンタノエート

【 化 1 9 9 】



20

塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (8 1 m g 、 0 .
4 2 m m o l) 、 N - メチルモルフォリン (0 . 1 5 m l 、 1 . 0 6 m m o l) 及び塩酸
1 - S - アミノ - 2 - R - フェニルシクロプロパン (J . M e d . C h e m . , 1 9 8 6
30 , 2 9 , 2 0 4 4) (6 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) をジクロロメタン (1 0 m l) 中の
調製 (1) からの酸 (1 0 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) の溶液に添加し、そして上記反応
を室温で 1 8 時間攪拌した。上記反応混合物を減圧下で蒸発させ、そして上記残留物をジ
クロロメタン : メタノール (9 8 : 2 ~ 9 5 : 5) の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカ
ラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を黄色油として 8 5 m g 、 5 5
% 得た ;

【 化 2 0 0 】

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.88
(t, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.20-1.58 (m, 16H), 1.63 (m, 5H), 1.90-2.14 (m, 4H), 2.23 (m, 1H),
2.90 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.24 (m, 2H); LRMS : m/z 400 (MH^+).

40

【 0 3 0 0 】

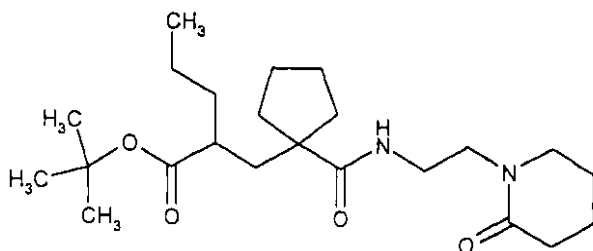
調製 (4 7)

第三 - ブチル 2 - { [1 - ({ [2 - (2 - オキソ - 1 - ピペリジニル) エチル] アミ

50

ノ } カルボニル } シクロペンチル] - メチル } ペンタノエート

【化 2 0 1】



10

ヒドラジン-水和物 (34 μ l、0.70 mmol) をエタノール (10 ml) 中の調製 (6) からの化合物 (171 mg、0.63 mmol) の溶液に添加し、そして上記反応を還流下で5時間熱した。上記冷却した混合物をろ過し、上記ろ過物を減圧下で濃縮し、上記残留物をジクロロメタン中に懸濁し、そして上記懸濁物を再ろ過した。生ずるろ過物を減圧下で濃縮し、そして上記残留物をジクロロメタン：メタノール：0.88 アンモニア (90：10：1) を溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記アミン 16 mg を得た。調製 (1) からの酸 (32 mg、0.11 mmol)、塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (25 mg、0.13 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (17 mg、0.13 mmol)、及び N - メチルモルフォリン (25 μ l、0.23 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) 中のこのアミンの溶液に添加し、そして上記反応を室温で18時間攪拌した。上記混合物を酢酸エチル及び水の間で分割し、上記層を分離した。上記有機相を水 (2 x) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、そして減圧下で蒸発させた。上記残留の油をジクロロメタン：メタノール (98.5：1.5 ~ 95：5) の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を油として 43 mg、17% 得た；

20

30

【化 2 0 2】

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.82 (t, 3H), 1.22 (m, 3H), 1.38-1.65 (m, 17H), 1.58 (m, 4H), 1.95 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 6.76 (m, 1H); LRMS : m/z 409.2 (MH⁺)

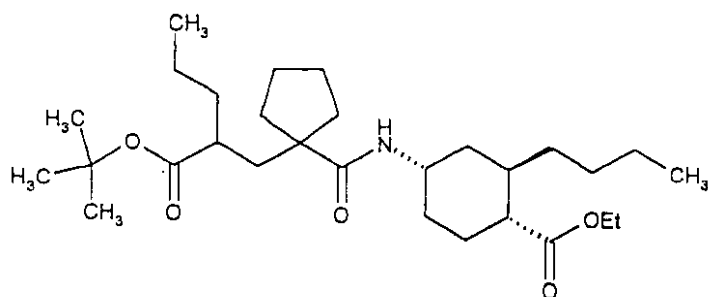
40

【 0 3 0 1】

調製 (48)

エチル (1R, 2R, 4S) - 4 - [({ 1 - [2 - (第三 - ブトキシカルボニル) ペンチル] シクロペンチル } カルボニル) - アミノ] - 2 - ブチルシクロヘキサンカルボキシレート

【化 2 0 3】



10

ジクロロメタン (3 ml) 中の調製 (1) からの酸 (109 mg、0.38 mmol)、塩酸 (1R, 2R, 4S) - 4 - アミノ - 2 - ブチル - シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (WO, 9009374)、(101 mg、0.38 mmol)、塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (95 mg、0.50 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (60 mg、0.40 mmol) 及びトリエチルアミン (0.12 ml、0.87 mmol) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。上記混合物を減圧下で蒸発させ、上記残留物を重炭酸ナトリウム溶液で処理し、そして酢酸エチルで抽出した。上記混合した有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、そして減圧下で蒸発させ、ゴムを得た。上記粗生成物を酢酸エチル：ペンタン (50 : 50) を溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、そしてジクロロメタンで共沸させ、上記表題の化合物を 190 mg 得た；

20

【化 204】

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.88 (m, 6H), 1.20-1.40 (m, 13H),

1.40-2.10 (m, 25H), 2.16-2.30 (m, 2H), 4.18 (m, 3H), 5.83 (d, 1H).

30

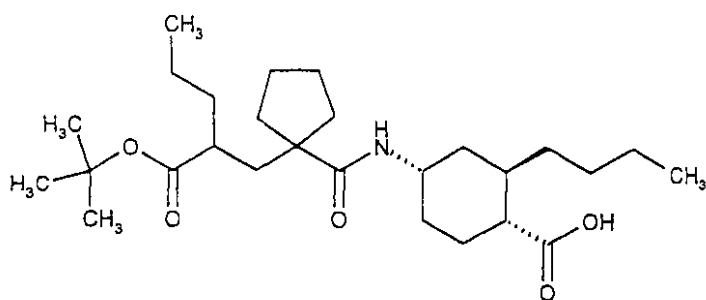
【0302】

調製 (49)

(1R, 2R, 4S) - 4 - [({ 1 - [2 - (第三 - ブトキシカルボニル) ペンチル] シクロペンチル } カルボニル) アミノ] - 2 - ブチルシクロヘキサンカルボン酸

【化 205】

40



10

メタノール (1 . 5 m l) 中の調製 (4 8) からのエチルエステル (1 9 0 m g 、 0 . 3 9 m m o l) 及び 1 N の水酸化ナトリウム溶液 (0 . 8 5 m l 、 0 . 8 5 m m o l) の混合物を室温で 2 2 時間攪拌した。上記反応混合物を塩酸 (2 N) を用いて p H 1 まで酸性化し、その後酢酸エチル及び水の間で分割した。上記層を分離し、そして上記有機相を乾燥させ (M g S O ₄) 、そして減圧下で蒸発させ、上記表題の化合物を 1 3 0 m g 、 7 2 % 得た ;

20

【化 2 0 6】

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.86 (m, 6H), 1.20-2.12 (m, 36H), 2.24 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.82 (d, 1H); LRMS : m/z 464 (M-H)⁻.

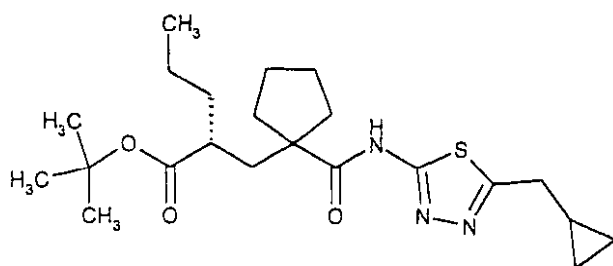
30

【 0 3 0 3 】

調製 (5 0)

第三 - ブチル (2 R) - 2 - { [1 - ({ [5 - (シクロプロピルメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] メチル } ペンタノエート

【化 2 0 7】



40

50

上記表題の化合物を、調製(33)で示される手順に従って、調製(2)からの酸及び調製(31)からのアミンから、65%収率で、調製した；

【化208】

¹H

NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.35 (m, 2H), 0.63 (m, 2H), 0.80 (m, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.20-1.94 (m, 20H), 2.19 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 3.50 (s, 1H); LRMS : m/z 422.4 (MH⁺); [α]_D = -14.15° (c = 0.082, メタノール).

10

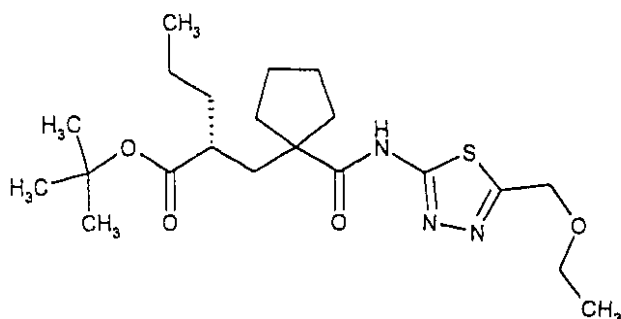
【0304】

調製(51)

第三 - ブチル (2R) - 2 - { [1 - ({ [5 - (エトキシメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } ペンタノエート

【化209】

20



30

上記表題の化合物を、調製(33)で示される手順に従って、調製(2)からの酸及び調製(97)からの表題の生成物から、51%収率で、調製した；

【化210】

40

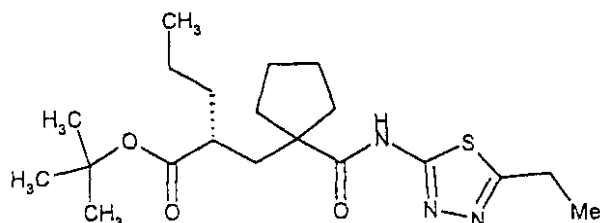
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.10-1.78 (m, 25H), 1.82 (m, 1H), 2.19 (m, 5H), 3.48 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 10.16 (brs, 1H); LRMS : m/z 426.4 (MH⁺); [α]_D = -12.50° (c = 0.08, メタノール).

【0305】

50

調製 (5 1 a)

第三 - ブチル - (2 R) - 2 - [(1 - { [(5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] ペンタノエート
【化 2 1 1】



10

- 1 4 でジクロロメタン (2 . 3 9 L) 及びピリジン (2 . 3 9 L) の混合物に塩化チオニル (1 3 5 m l 、 1 . 8 5 m o l 、 1 . 1 e q) を窒素気体下で 1 時間にわたり攪拌しながら添加した。生ずる橙色の液体を 5 分間攪拌後、ジクロロメタン (4 7 7 m l) 中の調製 (2) からの生成物 (4 7 7 g 、 1 . 6 7 m o l) の溶液を 4 5 分間にわたり添加し、上記反応混合物を混濁させた。上記反応混合物を 3 時間攪拌後、トリエチルアミン (4 2 4 g 、 4 . 1 9 m o l) を 2 0 分間にわたり、その後 4 - ジメチルアミノピリジン (2 0 . 5 g 、 1 6 8 m m o l) を添加した。生ずる混合物にその後 2 - アミノ - 5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール (例えば、L a n c a s t e r) (2 8 2 m g 、 2 . 1 8 m o l) を 3 部分にわけて、1 0 分間にわたり添加した。上記反応をその後環境温度まで温め、そして 4 3 時間攪拌した。n - ヘプタン (2 . 4 L) 及び脱イオン水 (1 L) をその後上記反応混合物に添加した。濃縮塩酸 (3 . 5 6 L) をその後、氷水浴中で冷却しながら、0 . 5 時間にわたり攪拌しながら添加した。上記層をその後分離し、そして上記有機層に脱イオン水 (2 L) 及び濃縮塩酸 (2 5 0 m l) を攪拌しながら添加した。上記層を再び分離し、そして上記有機層に脱イオン水 (2 L) 及び濃縮塩酸 (2 5 0 m l) を攪拌しながら添加した。上記有機層にその後飽和水性カリウムカーボネート溶液 (1 L) を攪拌しながら添加した。上記有機相を回収し、そしてその後飽和塩水 (2 x 1 L) で洗浄した。生ずる溶液をその後吸引下で濃縮し、上記表題の化合物化合物 (5 4 6 g 、 1 . 3 8 m o l 、 8 5 % 収率) を粘性の濃い茶色油として得、それをさらなる精製なしに次の段階で使用した ; L R M S (ネガティブ A P C I) : m / z [M - H] ⁻ 3 9 4 ;

20

30

【化 2 1 2】

¹H-NMR (CDCl₃, 300

MHz) δ: 0.76 (t, 3H), 1.08-1.23 (m, 3H), 1.23-1.27 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.42-1.53 (m, 4H), 1.53-1.68 (m, 2H), 1.87 (dd, 1H), 1.95-2.06 (m, 1H), 2.06-2.24 (m, 3H), 2.98 (q, 2H), 12.15 (bs, 1H).

40

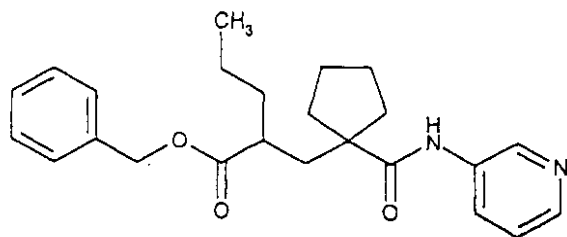
【 0 3 0 6 】

調製 (5 2)

50

ベンジル 2 - ({ 1 - [(3 - ピリジニルアミノ) カルボニル] シクロペンチル } メチ
ル) ペンタノエート

【化 2 1 3】



10

トリエチルアミン (0 . 1 1 m l 、 0 . 7 8 m m o l) をジクロロメタン (3 m l) 中の調製 (3) からの塩化酸 (2 0 0 m g 、 0 . 6 0 m m o l) 及び 2 - アミノピリジン (6 1 m g 、 0 . 6 5 m m o l) の混合物に添加し、そして上記反応を室温で 1 6 時間攪拌した。上記混合物を減圧下で蒸発させ、上記残留物を重炭酸ナトリウム溶液 (5 m l) 及び酢酸エチル (2 0 m l) の間で分割し、そして上記層を分離した。上記有機相を乾燥させ (M g S O ₄) 、そして減圧下で蒸発させ、ゴムを得た。上記粗生成物を酢酸エチルを溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を 1 3 0 m g 得た ;

20

【化 2 1 4】

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ: 0.82 (t, 3H), 1.21 (m, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.43-1.72 (m, 6H), 1.81 (d, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.56 (s, 1H).

30

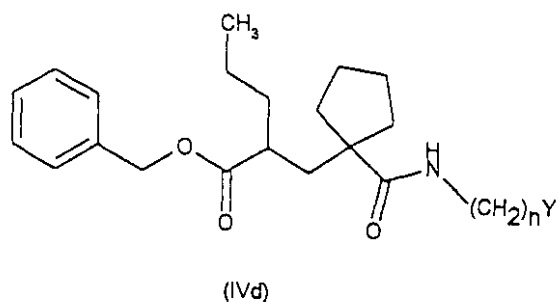
【 0 3 0 7 】

調製 (5 3) ~ (5 6)

式 (I V d) の化合物、すなわち、P r o t がベンジルであり、そして R¹ がプロピルである一般式 (I V) の化合物を、調製 (5 2) で示されるものと同じ手順に従って、調製 (3) からの塩化酸及び示されるアミンから調製した。

40

【化 2 1 5】



10

【表 10】

Prep	$-(CH_2)_nY$	Prec. amine	Data
53 ¹		ex Trans World Chemicals	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 0.84 (t, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.40-1.76 (m, 7H), 1.84 (dd, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.19 (dd, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.99 (dd, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.19-7.42 (m, 15H).
54		Prep 27	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 0.85 (t, 3H), 1.24 (m, 3H), 1.39-1.78 (m, 6H), 1.82 (dd, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.20 (dd, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.98 (dd, 2H), 7.18-7.40 (m, 10H), 7.45 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.42 (s, 1H).
55		Prep 30	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.80 (t, 3H), 0.92 (t, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.30-1.70 (m, 12H), 1.82 (dd, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.58 (t, 2H), 4.98 (dd, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.90 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.15 (d, 1H).
56 ²		Prep 28	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 0.84 (t, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.27-1.99 (m, 10H), 2.07-2.30 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.10 (dd, 2H), 6.59 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.34 (m, 11H), 8.10 (s, 1H).

20

30

40

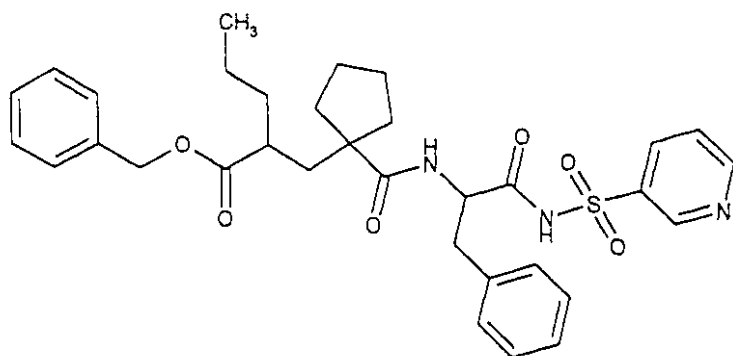
1 = カラム溶離液としてジクロロメタンを使用した。

2 = N-メチルモルフォリンを塩基として使用した。

調製 (5 7)

ベンジル 2 - ({ 1 - [({ 1 - ベンジル - 2 - オキソ - 2 - [(3 - ピリジニルスル
フォニル) アミノ] エチル } アミノ) - カルボニル] シクロペンチル } メチル) ペンタノ
エート

【化 2 1 6】



10

20

調製 (2 5) からの塩酸アミン (8 2 8 m g 、 2 . 1 9 m m o l) 及び N - メチルモルフォリン (2 . 2 1 g 、 2 1 . 9 m m o l) をジクロロメタン (5 0 m l) 中の調製 (3) からの塩化酸 (7 3 7 m g 、 2 . 1 9 m m o l) の氷冷した溶液に添加し、そして上記反応を室温で 2 4 時間攪拌した。上記反応混合物を減圧下で蒸発させ、上記残留物を酢酸エチル (5 0 m l) 及び水 (5 0 m l) の間で分割し、そして上記層を分離した。上記有機相を塩水 (2 5 m l) で洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、そして減圧下で蒸発させた。上記粗生成物を酢酸エチル : メタノール (1 0 0 : 0 ~ 9 5 : 5) の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物をクリーム泡沫として、9 7 5 m g 、 7 3 % 得た ;

30

【化 2 1 7】

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.72 (m, 3H), 0.94-2.20 (m, 17H), 2.84 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 7.38 (m, 6H), 8.06 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.87 (s, 1H).

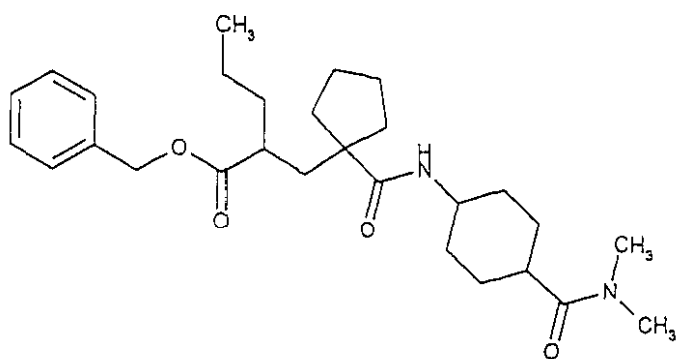
40

【 0 3 0 9 】

調製 (5 8)

シス - ベンジル 2 - ({ 1 - [({ 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキ
シル } アミノ) カルボニル] - シクロペンチル } メチル) ペンタノエート

【化 2 1 8】



10

ジクロロメタン (5 ml) 中のシス - 4 - { [(1 - { 2 - [(ベンジルオキシ) カルボ
ニル] ペンチル } シクロペンチル) カルボニル] - アミノ } シクロヘキサンカルボン酸 (
E P 274234、実施例 (310)) (200 mg、0.45 mmol)、塩酸 1 -
(3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (112 mg、0.58 m
mol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (70 mg、0.46 mmol) 及
びジメチルアミン (0.56 ml、テトラヒドロフラン中 2 M、1.12 mmol) の混
合物を室温で 16 時間攪拌した。上記混合物を減圧下で濃縮し、そして上記残留物を重炭
酸ナトリウム溶液及び酢酸エチルの間で分割し、そして上記層を分離した。上記有機相を
乾燥させ (MgSO₄)、そして減圧下で蒸発させ、ゴムを得た。上記粗生成物を酢酸エ
チルを溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記
表題の化合物を 150 mg 得た ;

20

【化 219】

30

¹H NMR

(CDCl₃, 300MHz) δ: 0.82 (t, 3H), 1.22 (m, 3H), 1.32-1.88 (m, H), 2.00 (m, 4H), 2.40 (m,
1H), 2.60 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.80 (bd, 1H),
7.37 (m, 5H).

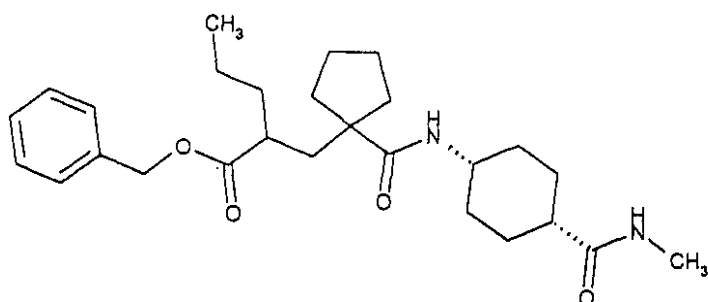
【0310】

40

調製 (59)

シス - ベンジル 2 - ({ 1 - [({ 4 - [(メチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシ
ル } アミノ) カルボニル] - シクロペンチル } メチル) ペンタノエート

【化 220】



10

上記表題の化合物を、調製(58)で示される手順に従って、シス-4-{[(1-{2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ペンチル}シクロペンチル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸(E P 274234、実施例(310))及びメチルアミン(テトラヒドロフラン中2M)から49%収率で調製した；

20

【化221】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.82 (t, 3H), 1.17-2.12 (m, 22H), 2.21 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.80 (d, 3H), 4.00 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.61 (m, 1H), 5.79 (d, 1H), 7.38 (m, 5H).

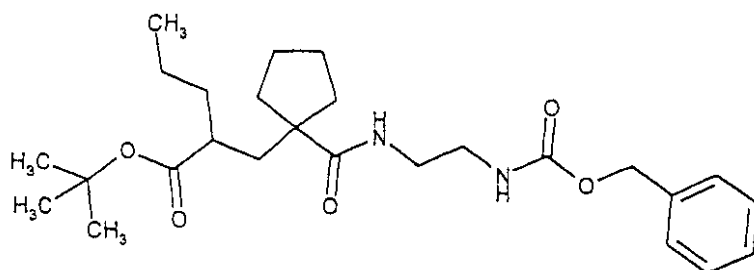
30

【0311】

調製(60)

第三-ブチル 2-[(1-{[(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)アミノ]カルボニル}-シクロペンチル)メチル]ペンタノエート

【化222】



40

上記表題の化合物を、調製(33)で示されるものと同じ手順に従って、調製(1)からの酸及びN-ベンジルオキシカルボニル-1,2-ジアミノエタン(例えば、Aldri

50

c h Chemical Co.) から、55%収率で黄色油として得た；

【化223】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,

400MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.20-1.38 (m, 3H), 1.40-1.74 (m, 17H), 1.90 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.32 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.61 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 7.36 (m, 5H).

10

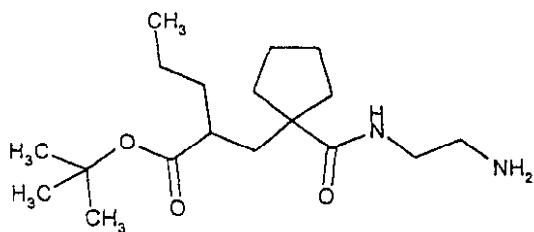
【0312】

調製(61)

第三 - ブチル 2 - [(1 - { [(2 - アミノエチル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] ペンタノエート

【化224】

20



30

エタノール(8ml)中の調製(60)からのカルバメート(1.43g、3.10mmol)及び木炭上の10%パラジウム(200mg)の混合物を室温及び1atmで18時間水素化した。上記反応混合物をArbocel(商標)ととおしてろ過し、そして上記ろ過物を減圧下で蒸発させ、上記表題の化合物を920mg、92%得た；

【化225】

$^1\text{H NMR}$

(CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.20-1.38 (m, 3H), 1.40-1.54 (m, 12H), 1.61 (m, 5H), 1.92-2.12 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 6.65 (m, 1H); LRMS: m/z 326.8 (M^+).

40

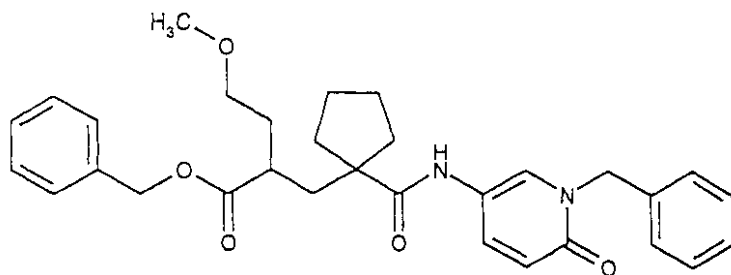
【0313】

調製(62)

ベンジル 2 - [(1 - { [(1 - ベンジル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 3 - ピリ

50

ジニル) アミノ] カルボニル} シクロペンチル) - メチル] - 4 - メトキシブタノエート
【化 2 2 6】



10

塩化オキサリル (0.26 ml、3.0 mmol) をジクロロメタン (20 ml) 中の 1 - { 2 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - 4 - メトキシブチル } シクロペンタンカルボン酸 (EP 274234、実施例 (15)) (1.0 g、3.0 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (2 滴) の氷冷した溶液に添加し、そして上記反応を室温で 2 時間攪拌した。上記溶液を減圧下で濃縮し、そして上記残留物をジクロロメタン (3 × 10 ml) で共沸させた。上記生成物をジクロロメタン (20 ml) 中に溶解し、その後氷浴中で冷却した。調製 (28) からのアミン (600 mg、3 mmol) 及び N - メチルモルフォリン (0.6 ml、5.45 mmol) を添加し、そして上記反応を室温で 18 時間攪拌した。上記反応混合物を減圧下で濃縮し、そして水及びエーテルの間で分割した。上記有機層を塩酸 (2 N)、重炭酸ナトリウム溶液、その後水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、そして減圧下で蒸発させた。上記残留の緑色固体を酢酸エチル : ヘキサン (90 : 10) を溶離液として用いてシリカゲル上の中圧カラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を 880 mg、57% 得た ;

20

【化 2 2 7】

30

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.37-2.28 (m, 12H), 2.46-2.64 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 4.97 (dd, 2H), 5.08 (dd, 2H), 6.57 (d, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.18-7.48 (m, 10H), 8.08 (d, 1H).

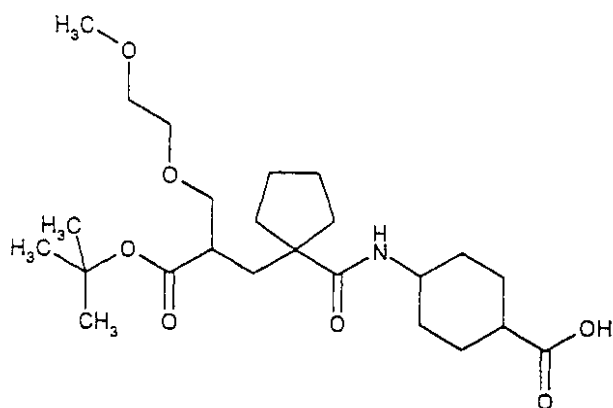
40

【0314】

調製 (63)

4 - { [(1 - { 3 - 第三 - ブトキシ - 2 - [(2 - メトキシエトキシ) メチル] - 3 - オキソプロピル } シクロペンチル) - カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸

【化 2 2 8】



10

水 (1 0 m l) 及びエタノール (5 0 m l) 中のベンジル 4 - { [(1 - { 3 - 第三 -
 ブトキシ - 2 - [(2 - メトキシエトキシ) メチル] - 3 - オキソプロピル } シクロペン
 チル) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボキシレート (E P 2 7 4 2 3 4、実
 施例 (9 6))、及び木炭上の 1 0 % パラジウム (2 5 0 m g) の混合物を 5 0 p s i 及
 び室温で 1 8 時間水素化した。上記反応混合物を S o l k a f l o c (商標) をとおして
 る過し、上記ろ過物を減圧下で濃縮し、そして上記残留物をトルエン (3 x) で、そして
 その後ジクロロメタン (3 x) で共沸させ、上記表題の化合物を 2 . 0 g、9 6 % 得た ;
 【化 2 2 9】

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.48 (s, 9H), 1.53-1.84 (m, 14H),
 1.94-2.10 (m, 5H), 2.60 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.41-3.63 (m, 5H), 3.96 (m, 1H), 5.90 (bd,
 1H).

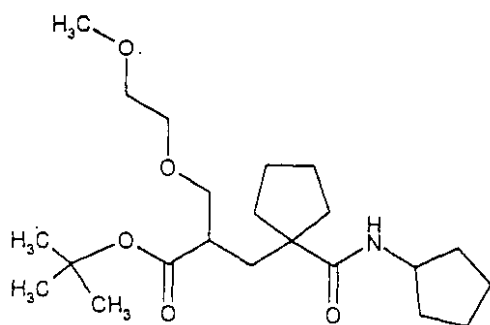
30

【 0 3 1 5 】

調製 (6 4)

第三 - ブチル 3 - { 1 - [(シクロペンチルアミノ) カルボニル] シクロペンチル } -
2 - [(2 - メトキシエトキシ) メチル] - プロパノエート

【化 2 3 0】



10

塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (197 mg、1 . 07 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (139 mg、1 . 07 mmol)、N - メチルモルフォリン (0 . 18 ml、1 . 64 mmol) 及びシクロペンチルアミン (101 μ l、1 . 07 mmol) をジクロロメタン (5 ml) 中の 1 - { 3 - 第三 - ブトキシ - 2 - [(2 - メトキシエトキシ) メチル] - 3 - , オキソプロピル } - シクロペンタンカルボン酸 (EP 274234、実施例 (42)) (400 mg、1 . 07 mmol) の溶液に添加し、そして上記反応を室温で 22 時間攪拌した。上記反応を水の添加により停止し、ジクロロメタン (3 x) で抽出し、そして混合した有機抽出物を乾燥させ (Mg SO₄)、そして減圧下で蒸発させた。上記粗生成物を酢酸エチル : ペンタン (30 : 70) を溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を澄んだ油として 320 mg、78 % 得た ;

20

【化 2 3 1】

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.22-

30

2.02 (m, 27H), 2.58 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.57 (m, 3H),
4.10-4.20 (m, 1H), 5.80 (bs, 1H).

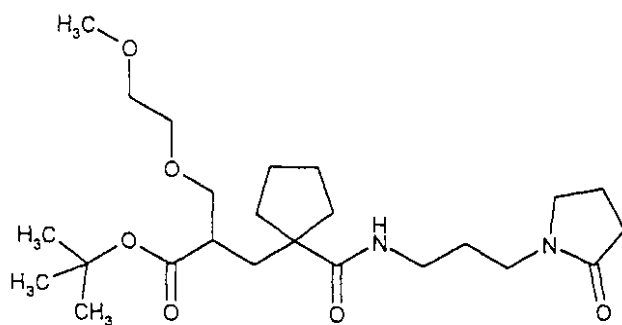
【 0 3 1 6 】

調製 (6 5)

第三 - ブチル 3 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - { [1 - ({ [3 - (2 - オキソ - 1 - ピローリジニル) プロピル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] メチル } プロパノエート

40

【化 2 3 2】



10

上記表題の化合物を、ジクロロメタン：メタノール（９５：５）をカラム溶離液として用いたことを除いては、調製（６４）で示されるものと同じ手順に従って、１－{３－第三－ブトキシ－２－〔（２－メトキシエトキシ）メチル〕－３－オキソプロピル}－シクロペンタンカルボン酸（ＥＰ ２ ７ ４ ２ ３ ４、実施例（４２））及び１－（３－アミノプロピル）－２－ピローリジノンピローリジノン（例えば、A l d r i c h C h e m i c a l C o . ）から９７％収率で澄んだ油として得た、

20

【化２３３】

¹H NMR (CDCl₃,

400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 7H), 1.78 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.38 (m, 6H), 3.42-3.60 (m, 6H), 7.00 (m, 1H).

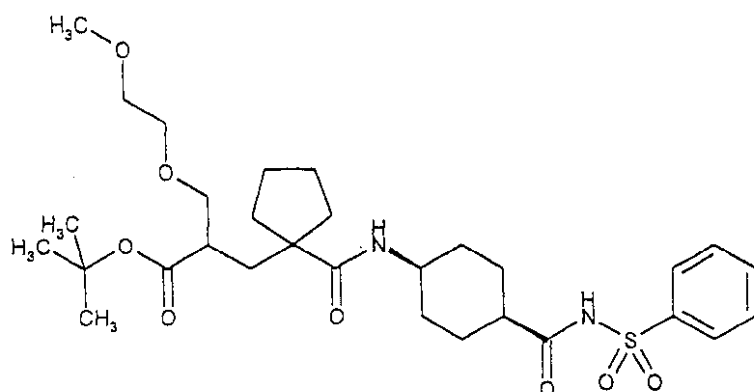
30

【 0 3 1 7 】

調製（６６）

シス－第三－ブチル ３－（２－メトキシエトキシ）－２－〔（１－{〔（４－{〔（フェニルスルフォニル）アミノ〕カルボニル}－シクロヘキシル）アミノ〕カルボニル}シクロペンチル）メチル〕プロパノエート

【化２３４】



10

N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (199 mg、0.97 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (118 mg、0.97 mmol) 及びベンゼンスルホンアミド (152 mg、0.97 mmol) をジクロロメタン (12 ml) 及び N, N - ジメチル
 フォルムアミド (0.5 ml) 中の調製 (63) からの酸 (400 mg、0.878 mmol) の氷冷した溶液に添加し、そして上記反応を室温で 20 時間攪拌した。上記混合物
 を減圧下濃縮させ、そして上記残留物を冷酢酸エチル中に懸濁した。生ずる不溶性の物質
 をろ過し、上記ろ過物を塩酸 (1 N)、及び水で洗浄し、その後乾燥させ (MgSO₄)
 、そして減圧下で蒸発させた。上記粗生成物をジクロロメタン : メタノール (95 : 5 ~
 90 : 10) の溶離勾配を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し
 、上記表題の化合物を白色泡沫として 480 mg、92% 得た ;

20

【化 235】

30

¹H NMR

(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.44 (s, 9H), 1.63 (m, 13H), 1.80 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.98 (m,
 2H), 2.36 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.56 (m, 3H),
 3.95 (m, 1H), 5.92 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.75 (bs, 1H);
 LRMS : m/z 618 (MNa⁺).

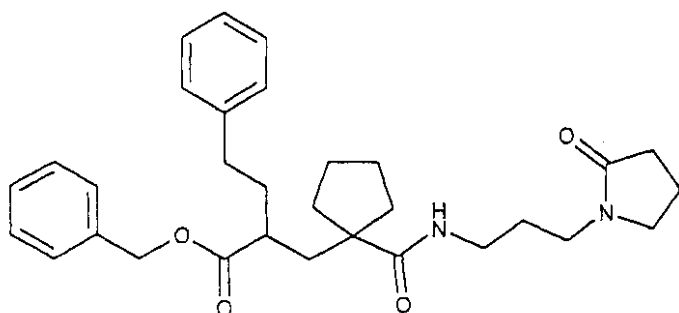
40

【0318】

調製 (67)

ベンジル 2 - { [1 - ({ [3 - (2 - オキソ - 1 - ピローリジニル) プロピル] アミ
 ノ } カルボニルシクロペンチル] - メチル } - 4 - フェニルブタノエート

【化 236】



10

塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (1 . 0 6 g 、 5 . 5 3 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0 . 6 0 g 、 4 . 4 4 m m o l) 及び 4 - メチルモルフォリン (0 . 5 6 g 、 5 . 5 4 m m o l) を室温の乾燥ジクロロメタン (1 5 m l) 中の 1 - { 2 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - 4 - フェニルブチル } シクロペンタンカルボン酸 (E P 2 7 4 2 3 4 実施例 (1 7)) (1 . 5 g 、 3 . 9 4 m m o l) の冷却した溶液に、続いて N - (3 - アミノプロピル) - 2 - ピロリジノン (例えば、Aldrich Chemical Co.) (0 . 5 6 g 、 3 . 9 4 m m o l) を連続して添加し、そして上記反応を室温で 1 8 時間攪拌した。上記混合物を水、2 N の塩酸、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、そしてその後乾燥させ (M g S O ₄) 、そして減圧下で蒸発させた。上記残留の黄色油を酢酸エチル : ペンタン (5 0 : 5 0) を溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を澄んだゴムとして 8 0 0 m g 、 4 0 % 得た ;

20

【化 2 3 7】

30

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ:

1.37-2.20 (m, 16H), 2.34-2.58 (m, 5H), 2.92-3.46 (m, 6H), 5.07 (d, 1H), 5.18 (d, 1H),
6.98-7.47 (m, 10H).

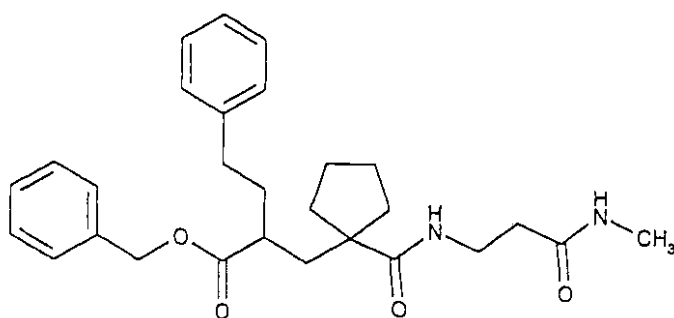
【 0 3 1 9 】

調製 (6 8)

40

ベンジル 2 - { [1 - ({ [3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] メチル } - 4 - フェニルブタノエート

【化 2 3 8】



10

塩酸 1 - (3 - ジメチルミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (1 2 2 m g 、 0 . 6 4 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (8 6 m g 、 0 . 6 4 m m o l) 及び 4 - メチルモルフォリン (1 7 3 μ l 、 1 . 5 9 m m o l) を室温の N , N - ジメチルホルムアミド (5 m l) 中の 1 - { 2 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - 4 - フェニルブチル } シクロペンタン - カルボン酸 (E P 2 7 4 2 3 4 、 実施例 (1 7)) (2 0 2 m g 、 0 . 5 3 m m o l) の冷却した溶液に、続いて調製 (2 3) からの塩酸アミン (1 4 6 m g 、 1 . 0 6 m m o l) を連続して添加し、そして上記反応を 9 0 で 1 8 時間攪拌した。上記冷却した溶液を減圧下で濃縮し、そして上記残留物を水 (2 0 m l) 及び酢酸エチル (1 0 0 m l) の間で分割させた。上記層を分離し、そして上記有機相を水 (3 \times 3 0 m l) 、塩水 (2 5 m l) で洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、そして減圧下で蒸発させ、澄んだ油を得た。上記粗生成物をジクロロメタン : メタノール (9 8 : 2) を溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の化合物を無色の油として 1 6 2 m g 、 6 7 % 得た ;

20

【化 2 3 9】

30

¹H NMR (CDCl₃,

400MHz) δ : 1.38-1.53 (m, 2H), 1.53-1.96 (m, 8H), 2.02 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.46 (m, 3H), 2.76 (d, 3H), 3.44 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.79 (bs, 1H), 6.38 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.38 (m, 5H); LRMS : m/z 465.5 (MH⁺).

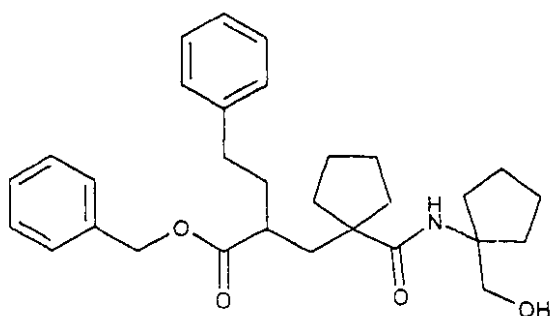
40

【 0 3 2 0 】

調製 (6 9)

ベンジル 2 - { [1 - ({ [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] メチル } - 4 - フェニルブタノエート

【化 2 4 0】



10

上記表題の化合物を、上記反応混合物を室温で18時間攪拌し、そして上記粗生成物を酢酸エチル：ペンタンを溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製したことを除いては、調製(68)で示されるものと同じ手順に従って、1- { 2 - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - 4 - フェニルブチル } シクロペンタン - カルボン酸 (EP 274234、実施例(17)) 及び 1 - アミノ - 1 - シクロペンタンメタノールから結晶固体 (48%) として得た ;

20

【化241】

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.38 (m, 2H), 1.50-1.95 (m, 16H), 2.01 (m, 2H), 2.45 (m, 3H), 3.49 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.36 (m, 5H); LRMS : m/z 478.3 (MH⁺).

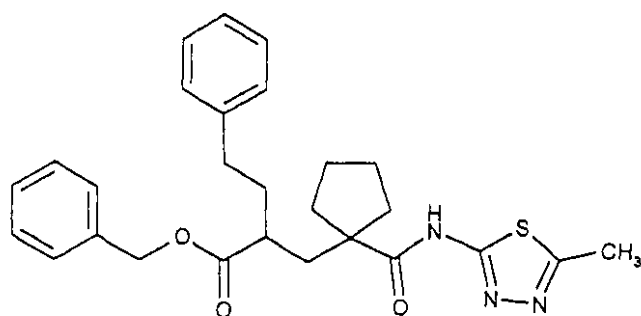
30

【0321】

調製(70)

ベンジル 2 - [(1 - { [(5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] - 4 - フェニルブタノエート

【化242】



10

上記表題の化合物を、調製(68)で示されるものと同じ手順に従って、1 - { 2 - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - 4 - フェニルブチル } シクロペンタン - カルボン酸 (E P 274234、実施例(17)) 及び 2 - アミノ - 5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジ
アゾール (例えば、Lancaster) から 74% 収率で澄んだ油として得た ;
【化 2 4 3】

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.58-1.76 (m, 7H),
1.83-1.98 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.44 (m, 3H), 2.65 (s, 3H),
5.02 (dd, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.35 (m, 5H); LRMS : m/z 478.7
(MH^+).

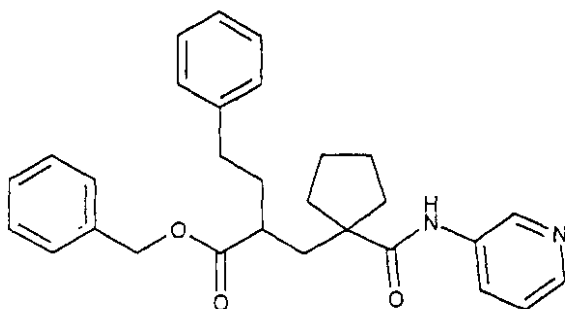
30

【 0 3 2 2 】

調製 (7 1)

ベンジル 4 - フェニル - 2 - ({ 1 - [(3 - ピリジニルアミノ) カルボニル] シクロ
ペンチル } メチル) ブタノエート

【化 2 4 4】



10

塩化オキサリル (2.29 ml、26.3 mmol) をジクロロメタン (25 ml) 中の 1 - { 2 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - 4 - フェニルブチル } シクロペンタン - カルボン酸 (EP 274234、実施例 (17)) (5.0 g、13.14 mmol) 及び N, N - ジメチルフォルムアミド (2 滴) の溶液に添加し、そして上記溶液を 2.5 時間攪拌した。上記混合物を減圧下で蒸発させ、上記残留物をジクロロメタンで共沸させ、黄色油を得た。これをその後ジクロロメタン (50 ml) 中に溶解し、そしてこの塩化酸の溶液 (10 ml、2.54 mmol) を乾燥ジクロロメタン (10 ml) 中のトリエチルアミン (248 mg、2.45 mmol) 及び 3 - アミノピリジン (253 mg、2.70 mmol) の氷冷した溶液に添加し、そして上記反応を室温で 18 時間攪拌した。上記溶液を水 (3 ×) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、そして減圧下で蒸発させた。上記粗生成物を酢酸エチル : ヘキサン (40 : 60) を溶離液として用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、そしてエーテル : ヘキサン (90 : 10 ~ 100 : 0) の溶離勾配を用いて繰り返しした。上記生成物を酢酸エチル : ヘキサンから結晶化し、上記表題の化合物を 740 mg、66% 得た ;

20

【化 2 4 5】

30

¹H

NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.38-2.07 (m, 10H), 2.10-2.37 (m, 2H), 2.42-2.63 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.94-7.44 (m, 10H), 7.50 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.52 (s, 1H).

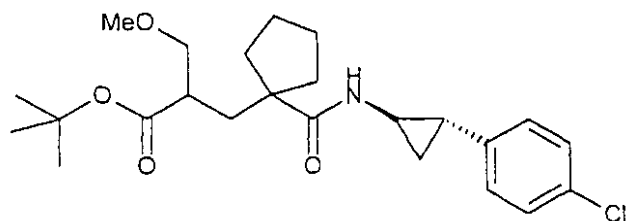
40

【0323】

調製 (72)

トランス - 第三 - ブチル - 3 - [1 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] - 2 - (メトキシメチル) プロパノエート

【化 2 4 6】



10

DCM (5 ml) 中の調製 (94) からの生成物 (286 mg、1 mmol)、調製 (76) からの生成物 (203 mg、1 mmol)、1 - (3 - ジメチルミアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (211 mg、1.1 mmol)、トリエチルアミン (1 ml) 及び HOBt (148 mg、1.1 mmol) を室温で 16 時間攪拌した。上記反応混合物を水 (20 ml) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして 1 : 8、その後 1 : 5 の EtOAc : ペンタンを溶離液として用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の生成物を無色の薄膜 (122 mg、40%) として得た；R_f 1 : 5 (EtOAc : ペンタン) 0.2；

20

【化 2 4 7】

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.05-1.2 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.55-1.75 (m, 4H), 1.9-2.0 (m, 4H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 6.3 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (d, 2H); HRMS : m/z M+H, 実測 436.2242.
C₂₄H₃₅NO₄Cl 要求 436.2249.

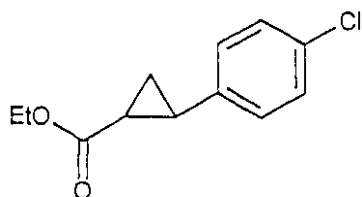
30

【0 3 2 4】

調製 (73)

エチル - 2 - (4 - クロロフェニル) シクロプロパンカルボキシレート

【化 2 4 8】



40

トルエン (50 ml) 中の 4 - クロロスチレン (10.1 ml、96 mmol) および酢 50

酸ロジウム二量体 (1 g、4.5 mmol) の混合物を 85 で熱し、その後エチルジアゾ酢酸 (11.3 ml、94 mmol) を 30 分間にわたり添加し、そして上記全体をその後 80 でさらに 1 時間熱し、その後 in vacuo で濃縮した。上記残留物をその後 1 : 2 DCM : ペンタンを溶離液として用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の生成物を無色の油 (7.8 g、37%) として得た ; R_f 1 : 2 (DCM : ペンタン) 0.35 ;

【化 2 4 9】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.3 (m, 4H), 1.5-1.7 (m, 1H),

1.8-1.9 (m, 1H), 2.4-3.55 (m, 1H), 4.2 (q, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.20-7.28 (m, 2H); 及び

LRMS : m/z , $\text{M}+\text{NH}_4^+$ 242.

10

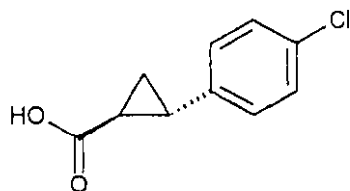
【 0 3 2 5 】

調製 (7 4)

トランス - 2 - (4 - クロロフェニル) シクロプロパンカルボン酸

20

【化 2 5 0】



30

調製 (7 3) からの生成物 (7.8 g、37 mmol) を室温で窒素下で EtOH (75 ml) 中に溶解し、そしてナトリウムメトキシド (8.1 g、150 mmol) を一部ずつ 15 分間にわたり添加した。上記添加が完了した後、上記混合物をその後 18 時間還流した。上記反応混合物を in vacuo で濃縮し、そして生ずる残留物を DCM 及び水 (150 ml、2 : 1 混合物) で希釈した。上記有機層を除去し、そして上記水層を DCM (2 x 50 ml) で再抽出した。上記混合した有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、そして蒸発させ、トランスエステル (4.96 g、62%) を得た。

【 0 3 2 6 】

40

上記水層の濃縮 HCl での pH 1 への酸性化は白色沈殿を生じ、それをろ過し、そして吸引下で乾燥させ、上記加水分解生成物 (上記対応する酸) を白色粉末 (1.95 g、27%) として得た。MeOH (50 ml)、水 (50 ml) 及び LiOH (1.34 g、32 mmol) 中のエステルの溶解は澄んだ溶液を与え、それを ca. 70 で一晩熱した。上記反応混合物を冷却し、in vacuo で濃縮し、そして濃縮 HCl で pH 1 まで酸性化した。生ずる白色沈殿を EtOAc (3 x 50 ml) で抽出し、そして上記混合した有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、そして乾燥するまで蒸発させ、上記酸 (4 g、96%) を得た。この酸を前段階からの加水分解された生成物と混合し、総計 5.95 g を得た ;

【化 2 5 1】

50

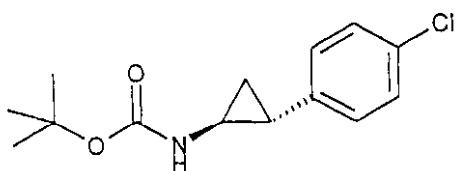
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.3-1.4 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.26 (d, 2H); LRMS : m/z, M-H 195.

【 0 3 2 7 】

調製 (7 5)

トランス - 第三 - ブチル - 2 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピルカルバメート

【 化 2 5 2 】



10

20

第三 - ブタノール (2 0 m l) 中の調製 (7 4) からの生成物 (1 . 5 g 、 7 . 6 5 m m o l) 、 D P P A (1 . 8 m l 、 8 . 4 m m o l) 及びトリエチルアミン (1 . 2 5 m l 、 1 2 m m o l) を c a . 9 0 で窒素下で 4 8 時間熱した。冷却したとき、上記混合物を E t O A c (2 0 m l s) 及び飽和した Na_2CO_3 溶液 (2 0 m l s) で希釈し、そして上記有機層をその後除去した。上記水層を E t O A c (2 0 m l s) で再抽出し、そして上記混合した有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。生ずる残留物を 1 : 1 0 、その後 1 : 2 の E t O A c : ペンタンを溶離液として用いてカラムクロマト

30

【 化 2 5 3 】

^1H NMR (400MHz,

CDCl_3) δ : 1.2-1.3 (m, 1H), 1.4 (s, 10H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.6 (br.s, 1H), 4.8 (br.s, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.2 (d, 2H); HRMS : m/z M+Na, 実測 290.0923. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{ClNa}$ 要求 290.0918.

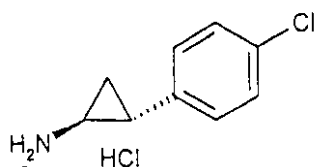
40

【 0 3 2 8 】

調製 (7 6)

2 - (4 - クロロフェニル) シクロプロピルアミン

【 化 2 5 4 】



10

調製(75)からの生成物をEtOAc中に取り、0℃まで冷却し、そして塩化水素ガスを上記溶液をとおして30分間泡立たせた。上記溶液をその後*in vacuo*で濃縮し、上記表題の生成物(1.29g、6.3mmol)を得た； R_f 1:3 (EtOAc:ペンタン) 0；

【化255】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.3-1.4 (m, 1H), 1.4-1.5 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.3 (d, 2H).

20

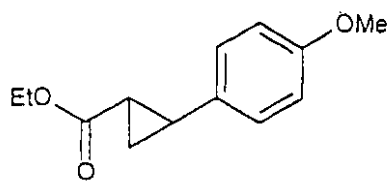
【0329】

調製(77)

エチル-2-(4-メトキシフェニル)-シクロプロパンカルボキシレート

【化256】

30



40

4-メトキシスチレン(25.5mls、192mmol)、酢酸ロジウム二量体(2g、4.5mmol)及びトルエン(100mls)の混合物を室温で窒素下で20分間攪拌し、そしてその後85℃で熱した。エチルジアゾ酢酸(19.8mls、188mmol)を内部反応温度を95℃近辺に保つように2~3秒毎に1滴の速さで50分間にわたり1滴ずつ添加した。上記添加が完了した後、上記混合物を85℃で1時間熱し、そしてその後室温まで冷却した。上記混合物をArbocel(商標)をとおしてろ過し、そして油になるまで蒸発させ、それをDCM:ペンタン(1:2)を溶離液として用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、トランス:シスアイソマーの3:1混合物である、上記表題の生成物(13g、31%)を得た； R_f 0.22 (DCM:ペンタン) 1:2；

50

【化 2 5 7】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.38 (m, 5H), 1.83 (ddd, 1H), 2.50 (ddd, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.03 (d, 2H).

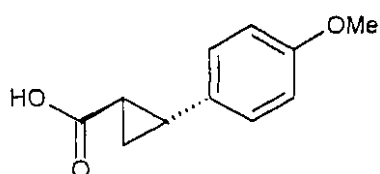
【 0 3 3 0 】

10

調製 (7 8)

トランス - 2 - (4 - メトキシフェニル) - シクロプロパンカルボン酸

【化 2 5 8】



20

ナトリウムメトキシド (14 . 8 g、273 . 8 mmol) を室温で窒素気体下で攪拌しながら、EtOH (135 ml) 中の調製 (77) からの生成物 (13 g、59 mmol) の溶液に添加した。上記添加が完了した後、上記混合物を1時間ゆるやかに還流し、その時までにTLC分析は残留するシスアイソマーがないことを示した。上記反応を室温まで冷却し、そして水 (100 ml) を一部添加した。上記全体をその後室温で63時間攪拌し、そしてその後MeOHを除去するために蒸発させ、その後濃縮HClでpH1 30
まで酸性化した。上記懸濁物をEtOAc (2 × 100 ml) で抽出し、そして上記抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、そして蒸発させ、黄色固体を得、それを1 : 1 EtOAc : ペンタンを用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の生成物 (8 . 9 g、78%) を得た ; R_f 1 : 1 (EtOAc : ペンタン) 0 . 4 ;

【化 2 5 9】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.30-1.41 (m, 1H), 1.58-1.69 (m, 1H), 1.79-1.90 (m, 1H), 2.53-2.62 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.04 (d, 2H).

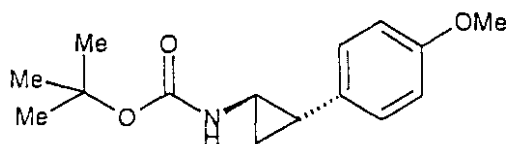
40

【 0 3 3 1 】

調製 (7 9)

トランス - 第三 - ブチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - シクロプロピルカルバメート

【化 2 6 0】



10

DPPA (11 ml s、50.9 mmol) を調製 (78) からの生成物 (8.9 g、46.3 mmol)、トリエチルアミン (10.1 ml s、72.7 mmol) 及び 第三-BuOH (75 ml s) の攪拌した混合物に添加した。上記混合物を 90 で 43 時間熱した。冷却したとき、上記 第三-BuOH を蒸発により除去し、そして生ずる油っぽい残留物を飽和した K_2CO_3 (120 ml) で処理し、そしてその後 EtOAc (2 × 100 ml s) で抽出した。上記混合した有機抽出物をその後減圧下で蒸発させ、茶色固体を得、それを DCM : MeOH (98 : 2) を溶離液として用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の生成物 (5.8 g、48%) を得た；

【化 2 6 1】

20

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.07-1.14 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.93-2.06 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.72-4.88 (m, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.08 (d, 2H).

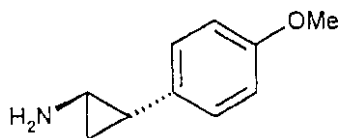
【0332】

調製 (80)

トランス - 2 - (4 - メトキシフェニル) - シクロプロピルアミン

30

【化 2 6 2】



40

TFA (20 ml s) を室温で窒素下で調製 (79) からの生成物 (5.8 g、22.0 mmol) 及び DCM (15 ml s) の攪拌した混合物に添加した。上記反応を 16 時間攪拌し、その時間の後、上記溶媒を減圧下で除去し、そして生ずる油を飽和水性 K_2CO_3 で pH 10 に達するまで (ca. 150 ml s が必要とされた) 処理した。この不透明な溶液を EtOAc (2 × 150 ml s) で抽出し、そして上記抽出物をその後 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、そして蒸発させ、ベージュ色の固体を得た。この固体を 99 : 1、その後 95 : 5 DCM : MeOH を溶離液として用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の生成物を白色固体 (3.2 g、89%) として得た； R_f DCM : MeOH (19 : 1) 0.18；

50

【化 2 6 3】

¹HNMR

(400MHz, CDCl₃) δ: 0.87-1.04 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 1H), 2.43-2.54 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.80 (d, 2H), 6.98 (d, 2H).

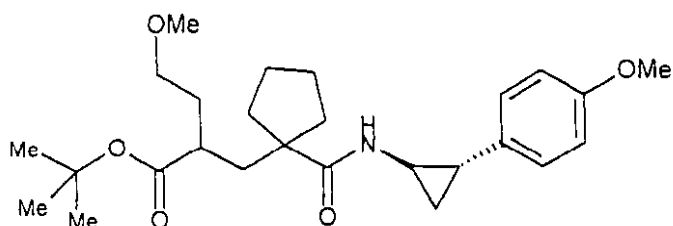
10

【 0 3 3 3】

調製 (8 1)

第三 - ブチル - 4 - メトキシ - 2 - { [1 - ({ [2 - (4 - メトキシフェニル) シクロプロピル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } ブタノエート

【化 2 6 4】



20

調製 (9 9) からの生成物 (2 1 0 m g 、 0 . 6 6 m m o l) 、 トリエチルアミン (1 m l) 、 H O B t (1 4 0 m g 、 0 . 7 3 m m o l) 及び調製 (8 0) からの生成物 (1 0 7 m g 、 0 . 6 6 m m o l) を室温で窒素下で D C M 中に連続して混合した。W S C D I (9 8 m g 、 0 . 7 3 m m o l) をその後上記混合物に添加し、そして上記全体を一晩、1 6 時間程度攪拌した。上記反応を水で希釈し、上記有機層を分離し、そしてその後塩水で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥させ、ろ過し、そして蒸発させ黄色油を得た。これを 1 : 3 E t O A c : ペンタンを溶離液として用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の生成物 (1 1 3 m g 、 3 8 %) を得た ; R_f 1 : 1 0 (E t O A c : ペンタン) 0 . 2 ;

30

【化 2 6 5】

40

¹NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.0-1.10 (m,

2H), 1.40 (s, 9H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 7H), 1.85-2.10 (m, 4H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 6.05 (br.s, 1H), 6.70 (d, 2H), 7.05 (d, 2H); LRMS: m/z 446 (M+H).

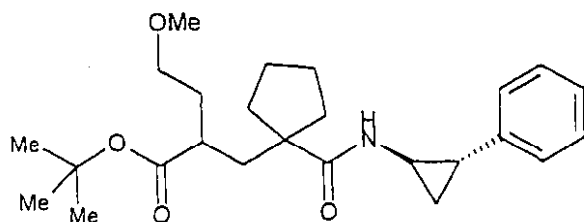
50

【 0 3 3 4 】

調製 (8 1 a)

第三 - ブチル - 4 - メトキシ - 2 - { [1 - ({ [2 - フェニルシクロプロピル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } プタノエート

【 化 2 6 6 】



10

上記表題の生成物を、調製 (8 0) からの生成物を 1 - S - アミノ - 2 - R - フェニルシクロプロパン (J . Med . Chem . , 1 9 8 6 , 2 9 , 2 0 4 4) と置き換えて調製 (8 1) と類似の様式で調製した ;

20

【 化 2 6 7 】

^1NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.1 (m, 1H), 1.2 (m, 1H), 1.4 (s, 9H), 1.6 (m, 8H), 1.7, (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.4 (q, 1H), 2.8 (q, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (q, 2H), 6.1 (bs, 1H), 7.1 (d, 3H), 7.2 (d, 2H). ; LRMS: m/z 416 (M+H); HRMS m/z 実測 416.2794. $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ 要求 416.2796.

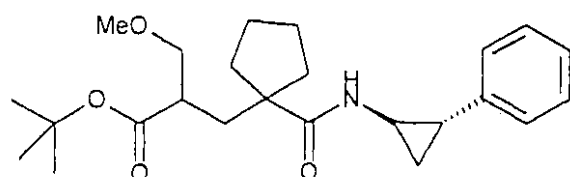
30

【 0 3 3 5 】

調製 (8 2)

第三 - ブチル - 3 - メトキシ - 2 - [(1 - { [(2 - フェニルシクロプロピル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) - メチル] プロパノエート

【 化 2 6 8 】



40

【 0 3 3 6 】

50

調製 (9 4) からの生成物 (2 0 0 m g 、 0 . 6 6 m m o l) 、 トリエチルアミン (1 m l) 、 H O B t (9 8 m g 、 0 . 7 3 m m o l) 及び 1 - S - アミノ - 2 - R - フェニルシクロプロパン (J . M e d . C h e m . , 1 9 8 6 , 2 9 , 2 0 4 4) (1 2 3 m g 、 0 . 7 3 m m o l) を室温で窒素下で D C M (6 m l s) 中に連続して混合した。W S C D I (9 8 m g 、 0 . 7 3 m m o l) をその後上記混合物に添加し、上記全体を一晩、1 6 時間程度攪拌した。上記反応を水で希釈し、上記有機層を分離し、そしてその後塩水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、ろ過し、そして蒸発させ、黄色油を得た。これを 1 : 3 E t O A c : ペンタンを溶離液として用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の生成物 (1 6 4 m g 、 6 2 %) を得た ; R _f 1 : 1 0 (E t O A c : ペンタン) 0 . 2 ;

10

【化 2 6 9】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.0-1.1 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.5-1.8 (m, 6H), 1.8-2.05 (m, 4H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 6.05 (s, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.05 (d, 2H); LRMS : m/z M+H, 446.

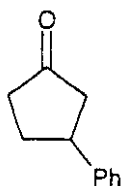
20

【 0 3 3 7 】

調製 (8 3)

3 - フェニルシクロペンタノン

【化 2 7 0】



30

臭化フェニルマグネシウム (0 . 2 7 m o l e s) を乾燥ジエチルエーテル (2 0 0 m l) 中に取り、そして窒素気体下で 0 °C まで冷却した。ヨウ化銅 (I) (2 5 . 5 g 、 0 . 1 3 m o l e s) を一部添加し、そして上記懸濁物を 0 °C で 2 0 分間攪拌した。シクロペンテン - 2 - オンをその後一滴ずつ 1 0 ~ 1 5 分間にわたり添加し、そして生ずる溶液を 0 °C で 1 0 分間攪拌し、そしてその後室温まで 1 時間の過程にわたり温めた。上記反応混合物を飽和した塩化アンモニウム溶液及び濃縮アンモニアの 1 0 0 m l s の混合物に添加し、その pH ははじめに 9 と計測された。上記全体を室温で 3 0 分間攪拌し、そしてその後ろ過し、そして上記ろ過物の層をその後分離した。上記水層をエーテル (2 x 7 0 m l s) で抽出し、そして上記抽出物をもとものの有機層と混合した。上記かさばるエーテル層をその後塩水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、ろ過し、そして蒸発させ、薄黄色油を得た。この油をその後 1 : 3 エーテル / ペンタンを用いてクロマトグラフィーにかけ、上記表題の生成物 (2 . 9 g 、 1 4 %) を得た ; R _f E t O A c : ペンタン (1 : 2) 0 . 6 5 ;

40

【化 2 7 1】

50

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 1.91-2.10 (m, 1H), 2.18-2.59 (m, 4H), 2.67 (dd, 1H), 3.38-3.52 (m, 1H), 7.19-7.47 (m, 5H).

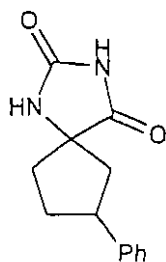
【 0 3 3 8 】

調製 (8 4)

7 - フェニル - 1 , 3 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 , 4 - ジオン

【 化 2 7 2 】

10



20

調製 (8 3) からの生成物 (5 . 8 g)、カリウムシアニド (2 . 7 5 g) 及びアンモニウムカーボネート (9 . 1 g) を 8 0 m l の 5 0 % 水性 E t O H 中で 7 時間、そしてその後室温で 4 8 時間熱した。上記混合物をろ過し、そして上記固体を水 (3 × 5 0 m l) ではげしく洗浄した。上記ろ過物を濃縮し、上記 pH を濃縮 H C l を用いて 2 に調節し、そして生ずる懸濁物をろ過し、そして水 (3 × 5 0 m l) で洗浄した。上記かさばる固体を E t O H 及び水 (3 0 0 m l : 1 0 0 m l) から再結晶化し、上記表題の生成物をジアステレオアイソマーのペアの 1 : 1 の混合物 (6 . 3 2 g) として得た ; E t O A c 中 R_f 0 . 6 ;

30

【 化 2 7 3 】

^1H NMR

(300MHz, CDCl_3) δ : 1.60-2.58 (m, 6H), 3.08-3.37 (m, 1H), 6.83-7.44 (m, 5H), 8.33 (d, 1H), 10.60 (s, 1H); 分析. 実測: C, 68.09; H, 6.21; N, 12.25%. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 要求 C, 67.81; H, 6.13; N, 12.17%.

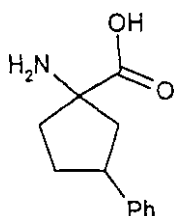
40

【 0 3 3 9 】

調製 (8 5)

1 - アミノ - 3 - フェニル - シクロペンタンカルボン酸

【 化 2 7 4 】



10

調製(84)からの表題の生成物(6.2g)、水酸化バリウム八水和物(17.2g)及び水(100ml)を160で7時間ポンベ内で共に熱し、そしてその後室温で一晩置いた。上記反応混合物を濃縮 H_2SO_4 を用いてpH1まで酸性化した。生ずる懸濁物をその後ろ過し、そして上記固体を水(100ml)で洗浄した、上記ろ過物をその後濃縮アンモニア溶液を用いてca. pH6に塩基性化し、上記懸濁物を氷浴中で冷却し、そしてその後ろ過した。上記固体を水で洗浄し、そして吸引下で乾燥させ、上記表題の生成物(2.9g)を得た；m.p. 265 (dec.)；メチルイソブチルケトン：酢酸：水(2：1：1)中 R_f 0.5；

20

【化275】

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 2.06-3.14 (m, 6H), 3.42-3.73 (m, 1H), 7.12-7.44 (m, 5H);

分析. 実測: C, 69.54; H, 7.26; N, 6.73%. $C_{12}H_{15}NO_2$ 要求 C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82%.

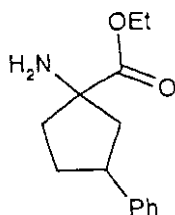
30

【0340】

調製(86)

エチル - 1 - アミノ - 3 - フェニル - シクロペンタンカルボキシレート

【化276】



40

調製(85)からの表題の生成物(500mg、2.4mmol)を0で塩化水素(70ml)で飽和したEtOH中にとり、そしてその後室温で16時間攪拌した。窒素ガスをその後上記溶液をとおして10分間泡立たせ、そして上記溶媒を蒸発させ、ベージュ色

50

の固体を得た。これを飽和水性 NaHCO_3 溶液 (10 ml) で処理し、そして EtOAc (2 x 10 ml) で抽出した。上記混合した有機抽出物を乾燥させ、そして蒸発させ、上記表題の生成物 (360 mg、63%) を得た; R_f DCM: MeOH (97:3) 0.23;
【化277】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (t, 3H), 1.50-2.37 (m, 4H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H), 3.22-3.36 及び 3.43-3.57 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H).

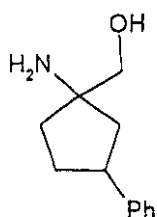
10

【0341】

調製 (87)

(1 - アミノ - 3 - フェニルシクロペンチル) メタノール

【化278】



20

ナトリウムボロヒドリド (190 mg) を 8 ml の水性 EtOH の 50% 溶液中の調製 (86) からの生成物 (390 mg、1.67 mmol) の攪拌した溶液に一部ずつ添加し、そしてその後 50 で 3 時間熱した。上記反応混合物をその後蒸発させ、水中の油の懸濁物を得た。この油を EtOAc (20 ml) で抽出し、そして減圧下で蒸発させ、上記表題の生成物 (295 mg) を得た; R_f (1:2 エーテル:ペンタン) 0.65;
【化279】

30

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.30-2.36 (m, 6H), 3.02-3.17 (m, 1H), 3.33-3.50 (m, 2H), 7.14-7.37 (m, 5H).

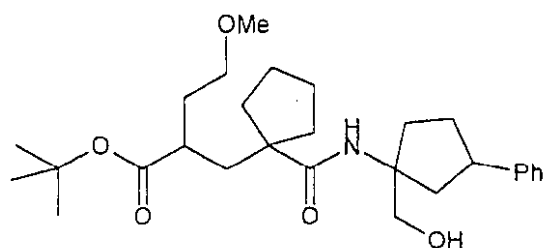
40

【0342】

調製 (88)

第三 - ブチル - 2 - { [1 - ({ [1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - フェニルシクロペンチル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } - 4 - メトキシブタノエート

【化280】



10

上記表題の生成物を調製(99)からの生成物及び調製(87)からの表題の生成物から、調製(33)で示されるものと同じ方法により調製した； R_f EtOAc：ペンタン(1：4)0.25；

【化281】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.80-0.88 (m, 3H), 1.16-2.60

20

(m, 21H), 1.42 (s, 9H), 3.04-3.32 (m, 1H), 3.57-3.84 (m, 2H), 4.56-4.77 (m, 1H), 5.94

(br.t, 1H), 7.16-7.28 (m, 5H).

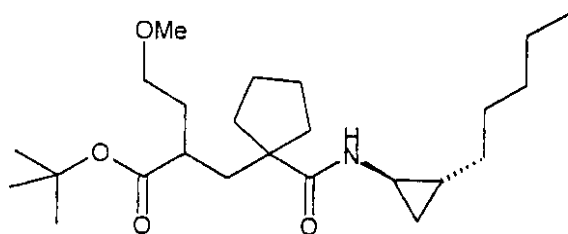
【0343】

調製(89)

第三 - ブチル - 4 - メトキシ - 2 - [(1 - { [(2 - ペンチルシクロプロピル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) - メチル] プタノエート

30

【化282】



40

調製(99)からの表題の生成物(105mg、0.33mmol)、トリエチルアミン(0.5ml)、HOBt(49mg、0.36mmol)及び1 - アミノ - 2 - ペンチル - シクロプロパン(100mg、0.33mmol)を室温で窒素下でDCM中で連続して混合した。WSCDI(70mg、0.36mmol)をその後上記混合物に添加し、そして上記混合物を一晩16時間攪拌した。上記反応を水で希釈し、上記有機層を分離し、そしてその後塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、ろ過し、そして蒸発させ、黄

50

色油を得た。これを 1 : 3 E t O A c : ペンタンを溶離液として用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の生成物 (9 6 m g 、 7 1 %) を得た ; R_f 1 : 6 (E t O A c : ペンタン) 0 . 2 ;
【化 2 8 3】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.4-0.6 (m, 2H),
0.7-0.9 (m, 4H), 1.05-1.15 (m, 1H), 1.2-1.3 (m, 4H), 1.3-1.5 (m, 14H), 1.5-2.0 (m, 10H),
2.2-2.4 (m, 2H), 3.2-3.35 (m, 5H), 5.7-5.9 (br.s, 1H); LRMS : m/z , $M+H$, 410.

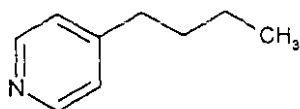
10

【 0 3 4 4 】

調製 (9 0)

4 - ブチルピリジン

【化 2 8 4】



20

リチウムジイソプロピルアミドを、n - ブチルリチウム (4 3 m l のヘキサン中 2 . 5 M 溶液) の - 3 0 で窒素下の乾燥 T H F (1 0 0 m l s) 中のジイソプロピルアミン (1 0 . 9 g) の攪拌した溶液への添加により形成した。この温度で 1 時間攪拌した後、上記溶液を - 7 8 で冷却し、そして 4 - メチルピリジンの溶液を乾燥 T H F (2 0 m l) 中に添加 (1 0 g) し、続いて、 - 7 8 で 1 時間攪拌を続けた。ヨードプロパン (2 0 g) を 2 0 m l s の乾燥 T H F 中の溶液として一滴ずつ 4 5 分間にわたり添加し、続いて上記全体の混合物の攪拌を 1 時間続けた。飽和水性塩化アンモニウム溶液 (2 0 m l) を添加し、そして上記反応をその後エーテル (2 x 1 0 0 m l s) で抽出した。上記混合したエーテル抽出物を水 (7 5 m l s) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、蒸発させ、澄んだ油を得た。この油を水吸引 (c a . 3 0 m m H g) 下での蒸留により精製し、そして上記表題の生成物を 8 4 ~ 9 0 で蒸留される画分として回収した ;

30

【化 2 8 5】

40

$^1\text{H NMR}$

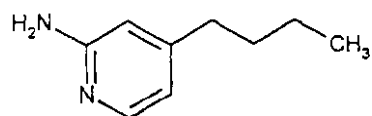
(400MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (t, 3H, Me), 1.30-1.42 (m, 2H), 1.57-1.66 (m, 2H), 2.60 (t, 2H),
7.06 (d, 2H), 8.46 (d, 2H).

【 0 3 4 5 】

50

調製 (9 0 a)2 - アミノ - 4 - ブチルピリジン

【化 2 8 6】



10

上記表題の生成物を the Journal of the Chemical Society, 1986, p 936 中で示される方法に従って調製 (9 0) からの生成物から調製した。

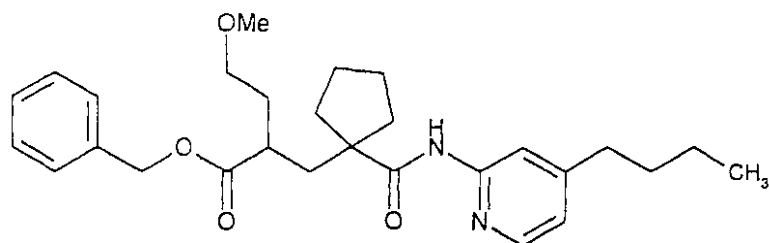
【 0 3 4 6 】

調製 (9 1)

ベンジル - 2 - [(1 - { [(4 - ブチル - 2 - ピリジニル) - アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] - 4 - メトキシ - ブタノエート

20

【化 2 8 7】



30

上記表題の生成物を、1 - { 2 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - 4 - メトキシブチル } - シクロペンタンカルボン酸 (E P 2 7 4 2 3 4、実施例 (1 5)) 及び調製 (9 0 a) からの生成物から、調製 (6 2) で示されるものと同じ手順により調製した；

【化 2 8 8】

40

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ:

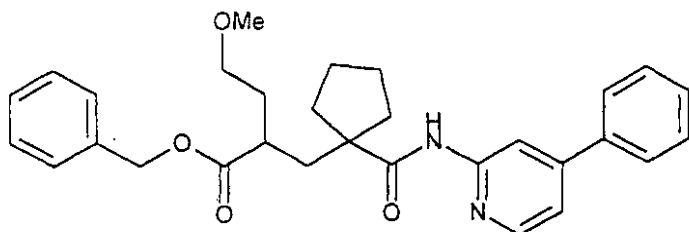
0.89 (t, 3H, Me), 1.36 (q, 2H, CH₂), 1.47-2.26 (m, 14H), 2.55-2.68 (m, 3H), 3.17 (s, 3H, OMe), 3.24 (t, 2H, CH₂OMe), 4.91 (d, 1H, CHPh), 5.00 (d, 1H, CHPh), 6.83 (d, 1H, Ar), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.94 (brs, 1H, NH), 8.07 (s, 1H, Ar), 8.13 (d, 1H, Ar).

【 0 3 4 7 】

50

調製 (9 2)

ベンジル - 2 - [(1 - { [(4 - フェニル - 2 - ピリジニル) - アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] - 4 - メトキシ - ブタノエート
 【化 2 8 9】



10

上記表題の生成物を、1 - { 2 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - 4 - メトキシブチル } - シクロペンタンカルボン酸 (E P 2 7 4 2 3 4、実施例 (1 5)) 及び 2 - アミノ - 4 - フェニルピリジン (J o u r n a l o f M e d i c i n a l C h e m i s t r y , 1 9 7 8 , p 8 7 4) から、調製 (6 2) で示されるものと同じ手順により調製した ;

20

【化 2 9 0】

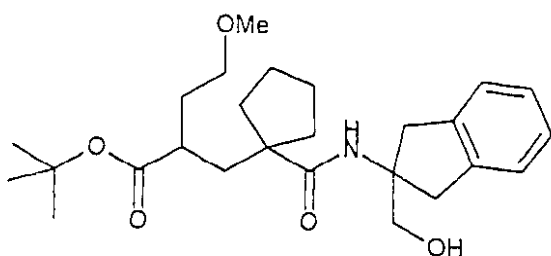
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.43-2.34 (m, 10H), 2.60-2.68 (m, 1H), 3.17 (s, 3H, OMe), 3.26 (t, 2H, CH_2), 4.93 (d, 1H, CHPh), 5.02 (d, 1H, CHPh), 7.18-7.32 (m, 5H, Ph), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.61-7.69 (m, 2H), 8.02 (brs, 1H, NH), 8.29 (d, 1H, Ar), 8.57 (s, 1H, Ar).

30

【 0 3 4 8 】

調製 (9 3)

第三 - ブチル - 2 - { [1 - ({ [2 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] アミノ } カルボニル) - シクロペンチル] メチル } - 4 - メトキシブタノエート
 【化 2 9 1】



10

上記表題の生成物を、調製(99)からの生成物及び2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロインデン(WO 9110644; 実施例(8a))から、調製(33)で示されるものと同じ手順により調製した;

【化292】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.40 (s, 9H),

20

1.44-2.00 (m, 12H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 3.08 (d, 1H), 3.20-3.38 (m, 7H),

3.65 (dd, 1H), 3.84 (dd, 1H), 4.40 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 4H).

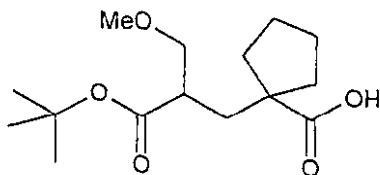
【0349】

調製(94)

3-(1-カルボキシシクロペンチル)-2-(メトキシメチル)プロパン酸 第三-ブチルエステル

30

【化293】



40

調製(2)、段階b)からの表題の生成物(10g、41.3mmol)を-78でTHF中にとり、そしてリチウムジイソプロピルアミド(43ml、86.7mmol、THF中2M溶液)を一滴ずつ添加した。上記混合物を-78で40分間攪拌し、その時間の後、クロロメチルメチルエーテル(4.7ml、62mmol)を一滴ずつ添加した。上記溶液をその後室温まで一晩ゆっくり温め、そして2N HCl(100ml)の添加により停止した。上記有機物をEtOAc(2×100ml)で抽出し、乾燥させ(MgSO_4)、そして2%、その後3%、そしてその後5%のDCM中MeOHを用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の生成物を黄色油(6.2g、53%)

50

として得た；

【化 2 9 4】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.40 (9H, s),
1.40-1.50 (4H, m), 1.20-1.80 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.00 (1H, dd), 2.00-2.05 (3H,
m), 2.20 (1H, dd), 2.50-2.60 (1H, m), 3.30 (1H, s), 3.30-3.40 (1H, m), 3.40 (1H, t);
LRMS: m/z , MNH_4^+ 304.

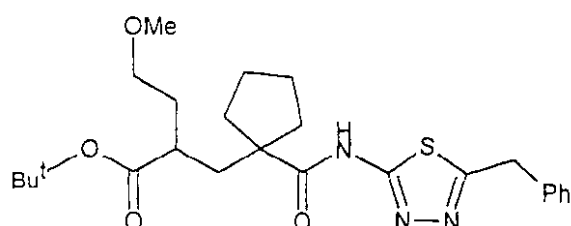
10

【 0 3 5 0 】

調製 (9 5)

第三 - ブチル - 2 - [(1 - { [(5 - ベンジル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イ
ル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] - 4 - メトキシブタノエート

【化 2 9 5】



20

調製 (9 8) からの生成物を調製 (3 3) で示されるものと同じ手順を用いて調製 (9 9 30
) からの表題の生成物で反応し、上記アミドを白色泡沫として得た；

【化 2 9 6】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 0.80 (t, 3H), 1.20-1.35 (m, 2H), 1.37 (s, 9H),
1.40-2.20 (m, 13H), 4.30 (s, 2H), 7.30 (m, 5H); LRMS m/z 459 ($\text{M}+\text{H}$).

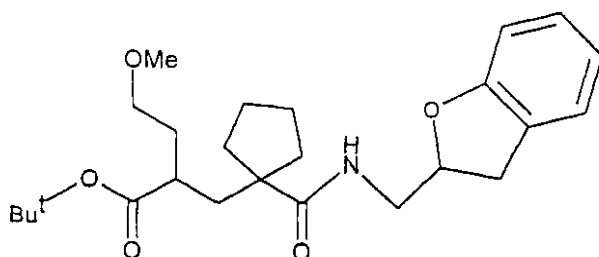
40

【 0 3 5 1 】

調製 (9 6)

第三 - ブチル - 2 - [(1 - { [(2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イルメチ
ル) アミノ] カルボニル } シクロペンチル) メチル] - 4 - メトキシブタノエート

【化 2 9 7】



10

上記表題の化合物を、調製(33)で示されるものと同じ手順を用いて、2-アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(J. Med. Chem., 1968, 11(4), 844ページ)及び調製(99)からの表題の生成物から調製した；

【化298】

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.4 (s, 10H),

20

1.45-2.00 (m, 12H), 2.05 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.05 (m, 5H), 3.30 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.05 (m, 1H); LRMS m/z 432 (M+H).

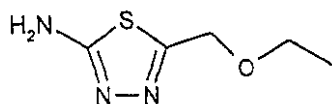
【0352】

調製(97)

30

5-(エトキシメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン

【化299】



40

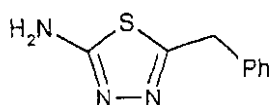
エトキシ酢酸から調製(31)と同じ手順に従って調製した。

【0353】

調製(98)

5-ベンジル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン

【化300】



上記表題の化合物をフェニル酢酸から調製（３１）と同じ手順に従って調製した；
【化３０１】

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 4.10 (m, 2H), 7.30 (m, 5H); 分析. 実測:

C, 56.73; H, 4.72; N, 21.67%. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$ 要求 C, 56.62; H, 4.74; N, 21.97%.

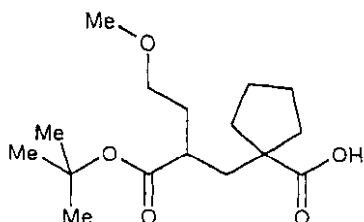
【０３５４】

20

調製（９９）

１ - [２ - (第三 - ブトキシカルボニル) - ４ - メトキシブチル] シクロペンタンカルボン酸

【化３０２】



30

乾燥テトラヒドロフラン（１００ｍｌ）中の調製（２）、段階ｂ）からの表題の生成物の溶液を - 78 で窒素下でヘキサン（５２ｍｌ）及びテトラヒドロフラン（２００ｍｌ）の混合物中のリチウムジイソプロピルアミド（１３０ｍｌ）の攪拌した溶液に添加した。１時間後、テトラヒドロフラン（１００ｍｌ）中の２ - ブロモエチルメチルエーテルの溶液を上記温度を - 78 に保ちながら添加した。上記反応混合物を室温まで一晩温めた。上記混合物を水（１００ｍｌ）で停止し、そして２ M 塩酸で pH 1 まで酸性化し、そして酢酸エチル（２ × 150 ｍｌ）で抽出した。上記混合した有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、i n v a c u oで濃縮させ、上記粗い酸を得、それをシリカ上でクロマトグラフィーにかけた。ジクロロメタン中のメタノールの増大する割合での溶離（割らないジクロロメタン ~ 1 : 50）は油（7.7 g、25.6 mmol、52%）を与えた。R_f 0.3 メタノール、ジクロロメタン 1 : 20。

40

【化３０３】

¹H NMR

(CDCl₃ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.4-1.7 (m, 7H), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H). LRMS: m/z 299 (M-H⁺).

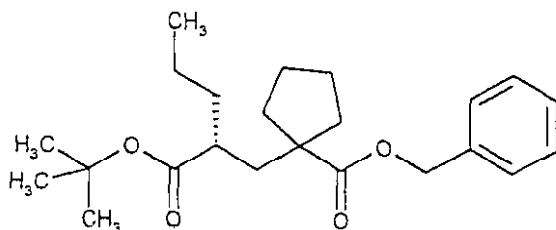
【 0 3 5 5 】

10

調製 (1 0 0)

ベンジル - 1 - [2 - (第三 - ブトキシカルボニル) ペンチル] シクロペンタンカルボキシレート

【 化 3 0 4 】



20

調製 (2) からの生成物 (5 1 3 m g 、 1 . 8 0 m m o l) をメタノール (5 m l s の 7 5 % 水性メタノール) 中に溶解し、そしてセシウムカーボネート (3 0 0 m g 、 0 . 9 5 m m o l) を室温で一部添加した。5 分後、上記溶媒を減圧下で除去し、そして残留物をトルエン (2 × 5 m l s) で共沸させ、そしてその後窒素気体下で 7 m l s の乾燥 D M F 中に再溶解した。臭化ベンジルを 3 m l s の乾燥 D M F 中にとり、そして攪拌しながらゆっくり添加し、その後上記反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。上記混合物を酢酸エチル (4 0 m l s) 中に注ぎ、そして水 (4 0 m l s) 、 1 N H C l (2 0 m l s) 及び水 (2 × 2 0 m l s) で洗浄した。上記有機層を乾燥させ (M g S O ₄) 、そして蒸発させ、厚い油を得、それを 1 : 2 D C M : ペンタン、その後 1 : 2 E t O A c : ペンタンを溶離液として用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の生成物 (4 3 0 m g 、 6 4 %) を得た ;

30

【 化 3 0 5 】

40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 0.83 (t, 3H), 1.17-1.32 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.36-1.68 (m, 7H), 1.80 (dd, 1H), 1.97-2.12 (m, 4H), 5.10 (app. q, 2H), 7.36 (m, 5H).

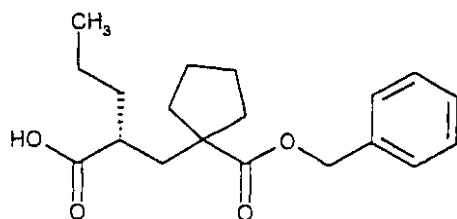
【 0 3 5 6 】

調製 (1 0 1)

2 - ({ 1 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] シクロペンチル } メチル) ペンタン酸

50

【化 3 0 6】



10

調製 (1 0 0) からの生成物 (4 3 0 m g 、 1 . 1 5 m m o l) を窒素気体下で T F A (2 m l) 中にとり、そして 1 6 時間攪拌した。上記混合物を乾燥するまで蒸発させ、そして上記残留物をその後 9 5 : 5 D C M : M e O H を用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の生成物 (3 5 3 、 9 7 %) を得た ;

【化 3 0 7】

20

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 0.82 (t, 3H), 1.20-1.74 (m, 10H), 1.80 (dd, 1H), 2.04-2.13 (m, 3H), 2.24-2.41 (m, 1H), 5.10 (app q., 2H), 7.36 (m, 5H).

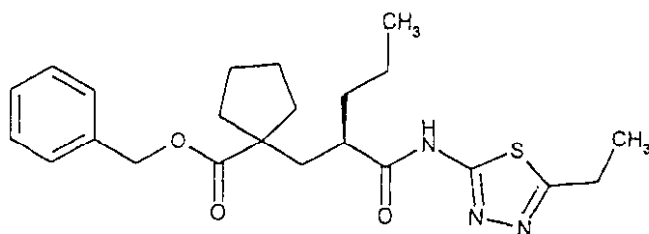
【 0 3 5 7】

調製 (1 0 2)

ベンジル - 1 - (2 - { [(5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ] カルボニル } ペンチル) - シクロペンタンカルボキシレート

30

【化 3 0 8】



40

調製 (1 0 1) からの生成物 (3 5 3 m g 、 1 . 1 1 m m o l) 、 2 - アミノ - 5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール (例 えば 、 L a n c a s t e r) (1 5 0 m g 、 1 . 1 5 m m o l) 、 W S C D I (2 5 5 m g 、 1 . 2 0 m m o l) 、 H O B t (1 7 3 m g 、 1 . 2 0 m m o l) 及び 4 - メチルモルフォリン (0 . 2 4 m l s 、 1 . 2 0 m m o l) を 5 m l s の アセトニトリル 中 で 全 て 共 に 混 合 し 、 そ し て 窒 素 下 で 室 温 で 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 こ の 時 間 の 後 、 上 記 混 合 物 を 5 0 で 3 時 間 、 そ し て そ の 後 8 0 で 3 時 間 温 め た 。

50

上記混合物を室温まで冷却し、蒸発させ、EtOAc (10 ml) 中に溶解し、そして NaHCO₃ (10 ml) で洗浄した。上記有機層を乾燥させ (MgSO₄)、そして蒸発させ、ゴムを得、それをカラムクロマトグラフィーにより精製し、上記表題の生成物 (430 mg、90%) を得た；

【化309】

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 0.79 (t, 3H), 1.15-1.24 (m, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.42-1.63 (m, 7H), 1.83 (dd, 1H), 2.00-2.20 (m, 3H), 2.42-2.51 (m, 1H), 2.97 (q, 2H), 5.01 (app. q, 2H), 7.30 (m, 5H).

10

【0358】

NEP分析

イヌ、ラット、ウサギ及びヒトの腎皮質からの可溶性中性エンドペプチダーゼ (NEP) の調製及び分析

可溶性のNEPは腎皮質から得られ、そして活性は、その蛍光生成物、Abz-D-Arg-Argを生成する、NEP基質Abz-D-Arg-Arg-Leu-EDDnpの切断の速さを計測することにより分析された。

20

【0359】

実験手順：-

1 材料

全ての水は二回脱イオン化される。

1.1 組織：

ヒト腎臓 I I A M (U . S . A . ペンシルヴァニア)

ラット腎臓 自家組織供給で

ウサギ腎臓 自家組織供給で

イヌ腎臓 自家組織供給で

30

1.2 ホモジナイゼーション液

100 mM マンニトール及び20 mM Tris @ pH 7.1

2.42 g Tris (Fisher T / P 630 / 60) を1リットルの水に希釈し、そして上記pHを室温で6 M HClを用いて7.1に調節する。これに18.22 gのマニトール (Sigma M - 9546) を添加する。

【0360】

1.3 Tris緩衝液 (NEP緩衝液)：

50 ml の50 mM Tris pH 7.4 (Sigma T2663) を950 ml の水に希釈する。

40

1.4 基質 (Abz - D - Arg - Arg - Leu - EDDnp)：

SNPEからの注文のために作成され、そして-20で粉末として保存される。2 mMストックはTris緩衝液中に上記基質をゆるやかに再懸濁することにより作成される、これをヴォルテックス又は超音波処理してはならない。600 µl 等分の2 mMストックは-20で1ヶ月まで保存される。(Medeiros, M. A. S., Franca, M. S. F. et al., (1997), Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 30, 1157 - 1162)。

1.5 生成物全体

50

100%の基質から生成物への変換に一致するサンプルは、上記%基質ターンオーバーを決定することができるようにより上記プレート上に含まれる。上記生成物全体は1mlの2mM基質を20μlの酵素ストックと37で24時間インキュベートすることにより生成される。

【0361】

1.6 ストック溶液：

フォスフォラミドン (Sigma R7385) の300μMストックはNEP緩衝液中に作成され、そして50μl等分で-20で保存される。

1.7 ジメチルスルフォキシド (DMSO)。

1.8 塩化マグネシウム - $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (Fisher M0600 / 53)。

【0362】

1.9 黒色96ウェル平底分析プレート (Costar 3915)。

1.10 Topseal A (Packard 6005185)。

1.11 遠心管

【0363】

2 特別な装置

2.1 Sorvall RC-5B centrifuge (SS34 G S A ローター、4に前冷却される)。

2.2 Braunミニブライマーミキサー。

2.3 Beckman CS-6R centrifuge。

2.4 Fluostar galaxy。

2.5 Wesbart 1589 振騰インキュベーター。

【0364】

3 方法

3.1 組織調製

3.2 イヌ、ラット、ウサギ、及びヒトNEPはBooth, A. G. & Kenny, A. J. (1974) Biochem. J. 142, 575-581から適合された方法を用いて腎皮質から得られる。

3.3 凍結した腎臓を室温で解凍し、そして上記皮質を髓質から切開する。

3.4 上記皮質を細かく刻み、そしてBraunミニブライマー (2.2)を用いて約10倍量のホモジナイゼーション緩衝液 (1.2)中に均一化する。

3.5 塩化マグネシウム (1.8) (20.3mg/gm組織)を上記ホモジネートに添加し、そして氷-水浴中で15分間攪拌する。

【0365】

3.6 上記ホモジネートをBeckman centrifuge (2.3)内で1,500g (3,820rpm)で12分間遠心し、その後上記上清を新しい遠心管に除き、上記ペレットを捨てる。

3.7 上記上清をSorvall centrifuge (2.1)内で15,000g (12,100rpm)で12分間遠心し、そして上記上清を捨てる。

3.8 残留のペレットの頭頂部上の薄いピンク色の層を取り、そして塩化マグネシウムを含むホモジナイゼーション緩衝液中に再懸濁する (組織1g当たり5ml緩衝液中9mg $MgCl$)。

【0366】

3.9 上記懸濁物をBeckman centrifuge (2.3)内で2,200 (4,630rpm)で12分間遠心し、その後上記ペレットを捨てる。

10

20

30

40

50

3.10 上記上清を *Sovall centrifuge* (2.1) を用いて 15,000 g (12,100 rpm) で 12 分間遠心し、そして上記上清を捨てる。

3.11 上記最終のペレットを塩化マグネシウムを含むホモジナイゼーション緩衝液 (組織 1 g 当たり 0.5 ml 緩衝液中に 0.9 mg $MgCl$) 中に再懸濁する。均一な懸濁物を *Braun* ミニプライマー (2.2) を用いて得る。これをその後 NEP 活性の分析をするために 100 μ l 等分で凍結する。

【0367】

4 NEP 活性の決定

以前に等分した NEP の活性をその上記 NEP 特異的ペプチド基質を切断する能力により計測する。

4.1 4% DMSO / NEP 緩衝溶液を作成する (96 ml s NEP 緩衝液中に 4 ml s DMSO)。

4.2 基質、全体の生成物、酵素、及びフォスフォラミドンストックを氷上に放置して解かす。

4.3 50 μ l の 4% DMSO / NEP 緩衝溶液をそれぞれのウェルに添加する。

4.4 上記 2 mM 基質ストックを 1 : 40 に希釈し、50 μ M 溶液を作成する。100 μ l の 50 μ M 基質をそれぞれのウェルに添加する (最終濃度 25 μ M)。

4.5 50 μ l の範囲の酵素希釈液を添加し、上記反応を開始する (通常 1 : 100、1 : 200、1 : 400、1 : 800、1 : 1600、及び 1 : 3200 が使用される)。50 μ l の NEP 緩衝液をブランクウェルに添加する。

【0368】

4.6 上記 2 mM 生成物全体を 1 : 80 に希釈し、25 μ M 溶液を作成する。200 μ l の 25 μ M 生成物を新しいプレートのはじめの 4 ウェルに添加する。

【0369】

4.7 プレートを振盪インキュベーター内で 60 分間 37 deg C でインキュベートする。

4.8 上記 300 μ M フォスフォラミドンストックを 1 : 100 に希釈し、300 nM にする。上記反応を 100 μ l の 300 nM フォスフォラミドンの添加により停止し、そして振盪インキュベーター内で 20 分間 37 でインキュベートし、その後 *Fluostar* (ex 320 / em 420) で読む。

【0370】

5 NEP 阻害分析

5.1 基質、生成物全体、酵素及びフォスフォラミドンストックを氷上に置き、解かす。

5.2 化合物ストックを 100% DMSO 中に作成し、そして NEP 緩衝液中に 1 : 25 に希釈し、4% DMSO 溶液を得る。全てのさらなる希釈液は 4% DMSO 溶液中で行われる (96 ml s NEP 緩衝液中 4 ml s DMSO)。

5.3 二重の 50 μ l の化合物を 96 ウェルプレートに添加し、そして 50 μ l の 4% DMSO / NEP 緩衝液を対照及びブランクウェルに添加する (プレートのレイアウトについては付表を参照のこと)。あるいはロボット化した希釈については付表を参照のこと。

【0371】

10

20

30

40

50

5.4 上記 2 mM 基質ストックを NEP 緩衝液中に 1 : 40 に希釈し、50 μ M 溶液を作成する (10.73 ml 緩衝液に 275 μ l 2 mM 基質は 1 プレートに十分である)。

5.5 NEP 緩衝液中に希釈した酵素ストック (活性チェックから決定される)。

5.6 上記 2 mM 生成物全体ストックを NEP 緩衝液中に 1 : 80 で希釈し、25 μ M 溶液を作成する。200 μ l を別のプレートのはじめの 4 ウェルに添加する。

5.7 上記 300 μ M フォスフォラミドンストックを 1 : 1000 に希釈し、300 nM ストックを作成する (10.99 ml NEP 緩衝液に 11 μ l フォスフォラミドン)。

5.8 96 ウェルプレート中のそれぞれのウェルに以下のものを添加する：
表：96 ウェルプレートに添加されるべき試薬。

【0372】

【表 11】

	化合物/DMSO	Tris バッファー	基質	NEP 酵素	合計 生成物
サンプル	2 μ l 化合物	50 μ l	100 μ l	50 μ l	なし
対照	2 μ l DMSO	50 μ l	100 μ l	50 μ l	なし
ブランク	2 μ l DMSO	100 μ l	100 μ l	なし	なし
合計	2 μ l DMSO	なし	なし	なし	200 μ l

10

20

30

【0373】

5.9 上記反応を NEP 酵素の添加により開始し、その後振盪インキュベーター内で 37 で 1 時間インキュベートする。

5.10 上記反応を 100 μ l の 300 nM フォスフォラミドンで停止し、そして振盪インキュベーター内で 37 で 20 分間インキュベートし、その後上記 Fluostar (ex 320 / em 420) で読む。

【0374】

6 計算

上記 NEP 酵素の活性は化合物の存在下及び非存在下で決定され、そしてパーセントとして表示される。

40

【0375】

【数 1】

%対照活性（酵素回転率）＝

$$\frac{\text{対照の平均 FU} - \text{ブランクの平均 FU}}{\text{合計の平均 FU} - \text{ブランクの平均 FU}} \times 100$$

10

【 0 3 7 6 】

【 数 2 】

阻害剤による%活性＝

$$\frac{\text{化合物の平均 FU} - \text{ブランクの平均 FU}}{\text{合計の平均 FU} - \text{ブランクの平均 FU}} \times 100$$

20

【 0 3 7 7 】

【 数 3 】

対照の%として表される活性＝

$$\frac{\text{阻害剤による\%活性}}{\text{\%対照活性}} \times 100$$

30

【 0 3 7 8 】

シグモイド用量 - 応答曲線は%活性（対照%）対化合物濃度にフィットし、そしてIC50値はExcelのLabStats fit - curveを用いて計算される。

【 0 3 7 9 】

ACE分析

ブタ及びヒト腎皮質からの可溶性アンギオテンシン変換酵素（Ace）の調製及び分析。 40

可溶性のACE活性は上記腎皮質から得られ、そして上記ACE基質Abz - Gly - p - nitro - Phe - Pro - OHを切断し、その蛍光生成物、Abz - Glyを生成する速さを計測することにより分析される。

【 0 3 8 0 】

1 材料

全ての水は二回脱イオン化される。

1.1 ヒト腎臓： I I A M（U . S . A . ペンシルヴァニア）又はU K Human Tissue Bank（U K H T B）

【 0 3 8 1 】

1.2 ブタ腎臓 ACE Sigma（A 2 5 8 0）

50

1.3 ホモジナイゼーション緩衝液 - 1

100 mM マンニトール及び 20 mM Tris @ pH 7.1

2.42 g Tris (Fisher T/P 630/60) を 1 リットルの水に希釈し、そして上記 pH を室温で 6 M HCl を用いて 7.1 に調節する。これに 18.22 g マンニトール (Sigma M-9546) を添加する。

【0382】

1.4 ホモジナイゼーション緩衝液 - 2

100 mM マンニトール、20 mM Tris @ pH 7.1 及び 10 mM MgCl₂ · 6H₂O (Fisher M0600/53)

500 ml のホモジナイゼーション緩衝液 1 (1.4) に 1.017 g の MgCl₂ を添加する。

【0383】

1.5 Tris 緩衝液 (ACE 緩衝液)。

50 mM Tris 及び 300 mM NaCl @ pH 7.4

50 ml の 50 mM Tris pH 7.4 (Sigma T2663) 及び 17.52 g の NaCl (Fisher S/3160/60) を水中に 1000 ml に作成した。

【0384】

1.6 基質 (Abz-D-Gly-p-nitro-Phe-Pro-OH) (Bachem M-1100)

ACE 基質を -20 で粉末として貯蔵する。2 mM ストックは ACE 緩衝液中に上記基質をゆるやかに再懸濁することにより作成される、これはヴォルテックス又は超音波処理してはならない。400 µl 等分の上記 2 mM ストックは 1 ヶ月まで -20 で貯蔵される。

【0385】

1.7 生成物全体

100% 基質から生成物への変換に一致するサンプルは上記% 基質ターンオーバーを決定することができるようにプレート上に含まれる (計算を参照のこと)。

上記生成物全体は 1 ml の 2 mM 基質を 20 µl の酵素ストックと共に 37 で 24 時間インキュベートすることにより生成される。

【0386】

1.8 停止溶液。

0.5 M EDTA (Promega CAS [6081/92/6]) を ACE 緩衝液中に 1:250 で希釈し、2 mM 溶液を作成する。

【0387】

1.9 ジメチルスルフォキシド (DMSO)。

1.10 塩化マグネシウム - MgCl₂ · 6H₂O (Fisher M0600/53)。

1.11 黒色 96 ウェル平底分析プレート (Costar 3915 又は Packard)。

1.12 Topseal A (Packard 6005185)。

1.13 遠心管

【0388】

2 特別な装置

2.1 Sorvall RC-5B centrifuge (SS34 GSA ローター、4 に前冷却される)。

2.2 Braun ミニブライマーミキサー。

10

20

30

40

50

2.3 Beckman CS-6R centrifuge.

2.4 BMG Fluostar Galaxy.

2.5 Wesbart 1589 振騰インキュベーター。

【0389】

3 方法

3.1 組織調製

3.2 ヒトACEはBooth, A. G. & Kenny, A. J. (1974) Biochem. J. 142, 575-581から適合された

方法を用いて腎皮質から得られる。

3.3 凍結した腎臓を室温で解凍し、そして上記皮質を髓質から切開する。 10

3.4 上記皮質を細かく刻み、そしてBraunミニプライマー(2.2)を用いて約10倍量のホモジナイゼーション緩衝液-1(1.4)中に均一化する。

3.5 塩化マグネシウム(1.11)(20.3mg/gm組織)を上記ホモジネートに添加し、そして氷水浴中で15分間攪拌する。

【0390】

3.6 上記ホモジネートをBeckman centrifuge(2.3)内で1,500g(3,820rpm)で12分間遠心し、その後上記上清を新しい遠心管に除き、上記ペレットを捨てる。

3.7 上記上清をSorvall centrifuge(2.1)内で15,000g(12,100rpm)で12分間遠心し、そして上記上清を捨てる。 20

3.8 残留のペレットの頭頂部上の薄いピンク色の層を取り、そしてホモジナイゼーション緩衝液-2(1.5)中に再懸濁する(組織1g当たり5ml緩衝液)。

【0391】

3.9 上記懸濁物をBeckman centrifuge内で2,200(4,630rpm)で12分間遠心し、その後上記ペレットを捨てる。

3.10 上記上清をSorvall centrifugeを用いて15,000g(12,100rpm)で12分間遠心し、そして上記上清を捨てる。 30

3.11 上記最終のペレットをホモジナイゼーション緩衝液-2(組織1g当たり0.5ml緩衝液)中に再懸濁する。均一な懸濁物をBraunミニプライマーを用いて得る。これをその後NEP活性の分析をするために100μl等分で凍結する。

【0392】

4 ACE活性の決定

以前に等分したACEの活性を、その上記ACE特異的ペプチド基質を切断する能力により計測する。 40

ブタACE(1.2)を解凍し、そしてACE緩衝液(1.6)中に0.004U/μlで再懸濁し、これを50μl等分で凍結する。

4.1 4% DMSO/ACE緩衝溶液を作成する(96mls ACE緩衝液中に4mls DMSO)。

4.2 基質(1.7)、生成物全体(1.8)及び酵素(1.1、1.2、1.3)を氷上に放置して解かす。

【0393】

4.3 50μlの4% DMSO/ACE緩衝溶液をそれぞれのウェルに添加する。

4.4 上記2mM基質ストックを1:100に希釈し、20μM溶液を作成 50

する。100 μ l の20 μ M基質をそれぞれのウェルに添加する（上記分析における最終濃度10 μ M）。

4.5 50 μ l の範囲の酵素希釈液を添加し、上記反応を開始する（通常1：100、1：200、1：400、1：800、1：1600、及び1：3200が使用される）。50 μ l のACE緩衝液をブランクウェルに添加する。

【0394】

4.6 上記2 mM生成物全体を1：200に希釈し、10 μ M溶液を作成する。200 μ l の10 μ M生成物を新しいプレートのはじめの4ウェルに添加する。

10

4.7 プレートを振盪インキュベーター内で60分間37 でインキュベートする。

【0395】

4.8 上記酵素反応を100 μ l のACE緩衝液中の2 mM EDTAの添加により停止し、そして振盪インキュベーター内で37 で20分間インキュベートし、その後BMG Fluostar Galaxy (ex320/em420)で読む。

【0396】

5 ACE阻害分析

5.1 基質、生成物全体、及び酵素ストックを氷上に放置し、解かす。

20

5.2 化合物ストックを100% DMSO中に作成し、そしてACE緩衝液中に1：25に希釈し、4% DMSO溶液を得る。全てのさらなる希釈は4% DMSO/ACE緩衝液中で行われる（96 ml s ACE緩衝液中4 ml s DMSO）。

【0397】

5.3 50 μ l の化合物を、二重で、96ウェルプレートに添加し、そして50 μ l の4% DMSO/ACE緩衝液を対照及びブランクウェルに添加する（プレートのレイアウトについては付表-1を参照のこと）。

5.4 段階（5.2）及び（5.3）は手で又はPackard multiprobe robotsを用いて行われうる（詳しくは付表-2を参照のこと）。

30

【0398】

5.5 上記2 mM基質ストックをACE緩衝液に1：100に希釈し、20 μ M溶液を作成する（上記分析において10 μ M最終濃度）（10.89 ml 緩衝液に添加された110 μ l の2 mM基質は1プレートに十分である）。

5.6 活性チェック（4.0）から決定されるように、上記酵素ストックをACE緩衝液中に希釈する。

5.7 上記2 mM生成物全体ストックをACE緩衝液中に1：200で希釈し、10 μ M溶液を作成する。200 μ l を別のプレートのはじめの4ウェルに添加する。

40

【0399】

5.8 上記0.5 mM EDTAストックを1：250に希釈し、2 mMストックを作成する（10.96 ml のACE緩衝液に44 μ l EDTA）。

【0400】

5.9 96ウェルプレートのそれぞれのウェルに以下の試薬を添加する：

【0401】

【表12】

50

表 1 : 96 ウェル・プレートに添加した試薬

	化合物／DMSO	Tris バッファー	基質	ACE 酵素	合計 生成物
サンプル	2 μ l 化合物	50 μ l	100 μ l	50 μ l	なし
対照	2 μ l DMSO	50 μ l	100 μ l	50 μ l	なし
ブランク	2 μ l DMSO	100 μ l	100 μ l	なし	なし
合計	2 μ l DMSO	なし	なし	なし	200 μ l

10

【 0 4 0 2 】

20

5 . 1 0 上記分析内で使用される最も高い濃度のそれぞれの化合物 5 0 μ l を全体 (5 . 7) として、二重で同じ 9 6 ウェルプレートに添加する。
1 5 0 μ l の A C E 緩衝液をいくつかの化合物の蛍光を決定するために添加する。

【 0 4 0 3 】

5 . 1 1 上記反応を A C E 酵素の添加により開始し、その後振騰インキュベーター内で 3 7 で 1 時間インキュベートする。
5 . 1 2 上記反応を 1 0 0 μ l の 2 m M E D T A の添加により停止し、そして振騰インキュベーター内で 3 7 で 2 0 分間インキュベートし、その後上記 B M G F l u o s t a r G a l a x y (e x 3 2 0 / e m 4 2 0) で読む。

30

【 0 4 0 4 】

6 計算
上記 A C E 酵素の活性は化合物の存在下及び非存在下で決定され、そしてパーセントとして表示される。(F U = F l u o r e s c e n c e u n i t s)

【 0 4 0 5 】

【 数 4 】

(i) %対照活性 (酵素回転率) =

40

$$\frac{\text{対照の平均 FU} - \text{ブランクの平均 FU}}{\text{合計の平均 FU} - \text{ブランクの平均 FU}} \times 100$$

【 0 4 0 6 】

50

【数 5】

(ii) 阻害剤による%活性＝

$$\frac{\text{化合物の平均 FU} - \text{ブランクの平均 FU}}{\text{合計の平均 FU} - \text{ブランクの平均 FU}} \times 100$$

10

【0407】

【数 6】

(iii) 対照の%として表される活性＝

$$\frac{\text{阻害剤による\%活性}}{\text{\%対照活性}} \times 100$$

20

【0408】

【数 7】

$$\text{又は} \frac{\text{化合物の平均 FU} - \text{ブランクの平均 FU}}{\text{対照の平均 FU} - \text{ブランクの平均 FU}} \times 100$$

30

【0409】

【数 8】

(iv) %阻害＝ 100 － %対照

40

【0410】

(v) 蛍光化合物については化合物を含むブランクの平均 F U (5 . 1 0) を上記 % 活性を計算するために使用される化合物値の平均 F U から推測する。

【0411】

シグモイド用量 - 応答曲線は % 活性 (対照 %) 対化合物濃度にフィットし、そして I C ₅₀ 値は Excel の LabStats fit - curve を用いて計算される。

【0412】

本明細書中の特別な実施例は 5 0 0 0 n M 未満の N E P に対する I C 5 0 を有する。

50

【0413】

さらに、試験された実施例の多くは少なくとも300倍のACEに対するNEPについての選択性を有する。

【0414】

覚醒応答の動物モデル

私たちは女性の性的覚醒の間に観察され、そしてヒト有志者において得られる臨床データを直接反映する、生理学的な覚醒応答をまねた動物モデルを開発した。上記モデルは、胎盤神経刺激又は血管作用性神経伝達物質により誘発される膣及びクリトリスの血流における小さな変化を記録するための、Laser Doppler技術を用いる。性的覚醒の間、胎盤神経からの増大した神経感応から生ずる生殖器の血流における増大がある。生殖器の血流におけるこの増大は性的覚醒に関連する増大した生殖器の潤滑及び生殖器の感受性を引き起こす。FSADの主な原因は減少した生殖器の血流であり、そしてこれはそれ自体減少した膣及び唇及びクリトリスの充血として現れる。FSADを有する女性の治療は正常な性的覚醒応答の回復により達成可能である。これは生殖器の血流を高めることにより達成されう。

10

【0415】

上記動物モデルにおいて観察される、膣及びクリトリスの血流における胎盤神経 - 刺激された増大は女性の性的覚醒の間に観察される内因性の血管効果を示す。それゆえ、このモデルは、第一に、膣及びクリトリスの血流の制御に関連した機構を同定する、そして第二に、生殖器の血流を高めることへの新規の提案を実証するためにモデルを使用するために使用されう。

20

【0416】

実施例(29)からの表題の化合物は以下のプロトコールに従ってこの動物モデルを用いて投与され、ウサギにおいて生殖器の血流における胎盤神経刺激された増大における高まりを示した。

2の投与経路：a) 静脈内投与及びb) 局所投与が研究された。両方の研究とも以下のプロトコールに従って麻酔をかけたウサギモデルを使用した。

【0417】

方法麻酔プロトコール

雌New Zealandウサギ(～2.5kg)を、顔面マスクを介して酸素取り込みを維持しながら、Medetomidine(Domitor(商標))0.5ml/kg i.m.、及びKetamine(Vetalar(商標))0.25ml/kg i.m.の組み合わせで前 - 投薬した。上記ウサギを、人工呼吸器に接続し、約18～20mlの1回呼吸量、及び10cm H₂Oの最高気管圧での、1分当たり30～40の呼吸の人口呼吸速度に維持された、Portex(商標)不切断気管内管3 IDを用いて気管切開した。麻酔はその後Isofluraneに変え、そして人工呼吸は2ml/分のO₂で続けた。右の耳の端の静脈を23G又は24Gのカテーテルを用いてカニューレ挿入し、そしてLactated Ringer溶液を0.5ml/分で灌流した。上記ウサギを外科手術の間3% Isofluraneで維持し、麻酔維持のために2%に落とした。

30

40

【0418】

胎盤神経の刺激

腹部中線切開を腹腔まで行った。上記切開は恥骨の真上で長さ約5cmであった。脂肪及び筋肉は体腔に続く下腹部神経を露出させるためにあらく切開した。恥骨の上にある大腿部静脈及び動脈に傷つけることをさけるために恥骨壁の側面の曲線に近づいておくことが重要であった。坐骨及び胎盤神経はより深くにあり、上記ウサギの背側上のさらなる切開の後に位置付けられた。坐骨神経が同定されたら、胎盤神経は容易に位置付けられた。上記用語胎盤神経は不正確に適用される；上記問題に関する解剖書は十分に詳細に上記神経を同定できない。しかしながら、上記神経の刺激は膣及びクリトリスの血流における増大

50

、及び胎盤領域の神経感応を引き起こす。上記胎盤神経を周囲の組織から離し、そして Harvard 双極性刺激電極を上記神経の周りに置いた。上記神経をいくらかの緊張を与えるため少し引き上げ、その後上記電極を位置に固定した。約 1 ml の軽いパラフィン油を上記神経及び電極の周りに置いた。これは上記神経の保護潤滑剤としてはたらし、上記電極の血液混入を防ぐ。上記電極を Grass S88 Stimulator に接続した。上記胎盤神経を以下のパラメーター：- 5 V、パルス幅 0.5 ms、刺激の長さ 10 秒及び 2 ~ 16 Hz の頻度範囲を用いて刺激した。上記神経を 15 ~ 20 分毎に刺激したとき、再現可能な応答が得られた。

頻度応答曲線は sub - 最高応答として使用するために最適頻度、通常 4 Hz を決定するためにそれぞれの実験のはじめに決定された。試験されるべき化合物を、連続した 15 分刺激周期で Harvard 22 インフュージョンポンプを用いて、大腿静脈を介して、注入した。

10

【0419】

Laser Doppler Probes の位置づけ

腹部中線切開を、胎盤領域を露出するために、胎盤の尾部終末で行った。いかなる結合組織も除去し、そしてクリトリスの膜を露出し、上記壁が毛細血管から離れていることを確認せよ。外側腔壁もいかなる結合組織も除去することにより露出した。上記プローブ柄の半分はまだ見えるように、1 の laser Doppler flow probe を腔に 3 cm 挿入した。第二のプローブをそれが外側クリトリス壁の真上になるように置いた。これらのプローブの位置はその後シグナルが得られるまで調節した。第二のプローブは外側腔壁上の血管の表面の真上に置かれた。両方のプローブを位置で固定した。

20

【0420】

腔及びクリトリスの血流を Po - ne - mah データ取得ソフトウェア (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc) を用いて直接的に数字として Flowmeter から又は Gould チャートレコーダーのトレースから間接的に記録した。校正は実験のはじめに設定される (0 ~ 125 ml / 分 / 組織 100 g)。

【0421】

阻害剤の投与

a) 静脈内投与

血管のカニューレ挿入

上記ウサギの左の股間領域を剃り、垂直切開を大腿部に沿って約 5 cm の長さで行った。大腿静脈及び動脈を露出させ、単離し、そしてその後薬及び化合物の注入のために PVC カテーテル (17 G) でカニューレ挿入した。カニューレ挿入を大腿動脈について繰り返し、上記カテーテルが腹部大動脈に達するように上記カテーテルを 10 cm の深さまで挿入した。この動脈のカテーテルを血圧を記録するために Gould システムにつなげた。血液気体分析についてのサンプルも動脈カテーテルを介して取られた。最大及び最小血圧を計測し、そして平均動脈圧を式 (最小 $\times 2$ + 最大) $\div 3$ を用いて計算した。心拍を拍動オキシメーター及び Po - ne - mah データ取得ソフトウェアシステム (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc) を介して計測した。

30

40

【0422】

実施例 (29) からの表題の生成物を塩水又は 5 % グルコース溶液中に作成した (注入のために 1.8 ml の水中 200 μ l の 50 % グルコース)。上記阻害剤及び媒体対照を、大腿静脈内に三方活栓を介して 500 μ l / 分で注入して、Harvard 22 ポンプを用いて注入した。上記注入後、上記カテーテルを NEP 阻害剤が上記カテーテル内に残らないようにヘパリン化した塩水 (Hepsaline) で流した。

【0423】

b) 阻害剤の局所投与

局所調剤を 50 % プロピレングリコール / 50 % 水中に 90 % 飽和で実施例 (29) から

50

の生成物を混合して調製した。上記混合物をカルボキシメチルセルロース (CMC) で粘性にし、最終濃度約 2.5 mg/ml にした。 0.2 ml の投与は最高用量 0.5 mg を提供する。

【0424】

この調剤を自家で設計された塗布器を介して内側腔壁に局所的に使用した。基本的には、長さ 10 cm の管の一部 (ID 3 mm 、OD 4 mm) を切断し 1 ml のシリンジに取り付けた。上記シリンジを対照ジェル (活性成分を含まない) 又は上記に示される調剤でそれぞれ満たした。上記管を腔内に 2 cm 挿入し、そして 0.2 ml のジェルを *laser Doppler probe* を妨害しないようにゆるやかに注入した。ジェルの添加は腔に主な膨張を引き起こさず、そして非 - 刺激の又は刺激の期間に腔内から過剰のジェルの漏れはなかった。 10

【0425】

結果及び議論

性的覚醒の動物モデル

私たちは性的覚醒の生理学の確固とした再現性のあるモデルを開発した。この麻酔されたウサギモデルを用いて、私たちは *Laser Doppler* 技術を用いて生殖器の血流における小さな変化を計測することができる。胎盤神経の刺激は性的覚醒の神経効果を刺激するのに使用される。FSAD は減少した生殖器の血流に関連し及び由来しうる。私たちの結果は実施例 (29) の表題の化合物が臨床的に意味のある用量で生殖器の血流における胎盤神経で刺激された増大を顕著に高めたことを示す。この高まりは静脈内及び局所投与の両方で見られる。 20

【0426】

図 (1) は実施例 (29) からの表題の生成物の静脈内投与の腔の及びクリトリスの血流への効果を示す。静脈内投与は性的覚醒の麻酔されたウサギモデルにおける生殖器の血流における胎盤神経刺激された (PNS) 増大を高めた。15 分間隔での反復性の PNS は生殖器の血流において再現性のある増大を誘発した (斜線の棒)。実施例 (29) からの表題の化合物の静脈内投与 (灰色の棒) は時間を合わせた対照刺激又は媒体対照の間に観察された増大 (斜線の棒) に比較して *sub* 最高刺激頻度 (例えば、 4 Hz) により誘発されたクリトリスの及び腔の血流におけるピークの増大を高めた。

以下の同時の高まりは 1.0 mg/kg iv ボーラス注入に続いて観察された - クリトリスの血流における 131% 増大及び腔の血流における 92% 増大 ($n = 3$)。データは平均 $\pm \text{sem}$ として表される; 全ての変化は *laser Doppler* 技術を用いてモニターされた。 30

【0427】

図 (2) は実施例 (29) からの表題の生成物を局所的に投与する時間にかけての腔の血流に対する効果を示す。非 - 刺激した / 基礎の腔の血流には観察されうる変化はなく、管のはじめの挿入又は 0.2 ml の媒体ジェルの適用の後には刺激された腔の血流への観察される変化はなかった。

【0428】

15 分間隔での *sub* 最高刺激頻度での反復性の胎盤神経刺激は腔の血流における再現性のある増大を誘発する (黒丸)。実施例 (29) からの表題の生成物の設定された濃度の腔内適用 (0.2 mg/ml) は平均対照流増大と比較して腔の血流におけるピークの増大を高めた (白丸)。実施例 (29) からの表題の生成物は対照流 (黒四角) と比較して基礎の (非 - 刺激された) 腔の血流 (白四角) には効果を有しなかった。全ての変化は *laser Doppler* 技術を用いてモニターされ、そしてデータは平均 $\pm \text{se}$ 、平均 ($n = 4$) として表される、 40

【0429】

* * * $P < 0.001$ Student's *t*-test.

【0430】

この研究は実施例 (29) からの表題の生成物が、腔に局所的に適用されたとき、腔の血 50

流における胎盤神経 - 刺激された増大を顕著に高めたことを示す。高まりの程度は上記化合物の静脈内注入の後に観察される増大に匹敵する。興味深いことに、腔の血流の増強を引き起こすとは予想されない、実施例(29)からの表題の生成物の遊離の血漿濃度で高まりが起こった。

【0431】

結論として、この研究は、本発明に係る化合物の腔内の、局所適用は腔の血流における胎盤神経刺激された増大を高めることを示す。

【図面の簡単な説明】

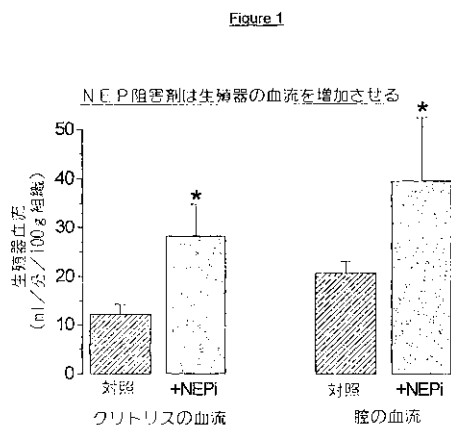
【図1】

実施例(29)からの表題の生成物の静脈内投与の腔の及びクリトリスの血流への効果を示す。 10

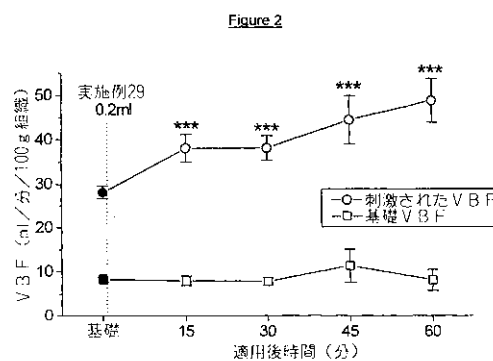
【図2】

実施例(29)からの表題の生成物を局所的に投与する時間にかけての腔の血流に対する効果を示す。

【図1】



【図2】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 January 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/02513 A1(51) International Patent Classification: C07C 237/22;
A61K 31/19, A61P 15/00, C07C 233/58, 233/60, 235/60,
275/52, 277/24, C07D 317/58, 285/12, 207/27, 209/16,
207/14, 211/76, 213/75, 213/71, C07C 311/18, 311/13,
311/51, C07D 307/81

(21) International Application Number: PCT/IB01/01205

(22) International Filing Date: 2 July 2001 (02.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0016684.3 6 July 2000 (06.07.2000) GB
0101584.1 22 January 2001 (22.01.2001) GB(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED (GB/GB);
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).(71) Applicant (for all designated States except GB, US):
PFIZER INC. (US/US), 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

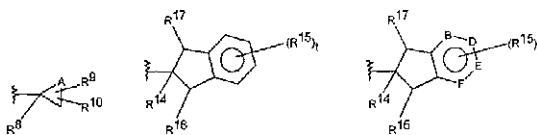
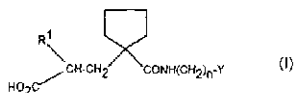
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BARBER, Christo-
pher, Gordon (GB/GB); Pfizer Global Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB). COOK, Andrew, Simon (GB/GB); Pfizer GlobalResearch and Development, Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ (GB). MAW, Graham, Nigel (GB/GB);
Pfizer Global Research and Development, Ramsgate
Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). PRYDE, David,
Cameron (GB/GB); Pfizer Global Research and Develop-
ment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).
STORIE, Alan (GB/GB); Pfizer Global Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB).(74) Agents: RUDDOCK, Keith, S. et al., Pfizer Limited,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).(81) Designated States (national): AH, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GG, GH,
GI, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW). Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: CYCLOPENTYL-SUBSTITUTED GLUTARAMIDE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF NEUTRAL ENDOPET-
TIDASE

WO 02/02513 A1



— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

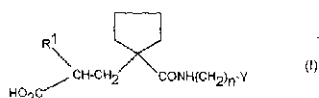
1

Cyclopentyl-Substituted Glutaramide Derivatives as Inhibitors of Neutral Endopeptidase

This invention relates to inhibitors of neutral endopeptidase enzyme (NEP), uses thereof, processes for the preparation thereof, intermediates used in the preparation thereof, and compositions containing said inhibitors. These inhibitors have utility in a variety of therapeutic areas including the treatment of female sexual dysfunction (FSD) especially female sexual arousal disorder (FSAD).

NEP inhibitors are disclosed in WO 91/07386 and WO 91/10644.

According to a first aspect, the invention provides the use of a compound of formula (I), pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, in the preparation of a medicament for the treatment of female sexual dysfunction;



wherein

R^1 is C_{1-6} alkyl which may be substituted by one or more substituents, which may be the same or different, selected from the list: halo, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} hydroxyalkoxy, C_{1-6} alkoxy(C_{1-6} alkoxy), C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkenyl, aryl, aryloxy, (C_{1-4} alkoxy)aryloxy, heterocyclyl, heterocyclioxy, $-NR^2R^3$, $-NR^4COR^5$, $-NR^4SO_2R^5$, $-CONR^2R^3$, $-S(O)_pR^6$, $-COR^7$ and $-CO_2(C_{1-4}alkyl)$; or R^1 is C_{3-7} cycloalkyl, aryl or heterocyclyl, each of which may be substituted by one or more substituents from said list, which substituents may be the same or different, which list further includes C_{1-6} alkyl; or R^1 is C_{1-6} alkoxy, $-NR^2R^3$ or $-NR^4SO_2R^5$;

wherein

R^2 and R^3 are each independently H, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted by hydroxy or C_{1-4} alkoxy), aryl, (C_{1-4} alkyl)aryl, C_{1-6} alkoxyaryl or heterocyclyl; or R^2 and R^3 together with the nitrogen to which they are attached form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino,

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

2

piperazinyl or *N*-(C₁₋₄ alkyl)piperazinyl group;

R⁴ is H or C₁₋₄alkyl;

R⁵ is C₁₋₄alkyl, CF₃, aryl, (C₁₋₄ alkyl)aryl, (C₁₋₄alkoxy)aryl, heterocyclyl,

C₁₋₄alkoxy or -NR²R³ wherein R² and R³ are as previously defined;

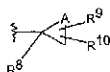
R⁶ is C₁₋₄alkyl, aryl, heterocyclyl or NR²R³ wherein R² and R³ are as previously defined; and

R⁷ is C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, aryl or heterocyclyl; p is 0, 1, 2 or 3;

n is 0, 1 or 2;

the -(CH₂)_n linkage is optionally substituted by C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl substituted with one or more fluoro groups or phenyl, C₁₋₄alkoxy, hydroxy, hydroxy(C₁₋₃alkyl), C₃₋₇cycloalkyl, aryl or heterocyclyl;

Y is the group



wherein A is -(CH₂)_q where q is 1, 2, 3 or 4 to complete a 3 to 7 membered carbocyclic ring which may be saturated or unsaturated; R⁸ is H, C₁₋₆alkyl,

-CH₂OH, phenyl, phenyl(C₁₋₄alkyl) or CONR¹¹R¹²; R⁹ and R¹⁰ are each

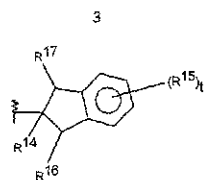
independently H, -CH₂OH, -C(O)NR¹¹R¹², C₁₋₆alkyl, phenyl (optionally substituted by C₁₋₄alkyl, halo or C₁₋₄alkoxy), or phenyl(C₁₋₄alkyl) (wherein the phenyl group is optionally substituted by C₁₋₄alkyl, halo or C₁₋₄alkoxy), or R⁹ and R¹⁰ together form a dioxolane; R¹¹ and R¹² which may be the same or different are H, C₁₋₄alkyl, R¹³ or S(O)_rR¹³, where r is 0, 1 or 2 and R¹³ is phenyl optionally substituted by C₁₋₄alkyl or phenylC₁₋₄alkyl wherein the phenyl is optionally substituted by C₁₋₄alkyl; or

Y is the group, -C(O)NR¹¹R¹² wherein R¹¹ and R¹² are as previously defined except that R¹¹ and R¹² are not both H; or

Y is the group,

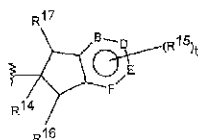
WO 02/02513

PCT/IB01/01205



wherein R^{14} is H, CH_2OH , or $C(O)NR^{11}R^{12}$ wherein R^{11} and R^{12} are as previously defined; when present R^{15} , which may be the same or different to any other R^{15} , is OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo or CF_3 ; t is 0, 1, 2, 3 or 4; and R^{16} and R^{17} are independently H or C_{1-4} alkyl; or

Y is the group



wherein one or two of B, D, E or F is a nitrogen, the others being carbon; and R^{14} to R^{17} and t are as previously defined; or

Y is an optionally substituted 5-7 membered heterocyclic ring, which may be saturated, unsaturated or aromatic and contains a nitrogen, oxygen or sulphur and optionally one, two or three further nitrogen atoms in the ring and which may be optionally benzofused and optionally substituted by:

C_{1-6} alkoxy; hydroxy; oxo; amino; mono or di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino;

C_{1-4} alkanoylamino; or

C_{1-6} alkyl which may be substituted by one or more substituents, which may be the same or different, selected from the list: C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy,

C_{1-6} alkylthio, halogen, C_{3-7} cycloalkyl, heterocyclyl or phenyl; or

C_{3-7} cycloalkyl, aryl or heterocyclyl, each of which may be substituted by one or more substituents, which may be the same or different, selected from the list: C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} alkylthio, halogen, C_{3-7} cycloalkyl, heterocyclyl or phenyl;

wherein when there is an oxo substitution on the heterocyclic ring, the ring only

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

4

contains one or two nitrogen atoms and the oxo substitution is adjacent a nitrogen atom in the ring; or

Y is $-NR^{18}S(O)_uR^{19}$, wherein R^{18} is H or C₁₋₄alkyl; R^{19} is aryl, arylC₁₋₄alkyl or heterocyclyl (preferably pyridyl); and u is 0, 1, 2 or 3.

Some of the compounds of formula I are disclosed in WO 91/10664 and WO 91/07386, but there is no teaching that they could be useful in the treatment of female sexual dysfunction. The remaining compounds of formula I are novel.

Therefore according to a second aspect, the invention provides a (novel) compound of formula (I), pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein R^1 , n and Y are as defined in the first aspect with the proviso that Y is not the group $-C(O)NR^{11}R^{12}$ and when R^1 is propyl or phenylethyl, R^{14} is not $-CH_2OH$.

According to a third aspect, the invention provides a (novel) compound of formula (I), pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein R^1 , n and Y are as defined in the first aspect with the proviso that Y is not the group $-C(O)NR^{11}R^{12}$ and R^{14} is not H or $-CH_2OH$.

In the above definition, unless otherwise indicated, alkyl groups having three or more carbon atoms may be straight or branched-chain. The term aryl as used herein means an aromatic hydrocarbon group such as phenyl or naphthyl which may optionally be substituted with, for example, one or more of OH, CN, CF₃, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, halo, carbamoyl, aminosulphonyl, amino, mono or di(C₁₋₄alkyl)amino or (C₁₋₄alkanoyl)amino groups.

Halo means fluoro, chloro, bromo or iodo.

In the above definition, unless otherwise indicated the term heterocyclyl means a 5 or 6 membered nitrogen, oxygen or sulphur containing heterocyclic group which, unless otherwise stated, may be saturated, unsaturated or aromatic and which may optionally include a further oxygen or one to three nitrogen atoms in the ring and which may optionally be benzofused or substituted with for example, one or more halo, C₁₋₄alkyl,

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

5

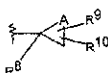
hydroxy, carbamoyl, benzyl, oxo, amino or mono or di-(C₁-C₄ alkyl)amino or (C₁-C₄ alkanoyl)amino groups. Particular examples of heterocycles include pyridyl, pyridonyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, dioxanyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, indolyl, isoindolyl, quinolyl, isoquinolyl, quinoxalyl, quinoxalinyl and benzimidazolyl, each being optionally substituted as previously defined.

Preferred R¹ substituents are C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxy(C₁₋₃)alkyl, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxyC₁₋₃alkyl or C₁₋₆alkyl substituted with aryl.

More preferred R¹ substituents are C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxy(C₁₋₃)alkyl (preferably methoxyethyl) or C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxyC₁₋₃alkyl (preferably methoxyethoxymethyl).

Still more preferred R¹ substituents are C₁₋₄alkyl (preferably propyl) or C₁₋₆alkoxy(C₁₋₃)alkyl (preferably methoxyalkyl, more preferably methoxyethyl).

When Y is the group



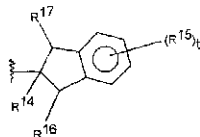
and the carbocyclic ring is fully saturated, then preferably one of R⁹ or R¹⁰ is -CH₂OH; -C(O)NR¹¹R¹²; C₁₋₆alkyl; phenyl optionally substituted by C₁₋₄alkyl; or phenyl(C₁₋₄alkyl) wherein the phenyl group is optionally substituted by C₁₋₄alkyl. More, preferably the carbocyclic ring is 5, 6 or 7 membered wherein one of R⁹ or R¹⁰, -C(O)NR¹¹R¹², with the other being C₁₋₆alkyl; phenyl optionally substituted by C₁₋₄alkyl; or phenyl(C₁₋₄alkyl) wherein the phenyl group is optionally substituted by C₁₋₄alkyl. More preferably, R⁹ and R¹⁰ are attached to adjacent carbon atoms in the ring. More preferably, R⁸ is CH₂OH.

When Y is the group -NR¹⁸S(O)_uR¹⁹, preferably R¹⁸ is H. More preferably, R¹⁹ is benzyl or phenyl. More preferably u is 2.

Preferably Y is an optionally substituted 5-7 membered heterocyclic ring. More preferably the ring is an optionally substituted aromatic ring, particularly pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, indolyl, isoindolyl, quinolyl, isoquinolyl, pyridonyl, quinoxalyl or quinazolinyl [especially oxadiazole (preferably 1,2,5- or 1,3,4-oxadiazole), pyridone (preferably 2-pyridone) or thiadiazole (preferably 1,3,4-thiadiazole) each of which may be substituted as defined in the first aspect. Preferably the heterocyclic ring is substituted by one or more C₁₋₆alkyl, phenyl or phenylC₁₋₄alkyl, more preferably by C₁₋₄alkyl or benzyl. Preferably Y is an N-substituted pyridone, preferably by benzyl or C₁₋₄alkyl.

Preferably Y is a lactam linked at the nitrogen.

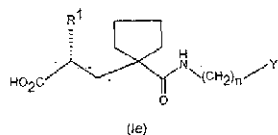
Preferably Y is



wherein R¹⁴ is preferably CH₂OH or C(O)NR¹¹R¹², especially C(O)NR¹¹R¹².

Preferably R¹⁶ and R¹⁷ are hydrogen. Preferably t is 0.

Preferred compounds are of formula Ia:



Particularly preferred compounds of the invention are:

- 2-[[1-[[1-(1-benzyl-6-oxo-1,8-dihydro-3-pyridinyl)amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl]-4-methoxybutanoic acid (Example 35);
- 2-[[1-[[3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl]-4-phenylbutanoic acid (Example 40);
- (+)-2-[[1-[[2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl]-4-phenylbutanoic acid (Example 44);
- 2-[[1-[[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl]-4-phenylbutanoic acid (Example 43);
- cis-3-(2-methoxyethoxy)-2-[[1-[[4-[[[phenylsulfonyl]amino]carbonyl]cyclohexyl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl]propanoic acid (Example 38);
- (+)-2-[[1-[[2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl]pentanoic acid (Example 31);
- (2R)-2-[[1-[[5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl]pentanoic acid or (-)-2-[[1-[[5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl]pentanoic acid (Example 29);
- (2S)-2-[[1-[[5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl]pentanoic acid or (+)-2-[[1-[[5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl]pentanoic acid (Example 30);
- 2-[[1-[[3-benzylanilino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl]pentanoic acid (Example 21);
- 2-[[1-[[1-(1-benzyl-6-oxo-1,8-dihydro-3-pyridinyl)amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl]pentanoic acid (Example 22);
- 2-[[1-[[1-[[1R,3S,4R]-4-(aminocarbonyl)-3-butylcyclohexyl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl]pentanoic acid (Example 9);
- trans*-3-[[1-[[2-(4-chlorophenyl)cyclopropyl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-2-(methoxymethyl)propanoic acid (Example 46);
- trans*-3-[[1-[[2-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-2-(methoxyethyl)propanoic acid (Example 47);
- trans*-3-[[1-[[2-pentylcyclopropyl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-2-(methoxyethyl)propanoic acid (Example 48);
- 3-[[1-[[5-benzyl-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-2-(methoxyethyl)propanoic acid (Example 49);
- 3-[[1-[[4-butylpyridin-2-yl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-2-(methoxyethyl)propanoic acid (Example 50);
- 3-[[1-[[4-phenylpyridin-2-yl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-2-(methoxyethyl)propanoic acid (Example 51);

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

8

3-[1-([1-(hydroxymethyl)-3-phenylcyclopentyl]amino)carbonyl]cyclopentyl]-2-(methoxyethyl)propanoic acid (Example 52);
 2-[1-([1-([2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]amino)carbonyl]cyclopentyl)methyl]-4-methoxybutanoic acid (Example 53);
trans-3-[1-([1-([2-phenylcyclopropyl]amino)carbonyl]cyclopentyl)-2-(methoxyethyl)propanoic acid (Example 54);
(R)-2-[1-([1-([2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]amino)carbonyl]cyclopentyl)methyl]-4-methoxybutanoic acid (Example 55); and
(S)-2-[1-([1-([2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]amino)carbonyl]cyclopentyl)methyl]-4-methoxybutanoic acid (Example 56).

For the avoidance of doubt, unless otherwise indicated, the term substituted means substituted by one or more defined groups. In the case where groups may be selected from a number of alternatives groups, the selected groups may be the same or different.

For the avoidance of doubt, the term independently means that where more than one substituent is selected from a number of possible substituents, those substituents may be the same or different.

The pharmaceutically or veterinarily acceptable salts of the compounds of formula I which contain a basic centre are, for example, non-toxic acid addition salts formed with inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulfuric and phosphoric acid, with carboxylic acids or with organo-sulfonic acids. Examples include the HCl, HBr, HI, sulfate or bisulfate, nitrate, phosphate or hydrogen phosphate, acetate, benzoate, succinate, saccharate, fumarate, maleate, lactate, citrate, tartrate, gluconate, camsylate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate salts. Compounds of the invention can also provide pharmaceutically or veterinarily acceptable metal salts, in particular non-toxic alkali and alkaline earth metal salts, with bases. Examples include the sodium, potassium, aluminium, calcium, magnesium, zinc, diolamine, olamine, ethylenediamine, tromethamine, choline, meglumine and diethanolamine salts. For reviews on suitable pharmaceutical salts see Berge *et al*, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977; P. L. Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; and Bighley *et al*, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, pages 453-487. A preferred salt is the sodium salt.

The pharmaceutically acceptable solvates of the compounds of the invention include the hydrates thereof.

Hereinafter, compounds, their pharmaceutically acceptable salts, their solvates and polymorphs, defined in any aspect of the invention (except intermediate compounds in chemical processes) are referred to as "compounds of the invention".

The compounds of the invention may possess one or more chiral centres and so exist in a number of stereoisomeric forms. All stereoisomers and mixtures thereof are included in the scope of the present invention. Racemic compounds may either be separated using preparative HPLC and a column with a chiral stationary phase or resolved to yield individual enantiomers utilising methods known to those skilled in the art. In addition, chiral intermediate compounds may be resolved and used to prepare chiral compounds of the invention.

In cases where the compounds of the invention exist as the E and Z isomers, the invention includes individual isomers as well as mixtures thereof.

In cases where compounds of the invention exist as tautomeric isomers, the invention includes individual tautomers as well as mixtures thereof.

In cases where the compounds of the invention exist as optical isomers, the invention includes individual isomers as well as mixtures thereof.

In cases where the compounds of the invention exist as diastereoisomers, the invention includes individual diastereoisomers as well as mixtures thereof.

Separation of diastereoisomers or E and Z isomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation, chromatography or H.P.L.C (see Examples 29 and 30 herein). An individual enantiomer of a compound of the invention or intermediate may be prepared from a corresponding optically pure intermediate or by resolution, such as by H.P.L.C, of the corresponding racemate using a suitable chiral support or by fractional crystallisation of the diastereoisomeric salts formed by reaction of the corresponding racemate with a suitable optically active base, as appropriate. A

preferred optically active base is pseudosphedrine (see Preparation 2 herein).

The compounds of the invention may exist in one or more tautomeric forms. All tautomers and mixtures thereof are included in the scope of the present invention. For example, a claim to 2-hydroxypyridinyl would also cover its tautomeric form, α -pyridonyl.

It will be appreciated by those skilled in the art that certain protected derivatives of compounds of the invention, which may be made prior to a final deprotection stage, may not possess pharmacological activity as such, but may, in certain instances, be administered orally or parenterally and thereafter metabolised in the body to form compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives may therefore be described as "prodrugs". Further, certain compounds of the invention may act as prodrugs of other compounds of the invention.

All protected derivatives and prodrugs of compounds of the invention are included within the scope of the invention. Examples of suitable pro-drugs for the compounds of the present invention are described in *Drugs of Today*, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499 – 538 and in *Topics in Chemistry*, Chapter 31, pp 306 – 316 and in "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1 (the disclosures in which documents are incorporated herein by reference).

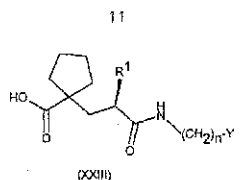
It will further be appreciated by those skilled in the art, that certain moieties, known to those skilled in the art as "pro-moieties", for example as described by H. Bundgaard in "Design of Prodrugs" (the disclosure in which document is incorporated herein by reference) may be placed on appropriate functionalities when such functionalities are present within the compounds of the invention.

Preferred prodrugs for compounds of the invention include: esters, carbonate esters, hemi-esters, phosphate esters, nitro esters, sulfate esters, sulfoxides, amides, carbamates, azo-compounds, phosphamides, glycosides, ethers, acetals and ketals.

Drug metabolism studies have shown that *in vivo*, compounds of formula I may form compounds of formula XXIII, which compounds also are inhibitors of NEP

WO 02/02513

PCT/IB01/01205



In particular, we have shown that (2*R*)-2-[(1-[(5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]carbonyl)cyclopentyl] methyl]pentanoic acid (Example 29) *in vivo* forms (2*R*)-1-[(2-[(1-[(5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]carbonyl)pentyl]-cyclopentanecarboxylic acid.

The invention also includes all suitable isotopic variations of the compounds of the invention. An isotopic variation is defined as one in which at least one atom is replaced by an atom having the same atomic number but an atomic mass different from the atomic mass usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulphur, fluorine and chlorine such as ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³³S, ¹⁸F and ³⁶Cl, respectively. Certain isotopic variations of the invention, for example, those in which a radioactive isotope such as ³H or ¹⁴C is incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. Tritiated, i.e. ³H, and carbon-14, i.e. ¹⁴C isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with isotopes such as deuterium, i.e. ²H, may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and hence may be preferred in some circumstances. Isotopic variations of the compounds of the invention can generally be prepared by conventional procedures such as by the methods or preparations described in the Examples and Preparations hereafter using appropriate isotopic variations of suitable reagents.

The compounds of the invention are inhibitors of the zinc-dependent, neutral endopeptidase EC.3.4.24.11., and it is proposed that the compounds of the invention will treat the disease states listed below. This enzyme is involved in the breakdown of several bioactive oligopeptides, cleaving peptide bonds on the amino side of hydrophobic amino acid residues. The peptides metabolised include atrial natriuretic peptides (ANP), bombesin, bradykinin, calcitonin gene-related peptide, endothelins, enkephalins, neurotensin, substance P and vasoactive intestinal peptide. Some of these

peptides have potent vasodilatory and neurohormone functions, diuretic and natriuretic activity or mediate behaviour effects. Thus, the compounds of the invention, by inhibiting the neutral endopeptidase EC.3.4.24.11, can potentiate the biological effects of bioactive peptides.

Thus, in particular the compounds have utility in the treatment of a number of disorders, including hypertension, heart failure, angina, renal insufficiency, acute renal failure, cyclical oedema, Menière's disease, hyperaldosteronism (primary and secondary) and hypercalciuria. In addition, because of their ability to potentiate the effects of ANF the compounds have utility in the treatment of glaucoma. As a further result of their ability to inhibit the neutral endopeptidase E.C.3.4.24.11 the compounds of the invention may have activity in other therapeutic areas including for example the treatment of menstrual disorders, preterm labour, pre-eclampsia, endometriosis, and reproductive disorders (especially male and female infertility, polycystic ovarian syndrome, implantation failure). Also the compounds of the invention should treat asthma, inflammation, leukemia, pain, epilepsy, affective disorders, dementia and geriatric confusion, obesity and gastrointestinal disorders (especially diarrhoea and irritable bowel syndrome), wound healing (especially diabetic and venous ulcers and pressure sores), septic shock, the modulation of gastric acid secretion, the treatment of hyperreninaemia, cystic fibrosis, restenosis, diabetic complications and atherosclerosis. In a preferred embodiment the compounds of the invention are useful in the treatment of female sexual dysfunction (FSD) preferably FSAD.

It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment.

We have found that the compounds of the invention inhibit the enzyme neutral endopeptidase. Therefore, according to a further aspect, the invention provides the use of a compound of the invention in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of a condition for which a beneficial therapeutic response can be obtained by the inhibition of neutral endopeptidase.

In accordance with the invention, FSD can be defined as the difficulty or inability of a woman to find satisfaction in sexual expression. FSD is a collective term for several diverse female sexual disorders (Leibum, S.R. (1998). Definition and classification of

female sexual disorders. *Int. J. Impotence Res.*, 10, S104-S106; , Berman, J.R., Berman, L. & Goldstein, I. (1999). Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluations and treatment options. *Urology*, 54, 385-391). The woman may have lack of desire, difficulty with arousal or orgasm, pain with intercourse or a combination of these problems. Several types of disease, medications, injuries or psychological problems can cause FSD. Treatments in development are targeted to treat specific subtypes of FSD, predominantly desire and arousal disorders.

The categories of FSD are best defined by contrasting them to the phases of normal female sexual response: desire, arousal and orgasm (Leiblum, S.R. (1998). Definition and classification of female sexual disorders, *int. J. Impotence Res.*, 10, S104-S106). Desire or libido is the drive for sexual expression. Its manifestations often include sexual thoughts either when in the company of an interested partner or when exposed to other erotic stimuli. Arousal is the vascular response to sexual stimulation, an important component of which is genital engorgement and includes increased vaginal lubrication, elongation of the vagina and increased genital sensation/sensitivity. Orgasm is the release of sexual tension that has culminated during arousal.

Hence, FSD occurs when a woman has an inadequate or unsatisfactory response in any of these phases, usually desire, arousal or orgasm. FSD categories include hypoactive sexual desire disorder, sexual arousal disorder, orgasmic disorders and sexual pain disorders. Although the compounds of the invention will improve the genital response to sexual stimulation (as in female sexual arousal disorder), in doing so it may also improve the associated pain, distress and discomfort associated with intercourse and so treat other female sexual disorders.

Thus, in accordance with a further aspect of the invention, there is provided the use of a compound of the invention in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of hypoactive sexual desire disorder, sexual arousal disorder, orgasmic disorder and sexual pain disorder, more preferably for the treatment or prophylaxis of sexual arousal disorder, orgasmic disorder, and sexual pain disorder, and most preferably in the treatment or prophylaxis of sexual arousal disorder.

Hypoactive sexual desire disorder is present if a woman has no or little desire to be sexual, and has no or few sexual thoughts or fantasies. This type of FSD can be caused

by low testosterone levels, due either to natural menopause or to surgical menopause. Other causes include illness, medications, fatigue, depression and anxiety.

Female sexual arousal disorder (FSAD) is characterised by inadequate genital response to sexual stimulation. The genitalia do not undergo the engorgement that characterises normal sexual arousal. The vaginal walls are poorly lubricated, so that intercourse is painful. Orgasms may be impeded. Arousal disorder can be caused by reduced oestrogen at menopause or after childbirth and during lactation, as well as by illnesses, with vascular components such as diabetes and atherosclerosis. Other causes result from treatment with diuretics, antihistamines, antidepressants eg SSRIs or antihypertensive agents.

Sexual pain disorders (includes dyspareunia and vaginismus) is characterised by pain resulting from penetration and may be caused by medications which reduce lubrication, endometriosis, pelvic inflammatory disease, inflammatory bowel disease or urinary tract problems.

The prevalence of FSD is difficult to gauge because the term covers several types of problem, some of which are difficult to measure, and because the interest in treating FSD is relatively recent. Many women's sexual problems are associated either directly with the female ageing process or with chronic illnesses such as diabetes and hypertension.

Because FSD consists of several subtypes that express symptoms in separate phases of the sexual response cycle, there is not a single therapy. Current treatment of FSD focuses principally on psychological or relationship issues. Treatment of FSD is gradually evolving as more clinical and basic science studies are dedicated to the investigation of this medical problem. Female sexual complaints are not all psychological in pathophysiology, especially for those individuals who may have a component of vasculogenic dysfunction (eg FSAD) contributing to the overall female sexual complaint. There are at present no drugs licensed for the treatment of FSD. Empirical drug therapy includes oestrogen administration (topically or as hormone replacement therapy), androgens or mood-altering drugs such as buspirone or trazodone. These treatment options are often unsatisfactory due to low efficacy or unacceptable side effects.

Since interest is relatively recent in treating FSD pharmacologically, therapy consists of the following:- psychological counselling, over-the-counter sexual lubricants, and investigational candidates, including drugs approved for other conditions. These medications consist of hormonal agents, either testosterone or combinations of oestrogen and testosterone and more recently vascular drugs, that have proved effective in male erectile dysfunction. None of these agents has been demonstrated to be very effective in treating FSD.

As discussed, the compounds of the invention are particularly useful for the treatment of female sexual arousal disorder (FSAD).

The Diagnostic and Statistical Manual (DSM) IV of the American Psychiatric Association defines Female Sexual Arousal Disorder (FSAD) as being:

... "a persistent or recurrent inability to attain or to maintain until completion of the sexual activity adequate lubrication-swelling response of sexual excitement. The disturbance must cause marked distress or interpersonal difficulty."

The arousal response consists of vasocongestion in the pelvis, vaginal lubrication and expansion and swelling of the external genitalia. The disturbance causes marked distress and/or interpersonal difficulty.

FSAD is a highly prevalent sexual disorder affecting pre-, peri- and post menopausal (\pm HRT) women. It is associated with concomitant disorders such as depression, cardiovascular diseases, diabetes and UG disorders.

The primary consequences of FSAD are lack of engorgement/swelling, lack of lubrication and lack of pleasurable genital sensation. The secondary consequences of FSAD are reduced sexual desire, pain during intercourse and difficulty in achieving an orgasm.

It has recently been hypothesised that there is a vascular basis for at least a proportion of patients with symptoms of FSAD (Goldstein *et al.*, *Int. J. Impot. Res.*, 10, S84-S90, 1998) with animal data supporting this view (Park *et al.*, *Int. J. Impot. Res.*, 9, 27-37, 1997).

Drug candidates for treating FSAD, which are under investigation for efficacy, are primarily erectile dysfunction therapies that promote circulation to the male genitalia. They consist of two types of formulation, oral or sublingual medications (Apomorphine, Phentolamine, phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors e.g. Sildenafil), and prostaglandin (PGE₁) that are injected or administered transurethrally in men, and topically to the genitalia in women.

The compounds of the invention are advantageous by providing a means for restoring a normal sexual arousal response - namely increased genital blood flow leading to vaginal, clitoral and labial engorgement. This will result in increased vaginal lubrication via plasma transudation, increased vaginal compliance and increased genital sensitivity. Hence, the compounds of the invention provide means to restore, or potentiate, the normal sexual arousal response.

Without being bound by theory, we believe that neuropeptides such as vasoactive intestinal peptide (VIP) are major neurotransmitter candidates in the control of the female sexual arousal response, especially in the control of genital blood flow. VIP and other neuropeptides are degraded/ metabolised by NEP EC3.4.24.11. Thus, NEP inhibitors will potentiate the endogenous vasorelaxant effect of VIP released during arousal. This will lead to a treatment of FSAD, such as through enhanced genital blood flow and hence genital engorgement. We have shown that selective inhibitors of NEP EC 3.4.24.11 enhance pelvic nerve-stimulated and VIP-induced increases in vaginal and clitoral blood flow. In addition, selective NEP inhibitors enhance VIP and nerve-mediated relaxations of isolated vagina wall.

Thus the present invention is advantageous as it helps provide a means for restoring a normal sexual arousal response - namely increased genital blood flow leading to vaginal, clitoral and labial engorgement. This will result in increased vaginal lubrication via plasma transudation, increased vaginal compliance and increased vaginal sensitivity. Hence, the present invention provides a means to restore, or potentiate the normal sexual arousal response.

Background teachings on NEP have been presented by Victor A. McKusick et al on <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/searchomim.htm>. The following information concerning NEP has been extracted from that source:

"Common acute lymphocytic leukemia antigen is an important cell surface marker in the diagnosis of human acute lymphocytic leukemia (ALL). It is present on leukemic cells of pre-B phenotype, which represent 85% of cases of ALL. CALLA is not restricted to leukemic cells, however, and is found on a variety of normal tissues. CALLA is a glycoprotein that is particularly abundant in kidney, where it is present on the brush border of proximal tubules and on glomerular epithelium. Letarte et al. (1988) cloned a cDNA coding for CALLA and showed that the amino acid sequence deduced from the cDNA sequence is identical to that of human membrane-associated neutral endopeptidase (NEP; EC 3.4.24.11), also known as enkephalinase. NEP cleaves peptides at the amino side of hydrophobic residues and inactivates several peptide hormones including glucagon, enkephalins, substance P, neurotensin, oxytocin, and bradykinin. By cDNA transfection analysis, Shipp et al. (1989) confirmed that CALLA is a functional neutral endopeptidase of the type that has previously been called enkephalinase. Barker et al. (1989) demonstrated that the CALLA gene, which encodes a 100-kD type II transmembrane glycoprotein, exists in a single copy of greater than 45 kb which is not rearranged in malignancies expressing cell surface CALLA. The gene was located to human chromosome 3 by study of somatic cell hybrids and in situ hybridization regionalized the location to 3q21-q27. Tran-Paterson et al. (1989) also assigned the gene to chromosome 3 by Southern blot analysis of DNA from human-rodent somatic cell hybrids. D'Adamio et al. (1989) demonstrated that the CALLA gene spans more than 80 kb and is composed of 24 exons."

- 1 Barker, P. E.; Shipp, M. A.; D'Adamio, L.; Masteller, E. L.; Reinherz, E. L. The common acute lymphoblastic leukemia antigen gene maps to chromosomal region 3(q21-q27). *J. Immun.* 142: 283-287, 1989.
- 2 D'Adamio, L.; Shipp, M. A.; Masteller, E. L.; Reinherz, E. L. : Organization of the gene encoding common acute lymphoblastic leukemia antigen (neutral endopeptidase 24.11): multiple minixons and separate 5-prime untranslated regions. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86: 7103-7107, 1989.
- 3 Letarte, M.; Vera, S.; Tran, R.; Addis, J. B. L.; Onizuka, R. J.; Quackenbush, E. J.; Jongeneel, C. V.; Molnes, R. R. : Common acute lymphocytic leukemia antigen is identical to neutral endopeptidase. *J. Exp. Med.* 168: 1247-1253, 1988.

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

18

- 4 Shipp, M. A.; Vijayaraghavan, J.; Schmidt, E. V.; Masteller, E. L.; D'Adamio, L.; Hersh, L. B.; Reinherz, E. L. : Common acute lymphoblastic leukemia antigen (CALLA) is active neutral endopeptidase 24.11 ('enkephalinase'): direct evidence by cDNA transfection analysis. Proc. Nat. Acad. Sci. 86: 297-301, 1989.
- 5 Tran-Paterson, R.; Willard, H. F.; Letarte, M. : The common acute lymphoblastic leukemia antigen (neutral endopeptidase—3.4.24.11) gene is located on human chromosome 3. Cancer Genet. Cytogenet. 42: 129-134, 1989.

"The (female) genital organs consist of an internal and external group. The internal organs are situated within the pelvis and consist of ovaries, the uterine tubes, uterus and the vagina. The external organs are superficial to the urogenital diaphragm and below the pelvic arch. They comprise the mons pubis, the labia majora and minora pudendi, the clitoris, the vestibule, the bulb of the vestibule, and the greater vestibular glands" (Gray's Anatomy, C.D. Clemente, 13th American Edition).

The compounds of the invention find application in the following sub-populations of patients with FSD: the young, the elderly, pre-menopausal, peri-menopausal, post-menopausal women with or without hormone replacement therapy.

The compounds of the invention find application in patients with FSD arising from:-

- i) Vasculogenic etiologies eg cardiovascular or atherosclerotic diseases, hypercholesterolemia, cigarette smoking, diabetes, hypertension, radiation and perineal trauma, traumatic injury to the iliohypogastric pudendal vascular system.
- ii) Neurogenic etiologies such as spinal cord injuries or diseases of the central nervous system including multiple sclerosis, diabetes, Parkinsonism, cerebrovascular accidents, peripheral neuropathies, trauma or radical pelvic surgery.
- iii) Hormonal/endocrine etiologies such as dysfunction of the hypothalamic/pituitary/gonadal axis, or dysfunction of the ovaries, dysfunction of the pancreas, surgical or medical castration, androgen deficiency, high circulating levels of prolactin eg hyperprolactinemia, natural menopause, premature ovarian failure, hyper and hypothyroidism.
- iv) Psychogenic etiologies such as depression, obsessive compulsive disorder, anxiety disorder, postnatal depression/"Baby Blues", emotional and relational

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

19

issues, performance anxiety, marital discord, dysfunctional attitudes, sexual phobias, religious inhibition or a traumatic past experiences.

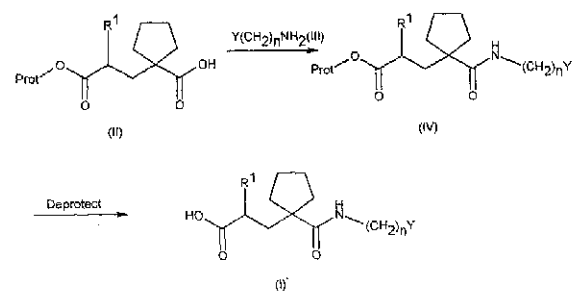
- v) Drug-induced sexual dysfunction resulting from therapy with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and other antidepressant therapies (tricyclics and major tranquillizers), anti-hypertensive therapies, sympatholytic drugs, chronic oral contraceptive pill therapy.

Compounds of the invention may be prepared, in known manner in a variety of ways. In the following reaction schemes and hereafter, unless otherwise stated R^1 , n and Y are as defined in the first aspect. These processes form further aspects of the invention.

Throughout the specification, general formulae are designated by Roman numerals I, II, III, IV etc. Subsets of these general formulae are defined as Ia, Ib, Ic etc., ..., IVa, IVb, IVc etc.

Compounds of general formula I may be prepared according to reaction scheme 1, by reacting a compound of formula II (where Prot is a suitable protecting group) with a primary amine of formula III to give a compound of formula IV. Deprotection gives compounds of formula I.

Scheme 1



The acid/amine coupling step can be carried out by reacting compounds of formula II with compounds of formula III (or its amine salt) in the presence of a coupling agent, optionally a catalyst, and an excess of an acid acceptor, in a suitable solvent. Typically, treatment of a mixture of compounds of formula II and compounds of formula III with a

coupling agent (for example dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (WSCDI), benzotriazol-1-yl diethyl phosphate, phosphorus oxychloride, titanium tetrachloride, sulfuric chloride fluoride, Lawesson's reagent, PPACA, PYBOP or Mukaiyama's reagent) optionally in the presence of a tertiary amine base (for example triethylamine, Hunig's base, pyridine or NMM) for up to 24 hours at temperatures between -78 and 100 °C. Preferred reaction conditions comprise reacting compounds of formula II (1-1.5 equivalents) with compounds of formula III (or their salts 1-1.5 equivalents), in the presence of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (WSCDI) or N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (1.1-1.3 equivalents), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBT) or dimethylaminopyridine (DMAP) (1.05-1.2 equivalents), N-methyl morpholine (NMM) or triethylamine (2.3-3 equivalents) in dimethylformamide or dichloromethane at between room temperature and 80°C for 16-18 hours.

Alternatively, the acid/amine coupling step may proceed via an activated intermediate (such as an acyl imidazolide, mixed anhydride or acid chloride) in the presence of an excess of acid acceptor in a suitable solvent. Typical reaction conditions comprise treatment of compounds of formula II with an activating agent (for example N, N'-carbonyldiimidazole, N,N'-carbonylbis(3-methylimidazolium) triflate, thionyl chloride or oxalyl chloride) optionally in the presence of a tertiary amine base (for example triethylamine, Hunig's base, pyridine or NMM) for up to 24 hours followed by reaction with compounds of formula III (or its salt), optionally in the presence of a catalyst (for example 4-dimethylaminopyridine) or an additive (for example hydroxybenzotriazole) in a suitable solvent (for example dichloromethane, THF, ethyl acetate, acetonitrile, DMF or toluene) optionally in the presence of an additional amine base at temperatures between -78 °C and 150 °C for up to 48 hours.

Preferred reaction conditions comprise reacting the acid chloride of compounds of formula II (1-1.1 equivalents) with compounds of formula III (or their salts, 1 to 1.5 equivalents) in the presence of triethylamine or N-methyl morpholine (1.4-10 equivalents) in dichloromethane solvent at room temperature for 24 hours. Alternatively, compounds of formula II can be converted to the acid chloride *in situ* by treatment with oxalyl chloride in dichloromethane in the presence of a catalytic amount of dimethylformamide for 2 hours at room temperature or by treatment of compounds of formula II with thionyl chloride in a mixture of dichloromethane and pyridine at -10 °C for 3 hours followed by

addition of triethylamine, 4-dimethylaminopyridine and the compound of formula III and allowing the mixture to react for 48 hours at 20 °C.

Compounds of formula I may be prepared from compounds of formula IV by deprotection. Methods for deprotection of an acid group depend on the protecting group. For examples of protection/deprotection methodology see "Protective groups in Organic synthesis", TW Greene and PGM Wutz.

For example, when Prot is a *tert*-butyl, deprotection conditions comprise reacting IV with trifluoroacetic acid/dichloromethane (1:1-1.5 by volume), at room temperature for 2-18 hours, optionally in the presence of a carbocation scavenger, e.g. anisole (10 equivalents). When Y contains a hydroxy group, base hydrolysis of the intermediate trifluoroacetic acid ester may be necessary. Alternative methodology for deprotection when Prot is *tert*-butyl comprises treating IV with hydrochloric acid in dichloromethane at room temperature for 3 hours. For the avoidance of doubt, Prot as *tert*-butyl is given by way of Example and is not intended to be limited to *tert*-Butyl.

Alternatively, when Prot is *tert*-butyl deprotection may be achieved by treating compounds of formula IV with a strong acid (for example gaseous or concentrated hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, nitric acid or sulfuric acid, trifluoroacetic acid, chloroacetic acid, *para*-toluenesulfonic acid, trifluoromethanesulfonic acid or glacial acetic acid) in quantities ranging from catalytic to an excess, optionally in a suitable solvent (for example toluene, dichloromethane, diethyl ether, ethanol, THF or hexane) and optionally in the presence of water at temperatures between 20 °C and 150 °C for up to 48 hours.

Preferred deprotection conditions when Prot is *tert*-butyl are treatment of compounds of formula IV with a ten-fold excess of trifluoroacetic acid in dichloromethane at room temperature for 24 hours.

When Prot is benzyl, deprotection conditions comprise reacting IV with palladium on charcoal (5-10%) in aqueous ethanol (40-95%) at 15-60 psi at room temperature for 2hrs to 3 days.

These processes form further aspects of the invention.

WO 02/02513

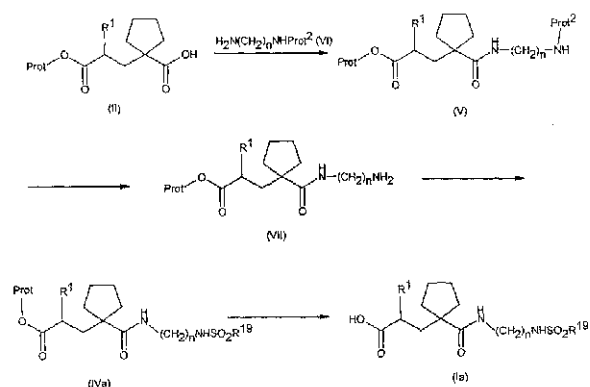
PCT/IB01/01205

22

Compounds of formula IV are novel and form a further aspect of the invention.

Compounds of formula Ia, i.e. compounds of general formula I where Y is $-\text{NHSO}_2\text{R}^{19}$, may be prepared according to reaction scheme 2. Compounds of formula V are first prepared by reacting compounds of formula II with compounds of formula VI where Prot^2 is a suitable amine protecting group. Preferred reaction conditions are analogous to those described for the acid/amine coupling step in Scheme 1 above. Selective amine deprotection of compounds of formula V gives compounds of formula VII. Compounds of formula VII are reacted with $\text{R}^{19}\text{SO}_2\text{Cl}$ in the presence of an acid acceptor in a suitable solvent to form compounds of formula IVa. Deprotection of compounds of formula IVa under analogous conditions to those described for the deprotection step of Scheme 1 gives compounds of formula Ia.

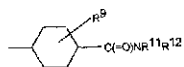
Scheme 2



Methods for deprotection of an amine group depend on the protecting group. For examples of protection/deprotection methodology see "Protective groups in Organic Synthesis", TW Greene and PGM Wutz. For example, when Prot^2 is benzoyloxycarbonyl, deprotection conditions comprise reacting V with palladium on charcoal (10%) in ethanol at room temperature for 18 hours.

Preferred methods for preparation of the compounds of formula IVa comprise reaction of VII with $R^{19}SO_2Cl$ (1 equivalent) in the presence of triethylamine (1.5-2.5 equivalents) in dichloromethane at room temperature for 2 to 3 days.

Compounds of formula Ib, i.e. compounds of formula I where n is 0 and Y is



, may be prepared according to reaction scheme 3.

Compounds of formula II are reacted with compounds of formula IIIa under analogous conditions to acid/amine coupling conditions of Scheme 1 to give compounds of formula IX, where $Prot^3$ is a protecting group which can be selectively removed in the presence of protecting group $Prot$. A preferred protecting group $Prot^3$ is a base labile ester group. Consequently, treatment of compound of formula IX under basic conditions gives compounds of formula X. Compounds of formula X are reacted with compounds of formula $NHR^{11}R^{12}$ under analogous conditions to acid/amine coupling conditions of Scheme 1 to form compounds of formula IVb. Deprotection of compounds of formula IVb under analogous conditions to the deprotection step in Scheme 1 gives compounds of formula Ib.

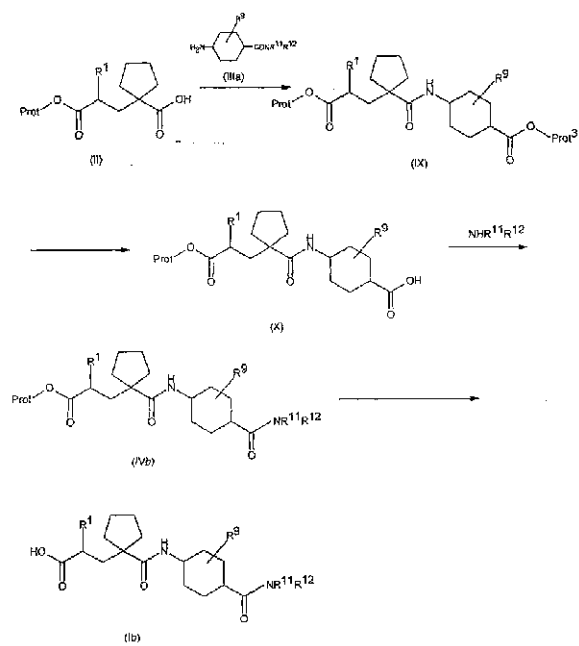
Preferred conditions for removal of protecting group $Prot^3$ from IVb comprise treatment of IVb with sodium hydroxide (1N) in methanol at room temperature for 22 hours.

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

24

Scheme 3



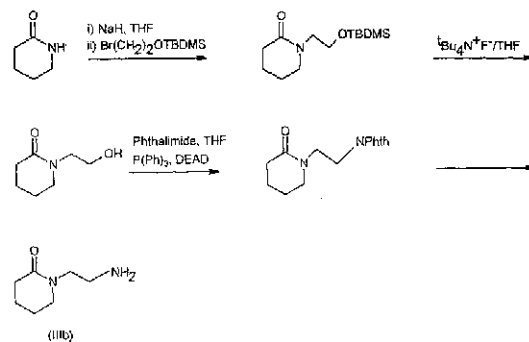
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

25

Compounds of formula IIIb, i.e. compounds of general formula III where n is 2 and Y is 2-oxopiperidino, may be prepared according to reaction scheme 4.

Scheme 4



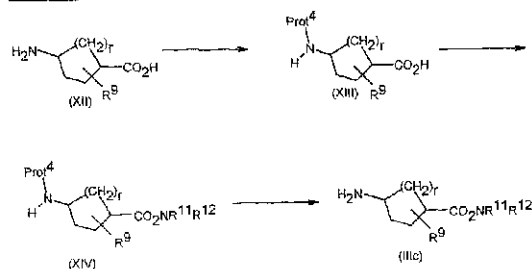
Compounds of formula IIIc where r is 1 or 2, may be prepared according to reaction scheme 5. Compounds of formula XII are protected at the amine moiety with a suitable protecting group Prot⁴ to form compounds of formula XIII. A preferred protecting group is *tert*-butoxycarbonyl. Compounds of formula XIII are reacted under typical acid/amine coupling conditions with NHR¹¹R¹² to form compounds of formula XIV, which on deprotection form compounds of formula IIIc.

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

26

Scheme 5



Typical reaction conditions for introducing the *tert*-butoxycarbonyl protecting group comprise treating compounds of formula XII with (*tert*-butoxycarbonyl)₂O in dioxan and 2N sodium hydroxide at room temperature for 18 hrs.

Typical acid/amine coupling conditions comprise treating compounds of formula XIII and $\text{NHR}^{11}\text{R}^{12}$ with benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate (PYBOP), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBT), Hünigs base, an amine (eg triethylamine), in dimethylformamide at room temperature for 2hrs. Alternatively, compounds of formula XIII and $\text{NHR}^{11}\text{R}^{12}$ may be treated with 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, HOBT, N-methyl morpholine (NMM), in dimethylformamide at room temperature for 18 hrs.

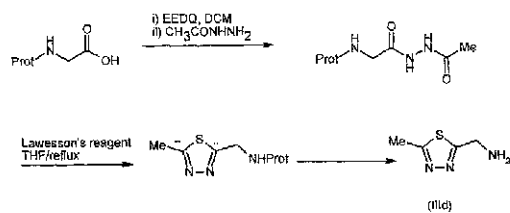
Typical reaction conditions for deprotection when Prot^4 is *tert*-butoxycarbonyl comprise reacting XIV with hydrochloric acid or trifluoroacetic acid in dichloromethane at room temperature for 2 to 4 hrs

Compounds of formula IIIc may be prepared according to reaction scheme 6. The protecting group is preferably *tert*-butoxycarbonyl, which may be removed under standard conditions, as previously described.

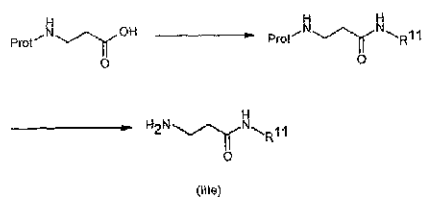
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

27

Scheme 6

Compounds of formula IIIe may be prepared according to reaction scheme 7 using standard acid/amine coupling reactions, as previously described. The protecting group is preferably benzyloxycarbonyl which may be removed under standard conditions, typically palladium on charcoal (5-10%) in ethanol at room temperature and 50 psi for 4 hrs.

Scheme 7

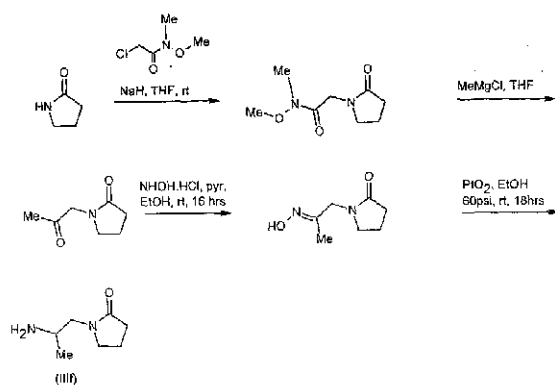
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

28

Compounds of formula IIIf may be prepared according to reaction scheme 8.

Scheme 8



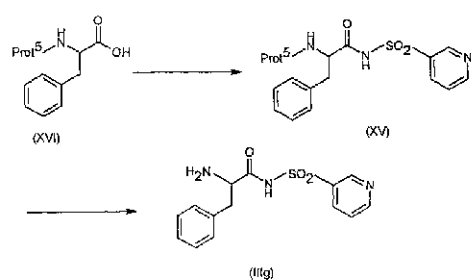
Compounds of formula IIIg may be prepared in two steps according to reaction scheme 9. As a first step, compounds of formula XV may be prepared from compounds of formula XVI using standard acid/amine coupling methodology analogous to the acid/amine coupling conditions described for reaction scheme 1. Prot⁵ represents a suitable leaving group, preferably *tert*-butoxycarbonyl. The second step comprises removal of Prot⁵. When Prot⁵ is *tert*-butoxycarbonyl then preferred reaction conditions comprise treatment with hydrochloric acid in diethyl ether/ethyl acetate at room temperature for 18 hrs.

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

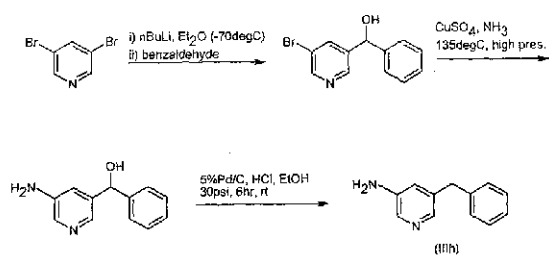
29

Scheme 9



Compounds of formula IIIh may be prepared in three steps according to reaction scheme 10.

Scheme 10



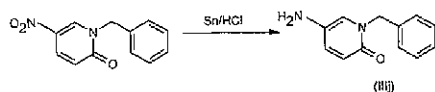
Compounds of formula IIIj may be prepared by reduction of a nitro group according to reaction scheme 11.

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

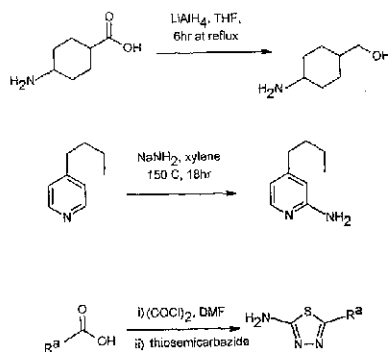
30

Scheme 11



Further methods for preparing compounds of formula III are given in Scheme 12 below, where R^a is C_{1-6} alkyl or alkoxy.

Scheme 12



Compounds of general formula I possess a chiral centre at the carbon attached to R^1 . Individual enantiomers of general formula I may be obtained by a variety of methods known to the skilled chemists, such as from a corresponding optically pure intermediate or via resolution. A preferred method of resolution is via the (+)-pseudoephedrine salt (see Preparation 2 herein). Alternatively, chiral compounds of formula I may be prepared from chiral compounds of formula II as discussed below.

A number of compounds of formula II are known in the art (see EP274234-B1 and WO8113054). Other compounds of formula II can be prepared in analogous fashion.

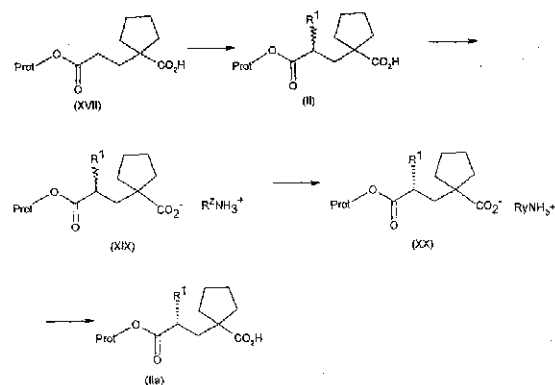
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

31

Chiral compounds of formula IIa may be prepared from compounds of formula XVI as shown in reaction scheme 13.

Scheme 13



Compounds of formula II may be prepared by treatment of compounds of formula XVII with R^1-X^* (where X^* is halogen) under strongly basic conditions optionally with an additive in an aprotic solvent.

Typical reaction conditions comprise firstly treating compounds of formula XVII with at least a two-fold excess of a strong base (for example lithium diisopropylamide, lithium, sodium or potassium hexamethyldisilazide, an alkyllithium, alkylmagnesium or phosphazene base) in a non-protic solvent (for example THF, diethyl ether, hexane, heptane or ethylbenzene or a mixture of these solvents), optionally with an additive (for example TMEDA, DMPU or HMPA) at temperatures between -78°C and room temperature, and then adding R^1-X^* (for example allyl bromide, propyl bromide or methyl iodide) at -78°C and stirring overnight whilst warming to room temperature. A suitable work-up gives the compounds of formula II.

Preferred reaction conditions for preparing compounds of formula II where R^1 is allyl, are treatment of compounds of formula XVII (1 molar equivalent) with lithium

diisopropylamide (2.3 equivalents) in a mixture of THF, n-heptane and ethylbenzene at -10°C for 4 hours. Allyl bromide (1.2 equivalents) is then added at -10°C , the reaction mixture stirred at -10°C for 2 hours and then warmed to 20°C over 4 hours and stirred for a further 15 hours at 20°C .

Resolution to compounds of formula Ib may be performed directly from compounds of formula II, however a preferred process forms an amine salt of formula XIX (i.e. $\text{R}^2\text{-NH}_3^+$) followed by recrystallisation to effect purification.

Typically salts are the triethylamine, isopropylamine, triethanolamine or cyclohexylamine salts. Typical reaction conditions comprise reacting II with the required amine in a suitable solvent (for example hexane, heptane or toluene) at elevated temperatures with cooling to induce crystallisation over 24 hours, followed by recrystallisation from the same or a different solvent, optionally at elevated temperatures.

A preferred salt is the cyclohexylamine salt. Preferred reaction conditions comprise treatment compounds of formula II (1 molar equivalent) with cyclohexylamine (1 equivalent) at 20°C in heptane followed by recrystallisation from ethyl acetate at 70°C before cooling to 50°C over 2 hours to induce crystallisation. The mixture is then cooled to 20°C over 2 hours and stirred for 0.5 hours.

Compounds of formula XX (where R^2NH_3^+ is a chiral cation) may be prepared from compounds of formula XIX by acidification in a suitable solvent system, optionally including water using a strong acid followed by classical resolution of the resulting carboxylic acid.

Typical reaction conditions comprise treatment of compounds of formula XX in a biphasic system of water and an immiscible organic solvent (for example heptane, toluene, ethyl acetate, diethyl ether or dichloromethane) with a strong acid (for example hydrochloric acid, sulfuric acid, *para*-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid or phosphoric acid) at temperatures between 0°C and 100°C to give the free carboxylic acid, followed by treatment with a non-racemic chiral amine base (for example α -methylbenzylamine, pseudoephedrine, ephedrine, norephedrine, a cinchona alkaloid, amino acid esters, amino alcohols such as 2-pyrrolidinemethanol or quinuclidin-3-ol) optionally in a solvent (for example an ester, an alkane, an aromatic hydrocarbon, a

haloalkane, an ether or an alcohol) at temperatures between 0 °C and 150 °C to give the crude salt. This salt is then recrystallised one or more times from the same or a different solvent at temperatures between 0 °C and 150 °C, to give the chiral salt.

A preferred salt is the pseudoephedrine salt. Preferred reaction conditions comprise treatment of a suspension of a compound of formula XX in a water/*n*-heptane mixture with dilute hydrochloric acid at room temperature until the pH of the aqueous phase is pH 3 to give the free acid, followed by treatment of the resulting carboxylic acid with (1*S*, 2*S*)-(+)-pseudoephedrine (1 equivalent) in *n*-heptane at 80 °C followed by cooling to 45 °C over 2 hours to induce crystallisation then cooling to 20 °C over 2 hours and stirring for 4 hours. Recrystallisation from *n*-heptane was then carried out at 80 °C followed by cooling to 60 °C over 2 hours to induce crystallisation then cooling to 20 °C over 2 hours and stirring for 1.5 hours.

Compounds of formula IIa may be prepared from compounds of formula XX by acidification in a suitable solvent system, optionally including water using a strong acid.

Typical reaction conditions comprise treatment of compounds of formula XX in a biphasic system of water and an immiscible organic solvent (for example heptane, toluene, ethyl acetate, diethyl ether or dichloromethane) and a strong acid (for example hydrochloric acid, sulfuric acid, *para*-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid or phosphoric acid) at temperatures between 0 °C and 100 °C to give compounds of formula IIa.

Preferred reaction conditions comprise treatment of a suspension of a compound of formula XX in a water/*n*-heptane mixture with dilute hydrochloric acid at room temperature until the pH of the aqueous phase is pH 3 to give the free acid.

Compounds of formula IIa may be prepared by hydrogenation of the corresponding compound where R² is unsaturated. Typical reaction conditions comprise stirring under an atmosphere of hydrogen in a suitable solvent in the presence of a catalyst (for example palladium, platinum, nickel, iridium, rhodium or ruthenium optionally adsorbed on a suitable support such as carbon, alumina, barium sulfate, calcium carbonate or as a salt such as palladium hydroxide, or mixtures of salts such as H₂PtCl₆ and SnCl₄·2H₂O or as a complex such as Wilkinson's catalyst, Crabtree's catalyst, Co₂(CO)₈, RhH(PPh₃)₄, or

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

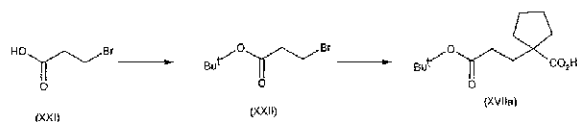
34

[Co(CN)₄]³⁻ at temperatures between room temperature and 150 °C and hydrogen pressures between 30 and 150 psi.

In a preferred process, compounds of formula IIa where R¹ is propyl, may be prepared by hydrogenation of the corresponding allyl compound. Preferred reaction conditions comprise stirring an ethanol solution of the unsaturated carboxylic acid under a hydrogen atmosphere with 9% w/w of 5% palladium on carbon at room temperature for 24 hours.

Compounds of formula XVIIa, i.e. compounds of formula XVI where Prot is *tert*-butyl, may be prepared in two steps from commercially available compounds of formula XXI according to reaction scheme 14.

Scheme 14



Compounds of formula XXII may be prepared from compounds of formula XXI by treating XXI with a source of *tert*-butyl cation or *tert*-butoxide using a suitable catalyst and/or dehydrating agent in a suitable anhydrous solvent optionally at elevated temperature, or by activation of the carboxylic acid followed by reaction with *tert*-butanol.

Typical reaction conditions comprise treating compounds of formula XXI with catalytic quantities of an acid (for example phosphoric acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, *para*-toluenesulfonic acid or trifluoroacetic acid) in the presence of isobutylene, *tert*-butanol, *tert*-butyl halides or *tert*-butyl ether in a suitable solvent (for example dichloromethane, THF or toluene) between -20 and 150 °C for up to 48 hours.

Alternative reaction conditions comprise treating compounds of formula XXI with a combination of a tertiary amine base (for example triethylamine, Hunig's base, pyridine or NMM) and a dehydrating agent (for example dicyclohexylcarbodiimide, an alkyl chloroformate, phenyl dichlorophosphate, 2-chloro-1,3,5-trinitrobenzene, di-2-pyridyl carbonate, 1,1'-carbonyl diimidazole, (trimethylsilyl)ethoxyacetylene, *N,N*-carbonylbis(3-

methyylimidazolium) triflate or diethyl azodicarboxylate) and triphenyl phosphine followed by addition of *tert*-butanol, optionally with a catalyst such as 4-dimethylaminopyridine in a suitable solvent (for example dichloromethane, THF or toluene) between -20 and 150 °C for up to 48 hours.

Still further reaction conditions comprise converting compounds of formula XXI to the acid chloride using thionyl chloride, oxalyl chloride or Ghosez's reagent optionally in the presence of a tertiary amine base (for example triethylamine, Hunig's base, pyridine or NMM) followed by treatment with *tert*-butanol, optionally in the presence of a catalyst such as 4-dimethylaminopyridine in a suitable solvent (for example dichloromethane, THF or toluene) between -20 and 150 °C for up to 48 hours.

Preferred reaction conditions comprise treating compounds of formula XXI with isobutylene (5 equivalents), concentrated sulfuric acid (0.15 equivalents) and *tert*-butanol (0.16 equivalents) in dichloromethane stirring at -10 to 25 °C for 24 hours.

Compounds of formula XVIIa may be prepared from compounds of formula XXII by treatment with cyclopentane carboxylic acid under strongly basic conditions in an aprotic solvent, optionally in the presence of an additive.

Typical reaction conditions comprise treating cyclopentane carboxylic acid with at least a two-fold excess of a strong base (for example lithium diisopropylamide, lithium, sodium or potassium hexamethyldisilazide, an alkyllithium, alkylmagnesium or phosphazene base) in a non-protic solvent (for example THF, diethyl ether, hexane, heptane or ethylbenzene or a mixture of these), optionally in the presence of an additive (for example TMEDA, DMPU or HMPA) at temperatures ranging from -78 °C to 50 °C temperature for up to 24 hours, followed by the addition of the compound of formula XXII and reaction at -20 °C for up to 24 hours and suitable workup.

Preferred reaction conditions comprise treating of cyclopentane carboxylic acid with lithium diisopropylamide (2.15 equivalents) in a mixture of THF, *n*-heptane and ethylbenzene at -15 °C for 3 hours followed by treatment with *tert*-butyl-3-bromopropionate (1.06 equivalents) in THF at -15 °C for 15 hours then warming to room temperature.

Other compounds of formula II are either available from commercial sources, known in the prior art, or can be prepared from compounds known in the prior art by using methods known in the prior art or by using methods described herein (see Examples and Preparations Sections).

A pharmaceutically acceptable salt of a compound of the formula (I) may be readily prepared by mixing together solutions of a compound of the formula (I) and the desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.

The compounds of the invention may also be combined with one or more of the following for the treatment of FSD:

- 1) One or more naturally occurring or synthetic prostaglandins or esters thereof. Suitable prostaglandins for use herein include compounds such as alprostadil, prostaglandin E₁, prostaglandin E₂, 13, 14 - dihydroprostaglandin E₁, prostaglandin E₂, eprostamol, natural synthetic and semi-synthetic prostaglandins and derivatives thereof including those described in WO-00033625 and/or US 6,037,346 issued on 14th March 2000 all incorporated herein by reference, PGE₂, PGE₁, PGA₁, PGB₁, PGF₁ α, 19-hydroxy PGA₁, 19-hydroxy - PGB₁, PGE₂, PGB₂, 19-hydroxy-PGA₂, 19-hydroxy-PGB₂, PGE₃α, carboprost tromethamine, dinoprost, tromethamine, dinoprostone, lipo prost, gemaprost, metenoprost, sulprostone, tiaprost and moxislyate.
- 2) One or more α - adrenergic receptor antagonist compounds also known as α - adrenoceptors or α-receptors or α-blockers. Suitable compounds for use herein include: the α-adrenergic receptor blockers as described in PCT application WO99/30697 published on 14th June 1998, the disclosures of which relating to α-adrenergic receptors are incorporated herein by reference and include, selective α₁-adrenoceptor or α₂-adrenoceptor blockers and non-selective adrenoceptor blockers, suitable α₁-adrenoceptor blockers include: phentolamine, phentolamine mesylate, trazodone, alfuzosin, indoramin, naftopidil, tamsulosin, dapiprazole, phenoxylbenzamine, idazoxan, efaraxan, yohimbine, rauwolfia alkaloids, Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS17053, SL 89.0591, doxazosin, terazosin, abanoquil and prazosin; α₂-blocker blockers from US 6,037,346 [14th March 2000] dibenamine, tolazoline, trimazosin and dibenamine; α-adrenergic receptors as described in US patents: 4,188,390; 4,026,894;

- 3) One or more NO-donor (NO-agonist) compounds. Suitable NO-donor compounds for use herein include organic nitrates, such as mono- di or tri-nitrates or organic nitrate esters including glyceryl brinitrate (also known as nitroglycerin), isosorbide 5-mononitrate, isosorbide dinitrate, pentaerythritol tetranitrate, erythritol tetranitrate, sodium nitroprusside (SNP), 3-morpholinylsychonimine molisodmine, 5-nitroso- N-acetyl penicilliamine (SNAP) S-nitroso-N-glutathione (SNO-GLU), N-hydroxy - L-arginine, amylnitrate, linsidomine, linsidomine chlorohydrate, (SIN-1) S-nitroso - N-cysteine, diazenium diolates, (NONOates), 1,5-pentanedinitrate, L-arginine, ginseng, zizphi fructus, molaidomine, Re - 2047, nitrosylated maxsilyltye derivatives such as NMI-678-11 and NMI-837 as described in published PCT application WO 0012075.
- 4) One or more potassium channel openers or modulators. Suitable potassium channel openers/modulators for use herein include nicorandil, cromokalim, levromakalim, femakalim, pinacidil, cilazoxide, minoxidil, charybdotoxin, glyburide, 4-amini pyridine, BaCl₂.
- 5) One or more dopaminergic agents, preferably apomorphine or a selective D2, D3 or D2/D₃ agonist such as, pramipexole and ropinrol (as claimed in WO-0023056), PNU95666 (as claimed in WO-0040226).
- 6) One or more vasodilator agents. Suitable vasodilator agents for use herein include nimodipine, pinacidil, cyclandelate, isoxsuprine, chloroprumazine, halo peridol, Rec 15/2739, trazodone.
- 7) One or more thromboxane A2 agonists.
- 8) One or more CNS active agents.
- 9) One or more ergot alkaloids. Suitable ergot alkaloids are described in US patent 6,037,346 issued on 14th March 2000 and include acetergamine, brazergoline, bromerguride, cianergoline, delorgotril, disulergine, ergonovine maleate, ergotamine tartrate, etisulergine, lergotril, lysergide, mesulergine, metergoline, metergotamine, nicergoline, pergolide, propisergide, proterguride, terguride.
- 10) One or more compounds which modulate the action of natruretic factors in particular atrial natruretic factor (also known as atrial natruretic peptide), B type and C type natruretic factors such as inhibitors or neutral endopeptidase.

- 11) One or more compounds which inhibit angiotensin-converting enzyme such as enalapril, and combined inhibitors of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase such as omapatrilat.
- 12) One or more angiotensin receptor antagonists such as losartan.
- 13) One or more substrates for NO-synthase, such as L-arginine.
- 14) One or more calcium channel blockers such as amlodipine.
- 15) One or more antagonists of endothelin receptors and inhibitors of endothelin-converting enzyme.
- 16) One or more cholesterol lowering agents such as statins (e.g. atorvastatin/ Lipitor- trade mark) and fibrates.
- 17) One or more antiplatelet and antithrombotic agents, e.g. tPA, uPA, warfarin, hirudin and other thrombin inhibitors, heparin, thromboplastin activating factor inhibitors.
- 18) One or more insulin sensitising agents such as rezulin and hypoglycaemic agents such as glipizide.
- 19) L-DOPA or carbidopa.
- 20) One or more acetylcholinesterase inhibitors such as donezipil.
- 21) One or more steroidal or non-steroidal anti-inflammatory agents.
- 22) One or more estrogen receptor modulators and/or estrogen agonists and/or estrogen antagonists, preferably raloxifene or lasofoxifene, (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-ol and pharmaceutically acceptable salts thereof the preparation of which is detailed in WO 96/21656.
- 23) One or more modulators of cannabinoid receptors.
- 24) One or more of an NPY (neuropeptide Y) inhibitor, more particularly NPY1 or NPY5 inhibitor, preferably NPY1 inhibitor, preferably said NPY inhibitors (including NPY Y1 and NPY Y5) having an IC50 of less than 100nM, more preferably less than 50nM. An assay for identifying NPY inhibitors is presented in WO-A-98/52890 (see page 96, lines 2 to 28).
- 25) One or more of vasoactive intestinal protein (VIP), VIP mimetic, VIP analogue, more particularly mediated by one or more of the VIP receptor subtypes VPAC1, VPAC or PACAP (pituitary adenylate cyclase activating peptide), one or more of a VIP receptor agonist or a VIP analogue (eg Ro-125-1553) or a VIP fragment, one or more of a α -adrenoceptor antagonist with VIP combination (eg Invicorp, Aviptadil).

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

39

- 26) One or more of a melanocortin receptor agonist or modulator or melanocortin enhancer, such as melanotan II, PT-14, PT-141 or compounds claimed in WO-09954002, WO-00074679, WO-09955679, WO-00105401, WO-00058361, WO-00114679, WO-00113112, WO-09954358.
- 27) One or more of a serotonin receptor agonist, antagonist or modulator, more particularly agonists, antagonists or modulators for 5HT_{1A} (including VML 670), 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃ and/or 5HT₆ receptors, including those described in WO-09902159, WO-00002550 and/or WO-00028993.
- 28) One or more of a testosterone replacement agent (inc dehydroandrostendione), testosterone (Testrelle), dihydrotestosterone or a testosterone implant.
- 29) One or more of estrogen, estrogen and medroxyprogesterone or medroxyprogesterone acetate (MPA) (i.e. as a combination), or estrogen and methyl testosterone hormone replacement therapy agent (e.g. HRT especially Premarin, Cenestin, Oestrofeminal, Equin, Estrace, Estrofem, Elleste Solo, Estring, Estraderm TTS, Estraderm Matrix, Dermestril, Premphase, Prempak, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS, Tibolone).
- 30) One or more of a modulator of transporters for noradrenaline, dopamine and/or serotonin, such as bupropion, GW-320659.
- 31) One or more of a purinergic receptor agonist and/or modulator.
- 32) One or more of a neurokinin (NK) receptor antagonist, including those described in WO-09954008.
- 33) One or more of an opioid receptor agonist, antagonist or modulator, preferably agonists for the ORL-1 receptor.
- 34) One or more of an agonist or modulator for oxytocin/vasopressin receptors, preferably a selective oxytocin agonist or modulator.
- 35) One or more of a PDE inhibitor, more particularly a PDE 2, 3, 4, 5, 7 or 8 inhibitor, preferably PDE2 or PDE5 inhibitor and most preferably a PDE5 inhibitor (see hereinafter), said inhibitors preferably having an IC₅₀ against the respective enzyme of less than 100nM. Suitable cGMP PDE5 inhibitors for the use according to the present invention include:

the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in EP-A-0463756; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in EP-A-0526004; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international patent application WO 93/06104; the isomeric pyrazolo [3,4-d]pyrimidin-4-ones disclosed in published international

patent application WO 93/07149; the quinazolin-4-ones disclosed in published international patent application WO 93/12095; the pyrido [3,2-d]pyrimidin-4-ones disclosed in published international patent application WO 94/05661; the purin-6-ones disclosed in published international patent application WO 94/00453; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international patent application WO 98/49166; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international patent application WO 99/54333; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-4-ones disclosed in EP-A-0995751; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international patent application WO 00/24745; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-4-ones disclosed in EP-A-0995750; the compounds disclosed in published international application WO95/19978; the compounds disclosed in published international application WO 99/24433 and the compounds disclosed in published international application WO 93/07124. The pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international application WO 01/27112; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international application WO 01/27113; the compounds disclosed in EP-A-1092718 and the compounds disclosed in EP-A-1092719.

Further suitable PDE5 inhibitors for the use according to the present invention include: 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil) also known as 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-methylpiperazine (see EP-A-0463756); 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see EP-A-0526004); 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO98/49166); 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO99/54333); (+)-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxy-1(R)-methylethoxy)pyridin-3-yl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(((1R)-2-methoxy-1-methylethyl)oxy)pyridin-3-yl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO99/54333); 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

41

1-(6-ethoxy-5-[3-ethyl-5,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulphonyl)-4-ethylpiperazine (see WO 01/27113, Example 8); 5-[2-iso-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27113, Example 15); 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-phenyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27113, Example 66); 5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 124); 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 132); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (IC-351), i.e. the compound of examples 78 and 95 of published international application WO95/19978, as well as the compound of examples 1, 3, 7 and 8; 2-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-6-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil) also known as 1-[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl-4-ethylpiperazine, i.e. the compound of examples 20, 19, 337 and 336 of published international application WO99/24433; and the compound of example 11 of published international application WO93/07124 (EISA); and compounds 3 and 14 from Rotella D P, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 1257.

Still other suitable PDE5 inhibitors include: 4-bromo-5-(pyridylmethylamino)-6-[3-(4-chlorophenyl)-propoxy]-3(2H)pyridazinone; 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-6-chloro-2-quinazolinyl]-4-piperidine-carboxylic acid, monosodium salt; (+)-cis-5,6a,7,9,9a-hexahydro-2-[4-(trifluoromethyl)-phenylmethyl-5-methyl-cyclopent-4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)one; furazlocilin; cis-2-hexyl-5-methyl-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octahydrocyclopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4-one; 3-acetyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylindole-6-carboxylate; 3-acetyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylindole-6-carboxylate; 4-bromo-5-(3-pyridylmethylamino)-6-(3-(4-chlorophenyl) propoxy)-3-(2H)pyridazinone; 1-methyl-5-(5-morpholinoacetyl-2-n-propoxyphenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one; 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-6-chloro-2-quinazolinyl]-4-piperidinecarboxylic acid, monosodium salt;

Pharmaprojects No. 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects No. 5051 (Bayer); Pharmaprojects No. 5064 (Kyowa Hakko; see WO 96/26840); Pharmaprojects No. 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 and E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer) and Sch-51866.

If a combination of active agents are administered, then they may be administered simultaneously, separately or sequentially.

The compounds of the invention can be administered alone but, in human therapy will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutical excipient diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

For example, the compounds of the invention, can be administered orally, buccally or sublingually in the form of tablets, capsules (including soft gel capsules), ovules, elixirs, solutions or suspensions, which may contain flavouring or colouring agents, for immediate-, delayed-, modified-, sustained-, dual-, controlled-release or pulsatile delivery applications. The compounds of the invention may also be administered via fast dispersing or fast dissolving dosage forms.

Modified release and pulsatile release dosage forms may contain excipients such as those detailed for immediate release dosage forms together with additional excipients that act as release rate modifiers, these being coated on and/or included in the body of the device. Release rate modifiers include, but are not exclusively limited to, hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose, sodium carboxymethylcellulose, ethyl cellulose, cellulose acetate, polyethylene oxide, Xanthan gum, Carbomer, ammonio methacrylate copolymer, hydrogenated castor oil, carnauba wax, paraffin wax, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, methacrylic acid copolymer and mixtures thereof. Modified release and pulsatile release dosage forms may contain one or a combination of release rate modifying excipients. Release rate modifying excipients may be present both within the dosage form i.e. within the matrix, and/or on the dosage form, i.e. upon the surface or coating.

Fast dispersing or dissolving dosage formulations (FDDFs) may contain the following ingredients: aspartame, acesulfame potassium, citric acid, croscarmellose sodium,

crospovidone, diascorbic acid, ethyl acrylate, ethyl cellulose, gelatin, hydroxypropylmethyl cellulose, magnesium stearate, mannitol, methyl methacrylate, mint flavouring, polyethylene glycol, fumed silica, silicon dioxide, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate, sorbitol, xylitol. The terms dispersing or dissolving as used herein to describe FDDFs are dependent upon the solubility of the drug substance used, i.e. where the drug substance is insoluble a fast dispersing dosage form can be prepared and where the drug substance is soluble a fast dissolving dosage form can be prepared.

The compositions of the invention may be administered by direct injection. The composition may be formulated for parenteral, mucosal, intramuscular, intravenous, subcutaneous, ocular, intraocular or transdermal administration. Depending upon the need, the agent may be administered at a dose of from 0.01 to 30 mg/kg body weight, such as from 0.1 to 10 mg/kg, more preferably from 0.1 to 1 mg/kg body weight.

The term "administered" includes delivery by viral or non-viral techniques. Viral delivery mechanisms include but are not limited to adenoviral vectors, adeno-associated viral (AAV) vectors, herpes viral vectors, retroviral vectors, lentiviral vectors, and baculoviral vectors. Non-viral delivery mechanisms include lipid mediated transfection, liposomes, immunoliposomes, lipofectin, cationic facial amphiphiles (CFAs) and combinations thereof. The routes for such delivery mechanisms include but are not limited to mucosal, nasal, oral, parenteral, gastrointestinal, topical, or sublingual routes.

In addition or in the alternative the compositions (or component parts thereof) of the present invention may be administered by direct injection. In addition or in the alternative the compositions (or component parts thereof) of the present invention may be administered topically (preferably to the genitalia). In addition or in the alternative the compositions (or component parts thereof) of the present invention may be administered by inhalation. In addition or in the alternative the compositions (or component parts thereof) of the present invention may also be administered by one or more of: a mucosal route, for example, as a nasal spray or aerosol for inhalation or as an ingestible solution such as by an oral route, or by a parenteral route where delivery is by an injectable form, such as, for example, by a rectal, ophthalmic (including intravitreal or intracameral), nasal, topical (including buccal and sublingual), intrauterine, vaginal or parenteral (including subcutaneous, intraperitoneal, intramuscular, intravenous, intradermal,

intracranial, intratracheal, and epidural) transdermal, intraperitoneal, intracranial, intracerebroventricular, intracerebral, intravaginal, intrauterine, or parenteral (e.g., intravenous, intraspinal, subcutaneous, transdermal or intramuscular) route.

By way of example, the pharmaceutical compositions of the invention may be administered in accordance with a regimen of 1 to 10 times per day, such as once or twice per day. The specific dose level and frequency of dosage for any particular patient may be varied and will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the age, body weight, general health, sex, diet, mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity of the particular condition, and the individual undergoing therapy.

Hence, the term "administered" includes but is not limited to delivery by a mucosal route, for example, as a nasal spray or aerosol for inhalation or as an ingestible solution; a parenteral route where delivery is by an injectable form, such as, for example, an intravenous, intramuscular or subcutaneous route.

Such tablets may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate and glycine, disintegrants such as starch (preferably corn, potato or tapioca starch), sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules. Preferred excipients in this regard include lactose, starch, a cellulose, milk sugar or high molecular weight polyethylene glycols. For aqueous suspensions and/or elixirs, the compounds of the invention may be combined with various sweetening or flavouring agents, colouring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol and glycerin, and combinations thereof.

The compounds of the invention can also be administered parenterally, for example, intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly,

intraurethrally intrastemally, intracranially, intramuscularly or subcutaneously, or they may be administered by infusion techniques. In addition, they may be administered in the form of an implant. For such parenteral administration they are best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9), if necessary. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art. Parenteral formulations may be formulated for immediate-, delayed-, modified-, sustained-, dual-, controlled-release or pulsatile delivery.

The following dosage levels and other dosage levels herein are for the average human subject having a weight range of about 65 to 70 kg. The skilled person will readily be able to determine the dosage levels required for a subject whose weight falls outside this range, such as children and the elderly.

For oral and parenteral administration to human patients, the daily dosage level of the compounds of the invention or salts or solvates thereof will usually be from 10 to 1000 mg (in single or divided doses).

Thus, for example, tablets or capsules of the compounds of the invention or salts or solvates thereof may contain from 5 to 1000mg, such as 5 mg to 500 mg of active compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The physician in any event will determine the actual dosage which will be most suitable for any individual patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such are within the scope of this invention. The skilled person will also appreciate that, in the treatment of certain conditions (including FSD), compounds of the invention may be taken as a single dose on an "as required" basis (i.e. as needed or desired).

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation and are conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray or nebuliser with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane,

dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A [trade mark]) or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA [trade mark]), carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container, pump, spray or nebuliser may contain a solution or suspension of the active compound, e.g. using a mixture of ethanol and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol or dry powder formulations are preferably arranged so that each metered dose or "puff" contains from 1 to 50 mg of a compound of the invention for delivery to the patient. The overall daily dose with an aerosol will be in the range of from 1 to 50 mg which may be administered in a single dose or, more usually, in divided doses throughout the day.

Alternatively, compounds of the invention can be administered in the form of a suppository or pessary, or they may be applied topically (preferably to the genitalia) in the form of a gel, hydrogel, lotion, solution, cream, ointment or dusting powder. The compounds of the invention may also be dermally administered. The compounds of the invention may also be transdermally administered, for example, by the use of a skin patch. They may also be administered by the ocular, pulmonary or rectal routes.

For ophthalmic use, compounds can be formulated as micronised suspensions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, optionally in combination with a preservative such as a benzylalkonium chloride. Alternatively, they may be formulated in an ointment such as petrolatum.

For application topically to the skin (preferably to the genitalia), compounds of the invention can be formulated as a suitable ointment containing the active compound suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, they can be formulated as a suitable lotion or cream, suspended or dissolved in, for example, a

mixture of one or more of the following: mineral oil, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 80, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

The compounds of the invention may also be used in combination with a cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin complex may modify the solubility, dissolution rate, bioavailability and/or stability property of a drug molecule. Drug-cyclodextrin complexes are generally useful for most dosage forms and administration routes. As an alternative to direct complexation with the drug the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, e.g. as a carrier, diluent or solubiliser. Alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins are most commonly used and suitable examples are described in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 and WO-A-98/55148.

In a preferred embodiment, the compounds of the invention are delivered systemically (such as orally, buccally and sublingually), more preferably orally. Preferably such systemic (most preferably oral) administration is used to treat female sexual dysfunction, preferably FSAD.

Thus in a particularly preferred embodiment, there is provided the use of the compounds of the invention in the manufacture of a systemically delivered (preferably orally delivered) medicament for the treatment or prophylaxis of FSD, more preferably FSAD.

A preferred oral formulation uses immediate release tablets; or fast dispersing or dissolving dosage formulations (FDDFs).

In a further preferred embodiment, the compounds of the invention are administered topically, preferably directly to the female genitalia, especially the vagina.

Since NEP is present throughout the body, it is very unexpected that the compounds of the invention can be administered systemically and achieve a therapeutic response in the female genitalia without provoking intolerable (adverse) side effects. Thus in the *in vivo* (rabbit) results hereafter, the compounds of the invention administered systemically increased genital blood flow, upon sexual arousal (mimiced by pelvic nerve stimulation) without adversely affecting cardiovascular parameters, such as causing a significant

hypotensive or hypertensive.

Preferably the compounds of the invention are administered for the treatment of FSD in the sexually stimulated patient (by sexual stimulation we mean to include visual, auditory or tactile stimulation). The stimulation can be before, after or during said administration.

Thus the compounds of the invention enhance the pathways/mechanisms that underlie sexual arousal in the female genitalia restoring or improving the sexual arousal response to sexual stimulation.

Thus a preferred embodiment provides the use of a compound of the invention in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of FSD in the stimulated patient.

For veterinary use, a compound of the invention, is administered as a suitably acceptable formulation in accordance with normal veterinary practice and the veterinary surgeon will determine the dosing regimen and route of administration which will be most appropriate for a particular animal.

The following formulation examples are illustrative only and are not intended to limit the scope of the invention. "Active ingredient" means a compound of the invention.

Formulation 1: A tablet is prepared using the following ingredients:

	weight/mg
Active ingredient	250
Cellulose, microcrystalline	400
Silicon dioxide, fumed	10
Stearic acid	5
Total	665

the components are blended and compressed to form tablets.

Formulation 2: An intravenous formulation may be prepared as follows:

Active ingredient	100mg
Isotonic saline	1,000ml

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

49

Typical formulations useful for administering the compounds of the invention topically to the genitalia are as follows:

Formulation 3: A spray

Active ingredient (1.0%) in isopropanol (30%) and water.

Formulation 4: A foam

Active ingredient, acetic acid glacial, benzoic acid, cetyl alcohol, methyl parahydroxybenzoate, phosphoric acid, polyvinyl alcohol, propylene glycol, sodium carboxymethylcellulose, stearic acid, diethyl stearamide, van Dyke perfume No. 6301, purified water and isobutane.

Formulation 5: A gel

Active ingredient, docusate sodium BP, isopropyl alcohol BP, propylene glycol, sodium hydroxide, carbomer 934P, benzoic acid and purified water.

Formulation 6: A Cream

Active ingredient, benzoic acid, cetyl alcohol, lavender, compound 13091, methylparaben, propylparaben, propylene glycol, sodium carboxymethylcellulose, sodium lauryl sulfate, stearic acid, triethanolamine, acetic acid glacial, castor oil, potassium hydroxide, sorbic acid and purified water.

Formulation 7: A pessary

Active ingredient, cetomacrogol 1000 BP, citric acid, PEG 1500 and 1000 and purified water.

The invention additionally includes:

- (i) A pharmaceutical composition including a compound of the invention, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.
- (ii) A compound of the invention for use as a medicament.
- (iii) A method of treating FSD in a mammal including treating said mammal with an effective amount of a compound of the invention.
- (iv) An FSD treating pharmaceutical composition comprising a compound of the invention together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.
- (v) A compound of the invention for treating FSD.

The invention is illustrated by the following non-limiting examples in which the following abbreviations and definitions are used herein below and also throughout the specification:

Arbocel®	filter agent
br	broad
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
CDi	carbonyldiimidazole
δ	chemical shift
d	doublet
Δ	heat
DCCI	dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichloromethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
DMSO	dimethylsulfoxide
ES ⁺	electrospray ionisation positive scan
ES ⁻	electrospray ionisation negative scan
Ex	Example
h	hours
HMPA	hexamethylphosphoramide
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	high pressure liquid chromatography
<i>m/z</i>	mass spectrum peak
<i>min</i>	minutes
MS	mass spectrum
NMR	nuclear magnetic resonance
Prec	precursor
Prep	preparation
q	quartet
s	singlet
t	triplet
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

51

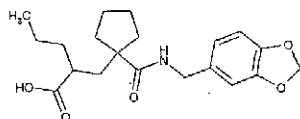
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TS ⁺	thermospray ionisation positive scan
WSCDI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride

¹H Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were in all cases consistent with the proposed structures. Characteristic chemical shifts (δ) are given in parts-per-million downfield from tetramethylsilane using conventional abbreviations for designation of major peaks: e.g. s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. The following abbreviations have been used for common solvents: CDCl₃, deuteriochloroform; DMSO, dimethylsulphoxide. The abbreviation psi means pounds per square inch and LRMS means low resolution mass spectrometry. Where thin layer chromatography (TLC) has been used it refers to silica gel TLC using silica gel 60 F₂₅₄ plates, R_f is the distance travelled by a compound divided by the distance travelled by the solvent front on a TLC plate.

The powder X-ray diffraction (PXRD) patterns were determined using a Siemens D5000 powder X-ray diffractometer fitted with a theta-theta goniometer, automatic beam divergence slits, a secondary monochromator and a scintillation counter. The specimen was rotated whilst being irradiated with copper K-alpha1 X-rays (Wavelength = 1.5406 Angstroms) filtered with a graphite monochromator (λ = 0.15405nm) with the X-ray tube operated at 40 kV/40mA. The main peaks (in degrees 2 θ) of the PXRD patterns for the various solid forms are illustrated.

Example 1

2-({1-[(1,3-Benzodioxol-5-ylamino)carbonyl]cyclopentyl(methyl)pentanoic acid



Trifluoroacetic acid (5ml) was added to a solution of the *tert*-butyl ester from preparation 34 (130mg, 0.31mmol) in dichloromethane (5ml), and the solution stirred at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure

WO 02/02513

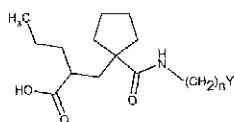
PCT/IB01/01205

52

and the residue azeotroped with toluene and dichloromethane to give the title compound as a clear oil, 112 mg, ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 0.83 (t, 3H), 1.22-1.40 (m, 3H), 1.50-1.72 (m, 8H), 1.95 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 5.99 (bs, 1H), 6.74 (m, 3H); LRMS: m/z 380 (MH^+).

Examples 2 to 9

Compounds of formula Ic, i.e. compounds of general formula I where R^1 is propyl, were prepared from the corresponding *tert*-butyl ester following a similar procedure to that described in Example 1 from the precursor indicated.



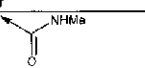
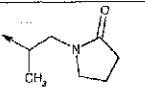
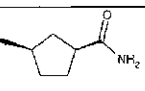
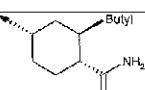
(Ic)

Ex	Prec	n	Y	Data
2 ¹	Prep 35	0		^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.81 (s, 3H), 1.17-2.04 (m, 14H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.64-2.80 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 2H), 4.60-4.72 (m, 1H), 5.97 (d, 1H), 7.03-7.18 (m, 4H). LRMS: m/z 343.8 (M^+).
3 ^{2,3}	Prep 36	0		^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.90 (t, 3H), 1.30-1.42 (m, 4H), 1.59-1.81 (m, 7H), 2.18 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.61 (s, 3H). LRMS: m/z 324 (MH^+). Mp 184-186° C; Anal. Found: C, 55.50; H, 7.22; N, 12.61. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ requires C, 55.36; H, 7.14; N, 12.91%.
4 ³	Prep 37	0		^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.92 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.25-1.80 (m, 11H), 2.20-2.50 (m, 4H), 2.95 (q, 2H), 12.10 (bs, 1H); LRMS: m/z 339.8 (MH^+). Anal. Found: C, 56.46; H, 7.46; N, 12.36. $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ requires C, 56.62; H, 7.44; N, 12.37%.
5 ²	Prep 38	1		^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.80 (t, 3H), 1.20-1.70 (m, 11H), 1.90-2.20 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 4.75 (m, 2H), 7.10 (bs, 1H). LRMS: m/z 340.6 (MH^+).

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

53

Ex	Prec	n	Y	Data
6 ²	Prep 39	2		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.88 (t, 3H), 1.25-1.40 (m, 3H), 1.41-1.70 (m, 8H), 1.92 (m, 1H), 2.00-2.18 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.42 (t, 2H), 2.80 (d, 3H), 3.40-3.60 (m, 2H), 6.50 (bs, 1H), 6.74 (bs, 1H). LRMS : m/z 313.2 (MH ⁺)
7	Prep 40	0		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.85 (t, 3H), 1.19 (d, 3H), 1.21-1.69 (m, 11H), 1.89-2.10 (m, 5H), 2.30 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 6.58-6.70 (m, 1H). LRMS : m/z 353.1 (MH ⁺)
8	Prep 41	0		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.81 (t, 3H), 1.20-1.39 (m, 3H), 1.41-2.10 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 4.35 (m, 17H), 5.81 (d, 1H), 6.30 (bs, 0.5H), 6.43 (bs, 0.5H), 7.40 (bd, 0.5H), 7.61 (bd, 0.5H). LRMS : m/z 339.8 (MH ⁺)
9	Prep 32	0		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.84 (m, 6H), 1.08-2.08 (m, 29H), 4.29 (m, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.80 (d, 1H). LRMS : m/z 408.5 (MH ⁺)

1 = additionally purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane as eluant.

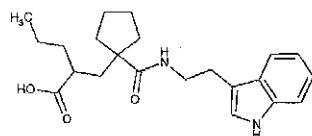
2 = additionally purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol as eluant.

3 = recrystallised from ether

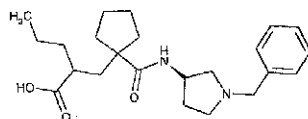
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

54

Example 102-{[1-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)carbonyl]cyclopentyl[methyl]pentanoic acid

Trifluoroacetic acid (2.61ml, 33.9mmol) was added to a solution of the *tert*-butyl ester from preparation 44 (482mg, 1.13mmol) and anisole (1.23ml, 11.3mmol) in dichloromethane (4ml), and the reaction stirred at room temperature for 4 hours. The mixture was washed with water, then brine, dried (MgSO₄), concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with toluene. The residual brown oil was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) as eluant, and re-columned using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (30:70 to 50:50) to afford the title compound as a clear foam, 136mg, 32%; ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.82 (s, 3H), 1.16-1.77 (m, 12H), 1.76-2.03 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 5.83 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.09-7.23 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.15 (m, 1H); LRMS : m/z 371.8 (MH⁺).

Example 112-{[1-((1*S*)-1-Benzylpyrrolidinyl)amino]carbonyl]cyclopentyl[methyl]pentanoic acid

A solution of the *tert*-butyl ester from preparation 45 (70mg, 0.16mmol) in trifluoroacetic acid (1ml) and dichloromethane (1ml) was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with dichloromethane. The residue was partitioned between water (1ml) and ethyl acetate (5ml), and the pH of the aqueous layer adjusted to 8 using sodium bicarbonate solution. The layers were separated, the organic phase dried (Na₂SO₄), evaporated under reduced pressure and the residue azeotroped with dichloromethane to give the title compound as a beige foam, 45mg, 73%; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.84 (t, 3H), 1.20-

WO 02/02513

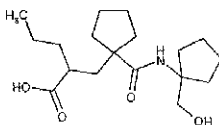
PCT/IB01/01205

55

2.95 (m, 19H), 3.52 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 6.96 (bs, 1H), 7.39 (m, 5H); LRMS : m/z 387 (MH⁺); Anal. Found: C, 61.11; H, 7.69; N, 6.00. C₂₃H₃₄N₂O₅·CH₂Cl₂ requires C, 61.14; H, 7.70; N, 5.94%.

Example 12

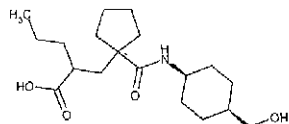
2-[(1-{[1-(Hydroxymethyl)cyclopentyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]-methyl]pentanoic acid



A solution of the *tert*-butyl ester from preparation 33 (38mg, 0.1mmol) in trifluoroacetic acid (2ml) and dichloromethane (2ml) was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with toluene and then dichloromethane to give a colourless gum. This was suspended in a solution of potassium carbonate (50mg, 0.3mmol) in methanol, and the mixture stirred for 2 hours at room temperature. The methanol was removed under reduced pressure, the residual aqueous mixture diluted with water (20ml), and acidified to pH 2 using 2N hydrochloric acid. This solution was extracted with ethyl acetate (2x20ml), and the combined organic solutions dried (MgSO₄), and evaporated under reduced pressure to give a clear oil, 32mg, 97%; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.86 (t, 3H), 1.20-1.40 (m, 9H), 1.41-1.90 (m, 17H), 2.01-2.20 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 3.71 (dd, 2H), 5.80 (bs, 1H); LRMS : m/z 326.1 (MH⁺).

Example 13

Cis-2-[1-{[4-(Hydroxymethyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]-methyl] pentanoic acid



The title compound was obtained as a colourless gum in 68%, from the *tert*-butyl ester from preparation 43, following the procedure described in example 12, except the

WO 02/02513

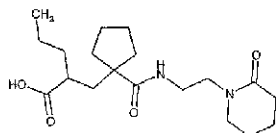
PCT/IB01/01205

56

product was additionally purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) as the eluant; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.87 (t, 3H), 1.21-1.40 (m, 6H), 1.52-1.70 (m, 15H), 1.92-2.11 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 4.01 (m, 1H), 5.90 (m, 1H); LRMS : m/z 340.3 (MH^+).

Example 14

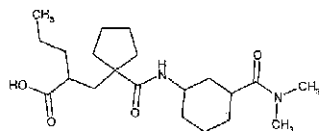
2-((1-(((2-(2-Oxo-1-piperidinylethyl)amino)carbonyl)cyclopentyl)methyl)pentanoic acid



Hydrogen chloride gas was bubbled through an ice-cold solution of the *tert*-butyl ester from preparation 47 (43mg, 0.105mmol) in dichloromethane (10ml) for 20 minutes. The solution was then stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with dichloromethane (3x), to give a glass-like solid. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (95:5 to 80:10) to afford the title compound, 6mg; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.81 (t, 3H), 1.20-1.38 (m, 4H), 1.41-1.69 (m, 7H), 1.79 (m, 4H), 1.90-2.10 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.38 (t, 2H), 3.30-3.60 (m, 6H), 7.00 (bs, 1H); LRMS : m/z 351 (M-H^+).

Example 15

2-((1-(((3-((Dimethylamino)carbonyl)cyclohexyl)amino)carbonyl)-cyclopentyl)methyl)pentanoic acid



The title compound was obtained as a solid in 85% yield from the *tert*-butyl ester from preparation 42, following a similar method to that described in example 14, except that dichloromethane:methanol:acetic acid (95:3:2) was used as the chromatographic eluant; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.89 (t, 3H), 1.09-1.76 (m, 12H), 1.80-2.17 (m, 10H), 2.37

WO 02/02513

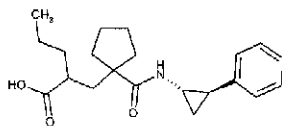
PCT/IB01/01205

57

(m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 6.06 (m, 1H); LRMS: m/z 381 (MH⁺); Anal. Found: C, 63.31; H, 9.17; N, 6.53. C₂₁H₃₀N₂O₄·H₂O requires C, 63.29; H, 9.81; N, 7.03%.

Example 16

2-[(1-[(1*R*,2*R*)-2-Phenylcyclopropyl]amino)carbonyl]cyclopentyl-methyl]pentanoic acid

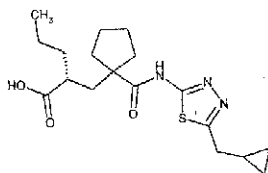


The title compound was obtained quantitatively as an orange gum from the *tert*-butyl ester from preparation 46, following a similar procedure to that described in example 14;

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.90 (t, 3H), 1.12-2.14 (m, 17H), 2.38 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.25 (m, 2H); LRMS: m/z 344.3 (MH⁺).

Example 17

(2*R*)-2-[(1-[(1*S*-(Cyclopropylmethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]amino)carbonyl]cyclopentyl)methyl]pentanoic acid



A solution of the *tert*-butyl ester from preparation 50 (63mg, 0.15mmol) in trifluoroacetic acid (2ml) and dichloromethane (2ml), was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) as eluant to give the title compound as a white foam, 46mg, 83%; ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.38 (m, 2H), 0.62 (m, 2H), 0.82 (t, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.26 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.78-1.78 (m, 6H), 1.90 (m, 1H), 2.23 (m, 4H), 2.92 (d, 2H); LRMS: m/z 366.0 (MH⁺); [α]_D²⁰ = -7.75° (c = 0.08, methanol).

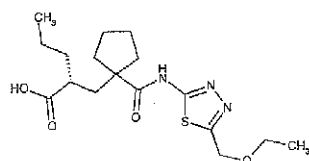
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

58

Example 18

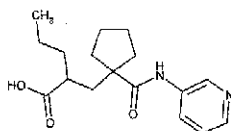
(2R)-2-([1-[(5-(Ethoxymethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl)pentanoic acid



The title compound was obtained as a white foam in 62% yield from the *tert*-butyl ester from preparation 51, following a similar procedure to that described in example 17; ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.82 (t, 3H), 1.21-1.40 (m, 7H), 1.50 (m, 1H), 1.60-1.77 (m, 7H), 1.88 (m, 1H), 2.23 (m, 4H), 3.62 (q, 2H); $[\alpha]_D^{25} = -6.08^\circ$ ($c = 0.25$, methanol).

Example 19

2-([1-[(3-Pyridinyl)amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl)pentanoic acid

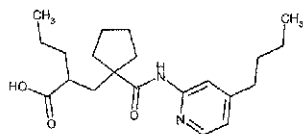


A mixture of the benzyl ester from preparation 52 (130mg, 0.33mmol) and 10% palladium on charcoal (20mg) in 95% aqueous ethanol (3ml) was hydrogenated at 15psi and room temperature for 2 hours. The reaction was filtered through Arbocel®, washing through with ethanol, and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residual gum was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) as eluant to afford the title compound, 103mg, 83%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.90 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.58-1.82 (m, 8H), 2.19 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.78 (s, 1H); LRMS : m/z 305 (MH^+).

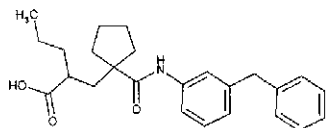
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

59

Example 202-((1-((4-Butyl-2-pyridinyl)amino)carbonyl)cyclopentyl)methyl)pentanoic acid

The title compound was obtained in 92% yield from the benzyl ester from preparation 55, following a similar procedure to that described in example 19; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.90 (m, 6H), 1.28-1.50 (m, 5H), 1.58-1.81 (m, 10H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.58 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.90 (bs, 1H).

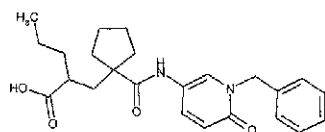
Example 212-((1-((3-Benzyl)anilino)carbonyl)cyclopentyl)methyl)pentanoic acid

A mixture of the benzyl ester from preparation 53 (1.3mg, 2.47mmol) and 5% palladium on charcoal (130mg) in water (10ml) and ethanol (40ml) was hydrogenated at 30 psi and room temperature for 2 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel®, the filtrate concentrated under reduced pressure, and the residue triturated with dichloromethane. The residual gum was triturated with ether, then hexane, and dried at 50°C, to give the title compound as a solid, 0.79g, 81%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.95 (t, 3H), 1.24-1.51 (m, 3H), 1.58-1.80 (m, 7H), 1.88 (dd, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.24 (m, 6H), 7.40 (m, 3H); Anal. Found: C, 75.48; H, 7.76; N, 3.59. $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ requires C, 75.44; H, 7.98; N, 3.51%.

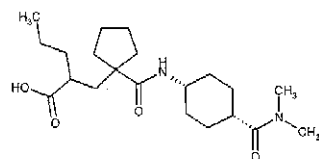
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

60

Example 222-[(1-[(1-Benzyl-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinyl)amino]carbonyl)-cyclopentyl]-methyl]pentanoic acid

The title compound was obtained as a white foam in 51% yield from the benzyl ester from preparation 56, following a similar procedure to that described in example 21, except the product was purified by column chromatography on silica gel, using ethyl acetate as eluant; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.96 (t, 3H), 1.28-1.80 (m, 12H), 2.01 (m, 1H), 2.30-2.52 (m, 2H), 5.02 (dd, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.27 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); Anal. Found: C, 69.52; H, 7.41; N, 6.51. $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ requires C, 69.45; H, 7.41; N, 6.75.

Example 23cis-2-[(1-[(4-[(Dimethylamino)carbonyl]cyclohexyl)amino]carbonyl)-cyclopentyl]methyl]pentanoic acid

A mixture of the benzyl ester from preparation 58 (150mg, 0.33mmol) and 10% palladium on charcoal (20mg) in water (0.3ml) and ethanol (3.5ml) was hydrogenated at 15 psi and room temperature for 3 days. The reaction mixture was filtered through Arbocel®, and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residual gum was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) as eluant to afford the title compound, 85mg, 65%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.29-1.96 (m, 18H), 2.01-2.23 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 5.93 (m, 1H); LRMS : m/z 381.8 (MH^+); Anal. Found: C, 63.81; H, 9.58; N, 6.99. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ requires C, 64.06; H, 9.23; N, 7.05%.

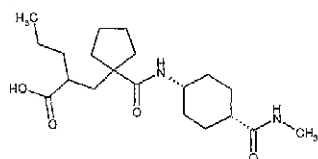
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

61

Example 24

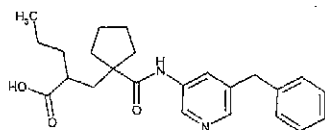
cis-2-((1-((4-((Methylamino)carbonyl)cyclohexyl)amino)carbonyl)cyclopentyl)-methyl)pentanoic acid



The title compound was obtained as a white solid in 34% yield from the benzyl ester from preparation 59, following the procedure described in example 23; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.90 (t, 3H), 1.26-2.02 (m, 20H), 2.19 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.82 (d, 3H), 4.00 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.00 (d, 1H); LRMS: m/z 365 (M-H^+).

Example 25

2-((1-((5-Benzyl-3-pyridinyl)amino)carbonyl)cyclopentyl)-methyl)pentanoic acid



A mixture of the benzyl ester from preparation 54 (850mg, 1.76mmol) and 5% palladium on charcoal (100mg) in 20% aqueous ethanol (30ml) was hydrogenated at 30 psi and room temperature for 2 hours. The mixture was filtered through Arbocel®, the filtrate evaporated under reduced pressure, and the residue azeotroped with dichloromethane to give the title compound as a foam, 0.63g; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.92 (t, 3H), 1.30-1.83 (m, 11H), 2.07 (m, 1H), 2.42 (m, 3H), 3.82 (s, 2H), 7.15-7.38 (5H), 7.80 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.62 (s, 1H); Anal. Found: C, 72.29; H, 7.70; N, 6.90. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ requires C, 72.24; H, 7.70; N, 7.02%.

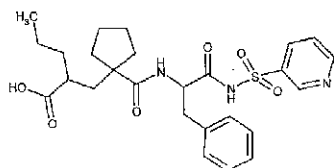
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

62

Example 26

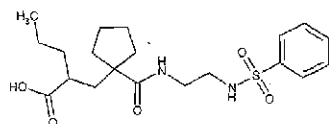
2-((1-((1-Benzyl-2-oxo-2-((3-pyridinylsulfonyl)amino)ethyl)amino)-carbonyl)cyclopentyl)methyl)pentanoic acid.



A mixture of the benzyl ester from preparation 57 (918mg, 1.52mmol) and 10% palladium on charcoal (90mg) in water (10ml) and ethanol (50ml) was hydrogenated at 50 psi and room temperature for 4 ½ hours. Tlc analysis showed starting material remaining, so additional catalyst (70mg) was added, and the mixture hydrogenated for a further 18 hours. Tlc analysis, again showed starting material remaining, so further catalyst (70mg) was added, and hydrogenation continued for an additional 6 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel®, the filtrate evaporated under reduced pressure and the residue azeotroped with dichloromethane. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:acetic acid:ethanol (98:1:0 to 79:1:0.9:20) to afford the title compound as a white foam, 271mg, 35%; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ: 0.75 (m, 3H), 0.96-1.42 (m, 11H), 1.61-1.99 (m, 4H), 2.75-3.02 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.62 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 11.98 (bs, 1H), 12.70 (bs, 1H); IR (KBr disc) 1185, 1195 (m), 1455, 1515, 1640, 1704, 2870, 2930, 2980 (s).

Example 27

2-((1-((2-((Phenylsulfonyl)amino)ethyl)amino)carbonyl)cyclopentyl)methyl)pentanoic acid



WO 02/02513

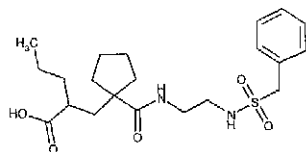
PCT/IB01/01205

63

A mixture of the amine from preparation 61 (235mg, 0.72mmol), benzenesulphonyl chloride (127mg, 0.72mmol) and triethylamine (150μl, 1.08mmol) in dichloromethane (8ml) was stirred at room temperature for 2 days. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (30:70) as eluant to give a clear oil. This was then dissolved in trifluoroacetic acid (3ml) and dichloromethane (3ml) and the solution stirred at room temperature for 6 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped twice with toluene. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (30:70) to afford the title compound as a clear oil, 204mg, 69%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.22-1.43 (m, 4H), 1.43-2.18 (m, 10H), 2.36 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 1H), 6.13-6.24 (m, 1H), 7.42-7.59 (m, 3H), 7.84 (m, 2H); LRMS : m/z 411.8 (MH^+); Anal. Found: C, 57.26; H, 7.40; N, 6.61. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ requires C, 57.18; H, 7.22; N, 6.62%.

Example 28

2-{{1-[(2-{[Benzylsulfonyl]amino}ethyl)amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl}pentanoic acid

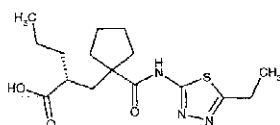


The title compound was obtained as a clear oil in 97% yield, from the amine from preparation 61, following the procedure described in example 27, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.87 (t, 3H), 1.18-1.72 (m, 11H), 1.80-1.96 (m, 1H), 2.00-2.16 (m, 2H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.92-3.21 (m, 3H), 3.23-3.39 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 5.80-6.06 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 7.29-7.43 (m, 5H); LRMS : m/z 425.8 (MH^+).

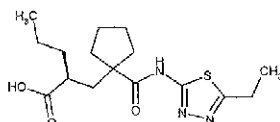
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

64

Example 29**(2R)-2-[(1-[(5-Ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]carbonyl)cyclopentyl]methyl]pentanoic acid**

and

Example 30**(2S)-2-[(1-[(5-Ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]carbonyl)cyclopentyl]methyl]pentanoic acid**

The acid from Example 4 (824mg) was further purified by HPLC using an AD column and using hexane:iso-propanol:trifluoroacetic acid (85:15:0.2) as eluant to give the title compound of example 29 as a white foam, 400mg, 99.5% ee, ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.90 (t, 3H), 1.36 (m, 6H), 1.50-1.80 (m, 9H), 2.19 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.98 (q, 2H), 12.10-12.30 (bs, 1H), LRMS: m/z 338 (MH $^+$), $[\alpha]_D^{25} = -9.0^\circ$ ($c = 0.1$, methanol), and the title compound of example 30 as a white foam, 386mg, 99% ee, ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.90 (t, 3H), 1.38 (m, 6H), 1.50-1.79 (m, 9H), 2.19 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.98 (q, 2H), 12.10-12.27 (bs, 1H); LRMS: m/z 338 (MH $^+$); and $[\alpha]_D^{25} = +3.8^\circ$ ($c = 0.1$, methanol).

Alternatively, Example 29 may be prepared as follows:

To a solution of the product from Preparation 51a (574 g, 1.45 mol) in dichloromethane (2.87 L) was added trifluoroacetic acid (1.15 L) over a period of 50 minutes with cooling at 10°C . After addition was complete, the reaction was allowed to warm to ambient temperature with stirring under a nitrogen atmosphere for 24 hours. Deionised water (2.6 L) was then added. The reaction mixture was then washed with deionised water (3 x 2.6 L). The dichloromethane layer was concentrated to a volume of approximately 1 L to

give the crude title compound (439 g, 1.29 mol, 96% yield) as a solution in dichloromethane. A purified sample of the title compound was obtained using the following procedure. To a dichloromethane solution (2.34 L) of the crude product, that had been filtered to remove any particulate contamination, was added isopropyl acetate (1.38 L). The resultant mixture was distilled at atmospheric pressure whilst being simultaneously replaced with isopropyl acetate until the solution temperature reached 87 °C. The heating was stopped and the solution was allowed to cool to ambient temperature with stirring for 14 hours to give a cloudy brown solution. The agitation rate was then increased and crystallisation commenced. The suspension was then allowed to granulate for 12 hours at ambient temperature. The resultant suspension was then cooled to 0 °C for 3.5 hours and the solid was then collected by filtration. The filter cake was then washed with isopropyl acetate (2 x 185 ml, then 2 x 90 ml) and the solid was dried under vacuum at 40–45 °C for 18 hours to give the title compound (602 g, 0.18 mol, 70% yield) as a cream coloured, crystalline solid; m.p. : 130–136 °C, LRMS (negative APCI) : m/z [M-H]⁻ 338; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 1.27–1.52 (m, 7H), 1.52–1.89 (m, 8H), 2.11–2.27 (m, 1H), 2.27–2.37 (m, 1H), 2.42–2.55 (m, 1H), 2.65 (dd, 2H), 3.00 (q, 2H), 12.25 (bs, 1H).

Example 29 may be purified as follows:

The title product from Example 29 was dissolved in methanol. To this solution was added sodium methoxide (1 equivalent) in methanol (1 ml/g of Example 29) and the mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was azeotoped with ethyl acetate to give a brown residue. Ethyl acetate was added and the solution filtered to give a brown solid which was washed with *tert*-butylmethyl ether to give the crude sodium salt of Example 29. This crude product (35g) was partitioned between water (200ml) and ethyl acetate (350ml). Concentrated hydrochloric acid (~7ml) was added until the pH of the aqueous layer was pH2. The aqueous phase was washed with ethyl acetate (2 x 100ml). The combined layers were dried using magnesium sulphate. The solvent was removed *in vacuo* to give a light brown solid (31g). Ethyl acetate (64ml, 2ml/g) and diisopropyl ether (156ml, 5ml/g) were added and the mixture heated to 68°C until a clear solution was obtained (~30min). Upon cooling to room temperature, crystallisation of the free acid occurred. After 30 minutes stirring at room temperature the product was collected by filtration and washed with diisopropyl ether. The product was dried in a vacuum oven at 50°C overnight.

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

66

(20.2g, 61% recovery from the sodium salt.); m.p. 135 degC (determined using a Perkin Elmer DSC7 at a heating rate of 20°C/minute).

The main peaks (from 2 to 40 degrees 2θ) in the PXRD pattern are as follows. The PXRD was performed without reference to an internal standard (e.g. silicon powder). The peak positions are therefore subject to possible instrumental zero offset and sample height errors.

Angle ° 2-Theta	Intensity %	Angle ° 2-Theta	Intensity %	Angle ° 2-Theta	Intensity %
6.701	59.8	20.121	36.1	28.539	17.3
8.908	11.2	20.425	7.1	30.092	56.0
9.305	8.6	21.104	8.9	31.236	8.8
9.590	4.5	21.326	5.7	32.010	12.8
10.039	25.3	21.733	100.0	32.810	8.0
10.206	59.3	22.150	18.7	33.106	6.6
10.578	11.3	22.816	10.2	33.720	8.0
10.984	12.2	23.327	46.2	34.033	9.2
12.075	10.3	23.681	6.4	34.388	12.4
13.064	6.5	23.960	9.5	34.646	8.5
14.256	8.2	24.248	14.0	34.821	8.2
15.695	46.2	24.722	9.4	35.806	7.3
16.318	17.1	25.505	15.5	36.272	13.5
16.418	8.5	25.779	10.5	36.633	12.1
16.698	24.1	26.267	7.0	37.500	7.8
17.129	16.5	26.724	20.4	37.862	11.7
17.605	20.9	26.890	70.4	38.281	6.5
18.575	23.6	27.663	7.2	39.975	11.8
19.296	14.0	28.158	16.8		

Salts of Example 29

Sodium Salts

a) Lower Melting Form

The title product from Example 29 was dissolved in methanol (80mg in 2.5mls-33ml/g). Sodium hydroxide (0.024mls as 10N solution) was added. On evaporation of the methanol crystallisation of the sodium salt occurred, which was used with no further purification. The salt was dried on high vacuum for 5 hrs to give 85mg, quantitative yield; m.p. 214 degC (determined using a TA instruments DSC2910 at a heating rate of 10°C/minute).

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

67

The main peaks (from 2 to 40 degrees 2 θ) in the PXRD pattern are as follows.
The PXRD was performed without reference to an internal standard (e.g. silicon powder). The peak positions are therefore subject to possible instrumental zero offset and sample height errors.

Angle ° 2-Theta	Intensity %	Angle ° 2-Theta	Intensity %	Angle ° 2-Theta	Intensity %
7.748	92.8	15.614	14.0	25.995	15.4
8.380	17.8	16.496	43.9	26.753	18.4
8.950	14.3	17.349	40.9	28.085	20.4
9.515	8.9	17.687	100.0	28.883	19.8
10.043	11.7	18.229	35.3	29.737	19.7
11.000	13.2	18.736	40.9	30.227	21.6
11.829	17.5	19.754	37.5	31.204	28.1
12.258	17.3	20.268	50.3	31.729	20.6
13.087	19.0	20.498	93.1	34.625	19.7
13.464	22.3	21.719	47.4	35.394	24.2
13.808	13.4	22.489	35.5	36.018	22.9
14.840	14.3	23.310	29.9	37.722	24.5
15.197	27.1	24.111	19.5	39.304	20.6
15.489	21.4	25.165	19.1		

b) Higher Melting Form

The title product from Example 29 was dissolved in methanol (450mg in 15ml - 33ml/g). Sodium hydroxide (1.33mls as 1N solution) was added. The methanol was stripped using a rotavap *in vacuo* to give a gum. The gum was azeotroped once with isopropyl alcohol (8mls) to remove residual methanol and water before a further portion of isopropyl alcohol (15mls) was added. The mixture was heated until a homogenous mixture was obtained. On cooling crystallisation of the sodium salt occurred. The mixture was held at room temperature for 10 minutes. The salt was filtered off, washed with isopropyl alcohol and dried in a vacuum oven at 60°C for 30 min; 200mg of sodium salt was recovered; m.p. 252 degC (determined using a TA instruments DSC2910 at a heating rate of 10°C/minute).

The main peaks (from 2 to 40 degrees 2 θ) in the PXRD pattern are as follows.
The PXRD was performed without reference to an internal standard (e.g. silicon powder). The peak positions are therefore subject to possible instrumental zero offset and sample height errors.

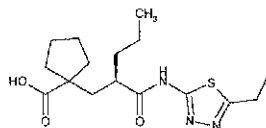
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

68

Angle ° 2-Theta	Intensity %	Angle ° 2-Theta	Intensity %	Angle ° 2-Theta	Intensity %
3.419	0.8	20.682	1.5	30.090	1.1
6.674	100.0	20.758	1.7	30.735	0.9
7.394	0.4	20.841	1.4	31.360	1.4
8.200	1.7	21.058	1.0	32.025	3.5
11.465	0.4	21.462	0.5	32.742	0.7
13.010	1.5	21.935	2.0	33.072	0.7
13.337	0.8	22.965	0.6	33.723	1.2
16.414	0.7	23.585	1.1	34.261	0.7
17.288	2.8	24.868	1.4	35.948	1.8
18.165	0.9	25.387	1.1	36.839	0.7
18.987	1.4	25.733	1.8	37.484	0.7
19.330	0.5	26.124	0.9	38.519	1.4
19.687	0.8	26.826	0.9	38.801	1.3
20.069	1.8	28.719	1.8		

The title compound of Example 29 metabolised to form (2*R*)-1-(2-[[[5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]amino]carbonyl]pentyl)cyclopentanecarboxylic acid.



This compound was prepared as follows:

The product from Preparation 102 (430mg, 1mmol) was taken up in ethanol (5mls) and methanol (1ml) and hydrogenated at 30psi hydrogen pressure at room temperature for 2h. The mixture was then filtered through a plug of Arbocel® and evaporated to a yellow oil. This oil was purified by column chromatography using firstly 19:1, then 9:1 DCM:MeOH as eluant to provide the product as a clear oil (120mg, 35%); ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 0.89 (t, 3H), 1.20-1.68 (m, 13H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.24-2.38 (m, 1H), 2.43-2.72 (m, 2H), 2.85 (q, 2H); LRMS m/z 340.2 (M+H).

WO 02/02513

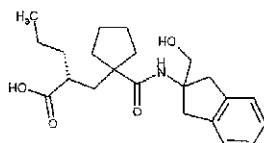
PCT/IB01/01205

69

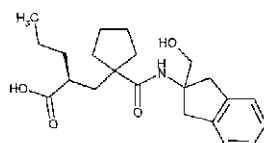
Example 31

(R)-2-([1-([2-(Hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]amino)carbonyl]-cyclopentyl)methyl]pentanoic acid

and

**Example 32**

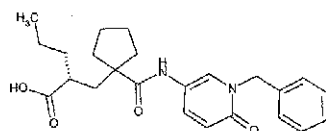
(S)-2-([1-([2-(Hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]amino)carbonyl]-cyclopentyl)methyl]pentanoic acid



2-([1-([2-(Hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]amino)carbonyl]-cyclopentyl)methyl]pentanoic acid (WO 9110644, Example 8) was further purified by HPLC using an AD column and hexane:isopropanol:trifluoroacetic acid (90:10:0.1) as eluant, to give the title compound of Example 31, 99% ee, $[\alpha]_D^{25} = +10.4^\circ$ ($c = 0.067$, ethanol) and the title compound of Example 32, 99% ee, $[\alpha]_D^{25} = -10.9^\circ$ ($c = 0.048$, ethanol).

Example 33

(2R)-2-([1-([1-Benzyl-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinyl]amino)carbonyl]-cyclopentyl)methyl]pentanoic acid

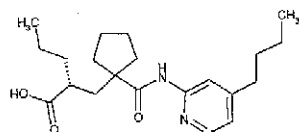


WO 02/02513

PCT/IB01/01205

70

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (191mg, 1.0mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (135mg, 0.1.0mmol), N-methylmorpholine (165μl, 1.5mmol) and finally the amine from preparation 28 (150mg, 0.69mmol) were added to a solution of the acid from preparation 2 (284mg, 1.0mmol) in N,N-dimethylformamide (8ml), and the reaction stirred at 90°C for 18 hours. The cooled solution was diluted with ethyl acetate (90ml), washed with water (4x50ml) and brine (50ml), then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel, using ethyl acetate:pentane (30:70) to give a yellow oil, 191mg. This intermediate was dissolved in dichloromethane (3ml) and trifluoroacetic acid (3ml) and the solution stirred at room temperature for 5 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) as eluant to give the title compound as a foam, 77mg. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.86 (t, 3H), 1.20-1.76 (m, 12H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.20-2.46 (m, 3H), 4.95 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H); LRMS : m/z 411.6 (MH)⁺; [α]_D = -3.8° (c = 0.052, ethanol).

Example 34(2R)-2-[(1-[(4-Butyl-2-pyridinyl)amino]carbonyl)cyclopentyl(methyl)]pentanoic acid

The title compound was obtained in 43% yield from the acid from preparation 2 and the amine from preparation 30, following a similar procedure to that described in Example 33. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.80-1.00 (m, 6H), 1.22-1.84 (m, 16H), 2.03-2.56 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.71 (brs, 1H); LRMS : m/z 361.7 (MH)⁺, [α]_D = -1.4° (c = 0.14, ethanol).

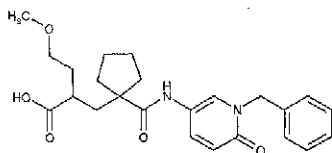
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

71

Example 35

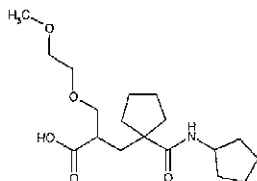
2-[(1-[[[1-(Benzyl-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinyl)amino]carbonyl]cyclopentyl)methyl]-4-methoxybutanoic acid



A mixture of the benzyl ester from preparation 62 (850mg, 1.64mmol), and 5% palladium on charcoal (250mg) in 40% aqueous ethanol (21ml), was hydrogenated at 30 psi and room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was filtered through Hyflo®, and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residual foam was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (97:3) as eluant to give the title compound as a white foam, 550mg, 79%; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ: 1.24-2.17 (m, 12H), 2.18-2.31 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.21 (t, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.23-7.41 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 8.24 (s, 1H); Anal. Found: C, 67.46; H, 7.18; N, 6.24. C₂₈H₃₀N₂O₅ requires C, 67.58; H, 7.09; N, 6.57%.

Example 36

3-[1-[(Cyclopentylamino)carbonyl]cyclopentyl]-2-[(2-methoxyethoxy)methyl]-propanoic acid



A solution of the *tert*-butyl ester from preparation 64 (320mg, 0.80mmol) in trifluoroacetic acid (2ml) and dichloromethane (2ml) was stirred at room temperature for 8 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped twice with toluene. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) to give the title compound as a clear oil, 171mg, 62%; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.29-1.40 (m, 2H), 1.42-1.69 (m, 10H), 1.75 (dd, 1H),

WO 02/02513

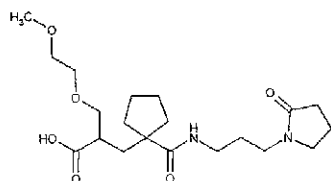
PCT/IB01/01205

72

1.87-2.03 (m, 5H), 2.64 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.43-3.52 (m, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.08-4.20 (m, 1H), 5.89 (d, 1H); LRMS : m/z 340 (MH⁺).

Example 37

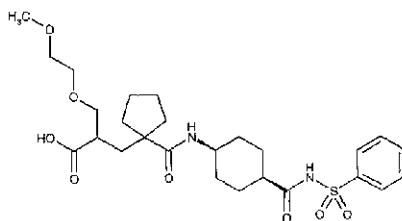
3-(2-Methoxyethoxy)-2-[(1-[(3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl)amino]carbonyl)-cyclopentyl]methyl]propanoic acid



The title compound was obtained as a clear oil in 57% yield from the *tert*-butyl ester of preparation 65, following the procedure described in example 36. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.56-1.78 (m, 6H), 1.94-2.17 (m, 6H), 2.44 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 1H), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.44-3.56 (m, 5H), 3.60 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 6.91-7.01 (m, 1H); LRMS : m/z 398.7 (M⁺).

Example 38

3-(2-Methoxyethoxy)-2-[(1-[(4-[(phenylsulfonyl)amino]carbonyl)cyclohexyl]-amino]carbonyl)cyclopentyl]methyl]propanoic acid



A solution of the *tert*-butyl ester from preparation 66 (446mg, 0.75mmol) in dichloromethane (5ml) and trifluoroacetic acid (5ml) was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue azeotroped with dichloromethane, then toluene, and finally ether, to afford the title compound as a white foam, 385mg, 95%; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.48-2.17

WO 02/02513

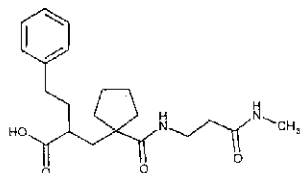
PCT/IB01/01205

73

(m, 18H), 2.40 (s, 1H), 2.66 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.50-3.70 (m, 6H), 3.94 (s, 1H), 6.10 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.55 (t, 2H), 7.61 (m, 1H), 8.02 (d, 2H), 9.11 (s, 1H); Anal. Found: C, 54.88; H, 6.90; N, 5.04. $C_{25}H_{30}N_2O_6S \cdot 1.7H_2O$ requires C, 57.97; H, 7.11; N, 5.20%.

Example 39

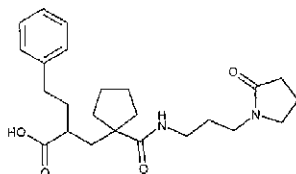
2-([1-([3-(Methylamino)-3-oxopropyl]amino)carbonyl]cyclopentyl)methyl]-4-phenylbutanoic acid



A mixture of the benzyl ester from preparation 68 (180mg, 0.34mmol) and 10% palladium on charcoal (100mg) in ethanol (30ml) was hydrogenated at room temperature and 60 psi for 18 hours. The mixture was filtered through Arbocel® and the filtrate concentrated under reduced pressure, and azeotroped with dichloromethane. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol:acetic acid (95:5:0 to 95:5:0.5) to afford the title compound as a white foam, 100mg, 79%; 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.40-1.70 (m, 8H), 1.95 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.35 (d, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.75 (t, 3H), 3.42 (m, 2H), 6.25 (bs, 1H), 6.70 (bs, 1H), 7.13-7.25 (m, 5H); and LRMS: m/z 375.0 (MH^+).

Example 40

2-([1-([3-(2-Oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]amino)carbonyl]cyclopentyl)-methyl]-4-phenylbutanoic acid



A mixture of the benzyl ester from preparation 67 (760mg, 1.55mmol) and 10%

WO 02/02513

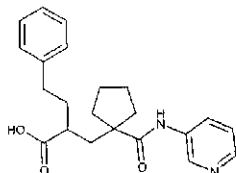
PCT/IB01/01205

74

palladium on charcoal (100mg) in ethanol:water (90:10 by volume; 30ml) was hydrogenated at room temperature under 60psi H₂ pressure for 1.5 hours. The catalyst was filtered off, and the filtrate evaporated under reduced pressure to provide the title compound as a white foam, 473mg, 74%; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.26-1.77 (m, 10H), 1.78-2.46 (m, 11H), 2.49-2.70 (m, 2H), 2.95-3.35 (m, 4H), 6.92-7.38 (m, 5H); Anal. Found: C, 64.05; H, 7.73; N, 6.22. C₂₄H₃₄N₂O₂·0.75H₂O requires C, 65.88; H, 7.83; N, 6.40%.

Example 41

4-Phenyl-2-((1-(3-pyridinylamino)carbonyl)cyclopentyl)methyl)butanoic acid



A mixture of the benzyl ester from preparation 71 (700mg, 1.53mmol) and 5% palladium on charcoal (70mg) in ethanol:water (90:10 by volume, 50ml) was hydrogenated at room temperature under 30 psi H₂ pressure for 5 hours. The catalyst was filtered through Arbocel®, washing well with ethanol, and the filtrate evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) as the eluant to provide the title compound as a white foam, 510mg, 91%; m.p. 80-85°C (collapses to a gum); ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.40-2.78 (m, 15H), 6.93-7.39 (m, 5H), 7.93 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.41 (s, 1H); Anal. Found: C, 70.83; H, 7.10; N, 7.64. C₂₂H₂₆N₂O₃·0.3H₂O requires C, 70.94; H, 7.22; N, 7.52%.

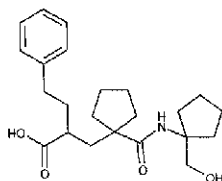
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

75

Example 42

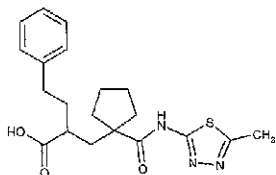
2-[(1-[(1-(Hydroxymethyl)cyclopentyl)amino]carbonyl)cyclopentyl)methyl]-4-phenylbutanoic acid



A mixture of the benzyl ester from preparation 69 (118mg, 0.25mmol) and 10% palladium on charcoal (100mg) in ethanol (20ml) was hydrogenated at room temperature and 60 psi for 18 hours. The mixture was filtered through Arbocel®, the filtrate concentrated under reduced pressure, and azeotroped with dichloromethane to give the title compound as a colourless gum, 95mg, 98%; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.41-1.80 (m, 17H), 1.90 (m, 1H), 1.92-2.20 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 3.60 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 5.80 (bs, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H); LRMS : m/z 388.1 (MH⁺).

Example 43

2-[(1-[(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]carbonyl)cyclopentyl)methyl]-4-phenylbutanoic acid



A mixture of the benzyl ester from preparation 70 (187mg, 0.39mmol) and 10% palladium on charcoal (80mg) in ethanol (20ml) was hydrogenated at 60 psi for 18 hours. Tlc analysis showed starting material remaining, so additional 10% palladium on charcoal (100mg) was added, and the reaction continued for a further 5 hours. Tlc analysis again showed starting material remaining, so additional catalyst (100mg) was added, and hydrogenation continued for 18 hours. The mixture was filtered through Arbocel®, and the filtrate concentrated under reduced pressure, and azeotroped with

WO 02/02513

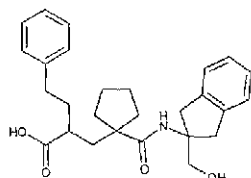
PCT/IB01/01205

76

dichloromethane. The crude product was purified by chromatography on silica gel using a Biotage® column, and dichloromethane:methanol (95:5) as eluant to afford the title compound as a clear oil, 80mg, 53%; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.51-1.89 (m, 9H), 2.03 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.60 (m, 5H), 7.15-7.30 (m, 5H); LRMS : m/z 387.8 (MH⁺).

Example 44

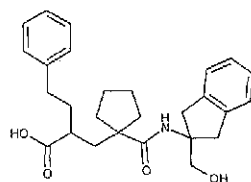
(R)-2-([1-([2-(Hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]amino)carbonyl]-cyclopentyl)methyl]-4-phenylbutanoic acid



and

Example 45

(S)-2-([1-([2-(Hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]amino)carbonyl]-cyclopentyl)methyl]-4-phenylbutanoic acid



2-([1-([2-(Hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]amino)carbonyl]-cyclopentyl)methyl]-4-phenylbutanoic acid (VVO 8110544, Example 9) was purified by standard HPLC procedures using an AD column and hexane:isopropanol:trifluoroacetic acid (70:30:0.2) as eluant, to give the title compound of Example 44, 99.5% ee; [α]_D = +9.1° (c = 1.78 in ethanol); and the title compound of Example 45, 99.5% ee; [α]_D = -10.5° (c = 2.2 in ethanol).

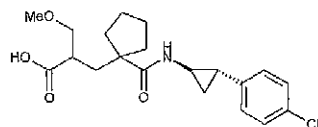
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

77

Example 46

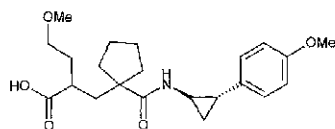
trans-3-[1-((2-(4-Chlorophenyl)cyclopropylamino)carbonyl)cyclopentyl]-2-(methoxymethyl)propanoic acid



The product from preparation 72 (160mg, 0.39mmol) was taken up in 50ml DCM and cooled to 0°C. Hydrogen chloride gas was then bubbled through the solution for 15mins and then allowed to stir at room temperature for 16h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and then purified by column chromatography using 5:95 MeOH:DCM as eluant to provide the title product (18mg, 12%); R_f 5:95 (DCM:MeOH) 0.2; ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 1.04-1.18 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.36-1.79 (m, 7H), 1.83-2.08 (m, 4H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.73-2.83 (m, 1H), 3.27 (s, 3H, OMe), 3.32-3.41 (m, 1H), 3.48 (app. dd, 1H, CHOMe), 6.21 (s, NH), 7.03 (d, 2H, Ar), 7.18 (d, 2H, Ar); LRMS : m/z, M-H 376; HRMS Found MH⁺ 380.1622. Calculated MH⁺ 380.1623.

Example 47

trans-3-[1-((2-(4-Methoxyphenyl)cyclopropylamino)carbonyl)cyclopentyl]-2-(methoxyethyl)propanoic acid



The product from preparation 81 (113mg, 0.25mmol) was taken up in a 4M solution of hydrogen chloride in dioxane (10mls) and stirred for 3h. The mixture was concentrated *in vacuo* and purified by column chromatography using 5:95 (MeOH:DCM) as eluant to provide the acid as a colourless film (45mg, 44%); R_f 95:5 (DCM:MeOH) 0.2; LRMS : m/z, M-H, 388; ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 1.01-1.22 (m, 2H), 1.40-2.22 (m, 15H), 2.42-

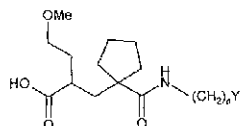
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

78

2.57 (m, 1H), 2.73-2.82 (m, 1H), 3.23 (s, 3H, OMe), 3.27-3.44 (m, 2H), 3.72 (s, 3H, OMe), 6.12 (s, 1H, NH), 6.78 (d, 2H, Ar), 7.06 (d, 2H, Ar).

Compounds of formula Id, i.e. compounds of formula I where R¹ is methoxyethyl were prepared either from a) the indicated tert-butyl ester following a similar procedure to that described in Example 47, or b) the indicated benzyl ester following a similar procedure to that described in Example 42.



(Id)

Ex	Prep	-(CH ₂) _n Y	Data
48	Prep 89		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.50-0.63 (m, 3H), 0.82 (t, 3H, Me), 0.77-0.84 (m, 1H), 1.01-1.18 (m, 1H), 1.20-1.78 (m,), 1.82-2.08 (m, 2H), 3.27 (s, 3H, OMe), 3.33-3.41 (m, 2H), 5.92 (s, 1H, NH). LRMS : m/z 352 (M-H)
49	Prep 95		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.62-2.57 (m, 13H), 3.07 (s, 3H, OMe), 2.96-3.44 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 7.20 (brs, 5H). HRMS : Found m/z 418.1796. C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₆ S requires m/z 418.1795.
50	Prep 91		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.92 (t, 3H, Me), 1.24-2.60 (m, 19H), 3.25 (s, 3H, OMe), 3.39 (t, 2H, CH ₂ OMe), 6.68-6.71 (m, 1H, Ar), 7.63-7.70 (m, 1H, Ar), 8.21 (s, 1H, Ar), 9.77 (brs, 1H, NH). LRMS : m/z 376 (M ⁺).
51	Prep 92		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.24-2.34 (m, 10H), 2.37-2.54 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 2H), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.38-4.49 (m, 2H), 7.00 (d, 1H, Ar), 7.38-7.56 (m, 3H), 7.59-7.69 (m, 2H), 7.80 (t, 1H, Ar), 8.66 (s, 1H, Ar), 9.77-9.93 (m, NH). LRMS : m/z 395 (M-H).
52	Prep 88		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.84 (br.t, 3H), 1.20-2.20 (m, 19H), 2.24-2.58 (m, 2H), 3.07-3.33 (m, 1H), 3.60-3.96 (m, 2H), 5.82-5.98 (m, 1H), 7.14-7.36 (m, 5H). LRMS m/z M-H 400

WO 02/02513

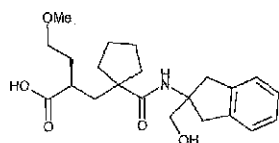
PCT/IB01/01205

79

Ex	Prec	$-(CH_2)_nY$	Data
53	Prep 93		1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.43-1.76 (m, 7H), 1.80-2.24 (m, 4H), 2.57-2.68 (m, 2H), 3.06 (d, 1H), 3.12 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.36-3.48 (m, 2H), 3.80 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.16-7.22 (m, 4H).
54	Prep 81a		1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.02-1.26 (m, 2H), 1.37-1.84 (m, 7H), 1.85-2.16 (m, 4H), 2.62 (br.s, 1H), 2.80-2.93 (m, 1H), 3.29 (s, 3H, Me), 3.22-3.58 (m, 2H), 6.21 (br.s, 1H), 7.03-7.34 (m, 5H). LRMS m/z M+H 346. HRMS m/z M+H Found 346.2011. $C_{20}H_{22}NO_4$ requires 346.2013.
55	Prep 96		1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.45-1.67 (m, 8H), 1.85-2.00 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 2.46 (bs, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.70 (bm, 1H), 4.90 (bs, 1H), 6.25 (bs, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.15 (t, 1H). LRMS m/z M+H 374. HRMS m/z M+H Found 376.2118. $C_{20}H_{22}NO_4$ requires 376.2123.

Example 56

(*R*)-2-[1-[(12-(Hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)amino]carbonyl]-cyclopentyl)methyl]-4-methoxybutanoic acid



and

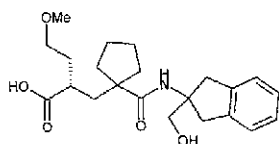
Example 57

(*S*)-2-[1-[(12-(Hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)amino]carbonyl]-cyclopentyl)methyl]-4-methoxybutanoic acid

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

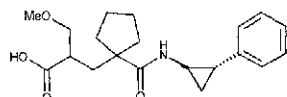
80



The product from Example 53 was purified by HPLC using a Chiralcel OD column (250*20mm) at ambient temperature using a mixture of 70% hexane containing 0.3% TFA and 0.2% DEA and 30% IPA containing 0.3% TFA and 0.2% DEA at a flow rate of 10ml/min. Example 55 is the R enantiomer which eluted first after 6mins (α_D 11.00 c1mg/ml in EtOH). Example 56 is the S enantiomer which eluted second after 7mins (α_D -8.62 c1.07mg/ml in EtOH).

Example 58

3-Methoxy-2-({1-[(trans)-2-phenylcyclopropyl]amino}carbonyl)cyclopentyl}-methoxypropanoic acid



The title compound was prepared according to the procedure of Example 47 from the title product from preparation 82; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.2 (m, 2H), 1.5 (m, 3H), 1.6 (bs, 3H), 1.8 (d, 1H), 2.0 (m, 4H), 2.6 (bs, 1H), 2.9 (bs, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.4 (t, 1H), 3.5 (t, 1H), 6.4 (s, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.3 (t, 2H); LRMS 344 (M-H).

WO 02/02513

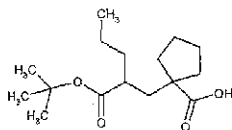
PCT/IB01/01205

81

The following Preparations describe the preparation of certain intermediates used in the preceding Examples.

Preparation 1

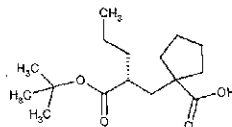
1-[2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-pentenyl]-cyclopentane carboxylic acid



A mixture of 1-[2-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pentenyl]-cyclopentane carboxylic acid (EP 274234, Example 44) (23g, 81.5mmol) and 10% palladium on charcoal (2g) in dry ethanol (200ml) was hydrogenated at 30psi and room temperature for 18 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel®, and the filtrate evaporated under reduced pressure to give a yellow oil. The crude product was purified by column chromatography on silica gel, using ethyl acetate:pentane (40:60) as the eluant, to provide the title product as a clear oil, 21g, 91%; ¹H NMR (CDCl₃, 0.86 (t, 3H), 1.22-1.58 (m, 15H), 1.64 (m, 4H), 1.78 (dd, 1H), 2.00-2.18 (m, 3H), 2.24 (m, 1H); LRMS : m/z 283 (M-H).

Preparation 2

1-[1(2*R*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-pentenyl]-cyclopentane carboxylic acid



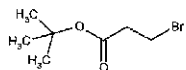
A mixture of (*R*)-1-[2-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pentenyl]-cyclopentane carboxylic acid (WO 9113054, Example 10) (10g, 35.4mmol) and 10% palladium on charcoal (600mg) in dry ethanol (25ml) was hydrogenated at 1 atm. and room temperature for 18 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel®, and the filtrate evaporated under reduced pressure to give the title compound as a yellow oil, 9.6g, 95%; ¹H NMR (CDCl₃, 0.86 (t, 3H), 1.22-1.58 (m, 15H), 1.64 (m, 4H), 1.78 (dd, 1H), 2.00-2.18 (m, 3H), 2.24 (m, 1H); [α]_D²⁰ = -3.3° (c = 0.09, ethanol).

Alternatively the title product from Preparation 2 may be prepared as follows:

A solution of the product from stage f) below (1.12 kg, 4.0 mol) in ethanol (6.5 L) was split into two equal portions which were both subjected to the following reaction conditions. To a solution of the product from stage f) below (561 g, 2.0 mol) in ethanol (3.25 L) was added the hydrogenation catalyst (50.5 g of 5% Pd on carbon - 50% wet) and the reaction vessel was pressurised with hydrogen gas (30 psi). The reaction was stirred for 18 hours at room temperature before recombining the two batches and removing the catalyst by filtration. The filter cake was washed with ethanol (2 x 450 ml) and the combined filtrates were then concentrated under vacuum. The resultant suspension was then filtered and n-heptane (1 L) was added. The solvent was removed by distillation under vacuum and n-heptane (1 L) was added. The solvent was removed by distillation under vacuum to give the title compound (1.1 kg, 3.86 mol, 97% yield) as a yellow oil that was used directly in the next step; LRMS (negative APCI): m/z [M-H]⁻ 283; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 0.79-0.98 (t, 3H), 1.24-1.39 (m, 3H), 1.42-1.50 (s, 9H), 1.50-1.61, (m, 3H), 1.61-1.74 (m, 4H), 1.74-1.84 (m, 1H), 2.02-2.23 (m, 3H), 2.23-2.35 (m, 1H).

Preparation of Starting Materials

a) *tert*-Butyl-3-bromopropionate



To a solution of 3-bromopropionic acid (6.0 kg, 39.2 mol) in dichloromethane (60 L) at 0 °C was added *tert*-butanol (0.6 L) and conc. sulfuric acid (0.33 L). The resultant solution was cooled to -15 °C and isobutylene was bubbled through (11 kg, 196 mol). The reaction was then stirred for 3 hours at -5 °C before warming to 20 °C over 4 hours and was then stirred at this temperature for 16 hours. The reaction was quenched by cautious addition into saturated aqueous sodium bicarbonate solution (0.6 M, 72 L, 43.2 mol). The layers were then separated and the organic layer was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (2 x 48 L) followed by deionised water (48 L). This washing cycle was repeated and the pH of the aqueous layer was measured and was shown to be above pH 7. Potassium carbonate (90 g, 1.5% w/w) was added to the organic layer before concentrating the solution to a volume of 9 L by distillation at

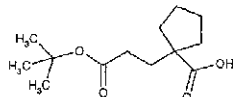
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

83

atmospheric pressure. Tetrahydrofuran (40 L) was added and the remainder of the dichloromethane was removed by distillation at atmospheric pressure to give a solution (12 L) of the title compound (5.27 kg, 25.2 mol, 64% yield) in tetrahydrofuran that was used directly in the next step; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 1.45 (s, 9H), 2.80 (t, 2H), 3.53 (t, 2H); LRMS (EI) : m/z [MH^+] 209 (^{79}Br).

b) 1-(3-*tert*-Butoxy-3-oxopropyl)cyclopentane carboxylic acid



To a solution of commercially supplied lithium diisopropylamide (20.2 kg of a 2M solution in tetrahydrofuran/*n*-heptane/ethylbenzene, 51.0 mol) at -15°C was added a solution of cyclopentane carboxylic acid (2.7 kg, 23.7 mol) in anhydrous tetrahydrofuran (8.1 L) cautiously over a period of 1 hour with stirring under a nitrogen atmosphere. The resultant solution was stirred at 0°C for 3 hours during which time a precipitate formed. This suspension was then added to a solution of product from stage a) above (5.24 kg, 25.1 mol) in tetrahydrofuran (52 L) at -15°C over a period of 1.25 hours. After the addition was complete, the reaction was stirred at 0°C for 1 hour and then warmed to 20°C over 4 hours and left to stir at this temperature for 13.5 hours. The reaction mixture was then cooled to -15°C and to this was added *n*-heptane (27 L) and 5M aqueous hydrochloric acid (23.7 L, 118.5 mol) cautiously with stirring. The layers were then separated and the aqueous phase was extracted with *n*-heptane (13.5 L). The combined organic phases were extracted with 5% aqueous sodium bicarbonate solution (3 x 30 L) and then with 10% aqueous potassium carbonate solution (3 x 30 L). The aqueous extracts were kept separate and analysed for product content. The three aqueous potassium carbonate extracts were combined and *n*-heptane (27 L) was added before the pH of this mixture was then adjusted to pH 7-8 using 5 M aqueous hydrochloric acid (10.5 L) with stirring. The layers were then separated and more *n*-heptane (40.5 L) was added. The pH of the mixture was then adjusted further to pH 3 using 5 M aqueous hydrochloric acid (19.5 L). The layers were then separated and the organic phase was washed with deionised water (2 x 27 L). The organic phase then azeotropically dried by distillation under vacuum and the solvent volume was reduced to approximately 4 L. The solution

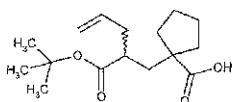
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

84

was then cooled to 0 °C with stirring to allow crystallisation to occur. Stirring was continued at 0 °C for 5 hours after which the product was collected by filtration. The resultant solid was dried under vacuum at 50 °C for 22.5 hours to give the title compound (1.17 kg, 4.8 mol, 20% yield) as a white crystalline solid; m.p. : 89-92 °C; LRMS (negative APCI) : m/z [M-H]⁻ 241; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.47 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.60-1.82 (m, 4H), 1.69-2.0 (m, 2H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.23-2.34 (m, 2H).

c) 1-[2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-pentenyl]cyclopentane carboxylic acid



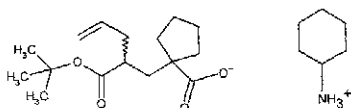
To a solution of commercially supplied lithium diisopropylamide (7.63 kg of a 2M solution in tetrahydrofuran/*n*-heptane/ethylbenzene, 19.3 mol) in anhydrous tetrahydrofuran (18.3 L) at -10 °C was added a solution of the product from stage b) above (2.0 kg, 8.25 mol) in anhydrous tetrahydrofuran (10 L) with stirring over a period of 4 hours whilst maintaining the reaction temperature at -10 °C. To the resultant solution was added a solution of allyl bromide (1.2 kg, 9.9 mol) in tetrahydrofuran (10 L) over a period of 2 hours before warming the reaction to 20 °C over a period of 4 hours. After stirring at this temperature for 9.5 hours the reaction was quenched by the addition of water (40 L) and the two phases were separated. The organic phase was then extracted successively with water (20 L) and 0.3 M aqueous potassium hydroxide solution (12 L). To the combined aqueous phases was then added *n*-heptane (20 L), and 5 M aqueous hydrochloric acid (7.5 L) until the pH of the aqueous layer was pH 2. The layers were then separated and the aqueous phases were then extracted with *n*-heptane (20 L). The combined organic phases were then washed with saturated brine (2 x 8.0 L) and concentrated under vacuum to give the crude product (2.22 kg, 7.86 mol, 95% yield) as a solution in *n*-heptane (12.5 kg total solution weight) that was used directly in the next step; LRMS (EI) : [M⁺ - C₄H₈] 228, [M⁺ - HO⁺Bu] 208, [208 - CO] 180; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.45 (s, 9H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.60-1.76 (m, 4H), 1.80 (dd, 1H), 2.03-2.27 (m, 4H), 2.27-2.45 (m, 2H), 5.06 (dd, 2H), 5.75 (ddt, 1H).

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

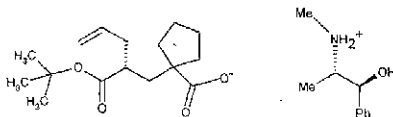
85

- d) Cyclohexanaminium 1-[2-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pentenyl]cyclopentane carboxylate



To a solution of crude product from stage c) above (3.83 kg, 13.6 mol) in n-heptane (23 L) was added cyclohexylamine (1.35 kg, 13.8 mol) in n-heptane (7.0 L) over a period of 0.5 hours. The delivery lines were washed with n-heptane (0.7 L, 0.2 ml/g) and this was added to the reaction mixture. The resultant slurry was granulated at 20 °C for 2 hours and the solid was then collected by filtration. The filter cake was washed with n-heptane (2 x 1.9 L) and was dried under vacuum at 50 °C for 23 hours. The resultant white solid (4.42 kg, 11.6 mol, 85% yield) was dissolved in ethyl acetate (24 L, 5.4 ml/g) and was heated to 70 °C to form a clear solution. The resultant solution was then cooled to 50 °C and was seeded with authentic compound (1 g). The suspension was then cooled from 50 °C to 20 °C over a period of 4 hours. The suspension was granulated at 20 °C for 0.5 hours and the solid was collected by filtration. The filter cake was washed with ethyl acetate (2 x 1.8 L), and the solid was dried under vacuum at 45 °C for 14.5 hours to give the title compound (3.76 kg, 9.85 mol, 85% recovery) as a white crystalline solid; m.p. : 129.5-131.0 °C; Anal. Found: C, 69.28; H, 10.31; N, 3.60. C₂₂H₃₉NO₄ requires C, 69.25; H, 10.30; N, 3.67%; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.05-1.35 (m, 6H), 1.35-1.53 (m, 10H), 1.53-1.69 (m, 5H), 1.69-1.89 (m, 3H), 1.89-2.02 (m, 3H), 2.02-2.18 (m, 2H), 2.18-2.31 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 1H), 2.71-2.94 (m, 1H), 5.03 (dd, 2H), 5.73 (ddt, 1H), 6.4 (bs, 3H).

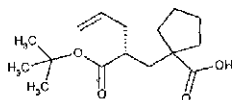
- e) (1*S*, 2*S*)-1-Hydroxy-*N*-methyl-1-phenyl-2-propanaminium 1-[(2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-pentenyl]cyclopentane carboxylate



To a mixture of water (22.6 L) and n-heptane (22.6 L) was added the product from stage d) above (3.76 kg, 9.85 mol) with stirring. 5 M aqueous hydrochloric

acid (2.2 L, 11.0 mol) was added until the pH of the aqueous phase was pH 3. The layers were separated and the aqueous phase was extracted further with n-heptane (2 x 22.6 L). The combined organic extracts were then washed with saturated brine (3.8 L, 10 ml/g) and were then concentrated under vacuum to a volume of 20.3 L total solution volume). To this solution was added (1S, 2S)-(+)-pseudoephedrine (1.63 kg, 9.86 mol, 1.0 eq) with stirring and the suspension was heated to 80 °C, whereupon complete dissolution occurred. The resultant solution was held at this temperature for 20 minutes before cooling to 45 °C. A sample of seed crystals (0.2 g) was then added and the suspension was cooled to 20 °C over a period of 2 hours. The resultant slurry was granulated for a period of 4 hours and the solid was then collected by filtration. The filter cake was then washed with n-heptane (3 x 0.5 L) and was dried under vacuum at 40-45 °C for 23 hours to give a white solid (2.15 kg, 4.8 mol, 49% yield). A suspension of this material (2.15 kg, 4.8 mol) in n-heptane (10.8 L) was heated to 80 °C to give a clear solution. After holding this temperature for 10 minutes the solution was cooled to 60 °C and a sample of seed crystals (1 g) was added. The resultant suspension was then cooled to 20 °C over a period of 2 hours and was then granulated for 1.5 hours at this temperature. The solid was then collected by filtration, washed with n-heptane (2 x 0.59 L) and was dried under vacuum at 50 °C for 17.5 hours to give the title compound (1.80 kg, 4.0 mol, 84% recovery) as a white crystalline solid; m.p. : 109-110 °C; Anal. Found: C, 69.48; H, 9.25; N, 3.17. $C_{26}H_{41}NO_5$ requires C, 69.77; H, 9.23; N, 3.17%; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.05 (d, 3H), 1.34-1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.55-1.73 (m, 4H), 1.82-2.03 (m, 2H), 2.03-2.21 (m, 2H), 2.21-2.35 (m, 2H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.03 (pent, 1H), 4.52 (d, 1H), 5.03 (dd, 2H), 5.76 (ddt, 1H), 7.21-7.45 (m, 5H).

f) 1-[(2R)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-4-pentenyl]cyclopentane carboxylic acid



To a mixture of deionised water (10.8 L) and n-heptane (10.8 L) was added the product from stage e) above (1.80 kg, 4.0 mol) and 5 M aqueous hydrochloric acid (1.3 L, 6.5 mol) until the pH of the aqueous layer was pH 3. The layers were then separated and the aqueous layer was extracted with n-heptane (2 x 10.8 L).

WO 02/02513

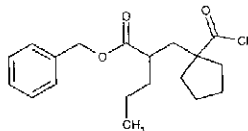
PCT/IB01/01205

87

The combined organic layers were washed with brine (1.8 L) and were then concentrated by distillation at atmospheric pressure to a volume of 6.4 L. Ethanol (18.0 L) was then added and the solution was again concentrated by distillation at atmospheric pressure to give the title compound (1.14 kg, 4.0 mol, 100% recovery) as a solution in ethanol (6.4 L total solution volume) that was used directly in the next step (see above); LRMS (EI) : $[M^+-C_6H_5]$ 226, $[M^+-HO^tBu]$ 208, [208-CO] 180; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.45 (s, 9H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.60-1.76 (m, 4H), 1.80 (dd, 1H), 2.03-2.27 (m, 4H), 2.27-2.45 (m, 2H), 5.06 (dd, 2H), 5.75 (ddt, 1H).

Preparation 3

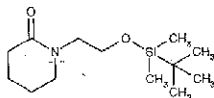
Benzyl 2-((1-(chlorocarbonyl)cyclopentyl)methyl)pentanoate



Oxalyl chloride (1.15ml, 13.2mmol) was added to an ice-cooled solution of 1-(2-[(benzyloxy)carbonyl]pentyl)cyclopentanecarboxylic acid (EP 274234, Example 16) (2.0g, 6.3mmol) in dry dichloromethane (20ml), and the solution stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with dichloromethane (3x), to give the title compound as a golden oil, 2.1g; 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 0.88 (t, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.63 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 2.08-2.35 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.28 (m, 5H).

Preparation 4

1-(2-((tert-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)-2-piperidinone



Sodium hydride (807mg, 80% dispersion in mineral oil, 20.18mmol) was added portionwise to a solution of *d*-valerolactam (2.0g, 20.2mmol) in tetrahydrofuran (100ml) under nitrogen. (2-Bromoethoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (ex Aldrich Chemical Co.)

WO 02/02513

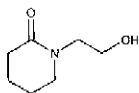
PCT/IB01/01205

88

(4.33ml, 20.2mmol) was added portionwise, and the reaction heated at 70°C for 18 hours. Water (50ml) was added to the cooled reaction, the mixture concentrated *in vacuo*, to remove the tetrahydrofuran, and extracted with ethyl acetate (200ml). The organic solution was dried (MgSO₄), and evaporated under reduced pressure to give a yellow oil. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (98:2 to 97:3) to give the title compound, 3.25g; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.00 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.75 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 3.39 (m, 4H), 3.75 (t, 2H); LRMS : m/z 257.9 (M⁺).

Preparation 5

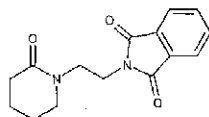
1-(2-Hydroxyethyl)-2-piperidinone



Tetra-*n*-butylammonium fluoride (14ml, 1M solution in tetrahydrofuran, 14mmol) was added to a solution of the lactam from preparation 4 (3.3g, 12.8mmol) in tetrahydrofuran (50ml), and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure, the residue azeotroped with dichloromethane, and purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (97:3 to 95:5) to give the title compound as an oil; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.80 (m, 4H), 2.40 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.42 (t, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.80 (t, 2H).

Preparation 6

2-[2-(2-Oxo-1-piperidinyl)ethyl]-1*H*-isindole-1,3(2*H*)-dione



Phthalimide (952mg, 6.47mmol) was added to a solution of the product from preparation 5 (842mg, 6.88mmol) in tetrahydrofuran (30ml), and the mixture sonicated until a solution was obtained. Polymer supported triphenyl phosphine (2.5g, 7.5mmol) and diethyl azodicarboxylate (1.15ml, 7.31mmol) were added, and the reaction stirred at room

WO 02/02513

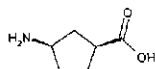
PCT/IB01/01205

89

temperature for 18 hours. The mixture was filtered through Arbocel®, the filtrate concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with dichloromethane. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (70:30 to 100:0), to give the title compound as a white foam, 1.6g (containing some impurities); ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.60-1.80 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.79 (m, 2H); LRMS : m/z 273.2 (MH⁺).

Preparation 7

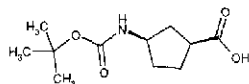
(1S,3R)-3-Aminocyclopentanecarboxylic acid



Platinum oxide (1g) was added to a solution of (1R,4S)-4-amino-cyclopent-2-ene carboxylic acid (Taylor *et al.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1990), (16), 1120-1) (5.3g, 41.7mmol) in water (70ml), and the mixture was hydrogenated at 45 psi and room temperature for 18 hours. The mixture was filtered through Arbocel®, the filtrate evaporated under reduced pressure, and the residue azeotroped with toluene, to afford the title compound as an off-white solid; ¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ: 1.70-1.92 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), LRMS : m/z 129.6 (MH⁺).

Preparation 8

(1S,3R)-3-[*tert*-Butoxycarbonyl]aminocyclopentanecarboxylic acid



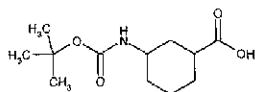
Di-*tert*-butyl dicarbonate (10g, 45.8mmol) was added to an ice-cooled solution of the product from preparation 7 (5.4g, 41.8mmol) in dioxan (42.5ml) and sodium hydroxide solution (42.5ml, 1N, 42.5mmol), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to remove the dioxan, then acidified to pH 2 using 2N hydrochloric acid. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate (5x100ml), the combined organic extracts dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to give a white solid. This was triturated with hexane, to give the title product, 8.0g, 83%; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H),

WO 02/02513

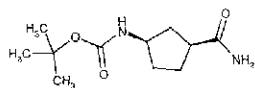
PCT/IB01/01205

90

1.58-2.06 (m, 5H), 2.21 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.84 (m, 1H); LRMS: m/z 228 (M-H)⁺.

Preparation 9**3-1(*tert*-Butoxycarbonyl)aminocyclohexanecarboxylic acid**

The title compound was obtained as a white solid in 81% yield, from 3-aminocyclohexanecarboxylic acid, following the procedure described in preparation 8; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.04 (m, 1H), 1.19-1.50 (m, 13H), 1.83 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.44 (bs, 1H), 4.42 (bs, 1H).

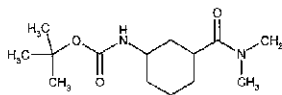
Preparation 10***tert*-Butyl (1*R*,3*S*)-3-(aminocarbonyl)cyclopentylcarbamate**

Benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate (3.4g, 6.54mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (883mg, 6.54mmol), ammonium chloride (467mg, 8.72mmol) and *N*-ethyl-diisopropylamine (3.04ml, 17.5mmol) were added sequentially to a solution of the acid from preparation 8 (1.0g, 4.37mmol) in *N,N*-dimethylformamide (18ml), and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate (100ml), washed with water (3x), and brine, then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residual gum was purified by chromatography on silica gel using a Biotage® column, and an elution gradient of dichloromethane:methanol (98:2 to 95:5). The product was triturated with ether to afford the title compound as a white solid, 438mg, 44%; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.34 (s, 9H), 1.40 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 6.70 (bs, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.22 (bs, 1H).

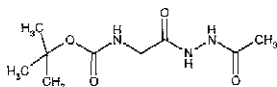
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

91

Preparation 11*tert*-Butyl 3-[(dimethylamino)carbonyl]cyclohexylcarbamate

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.19g, 6.19mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (840mg, 6.19mmol), *N*-methylmorpholine (1.1ml, 10.1mmol) and finally 33% ethanolic dimethylamine (1.5ml) were added to a solution of the acid from preparation 9 (1.37g, 5.6mmol) in *N,N*-dimethylformamide (30ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure, the residue diluted with ethyl acetate and washed with water (2x). The mixture was dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of methanol:dichloromethane (5:95 to 10:90), to give the title compound, 998mg, 66%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.12 (m, 1H), 1.40 (m, 11H), 1.70 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 4.50 (m, 1H).

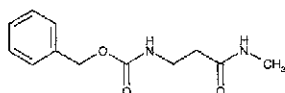
Preparation 12*tert*-Butyl 2-(2-acetylhydrazino)-2-oxoethylcarbamate

2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline (7.06g, 28.5mmol) was added to a solution of *N*-*tert*-butoxycarbonylglycine (5.0g, 28.5mmol) in dichloromethane (75ml), and the solution stirred for 15 minutes. Acetic hydrazide (2.6g, 35.1mmol) was added, and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The resulting precipitate was filtered, and dried *in vacuo*, to afford a white crystalline solid, 2.42g. The filtrate was concentrated under reduced pressure, diluted with ether, and the resulting precipitate filtered and dried *in vacuo*, to afford additional product as a white solid, 4.4g, 67% in total. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.41 (s, 9H), 2.02 (s, 3H), 3.87 (d, 2H), 5.22 (bs, 1H), 8.27 (bs, 1H), 8.84 (bs, 1H); LRMS : m/z 249.2 (MNH_4^+); Anal. Found: C, 46.41; H, 7.36; N, 17.96, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ requires C, 46.66; H, 7.41; N, 18.13%.

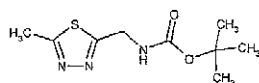
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

92

Preparation 13Benzyl 3-(methylamino)-3-oxopropylcarbamate

A mixture of N-[(benzyloxy)carbonyl]- β -alanine (10g, 44.8mmol), methylamine hydrochloride (3.33g, 49.28mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (6.05g, 44.8mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (10.3g, 53.76mmol) and N-methylmorpholine (11.33ml, 103mmol) in dichloromethane (200ml) was stirred at room temperature for 18 hours. The resulting precipitate was filtered off to give the desired product as a colourless foam, and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:hexane (90:10 to 100:0) to give additional product, 7.96g, 75% in total; ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 2.42 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.49 (bs, 1H), 5.63 (bs, 1H), 7.36 (m, 5H); Anal. Found: C, 60.68; H, 7.00; N, 11.95. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ requires C, 61.00; H, 6.83; N, 11.86%.

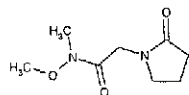
Preparation 14*tert*-Butyl (5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methylcarbamate

Lawesson's reagent (960mg, 2.38mmol) was added to a solution of the hydrazide from preparation 12 (500mg, 2.16mmol) in tetrahydrofuran (40ml) and the reaction heated under reflux for 3 hours, then stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (70:30 to 80:20) to give an oil. Ethyl acetate (100ml) and charcoal (2g) were added and the mixture was stirred for 10 minutes then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue azeotroped with dichloromethane to afford the title compound as a crystalline solid, 441mg, 89%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.45 (s, 9H), 2.77 (s, 3H), 4.66 (d, 2H), 5.22 (bs, 1H); LRMS: m/z 230.1 (MH^+).

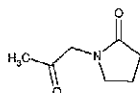
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

93

Preparation 15N-Methoxy-N-methyl-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamide

2-Chloro-N-methoxy-N-methylacetamide (ex Aldrich Chemical Co.) (3.2g, 23.3mmol) was added to a suspension of 2-pyrrolidinone (2.0g, 23.5mmol) and sodium hydride (940mg, 80% dispersion in mineral oil, 23.5mmol) in tetrahydrofuran (60ml), and the reaction stirred at room temperature for 48 hours. The mixture was quenched with water (150ml), and extracted with ethyl acetate (200ml) and dichloromethane (200ml). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with hexane, then ether to afford the title compound as white crystals, 1.8g, 41%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.02 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.19 (s, 2H); LRMS : m/z 186.9 (MH^+).

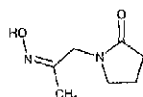
Preparation 161-(2-Oxopropyl)-2-pyrrolidinone

Methylmagnesium chloride (2.7ml, 3M in tetrahydrofuran, 8.1mmol) was added to a cooled (-20°C) solution of the amide from preparation 15 (1.5g, 8.1mmol) in tetrahydrofuran (50ml), and the reaction allowed to warm to room temperature, then stirred for an hour. The mixture was quenched by the addition of aqueous ammonium chloride solution, then extracted with ethyl acetate (3x50ml). The combined organic solutions were dried (MgSO_4), and evaporated under reduced pressure to give the title compound as an oil, 645mg, 56%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.07 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.42 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 4.10 (s, 2H).

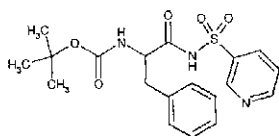
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

94

Preparation 171-[2-(Hydroxyimino)propyl]-2-pyrrolidinone

Hydroxylamine hydrochloride (316mg, 4.55mmol) and then pyridine (370μl, 4.58mmol) were added to a solution of the amide from preparation 16 (643mg, 4.55mmol) in ethanol (30ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (97:3 to 90:10). The product was triturated with ether to give the title compound as a white solid, 375mg, 53%; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.60 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 10.77 (s, 1H); LRMS : m/z 157.4 (MH⁺).

Preparation 18tert-Butyl 1-benzyl-2-oxo-2-[(3-pyridinylsulfonyl)amino]ethylcarbamate

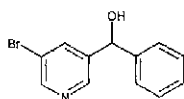
1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (939mg, 4.9mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (562mg, 4.15mmol), and N-methylmorpholine (962mg, 9.42mmol) were added to an ice-cold solution of N-tert-butoxycarbonyl-L-phenylalanine (1.0g, 3.77mmol) in dichloromethane (20ml), and the mixture stirred for 15 minutes. 3-Pyridinesulphonamide (Mon. für Chemie; 72; 77; 1938) (596mg, 3.77mmol) was added, and the reaction stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate (50ml) and water (50ml), and the layers separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, then dichloromethane, the combined organic extracts dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified twice by column chromatography on silica gel, using an elution gradient of ethyl acetate:ethanol (100:0 to 90:10) to give the desired product as a white foam, 1.01g, 66; ¹H NMR (DMSO-d₆,

WO 02/02513

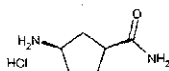
PCT/IB01/01205

95

300MHz) δ : 1.30 (s, 9H), 2.77 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 5.95 (bs, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.08 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.84 (m, 1H); $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$ (0.1% solution in methanol).

Preparation 19(5-Bromo-3-pyridinyl)(phenyl)methanol

n-Butyl lithium (17ml, 2.5M in hexanes, 42.5mmol) was added dropwise to cooled (-78°C) solution of 3,5-dibromopyridine (10g, 42.2mmol) in ether (200ml), so as to maintain an internal temperature $<-70^\circ\text{C}$. The mixture was then stirred for 15 minutes and a solution of benzaldehyde (4.5g, 42.5mmol) in ether (20ml) was added dropwise, again maintaining the temperature $<-70^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 15 minutes, then allowed to warm to room temperature over an hour. The reaction was quenched by the addition of 0.9M ammonium chloride solution (200ml), the layers separated, and the aqueous phase extracted with ether. The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. The residual yellow oil was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:ether (95:5 to 80:20) to give the title compound as a yellow oil, 7.6g, 66%; ^1H NMR (D_2O , 300MHz) δ : 5.80 (s, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.90 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.44 (s, 1H).

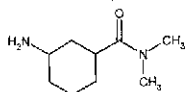
Preparation 20(1S,3R)-3-Aminocyclopentanecarboxamide hydrochloride

Hydrogen chloride gas was bubbled through an ice-cooled solution of the amide from preparation 10 (438mg, 1.92mmol) in dichloromethane (50ml) for 10 minutes, and the resulting suspension stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was purged with nitrogen, then evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with ether, to afford the title compound as a solid; ^1H NMR (D_2O , 400MHz) δ : 1.63-1.82 (m, 3H), 1.92-2.07 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.62 (m, 1H).

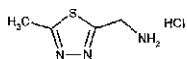
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

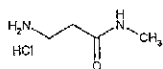
96

Preparation 213-Amino-N,N-dimethylcyclohexanecarboxamide

A solution of the amide from preparation 11 (997mg, 3.69mmol) in trifluoroacetic acid (8ml) and dichloromethane (8ml) was stirred at room temperature for 4 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between dichloromethane (25ml) and sodium bicarbonate solution (25ml). The pH was adjusted to 9 using sodium hydroxide solution, the layers separated, and the aqueous phase evaporated under reduced pressure. The resulting solid was triturated with hot ethyl acetate, the suspension filtered and the filtrate concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (84:14:2) to afford the title compound as a colourless oil, 345mg, 55%; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.08 (m, 1H), 1.25-1.54 (m, 6H), 1.72 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.53-2.75 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.03 (s, 3H).

Preparation 22(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methylamine hydrochloride

Hydrogen chloride gas was bubbled through an ice-cooled solution of the thiadiazole from preparation 14 (425mg, 1.85mmol) in dichloromethane (50ml) for 15 minutes, and the reaction stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was purged with nitrogen, then evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white solid; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 2.75 (s, 3H), 4.48 (m, 2H), 8.80 (bs, 3H).

Preparation 233-Amino-N-methylpropanamide hydrochloride

A mixture of the benzyl carbamate from preparation 13 (7.92g, 33.5mmol) and 5% palladium on charcoal (800mg) in ethanol (300ml) was hydrogenated at 50 psi and room

WO 02/02513

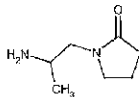
PCT/IB01/01205

97

temperature for 4 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel® washing through with ethanol, and 1N hydrochloric acid (36.9ml, 36.9mmol) was added to the combined filtrate. This solution was evaporated under reduced pressure and the residue azeotroped with dichloromethane to afford the title compound, 4.66g, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ: 2.46 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 7.98-8.16 (m, 2H).

Preparation 24

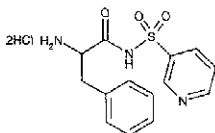
1-(2-Aminopropyl)-2-pyrrolidinone



A mixture of the oxime from preparation 17 (375mg, 2.40mmol) and platinum oxide (300mg) in ethanol (20ml) was hydrogenated at 60psi and room temperature for 18 hours. Tlc analysis showed starting material remaining, so additional platinum oxide (100mg) was added and the reaction continued for a further 4 hours. The mixture was filtered through Arbocel®, and the filtrate evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5 to 90:10:1) to give the title compound as a clear oil, 170mg, 50%; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.02 (d, 3H), 1.36 (bs, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 3.00-3.16 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 2H); LRMS : m/z 143 (MH⁺).

Preparation 25

N-(2-Amino-3-phenylpropanoyl)-3-pyridinesulphonamide dihydrochloride



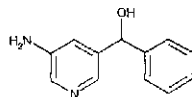
Saturated ethereal hydrochloric acid (40ml) was added to an ice-cold solution of the sulphonamide from preparation 18 (958mg, 2.37mmol) in ethyl acetate (30ml) and ether (10ml), and the solution stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with

WO 02/02513

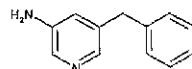
PCT/IB01/01205

98

dichloromethane (3x) to afford the title compound as a white solid, 959mg; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ: 3.23-3.50 (m, 1H), 3.70-3.98 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.78 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.44 (bs, 2H), 8.95 (d, 1H), 9.02 (s, 1H); [α]_D = +138° (0.5% solution in methanol).

Preparation 26(5-Amino-3-pyridinyl)(phenyl)methanol

A mixture of the bromide from preparation 19 (2.0g, 7.60mmol) and copper (II) sulphate pentahydrate (350mg, 1.40mmol) in 0.88 ammonia (18ml) was heated at 135°C in a sealed vessel for 24 hours. Sodium hydroxide solution (1N, 10ml) was added to the cooled solution, and the mixture was then extracted with ether (5x). The combined organic extracts were dried (MgSO₄), and concentrated under reduced pressure. The resulting precipitate was filtered, washed with ether and dried to give the title compound as a solid, 1.25g, 83%; m.p. 92-94°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ: 5.22 (s, 2H), 5.59 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.78 (m, 2H).

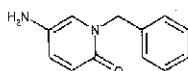
Preparation 275-Benzyl-3-pyridinylamine

A mixture of the alcohol from preparation 26 (700mg, 3.5mmol) and 5% palladium on charcoal (70mg) in hydrochloric acid (5ml, 1N) and ethanol (20ml) was hydrogenated at 30 psi and room temperature for 6 hours. The mixture was filtered through Arbocel®, and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residue was basified using aqueous sodium bicarbonate solution, extracted with dichloromethane (3x), and the combined organic extracts dried (MgSO₄), and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (92:8:0.4) as eluant, to give the title compound as a solid, 500mg, 78%; mp 107-109°C; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 3.61 (bs, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.24 (m, 5H), 7.98 (s, 2H).

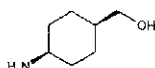
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

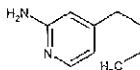
99

Preparation 285-Amino-1-benzyl-2(1H)-pyridinone

A mixture of 1-benzyl-5-nitro-1H-pyridin-2-one (Justus Liebigs Ann. Chem. 484, 1930; 52) (1.0g, 4.35mmol), and granulated tin (3.5g, 29.5mmol) in concentrated hydrochloric acid (14ml) was heated at 90°C for 1.5 hours. The cooled solution was diluted with water, neutralised using sodium carbonate solution, and extracted with ethyl acetate (250ml in total). The combined organic extracts were filtered, dried (MgSO_4), and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a pale green solid, (turned blue with time), 440mg, 51%; ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ : 4.12-4.47 (bs, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.31 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.14-7.42 (m, 5H).

Preparation 29Cis-(4-Aminocyclohexyl)methanol

Lithium aluminium hydride (14ml, 1M solution in tetrahydrofuran, 14mmol) was added dropwise to an ice-cooled solution of cis-4-aminocyclohexanecarboxylic acid (1.33g, 9.29mmol) in tetrahydrofuran (50ml), and once addition was complete, the reaction was heated under reflux for 6 hours. The resulting suspension was cooled to 5°C, and water (0.6ml), aqueous sodium hydroxide solution (1.1ml, 2M), then water (0.6ml) were added sequentially. The resulting suspension was filtered, and the filtrate evaporated under reduced pressure to give an oil, which was used without further purification; ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.40-1.80 (m, 12H), 3.00 (m, 1H), 3.55 (d, 2H); LRMS : m/z 130.2 (MH^+).

Preparation 302-Amino-4-butylpyridine

WO 02/02513

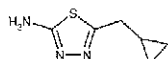
PCT/IB01/01205

100

A mixture of 4-butylpyridine (5.0g, 37.0mmol) and 95% sodium amide (1.7g, 40.7mmol) in xylene (10ml) was heated at 150°C for 18 hours. The cooled mixture was diluted with ether (100ml) and extracted with 2N hydrochloric acid (twice). The aqueous extracts were basified using sodium hydroxide solution, and re-extracted with ether. These combined organic extracts were dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. The residual oil was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (97:3:0.15) as eluant, to afford the title compound as a crystalline solid, 2.1g, 38%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.96 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 4.38 (bs, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.98 (d, 1H); Anal. Found: C, 72.01; H, 9.47; N, 18.53. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2$ requires C, 71.96; H, 9.39; N, 18.65%.

Preparation 31

5-(Cyclopropylmethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine

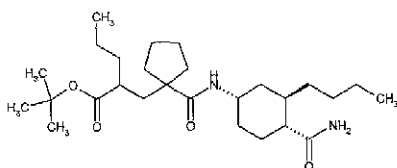


Oxalyl chloride (3.13ml, 35.9mmol) and N,N-dimethylformamide (1 drop) were added to a solution of cyclopropylacetic acid (3g, 29.9mmol) in dichloromethane (30ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and azeotroped with dichloromethane to give a brown oil. A mixture of this intermediate acid chloride (887mg, 7.48mmol) and thiosemicarbazide (455mg, 4.99mmol) were heated at 70°C for 18 hours, then cooled. Water was added, the mixture basified to pH 9 using 50% aqueous sodium hydroxide solution, and the resulting precipitate filtered and dried, to give the title product, 410mg, 53%; ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.28 (m, 2H), 0.60 (m, 2H), 1.02 (m, 1H), 2.77 (d, 2H); LRMS: m/z 155.2 (MH^+).

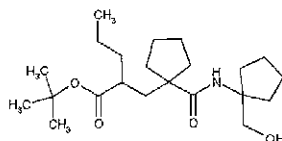
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

101

Preparation 32(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(((1-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)pentyl)cyclopentyl)carbonyl)amino)-2-butylcyclohexanecarboxamide

The product from Preparation 49 (65mg, 0.14mmol) was taken up in DCM (2mls) and 1,1'-carbonyldiimidazole (23mg, 0.15mmol) added in one portion. 0.88 aqueous ammonia solution (0.5mls) was added and the mixture stirred for 16h. The volatiles were removed under reduced pressure, and the resulting suspension treated with saturated aqueous NaHCO₃ solution (5mls). The organics were extracted with EtOAc (2x), dried (MgSO₄) and evaporated to give an oil, which was purified by column chromatography using 19:1 (DCM:MeOH) as eluant to provide the title product (43mg); ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.81 (t, 6H), 1.02-1.28 (m, 37H), 2.22 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 5.42-5.97 (m, 3H).

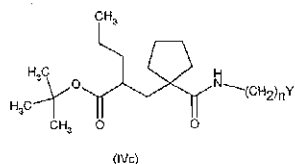
Preparation 33*tert*-Butyl 2-[[1-((1-(hydroxymethyl)cyclopentyl)amino)carbonyl)-cyclopentyl]methyl]pentanoate

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (41mg, 0.21mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (27mg, 0.2mmol), N-methylmorpholine (35μl, 0.31mmol) and finally 1-amino-1-cyclopentanemethanol (ex Aldrich Chemical Co.) (25mg, 0.22mmol) were added to a solution of the acid from preparation 1 (150mg, 0.53mmol) in N,N-dimethylformamide (3ml), and the reaction stirred at 80°C for 18 hours. The cooled solution was diluted with ethyl acetate (90ml), washed with water (3x25ml), and brine (25ml), then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The crude product

was purified by chromatography on silica gel, using ethyl acetate:hexane (30:70) as the eluant to afford the title compound, 39mg, 57%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88 (t, 3H), 1.29 (m, 3H), 1.41-1.78 (m, 26H), 1.78-1.98 (m, 4H), 2.04 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.70 (dd, 1H), 4.80 (t, 1H), 5.81 (s, 1H); LRMS : m/z 380 (MH^+).

Preparations 34 to 43

Compounds of formula IVc, i.e. compounds of general formula IV where Prot is *tert*-butyl and R^1 is propyl, were prepared from the title product from Preparation 1 and the amine indicated, following a similar procedure to that described in Preparation 33.



Prep	$-(\text{CH}_2)_n\text{Y}$	Prec. amine	Data
34		piperonylamine (ex Aldrich Chemical Co.)	^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.85 (t, 3H), 1.26 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.46 (m, 2H), 1.59-1.75 (m, 5H), 1.95 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 5.95 (m, 3H), 6.78 (m, 3H). LRMS : m/z 418.3 (MH^+)
35 ¹		2-aminoindan hydrochloride (ex Aldrich Chemical Co.)	^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.87 (t, 3H), 1.25 (m, 3H), 4H), 1.42 (m, 12H), 1.56-1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 5.86 (d, 1H), 7.19 (m, 4H). LRMS : m/z 400.3 (MH^+)
36 ²		2-amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazole (ex Lancaster)	^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.82 (t, 3H), 1.20-1.85 (m, 20H), 2.18 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 9.80 (bs, 1H). LRMS : m/z 382.3 (MH^+)
37 ²		2-amino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole (ex Lancaster)	^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.82 (t, 3H), 1.20-1.80 (m, 22H), 1.84 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 3.04 (q, 2H), 9.10 (bs, 1H). LRMS : m/z 396.2 (MH^+)

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

103

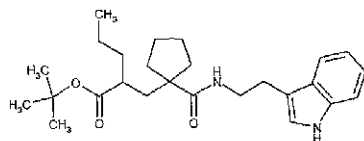
Prep	-(CH ₂) _n Y	Prep. amine	Data
38		Prep 22	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 0.84 (t, 3H), 1.20-1.38 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.44-1.76 (m, 7H), 1.95-2.12 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 4.74 (dd, 1H), 4.82 (dd, 1H), 6.54 (bs, 1H). LRMS : m/z 396.2 (MH ⁺)
39 ^{1,2}		Prep 23	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 0.88 (t, 3H), 1.21-1.38 (m, 3H), 1.40-1.70 (m, 17H), 1.88-2.04 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.39 (t, 2H), 2.80 (d, 3H), 3.53 (m, 2H), 6.13 (bs, 1H), 6.40 (m, 1H). LRMS : m/z 369.5 (MH ⁺)
40 ²		Prep 24	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 0.82 (m, 3H), 1.18 (2xd, 3H), 1.20-1.72 (m, 21H), 1.83 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H), 6.21-6.35 (2xbd, 1H). LRMS : m/z 409.3 (MH ⁺)
41 ²		Prep 20	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.82 (t, 3H), 1.19-1.38 (m, 4H), 1.42 (m, 12H), 1.60 (m, 3H), 1.74-2.02 (m, 10H), 2.18 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 5.32 (bs, 1H), 5.57 (bs, 1H), 7.28 (bs, 1H). LRMS : m/z 395 (MH ⁺)
42 ²		Prep 21	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 0.86 (t, 3H), 1.18-1.78 (m, 25H), 1.84-2.03 (m, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 5.78 (m, 1H). LRMS : m/z 437.7 (MH ⁺)
43 ²		Prep 29	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 0.85 (t, 3H), 1.20-1.79 (m, 30H), 1.90 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 5.82 (bd, 1H). LRMS : m/z 386.4 (MH ⁺)

¹ = reaction conducted at room temperature² = Methanol:dichloromethane was used as the column eluant

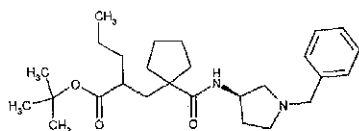
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

104

Preparation 44tert-Butyl 2-[1-[(1*H*-indol-3-yl)ethyl]amino]cyclopentyl-methyl]pentanoate

The title compound was obtained as a pale yellow oil in 80% yield from the acid from preparation 1 and tryptamine, following a similar procedure to that described in preparation 33, except the reaction was performed in dichloromethane at room temperature; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.86 (t, 3H), 1.26 (m, 3H), 1.42 (m, 11H), 1.50-1.69 (m, 6H), 1.83 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.99 (t, 3H), 3.60 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.02 (bs, 1H); LRMS : m/z 427.5 (MH^+).

Preparation 45tert-Butyl 2-[1-[(3*S*)-1-benzylpyrrolidinyl]amino]cyclopentyl-methyl]pentanoate

The title compound was obtained quantitatively from the acid from preparation 1 and (3*S*)-1-benzyl-3-aminopyrrolidine (ex. Aldrich Chemical Co.), following a similar procedure to that described in preparation 44; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.10-1.76 (m, 21H), 1.90-2.05 (m, 3H), 2.20-2.38 (m, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 6.02 (m, 1H), 7.33 (m, 5H).

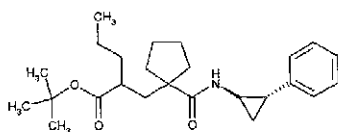
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

105

Preparation 46

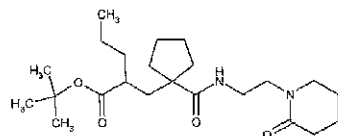
tert-Butyl 2-([1-((1S)-2-phenylcyclopropyl)amino]carbonyl)-
cyclopentyl[methyl]pentanoate



1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (81mg, 0.42mmol), N-methylmorpholine (0.15ml, 1.08mmol) and 1-S-amino-2-R-phenyl cyclopropane hydrochloride (*J. Med. Chem.*, 1986, **29**, 2044) (60mg, 0.35mmol) were added to a solution of the acid from preparation 1 (100mg, 0.35mmol) in dichloromethane (10ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (98:2 to 95:5) to afford the title compound as a yellow oil, 85mg, 55%; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.88 (t, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.20-1.58 (m, 16H), 1.63 (m, 5H), 1.90-2.14 (m, 4H), 2.23 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.24 (m, 2H); LRMS: m/z 400 (M⁺).

Preparation 47

tert-Butyl 2-([1-((2-oxo-1-piperidinyl)ethyl)amino]carbonyl)cyclopentyl-
methyl]pentanoate



Hydrazine monohydrate (34μl, 0.70mmol) was added to a solution of the compound from preparation 6 (171mg, 0.63mmol) in ethanol (10ml), and the reaction heated under reflux for 5 hours. The cooled mixture was filtered, the filtrate concentrated under reduced pressure, the residue suspended in dichloromethane, and the suspension re-filtered. The resulting filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (90:10:1) as eluant to give the amine, 18mg. The acid from preparation 1 (32mg,

WO 02/02513

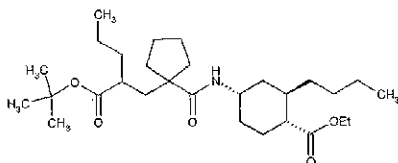
PCT/IB01/01205

106

0.11mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (25mg, 0.13mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (17mg, 0.13mmol), and N-methylmorpholine (25μl, 0.23mmol) were added to a solution of this amine in N,N-dimethylformamide (2ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water, and the layers separated. The organic phase was washed with water (2x), dried (MgSO₄), and evaporated under reduced pressure. The residual oil was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (95:5 to 95:5) to afford the title compound as an oil, 43mg, 17%; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.82 (t, 3H), 1.22 (m, 3H), 1.38-1.65 (m, 17H), 1.58 (m, 4H), 1.95 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 6.76 (m, 1H); LRMS : m/z 409.2 (M⁺)

Preparation 48

Ethyl (1*R*,2*R*,4*S*)-4-((1-((1-2-(*tert*-butoxycarbonyl)pentyl)cyclopentyl)carbonyl)-amino)-2-butyl)cyclohexanecarboxylate

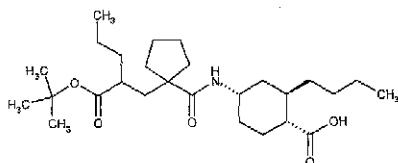


A mixture of the acid from preparation 1 (109mg, 0.38mmol), (1*R*,2*R*,4*S*)-4-amino-2-butyl-cyclohexanecarboxylic acid ethyl ester hydrochloride (WO, 9009374), (101mg, 0.38mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (95mg, 0.50mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (60mg, 0.40mmol) and triethylamine (0.12ml, 0.87mmol) in dichloromethane (3ml), was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure, the residue treated with sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to give a gum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (50:50) as eluant, and azeotroped with dichloromethane to afford the title compound, 190mg; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.88 (m, 6H), 1.20-1.40 (m, 13H), 1.40-2.10 (m, 25H), 2.16-2.30 (m, 2H), 4.18 (m, 3H), 5.83 (d, 1H).

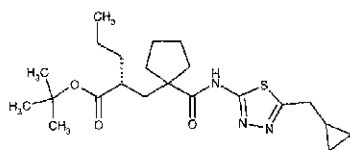
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

107

Preparation 49(1*R*, 2*R*, 4*S*)-4-[(1-[2-(*tert*-Butoxycarbonyl)pentyl]cyclopentyl)carbonyl]amino]-2-butylcyclohexanecarboxylic acid

A mixture of the ethyl ester from preparation 48 (190mg, 0.39mmol) and 1*N* sodium hydroxide solution (0.85ml, 0.85mmol) in methanol (1.5ml) was stirred at room temperature for 22 hours. The reaction mixture was acidified to pH 1 using hydrochloric acid (2*N*), then partitioned between ethyl acetate and water. The layers were separated, and the organic phase was dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure to afford the title compound, 130mg, 72%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.86 (m, 6H), 1.20-2.12 (m, 36H), 2.24 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 5.82 (d, 1H); LRMS : m/z 464 (M^+).

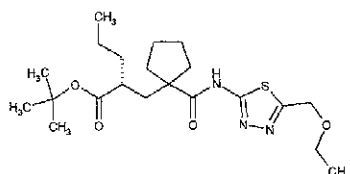
Preparation 50*tert*-Butyl (2*R*)-2-[1-[(1*S*)-(cyclopropylmethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylamino]carbonyl]cyclopentyl)methyl]pentanoate

The title compound was prepared from the acid from preparation 2 and the amine from preparation 31, in 65% yield, following the procedure described in preparation 33; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.35 (m, 2H), 0.63 (m, 2H), 0.80 (m, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.20-1.94 (m, 20H), 2.19 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 3.50 (s, 1H); LRMS : m/z 422.4 (M^+); $[\alpha]_D^{25} = -14.15^\circ$ ($c = 0.082$, methanol).

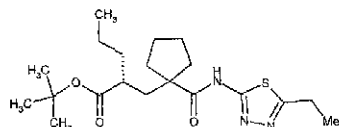
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

108

Preparation 51*tert*-Butyl (2*R*)-2-((1-(((5-ethoxymethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)carbonyl)-cyclopentyl)methyl)pentanoate

The title compound was prepared from the acid from Preparation 2 and the title product from Preparation 97 in 51% yield, following the procedure described in preparation 33; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.10-1.78 (m, 25H), 1.82 (m, 1H), 2.19 (m, 5H), 3.48 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 10.16 (brs, 1H); LRMS: m/z 426.4 (MH⁺); [α]_D²⁰ = -12.50° (c = 0.08, methanol).

Preparation 51a*tert*-Butyl (2*R*)-2-((1-(((5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)carbonyl)cyclopentyl)methyl)pentanoate

To a mixture of dichloromethane (2.39 L) and pyridine (2.39 L) at -14 °C was added thionyl chloride (135 ml, 1.85 mol, 1.1 eq) with stirring over a period of 1 hour under a nitrogen atmosphere. After stirring the resultant orange solution for 5 minutes, a solution of the product from Preparation 2 (477 g, 1.67 mol) in dichloromethane (477 ml) was added over a period of 45 minutes, causing the reaction mixture to become turbid. After stirring the reaction mixture for 3 hours, triethylamine (424 g, 4.19 mol) was added over a period of 20 minutes, followed by 4-dimethylaminopyridine (20.5 g, 168 mmol). To the resultant mixture was then added 2-amino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole (ex. Lancaster) (282 g, 2.18 mol) in 3 portions over a period of 10 minutes. The reaction was then allowed to warm to ambient temperature and was stirred for 43 hours. *n*-Heptane (2.4 L) and deionised water (1 L) were then added to the reaction mixture. Concentrated

WO 02/02513

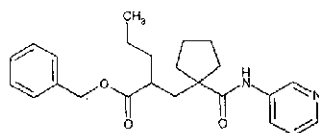
PCT/IB01/01205

109

hydrochloric acid (3.56 L) was then added with stirring over a period of 0.5 hours whilst cooling in an ice-water bath. The layers were then separated and to the organic layer was added deionised water (2 L) and concentrated hydrochloric acid (250 ml) with stirring. The layers were separated again, and to the organic layer was added deionised water (2 L) and concentrated hydrochloric acid (250 ml) with stirring. To the organic layer was then added saturated aqueous potassium carbonate solution (1 L) with stirring. The organic phase was collected and was then washed with saturated brine (2 x 1 L). The resultant solution was then concentrated under vacuum to give the title compound (548 g, 1.38 mol, 85% yield) as a viscous, dark brown oil that was used in the next step without further purification; LRMS (negative APCI) : m/z [M-H]⁻ 394; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 0.76 (t, 3H), 1.08-1.23 (m, 3H), 1.23-1.27 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.42-1.53 (m, 4H), 1.53-1.68 (m, 2H), 1.87 (dd, 1H), 1.95-2.06 (m, 1H), 2.06-2.24 (m, 3H), 2.98 (q, 2H), 12.15 (bs, 1H).

Preparation 52

Benzyl 2-((1-((3-pyridinylamino)carbonyl)cyclopentyl)methyl)pentanoate



Triethylamine (0.11ml, 0.78mmol) was added to a mixture of the acid chloride from preparation 3 (200mg, 0.60mmol) and 2-aminopyridine (61mg, 0.65mmol) in dichloromethane (3ml), and the reaction stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure, the residue partitioned between sodium bicarbonate solution (5ml) and ethyl acetate (20ml), and the layers separated. The organic phase was dried (MgSO₄), and evaporated under reduced pressure to give a gum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate as eluant, to afford the title compound, 130mg; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.82 (t, 3H), 1.21 (m, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.43-1.72 (m, 6H), 1.81 (d, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.56 (s, 1H).

Preparations 53 to 56

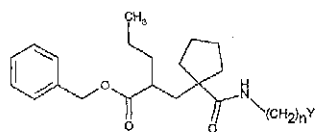
Compounds of formula IVd, i.e. compounds of general formula IV where Prot is benzyl

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

110

and R¹ is propyl, were prepared from the acid chloride from Preparation 3 and the amine indicated, following a similar procedure to that described in preparation 52.



(IVd)

Prep	$-(\text{CH}_2)_n\text{Y}$	Prec. amine	Data
53 ¹		ex Trans World Chemicals	¹ H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.40-1.76 (m, 7H), 1.84 (dd, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.19 (dd, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.99 (dd, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.19-7.42 (m, 15H).
54		Prep 27	¹ H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.85 (t, 3H), 1.24 (m, 3H), 1.39-1.78 (m, 6H), 1.82 (dd, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.20 (dd, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.98 (dd, 2H), 7.18-7.40 (m, 10H), 7.45 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.42 (s, 1H).
55		Prep 30	¹ H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.80 (t, 3H), 0.92 (t, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.30-1.70 (m, 12H), 1.82 (dd, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.58 (t, 2H), 4.98 (dd, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.90 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.15 (d, 1H).
56 ²		Prep 28	¹ H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.27-1.99 (m, 10H), 2.07-2.30 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.10 (dd, 2H), 6.59 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.34 (m, 11H), 8.10 (s, 1H).

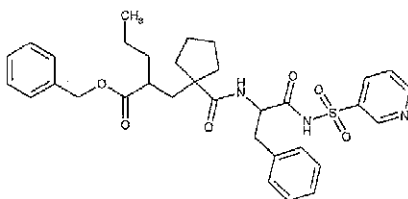
1 = dichloromethane used as the column eluant

2 = N-methylmorpholine was used as the base

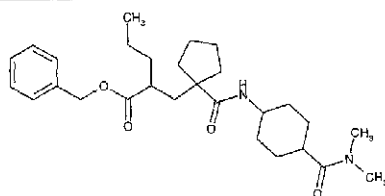
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

111

Preparation 57Benzyl 2-((1-((1-benzyl-2-oxo-2-(3-pyridinylsulfonylamino)ethyl)amino)-carbonyl)cyclopentyl)methyl)pentanoate

The amine hydrochloride from preparation 25 (828mg, 2.19mmol) and N-methylmorpholine (2.21g, 21.9mmol) were added to an ice-cold solution of the acid chloride from preparation 3 (737mg, 2.19mmol) in dichloromethane (50ml), and the reaction stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure, the residue partitioned between ethyl acetate (50ml) and water (50ml), and the layers separated. The organic phase was washed with brine (25ml), dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:methanol (100:0 to 95:5) to give the title compound as a cream foam, 975mg, 73%; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.72 (m, 3H), 0.94-2.20 (m, 17H), 2.84 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 7.38 (m, 6H), 8.06 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.87 (s, 1H).

Preparation 58cis-Benzyl 2-((1-((1-((4-(dimethylamino)carbonyl)cyclohexyl)amino)carbonyl)-cyclopentyl)methyl)pentanoate

A mixture of cis-4-(((1-((2-((benzyloxy)carbonyl)pentyl)cyclopentyl)carbonyl)-

WO 02/02513

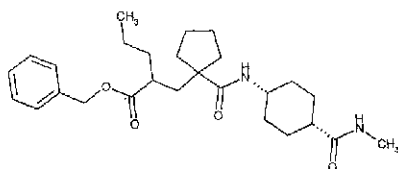
PCT/IB01/01205

112

amino)cyclohexanecarboxylic acid (EP 274234, Example 310) (200mg, 0.45mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (112mg, 0.58mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (70mg, 0.46mmol) and dimethylamine (0.56ml, 2M in tetrahydrofuran, 1.12mmol) in dichloromethane (5ml) was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between sodium bicarbonate solution and ethyl acetate, and the layers separated. The organic phase was dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to give a gum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate as eluant to afford the title compound, 150mg; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.82 (t, 3H), 1.22 (m, 3H), 1.32-1.88 (m, H), 2.00 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.80 (bd, 1H), 7.37 (m, 5H).

Preparation 59

cis-Benzyl 2-((1-((4-((methylamino)carbonyl)cyclohexyl)amino)carbonyl)-cyclopentyl)methyl)pentanoate

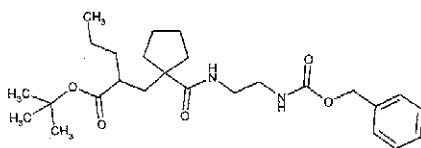


The title compound was prepared in 49% yield from cis-4-(((1-(2-((benzyloxy)carbonyl)pentyl)cyclopentyl)carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylic acid (EP 274234, Example 310) and methylamine (2M in tetrahydrofuran), following the procedure described in preparation 58; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.82 (t, 3H), 1.17-2.12 (m, 22H), 2.21 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.80 (d, 3H), 4.00 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.61 (m, 1H), 5.79 (d, 1H), 7.38 (m, 5H).

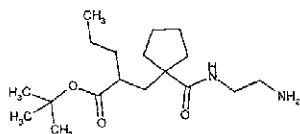
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

113

Preparation 60tert-Butyl 2-[[1-[(2-[[[(benzyloxycarbonyl)amino]ethyl]amino]carbonyl]-cyclopentyl)methyl]pentanoate

The title compound was obtained as a yellow oil in 55% yield, from the acid from preparation 1 and N-benzyloxycarbonyl-1,2-diaminoethane (ex. Aldrich Chemical Co.) following a similar procedure to that described in preparation 33; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.20-1.38 (m, 3H), 1.40-1.74 (m, 17H), 1.90 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.32 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.61 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 7.36 (m, 5H).

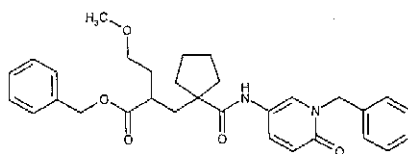
Preparation 61tert-Butyl 2-[[1-[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]cyclopentyl]methyl]pentanoate

A mixture of the carbamate from preparation 60 (1.43g, 3.10mmol) and 10% palladium on charcoal (200mg) in ethanol (8ml) was hydrogenated at room temperature and 1 atm for 18 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel®, and the filtrate evaporated under reduced pressure to afford the title compound, 920mg, 92%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.20-1.38 (m, 3H), 1.40-1.54 (m, 12H), 1.61 (m, 5H), 1.92-2.12 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 6.65 (m, 1H); LRMS : m/z 326.8 (M^+).

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

114

Preparation 62Benzyl 2-[(1-[(1-benzyl-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinyl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-methyl-4-methoxybutanoate

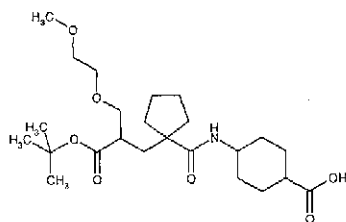
Oxalyl chloride (0.26ml, 3.0mmol) was added to an ice-cooled solution of 1-[2-[(benzyloxy)carbonyl]-4-methoxybutyl]cyclopentanecarboxylic acid (EP 274234, Example 15) (1.0g, 3.0mmol) and N,N-dimethylformamide (2 drops) in dichloromethane (20ml), and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. The solution was concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with dichloromethane (3x10ml). The product was dissolved in dichloromethane (20ml), then cooled in an ice-bath. The amine from preparation 28 (600mg, 3mmol) and N-methylmorpholine (0.6ml, 5.45mmol) were added and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and partitioned between water and ether. The organic layer was washed with hydrochloric acid (2N), sodium bicarbonate solution, then water, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residual green solid was purified by medium pressure column chromatography on silica gel using ethyl acetate:hexane (90:10) as eluant to afford the title compound, 880mg, 57%; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.37-2.28 (m, 12H), 2.46-2.64 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 4.97 (dd, 2H), 5.08 (dd, 2H), 5.57 (d, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.18-7.48 (m, 10H), 8.08 (d, 1H).

Preparation 634-[(1-[(3-tert-Butoxy-2-[(2-methoxyethoxy)methyl]-3-oxopropyl)cyclopentyl]-carbonyl]amino)cyclohexanecarboxylic acid

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

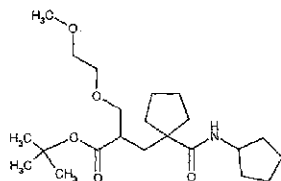
115



A mixture of benzyl 4-((1-(3-tert-butoxy-2-((2-methoxyethoxy)methyl)-3-oxopropyl)cyclopentyl)carbonyl)amino)cyclohexanecarboxylate (EP 274234, Example 96), and 10% palladium on charcoal (250mg) in water (10ml) and ethanol (50ml) was hydrogenated at 60 psi and room temperature for 18 hours. The reaction mixture was filtered through Solkaflor®, the filtrate concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with toluene (3x) and then dichloromethane (3x), to give the title compound, 2.0g, 96%; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.48 (s, 9H), 1.53-1.84 (m, 14H), 1.94-2.10 (m, 6H), 2.60 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.41-3.63 (m, 5H), 3.96 (m, 1H), 5.90 (bd, 1H).

Preparation 64

tert-Butyl 3-((1-(cyclopentylamino)carbonyl)cyclopentyl)-2-((2-methoxyethoxy)methyl)-propanoate



1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (197mg, 1.07mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (139mg, 1.07mmol), N-methylmorpholine (0.18ml, 1.64mmol) and cyclopentylamine (101μl, 1.07mmol) were added to a solution of 1-(3-tert-butoxy-2-((2-methoxyethoxy)methyl)-3-oxopropyl)-cyclopentanecarboxylic acid (EP 274234, Example 42) (400mg, 1.07mmol) in dichloromethane (5ml), and the reaction stirred at room temperature for 22 hours. The reaction was quenched by the addition of

WO 02/02513

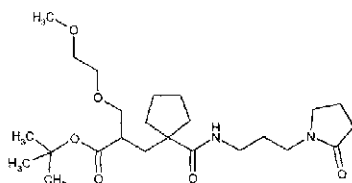
PCT/IB01/01205

116

water, extracted with dichloromethane (3x), and the combined organic extracts dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (30:70) as eluant to afford the title compound as a clear oil, 320mg, 78%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.22-2.02 (m, 27H), 2.58 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.57 (m, 3H), 4.10-4.20 (m, 1H), 5.80 (bs, 1H).

Preparation 65

tert-Butyl 3-(2-methoxyethoxy)-2-((1-((3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl)amino)carbonyl)cyclopentyl)methyl)propanoate



The title compound was obtained as a clear oil in 97% yield from 1-(3-(*tert*-butoxy-2-((2-methoxyethoxy)methyl)-3-oxopropyl)-cyclopentanecarboxylic acid (EP 274234, Example 42) and 1-(3-aminopropyl)-2-pyrrolidinone pyrrolidinone (Ex. Aldrich Chemical Co.), following a similar procedure to that described in preparation 64, except dichloromethane:methanol (95:5) was used as the column eluant, ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.41 (s, 9H), 1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 7H), 1.78 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.38 (m, 6H), 3.42-3.60 (m, 6H), 7.00 (m, 1H).

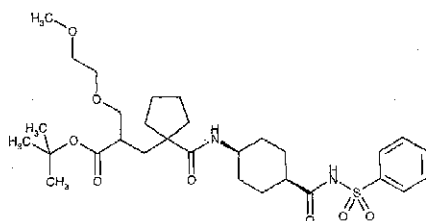
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

117

Preparation 66

cis-tert-Butyl 3-(2-methoxyethoxy)-2-[(1-[(4-[(phenylsulfonyl)amino]carbonyl)-cyclohexyl]amino]carbonyl)cyclopentyl)methyl]propanoate

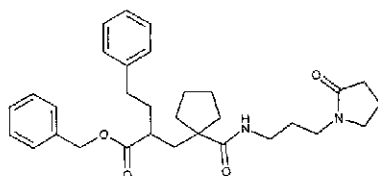


N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide (199mg, 0.97mmol), 4-dimethylaminopyridine (118mg, 0.97mmol) and benzenesulphonamide (152mg, 0.97mmol) were added to an ice-cooled solution of the acid from preparation 63 (400mg, 0.878mmol) in dichloromethane (12ml) and N,N-dimethylformamide (0.5ml), and the reaction stirred at room temperature for 20 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue suspended in cold ethyl acetate. The resulting insoluble material was filtered off, the filtrate washed with hydrochloric acid (1N), and water, then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (95:5 to 90:10) to afford the title compound as a white foam, 480mg, 92%; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.44 (s, 9H), 1.63 (m, 13H), 1.80 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.58 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 5.92 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.75 (bs, 1H); LRMS : m/z 618 (MNa⁺).

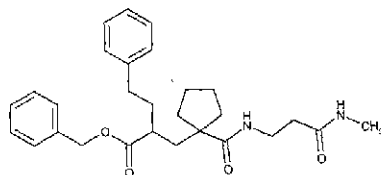
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

118

Preparation 67Benzyl 2-[(1-[(3-(2-Oxo-1-pyrrolidinyl)propyl)amino]carbonylcyclopentyl)methyl]-4-phenylbutanoate

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.06g, 5.53mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.60g, 4.44mmol) and 4-methylmorpholine (0.56g, 5.54mmol) were added sequentially to a cooled solution of 1-(2-[(benzyloxy)carbonyl]-4-phenylbutyl)cyclopentanecarboxylic acid (EP 274234 Example 17) (1.5g, 3.94mmol) in dry dichloromethane (15ml) at room temperature, followed by N-(3-aminopropyl)-2-pyrrolidinone (Ex. Aldrich Chemical Co.) (0.56g, 3.94mmol), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was washed with water, 2N hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate solution, and then dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. The residual yellow oil was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (50:50) as the eluent to provide the title compound as a clear gum, 800mg, 40%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.37-2.20 (m, 16H), 2.34-2.58 (m, 5H), 2.92-3.46 (m, 6H), 5.07 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 6.98-7.47 (m, 10H).

Preparation 68Benzyl 2-[(1-[(3-(methylamino)-3-oxopropyl)amino]carbonyl)cyclopentyl)methyl]-4-phenylbutanoate

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (122mg, 0.64mmol), 1-

WO 02/02513

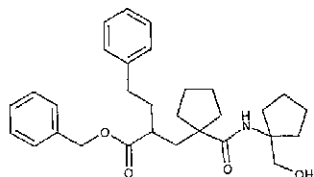
PCT/IB01/01205

119

hydroxybenzotriazole hydrate (86mg, 0.64mmol) and 4-methylmorpholine (173 μ l, 1.58mmol) were added sequentially to a cooled solution of 1-{2-[(benzyloxy)carbonyl]-4-phenylbutyl}cyclopentane-carboxylic acid (EP 274234, Example 17) (202mg, 0.53mmol) in N,N-dimethylformamide (5ml) at room temperature, followed by the amine hydrochloride from preparation 23 (148mg, 1.06mmol), and the reaction stirred at 90°C for 18 hours. The cooled solution was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between water (20ml) and ethyl acetate (100ml). The layers were separated, the organic phase washed with water (3x30ml), brine (25ml) dried (MgSO₄), and evaporated under reduced pressure to give a clear oil. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (98:2) as eluant to afford the title compound as a colourless oil, 162mg, 87%; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.38-1.53 (m, 2H), 1.53-1.96 (m, 8H), 2.02 (m, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.46 (m, 3H), 2.76 (d, 3H), 3.44 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.79 (bs, 1H), 6.36 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.36 (m, 5H); LRMS : m/z 465.5 (MH⁺).

Preparation 69

Benzyl 2-[(1-[(1-(hydroxymethyl)cyclopentylamino)carbonyl]cyclopentyl)methyl]-4-phenylbutanoate

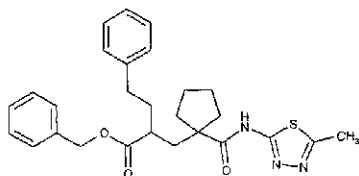


The title compound was obtained as a crystalline solid (48%) from 1-{2-[(benzyloxy)carbonyl]-4-phenylbutyl}cyclopentane-carboxylic acid (EP 274234, Example 17) and 1-amino-1-cyclopentanemethanol, following a similar procedure to that described in preparation 68, except the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours, and the crude product purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:hexane as eluant; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.38 (m, 2H), 1.50-1.95 (m, 16H), 2.01 (m, 2H), 2.45 (m, 3H), 3.49 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.36 (m, 5H); LRMS : m/z 478.3 (MH⁺).

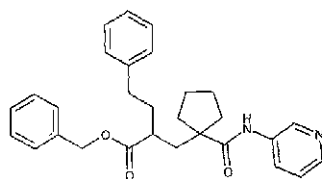
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

120

Preparation 70Benzyl 2-((1-((5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)carbonyl)cyclopentyl)methyl-4-phenylbutanoate

The title compound was obtained as a clear oil in 74% yield from 1-(2-((benzyloxy)carbonyl)-4-phenylbutyl)cyclopentane-carboxylic acid (EP 274234, Example 17) and 2-amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazole (ex Lancaster), following a similar procedure to that described in preparation 68; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.58-1.76 (m, 7H), 1.83-1.98 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.44 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 5.02 (dd, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.35 (m, 5H); LRMS : m/z 478.7 (MH^+).

Preparation 71Benzyl 4-phenyl-2-((1-(3-pyridinylamino)carbonyl)cyclopentyl)methylbutanoate

Oxalyl chloride (2.29ml, 26.3mmol) was added to a solution of 1-(2-((benzyloxy)carbonyl)-4-phenylbutyl)cyclopentane-carboxylic acid (EP 274234, Example 17) (5.0g, 13.14mmol) and N,N -dimethylformamide (2 drops) in dichloromethane (25ml), and the solution stirred for 2.5 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure, the residue azeotroped with dichloromethane to give a yellow oil. This was then dissolved in dichloromethane (50ml) and a solution of this acid chloride (10ml, 2.45mmol) was added to an ice-cooled solution of triethylamine (248mg, 2.45mmol) and 3-aminopyridine (253mg, 2.70mmol) in dry dichloromethane (10ml), and the reaction

WO 02/02513

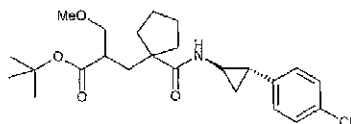
PCT/IB01/01205

121

stirred at room temperature for 18 hours. The solution was washed with water (3x), dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:hexane (40:60) as eluant, and repeated using an elution gradient of ether:hexane (90:10 to 100:0). The product was crystallised from ethyl acetate:hexane to afford the title compound, 740mg, 66%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.38-2.07 (m, 10H), 2.10-2.37 (m, 2H), 2.42-2.63 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.94-7.44 (m, 10H), 7.50 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.52 (s, 1H).

Preparation 72

trans-tert-Butyl-3-[1-((2-(4-chlorophenyl)cyclopropyl)amino)carbonyl)-cyclopentyl]-2-(methoxymethyl)propanoate

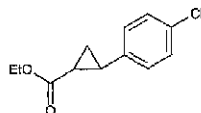


The product from Preparation 94 (286mg, 1mmol), the product from Preparation 76 (203mg, 1mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (211mg, 1.1mmol), triethylamine (1ml) and HOBT (149mg, 1.1mmol) in DCM (5 ml) were stirred at room temperature for 16h. The reaction mixture was washed with water (20mls), dried over MgSO_4 and purified by column chromatography using 1:8, then 1:5 EtOAc:pentane as eluant to provide the title product as a colourless film (122mg, 40%); R_f 1:5 (EtOAc:pentane) 0.2; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.05-1.2 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.55-1.75 (m, 4H), 1.9-2.0 (m, 4H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 6.3 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (d, 2H); HRMS: m/z M+H, Found 436.2242. $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}_4\text{Cl}$ requires 436.2249.

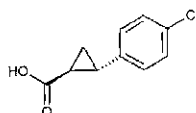
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

122

Preparation 73Ethyl-2-(4-chlorophenyl)cyclopropanecarboxylate

A mixture of 4-chlorostyrene (10.1ml, 96mmol) and rhodium acetate dimer (1g, 4.5mmol) in toluene (50ml) was heated to 85°C before adding ethyl diazoacetate (11.3mls, 94mmol) over 30mins and the whole then heated at 80°C for a further 1h before concentration *in vacuo*. The residue was then purified by column chromatography using 1:2 DCM:pentane as eluant to give the title product as a colourless oil (7.8g, 37%); R_f 1:2 (DCM:pentane) 0.35; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.3 (m, 4H), 1.5-1.7 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.4-3.55 (m, 1H), 4.2 (q, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.20-7.28 (m, 2H); and LRMS: m/z , $\text{M}+\text{NH}_4^+$ 242.

Preparation 74trans-2-(4-Chlorophenyl)cyclopropanecarboxylic acid

The product from preparation 73 (7.8g, 37mmol) was dissolved in EtOH (75mls) at room temperature under nitrogen and sodium methoxide (8.1g, 150mmol) was added portionwise over 15mins. After the addition was complete, the mixture was then refluxed for 18h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and the resulting residue diluted with DCM and water (150mls, 2:1 mixture). The organic layer was removed, and the aqueous layer re-extracted with DCM (2x50mls). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 and evaporated to provide the *trans* ester (4.96g, 62%). Acidification of the aqueous layer with concentrated HCl to pH 1 resulted in a white precipitate, which was filtered and dried under vacuum to provide the hydrolysis product (the corresponding acid) as a white powder (1.95g, 27%). Dissolution of the ester in MeOH (50mls), water (50mls) and LiOH (1.34g, 32mmol) gave a clear solution which was heated at ca. 70°C overnight. The reaction mixture was cooled, concentrated *in vacuo*, and acidified with concentrated HCl to pH 1. The resulting white precipitate was

WO 02/02513

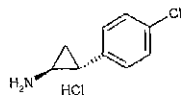
PCT/IB01/01205

123

extracted with EtOAc (3x50mls) and the combined organic extracts were dried over MgSO_4 and evaporated to dryness, to provide the acid (4g, 96%). This acid was combined with the hydrolysed product from the previous step to give a total of 5.95g; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.3-1.4 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.26 (d, 2H); LRMS : m/z , M-H 185.

Preparation 75trans-tert-Butyl-2-(4-chlorophenyl)cyclopropylcarbamate

The product from preparation 74 (1.5g, 7.65mmol), DPPA (1.8ml, 8.4mmol) and triethylamine (1.25ml, 12mmol) in *tert*-butanol (20 ml) was heated at ca. 90°C under nitrogen for 48h. When cool, the mixture was diluted with EtOAc (20mls) and saturated Na_2CO_3 solution (20mls) and the organic layer was then removed. The aqueous layer was reextracted with EtOAc (20mls) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The resulting residue was purified by column chromatography using 1:10, then 1:2 EtOAc:pentane as eluant to provide the title product as a white solid (1.7g, 83%); R_f 1:2 (EtOAc:pentane) 0.9; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.2-1.3 (m, 1H), 1.4 (s, 10H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.6 (br.s, 1H), 4.8 (br.s, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.2 (d, 2H); HRMS : m/z M+Na, Found 290.0923. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{ClNa}$ requires 290.0918.

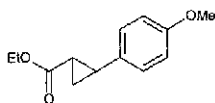
Preparation 762-(4-Chlorophenyl)cyclopropylamine

The product from Preparation 75 was taken up in EtOAc, cooled to 0°C and hydrogen chloride gas was bubbled through the solution for 30mins. The solution was then concentrated *in vacuo* to give the title product (1.29g, 6.3mmol); R_f 1:3 (EtOAc:pentane) 0; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.3-1.4 (m, 1H), 1.4-1.5 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.3 (d, 2H).

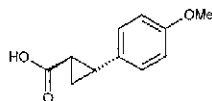
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

124

Preparation 77Ethyl-2-(4-methoxyphenyl)-cyclopropanecarboxylate

A mixture of 4-methoxystyrene (25.5mls, 192mmols), rhodium acetate dimer (2g, 4.5mmol) and toluene (100mls) was stirred at room temperature under nitrogen for 20mins and then heated to 85°C. Ethyl diazoacetate (19.8mls, 188mmols) was added dropwise over 50mins at a rate of one drop every 2 to 3 seconds to maintain the internal reaction temperature at around 95°C. After the addition was complete, the mixture was heated for 1h at 85°C and then cooled to room temperature. The mixture was filtered through Arbocel® and evaporated to an oil which was purified by column chromatography using DCM:pentane (1:2) as eluent to provide the title product (13g, 31%) which was a 3:1 mixture of the *trans:cis* isomers; R_f 0.22 (DCM:pentane) 1:2; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.38 (m, 5H), 1.83 (ddd, 1H), 2.50 (ddd, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.03 (d, 2H).

Preparation 78*Trans*-2-(4-methoxyphenyl)-cyclopropanecarboxylic acid

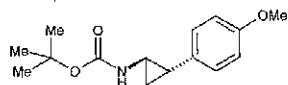
Sodium methoxide (14.8g, 273.8mmol) was added to a solution of the product from Preparation 77 (13g, 59mmol) in EtOH (135mls) while stirring at room temperature under a nitrogen atmosphere. After the addition was complete, the mixture was refluxed gently for 1h, by which time TLC analysis indicated that there was no *cis* isomer remaining. The reaction was cooled to room temperature and water (100mls) added in one portion. The whole was then stirred at room temperature for 63h and then evaporated to remove the MeOH before acidifying with concentrated HCl to pH 1. The suspension was extracted with EtOAc (2x100mls), and the extracts dried (MgSO_4) and evaporated to give a yellow solid, which was purified by column chromatography using 1:1 EtOAc:pentane to provide the title product (8.9g, 78%); R_f 1:1 (EtOAc:pentane) 0.4;

WO 02/02513

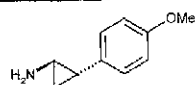
PCT/IB01/01205

125

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.30-1.41 (m, 1H), 1.58-1.69 (m, 1H), 1.79-1.90 (m, 1H), 2.53-2.62 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.04 (d, 2H).

Preparation 79Trans-tert-Butyl-2-(4-methoxyphenyl)-cyclopropylcarbamate

DPPA (11mls, 50.9mmol) was added to a stirred mixture of the product from Preparation 78 (8.9g, 46.3mmol), triethylamine (10.1mls, 72.7mmol) and *tert*-BuOH (75mls). The mixture was heated at 90°C for 43h. When cool, the *tert*-BuOH was removed by evaporation and the resulting oily residue treated with saturated K₂CO₃ (120 ml) and then extracted with EtOAc (2x100mls). The combined organic extracts were then evaporated under reduced pressure to give a brown solid which was purified by column chromatography using DCM:MeOH (98:2) as eluant to provide the title product (5.8g, 48%); ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.07-1.14 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.93-2.06 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.72-4.86 (m, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.08 (d, 2H).

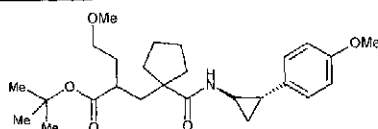
Preparation 80Trans-2-(4-methoxyphenyl)-cyclopropylamine

TFA (20mls) was added to a stirred mixture of the product from Preparation 79 (5.8g, 22.0mmol) and DCM (15mls) at room temperature under nitrogen. The reaction was stirred for 16h, after which time the solvent was removed under reduced pressure, and the resulting oil treated with saturated aqueous K₂CO₃ until a pH of 10 was reached (ca. 150mls required). This opaque solution was extracted with EtOAc (2x150mls) and the extracts were then dried over MgSO₄ and evaporated to give a beige solid. This solid was purified by column chromatography using 99:1, the 95:5 DCM:MeOH as eluant to give the title product as a white solid (3.2g, 89%); R_f DCM:MeOH (19:1) 0.18; ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.87-1.04 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 1H), 2.43-2.54 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.80 (d, 2H), 6.98 (d, 2H).

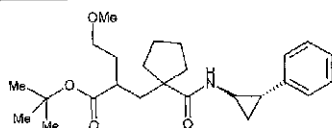
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

126

Preparation 81*tert*-Butyl-4-methoxy-2-[(1-[(2-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)amino]carbonyl)-cyclopentyl]methyl]butanoate

The product from Preparation 99 (210mg, 0.66mmol), triethylamine (1ml), HOBT (140mg, 0.73mmol) and the product from Preparation 80 (107mg, 0.66mmol) were combined sequentially in DCM at room temperature under nitrogen. WSCDI (98mg, 0.73mmol) was then added to the mixture and the whole stirred overnight for some 16h. The reaction was diluted with water, the organic layer was separated and then washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to a yellow oil. This was purified by column chromatography using 1:3 EtOAc:pentane as eluant to provide the title product (113mg, 35%); R_f 1:10 (EtOAc:pentane) 0.2; ^1NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.0-1.10 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 7H), 1.85-2.10 (m, 4H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 6.05 (br.s, 1H), 6.70 (d, 2H), 7.05 (d, 2H); LRMS: m/z 446 (M+H).

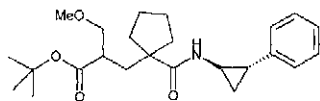
Preparation 81a*tert*-Butyl-4-methoxy-2-[(1-[(2-phenylcyclopropyl)amino]carbonyl)-cyclopentyl]methyl]butanoate

The title product was prepared in analogous fashion to Preparation 81 replacing the product from Preparation 80 with 1-S-amino-2-*R*-phenyl cyclopropane (*J. Med. Chem.*, 1986, **29**, 2044); ^1NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.1 (m, 1H), 1.2 (m, 1H), 1.4 (s, 9H), 1.6 (m, 8H), 1.7 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.4 (q, 1H), 2.8 (q, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (q, 2H), 6.1 (bs, 1H), 7.1 (d, 3H), 7.2 (d, 2H); LRMS: m/z 416 (M+H); HRMS m/z Found 416.2794. $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ requires 416.2796.

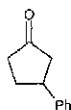
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

127

Preparation 82*Tert*-Butyl-3-methoxy-2-[(1-[(2-phenylcyclopropyl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-methylpropanoate

The product from Preparation 94 (200mg, 0.66mmol), triethylamine (1ml), HOBt (98mg, 0.73mmol) and 1-S-amino-2-R-phenyl cyclopropane (*J. Med. Chem.*, 1986, 29, 2044) (123mg, 0.73mmol) were combined sequentially in DCM (5mls) at room temperature under nitrogen. WSCDI (98mg, 0.73mmol) was then added to the mixture and the whole stirred overnight for some 16h. The reaction was diluted with water, the organic layer was separated and then washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to a yellow oil. This was purified by column chromatography using 1:3 EtOAc:pentane as eluant to provide the title product (164mg, 62%); R_f 1:10 (EtOAc:pentane) 0.2; ¹HNMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.0-1.1 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.5-1.8 (m, 6H), 1.8-2.05 (m, 4H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 6.05 (s, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.05 (d, 2H); LRMS: m/z M+H, 446.

Preparation 833-Phenyl cyclopentanone

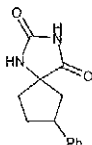
Phenyl magnesium bromide (0.27moles) was taken up in dry diethyl ether (200 ml) and cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere. Copper (I) iodide (25.5g, 0.13moles) was added in one portion, and the suspension stirred at 0°C for 20mins. Cyclopenten-2-one was then added dropwise over 10-15mins and the resulting solution stirred at 0°C for 10mins, and then allowed to warm to room temperature over the course of 1h. The reaction mixture was added to 100mls of a mixture of saturated ammonium chloride solution and concentrated ammonia, the pH of which was initially measured at 9. The whole was stirred at room temperature for 30mins, and then filtered, and the layers of the filtrate were then separated. The aqueous layer was extracted with ether (2x70mls)

WO 02/02513

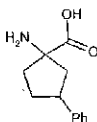
PCT/IB01/01205

128

and the extracts combined with the original organic layer. The bulked ether layers were then washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to a pale yellow oil. This oil was then chromatographed using 1:3 ether/pentane to give the title product (2.9g, 14%); R_f EtOAc:pentane (1:2) 0.65; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 1.91-2.10 (m, 1H), 2.18-2.59 (m, 4H), 2.67 (dd, 1H), 3.36-3.52 (m, 1H), 7.19-7.47 (m, 5H).

Preparation 847-Phenyl-1,3-diazaspiro[4.4]nonane-2,4-dione

The product from Preparation 83 (5.8g), potassium cyanide (2.75g) and ammonium carbonate (9.1g) were heated in 80mls of 50% aqueous EtOH for 7h, and then at room temperature for 48h. The mixture was filtered, and the solid washed thoroughly with water (3x50mls). The filtrate was concentrated, the pH adjusted to 2 using concentrated HCl and the resulting suspension filtered off and washed with water (3x50mls). The bulked solids were recrystallised from EtOH and water (300ml:100ml) to give the title product as 1:1 mixture of diastereoisomeric pairs (6.32g); R_f 0.8 in EtOAc; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 1.60-2.68 (m, 6H), 3.08-3.37 (m, 1H), 6.83-7.44 (m, 5H), 8.33 (d, 1H), 10.60 (s, 1H); Anal. Found: C, 68.09; H, 6.21; N, 12.25%. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ requires C, 67.81; H, 6.13; N, 12.17%.

Preparation 851-Amino-3-phenyl-cyclopentane carboxylic acid

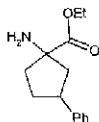
The title product from Preparation 84 (6.2g), barium hydroxide octahydrate (17.2g) and water (100 ml) were heated together in a bomb at 160°C for 7h, and then allowed to stand overnight at room temperature. The reaction mixture was acidified to pH 1 using

WO 02/02513

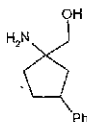
PCT/IB01/01205

129

concentrated H_2SO_4 . The resulting suspension was then filtered and the solid was washed with water (100mls). The filtrate was then basified to ca. pH 6 using concentrated ammonia solution, the suspension cooled in a ice bath, and then filtered. The solid was washed with water, and dried under vacuum to give the title product (2.9g); m.p. 265°C (dec.); R_f 0.5 in methyl isobutyl ketone: acetic acid: water (2:1:1); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 2.06-3.14 (m, 6H), 3.42-3.73 (m, 1H), 7.12-7.44 (m, 5H); Anal. Found C, 69.54; H, 7.26; N, 6.73%. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ requires C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82%.

Preparation 86Ethyl-1-amino-3-phenyl-cyclopentanecarboxylate

The title product from Preparation 85 (500mg, 2.4mmol) was taken up in EtOH saturated with hydrogen chloride (70 ml) at 0°C and then stirred at room temperature for 16h. Nitrogen gas was then bubbled through the solution for 10mins, and the solvent evaporated to give a beige solid. This was treated with saturated aq. NaHCO_3 solution (10mls) and extracted with EtOAc (2x10mls). The combined organic extracts were dried and evaporated to give the title product (360mg, 63%); R_f DCM:MeOH (97:3) 0.23; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (t, 3H), 1.50-2.37 (m, 4H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H), 3.22-3.36 and 3.43-3.67 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H).

Preparation 87(1-Amino-3-phenylcyclopentyl)methanol

Sodium borohydride (190mg) was added portionwise to a stirred solution of the product from Preparation 86 (390mg, 1.67mmol) in 8mls of a 50% solution of aqueous EtOH and then heated at 50°C for 3h. The reaction mixture was then evaporated to give a

WO 02/02513

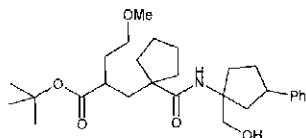
PCT/IB01/01205

130

suspension of an oil in water. This oil was extracted with EtOAc (20mls), and evaporated under reduced pressure to provide the title product (295mg); R_f (1:2 ether:pentane) 0.65; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.30-2.36 (m, 6H), 3.02-3.17 (m, 1H), 3.33-3.50 (m, 2H), 7.14-7.37 (m, 5H).

Preparation 88

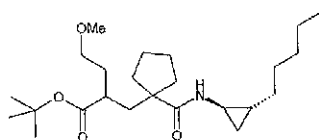
Tert-Butyl-2-((1-((1-(hydroxymethyl)-3-phenylcyclopentyl)amino)carbonyl)-cyclopentyl)methyl)-4-methoxybutanoate



The title product was prepared by a similar method to that described in preparation 33 from the product from Preparation 99 and the title product from preparation 87; R_f EtOAc: pentane (1:4) 0.25; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.80-0.88 (m, 3H), 1.16-2.60 (m, 21H), 1.42 (s, 9H), 3.04-3.32 (m, 1H), 3.57-3.84 (m, 2H), 4.56-4.77 (m, 1H), 5.94 (br. t, 1H), 7.16-7.28 (m, 5H).

Preparation 89

Tert-Butyl-4-methoxy-2-((1-((2-pentylcyclopropyl)amino)carbonyl)cyclopentyl)-methyl)butanoate



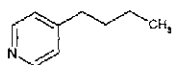
The title product from preparation 99 (105mg, 0.33mmol), triethylamine (0.5ml), HOBT (49mg, 0.36mmol) and 1-amino-2-pentyl-cyclopropane (100mg, 0.33mmol) were combined sequentially in DCM at room temperature under nitrogen. WSCDI (70mg, 0.36mmol) was then added to the mixture and the mixture stirred overnight for 16h. The reaction was diluted with water, the organic layer was separated and then washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to a yellow oil. This was purified by column chromatography using 1:3 EtOAc:pentane as eluant to give the title product

WO 02/02513

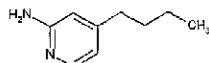
PCT/IB01/01205

131

(96mg, 71%); R_f 1:6 (EtOAc:hexane) 0.2; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 0.4-0.6 (m, 2H), 0.7-0.9 (m, 4H), 1.05-1.15 (m, 1H), 1.2-1.3 (m, 4H), 1.3-1.5 (m, 14H), 1.5-2.0 (m, 10H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.2-3.35 (m, 5H), 5.7-5.9 (br.s, 1H); LRMS: m/z , $M+H$, 410.

Preparation 904-Butylpyridine

Lithium diisopropylamide was formed by the addition *n*-butyllithium (43ml of a 2.5M solution in hexanes) to a stirred solution of diisopropylamine (10.9g) in dry THF (100mls) at -30°C under nitrogen. After 1h of stirring at this temperature, the solution was cooled to -78°C and a solution of 4-methyl pyridine (10g) in dry THF (20 ml), followed by continued stirring at -78°C for 1h. Iodopropane (20g) was added dropwise over 45mins as a solution in 20mls dry THF, followed by continued stirring of the whole mixture for 1h. Saturated aqueous ammonium chloride solution (20 ml) was added, and the reaction was then extracted with ether (2x100mls). The combined ether extracts were washed with water (75mls), dried over MgSO_4 and evaporated to give a clear oil. This oil was purified by distillation under water aspiration vacuum (ca. 30mmHg) and the title product was collected as the fraction which distilled over at $84-90^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (t, 3H, Me), 1.30-1.42 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 7.06 (d, 2H), 8.46 (d, 2H).

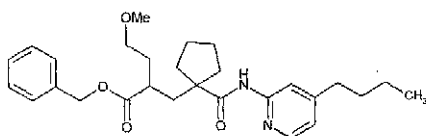
Preparation 90a2-Amino-4-butyl pyridine

The title product was prepared from the product from Preparation 90 according to the method described in the Journal of the Chemical Society, 1946, p935.

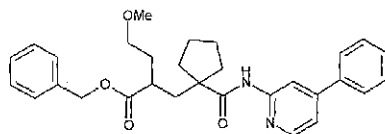
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

132

Preparation 91Benzyl-2-[(1-[(4-butyl-2-pyridinyl)-amino]carbonyl)cyclopentyl]methyl-4-methoxybutanoate

The title product was prepared by a similar procedure to that described in preparation 62 from 1-[2-[(benzyloxy)carbonyl]-4-methoxybutyl]-cyclopentanecarboxylic acid (EP 274234, Example 15) and the product from preparation 90a; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.89 (t, 3H, Me), 1.36 (q, 2H, CH_2), 1.47-2.26 (m, 14H), 2.55-2.68 (m, 3H), 3.17 (s, 3H, OMe), 3.24 (t, 2H, CH_2OMe), 4.91 (d, 1H, CHPh), 5.00 (d, 1H, CHPh), 6.83 (d, 1H, Ar), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.94 (brs, 1H, NH), 8.07 (s, 1H, Ar), 8.13 (d, 1H, Ar).

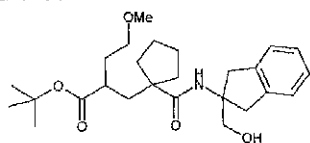
Preparation 92Benzyl-2-[(1-[(4-phenyl-2-pyridinyl)-amino]carbonyl)cyclopentyl]methyl-4-methoxybutanoate

The title product was prepared by a similar procedure to that described in preparation 62 from 1-[2-[(benzyloxy)carbonyl]-4-methoxybutyl]-cyclopentanecarboxylic acid (EP 274234, Example 15) and 2-amino-4-phenyl pyridine (see Journal of Medicinal Chemistry, 1978, p874); ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.43-2.34 (m, 10H), 2.60-2.68 (m, 1H), 3.17 (s, 3H, OMe), 3.26 (t, 2H, CH_2), 4.93 (d, 1H, CHPh), 5.02 (d, 1H, CHPh), 7.18-7.32 (m, 5H, Ph), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.61-7.69 (m, 2H), 8.02 (brs, 1H, NH), 8.29 (d, 1H, Ar), 8.57 (s, 1H, Ar).

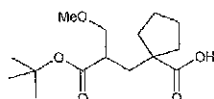
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

133

Preparation 93*Tert*-Butyl-2-[[1-[[[2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]amino]carbonyl]-cyclopentyl]methyl]-4-methoxybutanoate

The title product was prepared by a similar procedure to that described in preparation 33 from the product from preparation 99 and and 2-amino-2-hydroxymethyl-2,3-dihydroindene (WO9110644; Example 8a); ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.44-2.00 (m, 12H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 3.20-3.38 (m, 7H), 3.65 (dd, 1H), 3.84 (dd, 1H), 4.40 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 4H).

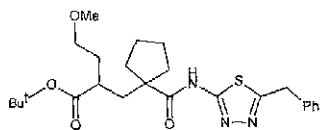
Preparation 943-(1-Carboxycyclopentyl)-2-(methoxymethyl)propanoic acid *tert*-butyl ester

The title product from Preparation 2, stage b) (10g, 41.3mmol) was taken up in THF at -78°C and lithium diisopropylamide (43ml, 86.7mmol, 2M solution in THF) added dropwise. The mixture was stirred at -78°C for 40min, after which time chloromethyl methyl ether (4.7ml, 62mmol) was added dropwise. The solution was then allowed to warm slowly to room temperature overnight and was quenched by the addition of 2N HCl (100ml). The organics were extracted with EtOAc (2x100ml), dried (MgSO₄) and purified by column chromatography using 2%, then 3%, and then 5% MeOH in DCM to provide the title product as a yellow oil (6.2g, 53%); ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.40 (9H, s), 1.40-1.50 (4H, m), 1.20-1.80 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.00 (1H, dd), 2.00-2.05 (3H, m), 2.20 (1H, dd), 2.50-2.60 (1H, m), 3.30 (1H, s), 3.30-3.40 (1H, m), 3.40 (1H, t); LRMS: m/z, MNH₄⁺ 304.

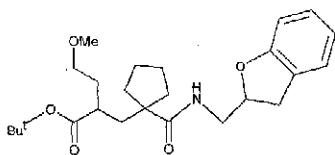
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

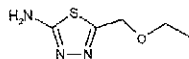
134

Preparation 95Tert-Butyl-2-((1-((5-benzyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)carbonyl)cyclopentyl)methyl)-4-methoxybutanoate

The product from Preparation 98 was reacted with the title product from Preparation 99 using a similar procedure to that described in Preparation 33 to provide the amide as a white foam; ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ 0.80 (t, 3H), 1.20-1.35 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.40-2.20 (m, 13H), 4.30 (s, 2H), 7.30 (m, 5H); LRMS m/z 459 (M+H).

Preparation 96Tert-Butyl-2-((1-((2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)methyl)amino)carbonyl)cyclopentyl)methyl)-4-methoxybutanoate

The title compound was prepared from 2-aminomethyl-2,3-dihydrobenzofuran (J. Med. Chem., 1988, 11(4), page 844) and the title product from Preparation 99 using a similar procedure to that described in Preparation 33; ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.4 (s, 10H), 1.45-2.00 (m, 12H), 2.05 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.05 (m, 5H), 3.30 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.05 (m, 1H); LRMS m/z 432 (M+H).

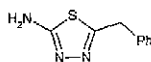
Preparation 975-(Ethoxymethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine

Prepared following a similar procedure to preparation 31 from ethoxyacetic acid.

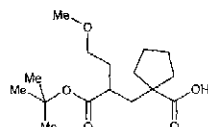
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

135

Preparation 985-Benzyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine

The title compound was prepared following a similar procedure to preparation 31 from phenyl acetic acid; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 4.10 (m, 2H), 7.30 (m, 5H); Anal. Found C, 56.73; H, 4.72; N, 21.67%. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$ requires C, 56.62; H, 4.74; N, 21.97%.

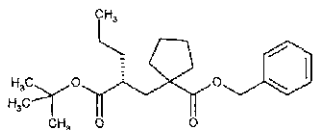
Preparation 991-[2-(tert-Butoxycarbonyl)-4-methoxybutyl]cyclopentanecarboxylic acid

A solution of the title product from Preparation 2, stage b) in dry tetrahydrofuran (100ml) was added to a stirred solution of lithium diisopropylamide (130ml) in a mixture of hexane (52ml) and tetrahydrofuran (200ml) at -78°C under nitrogen. After 1 hour a solution of 2-bromoethyl methyl ether in tetrahydrofuran (100ml) was added maintaining the temperature at -78°C . The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature overnight. The mixture was quenched with water (100ml) and acidified to pH 1 with 2M hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate (2x 150ml). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to give the crude acid which was chromatographed on silica. Elution with increasing proportions of methanol in dichloromethane (neat dichloromethane to 1:50) gave an oil (7.7g, 25.6mmol, 52%). Rf 0.3 methanol, dichloromethane 1:20. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.4 (s, 9H), 1.4-1.7 (m, 7H), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H). LRMS: m/z 299 (M^+).

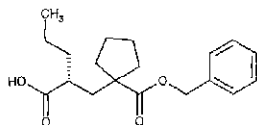
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

136

Preparation 100Benzyl-1-(2-(tert-butoxycarbonyl)pentyl)cyclopentanecarboxylate

The product from Preparation 2 (513mg, 1.80mmol) was dissolved in methanol (5mls of 75% aqueous methanol) and cesium carbonate (300mg, 0.95mmol) was added in one portion at room temperature. After 5mins, the solvents were removed under reduced pressure, and the residue azeotroped with toluene (2x5mls) and then redissolved in 7mls of dry DMF under a nitrogen atmosphere. Benzyl bromide was taken up in 3mls of dry DMF, and added slowly with stirring, before the reaction mixture was stirred at room temperature for 3h. The mixture was poured into ethyl acetate (40mls) and washed with water (40mls), 1N HCl (20mls) and water (2x20mls). The organic layer was dried (MgSO_4) and evaporated to a thick oil, which was purified by column chromatography using 1:2 DCM:pentane, then 1:2 EtOAc:pentane as eluant to provide the title product (430mg, 64%); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 0.83 (t, 3H), 1.17-1.32 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.38-1.68 (m, 7H), 1.80 (dd, 1H), 1.97-2.12 (m, 4H), 5.10 (app. q, 2H), 7.36 (m, 5H).

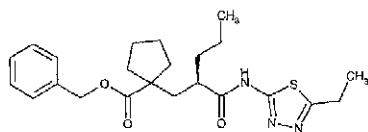
Preparation 1012-((1-(Benzylloxy)carbonyl)cyclopentyl)methyl)pentanoic acid

The product from Preparation 100 (430mg, 1.15mmol) was taken up in TFA (2 ml) under a nitrogen atmosphere and stirred for 16h. The mixture was evaporated to dryness, and the residue then purified by column chromatography, using 95:5 DCM:MeOH to provide the title product (353, 97%); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 0.82 (t, 3H), 1.20-1.74 (m, 10H), 1.80 (dd, 1H), 2.04-2.13 (m, 3H), 2.24-2.41 (m, 1H), 5.10 (app q, 2H), 7.36 (m, 5H).

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

137

Preparation 102Benzyl-1-(2-((5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)carbonyl)pentyl)-
cyclopentanecarboxylate

The product from Preparation 101 (353mg, 1.11mmol), 2-amino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole (ex Lancaster) (150mg, 1.15mmol), WSCDI (255mg, 1.20mmol), HOBt (173mg, 1.20mmol) and 4-methylmorpholine (0.24mls, 1.20mmol) were all mixed together in 5mls of acetonitrile and stirred under nitrogen for 16h at room temperature. After this time, the mixture was warmed to 50°C for 3h, and then at 80°C for 3h. The mixture was cooled to room temperature, evaporated, dissolved in EtOAc (10mls) and washed with NaHCO₃ (10mls). The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated to provide a gum which was purified by column chromatography to give the title product (430mg, 90%); ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 0.79 (t, 3H), 1.15-1.24 (m, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.42-1.63 (m, 7H), 1.83 (dd, 1H), 2.00-2.20 (m, 3H), 2.42-2.51 (m, 1H), 2.97 (q, 2H), 5.01 (app. q, 2H), 7.30 (m, 5H).

NEP AssayThe Preparation and Assay of Soluble Neutral Endopeptidase (NEP) from Canine, Rat, Rabbit and Human Kidney Cortex

Soluble NEP is obtained from the kidney cortex and activity is assayed by measuring the rate of cleavage of the NEP substrate Abz-D-Arg-Arg-Leu-EDDnp to generate its fluorescent product, Abz-D-Arg-Arg.

Experimental Procedure:-1 Materials

All water is double de ionised.

1.1 Tissues:

Human Kidney	IIAM (Pennsylvania, U.S.A.)
Rat Kidney	In house tissue supply
Rabbit Kidney	In house tissue supply
Canine Kidney	in house tissue supply

1.2 Homogenisation medium:

100mM Mannitol and 20mM Tris @ pH 7.1
2.42g Tris (Fisher T/P630/60) is diluted in 1 litre of water and the pH adjusted to 7.1 using 6M HCl at room temperature. To this 18.22g Mannitol (Sigma M-9546) is added.

1.3 Tris buffer (NEP buffer):

50ml of 50mM Tris pH 7.4 (Sigma T2663) is diluted in 950ml of water.

1.4 Substrate (Abz-D-Arg-Arg-Leu-EDDnp):

Made to order from SNPE, and is stored as a powder at -20°C. A 2mM stock is made by gently re-suspending the substrate in Tris buffer, this should not be vortexed or sonicated. 600µl aliquots of the 2mM stock are stored at -20 for up to one month. (Medeiros, M.A.S., Franca, M.S.F. et al., (1997), Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 30, 1157-1162).

1.5 Total product:

Samples corresponding to 100% substrate to product conversion are included on the plate to enable the % substrate turnover to be determined. The total product is generated by incubating 1ml of 2mM substrate with 20µl of enzyme stock for 24 hours at 37°C.

1.6 Stock solution:

A 300µM stock of Phosphoramidon (Sigma R7385) is made up in NEP buffer and

stored in 50µl aliquots at -20.

- 1.7 Dimethyl sulphoxide (DMSO).
- 1.8 Magnesium Chloride -MgCl₂·6H₂O (Fisher M0600/53).
- 1.9 Black 96 well flat bottom assay plates (Costar 3915).
- 1.10 Topseal A (Packard 6005185).
- 1.11 Centrifuge tubes

2 Specific Equipment

- 2.1 Sorvall RC-5B centrifuge (SS34 GSA rotor, pre-cooled to 4°C).
- 2.2 Braun miniprimer mixer.
- 2.3 Beckman CS-6R centrifuge.
- 2.4 Fluostar galaxy.
- 2.5 Wesbart 1589 shaking incubator.

3 Methods

3.1 Tissue Preparation

- 3.2 Dog, rat, rabbit, and human NEP is obtained from the kidney cortex using a method adapted from Booth, A.G. & Kenny, A.J. (1974) *Biochem. J.* 142, 575-581.
- 3.3 Frozen kidneys are allowed to thaw at room temperature and the cortex is dissected away from the medulla.
- 3.4 The cortex is finely chopped and homogenised in approximately 10 volumes of homogenisation buffer (1.2) using a Braun miniprimer (2.2).
- 3.5 Magnesium chloride (1.8) (20.3mg/gm tissue) is added to the homogenate and stirred in an ice-water bath for 15 minutes.
- 3.6 The homogenate is centrifuged at 1,500g (3,820rpm) for 12 minutes in a Beckman centrifuge (2.3) before removing the supernatant to a fresh centrifuge tube and discarding the pellet.
- 3.7 The supernatant is centrifuged at 15,000g (12,100rpm) for 12 minutes in a Sorvall centrifuge (2.1) and the supernatant is discarded.
- 3.8 The pale pink layer on the top of the remaining pellet is removed and re-suspended in homogenisation buffer containing magnesium chloride (9mg MgCl₂ in 5ml buffer per 1g tissue).
- 3.9 The suspension is centrifuged at 2,200g (4,630rpm) for 12 minutes in a Beckman centrifuge (2.3) before discarding the pellet.

- 3.10 The supernatant is centrifuged at 15,000g (12,100rpm) for 12 minutes using the Sorvall centrifuge (2.1) and the supernatant is discarded.
 - 3.11 The final pellet is resuspended in homogenisation buffer containing magnesium chloride (0.9mg MgCl in 0.5ml buffer per 1g tissue). A homogenous suspension is obtained using a Braun miniprimer (2.2). This is then frozen down in 100µl aliquots to be assayed for NEP activity.
- 4 Determination of NEP Activity
- The activity of the previously aliquoted NEP is measured by its ability to cleave the NEP specific peptide substrate.
- 4.1 A 4% DMSO/NEP buffer solution is made (4mls DMSO in 96mls NEP buffer).
 - 4.2 Substrate, total product, enzyme, and Phosphoramidon stocks are left on ice to thaw.
 - 4.3 50µl of 4% DMSO/NEP buffer solution is added to each well.
 - 4.4 The 2mM substrate stock is diluted 1:40 to make a 50µM solution. 100µl of 50µM substrate is added to each well (final concentration 25µM).
 - 4.5 50µl of a range of enzyme dilutions is added to initiate the reaction (usually 1:100, 1:200, 1:400, 1:800, 1:1600, and 1:3200 are used). 50µl of NEP buffer is added to blank wells.
 - 4.6 The 2mM total product is diluted 1:80 to make a 25µM solution. 200µl of 25µM product is added to the first four wells of a new plate.
 - 4.7 Plates are incubated at 37 degC in a shaking incubator for 60 minutes.
 - 4.8 The 300µM Phosphoramidon stock is diluted 1:100 to 300nM. The reaction is stopped by the addition of 100µl 300nM Phosphoramidon and incubated at 37°C in a shaking incubator for 20 minutes before being read on the Fluostar (ex320/em420).
- 5 NEP Inhibition Assays
- 5.1 Substrate, total product, enzyme and Phosphoramidon stocks are left on ice to thaw.
 - 5.2 Compound stocks are made up in 100% DMSO and diluted 1:25 in NEP buffer to give a 4% DMSO solution. All further dilutions are carried out in a 4% DMSO solution (4mls DMSO in 96mls NEP buffer).
 - 5.3 50µl of compound in duplicate is added to the 96 well plate and 50µl of 4% DMSO/NEP buffer is added to control and blank wells (see appendix for plate

layout). Alternatively see appendix for robotic dilutions.

- 5.4 The 2mM substrate stock is diluted 1:40 in NEP buffer to make a 50µM solution (275µl 2mM substrate to 10.73ml buffer is enough for 1 plate).
- 5.5 The enzyme stock diluted in NEP buffer (determined from activity checks).
- 5.6 The 2mM total product stock is diluted 1:80 in NEP buffer to make a 25µM solution. 200µl is added to the first four wells of a separate plate.
- 5.7 The 300µM Phosphoramidon stock is diluted 1:1000 to make a 300nM stock (11µl Phosphoramidon to 10.99ml NEP buffer).
- 5.8 To each well in the 96 well plate the following is added:
Table: Reagents to be added to 96 well plate.

	Compound/ DMSO	Tris Buffer	Substrate	NEP enzyme	Total product
Samples	2µl compound	50µl	100µl	50µl	None
Controls	2µl DMSO	50µl	100µl	50µl	None
Blanks	2µl DMSO	100µl	100µl	None	None
Totals	2µl DMSO	None	None	None	200µl

- 5.9 The reaction is initiated by the addition of the NEP enzyme before incubating at 37°C for 1 hour in a shaking incubator.
- 5.10 The reaction is stopped with 100µl 300nM Phosphoramidon and incubated at 37°C for 20 minutes in a shaking incubator before being read on the Fluostar (ex320/em420).

6 Calculations

The activity of the NEP enzyme is determined in the presence and absence of compound and expressed as a percentage.

% Control activity (turnover of enzyme) =

$$\frac{\text{Mean FU of controls} - \text{Mean FU of blanks}}{\text{Mean FU of totals} - \text{Mean FU of blanks}} \times 100$$

% Activity with Inhibitor =

$$\frac{\text{Mean FU of compound} - \text{Mean FU of blanks}}{\text{Mean FU of totals} - \text{Mean FU of blanks}} \times 100$$

WO 02/02513

142

PCT/IB01/01205

Activity expressed as % of control =

$$\frac{\% \text{ Activity with inhibitor}}{\% \text{ Control activity}} \times 100$$

A sigmoidal dose-response curve is fitted to the % activities (% of control) vs compound concentration and IC50 values calculated using LabStats fit-curve in Excel.

ACE Assay

The Preparation and Assay of Soluble Angiotensin Converting Enzyme (Ace), from Porcine and Human Kidney Cortex.

Soluble ACE activity is obtained from the kidney cortex and assayed by measuring the rate of cleavage of the ACE substrate Abz-Gly-p-nitro-Phe-Pro-OH to generate its fluorescent product, Abz-Gly.

1 Materials

All water is double de ionised.

- 1.1 Human Kidney: IAM (Pennsylvania, U.S.A.) or UK Human Tissue Bank (UK HTB)
- 1.2 Porcine kidney ACE Sigma (A2580)
- 1.3 Homogenisation buffer-1
100mM Mannitol and 20mM Tris @ pH 7.1
2.42g Tris (Fisher T/P630/60) is diluted in 1 litre of water and the pH adjusted to 7.1 using 6M HCl at room temperature. To this 18.22g Mannitol (Sigma M-9546) is added.
- 1.4 Homogenisation buffer-2
100mM Mannitol, 20mM Tris @ pH7.1 and 10mM MgCl₂·8H₂O (Fisher M0600/53)
To 500ml of the homogenisation buffer 1 (1.4) 1.017g of MgCl₂ is added.
- 1.5 Tris buffer (ACE buffer).
50mM Tris and 300mM NaCl @ pH 7.4
50ml of 50mM Tris pH 7.4 (Sigma T2653) and 17.52g NaCl (Fisher S/3160/60) are made up to 1000ml in water.
- 1.6 Substrate (Abz-D-Gly-p-nitro-Phe-Pro-OH) (Bachem M-1100)
ACE substrate is stored as a powder at -20°C. A 2mM stock is made by gently re-suspending the substrate in ACE buffer, this must not be vortexed or

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

143

sonicated. 400µl aliquots of the 2mM stock are stored at -20°C for up to one month.

1.7 Total product

Samples corresponding to 100% substrate to product conversion are included on the plate to enable the % substrate turnover to be determined (see calculations). The total product is generated by incubating 1ml of 2mM substrate with 20µl of enzyme stock for 24 hours at 37°C.

1.8 Stop solution.

0.5M EDTA (Promega CAS[6081/92/6]) is diluted 1:250 in ACE buffer to make a 2mM solution.

1.9 Dimethyl sulphoxide (DMSO).

1.10 Magnesium Chloride -MgCl₂·6H₂O (Fisher M0600/53).

1.11 Black 96 well flat bottom assay plates (Costar 3915 or Packard).

1.12 Topsea) A (Packard 6005185).

1.13 Centrifuge tubes

2 Specific Equipment

2.1 Sorvall RC-5B centrifuge (SS34 GSA rotor, pre-cooled to 4°C).

2.2 Braun miniprimer mixer.

2.3 Beckman CS-6R centrifuge.

2.4 BMG Fluostar Galaxy.

2.5 Wesbart 1589 shaking incubator.

3 Methods

3.1 Tissue Preparation

3.2 Human ACE is obtained from the kidney cortex using a method adapted from Booth, A.G. & Kenny, A.J. (1974) *Biochem. J.* 142, 575-581.

3.3 Frozen kidneys are allowed to thaw at room temperature and the cortex is dissected away from the medulla.

3.4 The cortex is finely chopped and homogenised in approximately 10 volumes of homogenisation buffer-1 (1.4) using a Braun miniprimer (2.2).

3.5 Magnesium chloride (1.11) (20.3mg/gm tissue) is added to the homogenate and stirred in an ice-water bath for 15 minutes.

3.6 The homogenate is centrifuged at 1,500g (3,820rpm) for 12 minutes in a Beckman centrifuge (2.3) before removing the supernatant to a fresh centrifuge

tube and discarding the pellet.

- 3.7 The supernatant is centrifuged at 15,000g (12,100rpm) for 12 minutes in a Sorvall centrifuge (2.1) and the supernatant is discarded.
- 3.8 The pale pink layer on the top of the remaining pellet is removed and re-suspended in homogenisation buffer-2 (1.5) (5ml buffer per 1g tissue).
- 3.9 The suspension is centrifuged at 2,200g (4,630rpm) for 12 minutes in a Beckman centrifuge before discarding the pellet.
- 3.10 The supernatant is centrifuged at 15,000g (12,100rpm) for 12 minutes using the Sorvall centrifuge and the supernatant is discarded.
- 3.11 The final pellet is resuspended in homogenisation buffer-2 (0.5ml buffer per 1g tissue). A homogenous suspension is obtained using a Braun miniprimer. This is then frozen down in 100µl aliquots to be assayed for NEP activity.

4 Determination Of ACE Activity

The activity of the previously aliquoted ACE is measured by its ability to cleave the ACE specific peptide substrate.

Porcine ACE (1.2) is defrosted and resuspended in ACE buffer (1.6) at 0.004U/µl, this is frozen down in 50µl aliquots.

- 4.1 A 4% DMSO/ACE buffer solution is made (4mls DMSO in 96mls ACE buffer).
- 4.2 Substrate (1.7), total product (1.8) and enzyme (1.1, 1.2, 1.3), are left on ice to thaw.
- 4.3 50µl of 4% DMSO/ACE buffer solution is added to each well.
- 4.4 The 2mM substrate stock is diluted 1:100 to make a 20µM solution. 100µl of 20µM substrate is added to each well (final concentration in the assay 10µM).
- 4.5 50µl of a range of enzyme dilutions is added to initiate the reaction (usually 1:100, 1:200, 1:400, 1:800, 1:1600, and 1:3200 are used). 50µl of ACE buffer is added to blank wells.
- 4.6 The 2mM total product is diluted 1:200 to make 10µM solution. 200µl 10µM product is added to the first four wells of a new plate.
- 4.7 Plates are incubated at 37°C in a shaking incubator for 60 minutes.
- 4.8 The enzyme reaction is stopped by the addition of 100µl 2mM EDTA in ACE buffer and incubated at 37°C in a shaking incubator for 20 minutes before being read on the BMG Fluostar Galaxy (ex320/em420).

5 ACE Inhibition Assays

- 5.1 Substrate, total product, and enzyme stocks are left on ice to thaw.
- 5.2 Compound stocks are made up in 100% DMSO and diluted 1:25 in ACE buffer to give a 4% DMSO solution. All further dilutions are carried out in a 4% DMSO/ACE buffer solution (4mls DMSO in 96mls ACE buffer).
- 5.3 50 μ l of compound, in duplicate, is added to the 96 well plate and 50 μ l of 4% DMSO/ACE buffer is added to control and blank wells (see appendix-1 for plate layout).
- 5.4 Steps 5.2 and 5.3 can be carried out either by hand or using the Packard multiprobe robots (see appendix-2 for details)
- 5.5 The 2mM substrate stock is diluted 1:100 in ACE buffer to make a 20 μ M solution (10 μ M final concentration in the assay) (110 μ l of 2mM substrate added to 10.89ml buffer is enough for 1 plate).
- 5.6 The enzyme stock is diluted in ACE buffer, as determined from activity checks (4.0).
- 5.7 The 2mM total product stock is diluted 1:200 in ACE buffer to make a 10 μ M solution. 200 μ l is added to the first four wells of a separate plate.
- 5.8 The 0.5mM EDTA stock is diluted 1:250 to make a 2mM stock (44 μ l EDTA to 10.96ml ACE buffer).
- 5.9 To each well of the 96 well plate the following reagents are added:

Table 1: Reagents added to 96 well plate.

	Compound/ DMSO	Tris Buffer	Substrate	ACE enzyme	Total product
Samples	2 μ l compound	50 μ l	100 μ l	50 μ l	None
Controls	2 μ l DMSO	50 μ l	100 μ l	50 μ l	None
Blanks	2 μ l DMSO	100 μ l	100 μ l	None	None
Totals	2 μ l DMSO	None	None	None	200 μ l

- 5.10 50 μ l of the highest concentration of each compound used in the assay is added in duplicate to the same 96 well plate as the totals (5.7). 150 μ l of ACE buffer is added to determine any compound fluorescence.
- 5.11 The reaction is initiated by the addition of the ACE enzyme before incubating at 37°C for 1 hour in a shaking incubator.
- 5.12 The reaction is stopped by the addition of 100 μ l 2mM EDTA and incubated at

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

146

37°C for 20 minutes in a shaking incubator, before being read on the BMG Fluostar Galaxy (ex320/em420).

6 Calculations

The activity of the ACE enzyme is determined in the presence and absence of compound and expressed as a percentage. (FU = Fluorescence units)

(i) % Control activity (turnover of enzyme) =

$$\frac{\text{Mean FU of controls} - \text{Mean FU of blanks}}{\text{Mean FU of totals} - \text{Mean FU of blanks}} \times 100$$

(ii) % Activity with inhibitor =

$$\frac{\text{Mean FU of compound} - \text{Mean FU of blanks}}{\text{Mean FU of totals} - \text{Mean FU of blanks}} \times 100$$

(iii) Activity expressed as % of control =

$$\frac{\% \text{ Activity with inhibitor}}{\% \text{ Control activity}} \times 100$$

or $\frac{\text{Mean FU of compound} - \text{Mean FU of blanks}}{\text{Mean FU of controls} - \text{Mean FU of blanks}} \times 100$

(iv) % Inhibition = 100 - % control

(v) For fluorescent compounds the mean FU of blanks containing compound (5.10) is deducted from the mean FU of compound values used to calculate the % Activity.

A sigmoidal dose-response curve is fitted to the % activities (% of control) vs compound concentration and IC₅₀ values calculated using LabStats fit-curve in Excel.

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

147

The specific examples herein had an IC₅₀ against NEP of less than 5000nM.

In addition many of the examples tested had a selectivity for NEP over ACE of at least 300 fold.

Animal Model of arousal response

We have developed an animal model that mimics the physiological arousal response observed during female sexual arousal and directly reflects the clinical data obtained in human volunteers. The model uses Laser Doppler technologies to record small changes in vaginal and clitoral blood flow induced by pelvic nerve stimulation or vasoactive neurotransmitters. During sexual arousal there is an increase in genital blood flow resulting from increased innervation from the pelvic nerve. This increase in genital blood flow leads to increased genital lubrication and genital sensitivity which are associated with sexual arousal. The major cause of FSAD is decreased genital blood flow and this manifests itself as reduced vaginal, labial and clitoral engorgement. Treatment of women with FSAD is achievable by restoration of the *normal* sexual arousal response. This can be achieved by enhancing genital blood flow.

The pelvic nerve-stimulated increase in vaginal and clitoral blood flow, observed in the animal model, represents the endogenous vascular effects observed during female sexual arousal. Therefore this model can be used to firstly, identify the mechanisms involved in the regulation of vaginal and clitoral blood flow and secondly, use the model to validate novel approaches for the enhancement of genital blood flow.

The title product from Example 29 was administered using this animal model according to the following protocol to show an enhancement in pelvic nerve stimulated increases in genital blood flow in the rabbit.

Two routes of administration were studied: a) intravenous administration and b) topical administration. Both studies used the anaesthetised rabbit model according to the following protocol.

Methods

Anaesthetic Protocol

Female New Zealand rabbits (~2.5kg) were pre-medicated with a combination of Medetomidine (Domitor®) 0.5ml/kg *i.m.*, and Ketamine (Vetalar®) 0.25ml/kg *i.m.* whilst maintaining oxygen intake via a face mask. The rabbits were tracheotomised using a Portex™ uncuffed endotracheal tube 3 ID, connected to ventilator and maintained a

ventilation rate of 30-40 breaths per minute, with an approximate tidal volume of 18-20 ml, and a maximum airway pressure of 10 cm H₂O. Anaesthesia was then switched to isoflurane and ventilation continued with O₂ at 2l/min. The right marginal ear vein was cannulated using a 23G or 24G catheter, and Lactated Ringer solution perfused at 0.5ml/min. The rabbit was maintained at 3% isoflurane during invasive surgery, dropping to 2% for maintenance anaesthesia.

Stimulation of the Pelvic Nerve

A ventral midline incision was made into the abdominal cavity. The incision was about 5cm in length just above the pubis. The fat and muscle was *bluntly* dissected away to reveal the hypogastric nerve which runs down the body cavity. It was essential to keep close to the side curve of the pubis wall in order to avoid damaging the femoral vein and artery which lie above the pubis. The sciatic and pelvic nerves lie deeper and were located after further dissection on the dorsal side of the rabbit. Once the sciatic nerve is identified, the pelvic nerve was easily located. The term *pelvic nerve* is loosely applied; anatomy books on the subject fail to identify the nerves in sufficient detail. However, stimulation of the nerve causes an increase in vaginal and clitoral blood flow, and innervation of the pelvic region. The pelvic nerve was freed away from surrounding tissue and a *Harvard* bipolar stimulating electrode was placed around the nerve. The nerve was slightly lifted to give some tension, then the electrode was secured in position. Approximately 1ml of light paraffin oil was placed around the nerve and electrode. This acts as a protective lubricant to the nerve and prevents blood contamination of the electrode. The electrode was connected to a Grass S88 Stimulator. The pelvic nerve was stimulated using the following parameters:- 5V, pulse width 0.5ms, duration of stimulus 10 seconds and a frequency range of 2 to 16Hz. Reproducible responses were obtained when the nerve was stimulated every 15-20 minutes.

A frequency response curve was determined at the start of each experiment in order to determine the optimum frequency to use as a sub-maximal response, normally 4Hz. The compound(s) to be tested were infused, via the femoral vein, using a *Harvard* 22 infusion pump allowing a continuous 15 minute stimulation cycle.

Positioning of the Laser Doppler Probes

A ventral midline incision was made, at the caudal end of the pubis, to expose the pubic

area. Remove any connective tissue, and expose the tunica of the clitoris, ensuring that the wall is free from small blood vessels. The external vaginal wall was also exposed by removing any connective tissue. One laser Doppler flow probe was inserted 3cm into the vagina, so that half the probe shaft is still visible. A second probe was positioned so that it lies just above the external clitoral wall. The position of these probes was then adjusted until a signal was obtained. A second probe was placed just above the surface of a blood vessel on the external vaginal wall. Both probes were clamped in position.

Vaginal and clitoral blood flow was recorded either as numbers directly from the Flowmeter using *Po-ne-mah* data acquisition software (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc), or indirectly from Gould chart recorder trace. Calibration is set at the beginning of the experiment (0-125ml/min/100g tissue).

Administration of Inhibitors

a) Intravenous administration

Cannulation of Blood Vessels

The left groin area of the rabbit was shaved and a vertical incision was made approximately 5cm in length along the thigh. The femoral vein and artery were exposed, isolated and then cannulated with a PVC catheter (17G) for the infusion of drugs and compounds. Cannulation was repeated for the femoral artery, inserting the catheter to a depth of 10cm to ensure that the catheter reached the abdominal aorta. This arterial catheter was linked to a Gould system to record blood pressure. Samples for blood gas analysis were also be taken via the arterial catheter. Systolic and diastolic pressures were measured, and the mean arterial pressure calculated using the formula (diastolic x2 + systolic) +3. Heart rate was measured via the pulse oxymeter and *Po-ne-mah* data acquisition software system (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc).

The title compound from Example 29 was made up in saline or 5% glucose solution (200µl 50% glucose in 1.8ml water for injection). The inhibitor and vehicle controls were infused using a Harvard 22 pump, infusing at 500µl/min via a 3-way tap into the femoral vein. After the infusion, the catheter was flushed with heparinised saline (Hepsaline) so that no NEP inhibitor was left in the catheter.

b) *Topical administration of inhibitors*

A topical formulation was prepared mixing the product from Example 29 at 80% saturation in 50% propylene glycol/50% water. The mixture was made viscous with carboxymethyl cellulose (CMC) giving a final concentration of approximately 2.5mg/ml. The administration of 0.2ml provides a maximal dose of 0.5mg.

This formulation was applied topically to the internal vaginal wall via an in house designed applicator. Basically, pieces of tubing (ID 3mm, OD 4mm) 10cm in length were cut and attached to a 1ml syringes. The syringes were each filled with a control gel (containing no active ingredient) or the formulation described above. The tubing was inserted 2cm into the vagina and 0.2ml of the gel was gently injected to avoid disturbing the laser Doppler probe. The addition of gel caused no major distension to the vagina and there was no excessive leakage of the gels from within the vagina during non-stimulated or stimulated periods.

Results and Discussion

Animal model of sexual arousal

We have developed a robust reproducible model of the physiology of sexual arousal. Using this anaesthetised rabbit model, we are capable of measuring small changes in genital blood flow using Laser Doppler technology. Stimulation of the pelvic nerve is used to simulate the neuronal effects of sexual arousal.

FSAD is associated with and may result from reduced genital blood flow.

Our results demonstrate that the title compound of Example 29 significantly enhanced pelvic nerve stimulated increases in genital blood flow at clinically relevant doses. This enhancement is seen with both intravenous and topical administration.

Figure 1 shows the effect on vaginal and clitoral blood flow of intravenous administration of the title product from Example 29. Intravenous administration enhanced pelvic nerve stimulated (PNS) increases in genital blood flow in the anaesthetised rabbit model of sexual arousal. Repetitive PNS at 15 minute intervals induced reproducible increases in genital blood flow (Hatched Bars). Intravenous administration of the title product from Example 29 (Grey bar) enhanced the peak increase in clitoral and vaginal blood flow induced by submaximal stimulation frequencies (eg 4Hz) compared to increases observed during time matched control stimulations or vehicle controls (Hatched bar).

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

152

The following simultaneous enhancements were observed following a 1.0mg/kg iv bolus infusion – a 131% increase in clitoral and a 92% increase in vaginal blood flow (n=3).

Data expressed as mean \pm sem; all changes were monitored using laser Doppler technologies.

Figure 2 shows the effect on vaginal blood flow over time of administering the title product from Example 29 topically. There was no observable change to non-stimulated/basal vaginal blood flow, neither were any changes observed on stimulated vaginal blood flow after the initial insertion of the tubing or application of the 0.2ml of the vehicle gel.

Repetitive pelvic nerve stimulation at submaximal stimulation frequencies at 15 minute intervals induces reproducible increases in vaginal blood flow (filled circle). Intravaginal application of a set concentration of the title product from Example 29 (0.2mg/ml) enhanced the peak increase in vaginal blood flow (open circles) compared to the mean control flow increases. The title product from Example 29 had no effect on basal (non-stimulated) vaginal blood flow (open squares) compared to control flow (filled squares). All changes were monitored using laser Doppler technologies and data is expressed as mean \pm s.e.mean (n=4), *** P<0.001 Student's t-test.

This study demonstrates that the title product from Example 29, when applied topically to the vagina significantly enhanced pelvic nerve-stimulated increases in vaginal blood flow. The degree of enhancement is comparable to increases observed after intravenous infusion of the compound. Interestingly, the enhancement occurred at free plasma concentration of the title product from Example 29 which would not be expected to cause a potentiation of vaginal blood flow.

In conclusion, this study demonstrates that intravaginal, topical application of the compounds of the invention enhances pelvic nerve stimulated increases in vaginal blood flow.

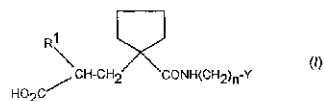
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

153

Claims

- 1 The use of a compound of formula (I), pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, in the preparation of a medicament for the treatment of female sexual dysfunction;



wherein

R^1 is C_{1-6} alkyl which may be substituted by one or more substituents, which may be the same or different, selected from the list: halo, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} hydroxyalkoxy, C_{1-6} alkoxy(C_{1-6} alkoxy), C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkenyl, aryl, aryloxy, (C_{1-4} alkoxy)aryloxy, heterocyclyl, heterocycloxy, $-NR^2R^3$, $-NR^4COR^5$, $-NR^4SO_2R^5$, $-CONR^2R^3$, $-S(O)_pR^6$, $-COR^7$ and $-CO_2(C_{1-4}alkyl)$; or R^1 is C_{3-7} cycloalkyl, aryl or heterocyclyl, each of which may be substituted by one or more substituents from said list, which substituents may be the same or different, which list further includes C_{1-6} alkyl; or R^1 is C_{1-6} alkoxy, $-NR^2R^3$ or $-NR^4SO_2R^5$;

wherein

R^2 and R^3 are each independently H, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted by hydroxy or C_{1-4} alkoxy), aryl, (C_{1-4} alkyl)aryl, C_{1-6} alkoxyaryl or heterocyclyl; or R^2 and R^3 together with the nitrogen to which they are attached form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, piperazinyl or N -(C_{1-4} alkyl)piperazinyl group;

R^4 is H or C_{1-4} alkyl;

R^5 is C_{1-4} alkyl, CF_3 , aryl, (C_{1-4} alkyl)aryl, (C_{1-4} alkoxy)aryl, heterocyclyl, C_{1-4} alkoxy or $-NR^2R^3$ wherein R^2 and R^3 are as previously defined;

R^6 is C_{1-4} alkyl, aryl, heterocyclyl or $-NR^2R^3$ wherein R^2 and R^3 are as previously defined; and

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

154

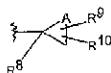
R^7 is C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, aryl or heterocyclyl; p is 0, 1, 2 or 3;

n is 0, 1 or 2;

the $-(CH_2)_n-$ linkage is optionally substituted by C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl substituted with one or more fluoro groups or phenyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy,

hydroxy(C_{1-3} alkyl), C_{3-7} cycloalkyl, aryl or heterocyclyl;

Y is the group



wherein A is $-(CH_2)_q-$ where q is 1, 2, 3 or 4 to complete a 3 to 7 membered

carbocyclic ring which may be saturated or unsaturated; R^8 is H, C_{1-6}

alkyl, $-CH_2OH$, phenyl, phenyl(C_{1-4} alkyl) or $CONR^{11}R^{12}$; R^9 and R^{10}

are each independently H, $-CH_2OH$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} alkyl, phenyl

(optionally substituted by C_{1-4} alkyl, halo or C_{1-4} alkoxy or phenyl(C_{1-4} alkyl) wherein the phenyl group is optionally substituted by C_{1-4} alkyl,

halo or C_{1-4} alkoxy, or R^9 and R^{10} together form a dioxolane; R^{11} and

R^{12} which may be the same or different are H, C_{1-4} alkyl, R^{13} or

$S(O)_rR^{13}$, where r is 0, 1 or 2 and R^{13} is phenyl optionally substituted by

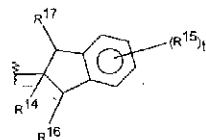
C_{1-4} alkyl or phenyl(C_{1-4} alkyl) wherein the phenyl is optionally substituted

by C_{1-4} alkyl; or

Y is the group, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ wherein R^{11} and R^{12} are as previously defined

except that R^{11} and R^{12} are not both H; or

Y is the group,



wherein R^{14} is H, CH_2OH , or $C(O)NR^{11}R^{12}$ wherein R^{11} and R^{12} are as

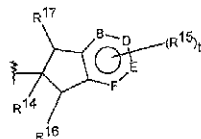
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

155

previously defined; when present R^{15} , which may be the same or different to any other R^{15} , is OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo or CF_3 ; t is 0, 1, 2, 3 or 4; and R^{16} and R^{17} are independently H or C_{1-4} alkyl; or

Y is the group



wherein one or two of B, D, E or F is a nitrogen, the others being carbon; and

R^{14} to R^{17} and t are as previously defined; or

Y is an optionally substituted 5-7 membered heterocyclic ring, which may be saturated, unsaturated or aromatic and contains a nitrogen, oxygen or sulphur and optionally one, two or three further nitrogen atoms in the ring and which may be optionally benzofused and optionally substituted by:

C_{1-6} alkoxy; hydroxy; oxo; amino; mono or di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino;

C_{1-4} alkanoylamino; or

C_{1-6} alkyl which may be substituted by one or more substituents, which may be the same or different, selected from the list: C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} alkylthio, halogen, C_{3-7} cycloalkyl, heterocyclyl or phenyl; or

C_{3-7} cycloalkyl, aryl or heterocyclyl, each of which may be substituted by one or more substituents, which may be the same or different, selected from the list: C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} alkylthio, halogen, C_{3-7} cycloalkyl, heterocyclyl or phenyl;

wherein when there is an oxo substitution on the heterocyclic ring, the ring only contains one or two nitrogen atoms and the oxo substitution is adjacent a nitrogen atom in the ring, or

Y is $-NR^{18}S(O)_uR^{19}$, wherein R^{18} is H or C_{1-4} alkyl; R^{19} is aryl, aryl C_{1-4} alkyl or heterocyclyl; and u is 0, 1, 2 or 3.

- 2 A compound of formula (I), pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein R^1 , n and Y are as defined in claim 1

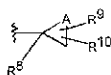
WO 02/02513

PCT/IB01/01205

156

with the proviso that Y is not the group $-C(O)NR^{11}R^{12}$ and when R^1 is propyl or phenylethyl, R^{14} is not $-CH_2OH$.

- 3 A compound of formula (I), pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein R^1 , n and Y are as defined in claim 1 with the proviso that Y is not the group $-C(O)NR^{11}R^{12}$ and R^{14} is not H or $-CH_2OH$.
- 4 A compound according to claims 2 or 3, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein R^1 is C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy(C_{1-3})alkyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy C_{1-3} alkyl or C_{1-6} alkyl substituted with aryl.
- 5 A compound according to claim 4, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein R^1 is C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy(C_{1-3})alkyl or C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy C_{1-3} alkyl.
- 6 A compound according to claim 5, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein R^1 is C_{1-4} alkyl or C_{1-6} alkoxy(C_{1-3})alkyl.
- 7 A compound according to any one of claims 2 to 6, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein when Y is the group



and the carbocyclic ring is fully saturated, then preferably one of R^9 or R^{10} is $-CH_2OH$; $-C(O)NR^{11}R^{12}$; C_{1-6} alkyl; phenyl optionally substituted by C_{1-4} alkyl; or phenyl(C_{1-4} alkyl) wherein the phenyl group is optionally substituted by C_{1-4} alkyl.

- 8 A compound according to claim 7, pharmaceutically acceptable salts, solvates,

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

157

polymorphs or prodrugs thereof, wherein the carbocyclic ring is 5, 6 or 7 membered wherein one of R⁹ or R¹⁰, is -C(O)NR¹¹R¹², with the other being C₁-alkyl; phenyl optionally substituted by C₁₋₄alkyl; or phenyl(C₁₋₄alkyl) wherein the phenyl group is optionally substituted by C₁₋₄alkyl.

- 9 A compound according to claims 7 or 8, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein R⁹ and R¹⁰ are attached to adjacent carbon atoms in the ring.
- 10 A compound according to any one of claims 7 to 9, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein R⁹ is CH₂OH.
- 11 A compound according to any one of claims 2 to 6, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein when Y is the group -NR¹⁸S(O)_uR¹⁹, preferably R¹⁸ is H.
- 12 A compound according to any one of claims 2 to 6 or 11, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein R¹⁹ is benzyl or phenyl.
- 13 A compound according to any one of claims 2 to 6 or 11 or 12, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein u is 2.
- 14 A compound according to any one of claims 2 to 6, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein Y is an optionally substituted 5-7 membered heterocyclic ring.
- 15 A compound according to claim 14, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein the 5-7 membered heterocyclic ring is an optionally substituted aromatic ring.
- 16 A compound according to claim 15, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein said aromatic ring is pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl,

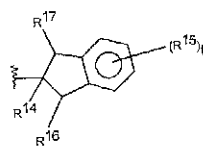
thiadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, indolyl, isoindolyl, quinolyl, isoquinolyl, pyridonyl, quinoxalinyll or quinazolinyll each of which may be substituted as defined in claim 1.

- 17 A compound according to claim 16, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein the aromatic ring is oxadiazole, pyridone or thiadiazole each of which may be substituted as defined in claim 1.
- 18 A compound according to claim 17, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein the aromatic ring is 1,2,5-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole, 2-pyridone or 1,3,4-thiadiazole each of which may be substituted as defined in claim 1.
- 19 A compound according to any one of claims 14 to 18, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein the 5-7 membered heterocyclic ring is substituted by one or more C₁₋₆alkyl, phenyl or phenylC₁₋₄alkyl.
- 20 A compound according to claim 19, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein the 5-7 membered heterocyclic ring is substituted by C₁₋₄alkyl or benzyl.
- 21 A compound according to any one of claims 17 to 20, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein when Y is a pyridone said pyridone is N-substituted pyridone.
- 22 A compound according to claim 14, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein Y is a lactam linked at the nitrogen.
- 23 A compound according to any one of claims 2 to 6, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein Y is

WO 02/02513

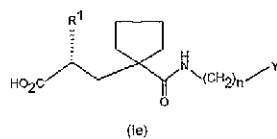
PCT/IB01/01205

159



wherein R¹⁴ is CH₂OH or C(O)NR¹¹R¹²

- 24 A compound according to any one of claims 2 to 6 or 23, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein R¹⁶ and R¹⁷ are hydrogen.
- 25 A compound according to any one of claims 2 to 6, 23 or 24, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, wherein t is 0.
- 26 A compound of formula Ie, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof,



wherein R¹, Y and n are defined in any one of claims 2 to 25.

- 27 A compound, pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs or prodrugs thereof, selected from the group consisting of:
- 2-[[1-[[[1-benzyl-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinyl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl]-4-methoxybutanoic acid (Example 35);
- 2-[[1-[[[3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl]-4-phenylbutanoic acid (Example 40);
- (+)-2-[[1-[[[2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]amino]carbonyl]cyclopentyl]-methyl]-4-phenylbutanoic acid (Example 44);

2-[(1-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]carbonyl)cyclopentyl)methyl]-4-phenylbutanoic acid (Example 43);

cis-3-(2-methoxyethoxy)-2-[(1-[(4-[(phenylsulfonyl)amino]carbonyl)cyclohexyl]-amino]carbonyl)cyclopentyl)methyl]propanoic acid (Example 38);

(+)-2-[(1-[(2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-methyl]pentanoic acid (Example 31);

(2R)-2-[(1-[(5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-methyl]pentanoic acid or (-)-2-[(1-[(5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-methyl]pentanoic acid (Example 29);

(2S)-2-[(1-[(5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-methyl]pentanoic acid or (+)-2-[(1-[(5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-methyl]pentanoic acid (Example 30);

2-[(1-[(3-benzylamino)carbonyl)cyclopentyl)methyl]pentanoic acid (Example 21);

2-[(1-[(1-benzyl-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinyl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-methyl]pentanoic acid (Example 22);

2-[(1-[(1R,3S,4R)-4-(aminocarbonyl)-3-butylcyclohexyl]amino)carbonyl)cyclopentyl)methyl]pentanoic acid (Example 9);

trans-3-[1-[(2-(4-chlorophenyl)cyclopropyl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-2-(methoxymethyl)propanoic acid (Example 46);

trans-3-[1-[(2-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-2-(methoxyethyl)propanoic acid (Example 47);

trans-3-[1-[(2-pentylcyclopropyl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-2-(methoxyethyl)propanoic acid (Example 48);

3-[1-[(5-benzyl-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-2-(methoxyethyl)propanoic acid (Example 49);

3-[1-[(4-butylpyridin-2-yl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-2-(methoxyethyl)propanoic acid (Example 50);

3-[1-[(4-phenylpyridin-2-yl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-2-(methoxyethyl)propanoic acid (Example 51);

3-[1-[(1-hydroxymethyl-3-phenylcyclopentyl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-2-(methoxyethyl)propanoic acid (Example 52);

2-[(1-[(2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]carbonyl)cyclopentyl)methyl]-4-methoxybutanoic acid (Example 53);

trans-3-[1-[(2-phenylcyclopropyl)amino]carbonyl)cyclopentyl]-2-(methoxyethyl)propanoic acid (Example 54);

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

161

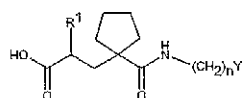
(R)- 2-([1-([2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]amino)carbonyl]-cyclopentyl)methyl)-4-methoxybutanoic acid (Example 55); and
(S)-2-([1-([2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]amino)carbonyl]-cyclopentyl)methyl)-4-methoxybutanoic acid (Example 56).

- 28 The use according to claim 1 wherein the female sexual dysfunction treated includes at least female sexual arousal dysfunction (FSAD).
- 29 The use according to claims 1 or 28 wherein the medicament is administered systemically.
- 30 The use according to claim 29 wherein the medicament is administered orally.
- 31 The use of a compound as defined in any one of claims 2 to 27 in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of a condition for which a beneficial therapeutic response can be obtained by the inhibition of neutral endopeptidase.
- 32 A compound as defined in any one of claims 2 to 27 for use in medicine.
- 33 A pharmaceutical formulation including a compound as defined in any one of claims 2 to 27 together with a pharmaceutically acceptable excipient.
- 34 A method for the treatment or prophylaxis of female sexual dysfunction including administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 27.
- 35 A female sexual dysfunction pharmaceutical formulation including a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of claims 2 to 27 together with a pharmaceutically acceptable excipient.
- 36 A process for preparing a compound of formula I or salts thereof

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

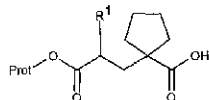
162



(I)

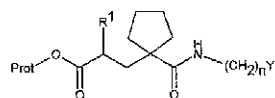
wherein R^1 , n and Y are as defined in any one of claims 2 to 27, comprising the steps of:

- a) reacting a compound of formula II



(II)

wherein Prot is a suitable protecting group, with a compound of formula $Y(CH_2)_nNH_2$ (III), to give a compound of formula IV,

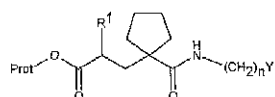


(IV)

then

- b) reacting the compound of formula IV under suitable deprotecting conditions to give the compound of formula I; then
c) optionally forming a salt.

- 37 A compound of formula IV



(IV)

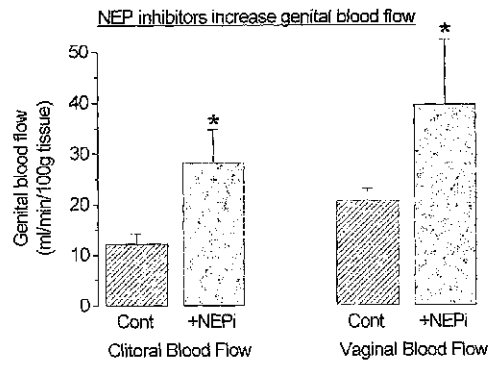
wherein R^1 , n , and Y are as defined in any one of claims 2 to 27 and wherein Prot is a protecting group.

WO 02/02513

PCT/IB01/01205

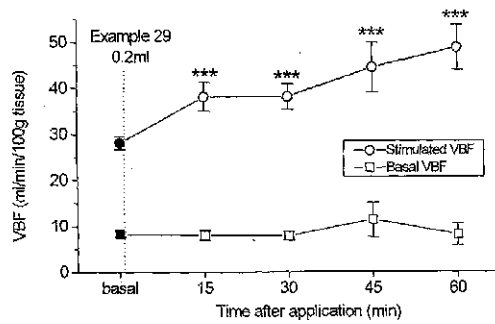
1/1

Figure 1



5

Figure 2



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/IB 01/01205
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C237/22 A61K31/19 A61P15/00 C07C233/58 C07C233/60 C07C235/40 C07C275/52 C07C237/24 C07D317/58 C07D285/12 C07D207/27 C07D209/16 C07D207/14 C07D211/76 C07D213/76 According to International Patent Classification (IPC) or to both without classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C 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, CHEM ABS Data, MPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 33825 A (NEXMED HOLDINGS INC) 15 June 2000 (2000-06-15) claims	1-37
A	WO 91 07386 A (SCHERING CORP) 30 May 1991 (1991-05-30) cited in the application claims	1
A	WO 91 10644 A (PFIZER LTD ; PFIZER (US)) 25 July 1991 (1991-07-25) cited in the application claims	1
P, X	EP 1 097 706 A (PFIZER LTD ; PFIZER (US)) 9 May 2001 (2001-05-09) page 40 -page 41 page 62 -page 82	1-37
<input 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 "X" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim 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 problem or theory underlying the invention "C" 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, each combination being obvious to a person skilled in the art "F" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 November 2001		Date of mailing of the international search report 04/12/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 2916, Patentstrasse 1 8001 Zürich, Switzerland Tel. (+41) 70 340-2040, Tx. 21 85 epo nl Fax (+41) 70 340-2016		Authorized officer Pauwels, G

Form PCT/ISA/210 (brochure sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PC1/18 01/01205
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D213/71 C07C311/18 C07C311/13 C07C311/51 C07D307/81		
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)		
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)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Classification of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
<input type="checkbox"/> Further documents not filed 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 "I" document which may have priority, directly or indirectly, or which is cited to establish the publication date of another document or other specific 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 in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 November 2001		Date of mailing of the international search report
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 6815 Paterhofen 2 NL-2220 MY Rijswijk Tel: (+31-70) 596 2048 Tx: 31 653 epo nl Fax: (+31-70) 596 2038		Authorized official Pauwels, G

International Application No. PCT/JP 01/01205

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 34 is 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.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT ~ Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-27 (all partially)

The scope of claims 1-27 as far as the expression "prodrug" is concerned is so unclear that a meaningful International Search is impossible with regard to this expression.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No.
PCT/IB 01/01205

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0033825	A	15-06-2000	AU	2358600 A	26-06-2000
			BR	9916076 A	04-09-2001
			EP	1137409 A2	04-10-2001
			WO	0033825 A2	15-06-2000
WO 9107386	A	30-05-1991	AU	6880291 A	13-06-1991
			CA	2069112 A1	22-05-1991
			EP	0602075 A1	09-09-1992
			JP	7005530 B	25-01-1995
			JP	5501111 T	04-03-1993
			WO	9107386 A1	30-05-1991
			US	5389610 A	14-02-1995
WO 9110644	A	25-07-1991	CA	2072126 A1	13-07-1991
			WO	9110644 A1	25-07-1991
			EP	0513016 A1	19-11-1992
			FI	922410 A	26-05-1992
			IE	910093 A1	17-07-1991
			JP	6045581 B	15-06-1994
			JP	5502231 T	22-04-1993
			PT	96446 A	15-10-1991
EP 1097706	A	09-05-2001	AU	7140700 A	17-05-2001
			AU	7140800 A	17-05-2001
			AU	7140900 A	10-05-2001
			AU	7141100 A	10-05-2001
			CN	1320426 A	07-11-2001
			EP	1097706 A1	09-05-2001
			EP	1097707 A1	09-05-2001
			EP	1097718 A1	09-05-2001
			EP	1097719 A1	09-05-2001
			HU	0004347 A2	28-06-2001
			HU	0004348 A2	28-06-2001
			HU	0004349 A2	28-06-2001
			HU	0004350 A2	28-06-2001
			JP	2001213802 A	07-08-2001
			JP	2001206855 A	31-07-2001
			JP	2001247478 A	11-09-2001
			JP	2001247479 A	11-09-2001
			NO	20005618 A	09-05-2001
			NO	20005661 A	09-05-2001
			NO	20005662 A	09-05-2001
			PL	343753 A1	21-05-2001
			PL	343754 A1	21-05-2001
			PL	343755 A1	21-05-2001

Form PCT/IB/21C (patent form) July 1999

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 K 31/4015	A 6 1 K 31/4015	4 C 0 6 9
A 6 1 K 31/4045	A 6 1 K 31/4045	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/433	A 6 1 K 31/433	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/4402	A 6 1 K 31/4402	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4406	A 6 1 K 31/4406	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/4412	A 6 1 K 31/4412	
A 6 1 K 31/45	A 6 1 K 31/45	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
C 0 7 C 233/60	C 0 7 C 233/60	
C 0 7 C 235/40	C 0 7 C 235/40	
C 0 7 C 237/22	C 0 7 C 237/22	
C 0 7 C 311/13	C 0 7 C 311/13	
C 0 7 C 311/18	C 0 7 C 311/18	
C 0 7 C 311/51	C 0 7 C 311/51	
C 0 7 D 207/27	C 0 7 D 207/27	
C 0 7 D 209/14	C 0 7 D 209/14	
C 0 7 D 211/76	C 0 7 D 211/76	
C 0 7 D 213/71	C 0 7 D 213/71	
C 0 7 D 213/74	C 0 7 D 213/74	
C 0 7 D 285/12	C 0 7 D 307/81	
C 0 7 D 285/135	C 0 7 D 317/58	
C 0 7 D 307/81	C 0 7 D 285/12 F	
C 0 7 D 317/58	C 0 7 D 285/12 A	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 バーバー, クリストファー ゴードン

イギリス国, ケント シーティー 1 3 9 エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート ロード, ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72)発明者 クック, アンドリュー サイモン

イギリス国, ケント シーティー 1 3 9 エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート ロード, ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72)発明者 マウ, グラハム ニゲル

イギリス国, ケント シーティー 1 3 9 エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート ロード, ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72)発明者 プライド, デイビッド キャメロン

イギリス国, ケント シーティー 1 3 9 エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート ロード, ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72)発明者 ストビー, アラン

イギリス国, ケント シーティー 1 3 9 エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート ロード, ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

F ターム(参考) 4C022 CA02

4C036	AD05	AD16	AD17	AD22	AD27	AD30				
4C037	PA09									
4C054	AA02	CC03	DD23	EE01	FF01					
4C055	AA01	AA04	BA01	BA42	CA02	CA03	CA06	CA47	CA53	CB03
	CB11	CB15	DA01	DA06	DA08	FA32				
4C069	AB12	BB02	BB38	BC12	CC19					
4C086	AA01	AA02	AA03	AA04	BA13	BC07	BC08	BC13	BC17	BC21
	BC85	MA01	MA04	NA14	NA15	ZA81	ZC20			
4C204	BB01	CB03	DB13	EB02	FB01	GB01				
4C206	GA12	KA01	KA04	MA01	MA04	NA14	NA15	ZA81	ZC20	
4H006	AA01	AB20	BJ20	BJ50	BN10	BS10	BV22	BV62	BV63	BV64