

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5073746号
(P5073746)

(45) 発行日 平成24年11月14日(2012.11.14)

(24) 登録日 平成24年8月31日(2012.8.31)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 213/64 (2006.01)	C O 7 D 213/64 C S P
C O 7 D 213/69 (2006.01)	C O 7 D 213/69
C O 7 D 237/16 (2006.01)	C O 7 D 237/16
C O 7 D 239/52 (2006.01)	C O 7 D 239/52
C O 7 D 401/10 (2006.01)	C O 7 D 401/10

請求項の数 25 (全 203 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-525040 (P2009-525040)
(86) (22) 出願日	平成19年8月20日 (2007. 8. 20)
(65) 公表番号	特表2010-501518 (P2010-501518A)
(43) 公表日	平成22年1月21日 (2010. 1. 21)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/058601
(87) 国際公開番号	W02008/022979
(87) 国際公開日	平成20年2月28日 (2008. 2. 28)
審査請求日	平成21年5月19日 (2009. 5. 19)
(31) 優先権主張番号	06119523.6
(32) 優先日	平成18年8月25日 (2006. 8. 25)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	503385923
	ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング
	ドイツ連邦共和国 55216 インゲル ハイム アム ライン ビンガー シュト ラーセ 173
(74) 代理人	100082005
	弁理士 熊倉 禎男
(74) 代理人	100084009
	弁理士 小川 信夫
(74) 代理人	100084663
	弁理士 箱田 篤
(74) 代理人	100093300
	弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

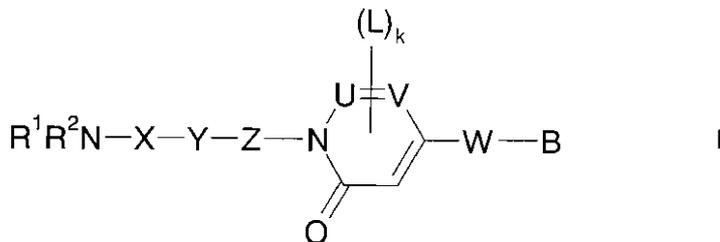
(54) 【発明の名称】 MCH拮抗作用を有する新規ピリドン誘導体及びこの化合物を含む薬物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式Iの化合物、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、その混合物又は塩。

【化1】



10

(式中、

R¹、R²は、相互独立にH、C₁₋₈-アルキル又はC₃₋₇-シクロアルキルを表し、さらに該アルキル又はシクロアルキル基は、同一若しくは異なる基R¹¹で一置換又は多置換されていてよく、かつ5員、6員又は7員シクロアルキル基の3若しくは4位の-CH₂-基が-O-、-S-又は-NR¹³-と置き換わっていてもよく；或いは

R²が基Yに結合しているC₁₋₃-アルキレンブリッジを表し(ここで、該アルキレンブリッジは1つ以上のC₁₋₃-アルキル-基で置換されていてよい)、かつR¹が前記定義どおりであ

20

るか又はC₁₋₄-アルキル-CO-、C₁₋₄-アルキル-O-CO-、(C₁₋₄-アルキル)NH-CO-及び(C₁₋₄-アルキル)₂N-CO-から選択される基を表し(ここで、アルキル-基は一置換又は多置換されていてもよい); 或いは

R¹とR²がC₃₋₈-アルキレンブリッジを形成し(ここで、該R¹R²N-基のN原子に隣接しない-C₂H₂-基は、-CH=N-、-CH=CH-、-O-、-S-、-SO-、-(SO₂)-、-CO-、-C(=CH₂)-、-C(=N-OH)-、-C(=N-(C₁₋₄-アルキル))-又は-NR¹³-と置き換わっていてもよく、

R¹とR²がアルキレンブリッジを形成する場合、該アルキレンブリッジにおいて1つ以上のH原子が同一若しくは異なる基R¹⁴と置き換わっていてもよく、かつ

前記アルキレンブリッジは、1又は2つの同一若しくは異なる炭素環式又はヘテロ環式基Cyで、該アルキレンブリッジと該基Cyとの結合が、

-単結合又は二重結合によって、

-スピロ環式環系を形成する共通のC原子によって、

-縮合二環式環系を形成する2つの共通の隣接C原子及び/又はN原子によって、又は

-架橋環系を形成する3つ以上のC原子及び/又はN原子によって

生成されるように置換されていてもよい);

Xは、1、2又は3個の同一若しくは異なるC₁₋₄-アルキル置換基を含みうるC₁₋₃-アルキレンブリッジを表し、このとき2つのアルキル基が結合して3員~7員の環式基を形成してもよく、かつC₂₋₃-アルキレンブリッジ中、1又は2個のC原子がR¹⁰で一置換されていてもよく; かつ

R¹⁰は、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ及びC₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₃-アルキルから成る群より選択され;

Yは、N、O及び/又はSから独立に選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有しうる5員~6員の芳香族炭素環式基を表し(環式基は同一若しくは異なる置換基R²⁰で一置換又は多置換されていてもよい);

Zは、-C(=O)-CH₂-、-C(=CH₂)-CH₂-又は-C(OH)H-CH₂-を表し(全てC₁₋₃-アルキルから相互独立に選択される置換基で一置換又は多置換されていてもよい);

U、Vは、両方ともCHを表すか又は基U、Vの一方がNを表し、かつU、Vの他方がCHを表し、このときCHはLで置換されていてもよく; かつ

Lは、相互独立にハロゲン、シアノ又はC₁₋₃-アルキルを表し; かつ

kは0、1又は2を表し;

Wは、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH=CH-、-CH₂-NR^N-、-NR^N-CH₂-、-CH₂-、-O-、-S-及び-NR^N-から成る群より選択され;

R^Nは、H、C₁₋₄-アルキル、ホルミル、C₁₋₃-アルキルカルボニル又はC₁₋₃-アルキルスルホニルを表し; かつ

基Wが-NR^N-CH₂-を表す場合、該基R^Nは、環式基Bに結合する-CH₂-又は-CH₂-CH₂-ブリッジを表すことがあり; かつ

Bは、N、O及び/又はSから独立に選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有しうる5員若しくは6員の不飽和又は芳香族炭素環式基を表し; 環式基は、同一若しくは異なる置換基R²⁰で一置換又は多置換されていてもよく; かつ

Cyは、下記意味:

-3員~7員の飽和炭素環式基、

-4員~7員の不飽和炭素環式基、

-フェニル基、

-ヘテロ原子としてN、O又はS原子を有する4員~7員の飽和ヘテロ環式基又は5員~7員の不飽和ヘテロ環式基、

-ヘテロ原子として2個以上のN原子又は1若しくは2個のN原子と1個のO原子若しくはS原子を有する5員~7員の飽和又は不飽和ヘテロ環式基、

-N、O及び/又はSから選択される1個以上の同一若しくは異なるヘテロ原子を有する5員又は6員の芳香族ヘテロ環式基の1つから選択される炭素環式基又はヘテロ環式基を表し、

このとき前記6員又は7員の飽和基は、イミノ、(C₁₋₄-アルキル)-イミノ、メチレン、エチ

10

20

30

40

50

レン、(C₁₋₄-アルキル)-メチレン又はジ-(C₁₋₄-アルキル)-メチレンブリッジとの架橋環系として存在してもよく、かつ

前記環式基は、1個以上のC原子のところで同一若しくは異なる基R²⁰で一置換又は多置換されていてもよく、或いはフェニル基の場合、さらにニトロで一置換され、及び/又は1個以上のNH基がR²¹で置換されていてもよく；かつ

前記飽和若しくは不飽和の炭素環式基又はヘテロ環式基中、-CH₂-基が-C(=O)-基と置き換わっていてもよく；

R¹¹は、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、R¹⁵-O-、R¹⁵-O-CO-、R¹⁵-CO-O-、シアノ、R¹⁶R¹⁷N-、R¹⁸R¹⁹N-CO-又はCyを表し（このとき前記基中、1個以上のC原子は、ハロゲン、OH、CN、CF₃、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキルから選択される置換基で相互独立に置換されていてもよい）；

10

R¹³は、R¹⁷について与えた意味の1つを有するか又はホルミルを表し；

R¹⁴はハロゲン、シアノ、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、R¹⁵-O-、R¹⁵-O-CO-、R¹⁵-CO-、R¹⁵-CO-O-、R¹⁶R¹⁷N-、HCO-NR¹⁵-、R¹⁸R¹⁹N-CO-、R¹⁸R¹⁹N-CO-NH-、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-アルキル-、R¹⁵-SO₂-NH-、R¹⁵-SO₂-N(C₁₋₃-アルキル)-、R¹⁵-O-CO-NH-C₁₋₃-アルキル-、R¹⁵-SO₂-NH-C₁₋₃-アルキル-、R¹⁵-CO-C₁₋₃-アルキル-、R¹⁵-CO-O-C₁₋₃-アルキル-、R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-アルキル-、R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃-アルキル-又はCy-C₁₋₃-アルキル-を表し、

R¹⁵はH、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ピリジニル又はピリジニル-C₁₋₃-アルキルを表し、

20

R¹⁶はH、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₄₋₇-シクロアルケニル、C₄₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキル、-ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキル、-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₂₋₃-アルキル、アミノ-C₂₋₆-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₂₋₆-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₆-アルキル又はシクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₆-アルキルを表し、

R¹⁷は、R¹⁶について与えた意味の1つを有するか又はフェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ピリジニル、C₁₋₄-アルキルカルボニル、C₃₋₇-シクロアルキルカルボニル、ヒドロキシカルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキルカルボニルアミノ-C₂₋₃-アルキル、N-(C₁₋₄-アルキルカルボニル)-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキルアミノ-カルボニル、C₁₋₄-アルキルスルホニル、C₁₋₄-アルキルスルホニルアミノ-C₂₋₃-アルキル又はN-(C₁₋₄-アルキルスルホニル)-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₃-アルキルを表し；

30

R¹⁸、R¹⁹は相互独立にH又はC₁₋₆-アルキルを表し（ここで、R¹⁸、R¹⁹が結合してC₃₋₆-アルキレンブリッジを形成してもよく、N原子に隣接しない-CH₂-基は、-O-、-S-、-SO-、-(SO₂)-、-CO-、-C(=CH₂)-又は-NR¹³-と置き換わっていてもよい）；

R²⁰はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、R²²-C₁₋₃-アルキルを表すか又はR²²について与えた意味の1つを有し；

40

R²¹はC₁₋₄-アルキル、-ヒドロキシ-C₂₋₆-アルキル、-C₁₋₄-アルコキシ-C₂₋₆-アルキル、-C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₂₋₆-アルキル、-ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₆-アルキル、-シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₆-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキル-カルボニル、C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル、C₁₋₄-アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₄-アルキルアミノスルホニル、ジ-C₁₋₄-アルキルアミノスルホニル又はシクロ-C₃₋₆-アルキレン-イミノ-スルホニルを表し、

R²²はピリジニル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルコキシ、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₄-アルコキシ、OHC-、HO-N=HC-、C₁₋₄-アルコキシ-N=HC-、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキルチオ、カルボキシ、C₁₋₄-アルキルカルボニル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノカル

50

ボニル、シクロ-C₃₋₆-アルキル-アミノ-カルボニル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-カルボニル、フェニルアミノカルボニル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₄-アルキル-アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-スルホニル、C₁₋₄-アルキル-スルフィニル、C₁₋₄-アルキル-スルホニルアミノ、C₁₋₄-アルキル-スルホニル-N-(C₁₋₄-アルキル)アミノ、アミノ、C₁₋₄-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、C₁₋₄-アルキル-カルボニル-アミノ、C₁₋₄-アルキル-カルボニル-N-(C₁₋₄-アルキル)アミノ、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ、フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ、N-(C₁₋₄-アルキル)-フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、フェニルカルボニル、フェニルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルメチルアミノ、ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキルアミノカルボニル、(4-モルフォリニル)カルボニル、(1-ピロリジニル)カルボニル、(1-ピペリジニル)カルボニル、(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)カルボニル、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル、アミノカルボニルアミノ又はC₁₋₄-アルキルアミノカルボニルアミノを表し、

さらに前記基L、W、X、Z、R^N、R¹⁰、R¹¹、R¹³~R²²において、各場合1個以上のC原子がさらにFで一置換又は多置換されていてもよく、及び/又は各場合1若しくは2個のC原子が相互独立にさらにCl若しくはBrで一置換されていてもよく、及び/又は各場合1個以上のフェニル環がさらに相互独立に基F、Cl、Br、I、シアノ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル-及びジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキルから選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されていてもよく、及び/又はニトロで一置換されていてもよい。))

【請求項2】

前記基R¹、R²は、H、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₅-アルケニル、C₃₋₅-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、ヒドロキシ-C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、(ヒドロキシ-C₃₋₇-シクロアルキル)-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₂₋₄-アルキル、-NC-C₂₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ-C₂₋₄-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₄-アルコキシ-C₂₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル-C₁₋₄-アルキル、カルボキシル-C₁₋₄-アルキル、アミノ-C₂₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₂₋₄-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₄-アルキル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₄-アルキル、ピロリジン-3-イル、N-(C₁₋₄-アルキル)-ピロリジン-3-イル、ピロリジニル-C₁₋₃-アルキル、N-(C₁₋₄-アルキル)-ピロリジニル-C₁₋₃-アルキル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、N-(C₁₋₄-アルキル)-ピペリジン-3-イル、N-(C₁₋₄-アルキル)-ピペリジン-4-イル、ピペリジニル-C₁₋₃-アルキル、N-(C₁₋₄-アルキル)-ピペリジニル-C₁₋₃-アルキル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、フェニル-C₁₋₃-アルキル又はピリジル-C₁₋₃-アルキルを含む群より相互独立に選択され、さらに前記基中、1個以上のC原子は、相互独立にF、C₁₋₃-アルキル若しくはヒドロキシ-C₁₋₃-アルキルで一置換又は多置換されていてもよく、及び/又は1若しくは2個のC原子は、相互独立にCl、Br、OH、CF₃若しくはCNで一置換されていてもよく、かつ前記環式基は、1個以上のC原子のところで同一若しくは異なる基R²⁰で一置換又は多置換されていてもよく、フェニル基の場合、さらにニトロで一置換されていてもよく、及び/又は1個以上のNH基がR²¹で置換されていてもよく、R²⁰及びR²¹は請求項1の定義どおりであることを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

基R¹、R²が、相互独立に、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、プロパ-2-エニル、プロパ-2-イニル、2-メトキシエチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、ヒドロキシ-シクロペンチル、ヒドロキシ-シクロヘキシル、(ヒドロキシメチル)-ヒドロキシ-シクロペンチル、(ヒドロキシメチル)-ヒドロキシ-シクロヘキシル、2,3-ジヒドロキシプロピル、(1-ヒドロキシ-シクロプロピル)-メチル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、2-ヒドロキシエ

10

20

30

40

50

チル、3-ヒドロキシプロピル及び2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピルからなる群から選択され、基 R^1 、 R^2 の少なくとも1つがH以外の意味を有することを特徴とする請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 と R^2 が、それらが結合しているN原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール、1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、ピペラジン（自由なイミン官能は R^{13} で置換されている）、ピペリジン-4-オン、モルフォリン、チオモルフォリン、1-オキソ-チオモルフォリン-4-イル及び1,1-ジオキソ-チオモルフォリン-4-イルから選択されるヘテロ環式基を形成し；

さらに1個以上のH原子が同一若しくは異なる基 R^{14} と置き換わっていてもよく、及び/又は前記ヘテロ環式基は、1又は2個の同一若しくは異なる炭素環式又はヘテロ環式基Cyで、アルキレンブリッジと基Cyとの間の結合が、

-単結合又は二重結合によって、

-スピロ環式環系を形成する共通のC原子によって、

-縮合二環式環系を形成する2個の共通の隣接C原子及び/又はN原子によって、又は

-架橋環系を形成する3個以上のC原子及び/又はN原子によって

生成されるように置換されていてもよく；

かつ基 R^{13} 、 R^{14} 及び基Cyは請求項1の定義どおりである

ことを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R^2 が、基Yに結合している C_{1-3} -アルキレンブリッジを表し、前記アルキレンブリッジは1個以上の C_{1-3} -アルキル-基で置換されていてもよく、かつ R^1 が、請求項2の定義どおりであるか又は C_{1-4} -アルキル-CO-、 C_{1-4} -アルキル-O-CO-、(C_{1-4} -アルキル)NH-CO-若しくは(C_{1-4} -アルキル) $_2$ N-CO-（アルキル-基は一フッ素化又は多フッ素化されていてもよい）から選択される基を表すことを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

Xが、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 架橋基を表し、該架橋基において1個又は2個の水素原子が同一若しくは異なる C_{1-3} -アルキル-基と置き換わっていてもよく、このとき2個のアルキル-基と一緒に結合して3員～6員のシクロアルキル基を形成していてもよいことを特徴とする請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

基Xが、 $-CH_2-$ 又は $-CH(CH_3)-$ を表すことを特徴とする請求項6に記載の化合物。

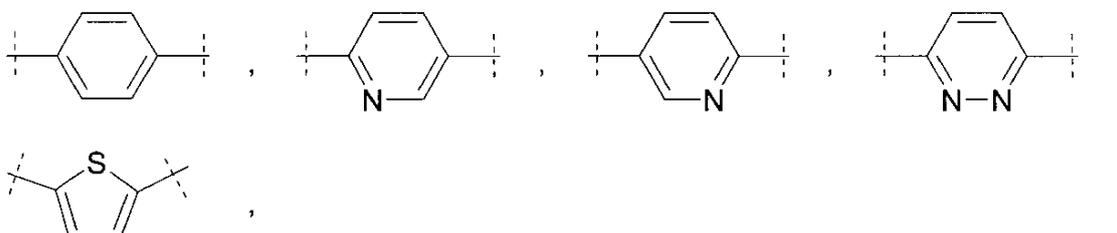
【請求項8】

基Yが、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チオフェニル及びチアゾリル（すべて同一若しくは異なる置換基 R^{20} で一置換又は多置換されていてもよく、さらに R^{20} は請求項1の定義どおりである）を表すことを特徴とする請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

基Yが、下記から選択されるサブ式で特徴づけられることを特徴とする請求項8に記載の化合物。

【化2】



10

20

30

40

50

(それぞれ、ハロゲン、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、ヒドロキシ及び CF_3 から選択される同一若しくは異なる置換基で一置換又は二置換されていてもよい。)

【請求項10】

基Zが、 $-C(=O)-CH_2-$ 、 $-C(=CH_2)-CH_2-$ 及び $-C(OH)H-CH_2-$ から選択される基を表すことを特徴とする請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

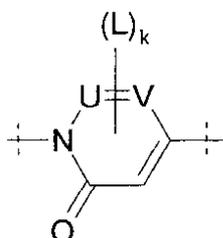
基Zが、 $-C(=O)-CH_2-$ を表すことを特徴とする請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

下記サブ式の基

【化3】

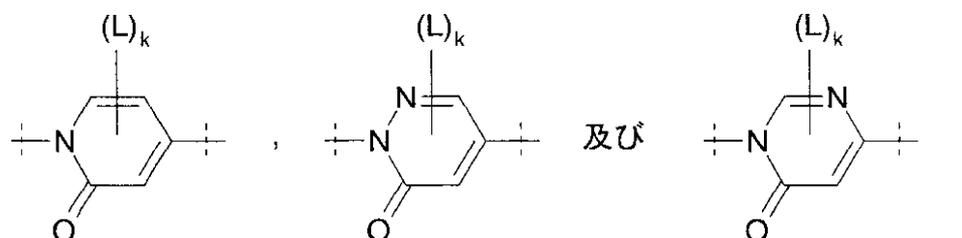
10



が、下記基から選択されることを特徴とする請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物。

【化4】

20



(指数kは0を表す。)

【請求項13】

30

基Wが、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 又は $-NR^N-CH_2-$ を表すことを特徴とする請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

基Wが、 $-O-CH_2-$ を表すことを特徴とする請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

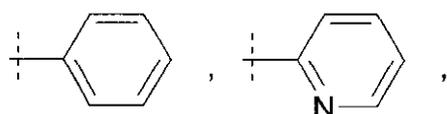
基Bが、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チオフェニル及びチアゾリルから成る群より選択される基を表し、このとき前記基Bは、同一若しくは異なる置換基 R^{20} で一置換又は多置換されていてもよく、さらに R^{20} は請求項1の定義どおりであることを特徴とする請求項1~14のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項16】

基Bが、下記式のいずれかを表すことを特徴とする請求項15に記載の化合物。

【化5】



(それぞれ、フッ素、塩素、臭素、メチル及びメトキシから選択される同一若しくは異なる置換基で一置換又は二置換されていてもよい。)

50

【請求項17】

置換基 R^{20} が、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、(C_{1-3} -アルキル)-カルボニル-、ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ、アミノカルボニル、(C_{1-3} -アルキル)-カルボニルアミノ、(C_{1-3} -アルキル)-スルホニルアミノ及び R^{22} - C_{1-3} -アルキルからなる群から選択され、このとき、各場合1個以上のC原子は、さらにFで一置換又は多置換されていてもよく、及び/又は各場合1若しくは2個のC原子は、相互独立にさらにCl又はBrで一置換されていてもよいことを特徴とする請求項1~16のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項18】

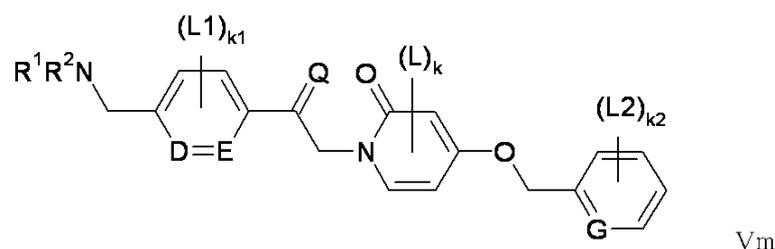
置換基 R^{22} が、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ及びジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノからなる群から選択され、1個以上のH原子がフッ素と置き換わっていてもよいことを特徴とする請求項1~17のいずれかに1項に記載の化合物

10

【請求項19】

式Vm又はVnで特徴づけられる請求項1~18のいずれか1項に記載の化合物、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、その混合物又は塩。

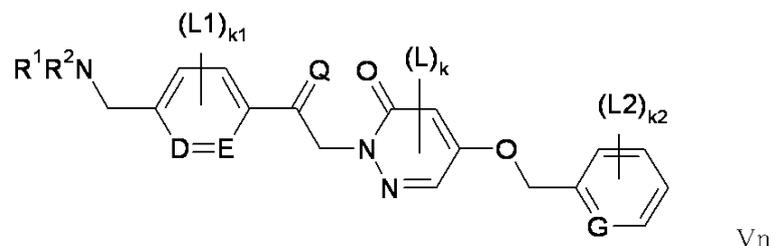
【化6】



Vm

20

【化7】



Vn

30

(式中、

QはO又はCH₂を表し；かつ

D、Eは、相互独立にCH又はNを表し、ここでCHはL1で置換されていてもよく；かつ

GはCH又はNを表し、ここでCHはL2で置換されていてもよく；かつ

Lはフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル又はトリフルオロメチルを表し；

kは0又は1であり；かつ

L1はハロゲン、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、ヒドロキシ又はCF₃を表し；かつ

k1は0又は1であり；かつ

L2は、相互独立にハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、(C_{1-3} -アルキル)-カルボニル-、ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ、アミノカルボニル又は(C_{1-3} -アルキル)-カルボニルアミノを表し、ここで各場合1個以上のC原子はさらにFで一置換又は多置換されていてもよく；かつ

k2は0、1又は2であり、

基R¹、R²は請求項1~4のいずれか1項に定義されるとおりである。)

【請求項20】

以下からなる群から選択される請求項1~19のいずれか1項に記載の化合物：

4-ベンジルオキシ-1-[2-オキソ-2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン、

50

- 4-ベンジルオキシ-1-{2-[4-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-アリル}-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-エチルアミノメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-ベンジルオキシ-1-{2-[4-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-ベンジルオキシ-1-{2-[4-(4-エチル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-ベンジルオキシ-1-{2-[4-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-ベンジルオキシ-1-{2-[3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピリジン-2-オン、
- 5-ベンジルオキシ-2-{2-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-2H-ピリダジン-3-オン、
- 5-ベンジルオキシ-2-{2-[4-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-2H-ピリダジン-3-オン、
- 5-ベンジルオキシ-2-{2-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-2H-ピリダジン-3-オン、
- 5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-オキソ-2-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン、
- 6-ベンジルオキシ-3-{2-[4-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-3H-ピリミジン-4-オン、
- 4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-ベンジルオキシ-1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-ベンジルオキシ-1-[2-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン、
- 5-ベンジルオキシ-2-[2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン、
- 5-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン、
- 5-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン、
- 5-ベンジルオキシ-2-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン、
- 5-ベンジルオキシ-2-[2-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン、
- 4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-{2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピリジン-2-オン、
- 1-{2-[4-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-4-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン、
- 4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-{2-[4-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピリジン-2-オン、及び
- 4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-{2-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピリジン-2-オン。

10

20

30

40

50

【請求項 2 1】

請求項1~20のいずれか1項に記載の化合物の生理学的に許容しうる塩。

【請求項 2 2】

請求項1~20のいずれか1項に記載の少なくとも1種の化合物及び/又は請求項21に記載の塩を含み、任意に1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と一緒に含有しうる医薬組成物。

【請求項 2 3】

請求項1~20のいずれか1項に記載の少なくとも1種の化合物及び/又は請求項21に記載の塩を含有する、哺乳動物の体重を減らすため、及び/又は体重の増加を予防するための医薬組成物。

10

【請求項 2 4】

請求項1~20のいずれか1項に記載の少なくとも1種の化合物及び/又は請求項21に記載の塩の、MCH-受容体-拮抗活性を有する医薬組成物を調製するための使用。

【請求項 2 5】

請求項1~20のいずれか1項に記載の少なくとも1種の化合物及び/又は請求項21に記載の塩の、肥満の予防及び/又は治療に適した医薬組成物を調製するための使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、MCHによって引き起こされるか又は何らかの点でMCHと因果関係のある症状及び/又は疾患の予防及び/又は治療に適した新規ピリドン誘導体、その生理学的に許容しうる塩並びにそのMCHアンタゴニストとしての使用及びその医薬製剤の調製における使用に関する。本発明は、哺乳動物における摂食行動に影響を与えるため及び体重を減らすため及び/又は体重の如何なる増加をも予防するための本発明の化合物の使用にも関する。

20

【背景技術】

【0002】

食物の摂取と体内におけるその変換は全ての生き物の生活の必須部分である。従って、食物の摂取と変換の偏りは一般的に問題をもたらし、病気にもつながる。特に先進工業国におけるヒトの生活様式及び栄養の変化は、最近数十年で病的な過体重(肥満又は肥満症としても知られる)を促した。病気に冒された人々では、肥満が直接、制限された機動性及び生活の質の低下につながる。肥満は多くの場合、例えば糖尿病、異脂肪血症、高血圧症、動脈硬化及び冠動脈性心疾患などの他の疾患をもたらすという追加因子がある。さらに、高体重だけでも支持器官及び運動器官の緊張を高め、慢性疼痛及び関節炎又は骨関節炎などの疾患をもたらす。

30

肥満という用語は、体内の脂肪組織の過剰を意味する。この関係では、肥満は、基本的に、健康の危険につながる高レベルの肥満として考えるべきである。正常な個体と肥満を患っている当該個体との間に厳格な区別はないが、肥満のレベルが上昇するにつれて持続的に肥満に伴う健康の危険が増すと推定される。平易にするため、本発明では、好ましくは、キログラムで測定した体重を身長(メートル)の二乗で除した値として定義される肥満度指数(BMI)が25の値を超え、さらに特に30を超える値を有する個体を肥満を患っているとみなす。

40

【0003】

身体活動及び栄養の変化を除いては、現在、効率的に体重を減らすための確証的な治療選択はない。しかし、肥満は重症かつ生命さえ脅かす疾患の発症の主要な危険因子なので、肥満の予防及び/又は治療用の医薬的に活性な物質を入手できることがますます重要である。非常に最近提案された1つのアプローチはMCHアンタゴニストの治療的使用である(とりわけ特許文献1、2参照)。

メラニン凝集ホルモン(melanin-concentrating hormone)(MCH)は、19のアミノ酸から成る環状ニューロペプチドである。MCHは主に哺乳動物の視床下部で合成され、そこから視床下部のニューロンの投射によって脳の他の部分に移動する。その生物学的活性は、ヒトで

50

は、ロドプシン関連GPCRのファミリー由来の2つの異なるG-タンパク質結合受容体(GPCR)、すなわちMCH受容体1及び2(MCH-1R、MCH-2R)によって媒介される。

動物モデルにおけるMCHの機能の調査は、エネルギーバランスの調節、すなわち代謝活性と食物摂取を変える際の該ペプチドの役割について良い指標を与えた[非特許文献1、2参照]。例えば、ラットにおけるMCHの脳室内投与後、コントロール動物と比べて食物摂取が増えた。さらに、コントロール動物より多くのMCHを産生するトランスジェニックラットは、高脂肪食餌を与えると、実験的にMCHレベルを変えていない動物より有意に体重が増えることによって応答した。また、食物に対する高い要求時期と、ラットの視床下部内のMCH mRNAの量との間に正の関係があることも分かった。しかし、MCHノックアウトマウスによる実験は、MCHの機能を示すのに特に重要である。ニューロペプチドの損失は体脂肪量が減った痩せた動物をもたらし、コントロール動物より食物摂取が有意に少ない。

今まで、げっ歯類では霊長類、フェレット及びイヌと異なり、第2のMCH受容体亜型が見つかっていないので、げっ歯類ではMCHの食欲抑作用はおそらくG_s-結合MCH-1Rによって媒介されるだろう[非特許文献3~6参照]。MCH-1Rを損失後、ノックアウトマウスは低い体脂肪量を有し、エネルギー変換が増加し、かつ高脂肪食餌を与えてもコントロール動物と比べて体重が増えない。エネルギーバランスの調節におけるMCH系の重要さの別の指標は、受容体アンタゴニスト(SNAP-7941)による実験から生じる[非特許文献3参照]。長期試験では、該アンタゴニストで処理した動物は有意に体重が減る。

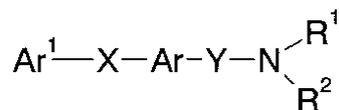
その食欲抑作用に加え、MCH-1RアンタゴニストSNAP-7941は、ラットに関する行動実験でさらに抗不安及び抗うつ作用をも果たす[非特許文献3参照]。従って、MCH-MCH-1R系は、エネルギーバランスの調節のみならず感情状態にも関与するという明白な指標がある。

【0004】

特許文献1、2では、下記一般式のアミン化合物を肥満の治療用MCHアンタゴニストとして提案している。

【0005】

【化1】



【0006】

MCH拮抗作用を有するアミン化合物に関するさらなる特許公報は、例えば、特許文献3~14である。

特許文献15、16(Pharmacia Corp.)には置換ピリジノンが開示されている。特許文献17(Pharmacia Corp.)はピリミドン誘導体に関し、特許文献18及び特許文献19(Pharmacia Corp.)はピリダジノン誘導体に関する。これらの化合物は、p38 MAPキナーゼのモジュレーターとして開示されている。

本出願が主張する優先日後に公開された特許文献20(Banyu Pharmaceuticals)には、下記式のピリドン誘導体がMCH受容体アンタゴニストとして提案されている。

【0007】

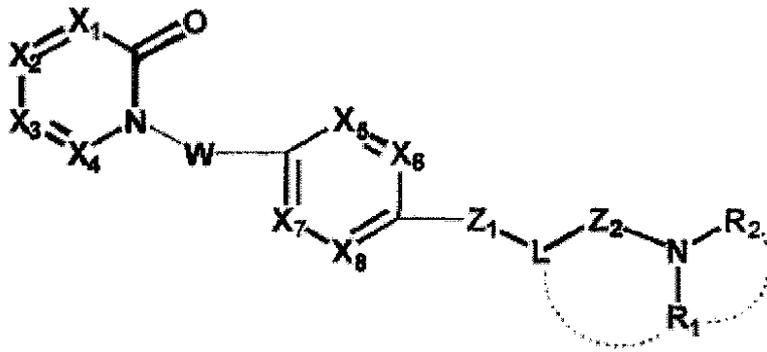
10

20

30

40

【化2】



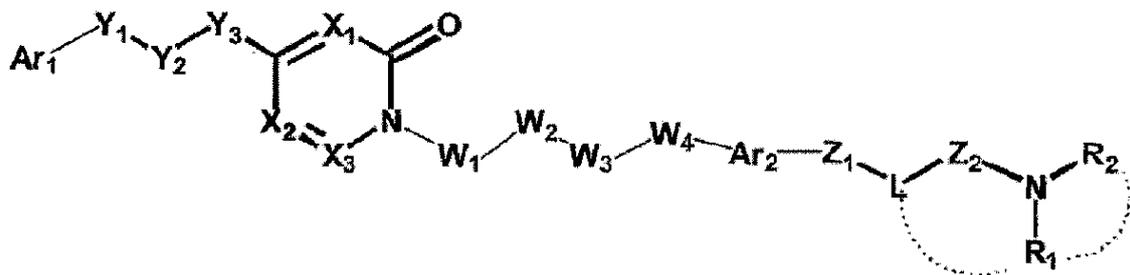
10

【0008】

特許文献21(Banyu Pharmaceuticals)には、二環式芳香族基 Ar_2 を含有する下記式のピリドン誘導体が開示されている。これらの化合物はMCH受容体アンタゴニストとして提案されている。

【0009】

【化3】



20

【0010】

さらに、特許文献22(Banyu Pharmaceuticals)には、フェニルピリドン誘導体がMCH受容体アンタゴニストとして提案されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】国際公開第01/21577号パンフレット

【特許文献2】国際公開第01/82925号パンフレット

【特許文献3】国際公開第04/024702号パンフレット

【特許文献4】国際公開第04/039780号パンフレット

【特許文献5】国際公開第04/039764号パンフレット

【特許文献6】国際公開第05/063239号パンフレット

【特許文献7】国際公開第05/085221号パンフレット

【特許文献8】国際公開第05/103031号パンフレット

【特許文献9】国際公開第05/103032号パンフレット

【特許文献10】国際公開第05/103029号パンフレット

【特許文献11】国際公開第05/100285号パンフレット

【特許文献12】国際公開第05/103002号パンフレット

【特許文献13】国際公開第05/85200号パンフレット

【特許文献14】国際公開第2007/048802号パンフレット

【特許文献15】国際公開第03/068230号パンフレット

【特許文献16】国際公開第2005/018557号パンフレット

【特許文献17】国際公開第2004/087677号パンフレット

40

50

- 【特許文献 18】国際公開第03/059891号パンフレット
 【特許文献 19】国際公開第2005/007632号パンフレット
 【特許文献 20】国際公開第2007/18248号パンフレット
 【特許文献 21】国際公開第2007/029847号パンフレット
 【特許文献 22】国際公開第2007/024004号パンフレット

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献 1】Qu, D., et al., A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature*, 1996. 380(6571): p. 243-7

【非特許文献 2】Shimada, M., et al., Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature*, 1998. 396(6712): p. 670-4

【非特許文献 3】Borowsky, B., et al., Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. *Nat Med*, 2002. 8(8): p. 825-30

【非特許文献 4】Chen, Y., et al., Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity. *Endocrinology*, 2002. 143(7): p. 2469-77

【非特許文献 5】Marsh, D.J., et al., Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. 99(5): p. 3240-5

【非特許文献 6】Takekawa, S., et al., T-226296: A novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist. *Eur J Pharmacol*, 2002. 438(3): p. 129-35

【非特許文献 7】Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", *Biochem. Biophys. Res Commun.* 296 (2002) 698-701

【非特許文献 8】Karlsson OP and Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", *Anal. Biochem.* 300 (2002), 132-138

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明の目的は、MCHアンタゴニストとして特に有効な化合物を同定することである。この発明の別の目的は、MCHアンタゴニストとして有効であり、かつ有利な薬物動態学的特性を有する化合物を提供することである。本発明は、哺乳動物の食習慣に影響を与えるため、及び特に哺乳動物の減量を達成するため、及び/又は体重の増加を予防するために使用できる化合物を提供することについても述べる。

さらに、本発明は、MCHが原因であるか又はそうでなくてもMCHと因果関係のある症状及び/又は疾患の予防及び/又は治療に適した新規の医薬組成物を提供することについて述べる。特に、この発明の目的は、代謝障害、例えば肥満及び/又は糖尿病並びに肥満及び糖尿病に付随する疾患及び/又は障害の治療用医薬組成物を提供することである。本発明の他の目的は、本発明の化合物の有利な用途を実証することに関する。また、本発明は、本発明の化合物の調製方法を提供することについても述べる。本発明の他の目的は、前記所見及び以下の所見から当業者には即明白だろう。

【課題を解決するための手段】

【0014】

第一局面では、本発明は、下記一般式Iのピリドン誘導体、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、その混合物及び塩に関する。

【0015】

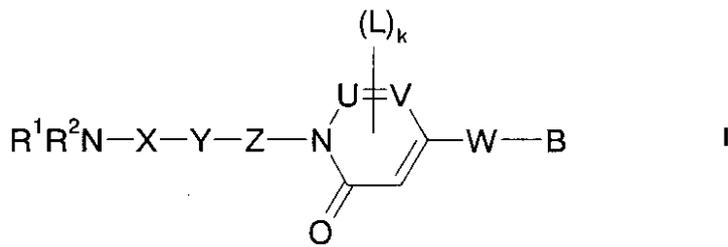
10

20

30

40

【化4】



【0016】

10

(式中、

R¹、R²は、相互独立にH、C₁₋₈-アルキル又はC₃₋₇-シクロアルキルを表し、さらに該アルキル又はシクロアルキル基は、同一若しくは異なる基R¹¹で一置換又は多置換されていてもよく、かつ5員、6員又は7員シクロアルキル基の3若しくは4位の-CH₂-基が-O-、-S-又は-NR¹³-と置き換わっていてもよく；或いは

R²が基Yに結合しているC₁₋₃-アルキレンブリッジを表し（ここで、該アルキレンブリッジは1つ以上のC₁₋₃-アルキル-基で置換されていてもよい）、かつR¹が前記定義どおりであるか又はC₁₋₄-アルキル-CO-、C₁₋₄-アルキル-O-CO-、(C₁₋₄-アルキル)NH-CO-及び(C₁₋₄-アルキル)₂N-CO-から選択される基を表し（ここで、アルキル-基は一フッ素化又は多フッ素化されていてもよい）；或いは

20

R¹とR²がC₃₋₈-アルキレンブリッジを形成し（ここで、該R¹R²N-基のN原子に隣接しないC-H₂-基は、-CH=N-、-CH=CH-、-O-、-S-、-SO-、-(SO₂)-、-CO-、-C(=CH₂)-、-C(=N-OH)-、-C(=N-(C₁₋₄-アルキル))-又は-NR¹³-と置き換わっていてもよく、

R¹とR²がアルキレンブリッジを形成する場合、該アルキレンブリッジにおいて1つ以上のH原子が同一若しくは異なる基R¹⁴と置き換わっていてもよく、かつ

前記アルキレンブリッジは、1又は2つの同一若しくは異なる炭素環式又はヘテロ環式基Cyで、該アルキレンブリッジと該基Cyとの結合が、

-単結合又は二重結合によって、

-スピロ環式環系を形成する共通のC原子によって、

-縮合二環式環系を形成する2つの共通の隣接C原子及び/又はN原子によって、又は

30

-架橋環系を形成する3つ以上のC原子及び/又はN原子によって

生成されるように置換されていてもよい）；

Xは、1、2又は3個の同一若しくは異なるC₁₋₄-アルキル置換基を含みうるC₁₋₃-アルキレンブリッジを表し、このとき2つのアルキル基が結合して3員～7員の環式基を形成してもよく、かつC₂₋₃-アルキレンブリッジ中、1又は2個のC原子がR¹⁰で一置換されていてもよく；かつ

R¹⁰は、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ及びC₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₃-アルキルから成る群より選択され；

Yは、N、O及び/又はSから独立に選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有しうる5員～6員の芳香族炭素環式基を表し（環式基は同一若しくは異なる置換基R²⁰で一置換又は多置換されていてもよい）；

40

Zは、-CH₂-CH₂-、-C(=O)-CH₂-、-C(=CH₂)-CH₂-又は-C(OH)H-CH₂-を表し（全てC₁₋₃-アルキルから相互独立に選択される置換基で一置換又は多置換されていてもよい）；

U、Vは、両方ともCHを表すか又は基U、Vの一方がNを表し、かつU、Vの他方がCHを表し、このときCHはLで置換されていてもよく；かつ

Lは、相互独立にハロゲン、シアノ又はC₁₋₃-アルキルを表し；かつ

kは0、1又は2を表し；

Wは、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH=CH-、-CH₂-NR^N-、-NR^N-CH₂-、-CH₂-、-O-、-S-及び-NR^N-から成る群より選択され；

R^Nは、H、C₁₋₄-アルキル、ホルミル、C₁₋₃-アルキルカルボニル又はC₁₋₃-アルキルスル

50

ホニルを表し；かつ

基Wが-NR^N-CH₂-を表す場合、該基R^Nは、環式基Bに結合する-CH₂-又は-CH₂-CH₂-ブリッジを表すことがあり；かつ

Bは、N、O及び/又はSから独立に選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有しうる5員若しくは6員の不飽和又は芳香族炭素環式基を表し；環式基は、同一若しくは異なる置換基R²⁰で一置換又は多置換されていてもよく；かつ

Cyは、下記意味：

- 3員～7員の飽和炭素環式基、
- 4員～7員の不飽和炭素環式基、
- フェニル基、
- ヘテロ原子としてN、O又はS原子を有する4員～7員の飽和ヘテロ環式基又は5員～7員の不飽和ヘテロ環式基、
- ヘテロ原子として2個以上のN原子又は1若しくは2個のN原子と1個のO原子若しくはS原子を有する5員～7員の飽和又は不飽和ヘテロ環式基、
- N、O及び/又はSから選択される1個以上の同一若しくは異なるヘテロ原子を有する5員又は6員の芳香族ヘテロ環式基

の1つから選択される炭素環式基又はヘテロ環式基を表し、

このとき前記6員又は7員の飽和基は、イミノ、(C₁₋₄-アルキル)-イミノ、メチレン、エチレン、(C₁₋₄-アルキル)-メチレン又はジ-(C₁₋₄-アルキル)-メチレンブリッジとの架橋環系として存在してもよく、かつ

前記環式基は、1個以上のC原子のところでも同一若しくは異なる基R²⁰で一置換又は多置換されていてもよく、或いはフェニル基の場合、さらにニトロで一置換され、及び/又は1個以上のNH基がR²¹で置換されていてもよく；かつ

前記飽和若しくは不飽和の炭素環式基又はヘテロ環式基中、-CH₂-基が-C(=O)-基と置き換わっていてもよく；

R¹¹は、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、R¹⁵-O-、R¹⁵-O-CO-、R¹⁵-CO-O-、シアノ、R¹⁶R¹⁷N-、R¹⁸R¹⁹N-CO-又はCyを表し（このとき前記基中、1個以上のC原子は、ハロゲン、OH、CN、CF₃、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキルから選択される置換基で相互独立に置換されていてもよい）；

R¹³は、R¹⁷について与えた意味の1つを有するか又はホルミルを表し；

R¹⁴はハロゲン、シアノ、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、R¹⁵-O-、R¹⁵-O-CO-、R¹⁵-CO-、R¹⁵-CO-O-、R¹⁶R¹⁷N-、HCO-NR¹⁵-、R¹⁸R¹⁹N-CO-、R¹⁸R¹⁹N-CO-NH-、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-アルキル-、R¹⁵-SO₂-NH-、R¹⁵-SO₂-N(C₁₋₃-アルキル)-、R¹⁵-O-CO-NH-C₁₋₃-アルキル-、R¹⁵-SO₂-NH-C₁₋₃-アルキル-、R¹⁵-CO-C₁₋₃-アルキル-、R¹⁵-CO-O-C₁₋₃-アルキル-、R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-アルキル-、R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃-アルキル-又はCy-C₁₋₃-アルキル-を表し、

R¹⁵はH、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ピリジニル又はピリジニル-C₁₋₃-アルキルを表し、

R¹⁶はH、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₄₋₇-シクロアルケニル、C₄₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキル、-ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキル、-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₂₋₃-アルキル、アミノ-C₂₋₆-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₂₋₆-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₆-アルキル又はシクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₆-アルキルを表し、

R¹⁷は、R¹⁶について与えた意味の1つを有するか又はフェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ピリジニル、C₁₋₄-アルキルカルボニル、C₃₋₇-シクロアルキルカルボニル、ヒドロキシカルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキルカルボニルアミノ-C₂₋₃-アルキル、N-(C₁₋₄-アルキルカルボニル)-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキルアミノ-カルボニル、C₁₋₄-アルキルスルホニル、C₁₋₄-アルキルスルホニルアミノ-C₂₋₃-アルキル又はN-(C₁₋

10

20

30

40

50

4-アルキルスルホニル)-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₃-アルキルを表し；

R¹⁸、R¹⁹は相互独立にH又はC₁₋₆-アルキルを表し（ここで、R¹⁸、R¹⁹が結合してC₃₋₆-アルキレンブリッジを形成してもよく、N原子に隣接しない-CH₂-基は、-O-、-S-、-SO-、-(SO₂)-、-CO-、-C(=CH₂)-又は-NR¹³-と置き換わっていてもよい）；

R²⁰はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、R²²-C₁₋₃-アルキルを表すか又はR²²について与えた意味の1つを有し；
かつ

R²¹はC₁₋₄-アルキル、-ヒドロキシ-C₂₋₆-アルキル、-C₁₋₄-アルコキシ-C₂₋₆-アルキル、-C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₂₋₆-アルキル、-ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₆-アルキル、-シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₆-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキル-カルボニル、C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル、C₁₋₄-アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₄-アルキルアミノスルホニル、ジ-C₁₋₄-アルキルアミノスルホニル又はシクロ-C₃₋₆-アルキレン-イミノ-スルホニルを表し、

R²²はピリジニル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルコキシ、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₄-アルコキシ、OHC-、HO-N=HC-、C₁₋₄-アルコキシ-N=HC-、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキルチオ、カルボキシ、C₁₋₄-アルキルカルボニル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノカルボニル、シクロ-C₃₋₆-アルキル-アミノ-カルボニル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-カルボニル、フェニルアミノカルボニル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₄-アルキル-アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-スルホニル、C₁₋₄-アルキル-スルフィニル、C₁₋₄-アルキル-スルホニルアミノ、C₁₋₄-アルキル-スルホニル-N-(C₁₋₄-アルキル)アミノ、アミノ、C₁₋₄-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、C₁₋₄-アルキル-カルボニル-アミノ、C₁₋₄-アルキル-カルボニル-N-(C₁₋₄-アルキル)アミノ、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ、フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ、N-(C₁₋₄-アルキル)-フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、フェニルカルボニル、フェニルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルメチルアミノ、ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキルアミノカルボニル、(4-モルフォリニル)カルボニル、(1-ピロリジニル)カルボニル、(1-ピペリジニル)カルボニル、(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)カルボニル、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル、アミノカルボニルアミノ又はC₁₋₄-アルキルアミノカルボニルアミノを表し、

さらに前記基、特にL、W、X、Z、R^N、R¹⁰、R¹¹、R¹³~R²²において、各場合1個以上のC原子がさらにFで一置換又は多置換されていてもよく、及び/又は各場合1若しくは2個のC原子が相互独立にさらにCl若しくはBrで一置換されていてもよく、及び/又は各場合1個以上のフェニル環がさらに相互独立に基F、Cl、Br、I、シアノ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル-及びジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキルから選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されていてもよく、及び/又はニトロで一置換されていてもよく、かつ存在するいずれかのカルボキシ基のH原子又はN原子に結合しているH原子は、各場合in vivo切断しうる基と置き換わっていてもよい。）

【0017】

本発明は、個々の光学異性体の形態、個々のエナンチオマー又はラセミ体の混合物、互変異性体の形態及び遊離塩基又は薬理的に許容しうる酸との対応する酸付加塩の形態の化合物にも関する。本発明の対象物は、1つ以上の水素原子が重水素と置き換わっている化合物をもその塩も含めて包含する。

本発明は、上述した、また後述するような本発明の化合物の生理学的に許容しうる塩をも包含する。

この発明には、少なくとも1種の本発明の化合物及び/又は本発明の塩を含み、任意に1種以上の生理学的に許容しうる賦形剤と一緒に含有しうる組成物も含まれる。

10

20

30

40

50

この発明には、少なくとも1種の本発明の化合物及び/又は本発明の塩を含み、任意に1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と一緒に含有しうる医薬組成物も含まれる。

この発明は、哺乳動物の摂食行動に影響を与えるための、少なくとも1種の本発明の化合物及び/又は塩の使用にも関する。

さらに本発明は、哺乳動物の体重を減らすため、及び/又は体重の増加を予防するための、少なくとも1種の本発明の化合物及び/又は塩の使用に関する。

本発明は、MCH受容体拮抗活性、特にMCH-1受容体拮抗活性を有する医薬組成物を調製するための、少なくとも1種の本発明の化合物及び/又は塩の使用にも関する。

この発明は、MCHが原因であるか又はそうでなくてもMCHと因果関係がある症状及び/又は疾患の予防及び/又は治療に適した医薬組成物を調製するための、少なくとも1種の本発明の化合物及び/又は塩の使用にも関する。

10

本発明のさらなる対象は、代謝障害及び/又は摂食障害、特に肥満、過食症、神経性過食症、悪液質、拒食症、神経性拒食症及び食欲過剰の予防及び/又は治療に適した医薬組成物を調製するための、少なくとも1種の本発明の化合物及び/又は塩の使用にも関する。

本発明は、肥満に関係する疾患及び/又は障害、特に糖尿病、特にII型糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性腎症といった糖尿病の合併症、インスリン抵抗性、病的糖耐性、脳出血、心不全、心血管疾患、特に動脈硬化症及び高血圧、関節炎及び膝関節炎の予防及び/又は治療に適した医薬組成物を調製するための、少なくとも1種の本発明の化合物及び/又は塩の使用にも関する。

さらに本発明は、高脂血症、蜂窩織炎、脂肪蓄積、悪性肥満細胞症、全身性肥満細胞症、感情障害、情動障害、うつ病、不安、睡眠障害、繁殖障害、性障害、記憶障害、てんかん、認知症の形態及びホルモン障害の予防及び/又は治療に適した医薬組成物を調製するための、少なくとも1種の本発明の化合物及び/又は塩の使用にも関する。

20

本発明は、尿の問題、例えば尿失禁、過活動膀胱、尿意切迫症、夜尿症及び遺尿症の予防及び/又は治療に適した医薬組成物を調製するための、少なくとも1種の本発明の化合物及び/又は塩の使用にも関する。

さらに本発明は、依存症及び/又は禁断症状の予防及び/又は治療に適した医薬組成物を調製するための、少なくとも1種の本発明の化合物及び/又は塩の使用に関する。

【0018】

本発明は、本発明の化合物及び/又は対応する塩から選択される第1の活性物質と、糖尿病の治療用活性物質、糖尿病合併症の治療用活性物質、肥満の治療用活性物質、好ましくはMCHアンタゴニスト以外の肥満の治療用活性物質、高血圧の治療用活性物質、動脈硬化症を含む異脂肪血症又は高脂血症の治療用活性物質、関節炎の治療用活性物質、不安状態の治療用活性物質及びうつ病の治療用活性物質から成る群より選択される第2の活性物質を含み、任意に1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と一緒に含有しうる医薬組成物にも関する。

30

さらに、本発明は、後述するように、式Iの化合物の調製方法に関する。

本発明の合成で使用する出発原料及び中間生成物もこの発明の対象物である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

〔発明の詳細な説明〕

特に断らない限り、基、残基及び置換基、特にB、k、L、U、V、W、X、Y、Z、Cy、R¹、R²、R¹⁰、R¹¹、R¹³~R²²、R^Nは、前記意味を有する。

化合物中に基、残基及び/又は置換基が1回より多く現われる場合、各場合それらは同一又は異なってよい。

R¹とR²がアルキレンブリッジによって結合していない場合、R¹とR²は相互独立に、好ましくはC₁₋₈-アルキル又はC₃₋₇-シクロアルキル基を表し、同一若しくは異なる基R¹¹で一置換又は多置換されていてもよく、さらに5員、6員又は7員のシクロアルキル基の3若しくは4位の-CH₂-基は、-O-、-S-又は-NR¹³-と置き換わっていてもよく、基R¹とR²の一方又は両方がHを意味することもある。

40

50

基 R^{11} の好ましい意味はF、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 R^{15} -O-、シアノ、 $R^{16}R^{17}N$ 、 C_{3-7} -シクロアルキル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ、ピロリジニル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピロリジニル、ピペリジニル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピペリジニル、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、チアゾリル、イミダゾリルであり、前記基中、1個以上のC原子が相互独立にF、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ若しくはヒドロキシ- C_{1-3} -アルキルで一置換又は多置換されていてもよく、及び/又は1若しくは2個のC原子が相互独立にCl、Br、OH、 CF_3 若しくはCNで一置換されていてもよく、かつ前記環式基は、1個以上のC原子のところまで同一若しくは異なる基 R^{20} で一置換又は多置換されていてもよく、或いはフェニル基の場合、さらにニトロで一置換されていてもよく、及び/又は1個以上のNH基が R^{21} で置換されていてもよい。 R^{11} が意味 R^{15} -O-、シアノ、 $R^{16}R^{17}N$ 又はシクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノの1つを有する場合、 R^{11} で置換されているアルキル又はシクロアルキル基のC原子は、好ましくは例えば基-N-X-のようなヘテロ原子に直接結合しない。

10

【0020】

好ましくは基 R^1 、 R^2 は、相互独立にH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-5} -アルケニル、 C_{3-5} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヒドロキシ- C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、(ヒドロキシ- C_{3-7} -シクロアルキル)- C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{2-4} -アルキル、-NC- C_{2-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{2-4} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルコキシ- C_{2-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニル- C_{1-4} -アルキル、カルボキシル- C_{1-4} -アルキル、アミノ- C_{2-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ- C_{2-4} -アルキル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{2-4} -アルキル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ- C_{2-4} -アルキル、ピロリジン-3-イル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピロリジン-3-イル、ピロリジニル- C_{1-3} -アルキル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピロリジニル- C_{1-3} -アルキル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピペリジン-3-イル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピペリジン-4-イル、ピペリジニル- C_{1-3} -アルキル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピペリジニル- C_{1-3} -アルキル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、ピリジル- C_{1-3} -アルキル、ピラゾリル- C_{1-3} -アルキル、チアゾリル- C_{1-3} -アルキル又はイミダゾリル- C_{1-3} -アルキルを表し、前記基中、1個以上のC原子は、相互独立にF、 C_{1-3} -アルキル若しくはヒドロキシ- C_{1-3} -アルキルで一置換又は多置換されていてもよく、及び/又は1若しくは2個のC原子は、相互独立にCl、Br、OH、 CF_3 若しくはCNで一置換されていてもよく、かつ前記環式基は、1個以上のC原子のところまで同一若しくは異なる基 R^{20} で一置換又は多置換されていてもよく、フェニル基の場合、さらにニトロで一置換されていてもよく、及び/又は1個以上のNH基が R^{21} で置換されていてもよい。前記フェニル又はピリジル基の好ましい置換基は、基F、Cl、Br、I、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキルアミノ- C_{1-3} -アルキル及びジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキルから選択され、さらにフェニル基はニトロで一置換されていてもよい。

20

30

基 R^1 及び/又は R^2 の特に好ましい定義は、H、 C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、 C_{3-5} -アルケニル、 C_{3-5} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヒドロキシ- C_{3-7} -シクロアルキル、ジヒドロキシ- C_{3-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、(ヒドロキシ- C_{3-7} -シクロアルキル)- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{2-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルコキシ- C_{2-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-4} -アルコキシ- C_{2-3} -アルキル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ- C_{2-3} -アルキル、ピロリジン-N-イル- C_{2-3} -アルキル、ピペリジン-N-イル- C_{2-3} -アルキル、ピリジルメチル、ピラゾリルメチル、チアゾリルメチル及びイミダゾリルメチルから成る群より選択され、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル-アルキル基は、さらにヒドロキシ及び/又はヒドロキシ- C_{1-3} -アルキルで一置換若しくは二置換されていてもよく、及び/

40

50

又はF若しくはC₁₋₃-アルキル一置換又は多置換されていてもよく、及び/又はCF₃、Br、Cl若しくはCNで一置換されていてもよい。

最も好ましい基R¹及び/又はR²は、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、プロパ-2-エニル、ブタ-2-エニル、プロパ-2-イニル、ブタ-2-イニル、2-メトキシエチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、ヒドロキシ-C₃₋₇-シクロアルキル、(ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル)-ヒドロキシ-C₃₋₇-シクロアルキル、ジヒドロキシ-C₃₋₅-アルキル、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-エチル、1,1-ジ(ヒドロキシメチル)-エチル、(1-ヒドロキシ-C₃₋₆-シクロアルキル)-メチル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノエチル、ピロリジン-N-イル-エチル及びピペリジン-N-イルエチルから成る群より選択され、前記基は、F及び/又はC₁₋₃-アルキルで一置換又は多置換されていてもよい。

10

従って、最も特に好ましい基R¹及び/又はR²の例は、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、プロパ-2-エニル、プロパ-2-イニル、2-メトキシエチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、ヒドロキシ-シクロペンチル、ヒドロキシ-シクロヘキシル、(ヒドロキシメチル)-ヒドロキシ-シクロペンチル、(ヒドロキシメチル)-ヒドロキシ-シクロヘキシル、2,3-ジヒドロキシプロピル、(1-ヒドロキシ-シクロプロピル)-メチル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル及び2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピルである。

20

特に好ましくは、基R¹、R²の少なくとも1つがH以外の意味を有する。

【0021】

基R²が、基Yに結合しているC₁₋₃-アルキレンブリッジを表す場合、好ましくはR¹の定義は前述したとおりの好ましい定義によるか又はR¹はC₁₋₄-アルキル-CO-、C₁₋₄-アルキル-O-CO-、(C₁₋₄-アルキル)NH-CO-又は(C₁₋₄-アルキル)₂N-CO-（ここで、アルキル-基は一フッ素化又は多フッ素化されていてもよい）から選択される基を表す。R²が基Yに結合している場合、R²は、好ましくは-CH₂-又は-CH₂-CH₂-を表し、このとき該アルキレンブリッジは、1個以上のC₁₋₃-アルキル-基で一置換又は多置換されていてもよい。R²が基Yに結合している場合、R¹は好ましくはH、C₁₋₄-アルキル又はC₁₋₄-アルキル-カルボニル（アルキルは一フッ素化又は多フッ素化されていてもよい）、なおさらに好ましくはH、メチルカルボニル又はC₁₋₃-アルキル（一フッ素化又は多フッ素化されていてもよい）を表す。この場合のR¹の好ましい例は、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、トリフルオロメチル、メチルカルボニル又はトリフルオロメチルカルボニルである。

30

基R¹とR²がアルキレンブリッジを形成する場合、これは好ましくはC₃₋₇-アルキレンブリッジ又はC₃₋₇-アルキレンブリッジであり、このとき該R¹R²N基のN原子に隣接しない-CH₂-基は、-CH=N-、-CH=CH-、-O-、-S-、-(SO₂)-、-CO-、-C(=N-OH)-、-C(=N-(C₁₋₄-アルキル))-又は-NR¹³-と置き換わり、

40

さらに前記アルキレンブリッジ中、1個以上のH原子が同一若しくは異なる基R¹⁴と置き換わっていてもよく、かつ

前記アルキレンブリッジは、炭素環式又はヘテロ環式基cyで、該アルキレンブリッジと基Cyとの間の結合が、

- 単結合又は二重結合によって、
 - スピロ環式環系を形成する共通のC原子によって、
 - 縮合二環式環系を形成する2個の共通の隣接C原子及び/又はN原子によって、又は
 - 架橋環系を形成する3個以上のC原子及び/又はN原子によって
- 生成されるように置換されていてもよい。

また、好ましくは、R¹とR²がアルキレンブリッジを形成して、R¹R²N-が、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール、1,2,3,6-テトラヒドロ

50

-ピリジン、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、ピペラジン（自由なイミン官能は R^{13} で置換されている）、ピペリジン-4-オン、モルフォリン、チオモルフォリン、4- C_{1-4} -アルコキシ-イミノ-ピペリジン-1-イル及び4-ヒドロキシイミノ-ピペリジン-1-イルから選択される基；又は特に好ましくはアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン（自由なイミン官能は R^{13} で置換されている）、及びモルフォリンから選択される基を表す。

さらに R^1 及び R^2 の一般定義によれば、1個以上のH原子は同一若しくは異なる基 R^{14} と置き換わっていてもよく、及び/又は前記基は、1若しくは2個の同一若しくは異なる炭素環式又はヘテロ環式基Cyによって、 R^1 及び R^2 の一般定義で特定したように置換されていてもよく、該基Cyは R^{20} で一置換又は多置換されていてもよい。

10

特に好ましい基Cyは C_{3-7} -シクロアルキル、アザ- C_{4-7} -シクロアルキル、特にシクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ、並びに1- C_{1-4} -アルキル-アザ- C_{4-7} -シクロアルキルであり、該基Cyは、 R^{20} で一置換又は多置換されていてもよい。

R^1 と R^2 で形成される C_{3-8} -アルキレンブリッジ（- CH_2 -基は指定したとおりに置き換わりうる）は、上述したように、前述したとおりに置換されうる1又は2個の同一若しくは異なる炭素環式又はヘテロ環式基Cyで置換されていてもよい。

単結合によってアルキレンブリッジが基Cyに結合している場合、Cyは、好ましくは C_{3-7} -シクロアルキル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ、イミダゾル、トリアゾル、チエニル及びフェニルから成る群より選択される。

スピロ環式環系を形成する共通のC原子によってアルキレンブリッジが基Cyに結合している場合、Cyは、好ましくは C_{3-7} -シクロアルキル、アザ- C_{4-8} -シクロアルキル、オキサ- C_{4-8} -シクロアルキル、2,3-ジヒドロ-1H-キナゾリン-4-オンから成る群より選択される。

20

縮合二環式環系を形成する2個の共通の隣接C原子及び/又はN原子によってアルキレンブリッジが基Cyに結合している場合、Cyは、好ましくは C_{4-7} -シクロアルキル、フェニル、チエニルから成る群より選択される。

架橋環系を形成する3個以上のC原子及び/又はN原子によってアルキレンブリッジが基Cyに結合している場合、Cyは、好ましくは C_{4-8} -シクロアルキル又はアザ- C_{4-8} -シクロアルキルを表す。

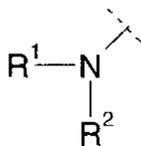
ヘテロ環式基 R^1R^2N -が基Cyで置換されている場合、基Cyは、好ましくは単結合によって基 R^1R^2N -に結合し、さらにCyは好ましくは C_{3-7} -シクロアルキル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ、イミダゾル及びトリアゾルから成る群より選択され、これらの基は、指定どおりに、好ましくはフッ素、 C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル及びヒドロキシで置換されていてもよい。

30

特に好ましくは、下記式

【0022】

【化5】



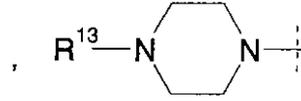
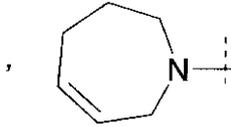
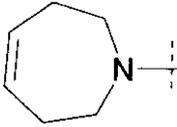
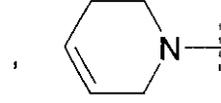
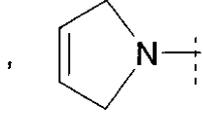
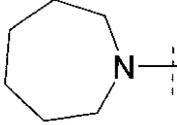
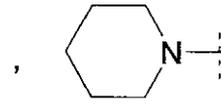
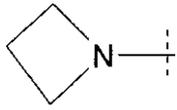
40

【0023】

で表される基は、下記部分式

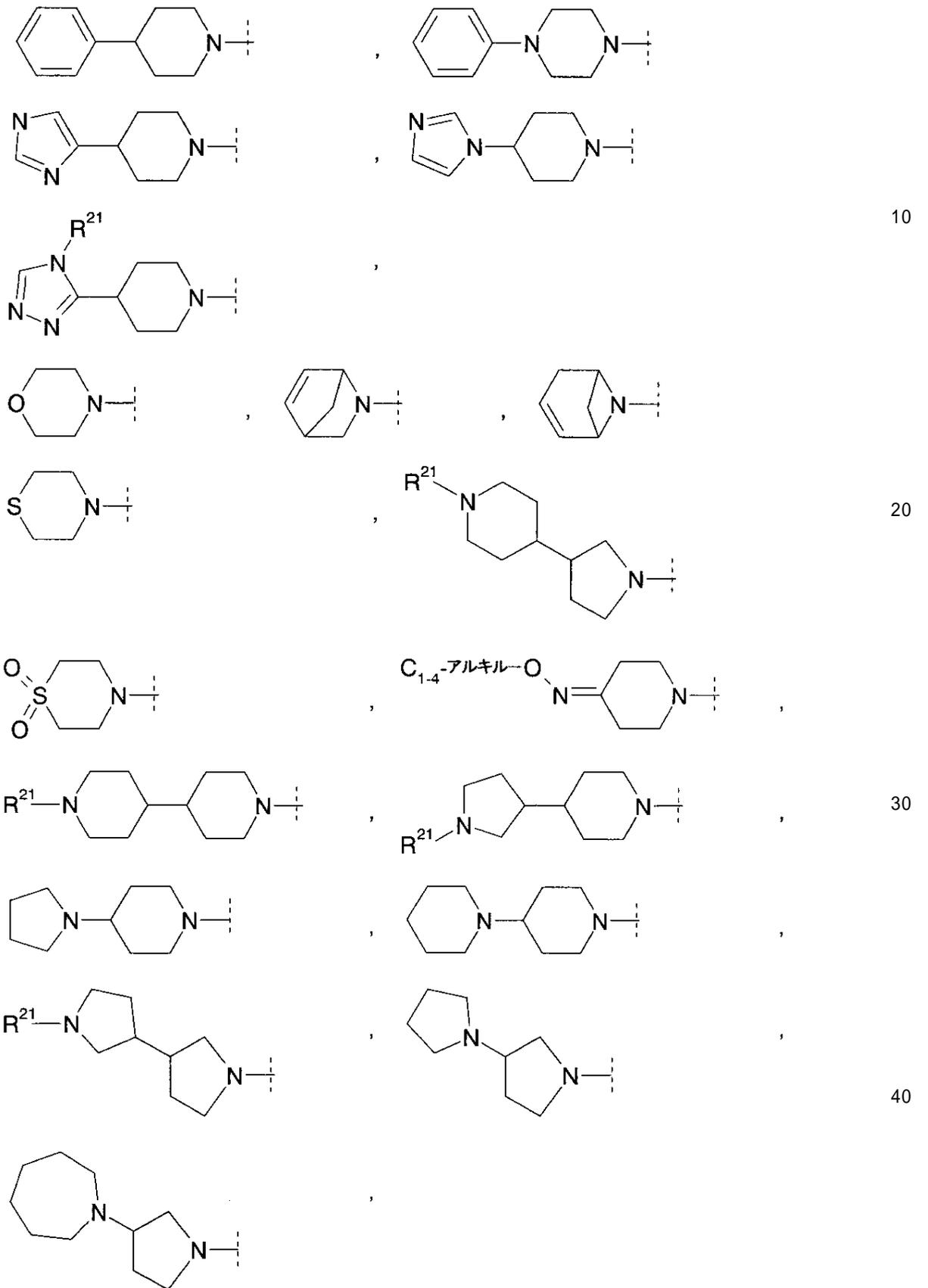
【0024】

【化 6】

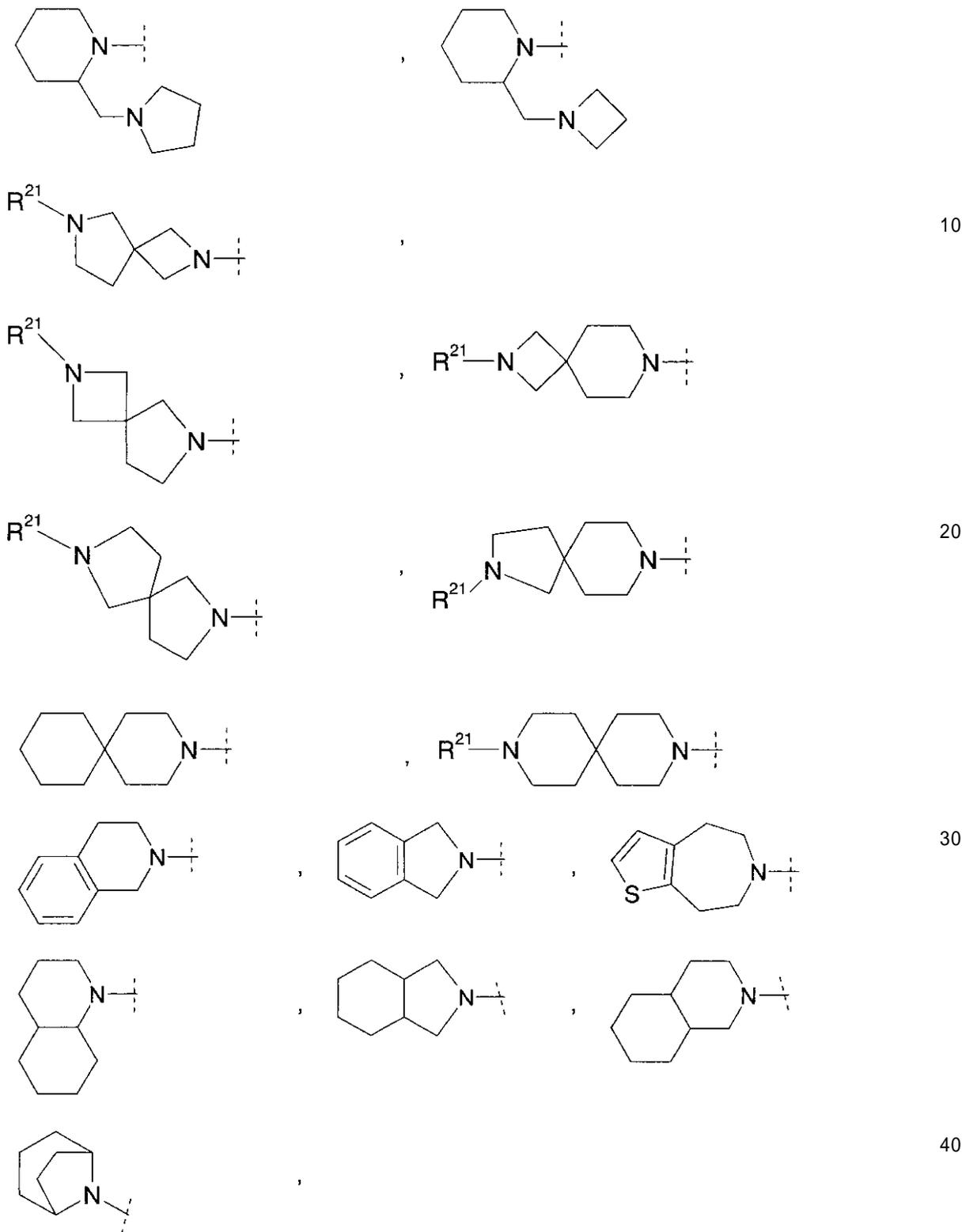


【 0 0 2 5 】

【化7】



【化8】



【0027】

に従って定義される。

ここで、基 R^1R^2N -によって形成されるヘテロ環の1個以上のH原子は、同一若しくは異なる基 R^1 と置き換わっていてもよく、かつ

基 R^1R^2N -によって形成されるヘテロ環は、1又は2個、好ましくは1個の基Cy、特に好ましくは C_{3-7} -シクロアルキル基で置換されていてもよく、さらに該シクロアルキル基は、 R^{20}

で一置換又は多置換されていてもよく、かつ
基 R^1R^2N -によって形成されるヘテロ環に結合している環は、1個以上のC原子のところで R^{20} によって一置換又は多置換されていてもよく、或いはフェニル基の場合、さらにニトロで一置換されていてもよく、かつ

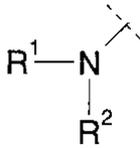
R^{13} 、 R^{14} 、 R^{20} 、 R^{21} は、前述した意味及び後述する意味を有する。

基 R^1R^2N -によって形成されるヘテロ環が、指定どおりに、 R^{20} で一置換又は多置換された1若しくは2個のシクロアルキル基で置換される場合、置換基 R^{20} は、相互独立に好ましくは C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素又は CF_3 、特にヒドロキシを表す。

最も特に好ましくは、下記式

【0028】

【化9】

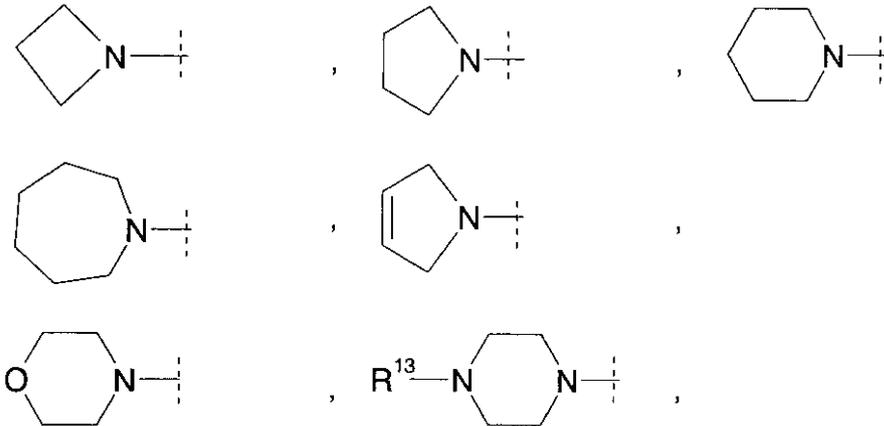


【0029】

で表される基は、下記部分式

【0030】

【化10】



【0031】

の1つに従って定義される。

ここで、 R^{13} は前記意味及び後述する意味を有し、かつ

基 R^1R^2N -によって形成されるヘテロ環は、基Cy、好ましくは C_{3-6} -シクロアルキル、ヒドロキシ- C_{3-6} -シクロアルキル又は(ヒドロキシ- C_{3-6} -シクロアルキル)- C_{1-3} -アルキルによって置換されていてもよく、かつ

基 R^1R^2N -によって形成されるヘテロ環は、同一若しくは異なる基 R^{14} で一置換、二置換又は三置換されていてもよい。

上述した下記式

【0032】

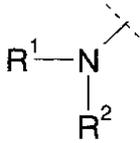
10

20

30

40

【化11】

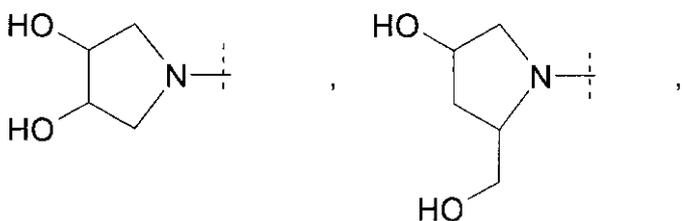
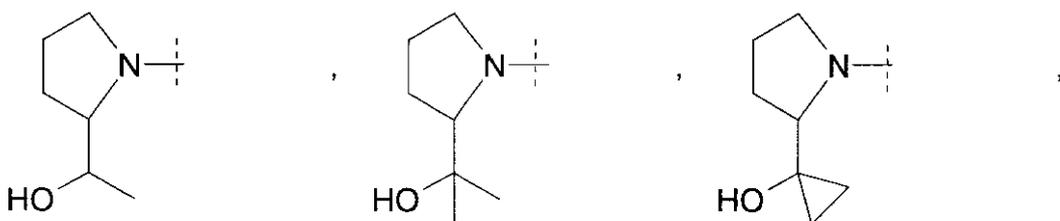
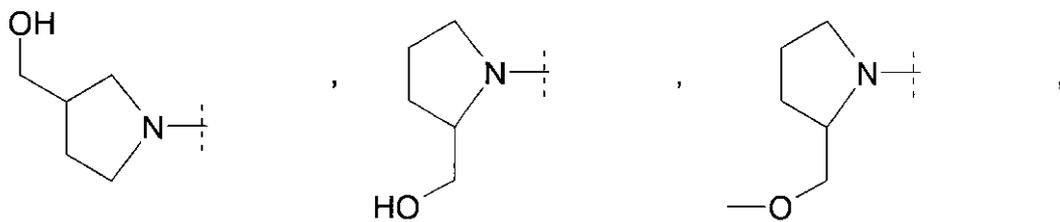
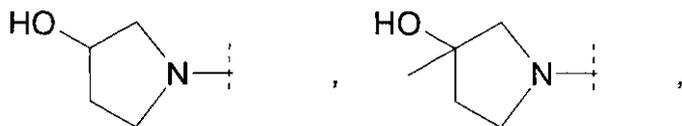
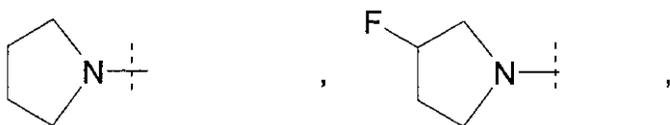
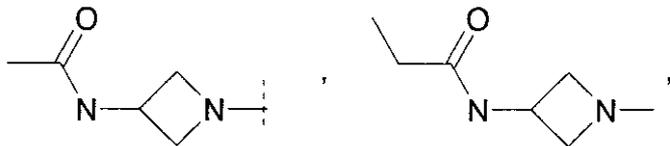


【0033】

で表されるヘテロ環式基の最も特に好ましい部分式は、以下のとおりである。

【0034】

【化12】



10

20

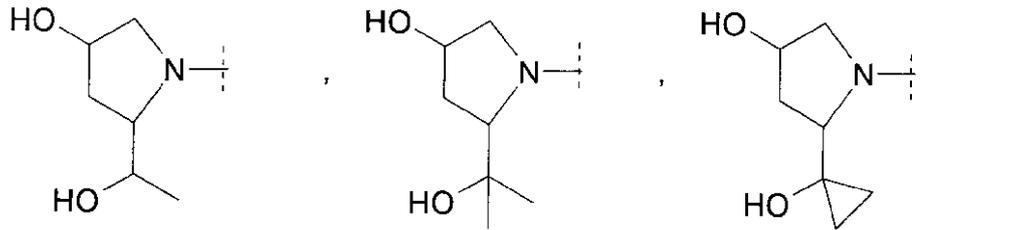
30

40

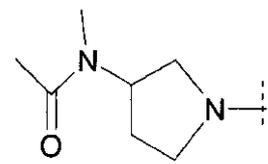
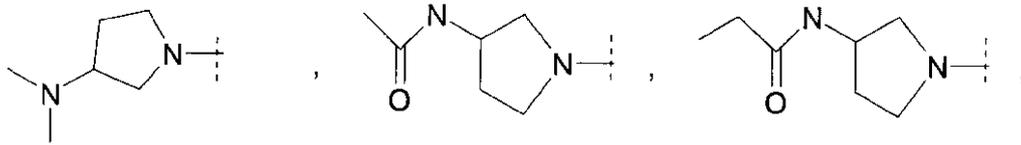
50

【 0 0 3 5 】

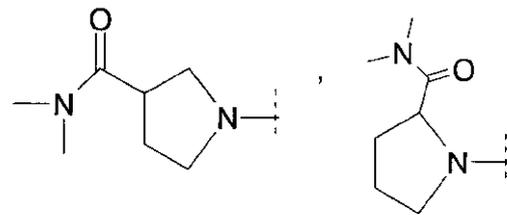
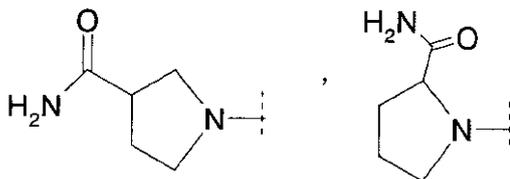
【 化 1 3 】



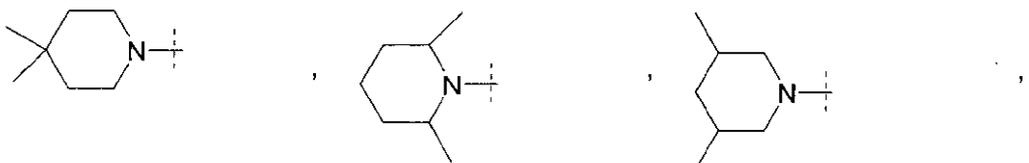
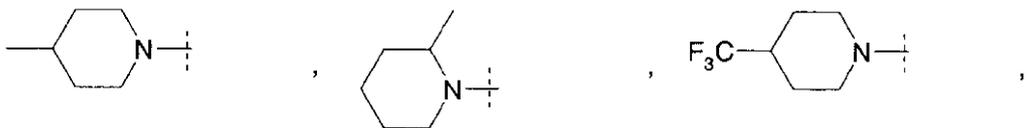
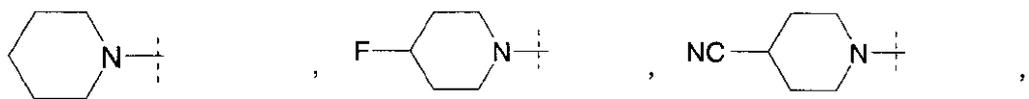
10



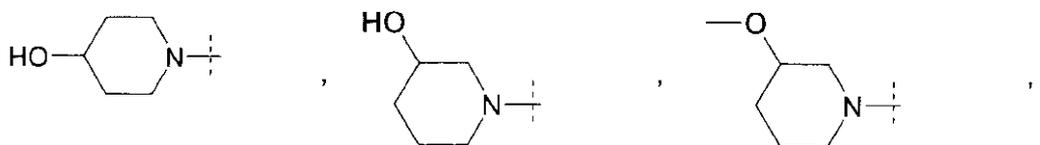
20



30



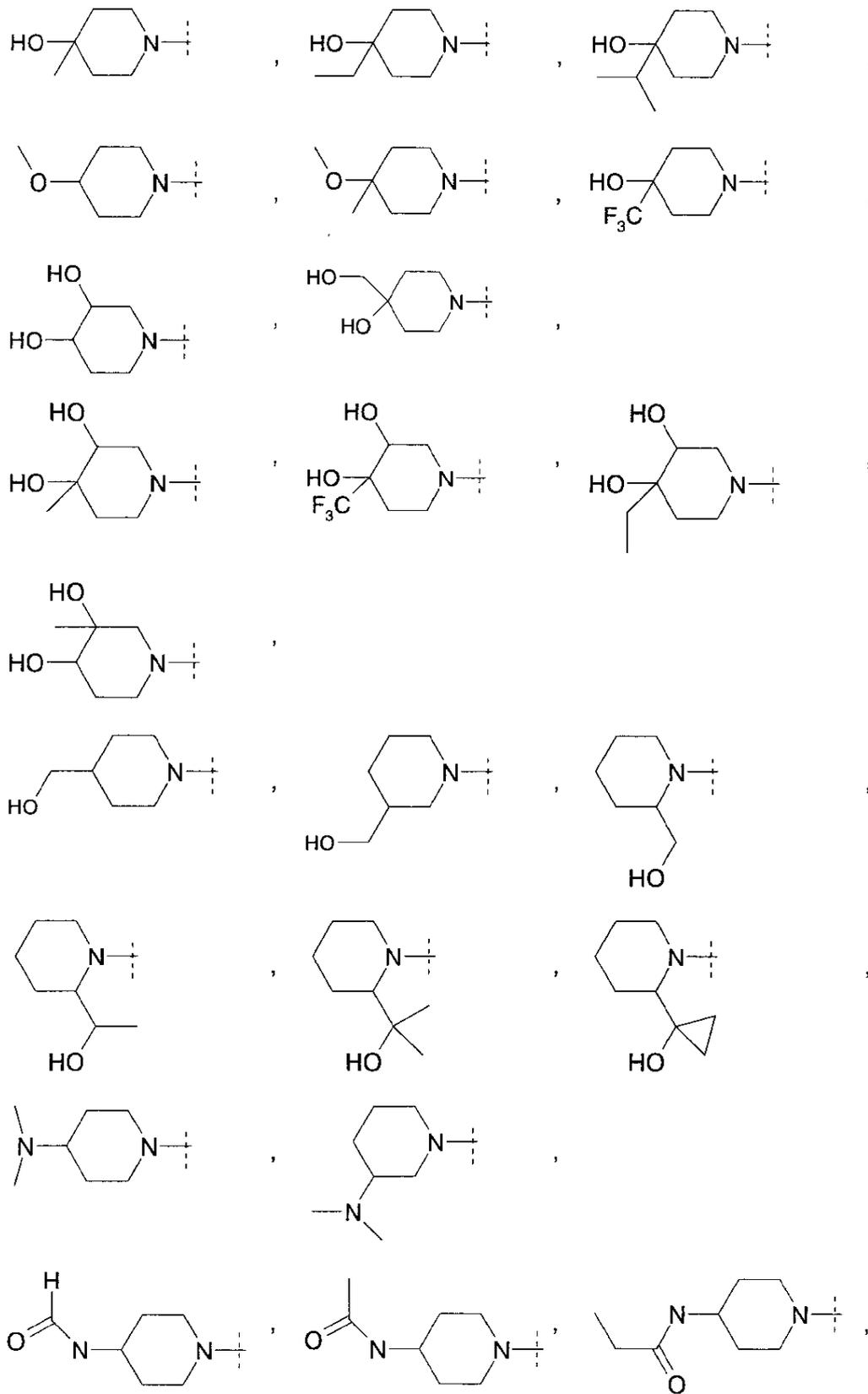
40



【 0 0 3 6 】

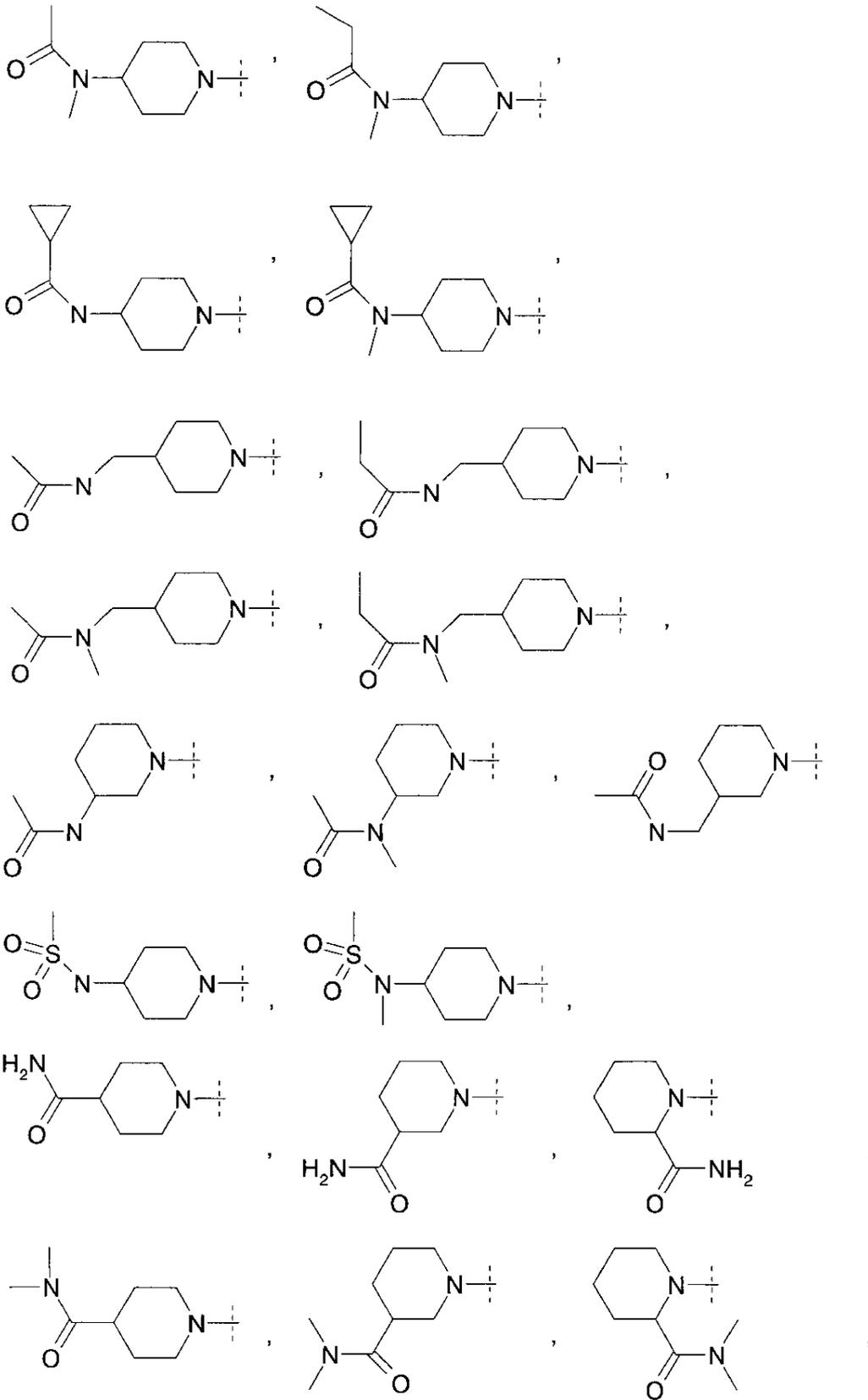
50

【化 1 4】



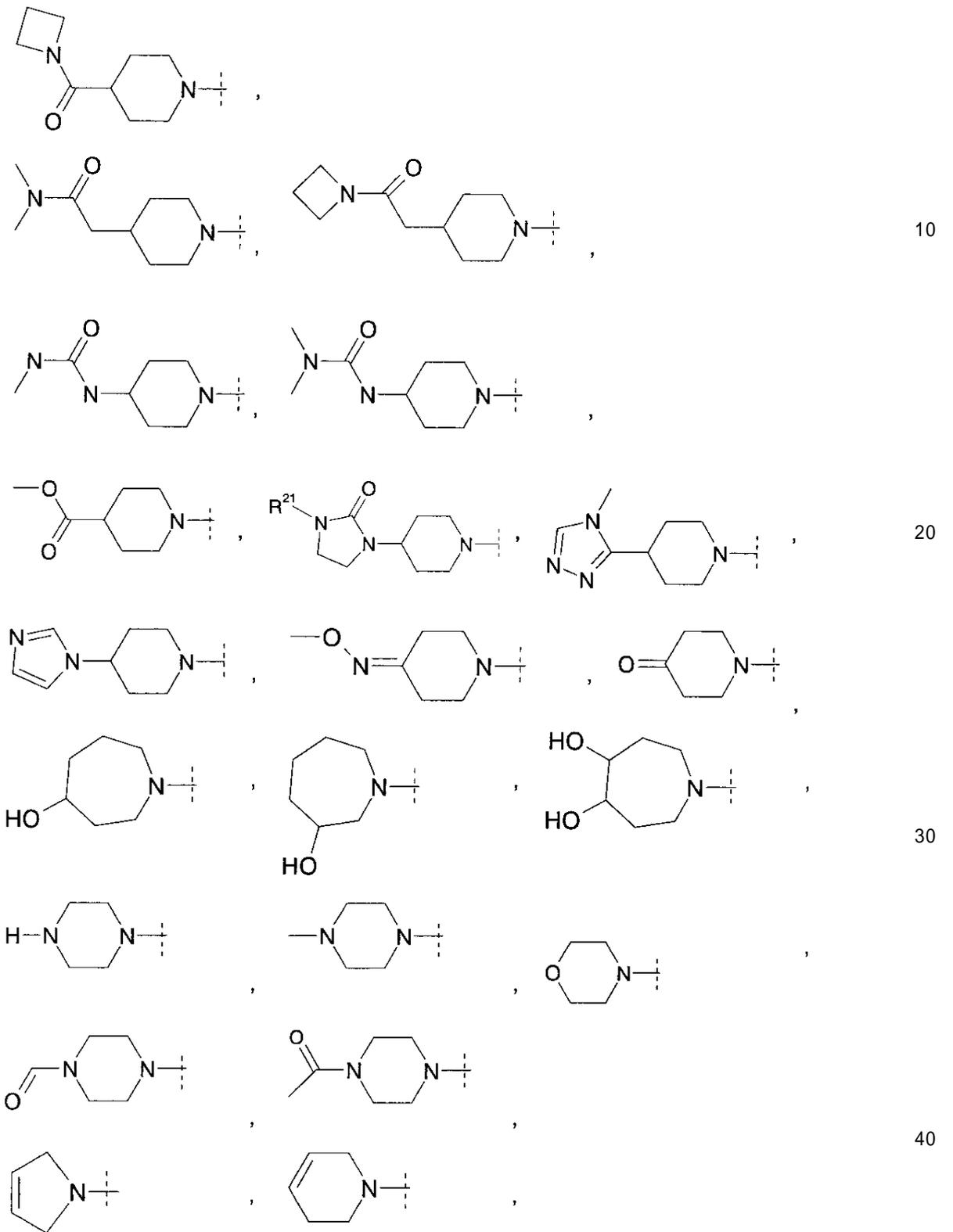
【 0 0 3 7 】

【化 1 5】



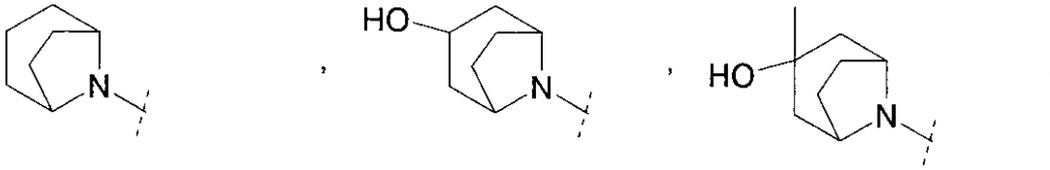
【 0 0 3 8 】

【化 1 6】



【 0 0 3 9 】

【化17】



【0040】

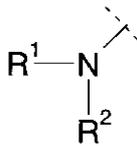
ここで、列挙した基はさらに置換されず、或いは
メチル又はエチル基がフッ素で一置換、二置換又は三置換されていてもよく、かつ基 R^1R^2
N-によって形成されるヘテロ環の、炭素に結合している1個以上のH原子が相互独立にフッ
素、塩素、CN、 CF_3 、 C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、特に C_{1-3} -アルキル又
は CF_3 、好ましくはメチル、エチル、 CF_3 で置換されていてもよい。

10

上述した好ましい部分式から、下記式

【0041】

【化18】



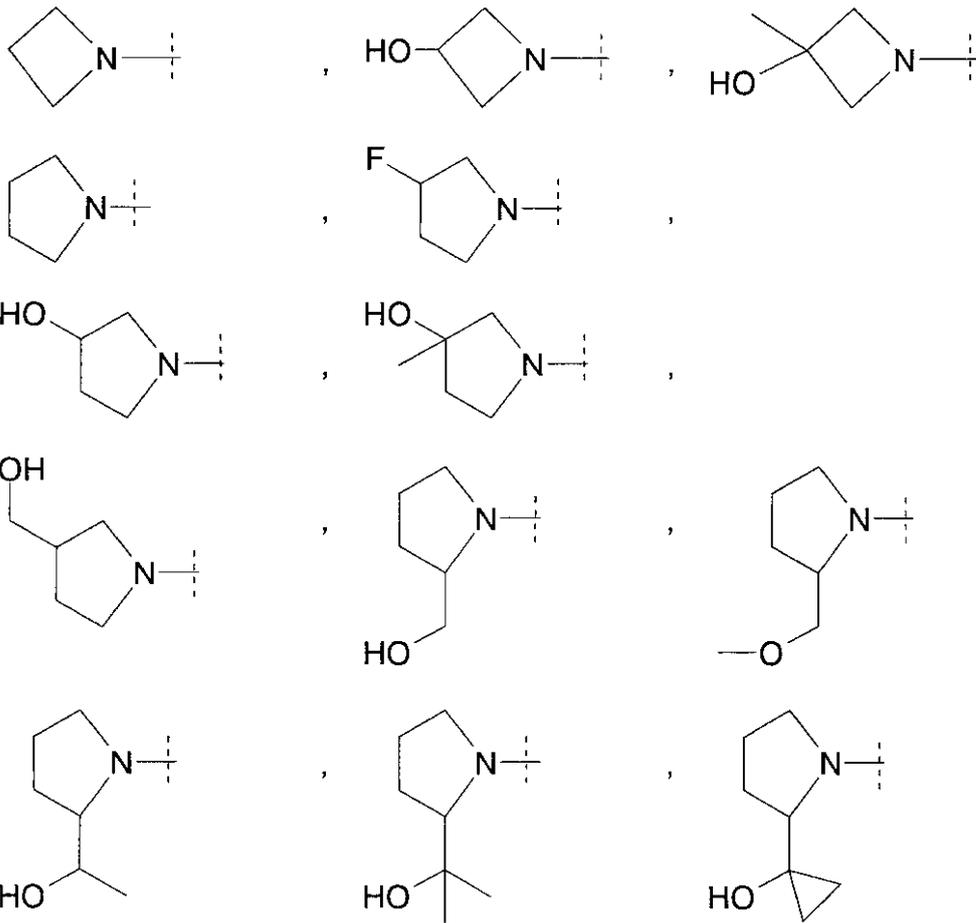
20

【0042】

で表されるヘテロ環式基の特に好ましい定義は以下のとおりである。

【0043】

【化 1 9】



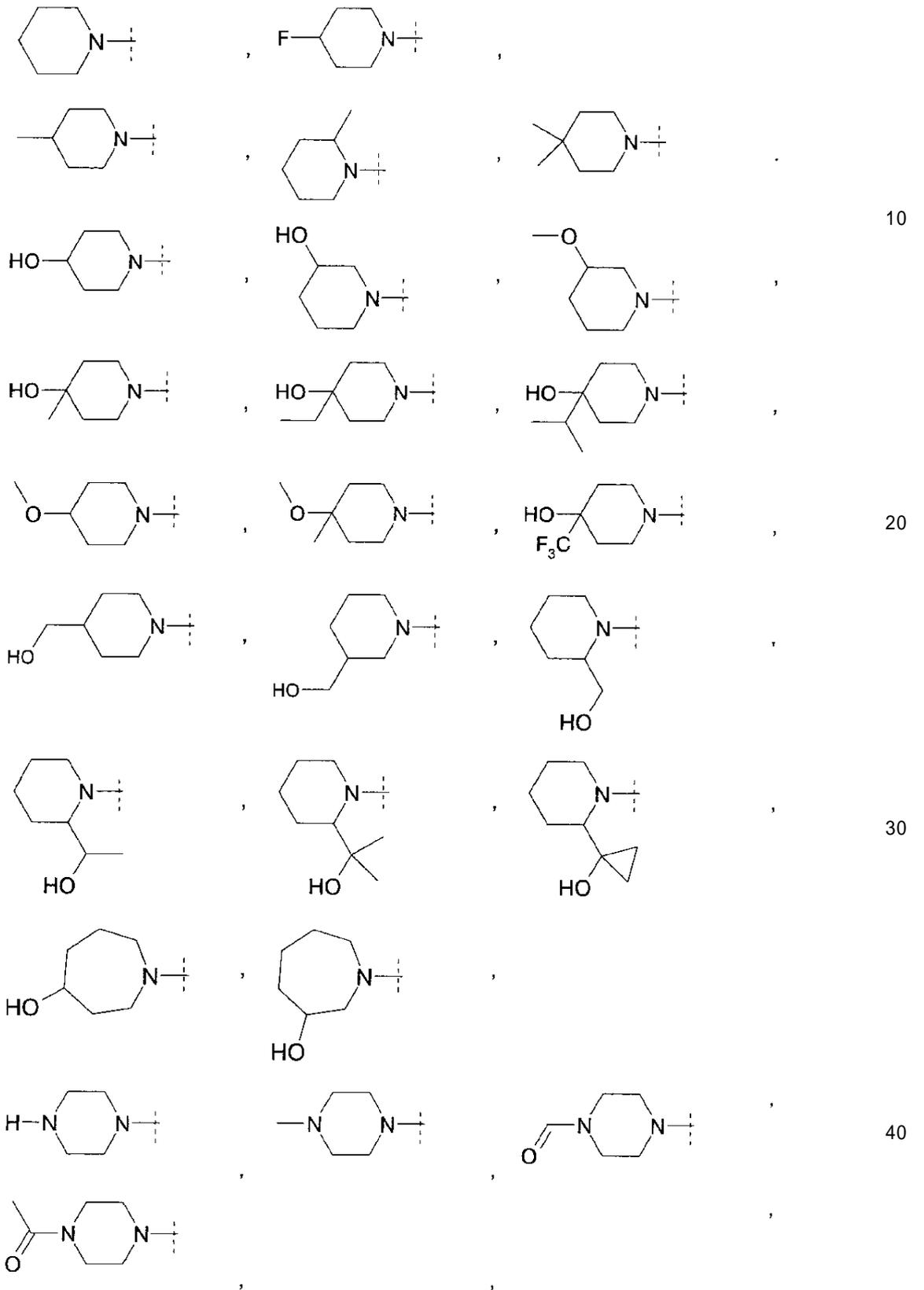
10

20

【 0 0 4 4 】

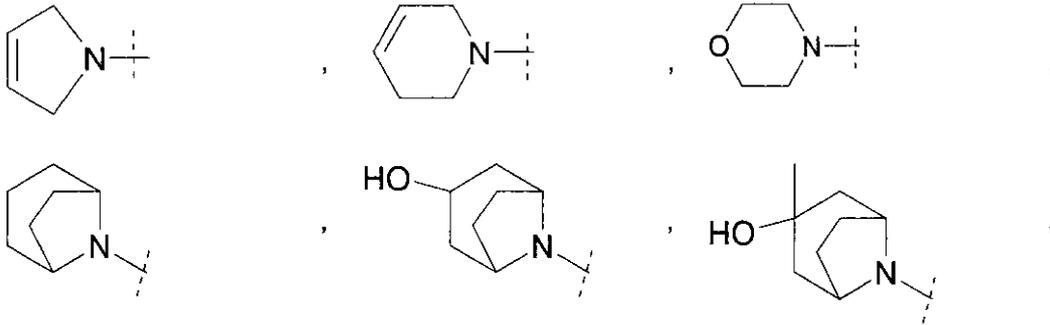
30

【化 2 0】



【 0 0 4 5】

【化 2 1】



10

【 0 0 4 6 】

ここで、列挙した基はさらに置換されず、或いはメチル又はエチル基がフッ素で一置換、二置換又は三置換されていてもよく、かつ基 R^1R^2N -によって形成されるヘテロ環の、炭素に結合している1個以上のH原子が相互独立にフッ素、塩素、CN、 CF_3 、 C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、特に C_{1-3} -アルキル又は CF_3 、好ましくはメチル、エチル、 CF_3 で置換されていてもよい。

【 0 0 4 7 】

上述した R^1R^2N の好ましい意味及び特に好ましい意味の中で、置換基 R^{14} の下記定義が好ましい。

20

- F、Cl、Br、シアノ、
- C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、
- ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、-(C_{1-4} -アルコキシ)- C_{1-3} -アルキル、
- C_{1-4} -アルキル-カルボニル、カルボキシ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、ヒドロキシ-カルボニル- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル- C_{1-3} -アルキル、
- ホルミルアミノ、N-ホルミル-N(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、ホルミルアミノ- C_{1-3} -アルキル、ホルミル-N(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-カルボニルアミノ、 C_{1-4} -アルキル-カルボニル-N-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、 C_{1-4} -アルキル-カルボニルアミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-カルボニル-N-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、
- C_{1-4} -アルコキシ-カルボニルアミノ、 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニルアミノ- C_{1-3} -アルキル、
- アミノ、 C_{1-4} -アルキル-アミノ、 C_{3-7} -シクロアルキル-アミノ、 C_{3-7} -シクロアルキル-N-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ、アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル-アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル-N-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ- C_{1-3} -アルキル、
- アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ-カルボニル、 C_{3-7} -シクロアルキル-アミノ-カルボニル、 C_{3-7} -シクロアルキル-N-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ-カルボニル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ-カルボニル、(アザ- C_{4-6} -シクロアルキル)-カルボニル、アミノカルボニル- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ-カルボニル- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル-アミノ-カルボニル- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル-N-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ-カルボニル- C_{1-3} -アルキル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ-カルボニル- C_{1-3} -アルキル、(アザ- C_{4-6} -シクロアルキル)-カルボニル- C_{1-3} -アルキル、
- C_{1-4} -アルキル-アミノ-カルボニル-アミノ-、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ-カルボニル-アミノ-。

30

40

50

置換基 R^{14} の特に好ましい意味は、下記定義から選択される。

- F、Cl、Br、シアノ、
- C_{1-4} -アルキル、
- ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、-(C_{1-4} -アルコキシ)- C_{1-3} -アルキル、
- ホルミルアミノ、ホルミル-N(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、 C_{1-4} -アルキル-カルボニルアミノ、 C_{1-4} -アルキル-カルボニル-N-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、 C_{1-4} -アルキル-カルボニルアミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-カルボニル-N-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、
- ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル-アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル-N-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ- C_{1-3} -アルキル、
- アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ-カルボニル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ-カルボニル、(アザ- C_{4-6} -シクロアルキル)-カルボニル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ-カルボニル- C_{1-3} -アルキル、(アザ- C_{4-6} -シクロアルキル)-カルボニル- C_{1-3} -アルキル。

10

置換基 R^{14} の最も特に好ましい意味は、 C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、メトキシメチル、ヒドロキシ、アミノカルボニル、ジ(C_{1-3} -アルキル)アミノ、ホルミルアミノ、ホルミル-N(C_{1-3} -アルキル)アミノ、 C_{1-3} -アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} -アルキル-カルボニル-N-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、 C_{1-3} -アルキルカルボニルアミノ-メチル、 C_{1-3} -アルキル-カルボニル-N-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ-メチル、 C_{1-3} -アルキル-アミノ-カルボニル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ-カルボニル、 C_{1-3} -アルキル-アミノ-カルボニル-メチル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ-カルボニル-メチルである。

20

R^{14} の上記好ましい意味では、各場合1個以上のC原子がさらにFで一置換又は多置換されていてもよく、及び/又は各場合1若しくは2個のC原子が相互独立にさらにCl又はBrで一置換されていてもよい。従って、 R^{14} の好ましい意味は、例えば、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 CF_3-CO 及び CF_3-CHOH -をも包含する。

R^{14} の最も好ましい意味の例は、ヒドロキシ、メチル、エチル、 CF_3 、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、ジメチルアミノ、ホルミルアミノ、メチルアミノカルボニル、メチルアミノカルボニルメチル、ジメチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニルメチル、メチルカルボニルアミノ、メチルカルボニルアミノメチル、エチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノメチル、メチルカルボニル-N-(メチル)-アミノ、メチルカルボニル-N-(メチル)-アミノメチル、エチルカルボニル-N-(メチル)-アミノ、エチルカルボニル-N-(メチル)-アミノメチルである。

30

【0048】

好ましくは、基Xは $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ；最も好ましくは $-CH_2-$ を表す。基Xは、 C_{1-3} -アルキル、特にメチルで一置換又は二置換されていてもよい。従って、Xの最も好ましい意味は $-CH_2-$ 及び $-CH(CH_3)-$ である。

置換基 R^2 が基Yに結合しているアルキレンブリッジを表す場合、基Xは、好ましくは $-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-$ を表す。

40

基Yは、好ましくはフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チオフェニル及びチアゾリル(すべて同一若しくは異なる置換基 R^{20} で一置換又は多置換されていてもよい)から選択される。

さらに好ましくは、基Yはフェニル、ピリジル、チオフェニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はチアゾリル基から選択され、同一若しくは異なる置換基 R^{20} で一置換又は多置換されていてもよい。

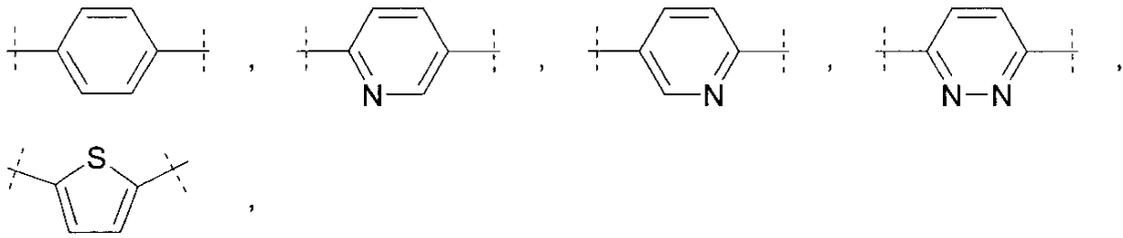
なおさらに好ましくは、基Yはフェニル、チオフェニル、ピリジル又はピリダジニルを表し、同一若しくは異なる置換基 R^{20} で一置換又は多置換、特に一置換又は二置換されていてもよい。

最も好ましくは、基Yは下記サブ式から選択されるサブ式で特徴づけられる基を表す。

50

【 0 0 4 9 】

【 化 2 2 】



10

【 0 0 5 0 】

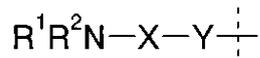
(同一若しくは異なる置換基 R^{20} で一置換又は二置換されていてもよい。)

本発明の代替実施形態によれば、置換基 R^2 は、基Yに結合しているアルキレンブリッジを表し、このとき基Xは、好ましくは $-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-$ を表し、かつ基 R^2 は好ましくは $-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-$ を表す。基Yの好ましい意味は、フェニル、ピリジル又はチオフェニルである。

この場合、下記サブ式

【 0 0 5 1 】

【 化 2 3 】



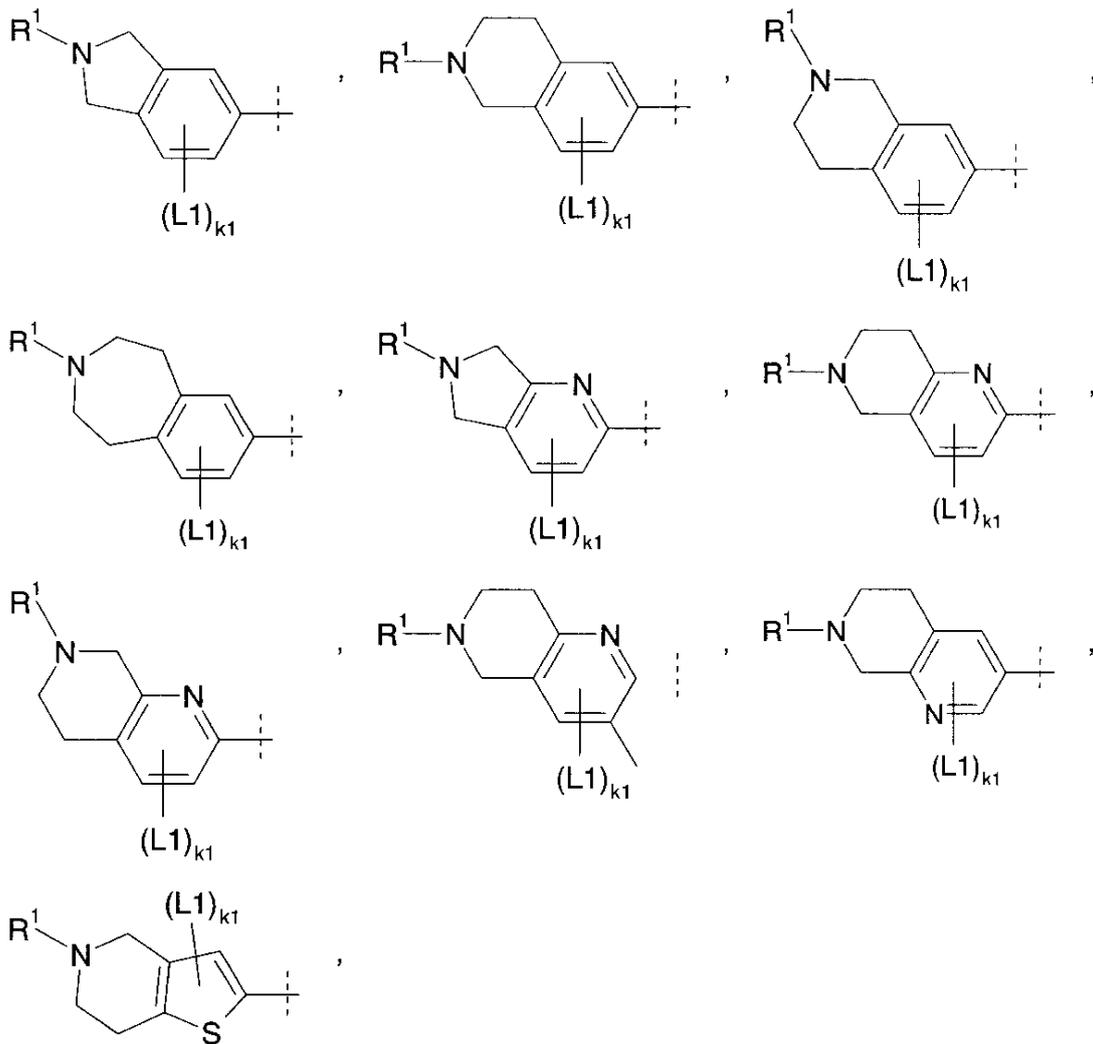
20

【 0 0 5 2 】

で表される基は、好ましくは下記式から成る群より選択される。

【 0 0 5 3 】

【化24】



10

20

30

【0054】

(式中、R¹は前記定義どおりであり、L₁はR²⁰のように定義され、かつk₁は0、1又は2を表す。)

好ましくは、R¹はH、C₁₋₄-アルキル又はC₁₋₄-アルキル-カルボニルを表し、アルキルは一フッ素化又は多フッ素化されていてもよい。最も好ましくは、R¹はH、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、トリフルオロメチル、メチルカルボニル又はトリフルオロメチルカルボニルを表す。好ましくはk₁は0又は1を表す。

基Yの好ましい置換基R²⁰は、ハロゲン、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ及びCF₃から選択され；特にフッ素、塩素、臭素又はメチルである。

40

基Zは、好ましくは-CH₂-CH₂-、-C(=O)-CH₂-、-C(=CH₂)-CH₂-、-CH(CH₃)-CH₂-及び-C(OH)H-CH₂-から選択される基を表す。なおさらに好ましくは、基Zは-CH₂-CH₂-、-C(=O)-CH₂-又は-C(=CH₂)-CH₂-を表す。基Zは一フッ素化又は多フッ素化されていてもよい。最も好ましい基Zの例は、-CH₂-CH₂-、-CFH-CH₂-及び-C(=O)-CH₂-、特に-C(=O)-CH₂-である。

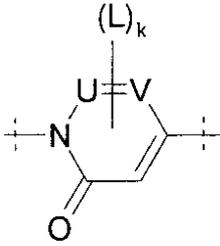
本発明の化合物、特にZが-C(=O)-CH₂-である化合物は、有利な薬物動態学的特性、例えば、肝臓のミクロソーム及び/又は血漿レベルの代謝安定性を有する。

基U、Vは両方ともCHを表すか又は基U、Vの一方がNを表し、U、Vの他方がCHを表す。

下記式

【0055】

【化25】



【0056】

で表される基は、好ましくは下記基から選択される。

【0057】

【化26】



【0058】

置換基Lは、好ましくはフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル及びトリフルオロメチルから選択される。

指数kは、好ましくは0又は1；最も好ましくは0を表す。

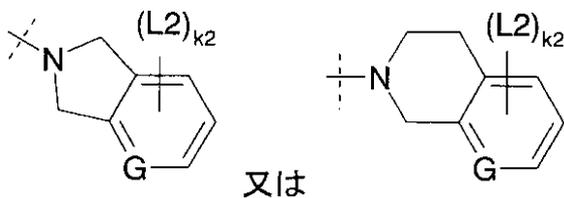
基Wは、好ましくは $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 及び $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{CH}_2-$ から成る群より選択される。最も好ましくは、基Wは $-\text{O}-\text{CH}_2-$ を表す。

基 R^{N} は、相互独立に好ましくはH、メチル、エチル又はホルミル；最も好ましくはH又はメチルを表す。

基Wが $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{CH}_2-$ を表す場合、基 R^{N} は、環式基Bに結合する $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ブリッジを表しうる。この実施形態では、サブ式-W-Bは、好ましくは下記式を表す。

【0059】

【化27】



【0060】

(式中、

GはCH又はNを表し、このときCHはL2で置換されていてもよく；かつ

L2は、相互独立に後述するとおりの R^{20} の意味、特に後で定義するとおりの基Bの置換基としての R^{20} の意味から選択され；かつ

k2は0、1又は2を表す。)

基Bは、好ましくは、フェニルと、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5員~6員の不飽和又は芳香族ヘテロ環式基とから成る群より選択される(該フェニル又はヘテロ環式基は、同一若しくは異なる置換基 R^{20} で一置換又は多置換されていてもよい)。

10

20

30

40

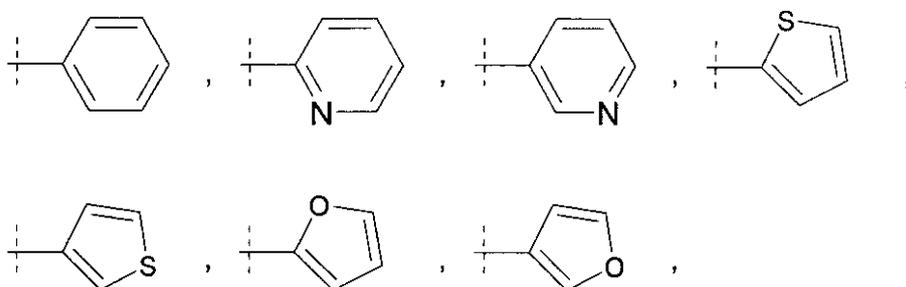
50

さらに好ましくは、基Bは、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チオフェニル及びチアゾリルから成る群より選択され；特にフェニル、ピリジル、フリル及びチオフェニルから選択され；なおさらに好ましくはフェニル及びピリジルから選択され；このとき前記Bは、同一若しくは異なる置換基 R^{20} で一置換又は多置換、好ましくは一置換又は二置換されていてもよい。

最も好ましくは、基Bは下記サブ式から選択されるサブ式で特徴づけられる基を表す。

【0061】

【化28】



10

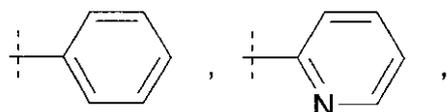
【0062】

(同一若しくは異なる置換基 R^{20} で一置換又は多置換、好ましくは一置換又は二置換されていてもよい。)

基Bについて列挙した定義によれば、下記定義が特に好ましい。

【0063】

【化29】



30

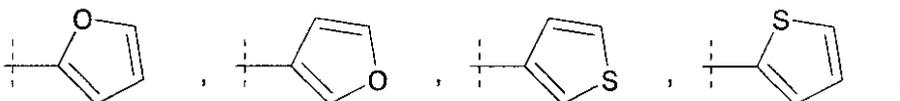
【0064】

(同一若しくは異なる置換基 R^{20} で一置換又は多置換、好ましくは一置換又は二置換されていてもよい。)

これとは別に、基Bの下記定義が特に好ましい。

【0065】

【化30】



40

【0066】

(同一若しくは異なる置換基 R^{20} で一置換又は多置換、好ましくは一置換又は二置換されていてもよい。)

基Bが6員環、特にフェニル又はピリジル基の場合、それは好ましくは無置換又は同一若しくは異なる基 R^{20} で一置換又は二置換され、置換基の好ましい位置は基Wに対してパラ位である。

基Bの好ましい置換基 R^{20} は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、(C_{1-3} -アルキル)-カルボニル-、ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ、アミノカルボニル、(C_{1-3} -アルキル)-カルボニルアミノ及び(C_{1-3} -アルキル)-スルホニルアミノから選択

50

され、各場合、1個以上のC原子がさらにFで一置換又は多置換されていてもよい。フッ素化された基 R^{20} の好ましい例は CF_3 及び-O- CF_3 である。 R^{20} の特に好ましい意味はフッ素、塩素、臭素、メチル及びメトキシである。

【0067】

本発明の他の置換基の好ましい定義は以下のとおりである。

好ましくは置換基 R^{13} は、 R^{16} について与えた意味の1つを有するか又はホルミルである。特に好ましくは R^{13} は、H、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、-ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキル、-(C_{1-4} -アルコキシ)- C_{2-3} -アルキル、ホルミル又は(C_{1-4} -アルキル)-カルボニルを表す。最も特に好ましくは R^{13} はH、 C_{1-4} -アルキル、ホルミル、メチルカルボニル又はエチルカルボニルを表す。ここで述べるアルキル基は、Clで一置換、或いはFで一置換又は多置換されていてもよい。

10

置換基 R^{15} の好ましい意味はH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルであり、前述したように、各場合1個以上のC原子がさらにFで一置換又は多置換されていてもよく、及び/又は各場合1若しくは2個のC原子が相互独立にさらにCl若しくはBrで一置換されていてもよい。特に好ましい R^{15} は、H、 CF_3 、メチル、エチル、プロピル又はブチルを表す。

置換基 R^{16} は、好ましくはH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、-ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキル又は-(C_{1-4} -アルコキシ)- C_{2-3} -アルキルを表し、さらに、上述したように、各場合1個以上のC原子がさらにFで一置換又は多置換されていてもよく、及び/又は各場合1若しくは2個のC原子が相互独立にさらにCl若しくはBrで一置換されていてもよい。さらに好ましくは、 R^{16} はH、 CF_3 、 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル又は C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル；特にH、メチル、エチル、n-プロピル及びi-プロピルを表す。

20

好ましくは、置換基 R^{17} は R^{16} で与えた意味の1つを有するか又は C_{1-4} -アルキルカルボニルを表す。特に好ましくは、 R^{17} はH、 C_{1-3} -アルキル又は C_{1-3} -アルキルカルボニルを表す。

好ましくは、置換基 R^{18} と R^{19} の一方又は両方は、相互独立に水素又は C_{1-4} -アルキル、好ましくは水素又はメチルを表す。

一般に、置換基 R^{20} は、好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、(C_{1-3} -アルキル)-カルボニル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ、アミノカルボニル、(C_{1-3} -アルキル)-カルボニルアミノ、(C_{1-3} -アルキル)-スルホニルアミノ又は R^{22} - C_{1-3} -アルキルを表し、このとき、上述したように、各場合1個以上のC原子は、さらにFで一置換又は多置換されていてもよく、及び/又は各場合1若しくは2個のC原子は、相互独立にさらにCl又はBrで一置換されていてもよい。

30

置換基 R^{22} は、好ましくは C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキルチオ、カルボキシ、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキルアミノカルボニル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノカルボニル、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、 C_{1-4} -アルキル-カルボニル-アミノ、アミノカルボニルアミノ又は C_{1-4} -アルキルアミノカルボニル-アミノを表し、このとき、上述したように、各場合1個以上のC原子は、さらにFで一置換又は多置換されていてもよく、及び/又は各場合1若しくは2個のC原子は、相互独立にさらにCl又はBrで一置換されていてもよい。 R^{22} の最も特に好ましい意味は、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノであり、1個以上のH原子がフッ素と置き換わっていてもよい。

40

基 R^{21} の好ましい定義は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、 C_{1-4} -アルキルスルホニル、- SO_2 - NH_2 、- SO_2 - NH - C_{1-3} -アルキル、- SO_2 - N (C_{1-3} -アルキル) $_2$ 及びシクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ-スルホニルであり、このとき、上述したように、各場合1個以上のC原子は、さらにFで一置換又は多置換されていてもよく、及び/又は各場合1若しくは2個のC原子は、相互独立にさらにCl又はBrで一置換されていてもよい。最も特に好ましくは、 R^{21} は C_{1-4} -アルキル又は CF_3 を表す。

50

Cyは好ましくはC₃₋₇-シクロアルキル、特にC₃₋₆-シクロアルキル基、C₅₋₇-シクロアルケニル基、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、アリール又はヘテロアリールを表し、かつ前記環式基は、1個以上のC原子のところで同一若しくは異なる基R²⁰で一置換又は多置換されていてもよく、或いはフェニル基の場合、さらにニトロで一置換されていてもよく、及び/又は1個以上のNH基がR²¹で置換されていてもよい。基Cyの最も特に好ましい定義は、C₃₋₆-シクロアルキル、ピロリジニル及びピペリジニルであり、指定どおりに置換されていてもよい。

用語アリールは、好ましくはフェニル又はナフチル、特にフェニルを意味する。

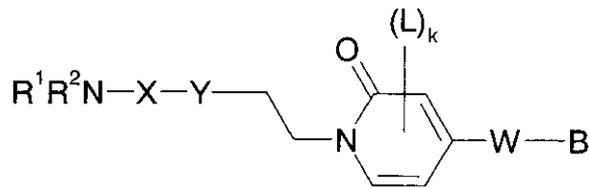
用語ヘテロアリールは、好ましくはピリジル、ピリダジニル、チオフェニル、チアゾリル又はフリルを含む。

本発明の好ましい化合物は、1つ以上の基、遊離基、置換基及び/又は指数が、好ましいとして前述した意味の1つを有する当該化合物である。

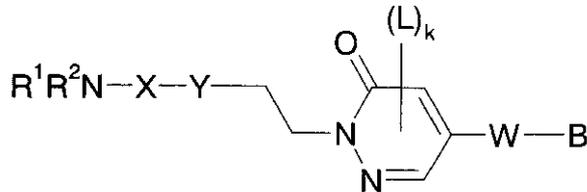
本発明の好ましい化合物を下記一般式IIa~IIf、特に式II d、II e及びII fで表しうる。

【 0 0 6 8 】

【化 3 1】

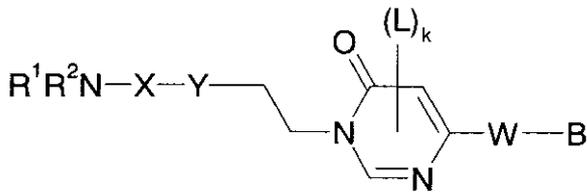


IIa



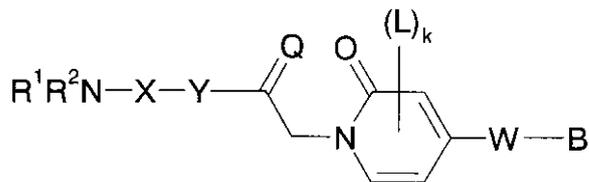
IIb

10

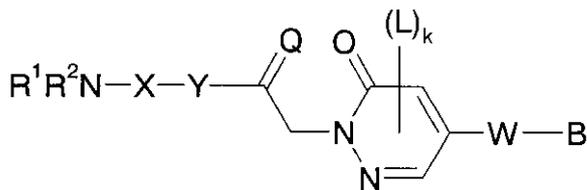


IIc

20

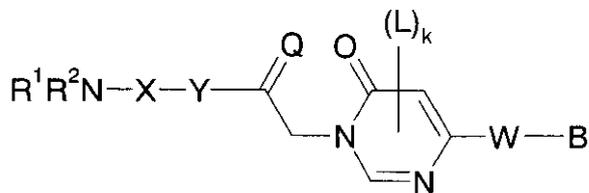


IIId



IIe

30



IIIf

【 0 0 6 9 】

(式中、QはO又はCH₂を表し；かつ

基Y及びピリジノン、ピリダジノン又はピリミジノン基に結合している-CH₂-CH₂-及び-C(=Q)-CH₂-ブリッジは、C₁₋₃-アルキルから相互独立に選択される置換基で一置換又は多置換されていてもよく；かつ

40

基Y及びピリジノン、ピリダジノン又はピリミジノン基に結合している-CH₂-CH₂-ブリッジでは、基Yに結合している-C-原子がヒドロキシ又はフッ素で一置換されていてもよく；かつ

基k、L、R¹、R²、X、Y、W及びBは前記定義どおりであり、また後述するとおりであり；これらの化合物の互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、その混合物及び塩を包含する。)

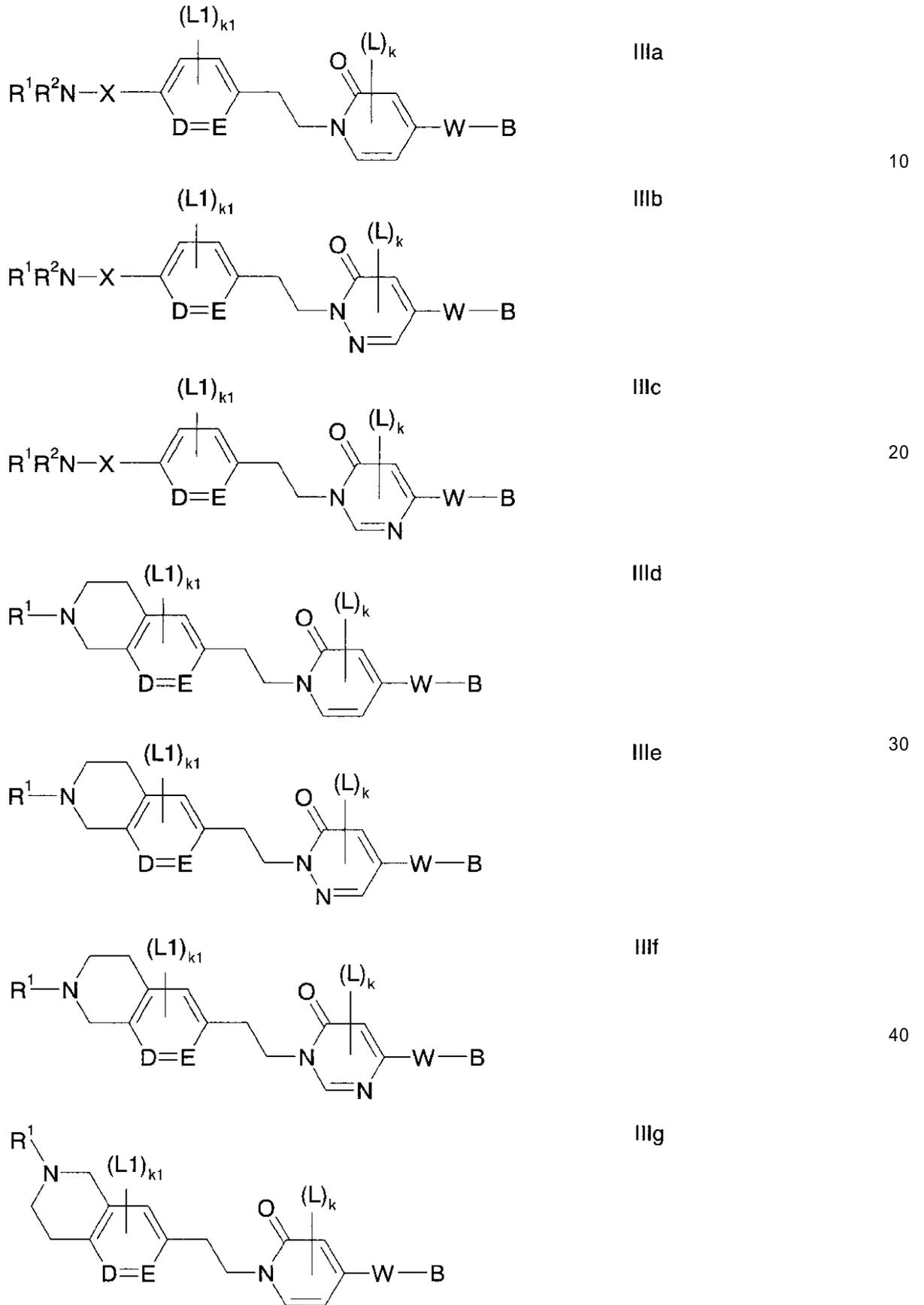
本発明の好ましい化合物を下記一般式、なおさらに好ましくはIIId~IIIf、IIIm~IIIo、IIIp~IIIx、IIIaa~IIIaf、IIIag~IIIal、IIIba~IIIbc、IIIbd及びIIIbf、IIIca~I

50

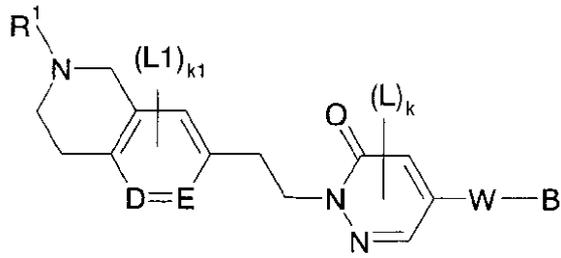
IIIc、IIIcd及びIIIcfから選択される群で表すことができる。

【 0 0 7 0 】

【 化 3 2 】

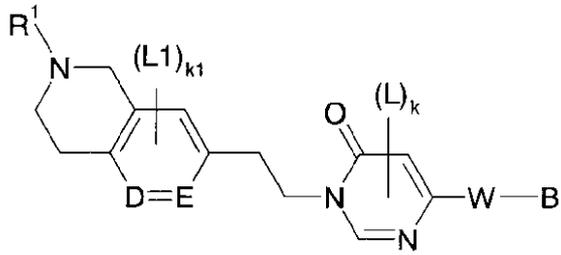


【 0 0 7 1 】
【 化 3 3 】

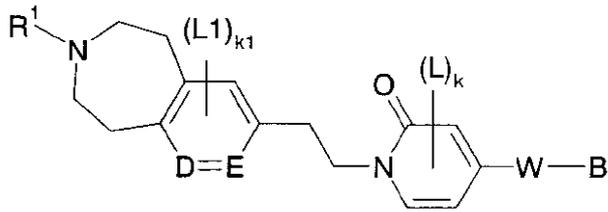


IIIh

10

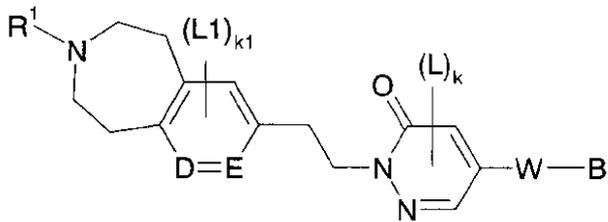


IIIli

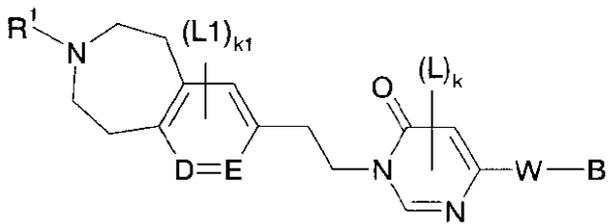


IIIlj

20

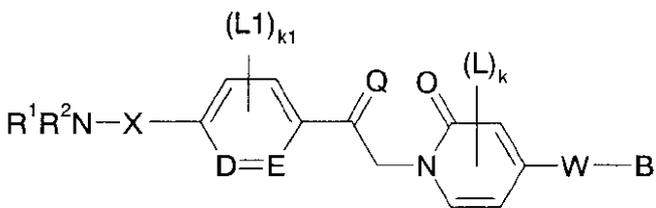


IIIlk



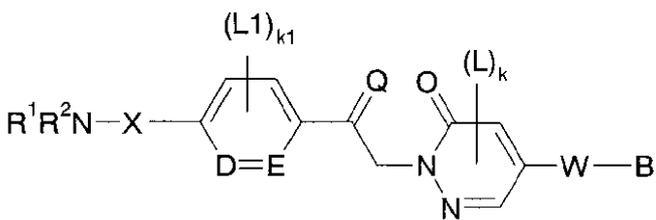
IIIL

30



IIIlm

40

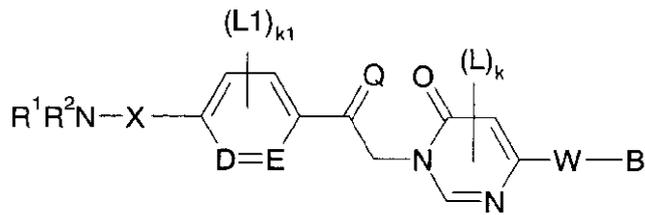


IIIln

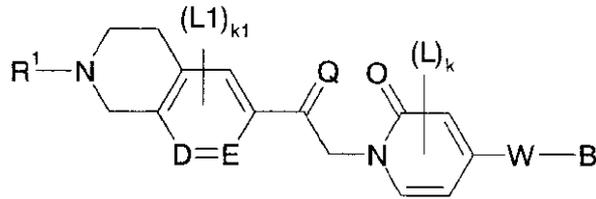
【 0 0 7 2 】

50

【化34】

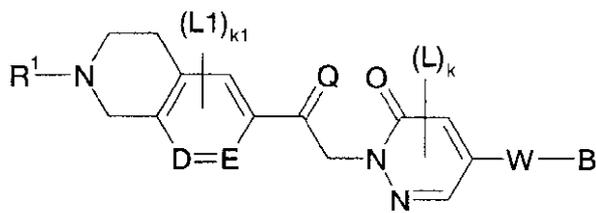


IIIo



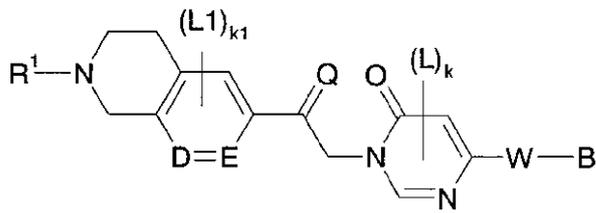
IIIp

10

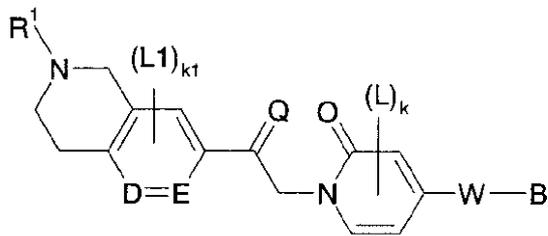


IIIq

20

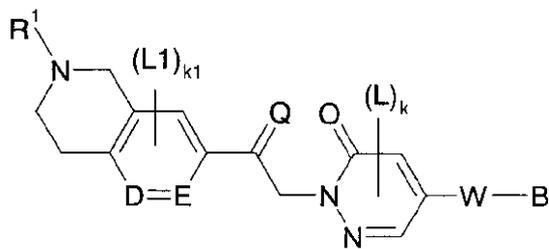


IIIr



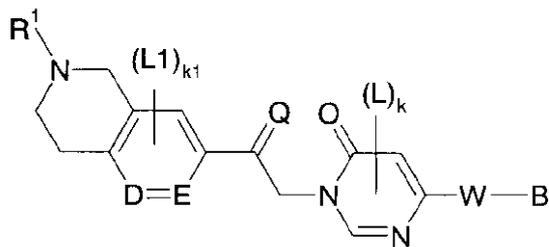
IIIs

30



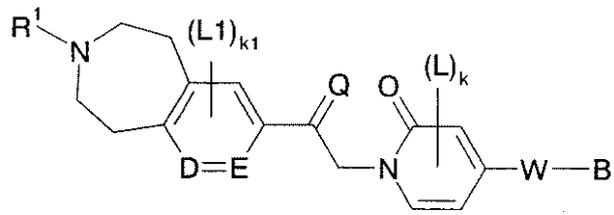
IIIt

40

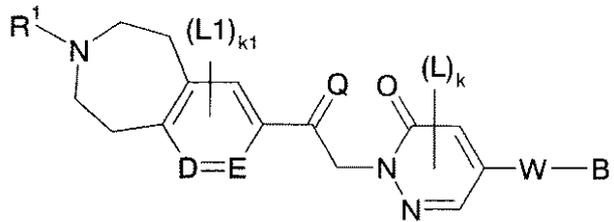


IIIu

【化 3 5】

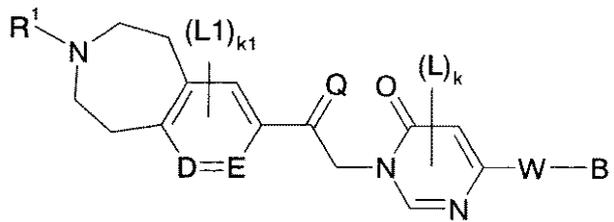


IIIv



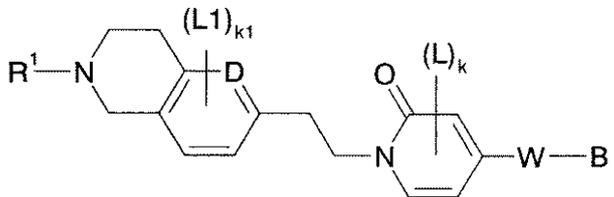
IIIw

10

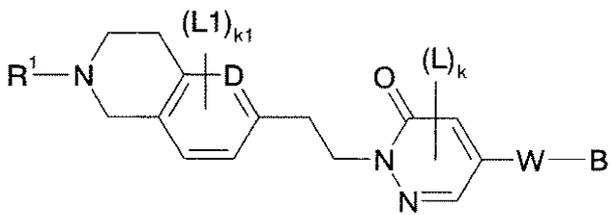


IIIx

20

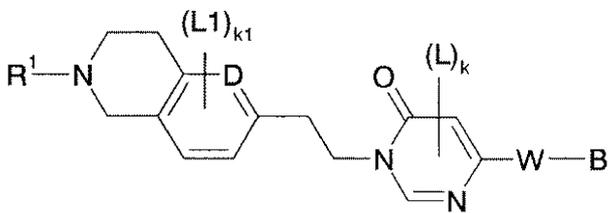


IIIaa

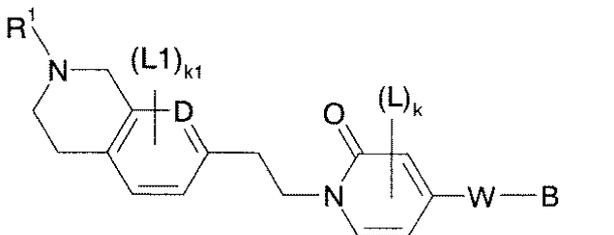


IIIab

30



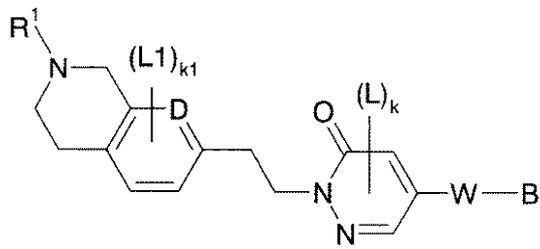
IIIac



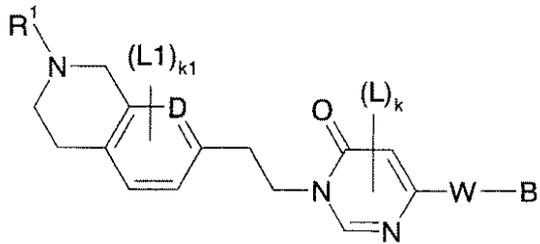
IIIad

40

【化36】

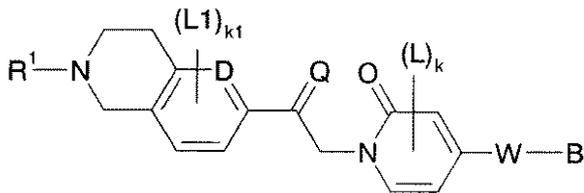


IIIae



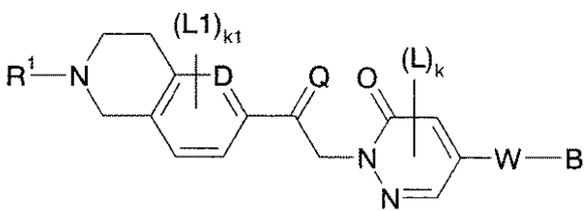
IIIaf

10

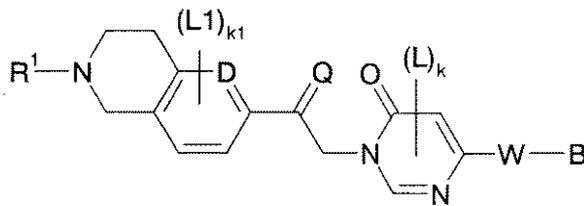


IIIag

20

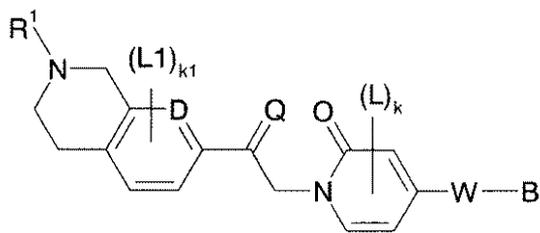


IIIah



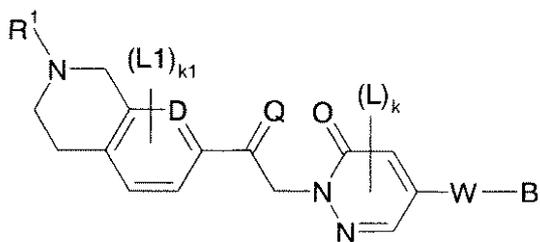
IIIai

30



IIIaj

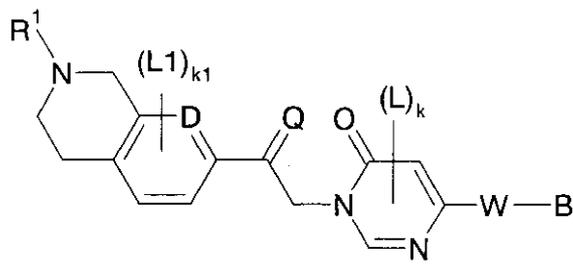
40



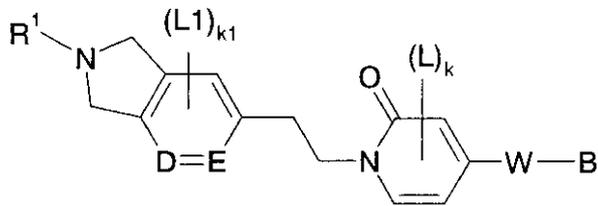
IIIak

【0075】

【化 3 7】

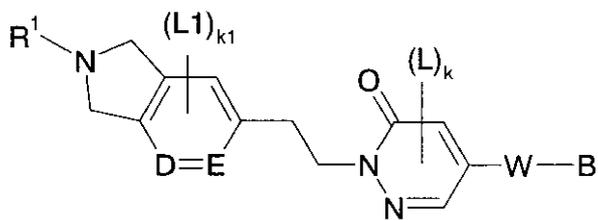


IIIaL



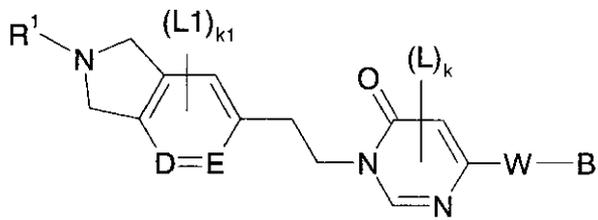
IIIba

10

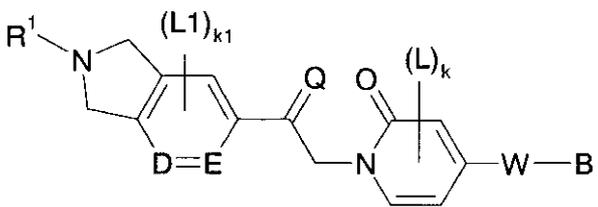


IIIbb

20

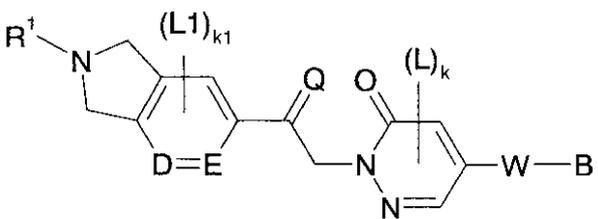


IIIbc



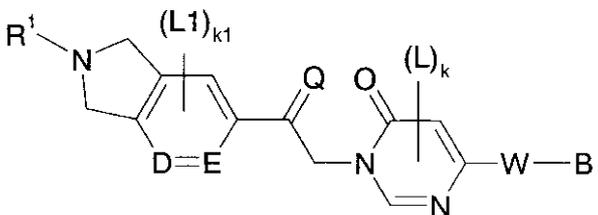
IIIbd

30



IIIbe

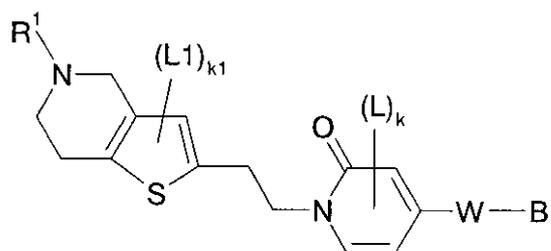
40



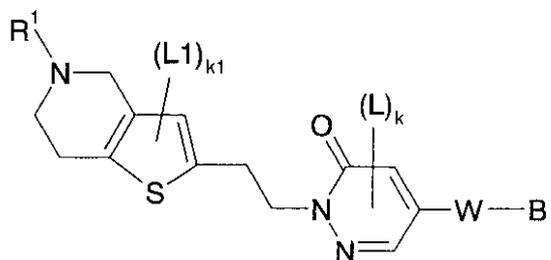
IIIbf

【 0 0 7 6 】

【化38】

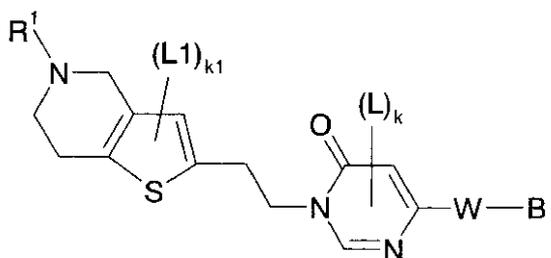


IIIca



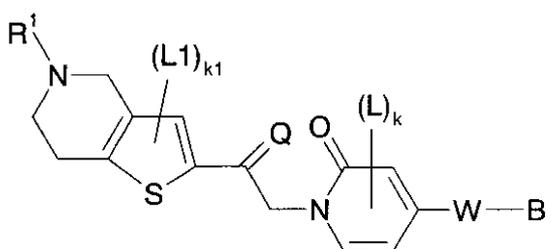
IIIcb

10



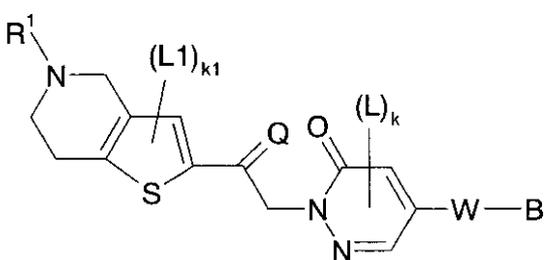
IIIcc

20

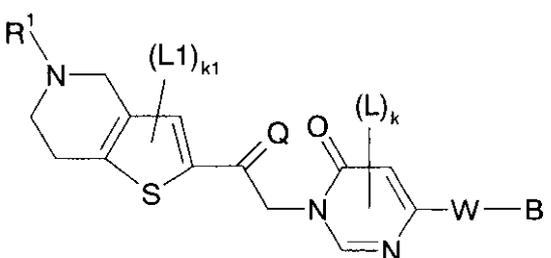


IIIcd

30



IIIce



IIIcf

40

【0077】

(式中、

D、Eは、相互独立にCH又はNを表し、このときCHはL1で置換されていてもよく；かつ
L1は、前記定義どおりのR²⁰の意味、特に基Yの置換基としてのR²⁰の意味から相互独立に

50

選択され；かつ

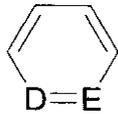
k1は0、1又は2を表し；かつ

Qは0又はCH₂を表し；かつ

下記式

【0078】

【化39】



10

【0079】

で表される基、フェニル、ピリジニル又はチオフェニルである基Y及びピリジノン、ピリダジノン又はピリミジノン基に結合している-CH₂-CH₂-及び-C(=Q)-CH₂-ブリッジは、C₁₋₃-アルキルから相互独立に選択される置換基で一置換又は多置換されていてもよく；かつ
下記式

【0080】

【化40】



20

【0081】

で表される基、フェニル、ピリジニル又はチオフェニルである基Y及びピリジノン、ピリダジノン又はピリミジノン基に結合している-CH₂-CH₂-ブリッジ中、基Yに結合している-C-原子は、ヒドロキシ又はフッ素で一置換されていてもよい；かつ

基k、L、R¹、R²、X、W及びBは前記及び後述する定義どおりであり；これらの化合物の互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、その混合物及び塩を包含する。）

前記式中、基Bは好ましくはフェニル、ピリジル、フリル又はチオフェニルを表す。

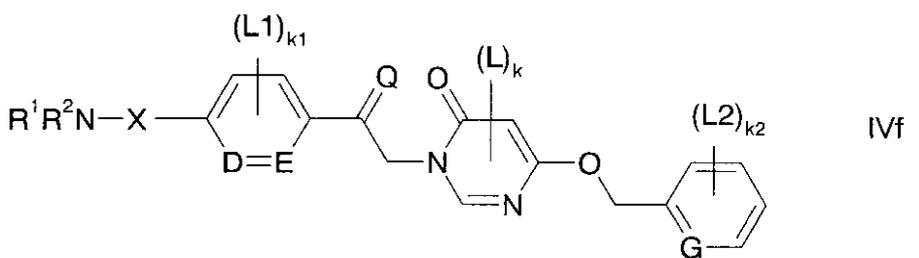
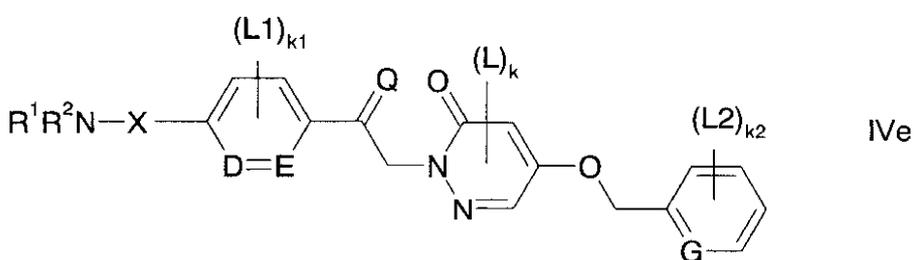
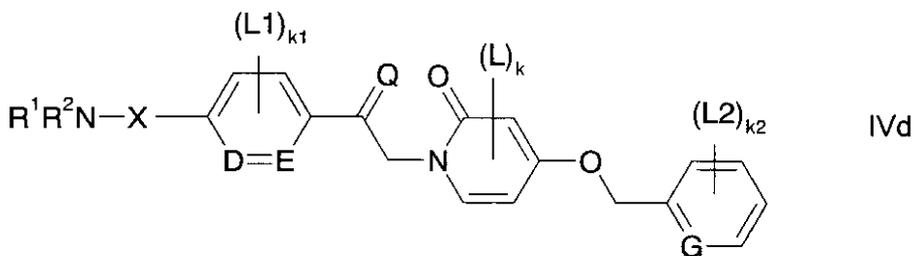
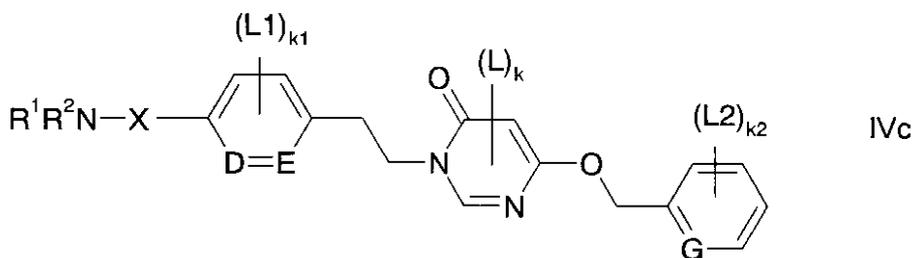
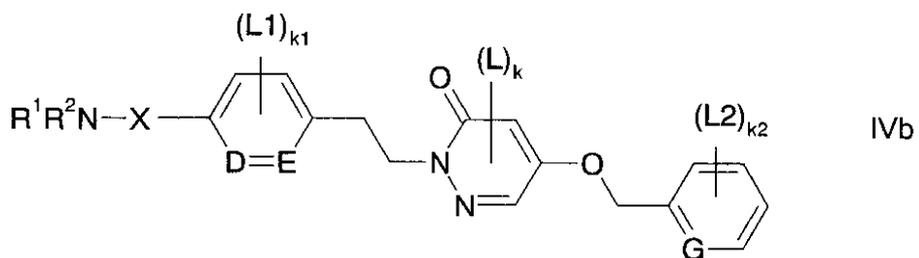
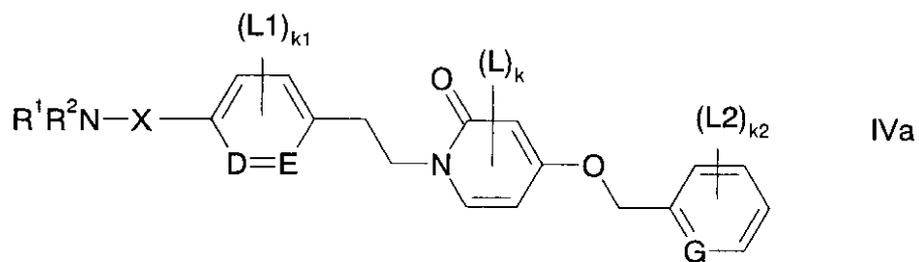
30

前記式中、基Wは好ましくは-O-CH₂-を表す。

本発明のなおさらに好ましい化合物は、下記一般式IVa~IVf、特にIVd、IVe及びIVfで表される。

【0082】

【化 4 1】



【 0 0 8 3 】

(式 中、

QはO又はCH₂を表し；かつ

D、Eは、相互独立にCH又はNを表し、ここでCHはL1で置換されていてもよく；かつ

10

20

30

40

50

GはCH又はNを表し、ここでCHはL2で置換されていてもよく；かつ

L1は、前記定義どおりの R^{20} の意味、特に基Yの置換基としての R^{20} の意味から相互独立に選択され；かつ

k1は0、1又は2を表し；かつ

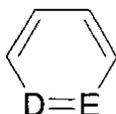
L2は、前記定義どおりの R^{20} の意味、特に前記定義どおりの基Bの置換基としての R^{20} の意味から相互独立に選択され；かつ

k2は0、1又は2を表し；かつ

下記式

【0084】

【化42】



10

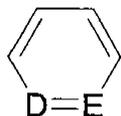
【0085】

で表される基である基Y及びピリジノン、ピリダジノン又はピリミジノン基に結合している $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及び $-\text{C}(=\text{Q})-\text{CH}_2-$ ブリッジは、 C_{1-3} -アルキルから相互独立に選択される置換基で一置換又は多置換されていてもよく；かつ

下記式

【0086】

【化43】



20

【0087】

で表される基である基Y及びピリジノン、ピリダジノン又はピリミジノン基に結合している $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ブリッジ中、基Yに結合している $-\text{C}-$ 原子は、ヒドロキシ又はフッ素で一置換されていてもよい；かつ

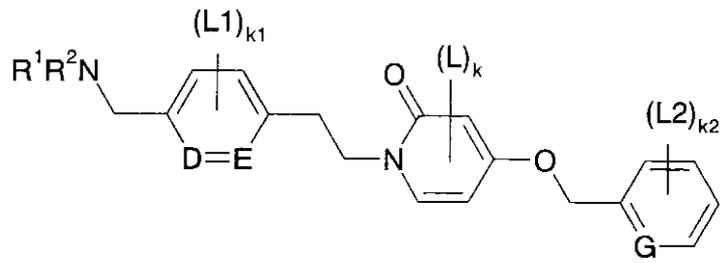
基k、L、 R^1 、 R^2 及びXは前記及び後述する定義どおりであり；これらの化合物の互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、その混合物及び塩を包含する。)

本発明の最も好ましい化合物群を下記一般式で表すことができる。

【0088】

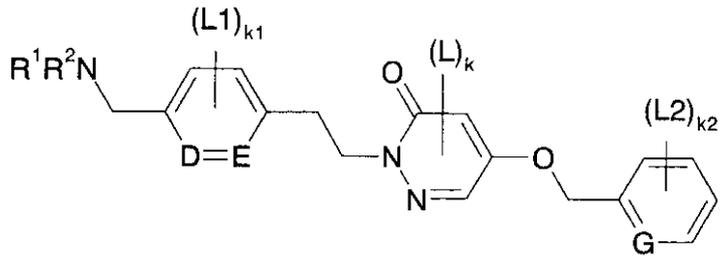
30

【化 4 4】

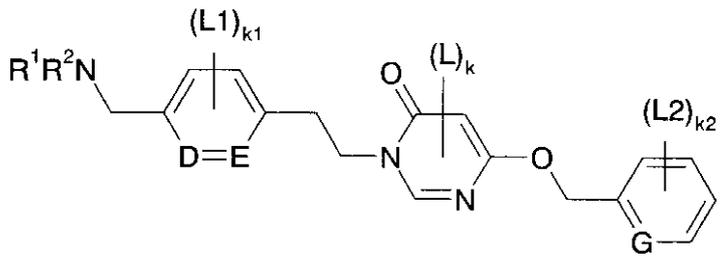


Va

10

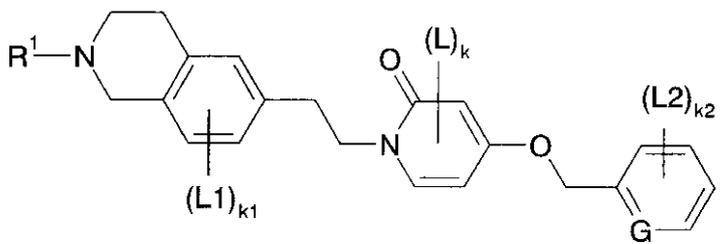


Vb



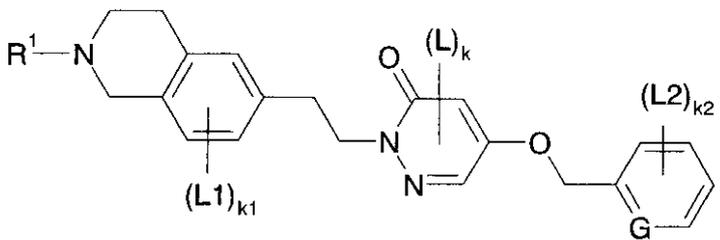
Vc

20

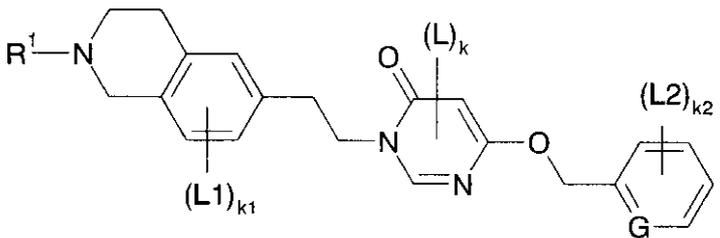


Vd

30



Ve

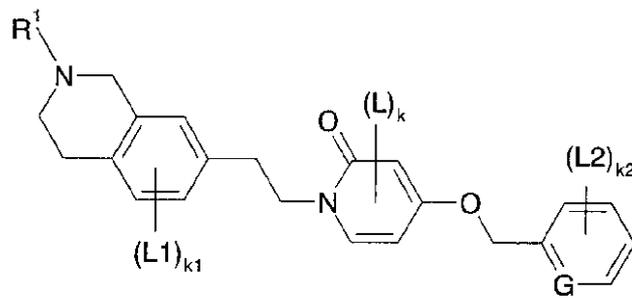


Vf

40

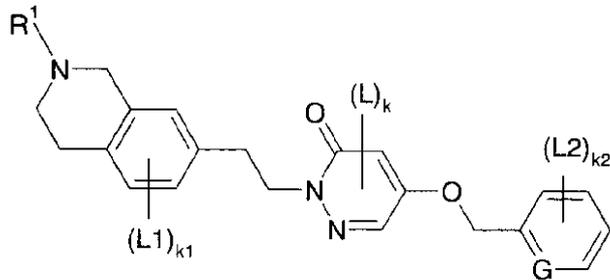
【 0 0 8 9 】

【化45】



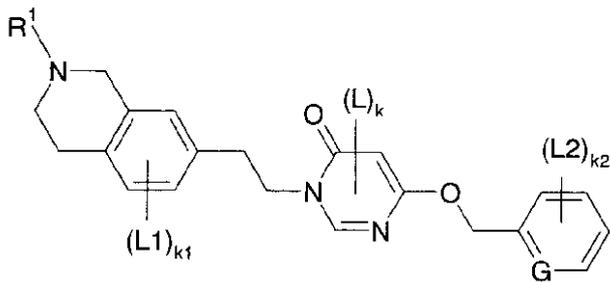
Vg

10

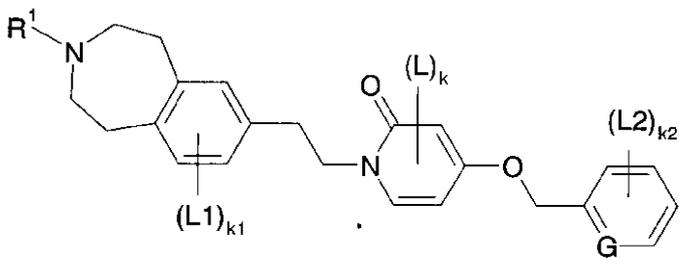


Vh

20

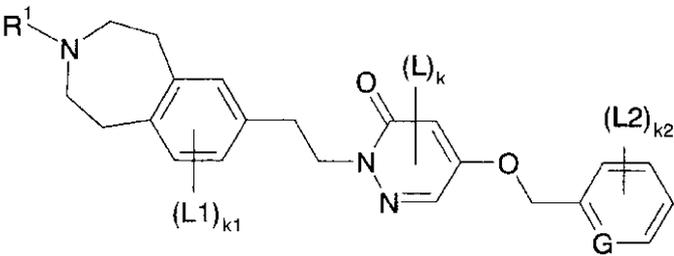


Vi



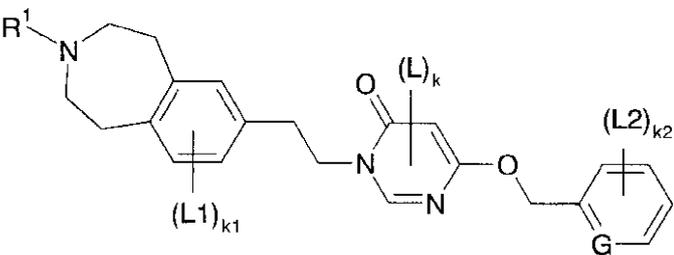
Vj

30



Vk

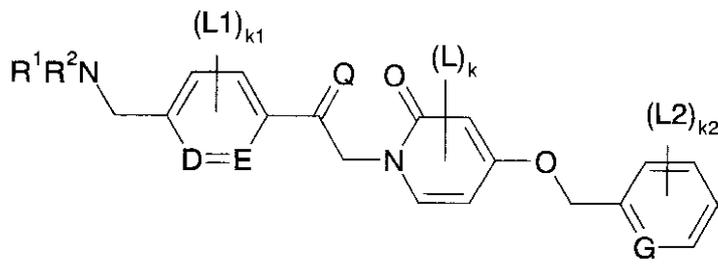
40



VL

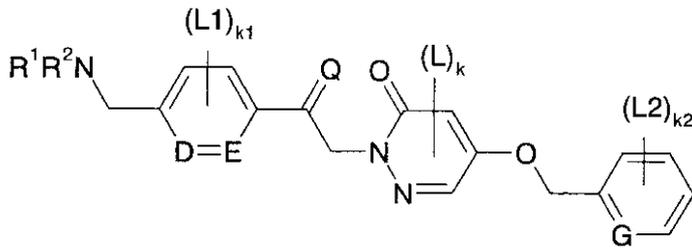
【0090】

【化 4 6】

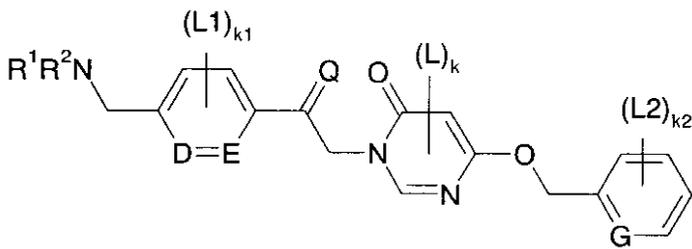


Vm

10

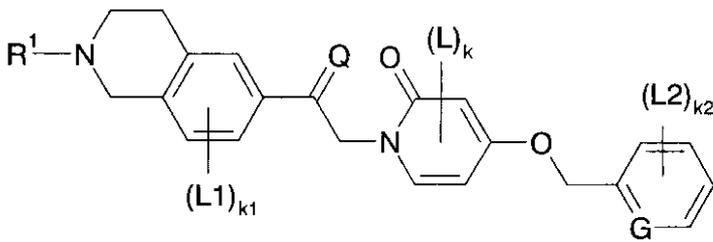


Vn



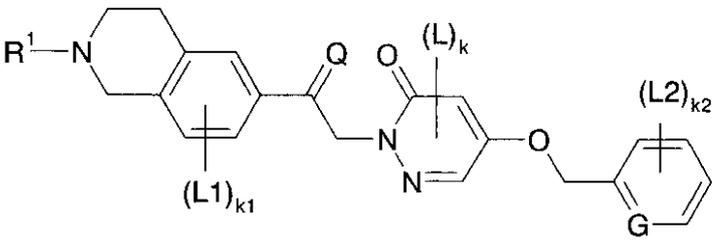
Vo

20

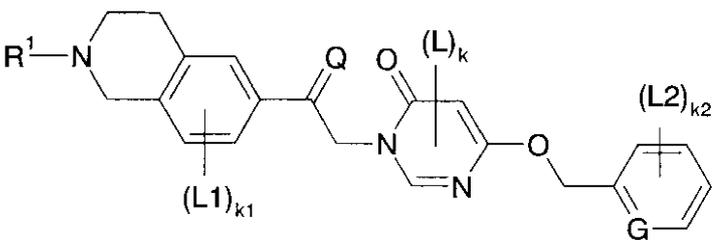


Vp

30



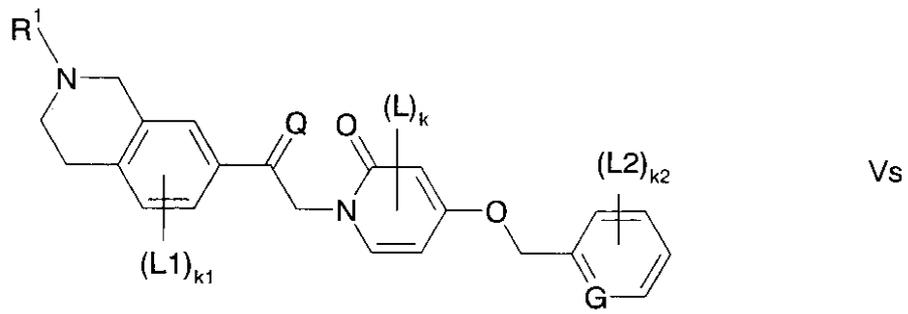
Vq



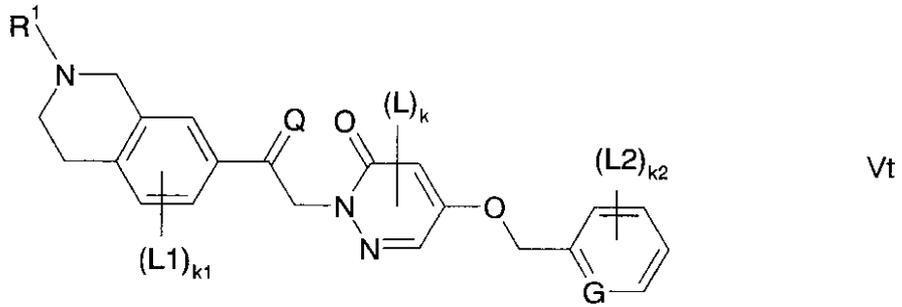
Vr

40

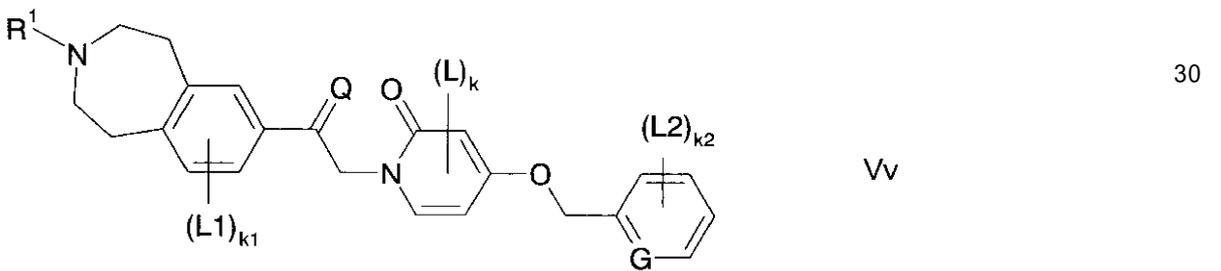
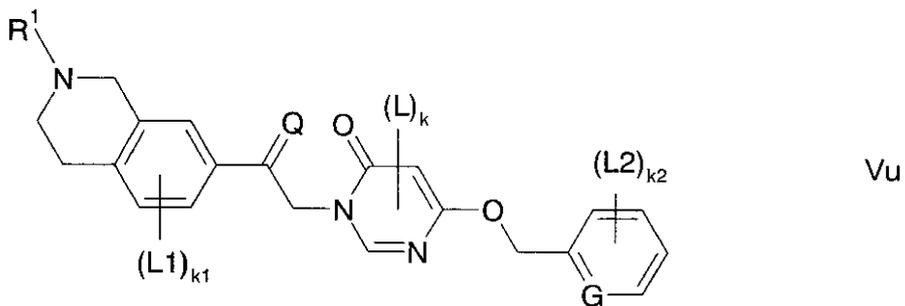
【化 4 7】



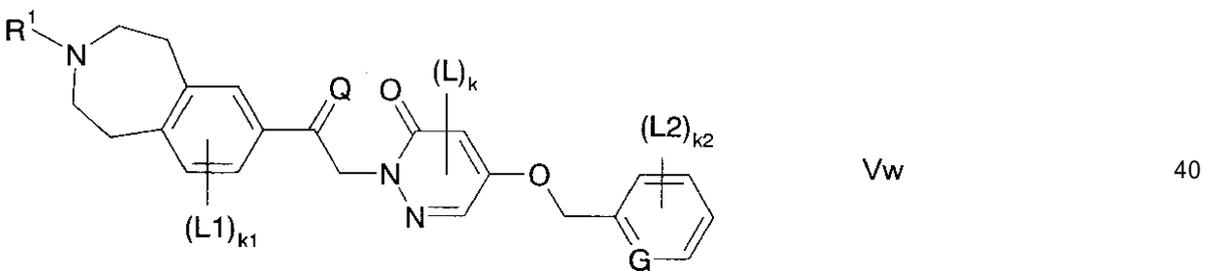
10



20



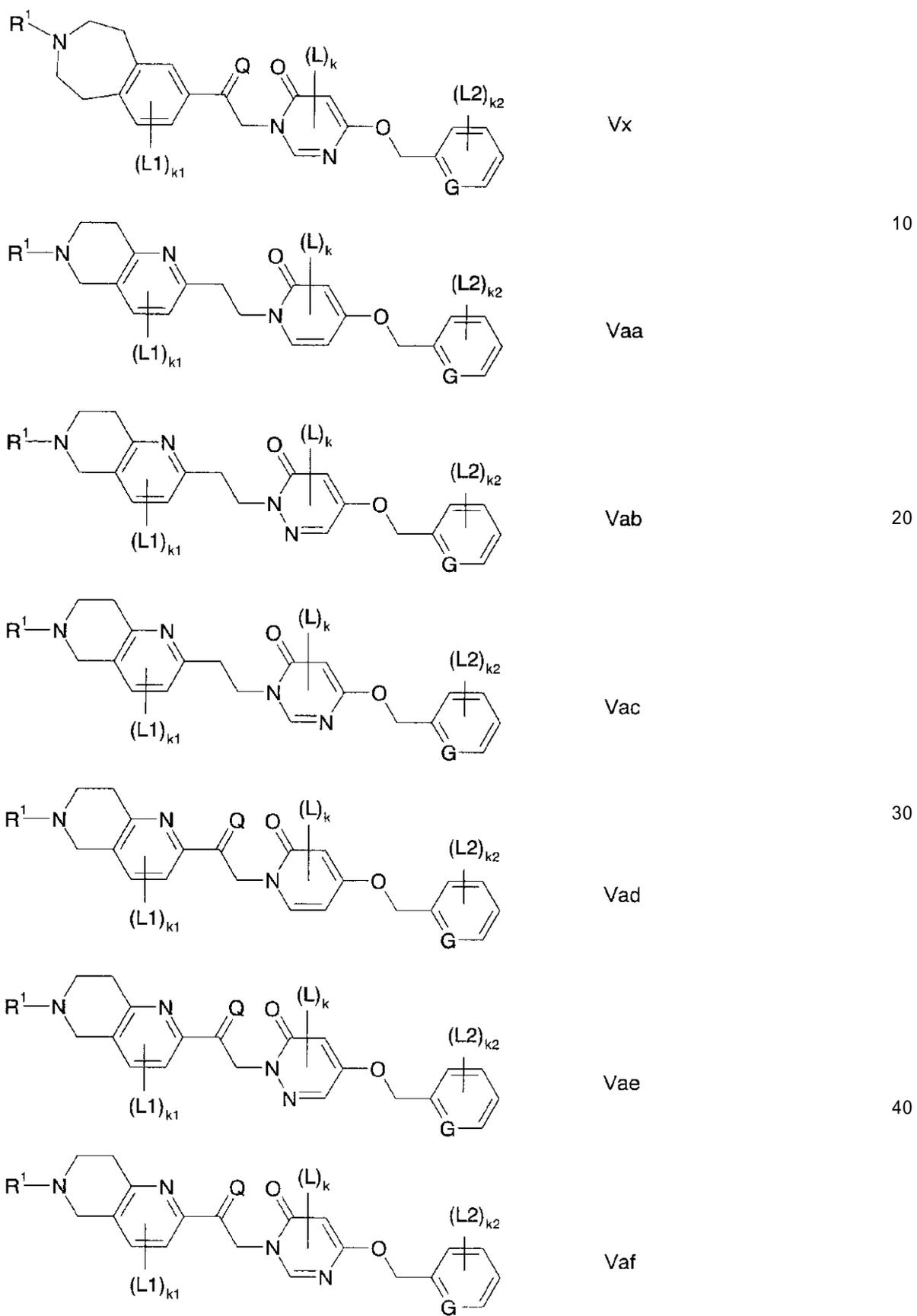
30



40

【 0 0 9 2 】

【化 4 8】



【 0 0 9 3 】

(式 中 、

QはO又はCH₂を表し；かつ

D、Eは、相互独立にCH又はNを表し、ここでCHはL1で置換されていてもよく；かつ

GはCH又はNを表し、ここでCHはL2で置換されていてもよく；かつ

L1は、前記定義どおりのR²⁰の意味、特に前記定義どおりの基Yの置換基としてのR²⁰の意味から相互独立に選択され；かつ

k1は0、1又は2を表し；かつ

L2は、前記定義どおりのR²⁰の意味、特に前記定義どおりの基Yの置換基としてのR²⁰の意味から相互独立に選択され；かつ

k2は0、1又は2を表し；かつ

下記式

【0094】

【化49】



【0095】

で表される基又はフェニル若しくはピリジニルである基Y及びピリジノン、ピリダジノン又はピリミジノン基に結合している-CH₂-CH₂-及び-C(=Q)-CH₂-ブリッジは、C₁₋₃-アルキルから相互独立に選択される置換基で一置換又は多置換されていてもよく；かつ

下記式

【0096】

【化50】



【0097】

で表される基又はフェニル若しくはピリジニルである基Y及びピリジノン、ピリダジノン又はピリミジノン基に結合している-CH₂-CH₂-ブリッジ中、基Yに結合している-C-原子は、ヒドロキシ又はフッ素で一置換されていてもよい；かつ

基k、L、R¹、R²は前記及び後述する定義どおりであり；これらの化合物の互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、その混合物及び塩を包含する。）

前記式Va、Vb、Vc、Vm、Vn、Vo中、メチレンである基Xは、メチルで一置換又は二置換されていてもよい。

特に式IIa~IIf、IIIa~IIIx、IIIaa~IIIaL、IIIba~IIIbf、IIIca~IIIcf、IVa~IVf及びVa~Vx、Vaa~Vafでは、以下の定義が好ましい。

R¹、R²は、相互独立にC₁₋₄-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₄-アルキル、C₃₋₅-アルケニル、C₃₋₅-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、ヒドロキシ-C₃₋₇-シクロアルキル、ジヒドロキシ-C₃₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、(ヒドロキシ-C₃₋₇-シクロアルキル)-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ-C₂₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₄-アルコキシ-C₂₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₄-アルコキシ-C₂₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ-C₂₋₃-アルキル、ピロリジン-N-イル-C₂₋₃-アルキル、ピペリジン-N-イル-C₂₋₃-アルキル、ピリジルメチル、ピラゾリルメチル、チアゾリルメチル及びイミダゾリルメチルを表し、このときアルキル、アルコキシ、シクロアルキル又はシクロアルキル-アルキル基は、さらにヒドロキシ及び/又はヒドロキシ-C₁₋₃-アルキルで一置換又は二置換されていてもよく、及び/又はF若しくはC₁₋₃-アルキ

10

20

30

40

50

ルで一置換又は多置換されていてもよく、及び/又はCF₃、Br、Cl若しくはCNで一置換されていてもよく；かつ基R¹とR²の一方又は両方、好ましくは一方がHを意味することもあり；或いは

R¹、R²が結合して、それらが結合しているN原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール、1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン、3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、ピペラジン（自由なイミン官能がR¹³で置換されている）、ピペリジン-4-オン、モルフォリン、チオモルフォリン、4-C₁₋₄-アルコキシ-イミノ-ピペリジン-1-イル及び4-ヒドロキシイミノ-ピペリジン-1-イルから選択されるヘテロ環式基を形成し；

ここで1個以上のH原子が同一若しくは異なる基R¹⁴と置き換わっていてもよく、かつ前記ヘテロ環式基は、単結合を介して炭素環式又はヘテロ環式基Cyで置換されていてもよく、このときCyは、C₃₋₇-シクロアルキル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ、イミダゾル、トリアゾルを含んでなる群より選択され、さらにCyは、同一若しくは異なる基R²⁰で一置換又は多置換されていてもよく（R²⁰は、前記定義どおりであり、好ましくはフッ素、CF₃、C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル及びヒドロキシから選択される）、かつR¹⁴は、独立に下記基：

- F、Cl、Br、シアノ、
- C₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、
- ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₁₋₃-アルキル、
- C₁₋₄-アルキル-カルボニル、
- ホルミルアミノ、ホルミル-N(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、ホルミルアミノ-C₁₋₃-アルキル、ホルミル-N(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキル-カルボニルアミノ、C₁₋₄-アルキル-カルボニル-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、C₁₋₄-アルキル-カルボニルアミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキル-カルボニル-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、
- C₁₋₄-アルコキシ-カルボニルアミノ、C₁₋₄-アルコキシ-カルボニルアミノ-C₁₋₃-アルキル、
- アミノ、C₁₋₄-アルキル-アミノ、C₃₋₇-シクロアルキル-アミノ、C₃₋₇-シクロアルキル-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ、アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₁₋₃-アルキル、
- アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-カルボニル、C₃₋₇-シクロアルキル-アミノ-カルボニル、C₃₋₇-シクロアルキル-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-カルボニル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-カルボニル、(アザ-C₄₋₆-シクロアルキル)-カルボニル、アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-アミノ-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、(アザ-C₄₋₆-シクロアルキル)-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、
- C₁₋₄-アルキル-アミノ-カルボニル-アミノ-、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-カルボニル-アミノ-

から選択され；

このとき前記意味において、各場合1個以上のC原子はさらにFで一置換又は多置換されていてもよく、及び/又は各場合1若しくは2個のC原子は相互独立にさらにCl又はBrで一置換されていてもよく；かつ

Bは、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チオフェニル及びチア

10

20

30

40

50

ゾリルから成る群；特にフェニル、ピリジル、フリル及びチオフェニルから選択される基 Cy を表し、ここで基 B は、同一若しくは異なる置換基 R^{20} で一置換又は多置換、好ましくは一置換又は二置換されていてもよく；かつ

W は $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 及び $-\text{NR}^N-\text{CH}_2-$ ；最も好ましくは $-\text{O}-\text{CH}_2-$ を表し；かつ

R^{20} は、相互独立にハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、(C_{1-3} -アルキル)-カルボニル-、ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ、アミノカルボニル及び(C_{1-3} -アルキル)-カルボニルアミノを表し、ここで各場合1個以上のC原子はさらにFで一置換又は多置換されていてもよく；かつ

R^N は、相互独立にH、 C_{1-3} -アルキル又はホルミル；さらに好ましくはH又はメチルを表し；かつ

10

L はフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル及びトリフルオロメチルを表し；

k は0又は1であり；かつ

L1 はハロゲン、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、ヒドロキシ及び CF_3 を表し；かつ

k1 は0又は1であり；かつ

L2 は、相互独立にハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、(C_{1-3} -アルキル)-カルボニル-、ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ、アミノカルボニル及び(C_{1-3} -アルキル)-カルボニルアミノを表し、ここで各場合1個以上のC原子はさらにFで一置換又は多置換されていてもよく；かつ

k2 は0、1又は2である。

【0098】

20

さらに、本発明の特に好ましいサブセットの化合物は、上述したとおりの一般式 Vd ~ VL、Vm ~ Vx、Vaa ~ Vac 及び Vad ~ Vaf、特に Vd、Vg、Vh、Vj、Vm、Vn、Vo、Vp、Vs、Vt、VU 及び VV の1つ以上から選択される。

実験セクションで列挙する化合物は、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、その混合物及び塩を含め、本発明で好ましい。

ここで、本発明の化合物を説明するために前記及び以下で使用するいくつかの用語をさらに完全に定義する。

用語ハロゲンは、F、Cl、Br 及び I、特に F、Cl 及び Br の中から選択される原子を表す。

用語 C_{1-n} -アルキル (n は3 ~ 8 の値を有する) は、1 ~ n 個のC原子を有する飽和した分岐又は不分岐の炭化水素基を表す。該基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。

30

用語 C_{1-n} -アルキレン (n は1 ~ 8 の値を有する) は、1 ~ n 個のC原子を有する飽和した分岐又は不分岐の炭化水素ブリッジを表す。該基の例として、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、エチレン ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、1-メチル-エチレン ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)、1,1-ジメチル-エチレン ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$)、n-プロパ-1,3-イレン ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、1-メチルプロパ-1,3-イレン ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、2-メチルプロパ-1,3-イレン ($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$) 等、並びに対応する鏡対称形が挙げられる。

用語 C_{2-n} -アルケニル (n は3 ~ 6 の値を有する) は、2 ~ n 個のC原子と少なくとも1個のC=C 二重結合を有する分岐又は不分岐の炭化水素基を表す。該基の例として、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

40

用語 C_{2-n} -アルキニル (n は3 ~ 6 の値を有する) は、2 ~ n 個のC原子と少なくとも1個のC≡C 三重結合を有する分岐又は不分岐の炭化水素基を表す。該基の例として、エテニル、1-プロピニル、2-プロピニル、イソプロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-メチル-1-プロピニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、3-メチル-2-ブチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。

50

用語 C_{1-n} -アルコキシは C_{1-n} -アルキル-O-基を意味し、 C_{1-n} -アルキルは前記定義どおりである。該基の例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、*tert*-ペントキシ、*n*-ヘキソシキ、イソヘキソシキ等が挙げられる。

用語 C_{1-n} -アルキルチオは C_{1-n} -アルキル-S-基を意味し、 C_{1-n} -アルキルは前記定義どおりである。該基の例として、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、*n*-ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、*tert*-ペンチルチオ、*n*-ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ等が挙げられる。

用語 C_{1-n} -アルキルカルボニルは C_{1-n} -アルキル-C(=O)-基を意味し、 C_{1-n} -アルキルは前記定義どおりである。該基の例として、メチルカルボニル、エチルカルボニル、*n*-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、*n*-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、*sec*-ブチルカルボニル、*tert*-ブチルカルボニル、*n*-ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル、*tert*-ペンチルカルボニル、*n*-ヘキシルカルボニル、イソヘキシルカルボニル等が挙げられる。

用語 C_{3-n} -シクロアルキルは、3~*n*個のC原子を有する飽和したモノ-、ビ-、トリ-又はスピロ炭素環式基、好ましくはモノ炭素環式基を意味する。該基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビスシクロ[3,2,1]オクチル、スピロ[4,5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ナルカリル、アダマンチル等が挙げられる。

用語 C_{5-n} -シクロアルケニルは、5~*n*個のC原子を有する一不飽和のモノ-、ビ-、トリ-又はスピロ炭素環式基、好ましくはモノ炭素環式基を意味する。該基の例として、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル等が挙げられる。

用語 C_{3-n} -シクロアルキルカルボニルは C_{3-n} -シクロアルキル-C(=O)基を意味し、 C_{3-n} -シクロアルキルは前記定義どおりである。

用語アリールは、炭素環式芳香環系、例えばフェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、フルオレニル、インデニル、ペンタレニル、アズレニル、ビフェニルエニル等が挙げられる。「アリール」の特に好ましい意味はフェニルである。

用語シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノは、3~6個のメチレン単位とイミノ基を含む4員~7員環を表し、さらに該分子の残基への結合は該イミノ基を介して為される。

用語シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ-カルボニルは、イミノ基を介してカルボニル基に結合している、前記定義どおりのシクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ環を意味する。

【0099】

この出願で使用する用語ヘテロアリールは、少なくとも1個のC原子に加えて、N、O及び/又はSから選択される1個以上のヘテロ原子を含むヘテロ環式芳香環系を意味する。該基の例として、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,3,5-トリアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、テトラゾリル、チアジアジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル(チアナフテニル)、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、プリニル、キナゾリニル、キナジリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アゼピニル、ジアゼピニル、アクリジニル等が挙げられる。用語ヘテロアリールは、部分的に水素化したヘテロ環式芳香環系、特に上述したものをも含む。該部分的に水素化した環系の例は、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ピロリニル、ピラゾリニル、インドリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゼピニル等である。特

10

20

30

40

50

に好ましいヘテロアリールはヘテロ芳香族単環式又は二環式環系を意味する。

C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-n} -アルキル、ヘテロアリール- C_{1-n} -アルキル等の用語は、 C_{3-7} -シクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基で置換されている、上記定義どおりの C_{1-n} -アルキルを意味する。

上述した用語の多くは、式又は基の定義で繰り返し使用され、各場合、相互独立に上記意味の1つを有する。従って、例えば、基ジ- C_{1-4} -アルキル-アミノにおいては、2つのアルキル基は、同一又は異なる意味を有しうる。

特に基Cyの定義で使用されるような、例えば「不飽和の炭素環式基」又は「不飽和のヘテロ環式基」中の用語「不飽和」は、一不飽和又は多不飽和基に加え、対応する、全体的に不飽和の基を含むが、特に一不飽和及び二不飽和の基を意味する。

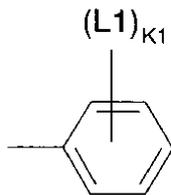
この出願で使用する「任意に置換されていてもよい」という用語は、そのように示された基が置換されず、或いは指定した置換基で一置換又は多置換されていることを表す。問題の基が多置換されている場合、それらの置換基は同一又は異なってよい。

環式基において置換基の結合がこの環式基の中心に向けて示される、本明細書で前記及び以下に使用される様式は、特に断らない限り、この置換基が、H原子を持っている該環式基のいずれの自由な位置にも結合しうることを表す。

従って、下記式

【0100】

【化51】



【0101】

で表される例では、 $k_1=1$ の場合の置換基L1は、該フェニル環のいずれの自由な位置にも結合することができ； $k_1=2$ の場合、選択された置換基L1は、相互独立に該フェニル環の異なる自由な位置に結合しうる。

下記記号

【0102】

【化52】



【0103】

と *は、サブ式中で相互交換可能に使用されて結合を表し、或いはスピロ環式基の場合は、定義した該分子の残りに結合する原子を表す。

存在するいずれのカルボキシ基のH原子も、又はN原子(イミノ又はアミノ基)に結合しているH原子は、各場合in vivo切断しうる基と置き換えてよい。N原子からin vivo切断しうる基とは、例えば、ヒドロキシ基、アシル基、例えばベンゾイル若しくはピリジノイル基又は C_{1-16} -アルカノイル基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイル、ペントノイル若しくはヘキサノイル基、アリルオキシカルボニル基、 C_{1-16} -アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert.ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、ノニルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニル、ウンデシルオキシカルボニル、ドデシルオキシカルボニル若しくはヘキサデシルオキシカルボニル基、フェニル- C_{1-6} -アルコキシカルボニル基

、例えばベンジルオキシカルボニル、フェニルエトキシカルボニル若しくはフェニルプロポキシカルボニル基、 C_{1-3} -アルキルスルホニル- C_{2-4} -アルコキシカルボニル、 C_{1-3} -アルコキシ- C_{2-4} -アルコキシ- C_{2-4} -アルコキシカルボニル又は $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-$ 基を意味し、ここで、

R_e は C_{1-8} -アルキル、 C_{5-7} -シクロアルキル、フェニル又はフェニル- C_{1-3} -アルキル基を表し、

R_f は水素原子、 C_{1-3} -アルキル、 C_{5-7} -シクロアルキル又はフェニル基を表し、かつ

R_g は水素原子、 C_{1-3} -アルキル又は $R_eCO-O-(R_fCR_h)-O$ 基 (R_e 及び R_f は前記定義どおりであり、かつ R_h は水素原子又は C_{1-3} -アルキル基である)を表し、

さらに、アミノ基についてはフタルイミド基がさらに可能であり、かつカルボキシ基に *in vivo*変換しうる基として前記エステル基を使用することもできる。

前記残基及び置換基は、上述したようにフッ素で一置換又は多置換されていてもよい。好ましいフッ化アルキル基はフルオロメチル、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチルである。フッ化アルコキシ基はフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシである。好ましいフッ化アルキルスルフィニル及びアルキルスルホニル基はトリフルオロメチルスルフィニル及びトリフルオロメチルスルホニルである。

【0104】

本発明の一般式Iの化合物は、酸性基、優勢的にカルボキシ基、及び/又は塩基性基、例えばアミノ官能基を有しうる。従って、一般式Iの化合物は内部塩として、医薬的に使用可能な無機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、スルホン酸など又は有機酸(例えばマレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸又は酢酸など)との塩として、或いは医薬的に使用可能な塩基、例えばアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の水酸化物又は炭酸塩、水酸化亜鉛若しくは水酸化アンモニウム又は例えばとりわけジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン等の有機アミンとの塩として存在しうる。

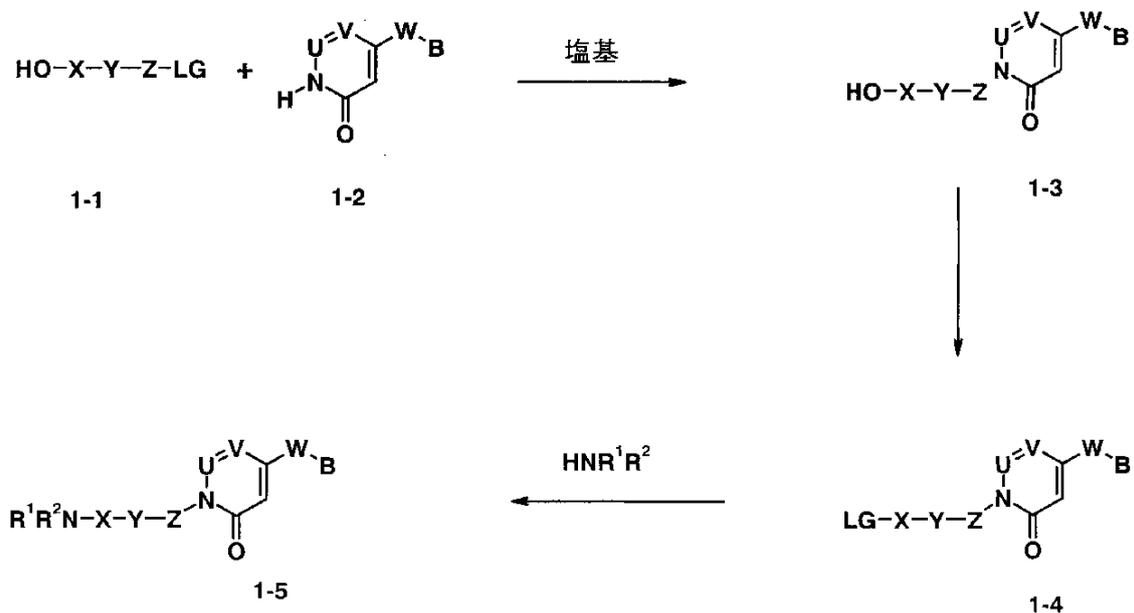
当業者に知られ、また有機合成の文献に記載されている合成方法を用いて本発明の化合物を得ることができる。さらに完全に本明細書で後述する調製方法、特に実験セクションに記載される調製方法と同様にして本化合物を得ることが好ましい。

【0105】

スキーム1:

【0106】

【化53】



【0107】

10

20

30

40

50

スキーム1の一般式(1-3)の化合物を得るため、塩基の存在下で一般式(1-1)の化合物を一般式(1-2)の化合物と反応させる。好適な塩基は、特に無機塩基、例えば炭酸塩、特に炭酸セシウム及び炭酸カリウムである。好適な脱離基(LG)は、好ましくはブロミド、クロリド、ヨージド、トリフルオロアセテート、トリフルオロメタンスルホネート、メタンスルホネート及びトルエンシルホネート等から選択される。好ましくは不活性な有機溶媒、例えばDMF、DMSO、アセトニトリル、THF、塩化メチレン又は溶媒混合物中で反応を行う。反応は、通常2~48時間以内で起こる。好ましい反応温度は0~150である。

スキーム1の一般式(1-4)の化合物を得るため、一般式(1-3)の化合物中のアルコール官能を脱離基に変える。好適な脱離基(LG)は、好ましくはブロミド、クロリド、ヨージド、トリフルオロアセテート、トリフルオロメタンスルホネート、メタンスルホネート及びトルエンシルホネート等から選択される。列挙した脱離基を調製するための方法は、当業者に既知であり、かつ有機合成の文献に記載されている。

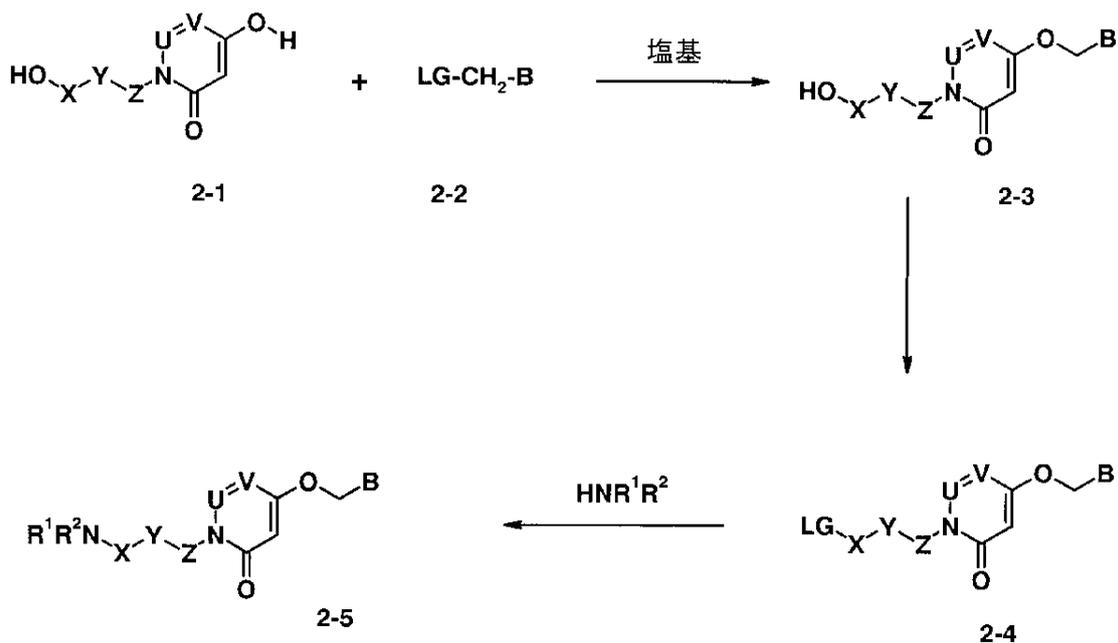
スキーム1の一般式(1-5)の化合物を得るため、一般式(1-4)の化合物をアミン HNR^1R^2 と反応させる。アミン HNR^1R^2 を過剰に(化合物1-4に対して約2~4モル当量)使用する。有益な HNR^1R^2 の場合、非求核性有機塩基、好ましくはトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンを添加できるので、1.0当量のみ HNR^1R^2 を使用すればよい。好ましくはDMF、塩化メチレン、アセトニトリル若しくはTHF、又はその混合物のような不活性な有機溶媒中で反応を行う。DMFが好ましい溶媒である。反応は、通常2~48時間以内で起こる。この反応の好ましい温度範囲は20~150、好ましくは20~80である。

【0108】

スキーム2:

【0109】

【化54】



【0110】

スキーム2の一般式(2-3)の化合物を得るため、塩基の存在下で一般式(2-1)の化合物を一般式(2-2)の化合物と反応させる。好適な塩基は、特に無機塩基、例えば炭酸塩、特に炭酸カリウムである。好適な脱離基(LG)は、好ましくはブロミド、クロリド、ヨージド、トリフルオロアセテート、トリフルオロメタンスルホネート、メタンスルホネート及びトルエンシルホネート等から選択される。好ましくは不活性な有機溶媒、例えばDMF、アセトニトリル、THF、塩化メチレン又は溶媒混合物中で反応を行う。DMFが好ましい溶媒である。反応は、通常2~48時間以内で起こる。好ましい反応温度は-20~120、好ましく

は0 ~ 60 である。

スキーム2の一般式(2-4)の化合物を得るため、一般式(2-3)の化合物中のアルコール官能を脱離基に変える。好適な脱離基(LG)は、好ましくはプロミド、クロリド、ヨージド、トリフルオロアセテート、トリフルオロメタンスルホネート、メタンスルホネート及びトルエンシルホネート等から選択される。列挙した脱離基を調製するための方法は当業者に既知であり、かつ有機合成の文献に記載されている。

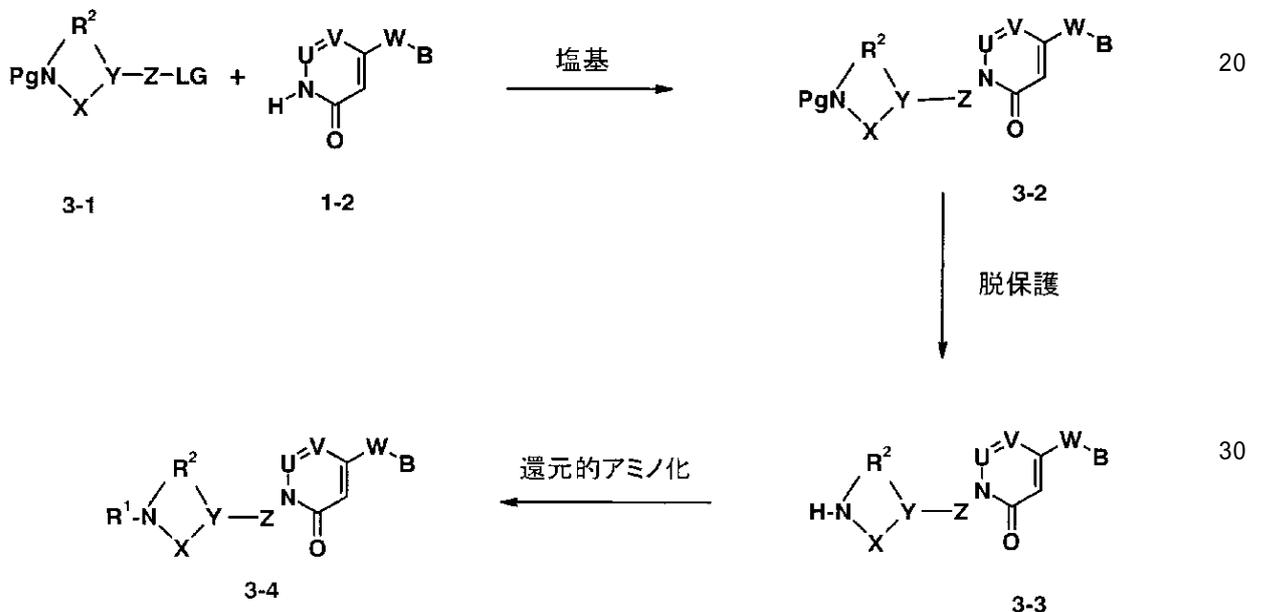
スキーム2の一般式(2-5)の化合物を得るため、一般式(2-4)の化合物をアミンHNR¹R²と反応させる。アミンHNR¹R²を過剰(化合物2-4に対して約2~4モル当量)に使用する。有益なHNR¹R²の場合、非求核性有機塩基、好ましくはトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンを添加できるので、1.0当量のみHNR¹R²を使用すればよい。好ましくはDMF、塩化メチレン、アセトニトリル若しくはTHF、又はその混合物のような不活性な有機溶媒中で反応を行う。DMFが好ましい溶媒である。反応は、通常2~48時間以内で起こる。この反応の好ましい温度範囲は0 ~ 150、好ましくは20 ~ 80 である。

【0111】

スキーム3:

【0112】

【化55】



【0113】

スキーム3の一般式(3-2)の化合物を得るため、塩基の存在下で一般式(3-1)の化合物を一般式(3-2)の化合物と反応させる。好適な塩基は、特に無機塩基、例えば炭酸塩、特に炭酸セシウム及び炭酸カリウムである。好適な脱離基(LG)は、好ましくはプロミド、クロリド、ヨージド、トリフルオロアセテート、トリフルオロメタンスルホネート、メタンスルホネート及びトルエンシルホネート等から選択される。好ましくは不活性な有機溶媒、例えばDMF、DMSO、アセトニトリル、THF、塩化メチレン又は溶媒混合物中で反応を行う。反応は、通常2~48時間以内で起こる。好ましい反応温度は0 ~ 150 である。

スキーム3の一般式(3-3)の化合物を得るため、一般式(3-2)の化合物の保護基(Pg)を除去する。好適なPgは、好ましくはトリフルオロアセテート、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)及びベンジル等から選択される。脱保護の方法は当業者に既知であり、有機合成の文献に記載されている。

スキーム3の一般式(3-4)の化合物を得るため、一般式(3-3)の化合物をアルデヒドと反応させる。生じたイミンを、酢酸又はpH5の緩衝液で酸性化後ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド又はナトリウムシアノ-ボロヒドリドで還元する。好ましくはTHF等の不活性

な有機溶媒中で反応を行う。反応は、通常2~24時間以内で起こる。この反応の好ましい温度範囲は20 ~ 50 、好ましくは約20 である。

式(1)の立体異性化合物は、たいてい常法で分離されうる。ジアステレオマーは、その異なる物理化学的性質に基づいて、例えば適切な溶媒からの分別結晶によって、高速液体クロマトグラフィー又はカラムクロマトグラフィーによって、キラル固定相又は好ましくは非キラル固定相を用いて分離される。

一般式(1)に包含されるラセミ体は、例えば適切なキラル固定相(例えばChiral AGP, Chiralpak AD)上のHPLCによって分離されうる。塩基性又は酸性官能を含むラセミ体は、光学活性な酸、例えば(+)若しくは(-)-酒石酸、(+)若しくは(-)-ジアセチル酒石酸、(+)若しくは(-)-モノメチル酒石酸又は(+)-ショウノウ酸、或いは光学活性な塩基、例えば(R)-(+)-1-フェニルエチルアミン、(S)-(-)-1-フェニルエチルアミン又は(S)-ブルシンと反応させると生成するジアステレオ異性の光学活性塩によっても分離されうる。

異性体を分離する常法によれば、溶媒中、式(1)の化合物のラセミ体を等量の上記光学活性な酸又は塩基と反応させ、結果として生じたその結晶性のジアステレオ異性の光学活性塩を、それらの異なる溶解度を用いて分離する。塩の溶解度について十分に異なることを条件として、いずれのタイプの溶媒中でもこの反応を行うことができる。好ましくは、メタノール、エタノール又は例えば50:50の容量比のその混合物を使用する。次に、光学活性塩のそれぞれを水に溶かし、炭酸ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の塩基、又は適切な酸、例えば希塩酸若しくはメタンスルホン酸水溶液で慎重に中和し、このようにして対応する遊離化合物が(+)又は(-)形態で得られる。

また、(R)又は(S)配置の適切な反応成分を用いて上記合成を行うことによって、一般式(1)の(R)若しくは(S)エナンチオマーのみ又は2つの光学活性なジアステレオマー化合物の混合物を得ることもできる。

【 0 1 1 4 】

既に述べたように、式(1)の化合物をその塩、特に医薬用途のため、その生理学的かつ薬理的に許容しうる塩に変換することができる。これらの塩は、一方で無機又は有機酸との生理学的かつ薬理的に許容しうる酸付加塩として存在しうる。他方、酸性的に水素が結合している場合、式(1)の化合物を無機塩基と反応させて、対イオンとしてアルカリ金属又はアルカリ土類金属カチオンを有する生理学的かつ薬理的に許容しうる塩に変換することもできる。例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、ホスホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸を用いて酸付加塩を調製しうる。さらに、上述した酸の混合物を使用しうる。酸性的に結合した水素を有する式(1)の化合物のアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属の塩を調製するため、好ましくはアルカリ金属及びアルカリ土類金属の水酸化物及び水素化物を使用する。さらにアルカリ金属、特にナトリウム及びカリウムの水酸化物及び水素化物が好ましく、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムが最も好ましい。

【 0 1 1 5 】

本発明の化合物は、その生理学的に許容しうる塩を含め、MCH受容体、特にMCH-1受容体のアンタゴニストとして有効であり、かつMCH受容体の結合研究で良い親和性を示す。MCH-拮抗特性の薬理試験システムについては、以下の実験セクションで述べる。

MCH受容体のアンタゴニストとしてと同様、本発明の化合物は、MCHによって引き起こされるか又は何らかの他の点でMCHと因果関係のある症状及び/又は疾患の予防及び/又は治療用の医薬的活性物質として有利に適する。一般的に本発明の化合物は毒性が低く、本発明の化合物は口経路で良く吸収され、かつ良い脳内移行性、特に脳接近性を有する。

従って、少なくとも1種の本発明の化合物を含有するMCHアンタゴニストは、例えばラット、マウス、モルモット、ノウサギ、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル及びヒト等の哺乳動物において、MCHによって引き起こされるか又はそうでなくてもMCHと因果関係のある症状及び/又は疾患の治療及び/又は予防のため特に好適である。

MCHによって引き起こされるか又はそうでなくてもMCHと因果関係のある疾患は、特に代

10

20

30

40

50

謝障害、例えば肥満、及び摂食障害、例えば神経性過食症を含む過食症である。適応症肥満は、特に外因性肥満、過インシュリン性肥満、過血漿性肥満、高骨端軟骨性脂肪過多症 (hyperphyseal adiposity)、減血漿性肥満、甲状腺機能低下肥満、視床下部性肥満、症候性肥満、小児肥満、上半身肥満、食事性肥満、性機能低下性肥満、中心性肥満を包む。この範囲の適応症は、悪液質、拒食症及び過食症をも包含する。

本発明の化合物は、特に空腹感の低減、食欲の抑制、摂食行動の制御及び/又は満腹感の誘発に特に好適でありうる。

さらに、MCHによって引き起こされるか又はそうでなくてもMCHと因果関係のある疾患として、高脂血症、蜂窩織炎、脂肪蓄積、悪性肥満細胞症、全身性肥満細胞症、感情障害、情動障害、うつ病、不安状態、繁殖障害、性障害、記憶障害、てんかん、認知症の形態及びホルモン障害も挙げられる。

本発明の化合物は、他の病気及び/又は障害、特に肥満に随伴する当該病気及び/又は障害、例えば、糖尿病、真性糖尿病、特にII型糖尿病、高血糖症、特に慢性高血糖症、糖尿病の合併症、例えば糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性腎症など、インスリン抵抗性、病的糖耐性、脳出血、心不全、心血管疾患、特に動脈硬化症及び高血圧、関節炎及び膝関節炎の予防及び/又は治療用の活性物質としても適する。

本発明のMCHアンタゴニスト及び製剤は、有利に食事療法、例えば食事性糖尿病治療、及び運動と併用しうる。

本発明の化合物が有利な適応症の別の範囲は、排尿障害、例えば尿失禁、過活動膀胱、尿意切迫症、夜尿症、遺尿症等（過活動膀胱及び尿意切迫症は良性前立腺肥大症に関係があってもなくてもよい）の予防及び/又は治療である。

一般的に、本発明の化合物は、例えばアルコール及び/又はニコチン依存症等の依存症、及び/又はニコチンをやめている喫煙者の体重増加のような禁断症状の予防及び/又は治療に適する可能性がある。ここで、「依存症」とは、習慣性物質を取るため、及び/又は特定の作用を果たすため、特に幸福の感覚を達成するためか又は負の感情を排除するための抑えきれない衝動を意味する。特に、本明細書では「依存症」という用語を用いて習慣性物質に関する依存症を表す。本明細書では、「禁断症状」とは、一般に、1種以上の習慣性物質に依存性の患者が該物質を止めている時に起こるか又は起こりうる症状を意味する。本発明の化合物は、特にタバコの消費を減らすか又は止めるため、ニコチン依存症の治療又は予防のため及び/又はニコチン禁断症状の治療若しくは予防のため、タバコ及び/又はニコチンに対する欲求を減らすための活性物質として、一般的に禁煙薬として潜在的に適する。本発明の化合物は、喫煙者がニコチンを断っているときに典型的に見られる体重増加を予防するか又は少なくとも低減するためにも有用でありうる。本物質は、習慣性物質に対する欲求及び/又は依存症への再発を予防するか又は少なくとも低減する活性物質としても適するだろう。用語「習慣性物質」とは、排他的ではないが、特に精神運動活性のある物質、例えば麻薬又は薬物、特にアルコール、ニコチン、コカイン、アンフェタミン、オピエート、ベンゾジアゼピン及びバルピツル酸系催眠薬を指す。

【0116】

このような作用に必要な薬用量は、便宜上、静脈内又は皮下経路で0.001~30mg/kg(体重)、好ましくは0.01~5mg/kg(体重)、及び口若しくは鼻経路又は吸入で0.01~50mg/kg(体重)、好ましくは0.1~30mg/kg(体重)であり、各場合1日1~3回である。

この目的のため、本発明に従って調製される化合物は、任意に、後述する他の活性物質と共に、1種以上の不活性な通常の担体及び/又は賦形剤、例えばコーンスターチ、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース若しくは脂肪性物質(例えば硬質脂肪)又はその適宜の組合せと共に配合して、通常のカプセル製剤、例えばプレーン若しくはコーティング錠剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、散剤、顆粒剤、溶液、エマルジョン、シロップ、吸入用エアゾル剤、軟膏又は座剤を製造しうる。

医薬組成物に加え、本発明は、本発明の少なくとも1種の化合物及び/又は本発明の塩を含み、任意に1種以上の生理学的に許容しうる賦形剤を含有しうる組成物をも包含する。このような組成物は、例えば本発明の化合物を取り入れた食物でもよく、固体又は液体でよい。

【0117】

上述した併用のため、追加の活性物質、特に例えば上述した適応症の1つについて本発明のMCHアンタゴニストの治療効果を増強するか、及び/又は本発明のMCHアンタゴニストの服用量を減らすことができる当該活性物質として使用できる。好ましくは、以下の活性物質の中から1つ以上の活性物質を選択する。

- 糖尿病の治療用活性物質
- 糖尿病の合併症の治療用活性物質
- 肥満の治療用活性物質、好ましくはMCHアンタゴニスト以外
- 高血圧の治療用活性物質
- 動脈硬化症を含む高脂血症の治療用活性物質
- 動脈硬化症を含む異脂肪血症の治療用活性物質
- 関節炎の治療用活性物質
- 不安状態の治療用活性物質
- うつ病の治療用活性物質。

10

さて、上記カテゴリーの活性物質について例を用いてさらに詳細に説明する。

糖尿病の治療用活性物質の例はインスリン増感剤、インスリン分泌促進剤、ピグアニド、インスリン、 α -グルコシダーゼインヒビター、 β アドレノ受容体アゴニストである。

20

インスリン増感剤として、グリタゾン、特にピオグリタゾンとその塩(好ましくは塩酸塩)、トログリタゾン、ロシグリタゾンとその塩(好ましくはマレイン酸塩)、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702及びGW-1929が挙げられる。

インスリン分泌促進剤として、スルホニル尿素、例えばトルブタミド、クロロブタミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドとそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドが挙げられる。インスリン分泌促進剤のさらなる例は、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド(KAD-1229)及びJTT-608である。

ピグアニドとしてメトホルミン、ブホルミン及びフェンホルミンが挙げられる。

30

インスリンとして、動物、特にウシ又はブタから得られる当該インスリン、動物から得られるインスリンから酵素によって合成される半合成ヒトインスリン、例えば大腸菌又は酵母菌から遺伝子操作によって得られるヒトインスリンが挙げられる。さらに、用語インスリンは、インスリン-亜鉛(0.45~0.9質量%の亜鉛含有)並びに塩化亜鉛、硫酸プロタミン及びインスリンから得られるプロタミン-インスリン-亜鉛をも包含する。インスリンは、インスリンのフラグメント又は誘導體(例えば、INS-1など)からも得られる。

インスリンは、例えば作用の開始時間及び持続時間の点で異なる種類(「超即時作用型」、「即時作用型」、「二相型」、「中間型」、「持続性作用型」等)をも包含し、患者の病的状態によって選択される。

-グリコーゲンインスリンとして、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテーが挙げられる。

40

β アドレノ受容体アゴニストとして、AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140が挙げられる。

上述した活性物質以外の糖尿病の治療用活性物質として、エルゴセット(ergoset)、プラムリンチド(pramlintide)、レプチン(leptin)、BAY-27-9955並びにグリコーゲンホスホリラーゼインヒビター、ソルビトールデヒドロゲナーゼインヒビター、タンパク質チロシンホスファターゼ1Bインヒビター、ジペプチジルプロテアーゼインヒビター、グリパジド(glipazide)、グリブリドが挙げられる。

糖尿病又は糖尿病の合併症の治療用活性物質としてさらに例えばアツドースレダクターゼインヒビター、グリコシル化インヒビター及びタンパク質キナーゼCインヒビター、DPP

50

IVブロッカー、GLP-1又はGLP-2類似体及びSGLT-2インヒビターが挙げられる。

アルドースレダクターゼインヒビターは、例えばトルレスタット(tolrestat)、エパルレスタット(epalrestat)、イミレスタット(imirestat)、ゼナレスタット(zenarestat)、S NK-860、ゾポルレスタット(zopolrestat)、ARI-50i、AS-3201が挙げられる。

グリコシル化インヒビターの例はピマゲジン(pimagidine)である。

タンパク質キナーゼCインヒビターは、例えばNGF、LY-333531である。

DPPIVブロッカーは、例えばLAF237(Novartis)、MK431(Merck)並びに815541、823093及び825964(全てGlaxoSmithkline)である。

GLP-1類似体は、例えばLiraglutide(NN2211)(NovoNordisk)、CJC1131(Conjuchem)、Exenatide(Amylin)である。

10

SGLT-2インヒビターは、例えばAVE-2268(Aventis)及びT-1095 (Tanabe, Johnson&Johnson)である。

糖尿病合併症の治療のための上記以外の活性物質として、アルプロスタジル、塩酸チアプリド(thiapride)、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、エイコサペンタエン酸エチル、メマンチン、ピマゲジン(ALT-711)が挙げられる。

好ましくはMCHアンタゴニスト以外の肥満の治療用活性物質として、リパーゼインヒビター及び食欲抑制薬が挙げられる。

リパーゼインヒビターの好ましい例はオーリスタットである。

好ましい食欲抑制薬の例はフェンテルミン、マジンドール、デクスフェンフルラミン、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミン(baiamine)、(S)-シブトラミン、SR-141716、NGD-95-1である。

20

肥満治療のための上記以外の活性物質としてリプスタチン(lipstatin)が挙げられる。

さらに、この適用の目的のため、抗肥満活性物質の活性物質群は、 α アゴニスト、甲状腺模倣活性物質及びNPYアンタゴニストに重点を置くべき食欲抑制薬をも包含する。好ましい抗肥満又は食欲抑制活性物質とみなしうる活性物質の範囲は、例として以下の追加リストによって示される：フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、偽エフェドリン、フェンテルミン、コレシストキニン-A(以後、CCK-Aと称する)アゴニスト、モノアミン再取り込みインヒビター(例えばシブトラミン等)、交感神経模倣活性物質、セロトニン作動性活性物質(例えばデクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、5-HT_{2C}アゴニスト、例えばBVT.933若しくはAPD356、又はデュロキセチン)、ドーパミンアンタゴニスト(例えばプロモクリプチン又はプラミペキソール等)、メラノサイト刺激ホルモン受容体アゴニスト又は模倣薬、メラノサイト刺激ホルモンの類似体、カンナビノイド受容体アンタゴニスト(Rimonabant, ACOMPLIATM)、MCHアンタゴニスト、OBタンパク質(以後、レプチンと称する)、レプチン類似体、脂肪酸シターゼ(FAS)アンタゴニスト、レプチン受容体アゴニスト、ガラニン(galanine)アンタゴニスト、GIリパーゼインヒビター若しくは低減剤(例えばオーリスタット等)。他の食欲抑制薬として、ボンベシニアゴニスト、デヒドロエピアンドロステロン若しくはその類似体、グルココルチコイド受容体アゴニスト及びアンタゴニスト、オレキシン受容体アンタゴニスト、ウロコルチン結合タンパク質アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1受容体のアゴニスト、例えばエキセンジン、AC 2993、CJC-1131、ZP10若しくはGRT0203Y等、DPPIVインヒビター及び毛様神経栄養因子、例えばアクソキン(axokine)が挙げられる。この文脈では、例えばアセチルCoAカルボキシラーゼのインヒビターのような、末梢組織における脂肪酸の酸化を高めることによって体重を減らす治療形態にも言及すべきである。

30

40

高血圧の治療用活性物質として、アンギオテンシン転換酵素のインヒビター、カルシウムアンタゴニスト、カリウムチャンネル開口薬及びアンギオテンシンIIアンタゴニストが挙げられる。

アンギオテンシン転換酵素のインヒビターとして、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル(塩酸塩)、リシノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、マニジピン(塩酸塩)が挙げられる。

カルシウムアンタゴニストの例は、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカ

50

ルジピンである。

カリウムチャンネル開口薬として、レブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121が挙げられる。

アンギオテンシンIIアンタゴニストとして、テルミサルタン、ロサルタン、カンデサルタンシレキセチル、バルサルタン、イルベルサルタン、CS-866、E4177が挙げられる。

動脈硬化症を含む高脂血症の治療用活性物質として、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、フィブラート系化合物が挙げられる。

HMG-CoAレダクターゼインヒビターとして、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、イタバスタチン、ZD-4522及びそれらの塩が挙げられる。

フィブラート系化合物として、フェノフィブラート、ベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート及びシンフィブラートが挙げられる。

動脈硬化症を含む異脂肪血症の治療用活性物質として、例えばHDLレベルを高める薬物、例えばニコチン酸とその誘導体及び製剤、例えばニアスパン(niaspan)、並びにニコチン酸受容体のアゴニストが挙げられる。

関節炎の治療用活性物質として、NSAID(非ステロイド系抗炎症薬)、特にCOX2インヒビター、例えばメロキシカム又はイブプロフェンが挙げられる。

不安状態の治療用活性物質として、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキソゾラム(oxazolam)、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムが挙げられる。

うつ病の治療用活性物質として、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、セルトラミンが挙げられる。

これらの活性物質の服用量は、最低の普通の推奨用量1/5乃至普通の推奨用量の1/1までが都合よい。

【0118】

別の実施形態では、本発明は、哺乳動物の摂食行動に影響を与えるための、少なくとも1種の本発明の化合物及び/又は塩の使用にも関する。この使用は、特に本発明の化合物が空腹感の低減、食欲の抑制、摂食行動の制御及び/又は満腹感の誘発に適しようという事実に基づく。有利には、摂食行動が影響を受けて食物摂取が減る。従って、本発明の化合物は、減量するために有利に使用される。本発明の別の用途は、例えば以前に減量するために策を取ったことがあり、かつその低体重を維持することに関心のある人々における体重増加の予防である。さらなる用途は、一般的に体重増加をもたらす物質(グリタゾンのような)との共投薬での体重増加の予防でありうる。このような非治療的用途は、例えば外観を変えるための美容用途、又は全身の健康を改善するための適用であろう。好ましくは、何ら摂食障害と診断されず、肥満、過食症、糖尿病と診断されず、及び/又は排尿障害、特に尿失禁と診断されていない哺乳動物、特にヒトが非治療的に本発明の化合物を使用する。好ましくは、本発明の化合物は、キログラムの体重を身長(メートル)の二乗で除した値として定義されるBMI(肥満度指数)が30のレベル未満、特に25のレベル未満である人々における非治療的使用に好適である。

【実施例】

【0119】

本発明の他の特徴及び利点は、例を用いて本発明の原理を説明する以下のさらに詳細な実施例から明らかになるだろう。

予備所見：

原則として、調製した化合物については¹H-NMR及び/又は質量スペクトルを得た。既製のシリカゲル60TLCプレートF₂₅₄(E. Merck, Darmstadt, 品番1.05714)を用いてチャンパー飽和なしで、或いは既製の酸化アルミニウム60F₂₅₄TLCプレート(E. Merck, Darmstadt, 品番1.05713)を用いてチャンパー飽和なしでR_f値を決定した。溶出液について与えられる割合は、問題の溶媒の体積による単位に関する。NH₃の体積は水中のNH₃濃縮溶液についてである。Millipore製のシリカゲル(MATREXTM, 35-70my)をクロマトグラフ精製のために使用

10

20

30

40

50

する。Alox(E. Merck, Darmstadt, 酸化アルミニウム90標準化, 63-200 μm , 品番1.01097.90 50)をクロマトグラフ精製のために使用する。化合物について与えられる純度データは $^1\text{H-NMR}$ に基づく。

【 0 1 2 0 】

与えられるHPLCデータは、以下のパラメーターを用いて測定される。

移動相A : 水:ギ酸 = 99.9:0.1

移動相B : アセトニトリル:ギ酸 = 99.9:0.1

移動相C : 水: NH_4OH = 99.9:0.1

移動相D : アセトニトリル: NH_4OH = 99.9:0.1

方法A : 分析カラム : Zorbaxカラム (Agilent Technologies)、SB(Zorbax安定結合)-C18; 3.5 μm ; 4.6mm \times 75mm; カラム温度: RT 10

勾配 :

時間(分)	%A	%B	流速(ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.60
4.50	10.0	90.0	1.60
5.00	10.0	90.0	1.60
5.50	95.0	5.00	1.60

方法B : 分析カラム : Zorbaxカラム (Agilent Technologies)、Bonus-RP-C14; 3.5 μm ; 4.6 mm \times 75mm; カラム温度: RT

勾配 :

時間(分)	%A	%B	流速(ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.60
4.00	50.0	50.0	1.60
4.50	10.00	90.00	1.60
5.00	10.00	90.00	1.60
5.50	95.0	5.0	1.60

方法C : 分析カラム : Waters Symmetry-C18; 3.5 μm ; 4.6mm \times 75mm; カラム温度: RT

勾配 :

時間(分)	%A	%B	流速(ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.60
4.00	50.0	50.0	1.60
4.50	10.00	90.00	1.60
5.00	10.00	90.00	1.60
5.50	95.0	5.0	1.60

方法D : 分析カラム : Waters SunFire-C18; 3.5 μm ; 4.6mm \times 75mm; カラム温度: RT

勾配 :

時間(分)	%A	%B	流速(ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.60
4.00	50.0	50.0	1.60
4.50	10.0	90.0	1.60
5.00	10.0	90.0	1.60
5.50	95.0	5.0	1.60

方法E : 分析カラム : Zorbaxカラム (Agilent Technologies)、SB(Zorbax安定結合)-C18; 3.5 μm ; 4.6mm \times 75mm; カラム温度: RT

勾配 :

時間(分)	%A	%B	流速(ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.60
2.00	10.0	90.0	1.60
5.00	10.0	90.0	1.60
5.50	95.0	5.0	1.60

方法F：分析カラム：Zorbaxカラム(Agilent Technologies)、SB(Zorbax安定結合)-C18；
3.5 μm；4.6mm × 75mm；カラム温度：RT

勾配：

時間(分)	%A	%B	流速(ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.60
4.00	50.0	50.0	1.60
4.50	10.0	90.0	1.60
5.00	10.0	90.0	1.60
5.50	95.0	5.0	1.60

方法G：分析カラム：Waters SunFire-C18；3.5 μm；4.6mm × 75mm；カラム温度：RT

10

勾配：

時間(分)	%A	%B	流速(ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.60
4.50	10.0	90.0	1.60
5.00	10.0	90.0	1.60
5.50	95.0	5.0	1.60

方法H：分析カラム：Waters Symmetry-C18；3.5 μm；4.6mm × 75mm；カラム温度：RT

勾配：

時間(分)	%A	%B	流速(ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.60
4.50	10.0	90.0	1.60
5.00	10.0	90.0	1.60
5.50	95.0	5.0	1.60

20

方法I：分析カラム：Waters XBridge-C18；3.5 μm；4.6mm × 75mm；カラム温度：RT

勾配：

時間(分)	%C	%D	流速(ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.60
4.50	10.0	90.0	1.60
5.00	10.0	90.0	1.60
5.50	95.0	5.0	1.60

30

方法J：分析カラム：Zorbaxカラム(Agilent Technologies)、SB(Zorbax安定結合)-C18；
1.8 μm；3.0mm × 30mm；カラム温度：RT

勾配：

時間(分)	%A	%B	流速(ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.60
0.10	95.0	5.0	1.60
1.75	5.0	95.0	1.60
1.90	5.0	95.0	1.60
1.95	95.0	5.0	1.60
2.00	95.0	5.0	1.60

40

方法K：分析カラム：Waters XBridge-C18；2.5 μm；3.0mm × 30mm；カラム温度：RT

勾配：

時間(分)	%C	%D	流速(ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.40
1.80	10.0	90.0	1.40
2.00	10.0	90.0	1.40
2.20	95.0	5.0	1.40

方法L：分析カラム：Zorbaxカラム(Agilent Technologies)、SB(Zorbax安定結合)-C18；
1.8 μm；3.0mm × 30mm；カラム温度：RT

勾配：

50

時間(分)	%A	%B	流速(ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.60
1.00	10.0	90.0	1.60
2.50	10.0	90.0	1.60
2.75	95.0	5.0	1.60

方法M：分析カラム：Waters XBridge-C18;2.5 μm;3.0mm×30mm;カラム温度：RT

勾配：

時間(分)	%C	%D	流速(ml/分)
0.00	95.0	5.0	1.40
0.80	10.0	90.0	1.40
2.00	10.0	90.0	1.40
2.20	95.0	5.0	1.40

10

【 0 1 2 1 】

以後、R_f値を与える場合、溶出液混合物について以下の略語を使用する。

- (A): シリカゲル, DCM/MeOH/アンモニア (9:1:0.1)
- (B): シリカゲル, DCM/MeOH/アンモニア (9.5:0.5:0.05)
- (C): シリカゲル, PE/EtOAc (8:2)
- (D): シリカゲル, DCM/MeOH (9:1)
- (E): シリカゲル, PE/EtOAc (1:1)
- (F): シリカゲル, シクロヘキサン/EtOAc (8:2)
- (G): シリカゲル, EtOAc/MeOH/アンモニア (8:2:0.2)
- (H): シリカゲル, クロロホルム/MeOH/アンモニア (9:1:0.1)
- (I): シリカゲル, PE/EtOAc (6:4)
- (J): シリカゲル, シクロヘキサン/EtOAc (6:4)

20

以下の略語を上記及び以後使用する。

- BOC tert-ブチルカーボネート
- cal. 計算値
- CDI 1,1'-カルボニル-ジ-イミダゾル
- DCM ジクロロメタン
- DMAP ジメチル-ピリジン-4-イル-アミン
- DMF N,N-ジメチルホルムアミド
- DMSO ジメチルスルホキシド
- EII 電子衝撃イオン化
- ESI 電子噴霧イオン化
- EtOAc 酢酸エチル
- h 時間
- HCl 塩酸
- HPLC 高速液体クロマトグラフィー
- KHSO₄ 硫酸水素カリウム
- MeOH メタノール
- min 分
- Na₂CO₃ 炭酸ナトリウム
- NaHCO₃ 炭酸水素ナトリウム
- NH₄OH 水酸化アンモニウム
- PE 石油エーテル
- RT 周囲温度(約20)
- THF テトラヒドロフラン

30

40

【 0 1 2 2 】

〔 出発原料の調製 〕

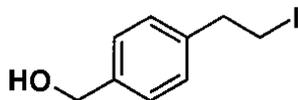
調製1：

50

[4-(2-ヨード-エチル)-フェニル]-メタノール

【 0 1 2 3 】

【 化 5 6 】



【 0 1 2 4 】

1a : [4-(2-クロロ-エチル)-フェニル]-メタノール

10

1.0LのTHF中の100g(525mmol)の4-(2-クロロ-エチル)-安息香酸に170g(1050mmol)のCDIを少しずつ加える。気体の発生が止むまで混合物を60 で攪拌する。RTに冷却後、氷水中の39.7g(1050mmol)のナトリウムボロヒドリドの溶液に混合物をゆっくり加え、RTで3時間攪拌する。希HCLで溶液を酸性にしてEtOAcで2回抽出する。有機相を分けてMgSO₄上で乾燥させる。溶媒の蒸発後、残留物を水/EtOAcに溶かす。水相を分け、EtOAcで1回洗浄し、混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させる。溶媒の蒸発後、溶出液としてPE/EtOAc(7:3)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残留物を精製する。

収量 : 65.6g(理論の73%)

ESI 質量スペクトル : (M+H)⁺ - H₂O = 153/155

R_f-値 : 0.6 (シリカゲル, 混合物A)。

20

1b : [4-(2-ヨード-エチル)-フェニル]-メタノール

280mLのアセトン中の60.0g(352mmol)の[4-(2-クロロ-エチル)-フェニル]-MeOH(調製1a)に105g(703mmol)のヨウ化ナトリウムを加える。反応混合物を一晩還流させてRTに冷ます。ろ過後、残留物をDCMで浄化し、ろ過して乾燥させる。

収量 : 79.0g(理論の86%)

保持時間 HPLC : 3.9分(方法C)。

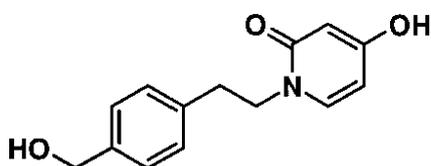
【 0 1 2 5 】

調製2 :

4-ヒドロキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【 0 1 2 6 】

【 化 5 7 】



【 0 1 2 7 】

2a : 4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

40

55mLのDMF中の13.0g(64.6mmol)の4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オン、23.7g(90.4mmol)の[4-(2-ヨード-エチル)-フェニル]-メタノール(調製1b)及び63.1g(194mmol)の炭酸セシウムの混合物をRTで一晩攪拌する。反応混合物を70 に加熱し、セライトのパッドでろ過し、パッドを熱DMFで洗浄する。溶媒をほとんど完全に除去する。RTに冷却後、MeOHを加え、沈殿物をろ過し、EtOAcと水で洗浄し、真空中40 で乾燥させる(フラクションA)。真空中でMeOHを除去し、残留物を再びDMFに溶かして逆相HPLC(Zorbax 安定結合, C18; 水(0.1% ギ酸)/アセトニトリル95:5 10:90)で精製してフラクションBを得、フラクションAと合わせる。

収量 : 10.0g(理論の46%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 336

50

保持時間 HPLC: 3.5分(方法A)。

2b: 4-ヒドロキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン
150mLのMeOH中の10.0g(29.8mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製2a)に1.50gのRh/Cを加える。3000hPaの水素雰囲気下でRTにて20時間反応混合物を撈拌する。300mLのMeOHを加え、混合物を加熱して還流させる。ろ過で触媒を除去し、溶媒をほとんど完全に除去する。RTに冷却後、沈殿物を収集して真空中40℃で乾燥させる。

収量: 5.70g(理論の78%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 246$

保持時間 HPLC: 2.3分(方法A)。

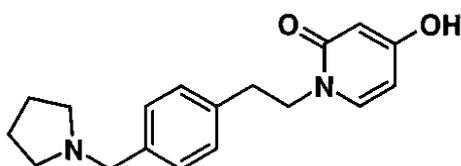
【0128】

調製3:

4-ヒドロキシ-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0129】

【化58】



【0130】

80mLのMeOH中の1.20g(3.09mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例1.4)に400mgのRh/Cを加える。反応混合物を3500hPaの水素雰囲気下でRTにて11時間撈拌する。触媒をろ過で除去し、溶媒を蒸発させる。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水(0.1% ギ酸)/アセトニトリル95:5 10:90)。

収量: 600mg(理論の65%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 299$

保持時間 HPLC: 1.9分(方法A)。

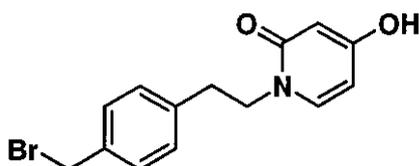
【0131】

調製4:

1-[2-(4-ブロモメチル-フェニル)-エチル]-4-ヒドロキシ-1H-ピリジン-2-オン

【0132】

【化59】



【0133】

25mLのDCM中の2.45g(10.0mmol)の4-ヒドロキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製2.b)に470 μL(5.00mmol)の三臭化リンを0℃で加える。混合物を一晩RTで撈拌してから氷水中に注ぐ。沈殿物を収集し、DCMで洗浄して乾燥させる。

収量: 2.10g(理論の68%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 308/310$

10

20

30

40

50

R_f-値: 0.5 (シリカゲル, 混合物D)。

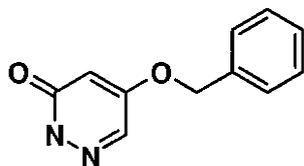
【 0 1 3 4 】

調製5:

5-ベンジルオキシ-2H-ピリダジン-3-オン

【 0 1 3 5 】

【 化 6 0 】



10

【 0 1 3 6 】

5a: 5-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン

200mLのMeOHと8.71mL(62.0mmol)のトリエチルアミン中の14.3g(62.0mmol)の4-クロロ-5-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オンに5.00gの10%のPd/Cを加える。反応混合物を1700hPaの水素雰囲気下でRTにて16時間攪拌する。触媒をろ過で除去し、溶媒を蒸発させる。残留物に200mLの水を加え、沈殿物を集め、水で洗浄して乾燥させる(フラクションA, 7.80g)。水相を濃縮し、残留物を直接逆相HPLCに加えて精製して(Waters xbridge; 水 (0.15% NH₄OH)/アセトニトリル 95:5 10:90)フラクションBを得

20

収量: 12.0g(理論の99%)

ESI 質量スペクトル: [M-H]⁻ = 195

保持時間 HPLC: 2.4分(方法A)。

5b: 5-ベンジルオキシ-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン

THF中の500mg(2.55mmol)の5-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン(調製5a)に0 で続いて315mg(2.80mmol)のカリウム-tert-ブチレート、47mg(0.13mmol)のテトラ-ブチルアンモニウム-ヨウ化物及び0.45mL(3.82mmol)の臭化ベンジルを加える。反応混合物を一晩RTで攪拌し、EtOAcと1Mの水酸化ナトリウム水溶液で希釈する。有機相を分け、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させる。ろ過後、溶媒を蒸発させて残留物をtert-ブチルメチルエーテルで浄化する。沈殿物を集めて乾燥させる。

30

収量: 500mg(理論の69%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 287

保持時間 HPLC: 4.0分(方法A)。

5c: 5-ベンジルオキシ-2H-ピリダジン-3-オン

10mLのMeOH中の500mg(1.75mmol)の5-ベンジルオキシ-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン(調製5b)に8.73mL(8.73mmol)の1MのHCl水溶液を加えて反応混合物を一晩RTで攪拌し、10時間還流させる。MeOHを蒸発させて残存水相にNaHCO₃飽和水溶液を加えて該溶液を塩基性にする。水相をEtOAcで抽出し、混ぜ合わせた有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過かつエバポレートして生成物を得る。

40

収量: 200mg(理論の57%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 203

保持時間 HPLC: 3.2分(方法G)。

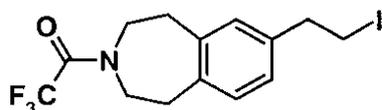
【 0 1 3 7 】

調製6:

2,2,2-トリフルオロ-1-[7-(2-ヨード-エチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル]-エタノン

【 0 1 3 8 】

【化61】



【0139】

6a : 1-[7-(2-クロロ-エチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノン

4.5mLのトリフルオロ-酢酸中の800mg(2.50mmol)の1-[7-(2-クロロ-アセチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノンにRTで1.59mL(10.0mmol)のトリエチル-シランを加える。反応混合物を2時間60 で攪拌し、100mLの水中に注ぐ。水相をEtOAcで2回抽出し、混ぜ合わせた有機相を水で洗浄してMgSO₄上で乾燥させる。ろ過及び溶媒の蒸発後、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル;PE:EtOAc 8:2)で精製する。

収量 : 900mg(85%の純度(トリエチル-シランを含む),理論の100%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 306/308

保持時間 HPLC : 4.8分(方法A)。

6b : 2,2,2-トリフルオロ-1-[7-(2-ヨード-エチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル]-エタノン

40mLのアセトン中の800mg(2.62mmol)の1-[7-(2-クロロ-エチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノン(調製6a)に471mg(3.14mmol)のヨウ化ナトリウムを加える。反応混合物を一晩還流させ、過剰なヨウ化ナトリウムを加えて反応混合物をさらに3日還流させる。溶媒を蒸発させ、残留物をEtOAcで希釈し、水で2回洗浄する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過して溶媒を蒸発させる。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィー(Zorbax 安定結合; C18; 水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸)95:5 10:90)で精製する。

収量 : 300mg(理論の29%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 398

保持時間 HPLC : 5.1分(方法A)。

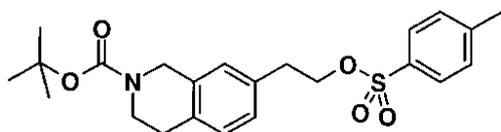
【0140】

調製7 :

7-[2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0141】

【化62】



【0142】

7a : 7-ブromo-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

250mLのDCM中の10.0g(40.2mmol)の7-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン塩酸塩と50mL(101mmol)の2MのNa₂CO₃-水溶液にDCM中の9.27g(42.5mmol)のBOC-無水物の溶液を加える。反応を1時間RTで攪拌して100mLの水で希釈する。有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物をPEを加えて混合物を-30 に冷却する。沈殿物を集め、冷却PEで洗浄して乾燥させる。

収量 : 10.3g(理論の82%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 312/314

R_f-値：0.5 (シリカゲル, 混合物C)。

7b：7-ヨード-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

35mLの1,4-1,4-ジオキサン中の11.0g(35.2mmol)の7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(調製7a)に692mg(3.56mmol)のヨウ化銅(I)ヨウ化をアルゴン下で加える。アルゴンを流した後、0.75mL(7.05mmol)のN,N-ジメチルエチレン-ジアミンと10.6g(70.5mmol)のヨウ化ナトリウム-ヨウ化物をRTで加える。14時間110 で反応混合物を攪拌し、RTに冷まして5%のアンモニア-水溶液で希釈する。水相をEtOAcで抽出し、混ぜ合わせた有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させる。ろ過及び溶媒の蒸発後、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル;シクロヘキサン/EtOAc 85/15)で精製する。

収量：10.8g(純度75%(化合物7aを含む),理論の78%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 360

R_f-値：0.6 (シリカゲル, 混合物F)。

7c：7-(2-ヒドロキシ-エチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

5.0mLのTHF中の1.80g(5.00mmol)の7-ヨード-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(調製7b)に-20 で6.34g(5.50mmol)の14%イソプロピルマグネシウム-クロリド*塩化リチウムのTHF-溶液をアルゴン下で加える。混合物を0 に温めて0 で1時間攪拌する。反応混合物を-60 に冷却し、2.0mLのTHF中の0.88g(20.0mmol)のオキシランを加える。冷却浴を除去して反応をRTに戻す。反応混合物を50mLの塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、水相をEtOAcで抽出する。混ぜ合わせた有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させる。ろ過及び溶媒の蒸発後、残留物を逆相HPLCクロマトグラフィー(Zorbax 安定結合, C18; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 5:95)で精製する。

収量：800mg(理論の58%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 278

保持時間 HPLC：2.6分(方法E)。

7d：7-[2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

10mLのDCM中の800mg(2.88mmol)の7-(2-ヒドロキシ-エチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(調製7c)に0 で引き続き0.34mL(4.33mmol)のピリジン及び5.0mLのDCM中の605mg(3.17mmol)の4-メチル-ベンゼンスルホニルクロリドを加える。反応混合物をRTに戻してRTで5時間攪拌する。さらに0.34mL(4.33mmol)のピリジン及び5.0mLのDCM中の605mg(3.17mmol)の4-メチル-ベンゼンスルホニルクロリドを加えて混合物を一晩攪拌する。反応混合物を氷-水に注いで有機相を分け、KHSO₄水溶液とNaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させる。溶媒の蒸発後、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル;シクロヘキサン/EtOAc 8:2 1:1)で精製する。

収量：1.10g(理論の88%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 432

R_f-値：0.4 (シリカゲル, 方法F)。

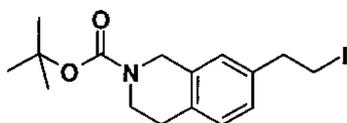
【 0 1 4 3 】

調製8：

7-(2-ヨード-エチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

【 0 1 4 4 】

【 化 6 3 】



【 0 1 4 5 】

50mLのトルエン中の1.21g(4.76mmol)のヨウ素に1.59g(4.76mmol)のポリマー結合トリフ

10

20

30

40

50

エニル-ホスファンを加える。混合物を5分RTで撹拌してから0.80mL(9.92mmol)のピリジンと1.10g(3.97mmol)の7-(2-ヒドロキシ-エチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(調製7c)を加える。反応混合物を5時間90 で撹拌し、RTに冷ましてろ過する。ろ液をチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液、食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させず。ろ過及び溶媒の蒸発後、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル; PE/EtOAc = 9:1)で精製する。

収量: 470mg(理論の31%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 388

保持時間 HPLC: 4.4分(方法A)。

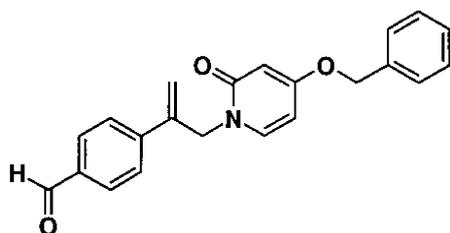
【 0 1 4 6 】

調製9:

4-[1-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ビニル]-ベンズアルデヒド

【 0 1 4 7 】

【 化 6 4 】



【 0 1 4 8 】

9a: 4-ベンジルオキシ-1-(2-プロモ-アリル)-1H-ピリジン-2-オン

30mLのDMF中の6.00g(29.8mmol)の4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンに0 で19.4g(59.6mmol)の炭酸セシウムを加え、15分後に11.9g(59.6mmol)の2,3-ジプロモ-プロペンを加える。反応混合物をRTで2時間撹拌し、EtOAc/MeOHと水で希釈する。有機相を水で洗浄してMgSO₄上で乾燥させる。ろ過及び溶媒の蒸発後、残留物を逆相HPLCクロマトグラフィー(Waters symmetry, C18; 水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)で精製する。

収量: 6.17g(理論の65%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 320/322

保持時間 HPLC: 4.1分(方法H)。

9b: 4-[1-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ビニル]-ベンズアルデヒド

150mlの1,4-1,4-ジオキサソと45mLのMeOH中の6.17g(19.3mmol)の4-ベンジルオキシ-1-(2-プロモ-アリル)-1H-ピリジン-2-オン(調製9a)、3.76g(25.1mmol)の4-ホルミルフェニルボロン酸及び1.56g(1.35mmol)のテトラキス-トリフェニル-ホスファン-パラジウムに窒素雰囲気下で19.3mL(38.5mmol)の2MのNa₂CO₃-水溶液を加える。反応混合物を3回エバポレートし、窒素を流す。混合物を窒素雰囲気下で一晩還流させて水で希釈する。相を分けて水相をDCMで抽出する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過かつ溶媒を蒸発させる。残留物にMeOH/アセトニトリルを加え、混合物をろ過し、逆相HPLCクロマトグラフィー(Waters symmetry, C18; 水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)で精製する。

収量: 3.70g(純度85%, 理論の47%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 346

保持時間 HPLC: 4.1分(方法H)。

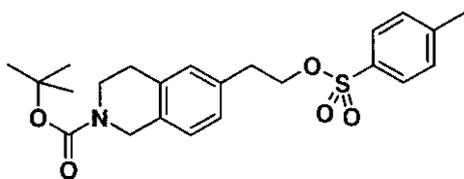
【 0 1 4 9 】

調製10:

6-[2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

【 0 1 5 0 】

【化 6 5】



【 0 1 5 1 】

10

10a : 6-ヨード-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

42mLの1,4-ジオキサン中の13.0g(41.6mmol)の6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルに817mg(4.21mmol)のヨウ化銅(I)をアルゴン下で加える。アルゴンを流した後、0.89mL(8.33mmol)のN,N-ジメチルエチレン-ジアミンと12.5g(83.3mmol)のヨウ化ナトリウムをRTで加える。反応混合物を110℃で14時間攪拌し、RTに冷まして5%アンモニア-水溶液で希釈する。層を分けて水相をEtOAcで抽出する。混ぜ合わせた有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過かつ溶媒を蒸発させて生成物を得る。

収量 : 14.0g(理論の94%)

EI 質量スペクトル : [M]⁺ = 359R_f-値 : 0.8 (シリカゲル, 混合物C)。

20

10b : 6-(2-ヒドロキシ-エチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

8.30g(23.1mmol)の6-ヨード-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(調製10a)と4.07g(92.4mmol)のオキシランから実施例7cの通りに6-(2-ヒドロキシ-エチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製する。

収量 : 3.00g(理論の47%)

R_f-値 : 0.4 (シリカゲル, 混合物D)。

10c : 6-[2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

30

1.60g(5.77mmol)の6-(2-ヒドロキシ-エチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(調製10b)と1.21g(6.35mmol)の4-メチル-ベンゼンスルホニルクロリドから実施例7dの通りに6-[2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製する。

収量 : 1.30g(理論の52%)

ESI 質量スペクトル : [M+NH₄]⁺ = 449R_f-値 : 0.4 (シリカゲル, 混合物C)。

【 0 1 5 2 】

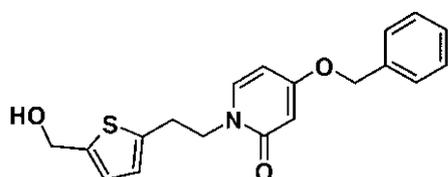
調製11 :

4-ベンジルオキシ-1-[2-(5-ヒドロキシメチル-チオフェン-2-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

40

【 0 1 5 3 】

【化 6 6】



50

【 0 1 5 4 】

11a : 5-(2-メタンスルホニルオキシ-エチル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル
10mLのDCM中の300mg(1.61mmol)の5-(2-ヒドロキシ-エチル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルの溶液に0.90mLのトリエチルアミン(6.44mmol)を添加後312 μ L(4.03mmol)のメタンスルホニルクロリドをRTで加える。反応混合物をRTで1時間攪拌し、50mLのDCMで希釈する。有機相を分け、水で3回洗浄してMgSO₄上で乾燥させる。ろ過及び溶媒の蒸発後、生成物を得る。

収量 : 430mg(理論の101%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 265

保持時間 HPLC : 3.5分(方法A)。

10

11b : 5-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-エチル]-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

DMF中の1.20g(5.96mmol)の4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンに引き続き3.89g(11.9mmol)の炭酸セシウムと1.58g(5.96mmol)の5-(2-メタンスルホニルオキシ-エチル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(調製11a)を加える。反応混合物をRTで一晩攪拌する。ろ過後、残留物を逆相HPLCクロマトグラフィー(Zorbax 安定結合, C18;水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸) 95:5 10:90)で精製する。

収量 : 540mg(理論の25%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 370

保持時間 HPLC : 4.1分(方法A)。

20

11c : 5-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-エチル]-チオフェン-2-カルボン酸

8.0mLのMeOH中の540mg(1.46mmol)の5-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-エチル]-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(調製11b)に5.5mL(5.50mmol)の1Mの水酸化ナトリウム-水溶液を加える。反応をRTで一晩攪拌し、さらに3.0mL(3.00mmol)の1Mの水酸化ナトリウム-水溶液を加える。反応混合物をRTで4日攪拌し、溶媒を蒸発させる。残留物を1MのHCl水溶液で酸性にし、沈殿物を集め、水で洗浄して乾燥させる。

収量 : 520mg(理論の100%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 356

保持時間 HPLC : 3.5分(方法A)。

30

11d : 4-ベンジルオキシ-1-[2-(5-ヒドロキシメチル-チオフェン-2-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

15mLのTHF中の530mg(1.49mmol)の5-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-エチル]-チオフェン-2-カルボン酸(調製11c)にRTで266mg(1.64mmol)のCDIを加える。反応混合物を50 で30分攪拌してから、40mLの水中の169mg(4.47mmol)のナトリウムボロヒドリドの溶液に注ぐ。混合物をRTで1時間攪拌し、硫酸水素カリウム飽和水溶液で希釈してさらに20分攪拌する。混合物をNa₂CO₃飽和水溶液で中和する。水相をEtOAc/MeOHで3回抽出する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過かつ溶媒を蒸発させて生成物を得る。

収量 : 520mg(理論の102%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 342

保持時間 HPLC : 3.5分(方法A)。

40

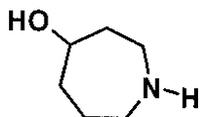
【 0 1 5 5 】

調製12 :

ペルヒドロ-アゼピン-4-オール

【 0 1 5 6 】

【化67】



【0157】

20mLのMeOH中の2.00g(13.4mmol)のペルヒドロ-アゼピン-4-オンに200mgの酸化白金(IV)を加える。反応混合物を1500hPaの水素雰囲気下でRTにて22時間攪拌する。触媒をろ過で除去し、7.5gのポリマー結合HCO₃(MP樹脂100A)を加える。混合物をRTで30分攪拌し、ろ過し、溶媒を蒸発させて生成物を得る。

10

収量：1.60g(理論の104%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 116

R_f-値：0.05 (シリカゲル, 混合物G)。

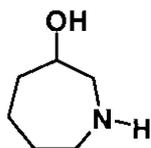
【0158】

調製13：

ペルヒドロ-アゼピン-3-オール

【0159】

【化68】



20

【0160】

13a：ペルヒドロ-アゼピン-3-オン

800mLのMeOHと100mLの水中の120g(500mmol)の1-ベンジル-ペルヒドロ-アゼピン-3-オンに12.0gのPd(II)-Oを加える。反応混合物を5000hPaの水素雰囲気下でRTにて一晩攪拌する。溶媒を蒸発させ、残留物を100mLのトルエンと2回共エバポレートする。残留物をアセトンで浄化する。沈殿物を集めて乾燥させる。

30

収量：73.5g(理論の98%)

融点 = 142

R_f-値：0.55 (シリカゲル, 混合物H)。

13b：ペルヒドロ-アゼピン-3-オール

ペルヒドロ-アゼピン-3-オールを調製12のように2.00g(13.4mmol)のペルヒドロ-アゼピン-3-オン(調製13b)から調製する。

収量：1.00g(理論の65%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 116

R_f-値：0.15 (シリカゲル, 混合物G)。

40

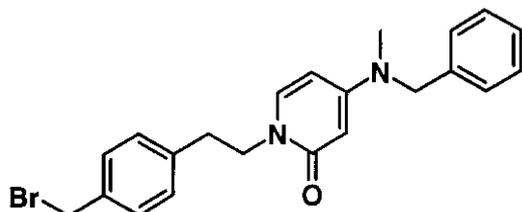
【0161】

調製14：

4-(ベンジル-メチル-アミノ)-1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0162】

【化69】



【0163】

10

14a: ベンジル-メチル-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-アミン

5.00g(38.6mmol)の4-クロロ-ピリジン-1-オキシドと14.9mL(116mmol)のN-メチル-ベンジルアミンの混合物を90 で4時間攪拌し、水/EtOAcで希釈して層を分ける。有機相を水で洗浄し、混ぜ合わせた水相を真空中で濃縮する。残留物をMeOHに溶かしてHPLC(Zorbax 安定結合, C18; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)で精製する。

収量: 4.40g(理論の53%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 215$

14b: 4-(ベンジル-メチル-アミノ)-1H-ピリジン-2-オン

4.40g(20.5mmol)のベンジル-メチル-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-アミン(調製14a)に5.8mL(616mmol)の無水酢酸を加えて混合物を150 で5時間攪拌する。混合物を一晩でRTに戻して溶媒を蒸発させる。残留物をHPLC(Zorbax 安定結合, C18; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)で精製する。

20

収量: 1.53g(理論の35%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 215$

保持時間 HPLC: 3.9分(方法F)。

14c: 4-(ベンジル-メチル-アミノ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

2.3mLのDMF中の500mg(2.33mmol)の4-(ベンジル-メチル-アミノ)-1H-ピリジン-2-オン(調製14b)と1.52g(4.67mmol)の炭酸セシウムの混合物をRTで15分攪拌してから1.22g(4.67mmol)の[4-(2-ヨード-エチル)-フェニル]-メタノール(調製1b)を加える。混合物をRTで一晩攪拌し、溶媒を蒸発させる。残留物をMeOHに溶かして逆相HPLC(Waters symmetry, C18; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)で精製する。

30

収量: 290mg(理論の26%, 74%の純度)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 349$

保持時間 HPLC: 4.4分(方法C)。

14d: 4-(ベンジル-メチル-アミノ)-1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

5.0mLのDCM中の280mg(0.80mmol, 74%の純度)の4-(ベンジル-メチル-アミノ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製14c)に0 で53 μ L(0.56mmol)の三臭化リンを加える。混合物をRTで一晩攪拌してNaHCO₃水溶液と水で希釈する。層を分けて有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過かつ溶媒を除去する。残留物をさらに精製せずに直接使用する。

40

収量: 350mg(理論の106%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 411/413$

保持時間 HPLC: 4.2分(方法C)。

【0164】

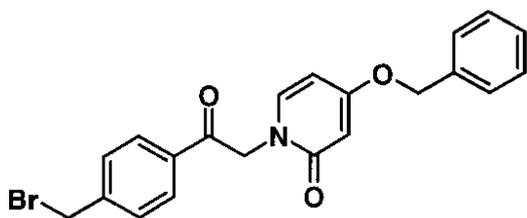
調製15:

4-ベンジロキシ-1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-2-オキシ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0165】

50

【化70】



【0166】

10

15a: 2-ブromo-1-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エタノン

100mLのTHF中の7.00g(46.6mmol)の1-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エタノンに、MeOH/THFに溶かした22.5g(46.6mmol)のテトラブチルアンモニウム-トリプロミドを加える。反応混合物をRTで1時間攪拌し、溶媒を蒸発させる。残留物を水とtert-ブチルメチルエーテルで溶かす。有機相を水で8回洗浄する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過かつ溶媒を蒸発させる。残留物をジイソプロピルエーテルで浄化し、沈殿物を集めて乾燥させる。

収量: 8.10g(理論の76%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 229/231

R_f-値: 0.2 (シリカゲル, 混合物I)。

20

15b: 4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

16mLのDMF中の3.29g(16.4mmol)の4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンに13.3g(40.9mmol)の炭酸セシウムを加えてt混合物をRTで15分攪拌する。次に3.75g(16.4mmol)の2-ブromo-1-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エタノン(調製15a)を加えてRTで2時間攪拌する。水を加え、沈殿物を収集し、水で洗浄して乾燥させる。

収量: 5.30g(理論の93%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 350

保持時間 HPLC: 3.0分(方法A)。

15c: 4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-ブromoメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

30

20mLのDCMと20mLのTHF中の3.00g(8.59mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製15b)に0.81mL(8.59mmol)の三臭化リンを0で加える。冷却浴を除去して混合物を超音波浴内RTで1時間攪拌する。沈殿物を収集し、ジイソプロピルエーテルと水で洗浄して乾燥させる。

収量: 3.40g(理論の96%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 412/414

保持時間 HPLC: 4.0分(方法H)。

【0167】

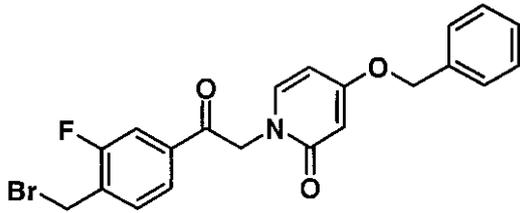
調製16:

40

4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-ブromoメチル-3-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0168】

【化71】



【0169】

10

16a: (4-ブromo-2-フルオロ-ベンジルオキシ)-tert-ブチル-ジメチル-シラン

30mLのDMF中の5.10g(24.9mmol)の(4-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-メタノールに引き続き4.06g(26.1mmol)のtert-ブチル-クロロ-ジメチルシラン、2.57g(37.3mmol)のイミダゾール及び456mg(3.73mmol)のDMAPを加える。反応混合物をRTで一晩攪拌して溶媒を蒸発させる。残留物をEtOAcで希釈し、水で5回洗浄し、混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。

収量: 7.70g(理論の97%)

R_f-値: 0.9 (シリカゲル, 混合物C)。

16b: tert-ブチル-(2-フルオロ-4-ヨード-ベンジルオキシ)-ジメチル-シラン

8mLの1,4-ジオキサン中の7.70g(24.1mmol)の(4-ブromo-2-フルオロ-ベンジルオキシ)-tert-ブチル-ジメチル-シラン(調製16a)に937mg(4.82mmol)のヨウ化Cu(I)を加える。反応混合物にアルゴンを流して7.23g(48.2mmol)のヨウ化ナトリウムと1.03mL(9.65mmol)のN,N-ジメチルエチレン-ジアミンを加える。混合物を封管中120℃で7時間攪拌する。反応混合物をRTにて5%のNH₃水溶液で希釈し、水相をEtOAcで抽出する。混ぜ合わせた有機相を水で数回洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。

20

収量: 7.80g(理論の88%)

保持時間 HPLC: 4.2分(方法E)。

16c: 4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-フルオロ-安息香酸メチルエステル

20mLのMeOHと20mLのDMF中の3.00g(8.19mmol)のtert-ブチル-(2-フルオロ-4-ヨード-ベンジルオキシ)-ジメチル-シラン(調製16b)に455mg(0.82mmol)の1,1-ビス(-ジフェニルホスフィノ)-フェロセン、184mg(0.82mmol)の酢酸Pd(II)及び2.27mL(16.3mmol)のトリエチルアミンを加える。反応混合物をCO雰囲気(400hPa)下で50℃にて24時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残留物をDMFに溶かしてHPLC(Zorbax 安定結合, C18; 水(0.15%ギ酸)/アセトニトリル 85:5 0:100)で精製する。

30

収量: 1.46g(理論の60%)

保持時間 HPLC: 3.8分(方法E)。

16d: 4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-フルオロ-安息香酸

30mLのEtOH中の2.20g(7.37mmol)の4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-フルオロ-安息香酸メチルエステル(調製16c)に12mLの1MのNaOH水溶液を加える。混合物をRTで1時間攪拌し、さらに4mLの1MのNaOH水溶液を加えて反応混合物をさらに1時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残留物を1MのHCl水溶液で酸性にする。沈殿物を集めて乾燥させる。

40

収量: 540mg(理論の26%)

ESI 質量スペクトル: [M-H]⁻ = 283

保持時間 HPLC: 4.9分(方法A)。

16e: 1-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-フルオロ-フェニル]-エタノン

20mLのTHF中の540mg(1.90mmol)の4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-フルオロ-安息香酸(調製16d)の溶液を脱気して-30℃に冷却する。3.56mL(5.67mmol)の1.6

50

Mのメチル-リチウム溶液(ジエチルエーテル中)を加え、混合物を-30 で2時間攪拌して3.12mL(24.7mmol)のトリメチル-クロロ-シランを加える。混合物を2分攪拌してpH 7の緩衝溶液(0)に移す。水相をEtOAcとジエチルエーテルで抽出する。混ぜ合わせた有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。溶出液としてPE/EtOAc(9:1)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残留物を精製する。

収量：280mg(理論の52%)

ESI 質量スペクトル：(M+H)⁺ = 283

R_f-値：0.5 (シリカゲル, 混合物C)。

16f：2-ブromo-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エタノン

280mg(0.99mmol)の1-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-フルオロ-フェニル]-エタノン(調製16e)と478mg(0.99mmol)のテトラブチルアンモニウムトリプロミドから調製15aに従って2-ブromo-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エタノンを調製する。

10

収量：230mg(理論の94%)

R_f-値：0.3 (シリカゲル, 混合物J)。

16g：4-ベンジルオキシ-1-[2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

193mg(0.93mmol)の4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンと230mg(0.93mmol)の2-ブromo-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エタノン(調製16f)から調製15bに従って4-ベンジルオキシ-1-[2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

20

収量：240mg(理論の70%)

ESI 質量スペクトル：(M+H)⁺ = 368

保持時間 HPLC：3.2分(方法A)。

16h：4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-ブromoメチル-3-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

240mg(0.65mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製16g)と0.43mL(4.57mmol)の三臭化リンから調製15cに従って4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-ブromoメチル-3-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

30

収量：210mg(理論の75%)

ESI 質量スペクトル：(M+H)⁺ = 430/432

保持時間 HPLC：2.4分(方法E)。

【0170】

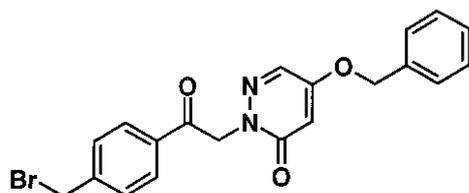
調製17：

5-ベンジルオキシ-2-[2-(4-ブromoメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

【0171】

【化72】

40



【0172】

17a：5-ベンジルオキシ-2-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

5.20g(25.7mmol)の5-ベンジルオキシ-2H-ピリダジン-3-オン(調製5c)と7.70g(28.6mmol)

50

)の2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エタノン(調製15a)から、溶媒としてDMSOを用いて調製15bに従って5-ベンジルオキシ-2-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量：9.40g(理論の94%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 351$

保持時間 HPLC：0.9分(方法L)。

17b：5-ベンジルオキシ-2-[2-(4-ブロモメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

9.40g(26.8mmol)の5-ベンジルオキシ-2-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン(調製17a)と2.52mL(26.8mmol)の三臭化リンから調製5cに従って5-ベンジルオキシ-2-[2-(4-ブロモメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量：10.0g(理論の90%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 413/415$

保持時間 HPLC：1.6分(方法J)。

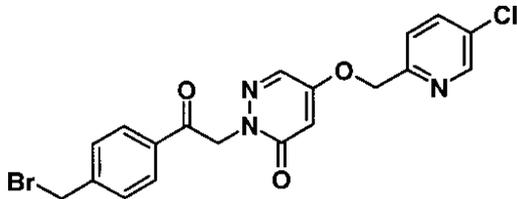
【0173】

調製18：

2-[2-(4-ブロモメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オン

【0174】

【化73】



【0175】

18a：5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン

25mLのTHFと15mLのDCM中の5.00g(25.5mmol)の5-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン(調製5a参照)と4.03g(28.0mmol)の(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-メタノールに分子ふるいを加えてから12.7g(38.2mmol)のポリマー結合トリフェニルホスファン(3mmol/g)を加える。反応混合物を0℃に冷却して7.53mL(38.2mmol)のジイソプロピルアゾジカルボキシレートを加える。混合物を0℃で10分及びRTで30分攪拌する。反応混合物をろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィー(Zorbax安定結合,C18;水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸)95:5 10:90)で精製する。

収量：5.50g(理論の67%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 322/324$

保持時間 HPLC：3.3分(方法A)。

18b：5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オン

50mLのMeOH中の5.50g(17.1mmol)の5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン(調製18a)に7.1mLの濃HClを加えて反応混合物を2時間還流させる。溶媒を蒸発させ、沈殿物集めて50mLの水に加える。混合物をNaHCO₃飽和水溶液で中和する。沈殿物を収集し、水で洗浄して乾燥させる。

収量：3.00g(理論の74%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 238/240$

保持時間 HPLC：1.0分(方法J)。

18c : 5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

450mg(1.89mmol)の5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オン(調製18b)と477mg(2.08mmol)の2-プロモ-1-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エタノン(調製5a)から調製15bに従って5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量 : 650mg(理論の89%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 386/388$

保持時間 HPLC : 2.9分(方法A)。

18d : 2-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オン

650mg(1.69mmol)の5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン(調製18c)と0.16mL(1.69mmol)の三臭化リンから調製15cに従って2-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量 : 500mg(理論の66%)

ESI 質量スペクトル : $(M+H)^+ = 448/450$

保持時間 HPLC : 2.4分(方法E)。

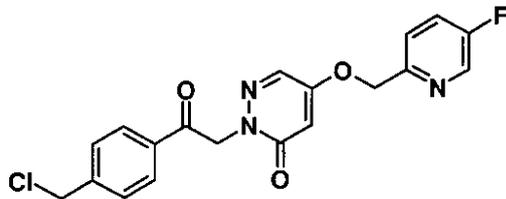
【 0 1 7 6 】

調製19 :

2-[2-(4-クロロメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オン

【 0 1 7 7 】

【 化 7 4 】



【 0 1 7 8 】

19a : 5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン

2.40g(12.2mmol)の5-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン(調製5a参照)と1.56g(12.2mmol)の(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-メタノールから調製18aに従って5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量 : 800mg(理論の21%)

ESI 質量スペクトル : $(M+H)^+ = 306$

保持時間 HPLC : 3.0分(方法A)。

19b : 5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オン

調製18bに従って800mg(2.62mmol)の5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オンから5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量 : 350mg(理論の60%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 222$

保持時間 HPLC : 2.0分(方法A)。

19c : 5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)

-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

調製15bに従って(溶媒としてアセトニトリルを用いて)350mg(1.58mmol)の5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オン(調製19b)と399mg(1.74mmol)の2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エタノン(調製15a)から5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量：400mg(理論の68%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 370$

保持時間 HPLC：2.7分(方法A)。

19d：2-[2-(4-クロロメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オン 10

10mLのDCM中の400mg(1.08mmol)の5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン(調製19c)に0.12mL(1.62mmol)の塩化チオニルを加える。反応混合物をRTで2時間攪拌し、tert-ブチルメチルエーテルで希釈する。沈殿物を集めて乾燥させる。

収量：350mg(理論の83%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 388/390$

保持時間 HPLC：3.6分(方法A)。

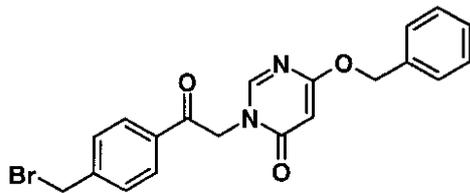
【0179】

調製20：

6-ベンジルオキシ-3-[2-(4-ブロモメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-3H-ピリミジン-4-オン 20

【0180】

【化75】



30

【0181】

20a：6-ベンジルオキシ-3-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-3H-ピリミジン-4-オン

調製15bに従って1.50g(7.42mmol)の6-ベンジルオキシ-3H-ピリミジン-4-オンと1.87g(8.16mmol)の2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エタノン(調製15a)から6-ベンジルオキシ-3-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-3H-ピリミジン-4-オンを調製する。

収量：2.5g(理論の96%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 351$

保持時間 HPLC：3.0分(方法A)。

20b：6-ベンジルオキシ-3-[2-(4-ブロモメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-3H-ピリミジン-4-オン 40

調製15cに従って2.50g(7.14mmol)の6-ベンジルオキシ-3-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-3H-ピリミジン-4-オン(調製20a)と0.67mL(7.14mmol)の三臭化リンから6-ベンジルオキシ-3-[2-(4-ブロモメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-3H-ピリミジン-4-オンを調製する。

収量：900mg(理論の31%)

ESI 質量スペクトル： $(M+H)^+ = 413/415$

【0182】

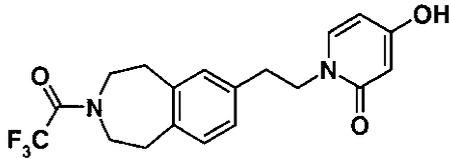
50

調製21:

4-ヒドロキシ-1-{2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

【0183】

【化76】



10

【0184】

21a: 4-ベンジルオキシ-1-{2-オキソ-2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

50mLのTHF中の8.05g(40.0mmol)の4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンに0 で引き続き4.94g(44.0mmol)のカリウムtert-ブチラート、739mg(2.00mmol)のtert-ブチルアンモニウム-ヨード及び15.3g(48.0mmol)の1-[7-(2-クロロ-アセチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノンを加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、500mLの水上に注ぐ。100mlのtert-ブチルメチルエーテルを加える。沈殿物を集めて乾燥させる。20%の1-[7-(2-クロロ-アセチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノンを含有する生成物をさらに精製せずに次工程で使用する。

20

収量: 16.0g(理論の66%;80%の純度)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 485$

保持時間 HPLC: 4.3分(方法A)。

21b: 4-ヒドロキシ-1-{2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

100mLのMeOHと9.8mLの1MのHCl水溶液中の5.00g(10.3mmol)の4-ベンジルオキシ-1-{2-オキソ-2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン(調製21a)に500mgの10% Pd/Cを加える。反応混合物を5000hPaの水素雰囲気下で50 にて18時間攪拌する。ろ過及び溶媒の蒸発後、残留物をHPLC(Zorbax安定結合,C18;水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 5:95)で精製する。

30

収量: 1.90g(理論の36%;75%の純度)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 381$

保持時間 HPLC: 3.4分(方法A)。

【0185】

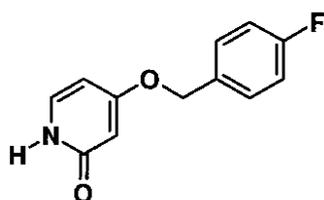
調製22.1:

4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン

【0186】

【化77】

40



【0187】

20mLのアセトニトリル中の1.40g(7.41mmol)の1-ブロモメチル-4-フルオロ-ベンゼンに822mg(7.40mmol)の2,4-ジヒドロキシピリジンと2.05g(14.8mmol)の炭酸カリウムを加える

50

。反応混合物をRTで一晩攪拌する。5mLのDMFを加えて反応を一晩攪拌する。ろ過及び溶媒の蒸発後、残留物をHPLC(Zorbax 安定結合, C18; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5)で精製する。

収量: 600mg(理論の37%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 220$

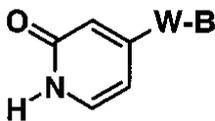
保持時間 HPLC: 2.8分(方法A)。

【0188】

調製22.1について述べた通りに以下の化合物を調製する。22.6及び22.7の調製では、アルキル化試薬として対応する塩化物を使用する。

【0189】

【化78】



【0190】

【化79】

調製	-W-B	収率 (%)	式	MS	HPLC保持時間 [分] (方法)
22.2		46	$C_{11}H_9BrN_2O_2$	281/283 $[M+H]^+$	2.5 (A)
22.3		18	$C_{10}H_9NO_2S$	208 $[M+H]^+$	2.5 (A)
22.4		12	$C_{11}H_{10}N_2O_2$	203 $[M+H]^+$	1.7 (F)
22.5		43	$C_{12}H_{10}ClNO_2$	236/238 $[M+H]^+$	1.1 (K)
22.6		37	$C_{13}H_{13}NO_2$	216 $[M+H]^+$	1.1 (K)
22.7		24	$C_{13}H_{13}NO_3$	232 $[M+H]^+$	1.1 (K)

【0191】

調製23:

1-[5-(2-クロロ-アセチル)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-2,2,2-トリフルオロ-

10

20

30

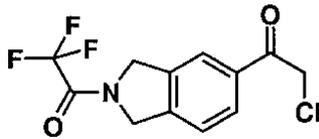
40

50

エタノン

【 0 1 9 2 】

【 化 8 0 】



【 0 1 9 3 】

10

5.00g (37.5mmol) の塩化アルミニウム(III)20mLの1,2-ジクロロエタンに0 で2.24mL(28.1mmol)の1,3-ジクロロ-プロパン-2-オンを15 未満の温度を維持しながら滴加する。次にRTにて5mLの1,2-ジクロロエタン中の4.48g(18.7mmol)の1-(1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノンに40~45 の温度を維持しながら滴加する。反応をRTで18時間攪拌してHCl水溶液上に注ぐ。水相をDCMで2回抽出し、有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物をPEで浄化して沈殿物を収集する。

収量：2.76g(理論の51%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 292/294

保持時間 HPLC：3.7分(方法H)。

20

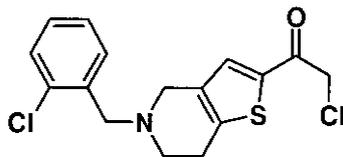
【 0 1 9 4 】

調製24：

2-クロロ-1-[5-(2-クロロ-ベンジル)-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-エタノン

【 0 1 9 5 】

【 化 8 1 】



30

【 0 1 9 6 】

10.0g(33.3mmol)の5-(2-クロロ-ベンジル)-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンに3.18mL(40.0mmol)のクロロ-アセチルクロリドを添加してから8.88g(66.6mmol)の塩化アルミニウム(III)を加える。反応混合物を70 で1時間攪拌してから水-氷混合物を添加後DCMを加える。生じた沈殿物を集めて乾燥させる。

収量：9.70g(理論の77%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 340/342/344

保持時間 HPLC：4.9分(方法J)。

40

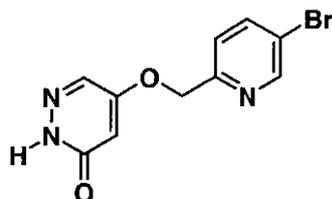
【 0 1 9 7 】

調製25：

5-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オン

【 0 1 9 8 】

【化82】



【0199】

25a : 5-(5-ブromo-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン 10

アセトニトリル中の3.29g(16.7mmol)の5-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン(調製5a)にRTで引き続き4.63g(33.4mmol)の炭酸カリウムと4.20g(16.7mmol)の5-ブromo-2-ブromoメチル-ピリジンを加える。反応混合物をRTで3時間攪拌し、5mLのDMFを加える。反応混合物を一晩攪拌し、溶媒を蒸発させる。残留物に水とtert-ブチルメチルエーテルを加える。沈殿物を集めて乾燥させる。

収量 : 5.30g(理論の86%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 366/368$

保持時間 HPLC : 3.7分(方法A)。

25b : 5-(5-ブromo-ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オン 20

調製18bに従って5.30g(14.5mmol)の5-(5-ブromo-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン(調製25a)から5-(5-ブromo-ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量 : 4.20g(理論の103%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 282/284$

保持時間 HPLC : 2.8分(方法A)。

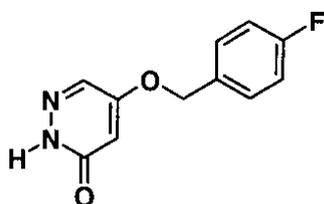
【0200】

調製26 :

5-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-2H-ピリダジン-3-オン

【0201】

【化83】



【0202】

26a : 5-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン 40

調製25aに従って8.00g(40.8mmol)の5-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン(調製5a)と5.4mL(44.9mmol)の1-クロロメチル-4-フルオロ-ベンゼンから5-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量 : 10.5g(理論の85%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 305$

保持時間 HPLC : 3.6分(方法A)。

26b : 5-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-2H-ピリダジン-3-オン

調製18bに従って10.5g(34.5mmol)の5-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-2-(テトラヒドロ- 50

ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン(調製26a)から5-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量：7.30g(理論の96%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 221$

保持時間 HPLC：2.7分(方法A)。

【0203】

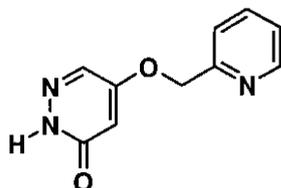
調製27：

5-(ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オン

【0204】

【化84】

10



【0205】

27a：5-(ピリジン-2-イルメトキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン

20

調製25aに従って2.00g(10.2mmol)の5-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン(調製5a)と2.58g(10.2mmol)の2-ブロモメチル-ピリジン臭化水素酸塩から5-(ピリジン-2-イルメトキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量：2.40g(理論の82%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 288$

保持時間 HPLC：2.9分(方法A)。

27b：5-(ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オン

調製18bに従って2.40g(8.35mmol)の5-(ピリジン-2-イルメトキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン(調製27a)から5-(ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

30

収量：1.40g(理論の82%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 204$

保持時間 HPLC：1.8分(方法A)。

【0206】

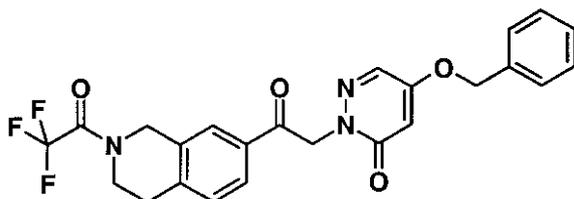
調製28.1：

5-ベンジルオキシ-2-{2-オキソ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-エチル}-2H-ピリダジン-3-オン

【0207】

【化85】

40



【0208】

調製15bに従って(溶媒としてDMSO；HPLCで精製)3.00g(14.8mmol)の5-ベンジルオキシ-2H-ピリダジン-3-オン(調製5c)と4.54g(14.8mmol)の1-[7-(2-クロロ-アセチル)-3,4-ジヒ

50

ドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノンから5-ベンジルオキシ-2-{2-オキソ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-エチル}-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量：4.70g(理論の67%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 472

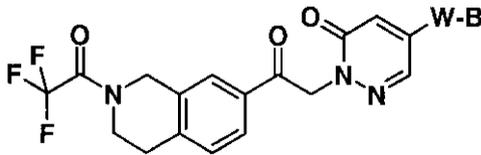
保持時間 HPLC：4.1分(方法A)。

【0209】

調製28.1について述べたとおりに以下の化合物を調製する。調製28.3では、溶媒としてDMSOを使用し、調製28.2では、アルキル化試薬として1-[7-(2-プロモ-アセチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノンを用いる。

【0210】

【化86】



【0211】

【化87】

調製	-W-B	出発原料	収率 (%)	式	MS	HPLC保持時間 [分] (方法)
28.2		調製 27b	57	C ₂₃ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₄	473 [M+H] ⁺	3.7 (A)
28.3		調製 25b	69	C ₂₃ H ₁₈ BrF ₃ N ₄ O ₄	551/553 [M+H] ⁺	1.8 (K)
28.4		調製 26b	90	C ₂₄ H ₁₉ F ₄ N ₃ O ₄	490 [M+H] ⁺	4.2 (A)
28.5		調製 18b	19	C ₂₃ H ₁₈ ClF ₃ N ₄ O ₄	507/509 [M+H] ⁺	3.9 (A)

【0212】

調製29：

6-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0213】

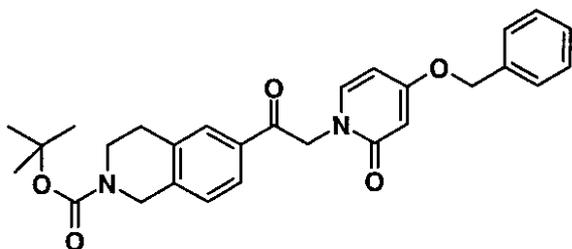
10

20

30

40

【化 8 8】



【 0 2 1 4 】

29a: 6-(メトキシ-メチル-カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

70mLのMeOH中の2.00g(7.21mmol)の3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2,6-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステルにRTで844mg(8.65mmol)のO,N-ジメチル-ヒドロキシルアミンと1.59mL(14.4mmol)の4-メチル-モルフォリンを加える。混合物をRTで攪拌してから2.10g(7.57mmol)の4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチル-モルフォリン-4-イウムクロリド水和物を加えて混合物をRTで一晩攪拌する。残留物を直接逆相HPLCクロマトグラフィー(Waters XBridge, C18; 水(0.3% NH₄OH)/アセトニトリル(0.3% NH₄OH) 90:10 10:90)で精製する。

収量: 2.30g(理論の100%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 321

保持時間 HPLC: 1.7分(方法K)。

29b: 6-アセチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

50mLのTHF中の2.30g(7.18mmol)の6-(メトキシ-メチル-カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(調製29a)にアルゴン雰囲気下0℃で7.18mL(21.5mmol; ジエチルエーテル中3M溶液)のメチルマグネシウムブロミドを加える。反応混合物を-5℃で1.5時間攪拌してから塩化アンモニウム飽和水溶液に移す。水相をtert-ブチルメチルエーテルで3回抽出し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。溶出液としてPE/EtOAc(8:2)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残留物を精製する。

収量: 1.40g(理論の71%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 276

R_f-値: 0.7(シリカゲル, 混合物E)。

29c: 6-(2-ブロモ-アセチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

20mLのTHF中の1.40g(5.09mmol)の6-アセチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(調製29b)にMeOH/THF中の2.45g(5.09mmol)のテトラブチルアンモニウム-トリプロミドの溶液をRTで加える。反応混合物をRTで30分攪拌し、溶媒を蒸発させる。残留物を水と1MのHCl水溶液で処理して水相をtert-ブチルメチルエーテルで抽出する。有機相を水と1MのHCl水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで溶出液としてPE/EtOAc(7:3)を用いて精製する。

収量: 580mg(理論の21%)

ESI 質量スペクトル: [M+NH₄]⁺ = 371/373

29d: 6-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

調製15b(溶媒としてDMSO; ;HPLCで精製)に従って214mg(1.06mmol)の4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンと580mg(1.06mmol)の6-(2-ブロモ-アセチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(調製29c)から6-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert

10

20

30

40

50

-ブチルエステルを調製する。

収量：410mg(理論の81%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 475$

保持時間 HPLC：1.9分(方法K)。

【0215】

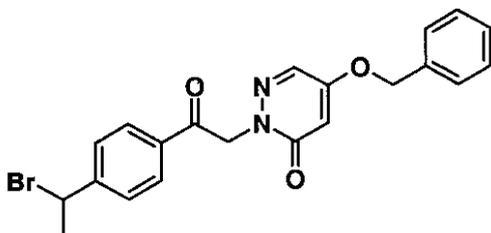
調製30：

5-ベンジルオキシ-2-{2-[4-(1-ブromo-エチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-2H-ピリダジン-3-オン

【0216】

【化89】

10



【0217】

30a：2-ブromo-1-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-エタノン

20

調製29cに従って600mg(3.65mmol)の1-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-エタノンから2-ブromo-1-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-エタノンを調製する。

収量：750mg(理論の84%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 243/245$

R_f -値：0.5 (シリカゲル，混合物E)。

30b：5-ベンジルオキシ-2-{2-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-2H-ピリダジン-3-オン

調製15b(溶媒としてDMSO)に従って624mg(3.09mmol)の5-ベンジルオキシ-2H-ピリダジン-3-オン(調製5c)と750mg(3.09mmol)の2-ブromo-1-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-エタノン(調製30a)から5-ベンジルオキシ-2-{2-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

30

収量：920mg(理論の82%；72%の純度)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 365$

保持時間 HPLC：1.1分(方法M)。

30c：5-ベンジルオキシ-2-{2-[4-(1-ブromo-エチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-2H-ピリダジン-3-オン

実施例1.1aに従って920mg(2.53mmol)の5-ベンジルオキシ-2-{2-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-2H-ピリダジン-3-オン(調製30b)から5-ベンジルオキシ-2-{2-[4-(1-ブromo-エチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

40

収量：900mg(理論の58%；70%の純度)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 428/430$

保持時間 HPLC：1.6分(方法J)。

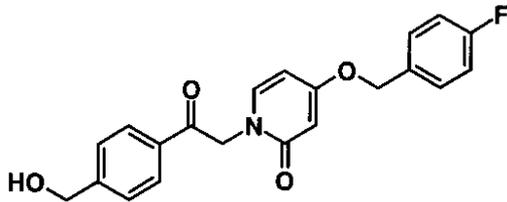
【0218】

調製31.1：

4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0219】

【化90】



【0220】

調製15b(溶媒としてDMSO)に従って1.10g(5.00mmol)の4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン(調製22.1)と1.15g(5.00mmol)の2-プロモ-1-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エタノン(調製15a)から4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

10

収量: 1.25g(理論の68%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 368$

保持時間 HPLC: 1.6分(方法K)。

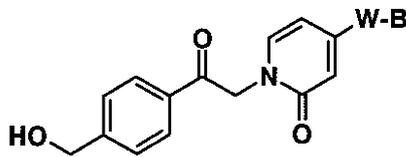
【0221】

調製31.1について述べた通りに以下の化合物を調製する。

【0222】

【化91】

20



【0223】

【化92】

調製	-W-B	出発原料 (調製番号)	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
31.2		22.5	76	$C_{21}H_{18}ClNO_4$	384/386 $[M+H]^+$	1.7 (K)
31.3		22.6	83	$C_{22}H_{21}NO_4$	364 $[M+H]^+$	1.6 (K)
31.4		22.7	76	$C_{22}H_{21}NO_5$	380 $[M+H]^+$	1.5 (K)

30

40

【0224】

調製32.1:

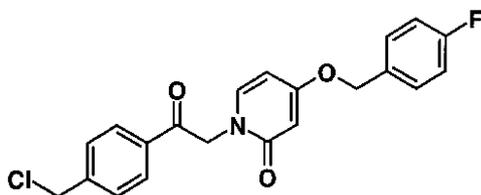
1-[2-(4-クロロメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1H

50

-ピリジン-2-オン

【0225】

【化93】



10

【0226】

20mLのDCM中の1.20g(3.27mmol)の4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製31.1)に0.29mL(3.59mmol)のピリジンと0.26mL(3.59mmol)の塩化チオニルを0 で加える。反応混合物を0 で1時間攪拌し、RTに戻してから水で希釈する。有機相をKHSO₄飽和水溶液、次いで水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、木炭上でろ過し、溶媒を蒸発させる。

収量：800mg(理論の64%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 386/388

保持時間 HPLC：4.2分(方法A)。

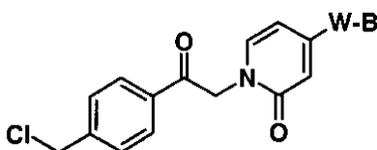
【0227】

20

調製32.1について述べた通りに以下の化合物を調製する。

【0228】

【化94】



【0229】

30

【化95】

調製	-W-B	出発原料 (調製番号)	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
32.2		31.2	68	C ₂₁ H ₁₇ Cl ₂ NO ₃	402/404/406 [M+H] ⁺	4.5 (A)
32.3		31.3	39	C ₂₂ H ₂₀ ClNO ₃	382/384 [M+H] ⁺	4.4 (A)
32.4		31.4	34	C ₂₂ H ₂₀ ClNO ₄	398/400 [M+H] ⁺	4.2 (A)

40

50

【 0 2 3 0 】

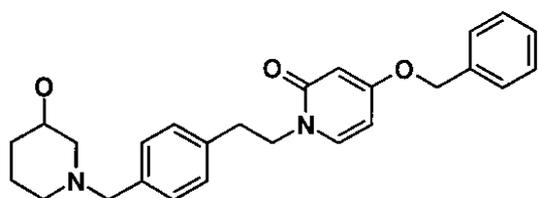
〔 最終化合物の調製 〕

実施例1.1 :

4-ベンジルオキシ-1-{2-[4-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

【 0 2 3 1 】

【 化 9 6 】



10

【 0 2 3 2 】

1.1a 4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

30mLのDCM中の3.00g(8.95mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製2a)に1.26mL(13.4mmol)の三臭化リンを0 で加える。冷却浴を除去し、混合物をRTで2時間攪拌し、NaHCO₃半飽和水溶液で希釈する。層を分けて水層をDCMで3回洗浄する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させて生成物を得る。

20

収量 : 3.40g(理論の95%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 398/400

保持時間 HPLC : 4.6分(方法A)。

1.1b : 4-ベンジルオキシ-1-{2-[4-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

2.00mLのDMF中の100mg(0.25mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例1.1a)に76mg(0.75mmol)の3-ヒドロキシピペリジンを加える。反応混合物をRTで1時間攪拌し、直接HPLC(Zorbax Bonus-RP, C14; 水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸) 95:5 10:90)で精製する。

30

収量 : 78mg(理論の74%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 419

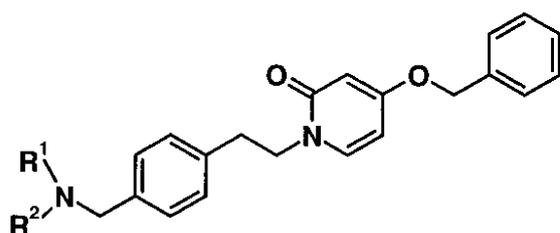
保持時間 HPLC : 2.7分(方法B)。

【 0 2 3 3 】

実施例1.1bについて述べた通りに以下の化合物を調製する。実施例1.5~1.10及び1.14~1.30では、1.5当量だけの対応アミンと、さらに2.0当量のN-エチル-ジイソプロピルアミンを使用する。実施例1.31~1.43では、2.0当量の対応アミンと2.0当量のN-エチル-ジイソプロピルアミンを使用する。

【 0 2 3 4 】

【 化 9 7 】

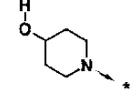
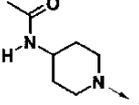
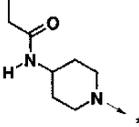
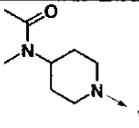
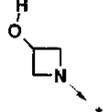


40

【 0 2 3 5 】

50

【化 9 8】

実施例	R ¹ R ² N-	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)	Rf-値
1.2		59	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₃	419 [M+H] ⁺	2.7 (A)	
1.3		36	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	2.7 (A)	
1.4		57	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₂	389 [M+H] ⁺	2.7 (B)	
1.5		79	C ₂₉ H ₃₅ N ₃ O ₃	474 [M+H] ⁺	2.4 (B)	
1.6		62	C ₂₉ H ₃₅ N ₃ O ₃	474 [M+H] ⁺	2.0 (B)	
1.7		37	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃	391 [M+H] ⁺	2.4 (B)	

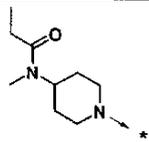
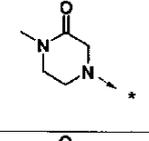
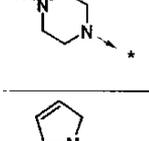
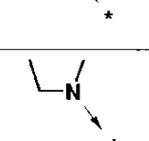
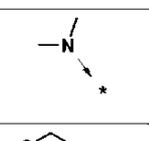
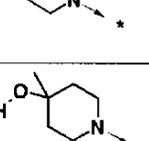
10

20

【 0 2 3 6 】

30

【化 9 9】

1.8		69	$C_{30}H_{37}N_3O_3$	488 [M+H] ⁺	2.1 (B)	
1.9		76	$C_{26}H_{29}N_3O_3$	432 [M+H] ⁺	2.8 (A)	
1.10		51	$C_{25}H_{27}N_3O_3$	418 [M+H] ⁺	2.7 (A)	
1.11		79	$C_{25}H_{26}N_2O_2$	387 [M+H] ⁺	2.8 (A)	
1.12		79	$C_{24}H_{28}N_2O_2$	377 [M+H] ⁺	2.8 (A)	
1.13		74	$C_{23}H_{26}N_2O_2$	363 [M+H] ⁺	2.8 (A)	
1.14		80	$C_{25}H_{28}N_2O_3$	405 [M+H] ⁺		0.7 (A)
1.15		79	$C_{27}H_{32}N_2O_3$	433 [M+H] ⁺		0.5 (A)

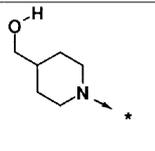
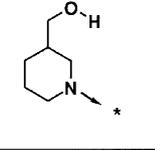
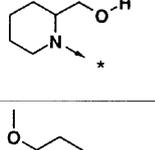
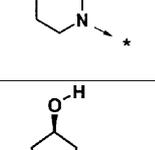
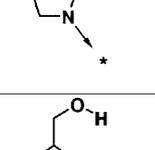
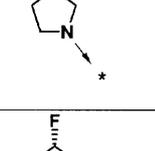
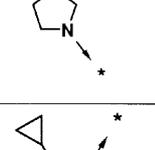
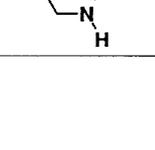
10

20

30

【 0 2 3 7 】

【化 1 0 0】

1.16		78	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₃	433 [M+H] ⁺	0.45 (A)
1.17		99	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₃	433 [M+H] ⁺	0.45 (B)
1.18		83	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₃	433 [M+H] ⁺	0.5 (A)
1.19		85	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₃	433 [M+H] ⁺	0.55 (A)
1.20		82	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₃	405 [M+H] ⁺	0.4 (A)
1.21		68	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₃	419 [M+H] ⁺	0.4 (A)
1.22		80	C ₂₅ H ₂₇ FN ₂ O ₂	407 [M+H] ⁺	0.6 (A)
1.23		22	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₂	389 [M+H] ⁺	0.5 (A)

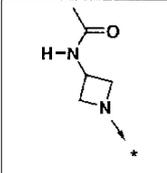
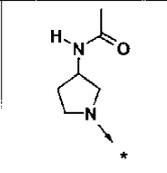
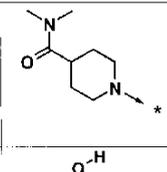
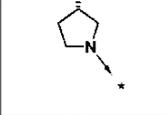
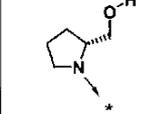
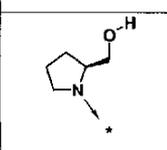
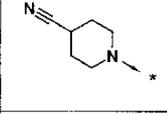
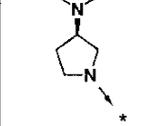
10

20

30

【 0 2 3 8 】

【化 1 0 1】

1.24		47	$C_{26}H_{29}N_3O_3$	432 [M+H] ⁻	3.1 (C)	
1.25		88	$C_{27}H_{31}N_3O_3$	446 [M+H] ⁺		0.5 (A)
1.26		75	$C_{29}H_{35}N_3O_3$	474 [M+H] ⁺		0.55 (A)
1.27		87	$C_{25}H_{28}N_2O_3$	405 [M+H] ⁺		0.4 (A)
1.28		90	$C_{26}H_{30}N_2O_3$	419 [M+H] ⁺		0.5 (A)
1.29		64	$C_{26}H_{30}N_2O_3$	419 [M+H] ⁺		0.5 (A)
1.30		79	$C_{27}H_{29}N_3O_2$	428 [M+H] ⁺	3.2 (C)	
1.31		47	$C_{27}H_{33}N_3O_2$	432 [M+H] ⁺	2.4 (C)	

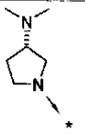
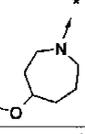
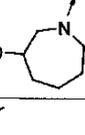
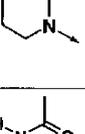
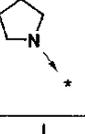
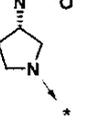
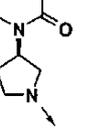
10

20

30

【 0 2 3 9 】

【化 1 0 2】

1.32		69	$C_{27}H_{39}N_3O_2$	432 [M+H] ⁺	2.4 (C)	
1.33		80	$C_{27}H_{32}N_2O_3$	433 [M+H] ⁺	3.1 (C)	
1.34		74	$C_{27}H_{32}N_2O_3$	433 [M+H] ⁺	3.2 (C)	
1.35		84	$C_{27}H_{31}N_3O_3$	446 [M+H] ⁺	3.35 (C)	
1.36		78	$C_{27}H_{31}N_3O_3$	446 [M+H] ⁺	3.1 (C)	
1.37		79	$C_{27}H_{31}N_3O_3$	446 [M+H] ⁺	3.1 (C)	
1.38		78	$C_{28}H_{33}N_3O_3$	460 [M+H] ⁺	3.2 (C)	

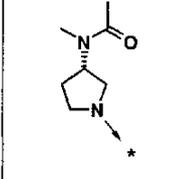
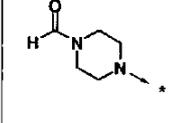
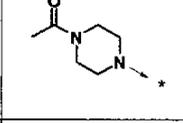
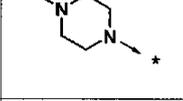
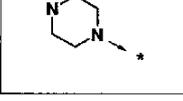
10

20

30

【 0 2 4 0】

【化103】

1.39		58	$C_{26}H_{33}N_3O_3$	460 [M+H] ⁺	3.1 (D)
1.40		17	$C_{26}H_{29}N_3O_3$	432 [M+H] ⁺	3.1 (C)
1.41		78	$C_{27}H_{31}N_3O_3$	446 [M+H] ⁺	3.1 (C)
1.42		55	$C_{26}H_{31}N_3O_2$	418 [M+H] ⁺	2.9 (C)
1.43		41	$C_{25}H_{29}N_3O_2$	404 [M+H] ⁺	2.7 (C)

10

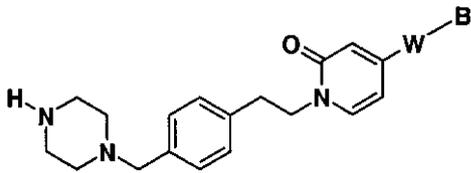
20

【0241】

実施例1.1bについて述べた通りに調製後、BOC-脱保護して以下の化合物を調製する(実施例24.2について述べた通りのBOC脱保護；収率はBOC-脱保護について与えた)。

【0242】

【化104】



30

【0243】

【化105】

実施例	-W-B	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)	Rf-値
1.44		72	C ₂₅ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₂	440 [M+H] ⁺	2.7 (A)	
1.45		59	C ₂₅ H ₂₈ FN ₃ O ₂	422 [M+H] ⁺	2.3 (A)	
1.46		100	C ₂₅ H ₂₈ FN ₃ O ₂	422 [M+H] ⁺	2.6 (A)	10
1.47		57	C ₂₅ H ₂₈ ClN ₃ O ₂	438/440 [M+H] ⁺	2.9 (A)	
1.48		85	C ₂₅ H ₂₈ FN ₃ O ₂	422 [M+H] ⁺	2.6 (A)	
1.49		89	C ₂₅ H ₂₈ BrN ₃ O ₂	482/484 [M+H] ⁺	2.9 (A)	
1.50		66	C ₂₄ H ₂₇ BrN ₄ O ₂	483/485 [M+H] ⁺	2.5 (A)	20

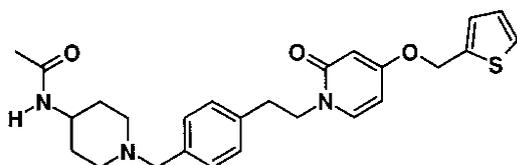
【0244】

実施例2.1:

N-[1-(4-{2-[2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド

【0245】

【化106】



【0246】

2.1a: 1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

20mLのDMF中の400mg(1.63mmol)の4-ヒドロキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製2b)と385mg(2.00mmol)のメタンスルホン酸チオフェン-2-イルメチルエステルに451mg(3.26mmol)の炭酸カリウムをRTで加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、60mLのEtOAcで希釈する。有機相を水で3回洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィー(Waters symmetry, C18; 水(0.1% ギ酸)/アセトニトリル(0.1% ギ酸) 95:5 10:90)で精製する。

収量: 90mg(理論の16%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 342

保持時間 HPLC: 3.4分(方法A)。

2.1b: N-[1-(4-{2-[2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド

3.0mLのDCM中の45mg(0.13mmol)の1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例2.1a)に55μLのトリエチルアミン

10

20

30

40

50

(0.40mmol)と引き続き20 μ L(0.26mmol)のメタンスルホニルクロリドをRTで加える。反応混合物をRTで1時間攪拌してから37mg(0.40mmol)のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミドを加える。混合物をRTで一晩攪拌し、直接逆相HPLCに加えて精製する(Zorbax 安定結合, C18, 7 μ m;水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量：22mg(理論の36%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 466

保持時間 HPLC: 2.7分(方法A)。

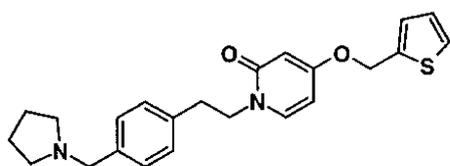
【0247】

実施例2.2:

1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン 10

【0248】

【化107】



【0249】

実施例2.1bの通りに45mg(0.13mmol)の1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例2.1a)と22 μ L(0.26mmol)のピロリジンから1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オンを調製する。生成物を逆相HPLCクロマトグラフィー(Waters X-Bridge;水(0.15% NH₄OH)/アセトニトリル 95:5 10:90次いでStable bond, C18;水(0.1% ギ酸)/アセトニトリル(0.1% ギ酸) 95:5 10:90)で精製する。

収量：8mg(理論の15%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 395

保持時間 HPLC: 2.8分(方法A)。

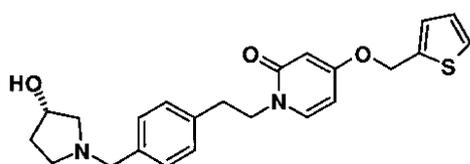
【0250】

実施例2.3:

1-{2-[4-((S)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル]-エチル}-4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

【0251】

【化108】



【0252】

2.3a: 1-[2-(4-ブロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

5.0mLのDCM中の480mg(1.41mmol)の1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例2.1a)に67 μ L(0.70mmol)の三臭化リンを0 で加える。RTに戻した後、混合物をRTで2時間攪拌し、5%のNaHCO₃水溶液で希釈する。層を分けて水相をDCMで洗浄する。混ぜ合わせた有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させて生成物を得る。

収量：500mg(理論の88%)

50

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 404/406$

保持時間 HPLC: 2.8分(方法E)。

2.3b : 1-{2-[4-((S)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル]-エチル}-4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

5.0mLのDCM中の50mg(0.12mmol)の1-[2-(4-ブロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オンに23mg(0.26mmol)の(S)-ヒドロキシ-ピロリジンをRTで加える。反応混合物を40℃で一晩攪拌し、0.5mLのDMFで希釈して直接逆相HPLCに加えて精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 5:95)。収量 : 23mg(理論の45%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 411$

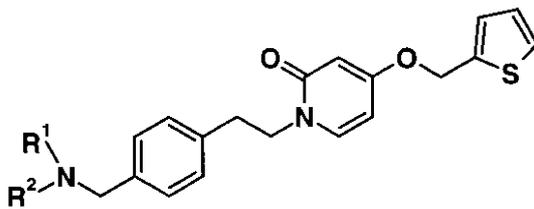
R_f -値 : 0.3 (シリカゲル, 混合物A)。

【 0 2 5 3 】

実施例2.3bについて述べた通りに以下の実施例を調製する。実施例2.6及び2.9の調製では、さらに5.0当量のトリエチルアミンを使用する。

【 0 2 5 4 】

【 化 1 0 9 】

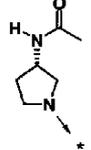
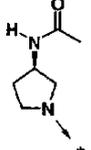
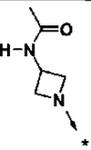
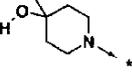
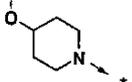
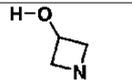
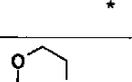
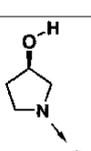
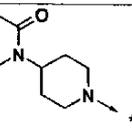


【 0 2 5 5 】

10

20

【化 1 1 0】

実施例	R ¹ R ² N-	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)	R _f -値
2.4		27	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₃ S	452 [M+H] ⁺		0.35 (A)
2.5		26	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₃ S	452 [M+H] ⁺		0.35 (A)
2.6		33	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	438 [M+H] ⁺		0.3 (A)
2.7		52	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₃ S	439 [M+H] ⁺		0.3 (A)
2.8		51	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₃ S	425 [M+H] ⁺		0.3 (A)
2.9		24	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	397 [M+H] ⁺		0.3 (A)
2.10		46	C ₂₃ H ₂₆ N ₃ O ₃ S	411 [M+H] ⁺	2.8 (A)	
2.11		66	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	369 [M+H] ⁺	2.7 (A)	
2.12		46	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃ S	411 [M+H] ⁺	2.7 (A)	
2.13		56	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₃ S	480 [M+H] ⁺	2.7 (A)	

【 0 2 5 6】

実施例3.1:

4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【 0 2 5 7】

収量：60mg(理論の29%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 461

保持時間 HPLC：2.1分(方法A)。

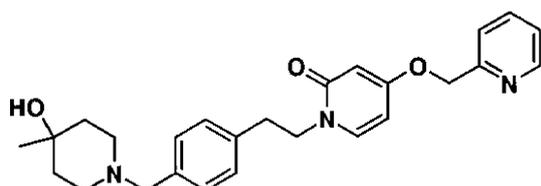
【0262】

実施例3.3：

1-{2-[4-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-エチル}-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

【0263】

【化113】



10

【0264】

3.3a：1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

25mLのDCM中の1.20g(3.57mmol)の1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例3.1a)に0.24mL(2.50mmol)の三臭化リンを加える。RTに戻した後、混合物をRTで2時間攪拌して30mLのtert-ブチルメチルエーテルで希釈する。沈殿物を集めて乾燥させる。

20

収量：1.90g(理論の100%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 399/401

保持時間 HPLC：3.8分(方法A)。

3.3b：1-{2-[4-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-エチル}-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

1.5mLのDMF中の140mg(0.26mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例3.3a)に61mg(0.53mmol)の4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジンと0.12mL(0.66mmol)のN-エチル-ジイソプロピルアミンをRTで加える。反応混合物をRTで2時間攪拌し、直接逆相HPLCに移して精製する(Waters symmetry, C18; 水(0.15%ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

30

収量：55mg(理論の48%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 434

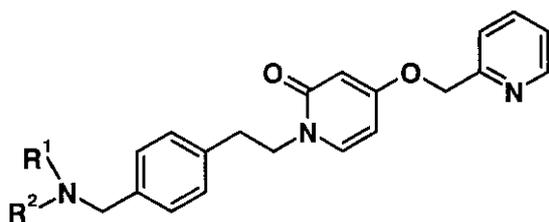
保持時間 HPLC：2.2分(方法C)。

【0265】

実施例3.3bについて述べた通りに以下の化合物を調製する。実施例3.4及び3.12~3.15の調製では、4.0当量のアミン(試薬及び塩基として)を使用する。

【0266】

【化114】



40

【0267】

50

【化 1 1 5】

実施例	R ¹ R ² N-	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間[分] (方法)
3.4		45	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃	406 [M+H] ⁺	2.2 (C)
3.5		35	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₃	420 [M+H] ⁺	2.1 (C)
3.6		25	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃	433 [M+H] ⁺	2.1 (C)
3.7		41	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃	447 [M+H] ⁺	2.2 (C)
3.8		46	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃	447 [M+H] ⁺	2.2 (C)
3.9		35	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃	406 [M+H] ⁺	2.1 (C)

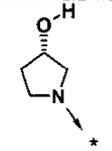
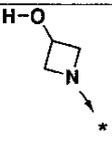
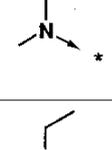
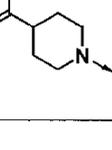
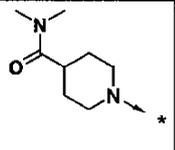
10

20

30

【 0 2 6 8 】

【化 1 1 6】

3.10		36	$C_{24}H_{27}N_3O_3$	406 [M+H] ⁺	2.1 (C)
3.11		17	$C_{23}H_{25}N_3O_3$	392 [M+H] ⁺	2.1 (C)
3.12		47	$C_{22}H_{25}N_3O_2$	364 [M+H] ⁺	2.1 (C)
3.13		29	$C_{23}H_{27}N_3O_2$	378 [M+H] ⁺	2.2 (C)
3.14		33	$C_{21}H_{23}N_3O_2$	350 [M+H] ⁺	2.1 (C)
3.15		39	$C_{23}H_{25}N_3O_2$	376 [M+H] ⁺	2.2 (C)
3.16		59	$C_{28}H_{34}N_4O_3$	475 [M+H] ⁺	2.3 (C)

10

20

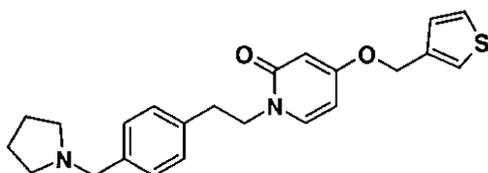
【 0 2 6 9 】

実施例4.1:

1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

【 0 2 7 0 】

【化 1 1 7】



30

40

【 0 2 7 1 】

4.1a: 1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

10mLのDMF中の582mg(2.37mmol)の4-ヒドロキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製2b)に0.70g(3.95mmol)の3-プロモメチル-チオフェンと1.64g(11.9mmol)の炭酸カリウムを加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、ろ過し、直接逆相HPLCに移して精製する(Zorbax 安定結合 C18;水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量: 250mg(理論の31%)

50

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 342$

保持時間 HPLC: 3.4分(方法A)。

4.1b: 1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

8.0mLのDCM中の250mg(0.73mmol)の1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例4.1a)に0 で48 μ L(0.51mmol)の三臭化リンを加える。RTに戻した後、混合物をRTで2時間攪拌して氷水で希釈する。層を分け、水相をDCM/MeOHで3回抽出する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させて生成物を得る。

収量: 300mg(理論の101%)

10

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 404/406$

保持時間 HPLC: 4.4分(方法A)。

4.1c: 1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

1.5mLのアセトニトリル中の150mg(0.37mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例4.1b)にRTで122 μ L(1.48mmol)のピロリジンを加える。反応混合物をRTで2時間攪拌して逆相HPLCに直接移して精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量: 62mg(理論の42%)

20

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 395$

保持時間 HPLC: 2.8分(方法A)。

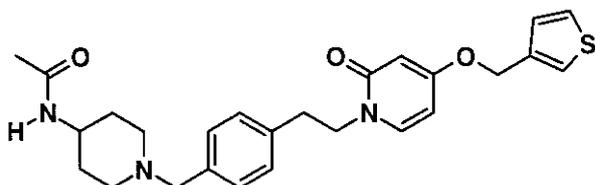
【0272】

実施例4.2:

N-[1-(4-{2-[2-オキシ-4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド

【0273】

【化118】



30

【0274】

2.0mLのDCM中の30mg(0.45mmol)の1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例4.1a)に37 μ Lのトリエチルアミン(0.26mmol)次いで14 μ L(0.18mmol)のメタンスルホニルクロリドをRTに加える。反応混合物をRTで1時間攪拌し、さらに18 μ Lのトリエチルアミン(0.13mmol)と7 μ L(0.09mmol)のメタンスルホニルクロリドをRTに加えて反応混合物をRTで1時間攪拌する。2.0mLのアセトニトリルと25mg(0.18mmol)のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミドを加えて反応混合物を1時間攪拌する。沈殿が生じ、1mLのDMFを加えて反応混合物を一晩攪拌する。生じる単独生成物(HPLC-MS分析)は1-[2-(4-クロロメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オンである。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で2回洗浄し、MgSO₄上で乾燥させる。ろ過後、溶媒を蒸発させて30mg(収率95%)の1-[2-(4-クロロメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オンを単離する。

40

2.0mLのDMF中の30mg(0.09mmol)の1-[2-(4-クロロメチル-フェニル)-エチル]-4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オンに26mg(0.18mmol)のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミドと37mg(0.27mmol)の炭酸カリウムをRTに加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、ろ過し、逆相HPLCに直接移して精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水 (0.15% ギ酸)/ア

50

セトニトリル 95:5 10:90)。

収量：9mg(理論の22%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 466

保持時間 HPLC：2.7分(方法A)。

【0275】

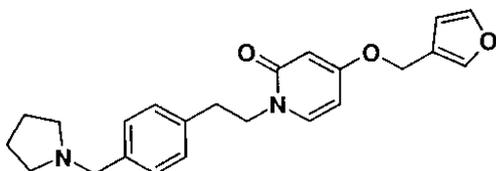
実施例5.1：

4-(フラン-3-イルメトキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0276】

【化119】

10



【0277】

5.1a：4-(フラン-3-イルメトキシ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

10mLのDMF中の582mg(2.37mmol)の4-ヒドロキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製2b)に0.76g(4.74mmol)の3-プロモメチル-フランと0.98g(7.12mmol)の炭酸カリウムを加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、ろ過し、逆相HPLCに直接移して精製する(Zorbax 安定結合 C18;水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

20

収量：220mg(理論の29%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 326

保持時間 HPLC：3.2分(方法A)。

5.1b：1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(フラン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

8.0mLのDCM中の220mg(0.68mmol)の4-(フラン-3-イルメトキシ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例5.1a)に0.44mL(0.47mmol)の三臭化リンを加える。RTに戻した後、混合物をRTで2時間攪拌して氷水で希釈する。層を分け、水相をDCM/MeOHで3回抽出する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させて生成物を得る。

30

収量：300mg(純度：85%；理論の97%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 388/390

保持時間 HPLC：4.3分(方法A)。

5.1c：4-(フラン-3-イルメトキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

1.5mLのDCM中の150mg(85%の純度,0.33mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(フラン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例5.1b)に108μL(1.31mmol)のピロリジンをRTにて加える。反応混合物をRTで2時間攪拌し、逆相HPLCに直接移して精製する(Zorbax 安定結合, C18;水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

40

収量：76mg(理論の61%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 379

保持時間 HPLC：2.6分(方法A)。

【0278】

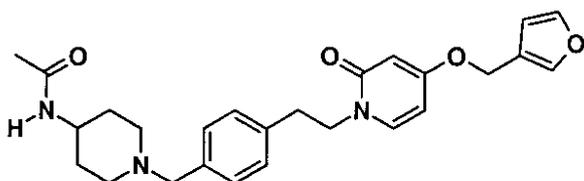
実施例5.2：

N-[1-(4-{2-[4-(フラン-3-イルメトキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド

50

【 0 2 7 9 】

【 化 1 2 0 】



【 0 2 8 0 】

10

実施例5.1cのように150mg(85%の純度,0.33mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(フラン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例5.1b)と187mg(1.31mmol)のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミドからN-[1-(4-{2-[4-(フラン-3-イルメトキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミドを調製する。

収量：115mg(理論の78%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 450

保持時間 HPLC：2.4分(方法A)。

【 0 2 8 1 】

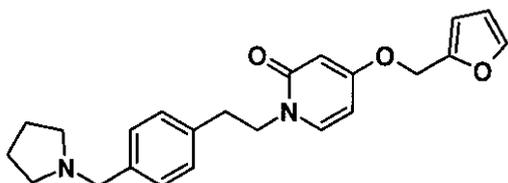
実施例6.1：

20

4-(フラン-2-イルメトキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【 0 2 8 2 】

【 化 1 2 1 】



30

【 0 2 8 3 】

6.1a：4-(フラン-2-イルメトキシ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

20mLのDMF中の491mg(2.00mmol)の4-ヒドロキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製2b)に0.35g(2.00mmol)のメタンスルホン酸フラン-2-イルメチルエステルと0.83g(6.00mmol)の炭酸カリウムを加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、ろ過し、逆相HPLCに直接移して精製する(Zorbax 安定結合 C18; 水(0.15%ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量：80mg(理論の12%)

40

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 326

保持時間 HPLC：3.2分(方法A)。

6.1b：1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(フラン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

3.0mLのDCM中の80mg(0.25mmol)の4-(フラン-2-イルメトキシ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例6.1a)に0.35mL(0.37mmol)の三臭化リンを加える。RTに戻した後、混合物をRTで2時間攪拌し、NaHCO₃半飽和水溶液で希釈する。層を分け、水相をDCM/MeOHで3回抽出する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させて生成物を得る。

収量：100mg(理論の105%)

50

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 388/390$

保持時間 HPLC: 4.2分(方法A)。

6.1c : 4-(フラン-2-イルメトキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

1.5mLのDMF中の50mg(0.13mmol)の1-[2-(4-ブロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(フラン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オンに42 μ L(0.52mmol)のピロリジンをRTで加える。反応混合物をRTで2時間攪拌して逆相HPLCに直接加えて精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量 : 31mg(理論の64%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 379$

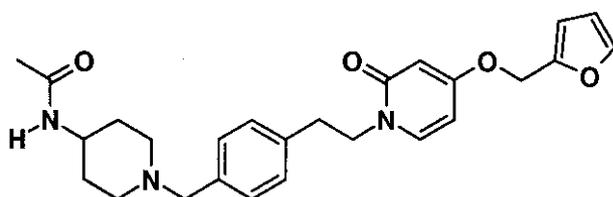
保持時間 HPLC: 2.6分(方法A)。

実施例6.2 :

N-[1-(4-{2-[4-(フラン-2-イルメトキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド

【0284】

【化122】



【0285】

実施例6.1cの通りに50mg(0.13mmol)の1-[2-(4-ブロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(フラン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例6.1b)と73mg(0.52mmol)のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミドからN-[1-(4-{2-[4-(フラン-2-イルメトキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミドを調製する。

収量 : 32mg(理論の55%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 450$

保持時間 HPLC: 2.5分(方法A)。

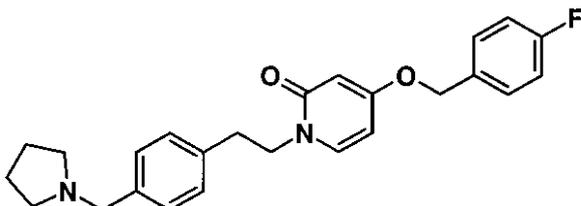
【0286】

実施例7.1 :

4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0287】

【化123】



【0288】

7.1a : 4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

30mLのアセトニトリル中の400mg(1.63mmol)の4-ヒドロキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製2b)に0.22mL(1.79mmol)の1-ブロモメチル-4-フルオロ-ベンゼンと0.45g(3.26mmol)の炭酸カリウムを加える。反応混合物をRTで一晩

10

20

30

40

50

撈拌する。5.0mLのDMFを加えて反応混合物をさらに24時間RTで撈拌する。反応混合物を60 mLのEtOAcで希釈して水で2回洗浄する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Waters symmetry C18; 水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量: 300mg(理論の52%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 354

保持時間 HPLC: 3.6分(方法A)。

7.1b: 1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン

5.0mLのDCM中の300mg(0.85mmol)の4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例7.1a)に120 μL(1.27mmol)の三臭化リンを加える。混合物をRTで2時間撈拌し、NaHCO₃半飽和水溶液で希釈する。層を分けて水相をDCMで3回抽出する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させて生成物を得る。

収量: 250mg(理論の71%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 416/418

保持時間 HPLC: 4.6分(方法A)。

7.1c: 4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

1.5mLのDMF中の80mg(0.19mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例7.1b)にRTで63 μL(0.77mmol)のピロリジンを加える。反応混合物をRTで一晩撈拌し、逆相HPLCに直接移して精製する(Waters symmetry, C18; 水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量: 52mg(理論の67%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 407

保持時間 HPLC: 3.0分(方法A)。

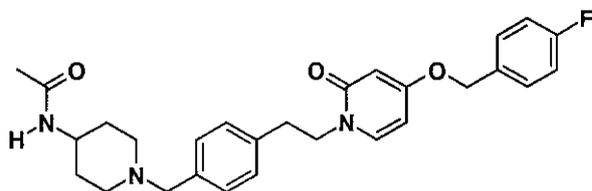
【0289】

実施例7.2:

N-[1-(4-{2-[4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド

【0290】

【化124】



【0291】

80mg(0.19mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例7.1b)、41mg(0.29mmol)のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミド及び塩基として70 μL(0.40mmol)のN-エチル-ジイソプロピルアミンから実施例7.1cのようにN-[1-(4-{2-[4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミドを調製する。

収量: 56mg(理論の61%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 478

保持時間 HPLC: 2.8分(方法A)。

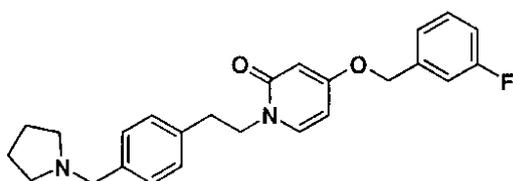
【0292】

実施例8.1:

4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0293】

【化125】



10

【0294】

8.1a: 4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

20mLのDMF中の400mg(1.63mmol)の4-ヒドロキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製2b)に339mg(1.79mmol)の1-ブロモメチル-3-フルオロ-ベンゼンと0.45g(3.26mmol)の炭酸カリウムを加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、60mLのEtOAcで希釈し、水で2回洗浄する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィー(Waters symmetry C18; 水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)で精製する。

20

収量: 250mg(理論の43%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 354

保持時間 HPLC: 3.6分(方法A)。

8.1b: 1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン

4.0mLのDCM中の250mg(0.71mmol)の4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例8.1a)に100 μL(1.06mmol)の三臭化リンを加える。混合物をRTで2時間攪拌し、NaHCO₃半飽和水溶液で希釈する。層を分けて水相をDCMで3回抽出する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させて生成物を得る。

30

収量: 250mg(理論の85%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 416/418

保持時間 HPLC: 2.9分(方法E)。

8.1c: 4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

2.0mLのDMF中の120mg(0.29mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例8.1b)にRTで95 μL(1.15mmol)のピロリジンを加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、逆相HPLCに直接移して精製する(Waters symmetry; 水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量: 48mg(理論の41%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 407

保持時間 HPLC: 2.9分(方法A)。

40

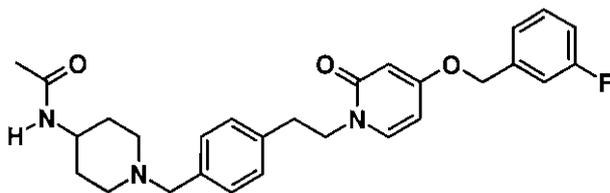
【0295】

実施例8.2:

N-[1-(4-{2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド

【0296】

【化126】



【0297】

120mg(0.29mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例8.1b)、61mg(0.43mmol)のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミド及び塩基として126 μ L(0.72mmol)のN-エチル-ジイソプロピルアミンから実施例8.1cのようにN-[1-(4-{2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミドを調製する。

収量：95mg(理論の69%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 478

保持時間 HPLC：2.7分(方法A)。

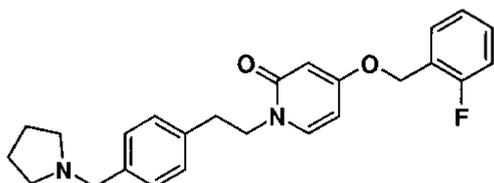
【0298】

実施例9.1：

4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0299】

【化127】



【0300】

9.1a：4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

20mLのDMF中の400mg(1.63mmol)の4-ヒドロキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製2b)に216 μ L(1.79mmol)の1-プロモメチル-2-フルオロ-ベンゼンと0.45g(3.26mmol)の炭酸カリウムを加える。反応混合物をRTで一晩攪拌、60mLのEtOAcで希釈して水で2回洗浄する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Waters symmetry C18; 水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量：250mg(理論の43%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 354

保持時間 HPLC：3.5分(方法A)。

9.1b：1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン

4.0mLのDCM中の250mg(0.71mmol)の4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例9.1a)に100 μ L(1.06mmol)の三臭化リンを加える。混合物をRTで2時間攪拌し、NaHCO₃半飽和水溶液で希釈する。層を分けて水相をDCMで3回洗浄する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させて生成物を得る。

収量：200mg(理論の68%)

10

20

30

40

50

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 416/418$

保持時間 HPLC: 2.9分(方法E)。

9.1c : 4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

1.5mLのDMF中の80mg(0.19mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例9.1b)にRTで63 μ L(0.77mmol)のピロリジンを加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、逆相HPLCに直接移して精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量 : 69mg(理論の88%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 407$

保持時間 HPLC: 2.8分(方法A)。

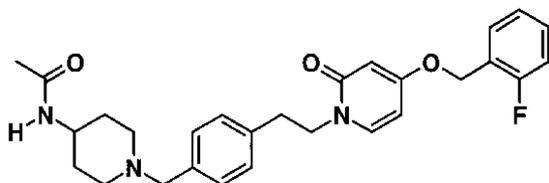
【0301】

実施例9.2 :

N-[1-(4-{2-[4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド

【0302】

【化128】



【0303】

80mg(0.19mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例9.1b)、41mg(0.29mmol)のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミド及び塩基として84 μ L(0.48mmol)のN-エチル-ジイソプロピルアミンから実施例9.1cのようにN-[1-(4-{2-[4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミドを調製する。

収量 : 77mg(理論の84%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 478$

保持時間 HPLC: 2.7分(方法A)。

【0304】

実施例10.1 :

4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0305】

【化129】



【0306】

10.1a : 1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

20mLのDMF中の400mg(1.63mmol)の4-ヒドロキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-

10

20

30

40

50

エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製2b)に0.45g(1.79mmol)の4-プロモメチル-ピリジンと0.68g(4.89mmol)の炭酸カリウムを加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、60mLのEtOAcで希釈して水で2回洗浄する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Waters symmetry C18; 水(0.15%ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量: 50mg(理論の9%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 337

保持時間 HPLC: 2.1分(方法A)。

10.1b: 4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

10

3.0mLのDCM中の45mg(0.13mmol)の1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例10.1a)にRTで56μL(0.40mmol)のトリエチルアミン、次いで21μL(0.27mmol)のメタンスルホニルクロリドを加える。反応混合物をRTで1時間攪拌する。さらに56μLのトリエチルアミン(0.40mmol)次いで21μL(0.27mmol)のメタンスルホニルクロリドをRTで加えて反応混合物をさらに1.5時間攪拌する。次に22μL(0.27mmol)のピロリジンを加える。混合物をRTで一晩攪拌し、50mLのDCMで希釈して水で4回洗浄する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物をクロマトグラフィーで精製する(シリカゲル; DCM/MeOH/NH₄OH 9:1:0.1 8:2:0.2)。

収量: 23mg(理論の44%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 390

20

保持時間 HPLC: 2.0分(方法F)。

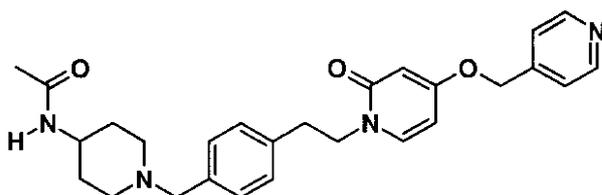
【0307】

実施例10.2:

N-[1-(4-{2-[2-オキソ-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド

【0308】

【化130】



30

【0309】

80mg(0.24mmol)の1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例10.1a)、101mg(0.71mmol)のN-ピペリジン-4-イルアセトアミド、99μLのトリエチルアミン(0.71mmol)、引き続き37μL(0.48mmol)のメタンスルホニルクロリドから実施例10.1bのようにN-[1-(4-{2-[2-オキソ-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド

40

を調製する。生成物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸) 95:5 10:90)。

収量: 61mg(理論の56%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 461

保持時間 HPLC: 2.0分(方法F)。

【0310】

実施例11.1:

4-(ピリジン-3-イルメトキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0311】

50

の水で希釈し、生じた沈殿物を集めてDMFに溶かす。溶液を逆相HPLCに直接移して精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量 : 450mg (理論の22%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 415/417$

保持時間 HPLC : 3.3分 (方法A)。

12.1b 1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

8.0mLのDCM中の150mg(0.36mmol)の4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例12.1a)に0 で27 μ L(0.29mmol)の三臭化リンを加える。混合物をRTで2時間攪拌し、生じた沈殿物を集める。生成物をtert-ブチルメチルエーテルで洗浄して乾燥させる。

収量 : 180mg (理論の104%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 477/479/481$

保持時間 HPLC : 4.5分 (方法A)。

12.1c : 4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

2.0mLのアセトニトリル中の90mg(0.19mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例12.1b)にRTで63 μ L(0.75mmol)のピロリジンを加える。反応混合物をRTで2時間攪拌し、逆相HPLCに直接移して精製する(Waters symmetry, C18; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量 : 39mg (理論の44%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 468/470$

保持時間 HPLC : 3.0分 (方法C)。

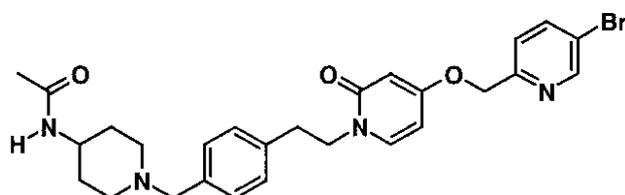
【 0 3 1 6 】

実施例12.2 :

N-[1-(4-{2-[4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド

【 0 3 1 7 】

【 化 1 3 3 】



【 0 3 1 8 】

75mg(0.16mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例12.1b)と89mg(0.63mmol)のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミドから実施例12.1cのようにN-[1-(4-{2-[4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミドを調製する。

収量 : 37mg (理論の44%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 539/541$

保持時間 HPLC : 2.6分 (方法C)。

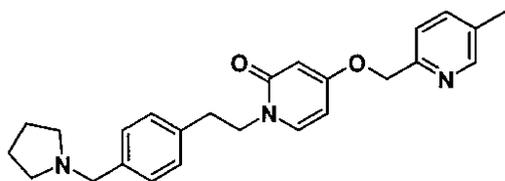
【 0 3 1 9 】

実施例13.1 :

4-(5-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【 0 3 2 0 】

【化134】



【0321】

13.1a: 1-[2-(4-(5-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル)-4-(5-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン 10

300mg(0.72mmol)の4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例12.1a)に25mg(0.04mmol)のビス(トリフェニルホスファン)パラジウム(II)-クロリド、1.08mL(2.17mmol)の2Mの Na_2CO_3 水溶液及び65mg(1.08mmol)のメチル-ボロン酸の溶液(10mLの1,4-ジオキサン/5mLのMeOH中)を加える。反応混合物を48時間還流させる。溶媒を蒸発させて残留物を水/DCMに溶かす。層を分けて水相をDCMで抽出する。混ぜ合わせた有機相を MgSO_4 上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させする。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Waters symmetry, C18; 水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量: 100mg(理論の40%)

20

ESI 質量スペクトル: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351$

保持時間 HPLC: 3.2分(方法C)。

13.1b: 1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(5-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

5.0mLのDCM中の100mg(0.29mmol)の1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-4-(5-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例13.1a)に21 μL (0.23mmol)の三臭化リンを加える。混合物をRTで2時間攪拌し、DCM/MeOHで希釈して水で2回抽出する。有機相を MgSO_4 上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させて生成物を得る

収量: 110mg(理論の93%)

20

ESI 質量スペクトル: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413/415$

30

保持時間 HPLC: 3.9分(方法A)。

13.1c: 4-(5-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

1.5mLのDMF中の55mg(0.13mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(5-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例13.1b)にRTで44 μL (0.53mmol)のピロリジンを加える。反応混合物をRTで2時間攪拌し、逆相HPLCに直接移して精製する(Waters SunFire, C18; 水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量: 28mg(理論の52%)

ESI 質量スペクトル: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404$

保持時間 HPLC: 2.3分(方法D)。

40

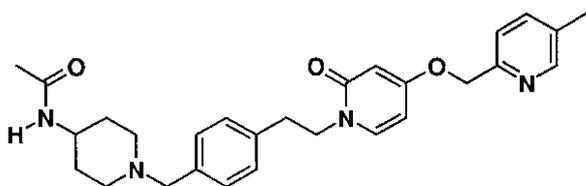
【0322】

実施例13.2:

N-[1-(4-{2-[4-(5-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド

【0323】

【化 1 3 5】



【 0 3 2 4】

55mg(0.13mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(5-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例13.1b)と76mg(0.53mmol)のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミドから実施例13.1cのようにN-[1-(4-{2-[4-(5-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミドを調製する。

収量：30mg(理論の48%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 475$

保持時間 HPLC：2.2分(方法D)。

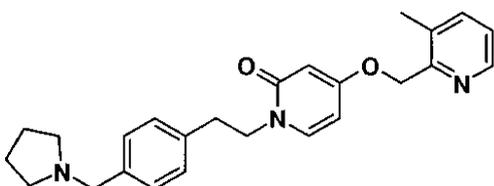
【 0 3 2 5】

実施例14.1：

4-(3-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【 0 3 2 6】

【化 1 3 6】



【 0 3 2 7】

14.1a：1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-4-(3-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

10mLのDMF中の500mg(2.04mmol)の4-ヒドロキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製2b)に472mg(2.65mmol)の2-クロロメチル-3-メチル-ピリジンと845mg(6.12mmol)の炭酸カリウムを加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、ろ過し、逆相HPLCに直接移して精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水(0.15%ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量：350mg(理論の49%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 351$

保持時間 HPLC：2.3分(方法A)。

14.1b：1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(3-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

8.0mLのDCM中の280mg(0.80mmol)の1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-4-(3-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例14.1a)に75 μ L(0.80mmol)の三臭化リンを加える。混合物をRTで2時間攪拌してtert-ブチルメチルエーテルを加える。生じた沈殿物を収集し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄して乾燥させる。

収量：370mg(理論の112%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 413/415$

保持時間 HPLC：3.4分(方法A)。

10

20

30

40

50

14.1c : 4-(3-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

1.5mLのDMF中の100mg(0.24mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(3-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例14.1b)に79 μ L(0.97mmol)のピロリジンをRTで加える。反応混合物をRTで2時間攪拌し、逆相HPLCに直接移して精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量 : 28mg(理論の29%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 404$

保持時間 HPLC: 2.0分(方法A)。

【0328】

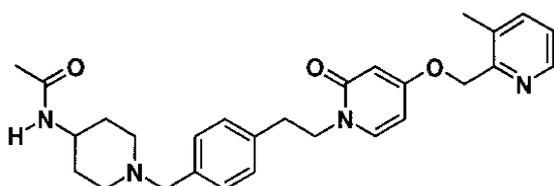
10

実施例14.2 :

N-[1-(4-{2-[4-(3-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド

【0329】

【化137】



20

【0330】

100mg(0.24mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(3-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例14.1b)と138mg(0.97mmol)のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミドから実施例14.1cのようにN-[1-(4-{2-[4-(3-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミドを調製する。

収量 : 45mg(理論の39%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 475$

保持時間 HPLC: 2.0分(方法A)。

【0331】

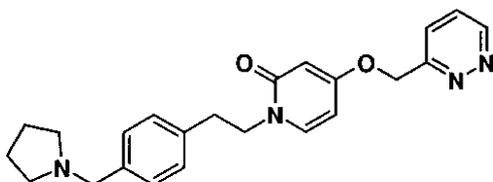
30

実施例15.1 :

4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0332】

【化138】



40

【0333】

15.1a : 1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

20mLのDMF中の491mg(2.00mmol)の4-ヒドロキシ-1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製2b)に386mg(3.00mmol)の3-クロロメチル-ピリダジンと829mg(6.00mmol)の炭酸カリウムを加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、水で希釈して

50

層を分ける。水相をDCMで2回抽出し、混ぜ合わせた有機相を水で2回洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィー(Zorbax 安定結合, C18; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)で精製する。

収量：240mg(理論の36%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 338

保持時間 HPLC：2.5分(方法A)。

15.1b：1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

5.0mLのDCM中の240mg(0.71mmol)の1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例15.1a)に0 で47 μL(0.50mmol)の三臭化リンを加える。混合物をRTに温め、RTで2時間攪拌して30mLのtert-ブチルメチルエーテルで希釈する。生じた沈殿物を集めて乾燥させる。

収量：230mg(理論の81%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 400/402

保持時間 HPLC：3.6分(方法A)。

15.1c：4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

1.5mLのDMF中の110mg(0.28mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例15.1b)に92 μL(1.10mmol)のピロリジンをRTで加える。反応混合物をRTで2時間攪拌して逆相HPLCに直接移して精製する(Waters symmetry, C18; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量：18mg(理論の17%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 391

保持時間 HPLC：2.1分(方法C)。

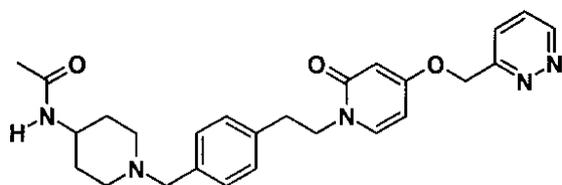
【0334】

実施例15.2：

N-[1-(4-{2-[2-オキソ-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド

【0335】

【化139】



【0336】

110mg(0.28mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(実施例15.1b)と156mg(1.10mmol)のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミドから実施例15.1cのようにN-[1-(4-{2-[2-オキソ-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミドを調製する。

収量：19mg(理論の15%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 462

保持時間 HPLC：2.1分(方法C)。

【0337】

実施例16.1：

4-フェノキシ-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

10

20

30

40

50

R_f-値: 0.80 (シリカゲル, 混合物C)。

16.2c: N-(1-{4-[2-(2-オキソ-4-フェノキシ-2H-ピリジン-1-イル)-エチル]-ベンジル}-ピペリジン-4-イル)-アセトアミド

1.0mLのDMF中の100mg(0.26mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-フェノキシ-1H-ピリジン-2-オン(実施例16.2b)にRTで148mg(1.04mmol)のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミドを加える。反応混合物を50 で2時間攪拌し、ろ過して逆相HPLCに直接移して精製する(Waters symmetry; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 5:95)。

収量: 84mg(理論の72%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 446

保持時間 HPLC: 2.6分(方法A)。

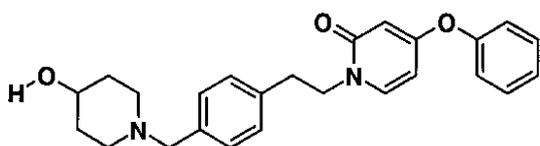
【0343】

実施例16.3:

1-{2-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-エチル}-4-フェノキシ-1H-ピリジン-2-オン

【0344】

【化142】



20

【0345】

100mg(0.26mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-フェノキシ-1H-ピリジン-2-オン(実施例16.2b)と105mg(1.04mmol)の4-ヒドロキシ-ピペリジンから実施例16.2cのように1-{2-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-エチル}-4-フェノキシ-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量: 35mg(理論の33%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 405

保持時間 HPLC: 3.4分(方法F)。

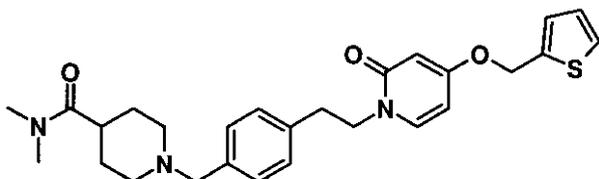
【0346】

実施例17.1:

1-(4-{2-[2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-カルボン酸ジメチルアミド

【0347】

【化143】



40

【0348】

17.1a: 1-{4-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-エチル]-ベンジル}-ピペリジン-4-カルボン酸ジメチルアミド

2.5mLのDMF中の500mg(1.62mmol)の1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-4-ヒドロキシ-1H-ピリジン-2-オン(調製4)にRTで482mg(1.79)のピペリジン-4-カルボン酸ジメチルアミドと0.46mL(3.25mmol)のトリエチルアミンを加える。混合物をRTで一晩攪拌し、ろ過後にHPLCクロマトグラフィー(Zorbax 安定結合, C18; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル

50

95:5 5:95)で精製する。

収量：200mg(理論の32%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 384

17.1b：1-(4-{2-[2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-カルボン酸ジメチルアミド

2.0mLのDMF中の50mg(0.13mmol)の1-{4-[2-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-エチル]-ベンジル}-ピペリジン-4-カルボン酸ジメチルアミド(実施例17.1a)に130 μL(1,4-ジオキサン中の1M溶液,0.13mmol)の2-ブロモメチル-チオフェンと45mg(0.33mmol)の炭酸カリウムを0 で加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物を2.5mLのDMFに溶かして逆相HPLCクロマトグラフィー(Waters symmetry, C18, 7 μm; 水(0.15%ギ酸)/アセトニトリル 95:5 5:95)で精製する。

収量：16mg(理論の26%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 480

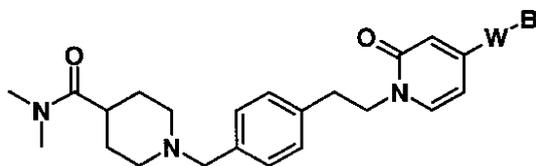
保持時間 HPLC：2.8分(方法A)。

【0349】

実施例17.1bで述べた通りに以下の化合物を調製する。

【0350】

【化144】



【0351】

【化145】

実施例	-W-B	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間[分] (方法)
17.2		31	C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₃	492 [M+H] ⁺	2.9 (A)
17.3		30	C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₃	492 [M+H] ⁺	2.9 (A)
17.4		32	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₃ S	480 [M+H] ⁺	2.5 (H)

【0352】

実施例18.1：

4-フェネチル-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0353】

【 0 3 5 7 】

19.1a : {4-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-エチル]-ベンジル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル

4.0mLのTHF中の49mg(0.38mmol)のメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルにRTで48mg(0.43mmol)のカリウム-tert-ブチラートを加える。反応混合物をRTで20分攪拌してから100mg(0.25mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例1.1a)を加える。混合物をRTでさらに1時間攪拌し、EtOAcと水で希釈する。層を分けて有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、溶媒を蒸発させて生成物を得る。

収量 : 100mg(理論の89%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 449

保持時間 HPLC : 5.0分(方法G)。

19.1b : 4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-メチルアミノメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

DCM中の100mg(0.22mmol)の{4-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-エチル]-ベンジル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(実施例19.1a)にRTで0.70mLのトリフルオロ-酢酸を加える。反応混合物をRTで2時間攪拌し、NaHCO₃飽和水溶液で中和して水とDCMで希釈する。層を分け、水相をDCMで2回抽出する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Waters symmetry, C18;水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸)95:5 10:90)。

収量 : 48mg(理論の62%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 349

保持時間 HPLC : 2.8分(方法A)。

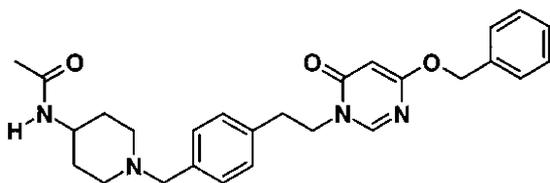
【 0 3 5 8 】

実施例20.1 :

N-(1-{4-[2-(4-ベンジルオキシ-6-オキソ-6H-ピリミジン-1-イル)-エチル]-ベンジル}-ペリジン-4-イル)-アセトアミド

【 0 3 5 9 】

【 化 1 4 8 】



【 0 3 6 0 】

20.1a : 6-ベンジルオキシ-3-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-3H-ピリミジン-4-オン

15mLのDMF中の3.00g(14.8mmol)の6-ベンジルオキシ-3H-ピリミジン-4-オンに2.66g(15.6mmol)の[4-(2-クロロ-エチル)-フェニル]-メタノール(調製1b)と5.13g(37.1mmol)の炭酸カリウムを加える。反応混合物を100℃で3時間攪拌し、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物をシリカゲル上に置いてクロマトグラフィー(シリカゲル;PE/EtOAc 1:1 2.5:7.5)で精製する。

収量 : 1.77g(理論の36%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 337

保持時間 HPLC : 2.3分(方法E)。

20.1b : 6-ベンジルオキシ-3-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-3H-ピリミジン-4-オン

2.0mLのDCM中の200mg(0.60mmol)の6-ベンジルオキシ-3-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-3H-ピリミジン-4-オン(実施例20.1a)に0 で29 μ L(0.30mmol)の三臭化リンを加える。混合物をRTで2時間攪拌してから5%のNaHCO₃水溶液に加える。層を分け、水相をDCMで抽出し、有機相を水で洗浄する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、溶媒を蒸発させて生成物を得る。

収量：240mg(理論の100%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 399/401

R_f-値：0.4 (シリカゲル, 混合物E)。

20.1c：N-(1-{4-[2-(4-ベンジルオキシ-6-オキソ-6H-ピリミジン-1-イル)-エチル]-ベンジル}-ピペリジン-4-イル)-アセトアミド

1.0mLのDCM中の100mg(0.25mmol)の6-ベンジルオキシ-3-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-3H-ピリミジン-4-オン(実施例20.1b)に71mg(0.50mmol)のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミドをRTで加える。反応混合物を2時間還流させ、溶媒を蒸発させる。残留物をDMFと数滴のギ酸に溶かして逆相HPLCに移して精製する(Waters symmetry, C18; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 5:95)。

収量：75 mg(理論の65%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 461

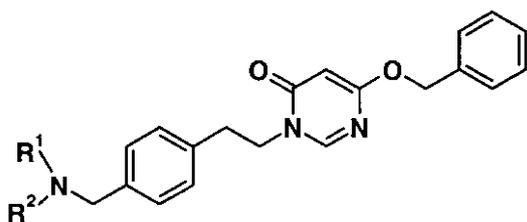
保持時間 HPLC: 2.2分(方法G)。

【0361】

実施例20.1cで述べた通りに以下の実施例を調製する(全ての場合4.0当量のアミンを使用し; 20.5及び20.11では過剰のアミンを反応混合物中に凝縮する)。実施例20.3~20.12の調製では、溶媒としてDMFを50 で用い、完了したら反応混合物をろ過し、残留物を逆相HPLC精製に直接移す。二工程プロトコルで実施例20.16を合成する(ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルでアルキル化後、実施例24.2に記載通りのBOC脱保護; BOC-脱保護について収率を与える)。

【0362】

【化149】



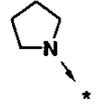
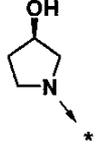
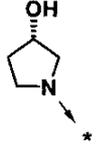
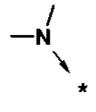
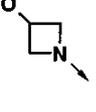
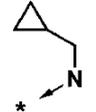
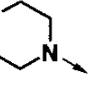
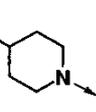
【0363】

10

20

30

【化 1 5 0】

実施例	R ¹ R ² N-	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間[分] (方法)
20.2		31	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₂	390 [M+H] ⁺	2.3 (G)
20.3		46	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃	406 [M+H] ⁺	2.4 (H)
20.4		30	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃	406 [M+H] ⁺	2.4 (H)
20.5		24	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂	364 [M+H] ⁺	2.4 (H)
20.6		20	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃	392 [M+H] ⁺	2.4 (H)
20.7		21	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₂	390 [M+H] ⁺	-
20.8		39	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃	406 [M+H] ⁺	2.4 (H)
20.9		34	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₃	434 [M+H] ⁺	2.5 (H)

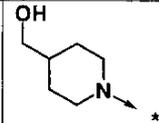
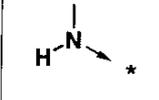
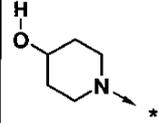
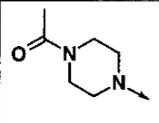
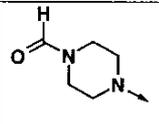
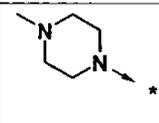
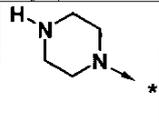
10

20

30

【 0 3 6 4 】

【化151】

20.10		46	$C_{26}H_{31}N_3O_3$	434 [M+H] ⁺	2.4 (H)
20.11		5	$C_{21}H_{23}N_3O_2$	350 [M+H] ⁺	2.4 (H)
20.12		33	$C_{25}H_{29}N_3O_3$	420 [M+H] ⁺	2.3 (H)
20.13		72	$C_{26}H_{30}N_4O_3$	447 [M+H] ⁺	2.9 (C)
20.14		63	$C_{25}H_{28}N_4O_3$	433 [M+H] ⁺	2.9 (C)
20.15		71	$C_{25}H_{30}N_4O_2$	419 [M+H] ⁺	2.7 (C)
20.16		62	$C_{24}H_{28}N_4O_2$	405 [M+H] ⁺	2.5 (C)

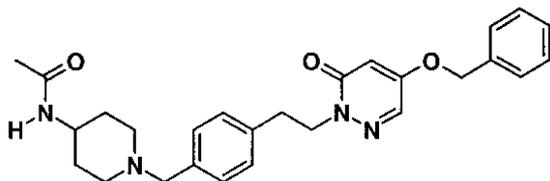
【0365】

実施例21.1:

N-(1-{4-[2-(4-ベンジルオキシ-6-オキソ-6H-ピリダジン-1-イル)-エチル]-ベンジル}-ピペリジン-4-イル)-アセトアミド

【0366】

【化152】



【0367】

21.1a: 5-ベンジルオキシ-2-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-2H-ピリダジ

10

20

30

40

50

ン-3-オン

1.0mLのDMF中の200mg(0.99mmol)の5-ベンジルオキシ-2H-ピリダジン-3-オン(調製5)に645mg(1.98mmol)の炭酸セシウムを加えて混合物をRTで15分攪拌する。次に518mg(1.98mmol)の[4-(2-ヨード-エチル)-フェニル]-メタノール(調製1b)を加えて反応混合物を一晩攪拌する。混合物をEtOAc、数滴のMeOH及び水で希釈する。層を分け、有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。沈殿物をアセトンで浄化し、生成物をろ過で集めて乾燥させる。

収量：240mg(理論の72%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 337

保持時間 HPLC：3.7分(方法A)。

10

21.1b：5-ベンジルオキシ-2-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

2.0mLのDCM中の240mg(0.71mmol)の5-ベンジルオキシ-2-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン(実施例21.1a)に0 で134 μL(1.43mmol)の三臭化リンを加える。混合物をRTで4時間攪拌し、0 に冷却してNaHCO₃飽和水溶液を加えてpH>7とする。層を分け、水相をDCMで抽出し、混ぜ合わせた有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。

収量：250mg(理論の88%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 399/401

21.1c：N-(1-{4-[2-(4-ベンジルオキシ-6-オキソ-6H-ピリダジン-1-イル)-エチル]-ベンジル}-ピペリジン-4-イル)-アセトアミド

20

2.0mLのDMF中の125mg(0.31mmol)の5-ベンジルオキシ-2-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン(実施例21.1b)にRTで89mg(0.63mmol)のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミドと109 μL(0.63mmol)のN-エチル-ジイソプロピルアミンを加える。反応混合物をRTで1時間攪拌し、逆相HPLC精製に直接移す(Waters symmetry, C18; 水(0.15%ギ酸)/アセトニトリル 95:5 5:95)。

収量：107mg(理論の74%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 461

保持時間 HPLC：3.2分(方法C)。

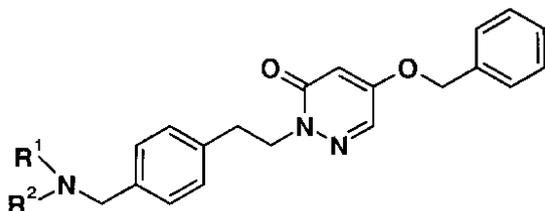
【0368】

30

実施例21.1cで述べた通りに以下の実施例を調製する。実施例21.2、21.3、21.10及び21.11の調製では、4.0当量のアミンを使用する(これらの場合、さらにN-エチル-ジイソプロピルアミンを添加しない)。二工程プロトコルで実施例21.15を合成する(ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルでアルキル化後、実施例24.2の記載通りにBOC脱保護；BOC-脱保護について収率を与える)。

【0369】

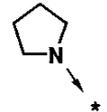
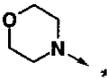
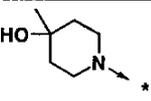
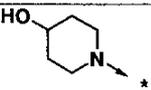
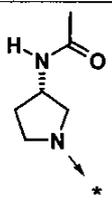
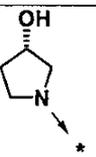
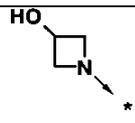
【化153】



40

【0370】

【化 1 5 4】

実施例	R ¹ R ² N-	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間[分] (方法)
21.2		78	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₂	390 [M+H] +	3.4 (C)
21.3		66	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃	406 [M+H] +	3.3 (C)
21.4		44	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₃	434 [M+H] +	3.3 (C)
21.5		62	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₃	420 [M+H] +	3.3 (C)
21.6		54	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃	447 [M+H] +	3.3 (C)
21.7		49	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃	406 [M+H] +	3.2 (C)
21.8		43	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃	392 [M+H] +	3.3 (C)

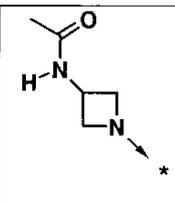
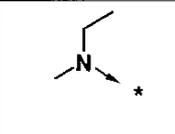
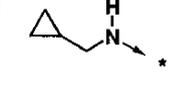
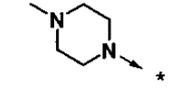
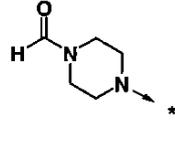
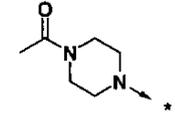
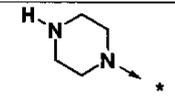
10

20

30

【 0 3 7 1 】

【化 1 5 5】

21.9		42	$C_{25}H_{28}N_4O_3$	433 [M+H] +	3.3 (C)
21.10		61	$C_{23}H_{27}N_3O_2$	378 [M+H] +	3.4 (C)
21.11		43	$C_{24}H_{27}N_3O_2$	390 [M+H] +	3.5 (C)
21.12		69	$C_{25}H_{30}N_4O_2$	419 [M+H] +	2.9 (A)
21.13		48	$C_{25}H_{28}N_4O_3$	433 [M+H] +	3.2 (C)
21.14		43	$C_{26}H_{30}N_4O_3$	447 [M+H] +	3.0 (C)
21.15		70	$C_{24}H_{28}N_4O_2$	405 [M+H] +	2.7 (A)

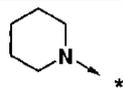
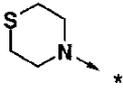
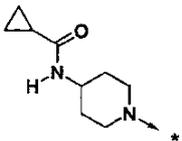
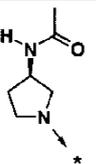
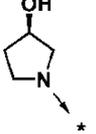
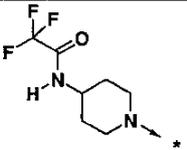
10

20

30

【 0 3 7 2 】

【化156】

21.16		86	$C_{25}H_{29}N_3O_2$	404 [M+H] +	3.3 (A)	
21.17		87	$C_{24}H_{27}N_3O_2S$	422 [M+H] +	3.3 (A)	
21.18		82	$C_{29}H_{34}N_4O_3$	487 [M+H] +	3.2 (A)	10
21.19		79	$C_{23}H_{25}N_3O_2$	376 [M+H] +	3.1 (A)	
21.20		86	$C_{26}H_{30}N_4O_3$	447 [M+H] +	2.8 (C)	20
21.21		89	$C_{24}H_{27}N_3O_3$	406 [M+H] +	2.8 (C)	
21.22		62	$C_{27}H_{29}F_3N_4O$	515 [M+H] +	3.3 (C)	30

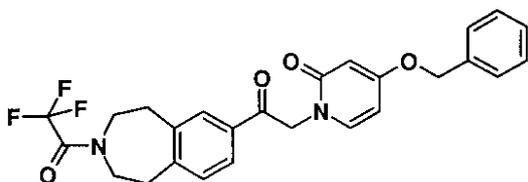
【0373】

実施例22.1:

4-ベンジルオキシ-1-{2-オキシ-2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

【0374】

【化157】



【0375】

0 でTHF中の1.00g(4.97mmol)の4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンに引き続き613mg(5.47mmol)のカリウム-tert-ブチラート、92mg(0.25mmol)のテトラブチルアンモニウムヨード及び2.38g(7.46mmol)の1-[7-(2-クロロ-アセチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノンを加える。反応混合物をRTで一晩攪

拌し、溶媒を蒸発させる。残留物をDCMと2Mの水酸化ナトリウム水溶液に取る。層を分け、有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル;DCM/MeOH 95:5)で精製してから逆相HPLCで精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 5:95)。

収量 : 1.30g(理論の54%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 485

保持時間 HPLC: 4.3分(方法A)。

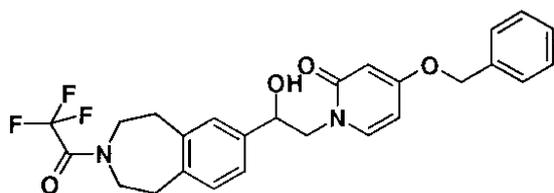
【 0 3 7 6 】

実施例22.2 :

4-ベンジルオキシ-1-{2-ヒドロキシ-2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

【 0 3 7 7 】

【 化 1 5 8 】



20

【 0 3 7 8 】

10mLのMeOH中の1.20g(2.48mmol)の4-ベンジルオキシ-1-{2-オキソ-2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン(実施例22.1)に94mg(2.48mmol)のナトリウム-ボロヒドリドを加えて混合物をRTで2時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残留物をEtOAcと水に取る。層を分け、有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物をクロマトグラフィーで精製する(シリカゲル; EE/MeOH 8:2)。

収量 : 460mg(理論の38%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 487

保持時間 HPLC: 4.2分(方法A)。

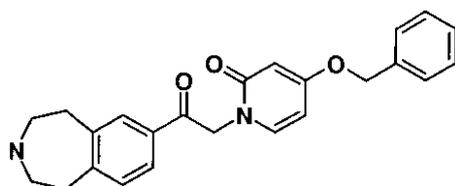
【 0 3 7 9 】

実施例22.3 :

4-ベンジルオキシ-1-[2-オキソ-2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【 0 3 8 0 】

【 化 1 5 9 】



40

【 0 3 8 1 】

5.0mLのMeOH中の100mg(0.21mmol)の4-ベンジルオキシ-1-{2-オキソ-2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン(実施例22.1)に0.41mL(0.41mmol)の1Mの水酸化ナトリウム水溶液を加える。反応混合物をRTで2時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残留物をDMFに溶かして逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 5:95)。

50

収量：52mg(理論の65%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 389

保持時間 HPLC：2.75分(方法A)。

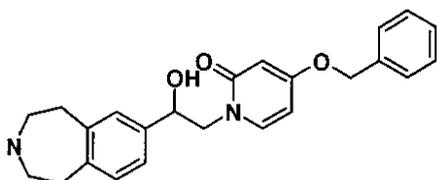
【0382】

実施例22.4：

4-ベンジルオキシ-1-[2-ヒドロキシ-2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0383】

【化160】



10

【0384】

5.0mLのMeOH中の100mg(0.21mmol)の4-ベンジルオキシ-1-{2-ヒドロキシ-2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン(実施例22.2)に0.41mL(0.41mmol)の1Mの水酸化ナトリウム水溶液を加える。反応混合物をRTで2時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残留物をDMFに溶かして逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水(0.15%ギ酸)/アセトニトリル 95:5 5:95)。

20

収量：38mg(理論の47%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 391

保持時間 HPLC：2.65分(方法A)。

【0385】

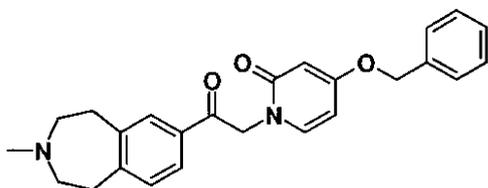
実施例22.5：

4-ベンジルオキシ-1-[2-(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

30

【0386】

【化161】



【0387】

20mLのTHF中の2.00g(5.15mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-オキソ-2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製22.3)に0.41mL(5.51mmol)の37%のホルムアルデヒド水溶液を加える。混合物を酢酸で酸性にしてから(pH 4~5)1.27g(5.97mmol)のナトリウムトリアセトキシ-ボロヒドリドを加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、NaHCO₃飽和水溶液でpHが7になるまで希釈してTHFを蒸発させる。残留物をEtOAcで希釈し、層を分けて有機相を濃縮する。残留物をtert-ブチルメチルエーテルで浄化してろ過で集める。残留物をDMFに溶かして逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Waters symmetry, C18; 水(0.15%ギ酸)/アセトニトリル 95:5 5:95)。

40

収量：1.13g(理論の55%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 403

50

保持時間 HPLC: 2.5分(方法H)。

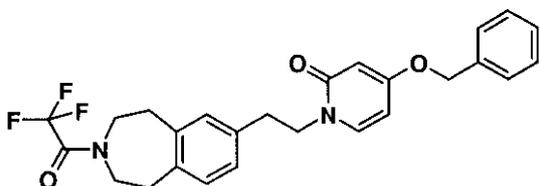
【0388】

実施例23.1:

4-ベンジルオキシ-1-{2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

【0389】

【化162】



10

【0390】

0 でTHF中の152mg(0.76mmol)の4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンに続けて492mg(1.51mmol)の炭酸セシウム、14mg(0.08mmol)のテトラブチルアンモニウムヨードと300mg(0.76mmol)の2,2,2-トリフルオロ-1-[7-(2-ヨード-エチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル]-エタノン(調製6b)を加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、DMFで希釈してろ過する。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸)95:5 5:95)。

20

収量: 100mg(理論の28%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 471$

保持時間 HPLC: 4.6分(方法A)。

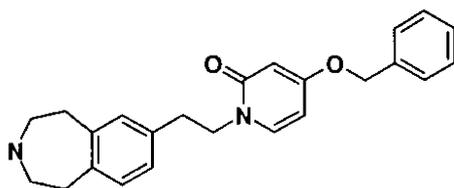
【0391】

実施例23.2:

4-ベンジルオキシ-1-[2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0392】

【化163】



30

【0393】

5.0mLのMeOH中の200mg(0.43mmol)の4-ベンジルオキシ-1-{2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン(実施例23.1)に0.85mL(0.85mmol)の1Mの水酸化ナトリウム水溶液を加える。反応混合物をRTで2時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残留物を水に取ってDCM/MeOHで2回抽出する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、溶媒を蒸発させて生成物を得る。

40

収量: 150mg(理論の94%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 375$

保持時間 HPLC: 2.9分(方法A)。

【0394】

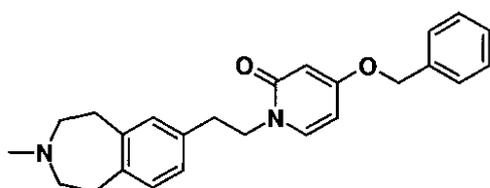
実施例23.3:

4-ベンジルオキシ-1-[2-(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

50

【 0 3 9 5 】

【 化 1 6 4 】



【 0 3 9 6 】

10

5.0mLのTHF中の100mg(0.27mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製23.2)に43 μ L(0.53mmol)の37%のホルムアルデヒド水溶液を加える。混合物を酢酸で酸性にしてから62mg(0.29mmol)のナトリウムトリアセトキシ-ボロヒドリドを加える。反応混合物をRTで3時間攪拌し、NaHCO₃飽和水溶液で希釈する。混合物をRTでさらに1時間攪拌し、層を分けて水相をDCM/MeOHで3回抽出する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させて生成物を得る。

収量：76mg(理論の73%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 389

保持時間 HPLC：2.9分(方法A)。

20

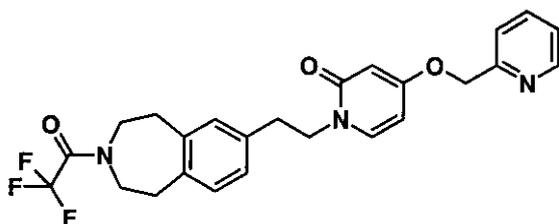
【 0 3 9 7 】

実施例23.4：

4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1-{2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

【 0 3 9 8 】

【 化 1 6 5 】



30

【 0 3 9 9 】

DMF中の200mg(0.53mmol)の4-ヒドロキシ-1-{2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン(調製21b)に145mg(1.05mmol)の炭酸カリウムを加えて混合物をRTで10分攪拌後、133mg(0.53mmol)の2-(プロモメチル)-ピリジン臭化水素酸塩を加える。反応混合物をRTで5時間攪拌し、逆相HPLCクロマトグラフィーで直接精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸)95:5 5:95)。

40

収量：80mg(理論の32%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 472

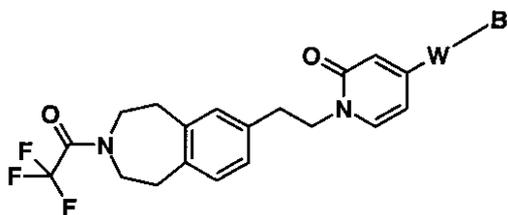
保持時間 HPLC：2.6分(方法E)。

【 0 4 0 0 】

実施例23.4について述べた通りに以下の化合物を調製する。

【 0 4 0 1 】

【化166】



【0402】

【化167】

10

実施例	-W-B	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
23.5		32	C ₂₄ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₃ S	477 [M+H] ⁺	2.8 (E)
23.6		32	C ₂₄ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₃ S	477 [M+H] ⁺	2.8 (E)
23.7		29	C ₂₆ H ₂₄ F ₄ N ₂ O ₃	489 [M+H] ⁺	4.5 (A)
23.8		41	C ₂₅ H ₂₃ BrF ₃ N ₃ O ₃	550/552 [M+H] ⁺	4.4 (A)

20

【0403】

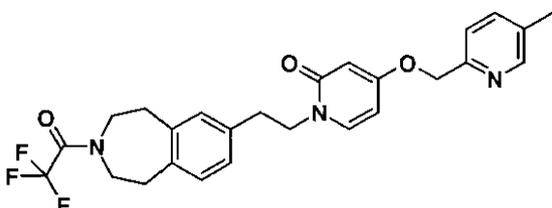
実施例23.9:

4-(5-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-{2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

30

【0404】

【化168】



40

【0405】

25mLのDCM中の320mg(0.84mmol)の4-ヒドロキシ-1-{2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン(調製21b)に129mg(1.05mmol)の(5-メチル-ピリジン-2-イル)-メタノールと221mg(0.84mmol)のトリフェニルホスファンを加える。反応混合物を0 に冷却し、174 μL(0.84mmol)のジイソプロピルアゾジカルボキシレートを加える。反応混合物をRTで16時間攪拌してからさらに221mg(0.84mmol)のトリフェニルホスファンと174 μL(0.84mmol)のジイソプロピルアゾジカルボキシレートを加える。混合物をRTで2時間攪拌し、溶媒を蒸発させ、残留物に水を加える。水相をDCMで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を蒸発させる。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水 (0.1% ギ酸)/アセトニ

50

トリル (0.1% ギ酸) 95:5 5:95)。

収量 : 240mg (理論の59%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 486$

保持時間 HPLC : 3.9分 (方法A)。

【 0 4 0 6 】

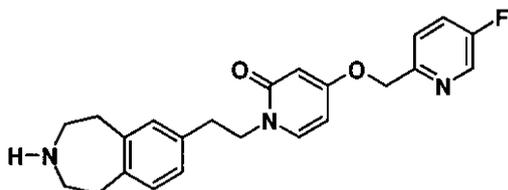
実施例23.10 :

4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【 0 4 0 7 】

【 化 1 6 9 】

10



【 0 4 0 8 】

23.10a : 4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-{2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

20

実施例23.9に従って500mg(1.32mmol)の4-ヒドロキシ-1-{2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン(調製21b)と251mg(1.97mmol)の(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-メタノールから4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-{2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量 : 380mg (理論の59%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 490$

保持時間 HPLC : 4.1分 (方法A)。

23.10b : 4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

30

10mLのMeOH中の350mg(0.72mmol)の4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-{2-[3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン(調製23.10a)に1.1mL(1.10mmol)の1MのNaOH水溶液を加える。反応混合物をRTで一晩攪拌する。その後、残留物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Waters Xbridge; 水 (0.3% NH_4OH)/アセトニトリル (0.3% NH_4OH) 95:5 5:95)。

収量 : 240mg (理論の85%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 394$

保持時間 HPLC : 2.6分 (方法A)。

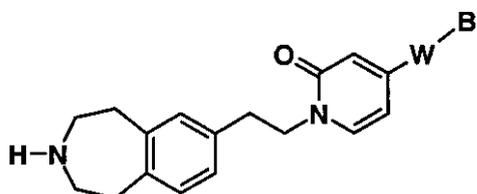
【 0 4 0 9 】

40

実施例23.10bについて述べた通りに以下の化合物を調製する。

【 0 4 1 0 】

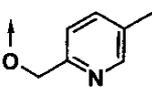
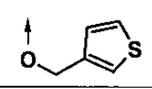
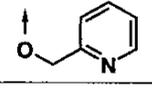
【 化 1 7 0 】



50

【 0 4 1 1 】

【 化 1 7 1 】

実施例	-W-B	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
23.11		75	$C_{24}H_{27}N_3O_2$	390 [M+H] ⁺	2.8 (A)
23.12		70	$C_{22}H_{24}N_2O_2S$	381 [M+H] ⁺	3.6 (K)
23.13		71	$C_{23}H_{25}N_3O_2$	376 [M+H] ⁺	3.0 (K)

10

【 0 4 1 2 】

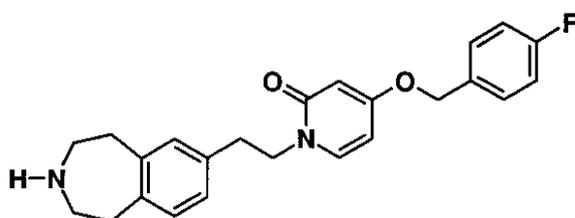
実施例23.14 :

4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-[2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【 0 4 1 3 】

【 化 1 7 2 】

20



【 0 4 1 4 】

0 で5mLのDMF中の1.05g(3.42mmol)の1-[7-(2-クロロ-エチル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼピン-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノンに炭酸セシウムを加え、15分後に600mg(2.74mmol)の4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン(調製22.1)を加える。反応混合物をRTで一晩攪拌してから50mLの1MのNaOH水溶液に加える。混合物をRTで2時間攪拌する。水相をtert-ブチルメチルエーテルで抽出する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル(0.15% ギ酸) 95:5 5:95)。

30

収量 : 220mg(理論の21%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 393

保持時間 HPLC: 3.3分(方法A)。

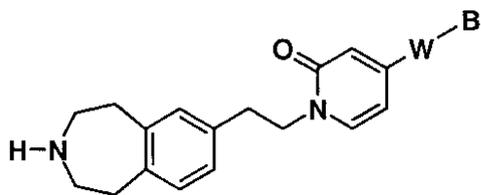
40

【 0 4 1 5 】

実施例23.14について述べた通りに以下の化合物を調製する。

【 0 4 1 6 】

【化173】



【0417】

【化174】

10

実施例	-W-B	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
23.15		17	$C_{23}H_{24}BrN_3O_2$	454/456 [M+H] ⁺	3.1 (A)
23.16		25	$C_{22}H_{24}N_2O_2S$	381 [M+H] ⁺	3.1 (A)

20

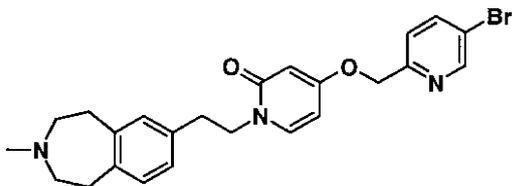
【0418】

実施例23.17:

4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0419】

【化175】



30

【0420】

5.0mLのTHF中の60mg(0.13mmol)の4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例23.15)に43 μ L(0.53mmol)の37%のホルムアルデヒド水溶液と56mg(0.26mmol)のナトリウムトリアセトキシ-ボロヒドリドを加える。混合物をpH 5の緩衝溶液で酸性にしてRTで48時間攪拌する。その後、残留物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Waters Xbridge; 40

水 (0.30% NH₄OH)/アセトニトリル (0.30% NH₄OH) 95:5 5:95)。

収量: 55mg(理論の89%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 468/470

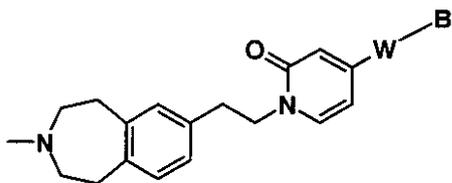
保持時間 HPLC: 2.9分(方法A)。

【0421】

実施例23.17について述べた通りに以下の化合物を調製する。

【0422】

【化176】



【0423】

【化177】

10

実施例	-W-B	収率 (%)	出発原料 (実施例参照)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
23.18		85	23.12	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ S	395 [M+H] ⁺	3.0 (A)
23.19		88	23.13	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₂	390 [M+H] ⁺	2.3 (A)
23.20		85	23.16	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ S	395 [M+H] ⁺	2.9 (A)
23.21		63	23.14	C ₂₅ H ₂₇ FN ₂ O ₂	407 [M+H] ⁺	3.1 (A)
23.22		31	23.10	C ₂₄ H ₂₆ FN ₃ O ₂	408 [M+H] ⁺	2.6 (A)
23.23		97	23.11	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₂	404 [M+H] ⁺	2.4 (A)

20

【0424】

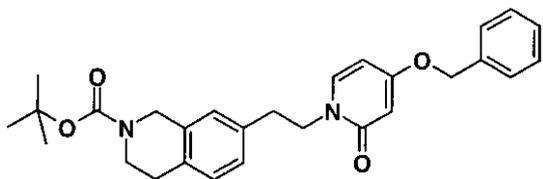
実施例24.1:

7-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0425】

【化178】

30



40

【0426】

0 で2.2mLのDMF中の450mg(2.24mmol)の4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンに1.46g(4.47mmol)の炭酸セシウムを加え、15分後に1.00g(2.32mmol)の7-[2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(調製7)を加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、ろ過して逆相HPLCクロマトグラフィーに直接移す(Zorbax 安定結合, C18; 水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 5:95)。

収量: 400mg(理論の39%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 461

50

保持時間 HPLC: 3.1分(方法E)。

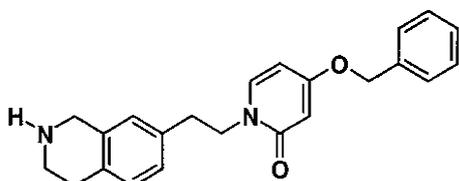
【 0 4 2 7 】

実施例24.2:

4-ベンジルオキシ-1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【 0 4 2 8 】

【 化 1 7 9 】



10

【 0 4 2 9 】

5.0mLのDCM中の400mg(0.87mmol)の7-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例24.1)にRTで0.5mLのトリフルオロ酢酸を加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、5%のNaHCO₃水溶液中で中和する。層を分け、有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物をtert-ブチルメチルエーテルで浄化し、沈殿物を集めて乾燥させる。

20

収量: 250mg(理論の80%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 361

保持時間 HPLC: 2.8分(方法A)。

【 0 4 3 0 】

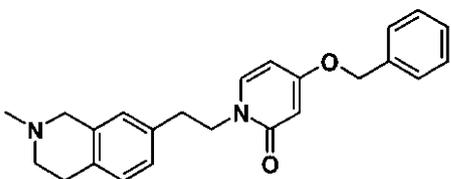
実施例24.3:

4-ベンジルオキシ-1-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【 0 4 3 1 】

【 化 1 8 0 】

30



【 0 4 3 2 】

5.0mLのTHF中の150mg(0.42mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例24.2)に68 μL(0.83mmol)の37%のホルムアルデヒド水溶液を加える。混合物を3滴の酢酸で酸性にしてから97mg(0.46mmol)のナトリウムトリアセトキシ-ボロヒドリドを加える。反応混合物をRTで2時間攪拌し、さらに68 μL(0.83mmol)の37%のホルムアルデヒド水溶液と97mg(0.46mmol)のナトリウムトリアセトキシ-ボロヒドリドを加える。反応混合物を一晩攪拌し、さらに68 μL(0.83mmol)の37%のホルムアルデヒド水溶液と97mg(0.46mmol)のナトリウムトリアセトキシ-ボロヒドリドを加え、反応混合物をRTでさらに48時間攪拌する。混合物を10%のNa₂CO₃水溶液に注ぎ、層を分けて水相をDCMで抽出する。混ぜ合わせた有機相を水で数回洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水(0.15%ギ酸)/アセトニトリル 95:5 5:95)。

40

収量: 50mg(理論の32%)

50

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 375$

保持時間 HPLC: 2.8分(方法A)。

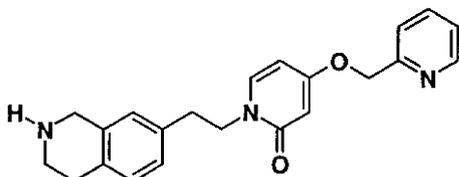
【 0 4 3 3 】

実施例24.4 :

4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【 0 4 3 4 】

【 化 1 8 1 】



10

【 0 4 3 5 】

24.4a : 7-{2-[2-オキソ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

実施例24.1に従って530mg(2.23mmol)の4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(調製22.4)と1.06g(2.45mmol)の7-[2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(調製7)から7-{2-[2-オキソ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを調製する。

収量 : 230mg(理論の22%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 462$

保持時間 HPLC: 3.9分(方法A)。

24.4b : 4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

実施例24.2に従って230mg(0.50mmol)の7-{2-[2-オキソ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例24.4a)から4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量 : 172mg(理論の96%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 362$

保持時間 HPLC: 1.8分(方法A)。

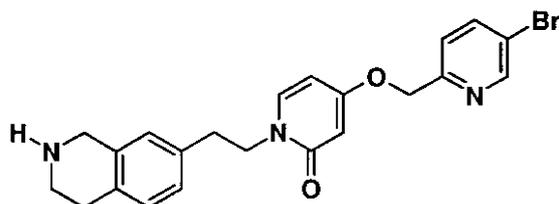
【 0 4 3 6 】

実施例24.5 :

4-(5-ブromo-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【 0 4 3 7 】

【 化 1 8 2 】



【 0 4 3 8 】

24.5a : 7-{2-[4-(5-ブromo-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]

50

-エチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

実施例24.1に従って562mg(2.00mmol)の4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(調製22.2)と863mg(2.00mmol)の7-[2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(調製7)から7-{2-[4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製する。

収量：550mg(理論の51%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 540/542

保持時間 HPLC：4.6分(方法A)。

24.5b：4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

10

実施例24.2に従って550mg(1.02mmol)の7-{2-[4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例24.5a)から4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量：230mg(理論の51%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 440/442

保持時間 HPLC：2.3分(方法A)。

【0439】

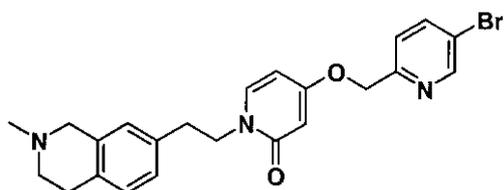
実施例24.6：

20

4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0440】

【化183】



30

【0441】

実施例24.3に従って110mg(0.25mmol)の4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例24.5b)から4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量：50mg(理論の44%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 454/456

保持時間 HPLC：2.8分(方法A)。

【0442】

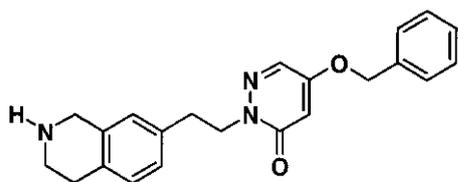
40

実施例25.1：

5-ベンジルオキシ-2-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

【0443】

【化184】



【0444】

25.1a : 7-[2-(4-ベンジルオキシ-6-オキソ-6H-ピリダジン-1-イル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル 10

1.2mLのDMF中の245mg(1.21mmol)の5-ベンジルオキシ-2H-ピリダジン-3-オン(調製5c)に791mg(2.43mmol)の炭酸セシウムを加え、15分後に470mg(1.21mmol)の7-(2-ヨード-エチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(調製8)を加える。反応混合物をRTで一晩攪拌し、沈殿物をろ過で除去する。溶媒を蒸発させ、残留物をDMFに溶かして逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Waters symmetry, C18; 水(0.15%ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量 : 40mg(理論の7%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 462$

保持時間 HPLC : 3.3分(方法E)。

25.1b : 5-ベンジルオキシ-2-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン 20

2.0mLのDCM中の30mg(0.06mmol)の7-[2-(4-ベンジルオキシ-6-オキソ-6H-ピリダジン-1-イル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例25.1a)に50 μ Lのトリフルオロ酢酸をRTに加える。溶媒を蒸発させて残留物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Waters SunFire, C18; 水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸) 95:5 10:90)。

収量 : 12mg(理論の51%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 362$

保持時間 HPLC : 3.2分(方法D)。

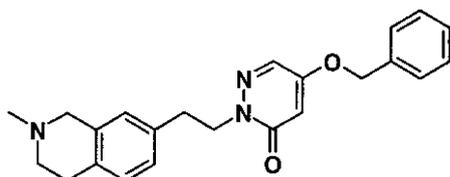
【0445】 30

実施例25.2 :

5-ベンジルオキシ-2-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

【0446】

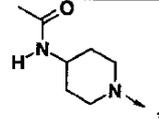
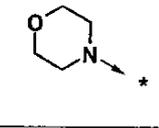
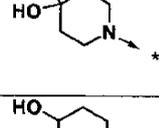
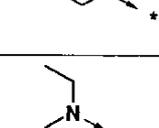
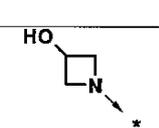
【化185】



【0447】

2.0mLのTHF中の90mg(0.25mmol)の5-ベンジルオキシ-2-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン(実施例25.1)に28 μ L(0.37mmol)の37%のホルムアルデヒド水溶液を加える。混合物を2滴の酢酸で酸性にしてから79mg(0.37mmol)のナトリウムトリアセトキシ-ボロヒドリドを加える。反応混合物をRTで2時間攪拌し、10%のNa₂CO₃水溶液に注ぎ、層を分けて水相をEtOAcで抽出する。混ぜ合わせた有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物をDMFに溶かして逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Waters symmetry, C18; 水(0.15%ギ酸)/アセトニ 50

【化188】

実施例	R ¹ R ² N-	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間[分] (方法)
26.2		34	C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O ₃	472 [M+H] ⁺	2.9 (A)
26.3		86	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₃	417 [M+H] ⁺	3.4 (C)
26.4		47	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₃	445 [M+H] ⁺	3.4 (C)
26.5		53	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₃	431 [M+H] ⁺	2.8 (A)
26.6		44	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₂	389 [M+H] ⁺	3.5 (C)
26.7		18	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₃	403 [M+H] ⁺	3.4 (C)

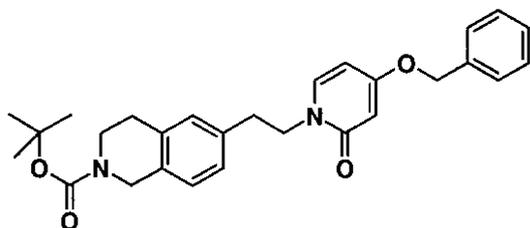
【0454】

実施例27.1:

6-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0455】

【化189】



【0456】

604mg (3.00mmol) の4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンと1.30g (3.01mmol) の6-[2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(調製10c)から実施例24.1のように6-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製する。

収量: 590mg (理論の43%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 461

保持時間 HPLC: 3.1分(方法E)。

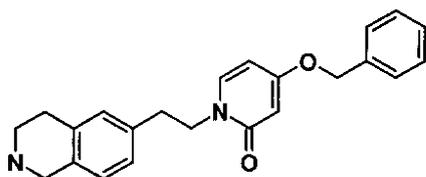
【0457】

実施例27.2 :

4-ベンジルオキシ-1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0458】

【化190】



10

【0459】

461mg(1.00mmol)の6-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例27.1)から実施例24.2のように4-ベンジルオキシ-1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量 : 330mg(理論の92%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 361$

保持時間 HPLC : 2.8分(方法A)。

20

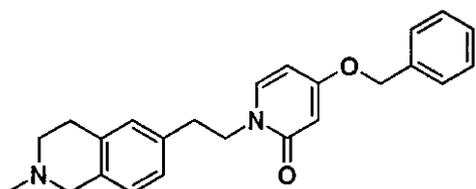
【0460】

実施例27.3 :

4-ベンジルオキシ-1-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0461】

【化191】



30

【0462】

5.0mLのTHF中の170mg(0.47mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例27.2)に57 μ L(0.71mmol)の37%のホルムアルデヒド水溶液を加える。混合物を3滴の酢酸で酸性にしてから150mg(0.71mmol)のナトリウムトリアセトキシ-ボロヒドリドを加える。反応混合物をRTで2時間攪拌し、10%のNa₂CO₃水溶液に注いで層を分ける。水相をtert-ブチルメチルエーテルで抽出し、混ぜ合わせた有機相を水で数回洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させて生成物を得る。

収量 : 130mg(理論の74%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 375$

保持時間 HPLC : 2.8分(方法A)。

40

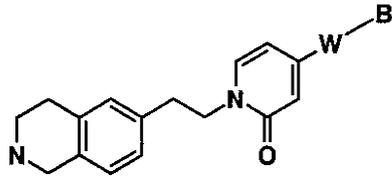
【0463】

実施例27.1(第一工程、アルキル化)、次いで実施例27.2(第二工程、脱保護)で述べた通りに以下の化合物を調製する。

収率1 : アルキル化工程 ; 収率2 : 脱保護工程 ;

【0464】

【化192】



【0465】

【化193】

実施例	-W-B	収率 1(%)	収率 2(%)	ピリドン 出発原料 (調製参照)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
27.4		26	62	22.4	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂	362 [M+H] ⁺	2.1 (A)
27.5		38	66	22.2	C ₂₂ H ₂₂ BrN ₃ O ₂	440/442 [M+H] ⁺	2.7 (A)

10

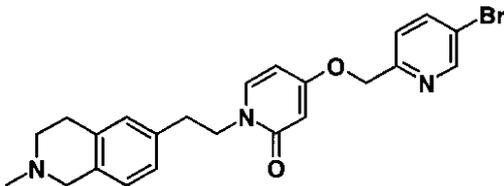
【0466】

実施例27.6:

4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0467】

【化194】



30

【0468】

50mg(0.11mmol)の4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例27.5b)から実施例27.3に従って4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量: 27mg(理論の52%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 454/456

保持時間 HPLC: 2.7分(方法A)。

40

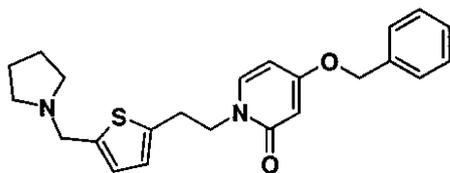
【0469】

実施例28.1:

4-ベンジルオキシ-1-[2-(5-ピロリジン-1-イルメチル-チオフェン-2-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0470】

【化195】



【0471】

8.0mLのDCM中の200mg(0.59mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-(5-ヒドロキシメチル-チオフェン-2-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製11d)に245 μ L(1.76mmol)のトリエチルアミン及び引き続き91 μ L(1.17mmol)のメタンスルホニルクロリドをRTで加える。反応混合物をRTで1時間攪拌し、98 μ L(1.17mmol)のピロリジンを加える。混合物をRTで一晩攪拌し、逆相HPLCに直接移して精製する(Zorbax 安定結合, C18; 水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸) 95:5 10:90)。

10

収量: 48mg(理論の21%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 395$

保持時間 HPLC: 2.8分(方法A)。

【0472】

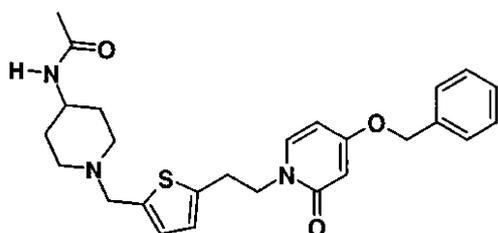
実施例28.2:

N-(1-{5-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-エチル]-チオフェン-2-イルメチル}-ピペリジン-4-イル)-アセトアミド

20

【0473】

【化196】



30

【0474】

70mg(0.21mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-(5-ヒドロキシメチル-チオフェン-2-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製11d)と58mg(0.41mmol)のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミドから実施例28.1のようにN-(1-{5-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-エチル]-チオフェン-2-イルメチル}-ピペリジン-4-イル)-アセトアミドを調製する。

収量: 23mg(理論の24%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 466$

保持時間 HPLC: 2.7分(方法A)。

40

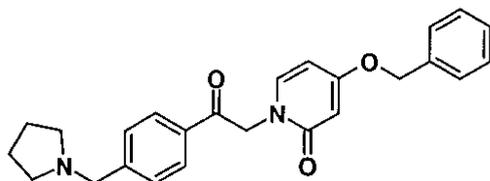
【0475】

実施例29.1:

4-ベンジルオキシ-1-[2-オキソ-2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0476】

【化197】



【0477】

6.0mLのアセトニトリル中の200mg(0.50mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-アрил]-1H-ピリジン-2-オン(実施例26.1)にRTで引き続き1.0mLの水中の4mg(0.02mmol)の三塩化ルテニウム(III)-水和物の溶液、次いで214mg(1.00mmol)のメタ過ヨウ素酸ナトリウムを少しずつ加える。反応混合物をRTで4時間攪拌し、10%のチオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈する。層を分けて水相をDCMで抽出する。混ぜ合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Waters xbridge;水(15% NH₄OH)/アセトニトリル(15% NH₄OH) 95:5 :95)。

10

収量 : 55mg(理論の27%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 403

保持時間 HPLC : 3.1分(方法A)。

20

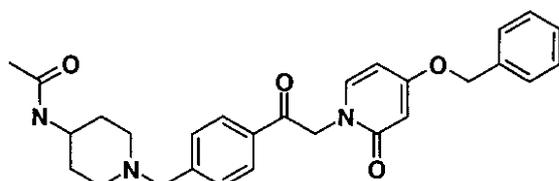
【0478】

実施例29.2 :

N-(1-{4-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-アセチル]-ベンジル}-ピペリジン-4-イル)-アセトアミド

【0479】

【化198】



30

【0480】

200mg(0.42mmol)のN-(1-{4-[1-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ビニル]-ベンジル}-ピペリジン-4-イル)-アセトアミド(実施例26.2)から実施例29.1のようにN-(1-{4-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-アセチル]-ベンジル}-ピペリジン-4-イル)-アセトアミドを調製する。

収量 : 46mg(理論の23%)

ESI 質量スペクトル : [M+H]⁺ = 474

保持時間 HPLC : 2.8分(方法A)。

40

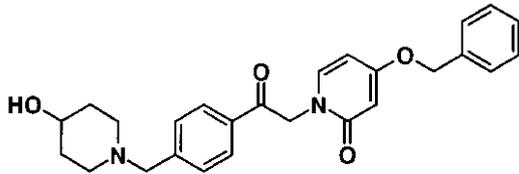
【0481】

実施例29.3 :

4-ベンジルオキシ-1-{2-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

【0482】

【化199】



【0483】

5.0mLのDMF中の400mg(0.97mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製15c)に393mg(3.88mmol)の4-ヒドロキシピペリジンを加える。反応混合物をRTで1時間攪拌し、直接HPLCで精製する(Waters Symmetry, C18; 水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸)95:5 0:100)。

10

収量: 268mg(理論の64%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 433$

保持時間 HPLC: 2.1分(方法H)。

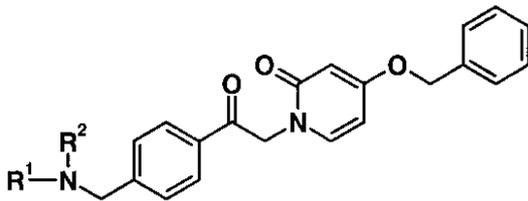
【0484】

実施例29.3について述べた通りに以下の化合物を調製する。

【0485】

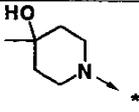
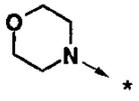
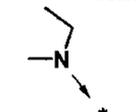
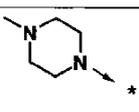
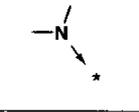
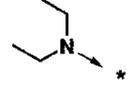
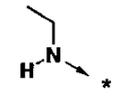
【化200】

20



【0486】

【化 2 0 1】

実施例	R ¹ R ² N-	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
29.4		59	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₄	447 [M+H] ⁺	1.6 (K)
29.5		26	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₄	419 [M+H] ⁺	2.8 (C)
29.6		67	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃	391 [M+H] ⁺	2.2 (H)
29.7		51	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₃	432 [M+H] ⁺	1.5 (K)
29.8		36	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃	377 [M+H] ⁺	2.6 (J)
29.9		22	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₃	405 [M+H] ⁺	1.8 (K)
29.10		32	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃	377 [M+H] ⁺	1.6 (K)

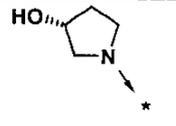
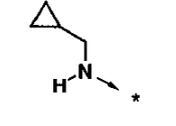
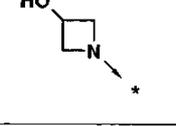
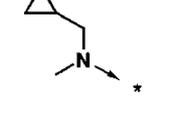
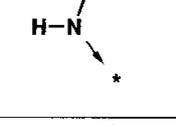
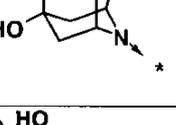
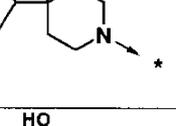
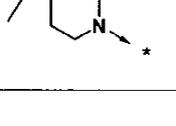
10

20

30

【 0 4 8 7】

【化202】

29.11		22	$C_{25}H_{26}N_2O_4$	419 [M+H] ⁺	1.6 (K)
29.12		31	$C_{25}H_{26}N_2O_3$	403 [M+H] ⁺	1.7 (K)
29.13		47	$C_{24}H_{24}N_2O_4$	405 [M+H] ⁺	2.1 (H)
29.14		36	$C_{26}H_{28}N_2O_3$	417 [M+H] ⁺	1.8 (K)
29.15		16	$C_{22}H_{22}N_2O_3$	363 [M+H] ⁺	1.6 (K)
29.16		35	$C_{29}H_{32}N_2O_4$	473 [M+H] ⁺	1.7 (K)
29.17		31	$C_{29}H_{34}N_2O_4$	475 [M+H] ⁺	1.7 (K)
29.18		40	$C_{28}H_{32}N_2O_4$	461 [M+H] ⁺	1.6 (K)

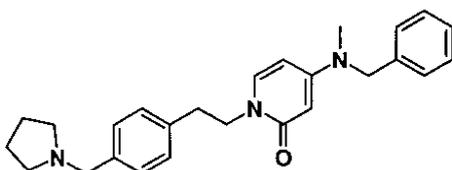
【0488】

実施例30.1:

4-(ベンジル-メチル-アミノ)-1-[2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0489】

【化203】



【0490】

2.0mLのDMF中の150mg(0.37mmol)の4-(ベンジル-メチル-アミノ)-1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製14d)に152 μ L(1.82mmol)のピロリジンをRTで加える。反応混合物をRTで1時間攪拌して逆相HPLCに直接移して精製する(Waters symme

10

20

30

40

50

try, C18; 水 (0.15% ギ酸)/アセトニトリル 95:5 10:90)。

収量 : 95mg (理論の65%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 402$

保持時間 HPLC: 3.0分 (方法C)。

【 0 4 9 1 】

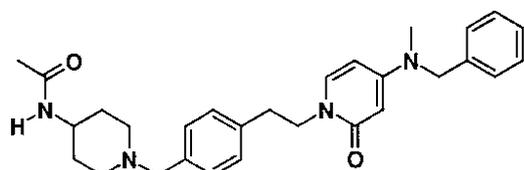
実施例30.2 :

N-[1-(4-{2-[4-(ベンジル-メチル-アミノ)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミド

【 0 4 9 2 】

【 化 2 0 4 】

10



【 0 4 9 3 】

150mg (0.37mmol) の4-(ベンジル-メチル-アミノ)-1-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン (調製14d) と259mg (1.82mmol) のN-ピペリジン-4-イル-アセトアミドから実施例30.1のようにN-[1-(4-{2-[4-(ベンジル-メチル-アミノ)-2-オキソ-2H-ピ

20

リジン-1-イル]-エチル}-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-アセトアミドを調製する。

収量 : 80mg (理論の46%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 473$

保持時間 HPLC: 2.9分 (方法C)。

【 0 4 9 4 】

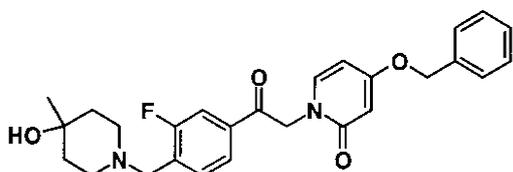
実施例31.1 :

4-ベンジルオキシ-1-{2-[3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

【 0 4 9 5 】

【 化 2 0 5 】

30



【 0 4 9 6 】

105mg (0.24mmol) の4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-プロモメチル-3-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン (調製16h) と84mg (0.73mmol) の4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジンから実施例1.1bのように4-ベンジルオキシ-1-{2-[3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピリジン-2-

40

オンを調製する。

収量 : 70mg (理論の62%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 465$

保持時間 HPLC: 2.9分 (方法C)。

【 0 4 9 7 】

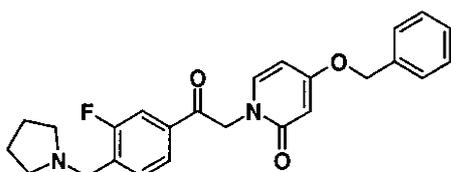
実施例31.2 :

4-ベンジルオキシ-1-[2-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

50

【 0 4 9 8 】

【 化 2 0 6 】



【 0 4 9 9 】

105mg(0.24mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-(4-ブロモメチル-3-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(調製16h)と0.06mL(0.73mmol)のピロリジンから実施例1.1bのように4-ベンジルオキシ-1-[2-(3-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

10

収量：49mg(理論の48%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 421$

保持時間 HPLC：2.9分(方法C)。

【 0 5 0 0 】

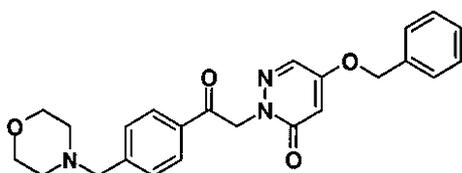
実施例32.1：

5-ベンジルオキシ-2-[2-(4-モルフォリン-4-イルメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

20

【 0 5 0 1 】

【 化 2 0 7 】



【 0 5 0 2 】

90mg(0.22mmol)の5-ベンジルオキシ-2-[2-(4-ブロモメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン(調製17b)と76 μ L(0.87mmol)のモルフォリンから実施例1.1bのように5-ベンジルオキシ-2-[2-(4-モルフォリン-4-イルメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

30

収量：64mg(理論の70%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 420$

保持時間 HPLC：2.6分(方法A)。

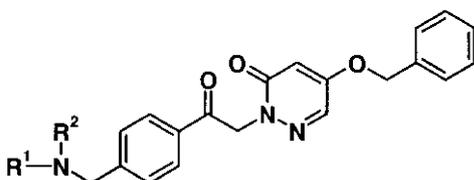
【 0 5 0 3 】

実施例32.1について述べた通りに以下の化合物を調製する。実施例32.5では、3.0当量の対応アミンと4.0当量のN-エチル-ジイソプロピルアミンを使用する。

40

【 0 5 0 4 】

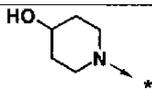
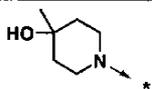
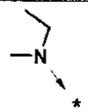
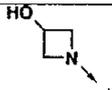
【 化 2 0 8 】



【 0 5 0 5 】

50

【化 2 0 9】

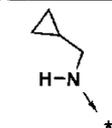
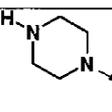
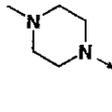
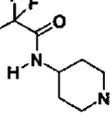
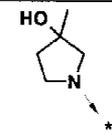
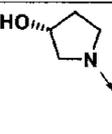
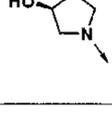
実施例	R ¹ R ² N-	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
32.2		76	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₄	434 [M+H] ⁺	1.6 (K)
32.3		51	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₄	448 [M+H] ⁺	1.6 (A)
32.4		82	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃	392 [M+H] ⁺	2.1 (H)
32.5		68	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₄	406 [M+H] ⁺	2.5 (A)
32.6		84	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₃	404 [M+H] ⁺	2.7 (A)
32.7		80	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	378 [M+H] ⁺	2.1 (H)

10

20

【 0 5 0 6】

【化 2 1 0】

32.8		56	$C_{24}H_{25}N_3O_3$	404 [M+H] ⁺	1.1 (J)
32.9		93	$C_{24}H_{26}N_4O_3$	419 [M+H] ⁺	2.5 (A)
32.10		72	$C_{25}H_{26}N_4O_3$	433 [M+H] ⁺	1.1 (J)
32.11		34	$C_{27}H_{27}F_3N_4O_4$	529 [M+H] ⁺	3.2 (C)
32.12		25	$C_{25}H_{27}N_3O_4$	434 [M+H] ⁺	2.6 (J)
32.13		29	$C_{24}H_{25}N_3O_4$	420 [M+H] ⁺	2.5 (A)
32.14		33	$C_{24}H_{25}N_3O_4$	420 [M+H] ⁺	2.5 (A)

10

20

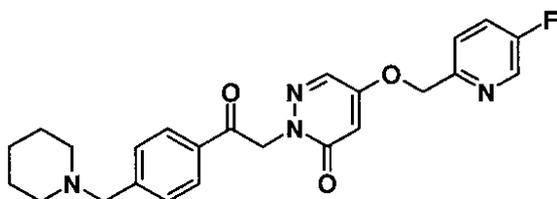
【 0 5 0 7 】

実施例33.1:

5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-オキソ-2-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

【 0 5 0 8 】

【化 2 1 1】



40

【 0 5 0 9 】

2.00mLのDMF中の70mg(0.14mmol)の2-[2-(4-クロロメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オン(調製19d)に71 μ L(0.72mmol)のピペリジンを加える。反応混合物をRTで一晩攪拌して直接HPLC(Zorbax 安定結合, C18; 水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸)95:5 0:100)で精製する。

収量: 31mg(理論の49%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 437

保持時間 HPLC: 2.2分(方法A)。

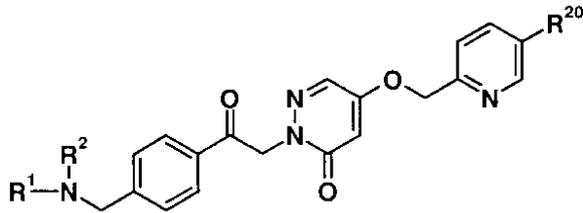
50

【 0 5 1 0 】

実施例33.1について述べた通りに以下の実施例を調製する(出発原料：置換基Xによって調製18d又は19dのどちらか)。実施例33.6～33.10では、3.0当量の対応アミンを用いる。

【 0 5 1 1 】

【 化 2 1 2 】



10

【 0 5 1 2 】

【 化 2 1 3 】

実施例	R ¹ R ² N-	R ²⁰	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
33.2		F	38	C ₂₃ H ₂₃ FN ₄ O ₃	423 [M+H] ⁺	2.8 (F)
33.3		F	41	C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₃	425 [M+H] ⁺	2.9 (F)
33.4		F	46	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₃	411 [M+H] ⁺	2.8 (F)
33.5		F	51	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₃	397 [M+H] ⁺	2.0 (A)
33.6		Cl	37	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	441/443 [M+H] ⁺	2.3 (C)
33.7		Cl	4	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₃	413/415 [M+H] ⁺	2.5 (C)
33.8		Cl	31	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O ₃	439/441 [M+H] ⁺	2.6 (C)
33.9		Cl	32	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₃	427/429 [M+H] ⁺	2.6 (C)
33.10		Cl	25	C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	453/455 [M+H] ⁺	2.7 (C)

20

30

40

【 0 5 1 3 】

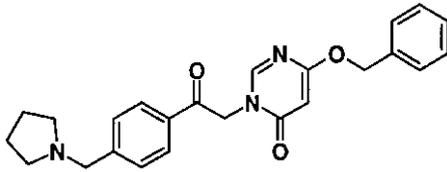
実施例34.1：

50

6-ベンジルオキシ-3-[2-オキソ-2-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-3H-ピリミジン-4-オン

【0514】

【化214】



10

【0515】

2.00mLのDMF中の52mg(0.13mmol)の6-ベンジルオキシ-3-[2-(4-プロモメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-3H-ピリミジン-4-オン(調製20b)に42 μ L(0.50mmol)のピロリジンを加える。反応混合物をRTで30分攪拌し、直接HPLCで精製する(Waters Xbridge; 水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸)95:5 0:100)。

収量: 33mg(理論の65%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 404$

保持時間 HPLC: 1.7分(方法K)。

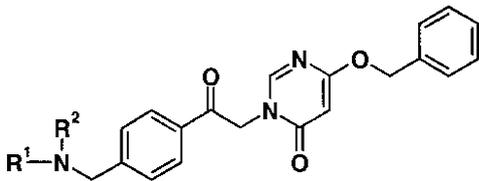
【0516】

実施例34.1について述べた通りに以下の実施例を調製する。実施例34.10では、BOC保護されたアミンを使用後、TFAでBOC基の脱保護を行う(脱保護について収率を与える)。

20

【0517】

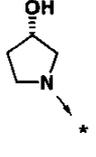
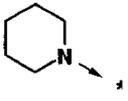
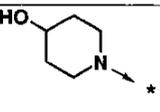
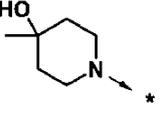
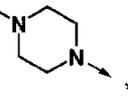
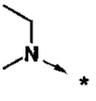
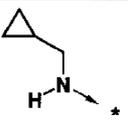
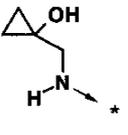
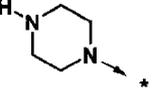
【化215】



30

【0518】

【化 2 1 6】

実施例	R ¹ R ² N-	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
34.2		19	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₄	420 [M+H] ⁺	1.5 (K)
34.3		50	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₃	418 [M+H] ⁺	1.8 (K)
34.4		46	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₄	434 [M+H] ⁺	1.5 (K)
34.5		48	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₄	448 [M+H] ⁺	1.5 (K)
34.6		51	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃	433 [M+H] ⁺	1.5 (K)
34.7		39	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃	392 [M+H] ⁺	1.7 (K)
34.8		41	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₃	404 [M+H] ⁺	1.7 (K)
34.9		25	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₄	420 [M+H] ⁺	1.5 (K)
34.10		57	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₃	419 [M+H] ⁺	1.5 (K)

【 0 5 1 9】

実施例35.1 :

4-ベンジルオキシ-1-[2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【 0 5 2 0】

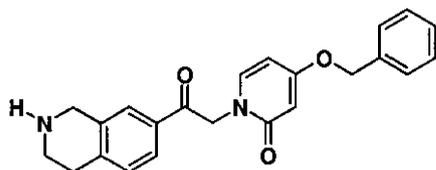
10

20

30

40

【化217】



【0521】

35.1a: 4-ベンジルオキシ-1-〔2-オキソ-2-〔2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル〕-エチル〕-1H-ピリジン-2-オン

10

0 で6mLのTHF中の600mg(2.98mmol)の4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンに368mg(3.28mmol)のカリウムtert-ブチラートと55mg(0.15mmol)のtert-ブチルアンモニウムヨードを加える。5分後、1.00g(3.28mmol)の1-[7-(2-クロロ-アセチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノンを加える。2時間後、さらに600mg(1.97mmol)の1-[7-(2-クロロ-アセチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノンを加えて混合物をさらに1時間攪拌する。反応混合物をEtOAcで希釈し、有機相を水で洗浄し、ろ過し、MgSO₄上で乾燥させ、溶媒を蒸発させる。残留物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Zorbax 安定結合; 水(0.15% ギ酸)/アセトニトリル(0.15% ギ酸) 95:5 5:95)。

収量: 600mg(理論の43%)

20

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 471

保持時間 HPLC: 3.9分(方法A)。

35.1b: 4-ベンジルオキシ-1-〔2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル〕-1H-ピリジン-2-オン

実施例22.3に従って600mg(1.28mmol)の4-ベンジルオキシ-1-〔2-オキソ-2-〔2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル〕-エチル〕-1H-ピリジン-2-オン(実施例35.1a)から4-ベンジルオキシ-1-〔2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル〕-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量: 220mg(理論の46%)

30

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 375

保持時間 HPLC: 2.5分(方法A)。

【0522】

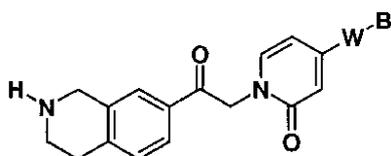
実施例35.1a(第一工程,アルキル化)、次いで実施例35.1b(第二工程,脱保護)で述べた通りに以下の化合物を調製する。実施例35.2及び35.4では、カリウムtert-ブチラートとtert-ブチルアンモニウムヨードの代わりに炭酸セシウムを用いる。実施例35.2では、アルキル化工程でアセトニトリルを用い、溶媒としてアセトニトリルを使用し、実施例35.4ではDMSOを用いる。

収率1: アルキル化工程; 収率2: 脱保護工程;

【0523】

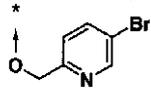
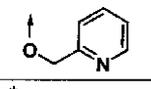
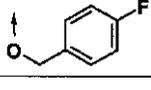
【化218】

40



【0524】

【化219】

実施例	-W-B	収率 1(%)	収率 2(%)	ピリドン 出発原料 (調製参照)	式	MS	HPLC 保持 時間[分] (方法)
35.2		10	26	22.2	$C_{22}H_{20}BrN_3O_3$	454/456 [M+H] ⁺	2.3 (A)
35.3		12	77	22.4	$C_{22}H_{21}N_3O_3$	376 [M+H] ⁺	2.0 (A)
35.4		58	94	22.1	$C_{23}H_{21}FN_2O_3$	393 [M+H] ⁺	2.5 (A)

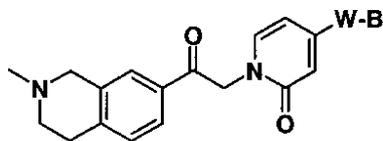
10

【0525】

実施例23.17について述べた通りに以下の実施例を調製する。

【0526】

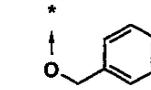
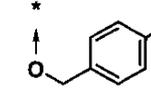
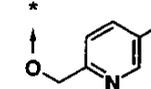
【化220】



20

【0527】

【化221】

実施例	-W-B	収率 (%)	ピリドン 出発原料 (調製参照)	式	MS	HPLC 保持 時間[分] (方法)
36.1		72	35.1	$C_{24}H_{24}N_2O_3$	389 [M+H] ⁺	4.3 (A)
36.2		29	35.4	$C_{24}H_{23}FN_2O_3$	407 [M+H] ⁺	1.7 (K)
36.3		61	35.2	$C_{23}H_{22}BrN_2O_3$	468/470 [M+H] ⁺	1.1 (J)

30

【0528】

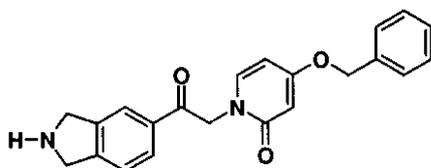
実施例37.1 :

4-ベンジルオキシ-1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0529】

40

【化222】



【0530】

37.1a: 4-ベンジルオキシ-1-〔2-オキソ-2-〔2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル〕-エチル〕-1H-ピリジン-2-オン

10

溶媒としてDMSO中の1.50g(7.45mmol)の4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンと2.28g(7.83mmol)の1-[5-(2-クロロ-アセチル)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノン(調製23参照)から調製15bに従って4-ベンジルオキシ-1-〔2-オキソ-2-〔2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル〕-エチル〕-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量: 2.10g(理論の62%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 457$

保持時間 HPLC: 1.7分(方法K)。

37.1b: 4-ベンジルオキシ-1-〔2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-2-オキソ-エチル〕-1H-ピリジン-2-オン

20

実施例22.3に従って2.10g(4.60mmol)の4-ベンジルオキシ-1-〔2-オキソ-2-〔2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル〕-エチル〕-1H-ピリジン-2-オン(実施例37.1a)から4-ベンジルオキシ-1-〔2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-2-オキソ-エチル〕-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量: 1.50g(理論の91%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 361$

保持時間 HPLC: 1.5分(方法K)。

【0531】

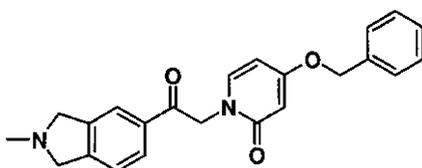
実施例37.2:

4-ベンジルオキシ-1-〔2-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-2-オキソ-エチル〕-1H-ピリジン-2-オン

30

【0532】

【化223】



【0533】

40

実施例23.17に従って900mg(2.50mmol)の4-ベンジルオキシ-1-〔2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-2-オキソ-エチル〕-1H-ピリジン-2-オン(実施例37.1b)から4-ベンジルオキシ-1-〔2-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-2-オキソ-エチル〕-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量: 300mg(理論の32%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 375$

保持時間 HPLC: 1.9分(方法K)。

【0534】

実施例38.1:

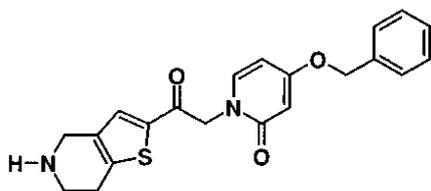
4-ベンジルオキシ-1-〔2-オキソ-2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イ

50

ル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0535】

【化224】



10

【0536】

38.1a: 4-ベンジルオキシ-1-{2-[5-(2-クロロ-ベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

500mg(2.49mmol)の4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンと936mg(2.49mmol)の2-クロロ-1-[5-(2-クロロ-ベンジル)-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-エタノン(調製24)から調製15b(溶媒としてDMSO中)に従って4-ベンジルオキシ-1-{2-[5-(2-クロロ-ベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量: 1.10g(理論の88%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 505/507$

20

保持時間 HPLC: 2.0分(方法K).

38.1b: 4-ベンジルオキシ-1-[2-オキソ-2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

0 で20mLのDCM中の1.10g(2.18mmol)の4-ベンジルオキシ-1-{2-[5-(2-クロロ-ベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピリジン-2-オン(実施例38.1a)に0.29mL(2.61mL)のクロロ-ギ酸1-クロロ-エチルエステルを加える。反応混合物をRTで60時間攪拌する。さらに0.29mL(2.61mL)のクロロ-ギ酸1-クロロ-エチルエステルを加えて混合物を一晩攪拌する。さらに0.29mL(2.61mL)のクロロギ酸1-クロロエチルエステルを加えて反応混合物を一晩還流させる。溶媒を蒸発させ、残留物に30mLのメタノールを加えて反応混合物を30分還流させる。RTに冷却後、沈殿物を収集して混合物をRTに冷却後、冷メタノールで洗浄して乾燥させる。

30

収量: 260mg(理論の29%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 381$

保持時間 HPLC: 1.1分(方法M)。

【0537】

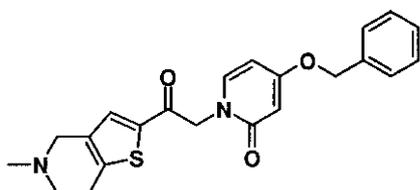
実施例38.2:

4-ベンジルオキシ-1-[2-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0538】

【化225】

40



【0539】

実施例23.17に従って170mg(0.45mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-オキソ-2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例38.1b)

50

から4-ベンジルオキシ-1-[2-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量：76mg(理論の43%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 395$

保持時間 HPLC：1.6分(方法K)。

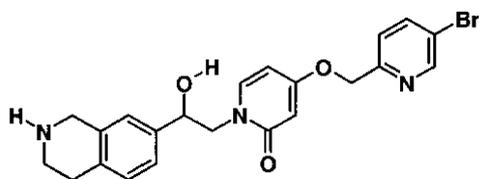
【0540】

実施例39.1：

4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-ヒドロキシ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0541】

【化226】



【0542】

39.1a：4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-{2-オキソ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

3.50g(12.5mmol)の4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン(調製2.2)と3.81g(12.5mmol)の1-[7-(2-クロロ-アセチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノンから調製15b(溶媒としてのアセトニトリル中)に従って4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-{2-オキソ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量：700mg(理論の10%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 550/552$

保持時間 HPLC：3.7分(方法A)。

39.1b：4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-{2-ヒドロキシ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

実施例22.2に従って260mg(0.47mmol)の4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-{2-オキソ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン(実施例39.1a)から4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-{2-ヒドロキシ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量：40mg(理論の15%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 552/554$

保持時間 HPLC：4.0分(方法A)。

39.1c：4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-ヒドロキシ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

実施例22.3に従って70mg(0.13mmol)の4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-{2-ヒドロキシ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-エチル}-1H-ピリジン-2-オン(実施例39.1b)から4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-ヒドロキシ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量：70mg(定量的)

10

20

30

40

50

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 456/458$

保持時間 HPLC: 2.1分(方法A)。

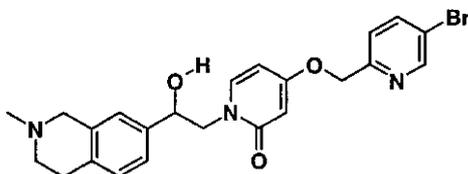
【 0 5 4 3 】

実施例39.2 :

4-(5-ブromo-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【 0 5 4 4 】

【 化 2 2 7 】



10

【 0 5 4 5 】

実施例23.17に従って160mg(0.35mmol)の4-(5-ブromo-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-ヒドロキシ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例39.1c)から4-(5-ブromo-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量 : 120mg(理論の73%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 470/472$

保持時間 HPLC: 2.2分(方法A)。

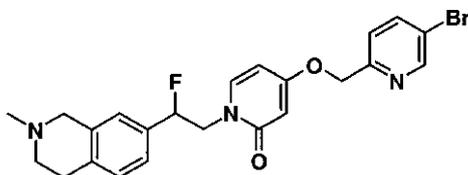
【 0 5 4 6 】

実施例39.3 :

4-(5-ブromo-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-フルオロ-2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【 0 5 4 7 】

【 化 2 2 8 】



30

【 0 5 4 8 】

-72 で3mLのDCM中の70mg(0.15mmol)の4-(5-ブromo-ピリジン-2-イルメトキシ)-1-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例39.2)に36 μ L(0.19mmol)の(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-三フッ化イオウ(「New Dast」)を加える。反応を-78 で攪拌し、一晩でRTに戻した。反応混合物を-78 に冷却してさらに36 μ L(0.19mmol)の(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-三フッ化イオウを加える。反応を-78 で30分攪拌し、RTに戻す。混合物をNaHCO₃水溶液で希釈し、水相をEtOAcで3回抽出し、MgSO₄上で乾燥させる。溶媒を蒸発させて残留物を逆相HPLCクロマトグラフィーで精製する(Zorbax 安定結合;水(0.1% ギ酸)/アセトニトリル(0.1% ギ酸) 95:5 5:95)。

収量 : 3mg(理論の4%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 472/474$

保持時間 HPLC: 2.6分(方法A)。

50

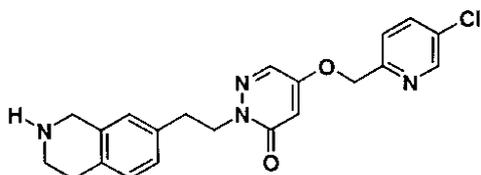
【 0 5 4 9 】

実施例40.1 :

5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

【 0 5 5 0 】

【 化 2 2 9 】



10

【 0 5 5 1 】

40.1a : 7-{2-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-6-オキソ-6H-ピリダジン-1-イル]-エチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

1.20g(5.05mmol)の5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オン(調製18b)と2.62g(6.06mmol)の7-[2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(調製7)から調製15bに従って7-{2-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-6-オキソ-6H-ピリダジン-1-イル]-エチル}-3,4-

20

収量 : 2.50g(理論の100%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 497/499$

保持時間 HPLC: 2.8分(方法E)。

40.1b : 5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

実施例24.2に従って2.50g(5.03mmol)の7-{2-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-6-オキソ-6H-ピリダジン-1-イル]-エチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例40.1a)(逆相HPLCクロマトグラフィーで精製)から5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

30

収量 : 1.20g(理論の60%)

ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 397/399$

保持時間 HPLC: 2.4分(方法A)。

【 0 5 5 2 】

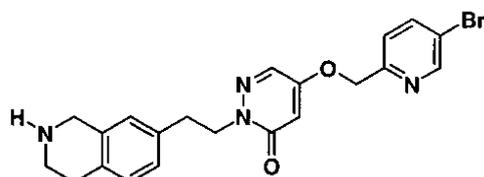
実施例40.2 :

5-(5-ブロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

【 0 5 5 3 】

【 化 2 3 0 】

40



【 0 5 5 4 】

40.2a : 7-{2-[4-(5-ブロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-6-オキソ-6H-ピリダジン-1-イル]-エチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

50

1.13g(4.00mmol)の5-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2H-ピリダジン-3-オン(調製25b)と1.73g(4.00mmol)の7-[2-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(調製7)から調製15bに従って7-{2-[4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-6-オキソ-6H-ピリダジン-1-イル]-エチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製する。

収量：1.40g(理論の65%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 541/543

保持時間 HPLC：2.9分(方法E)。

40.2b：5-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

10

実施例24.2に従って1.40g(2.59mmol)の7-{2-[4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-6-オキソ-6H-ピリダジン-1-イル]-エチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例40.2a)(逆相HPLCクロマトグラフィーで精製)から5-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量：0.90g(理論の79%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 441/443

保持時間 HPLC：2.7分(方法F)。

【0555】

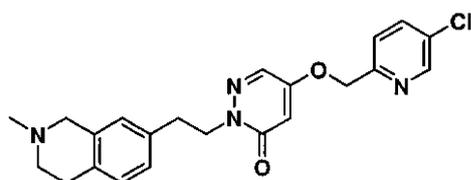
実施例40.3：

20

5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

【0556】

【化231】



30

【0557】

実施例23.17に従って75mg(0.19mmol)の5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン(実施例40.1b)から5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量：46mg(理論の59%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 411/413

保持時間 HPLC：2.9分(方法A)。

【0558】

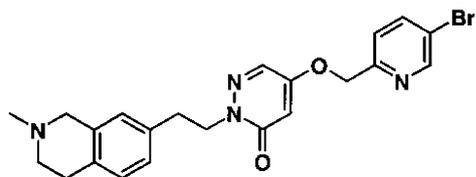
40

実施例40.4：

5-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

【0559】

【化232】



【0560】

実施例23.17に従って500mg(1.13mmol)の5-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン(実施例40.2b)から5-(5-プロモ-ピリジン-2-イルメトキシ)-2-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

10

収量：290mg(理論の56%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 455/457$

保持時間 HPLC：2.5分(方法A)。

【0561】

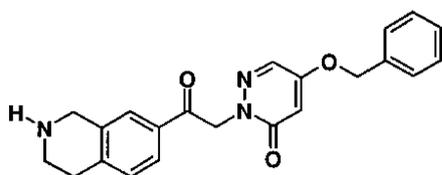
実施例41.1：

5-ベンジルオキシ-2-[2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

20

【0562】

【化233】



【0563】

実施例22.3に従って4.70g(9.97mmol)の5-ベンジルオキシ-2-{2-オキソ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-エチル}-2H-ピリダジン-3-オン(調製28.1)から5-ベンジルオキシ-2-[2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

30

収量：3.40g(理論の91%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 376$

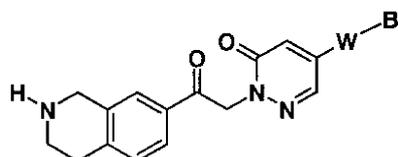
保持時間 HPLC：2.5分(方法A)。

【0564】

実施例41.1についての述べた通りに以下の化合物を調製する。

【0565】

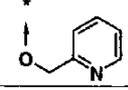
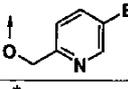
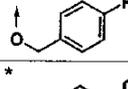
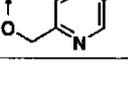
【化234】



【0566】

40

【化235】

実施例	-W-B	出発原料	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
41.2		調製 28.2	40	$C_{21}H_{20}N_4O_3$	377 [M+H] ⁺	2.2 (A)
41.3		調製 28.3	76	$C_{21}H_{19}BrN_4O_3$	455/457 [M+H] ⁺	1.5 (K)
41.4		調製 28.4	87	$C_{22}H_{20}FN_4O_3$	394 [M+H] ⁺	2.6 (A)
41.5		調製 28.5	58	$C_{21}H_{19}ClN_4O_3$	411/413 [M+H] ⁺	2.3 (A)

10

【0567】

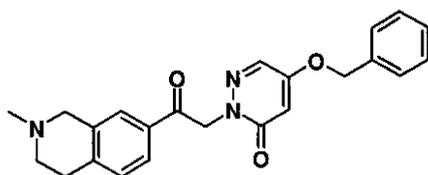
実施例42.1:

5-ベンジルオキシ-2-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

【0568】

【化236】

20



【0569】

実施例23.17に従って130mg(0.35mmol)の5-ベンジルオキシ-2-[2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン(実施例41.1)から5-ベンジルオキシ-2-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量: 52mg(理論の39%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 390

保持時間 HPLC: 3.0分(方法A)。

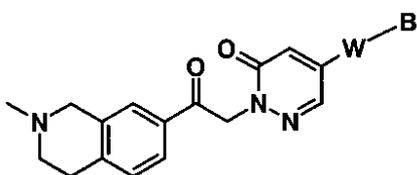
【0570】

実施例42.1について述べた通りに以下の実施例を調製する。

【0571】

【化237】

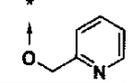
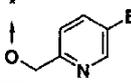
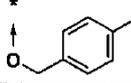
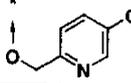
30



【0572】

40

【化238】

実施例	-W-B	出発原料 (実施例番号)	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持 時間[分] (方法)
42.2		41.2	67	$C_{22}H_{22}N_4O_3$	391 [M+H] ⁺	2.1 (A)
42.3		41.3	83	$C_{22}H_{21}BrN_4O_3$	469/471 [M+H] ⁺	R _F Value = 0.4 (A)
42.4		41.4	68	$C_{23}H_{22}FN_4O_3$	408 [M+H] ⁺	1.1 (J)
42.5		41.5	30	$C_{22}H_{21}ClN_4O_3$	425/427 [M+H] ⁺	2.7 (A)

10

【0573】

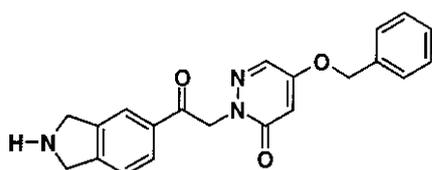
実施例43.1:

5-ベンジルオキシ-2-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

【0574】

【化239】

20



【0575】

43.1a: 5-ベンジルオキシ-2-{2-オキソ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-エチル}-2H-ピリダジン-3-オン

30

溶媒としてDMSO中の1.38g(6.80mmol)の5-ベンジルオキシ-2H-ピリダジン-3-オン(調製5c)と2.08g(7.14mmol)の1-[5-(2-クロロ-アセチル)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノン(調製23参照)(逆相HPLCクロマトグラフィーで精製)から調製15bに従って5-ベンジルオキシ-2-{2-オキソ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-エチル}-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量: 1.90g(理論の61%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 458

保持時間 HPLC: 1.8分(方法K)。

43.1b: 5-ベンジルオキシ-2-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

40

実施例22.3に従って1.90g(4.15mmol)の5-ベンジルオキシ-2-{2-オキソ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-エチル}-2H-ピリダジン-3-オン(実施例43.1a)から5-ベンジルオキシ-2-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量: 0.80g(理論の53%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 362

保持時間 HPLC: 1.6分(方法K)。

【0576】

実施例43.2:

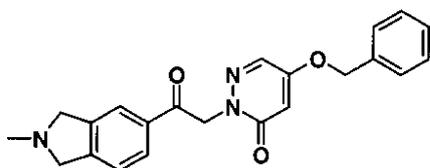
5-ベンジルオキシ-2-[2-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-2-オキソ-

50

エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

【0577】

【化240】



【0578】

10

実施例23.17に従って70mg(0.19mmol)の5-ベンジルオキシ-2-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン(実施例43.1b)から5-ベンジルオキシ-2-[2-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量：10mg(理論の14%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 376$

保持時間 HPLC：3.4分(方法J)。

【0579】

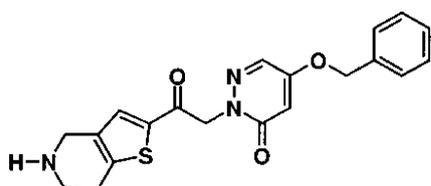
実施例44.1：

5-ベンジルオキシ-2-[2-オキソ-2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

20

【0580】

【化241】



30

【0581】

44.1a：5-ベンジルオキシ-2-{2-[5-(2-クロロ-ベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-2-オキソ-エチル}-2H-ピリダジン-3-オン塩酸塩

500mg(2.47mmol)の5-ベンジルオキシ-2H-ピリダジン-3-オン(調製5c)と1.03g(2.72mmol)の2-クロロ-1-[5-(2-クロロ-ベンジル)-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-エタノン(調製24)から調製15bに従って(溶媒としてDMSO中；逆相HPLCクロマトグラフィーで精製)5-ベンジルオキシ-2-{2-[5-(2-クロロ-ベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-2-オキソ-エチル}-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量：350mg(理論の28%)

40

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 506/508$

保持時間 HPLC：2.7分(方法H)。

44.1b：5-ベンジルオキシ-2-[2-オキソ-2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン塩酸塩

実施例38.1bに従って300mg(0.59mmol)の5-ベンジルオキシ-2-{2-[5-(2-クロロ-ベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-2-オキソ-エチル}-2H-ピリダジン-3-オン(実施例44.1a)から5-ベンジルオキシ-2-[2-オキソ-2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン塩酸塩を調製する。

収量：200mg(理論の81%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 382$

50

保持時間 HPLC: 3.4分(方法J)。

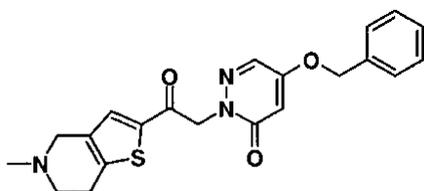
【0582】

実施例44.2:

5-ベンジルオキシ-2-[2-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン

【0583】

【化242】



10

【0584】

実施例23.17に従って130mg(0.31mmol)の5-ベンジルオキシ-2-[2-オキソ-2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-エチル]-2H-ピリダジン-3-オン塩酸塩(実施例44.1b)から5-ベンジルオキシ-2-[2-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-2-オキソ-エチル]-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量: 80mg(理論の65%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 396$

保持時間 HPLC: 3.6分(方法J)。

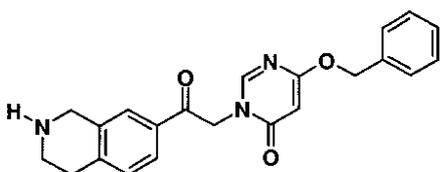
【0585】

実施例45.1:

6-ベンジルオキシ-3-[2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-3H-ピリミジン-4-オン

【0586】

【化243】



30

【0587】

45.1a: 6-ベンジルオキシ-3-{2-オキソ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-エチル}-3H-ピリミジン-4-オン

溶媒としてのアセトニトリル中の850mg(4.20mmol)の6-ベンジルオキシ-3H-ピリミジン-4-オンと1.35g(4.41mmol)の1-[7-(2-クロロ-アセチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノン(逆相HPLCクロマトグラフィーで精製)から調製15bに従って6-ベンジルオキシ-3-{2-オキソ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-エチル}-3H-ピリミジン-4-オンを調製する。

収量: 850mg(理論の43%)

ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 472$

保持時間 HPLC: 1.5分(方法J)。

45.1b: 6-ベンジルオキシ-3-[2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-3H-ピリミジン-4-オン

実施例22.3に従って800mg(1.70mmol)の6-ベンジルオキシ-3-{2-オキソ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-エチル}-3H-ピリミジン-4-オン(実施例45.1a)から6-ベンジルオキシ-3-[2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ

50

-イソキノリン-7-イル)-エチル]-3H-ピリミジン-4-オンを調製する。

収量：400mg(理論の63%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 376

保持時間 HPLC：3.3分(方法J)。

【0588】

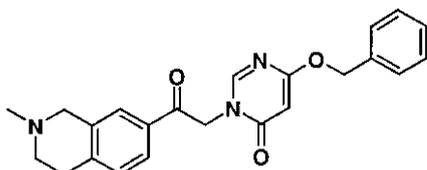
実施例45.2：

6-ベンジルオキシ-3-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-2-オキソ-エチル]-3H-ピリミジン-4-オン

【0589】

【化244】

10



【0590】

実施例23.17に従って110mg(0.29mmol)の6-ベンジルオキシ-3-[2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-エチル]-3H-ピリミジン-4-オン(実施例45.1b)から6-ベンジルオキシ-3-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-2-オキソ-エチル]-3H-ピリミジン-4-オンを調製する。

20

収量：50mg(理論の44%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 390

保持時間 HPLC：3.5分(方法J)。

【0591】

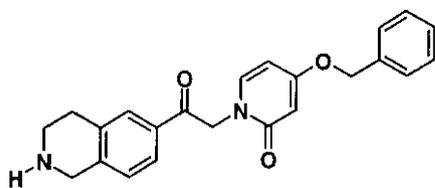
実施例46.1：

4-ベンジルオキシ-1-[2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0592】

【化245】

30



【0593】

実施例24.2に従って410mg(0.86mmol)の6-[2-(4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-アセチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(調製29d)から4-ベンジルオキシ-1-[2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

40

収量：250mg(理論の77%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 375

保持時間 HPLC：1.5分(方法K)。

【0594】

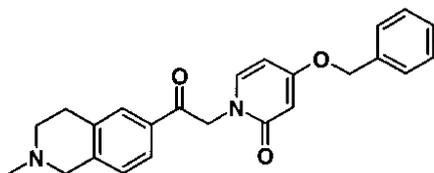
実施例46.2：

4-ベンジルオキシ-1-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オン

【0595】

50

【化246】



【0596】

実施例23.17に従って200mg(0.53mmol)の4-ベンジルオキシ-1-[2-オキソ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-エチル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例46.1)から4-ベンジルオキシ-1-[2-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量：129mg(理論の62%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 389$

保持時間 HPLC：1.6分(方法K)。

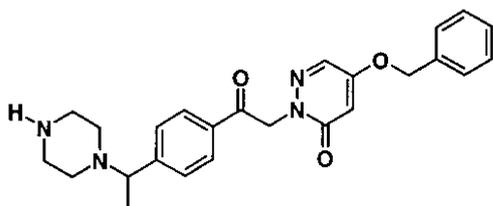
【0597】

実施例47.1：

5-ベンジルオキシ-2-{2-オキソ-2-[4-(1-ピペラジン-1-イル-エチル)-フェニル]-エチル}-2H-ピリダジン-3-オン

【0598】

【化247】



【0599】

47.1a：4-(1-{4-[2-(4-ベンジルオキシ-6-オキソ-6H-ピリダジン-1-イル)-アセチル]-フェニル}-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

実施例1.1bに従って200mg(0.47mmol)の5-ベンジルオキシ-2-{2-[4-(1-ブロモ-エチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-2H-ピリダジン-3-オン(調製30c)と262mg(1.40mmol)のピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから4-(1-{4-[2-(4-ベンジルオキシ-6-オキソ-6H-ピリダジン-1-イル)-アセチル]-フェニル}-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製する。

収量：130mg(理論の52%)

保持時間 HPLC：2.0分(方法K)。

47.1b：5-ベンジルオキシ-2-{2-オキソ-2-[4-(1-ピペラジン-1-イル-エチル)-フェニル]-エチル}-2H-ピリダジン-3-オン

実施例24.2に従って130mg(0.24mmol)の4-(1-{4-[2-(4-ベンジルオキシ-6-オキソ-6H-ピリダジン-1-イル)-アセチル]-フェニル}-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例47.1a)から5-ベンジルオキシ-2-{2-オキソ-2-[4-(1-ピペラジン-1-イル-エチル)-フェニル]-エチル}-2H-ピリダジン-3-オンを調製する。

収量：99mg(理論の94%)

ESI 質量スペクトル： $[M+H]^+ = 433$

保持時間 HPLC：1.2分(方法M)。

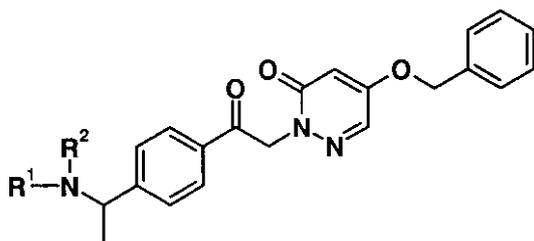
【0600】

5-ベンジルオキシ-2-{2-[4-(1-ブロモ-エチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-2H-ピリ

ダジン-3-オン(調製30c)から実施例1.1bについて述べた通りに以下の実施例を調製する(4.0当量のアミンを使用する)。

【0601】

【化248】



10

【0602】

【化249】

実施例	R ¹ R ² N-	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
47.2		63	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₄	434 [M+H] ⁺	1.6 (K)
47.3		63	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₄	448 [M+H] ⁺	1.6 (K)
47.4		59	C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₄	462 [M+H] ⁺	1.7 (K)
47.5		67	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃	447 [M+H] ⁺	1.7 (K)
47.6		64	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃	406 [M+H] ⁺	1.8 (K)

20

30

【0603】

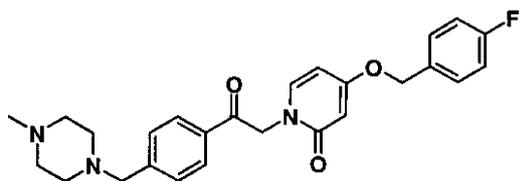
実施例48.1:

4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-{2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピリジン-2-オン

【0604】

40

【化250】



【0605】

実施例1.1bに従って100mg(0.26mmol)の1-[2-(4-クロロメチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン(調製32.1)と65mg(0.65mmol)のN-メチルピペラジンから4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-1-{2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピリジン-2-オンを調製する。

収量：85mg(理論の73%)

ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 450

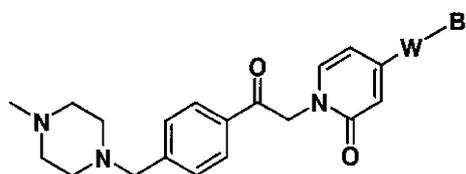
保持時間 HPLC：1.6分(方法K)。

【0606】

実施例48.1について述べた通りに以下の化合物を調製する。

【0607】

【化251】



【0608】

【化252】

実施例	-W-B	出発原料 (調製番号)	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
48.2		32.2	61	C ₂₆ H ₂₈ ClN ₃ O ₃	466/468 [M+H] ⁺	1.6 (K)
48.3		32.3	67	C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₃	446 [M+H] ⁺	1.6 (K)
48.4		32.4	26	C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₄	462 [M+H] ⁺	1.5 (K)

【0609】

実施例48.1について述べた通りに以下の化合物を調製する(4.0当量のアミンを使用する)。

【0610】

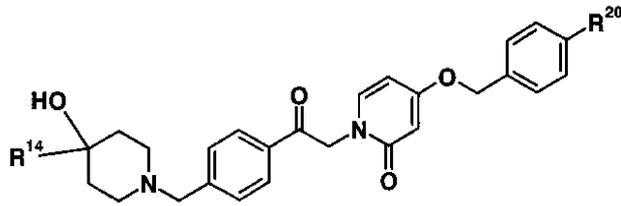
10

20

30

40

【化253】



【0611】

【化254】

10

実施例	R ¹⁴	R ²⁰	出発原料 (調製番号)	収率 (%)	式	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
48.5	Me	OMe	32.4	67	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₅	477 [M+H] ⁺	1.6 (K)
48.6	H	OMe	32.4	56	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₅	463 [M+H] ⁺	1.6 (K)
48.7	Me	F	32.1	65	C ₂₇ H ₂₉ FN ₂ O ₄	465 [M+H] ⁺	1.6 (K)
48.8	H	F	32.1	31	C ₂₆ H ₂₇ FN ₂ O ₄	451 [M+H] ⁺	1.6 (K)
48.9	Me	Cl	32.2	82	C ₂₇ H ₂₉ ClN ₂ O ₄	481/483 [M+H] ⁺	1.7 (K)
48.10	H	Cl	32.2	44	C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O ₄	467/469 [M+H] ⁺	1.7 (K)

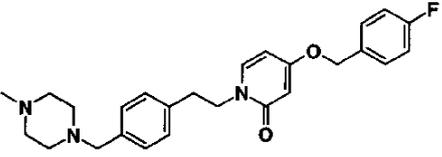
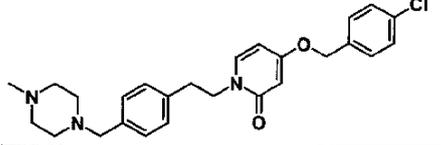
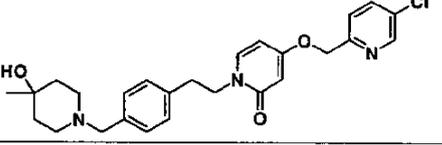
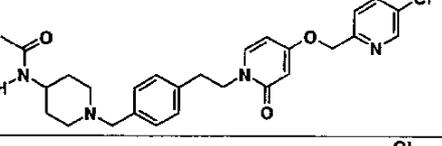
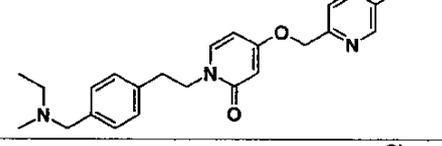
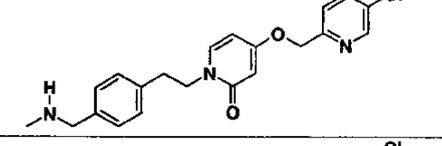
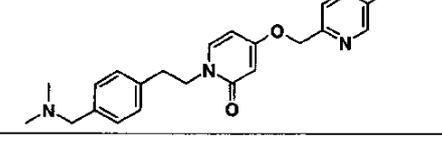
20

【0612】

上記手順に従って以下の実施例(49.1~49.42)を調製する。

【0613】

【化 2 5 5】

実施例	構造	MS	HPLC 保持時間 [分] (方法)
49.1		436 [M+H] ⁺	2.6 (C)
49.2		452/454 [M+H] ⁺	2.9 (C)
49.3		468/470 [M+H] ⁺	2.4 (C)
49.4		495/497 [M+H] ⁺	2.3 (A)
49.5		412/414 [M+H] ⁺	2.8 (A)
49.6		384/386 [M+H] ⁺	2.7 (A)
49.7		398/400 [M+H] ⁺	2.7 (A)

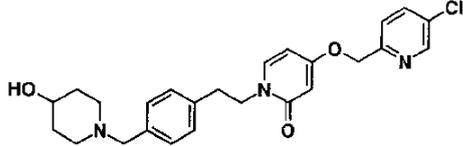
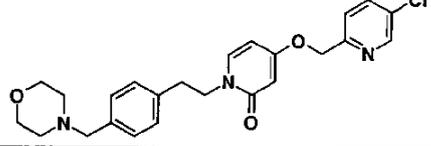
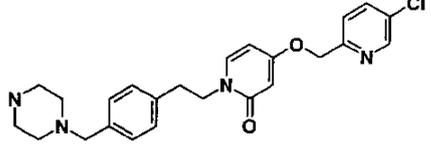
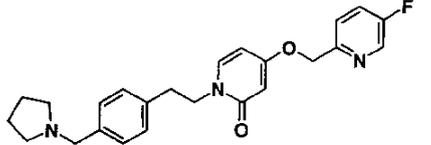
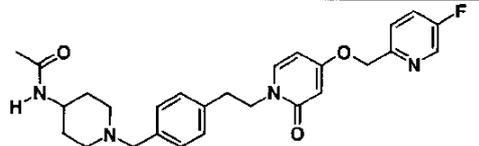
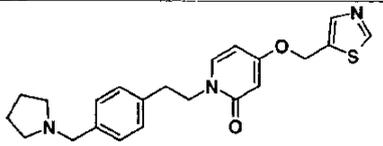
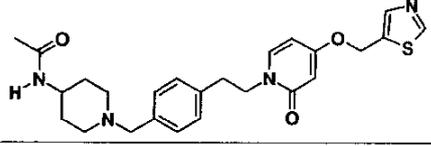
10

20

30

【 0 6 1 4 】

【化 2 5 6】

49.8		454/456 [M+H] ⁺	2.6 (A)
49.9		440/442 [M+H] ⁺	2.7 (A)
49.10		439/441 [M+H] ⁺	2.4 (A)
49.11		408 [M+H] ⁺	4.8 (I)
49.12		479 [M+H] ⁺	5.2 (I)
49.13		396 [M+H] ⁺	2.4 (A)
49.14		467 [M+H] ⁺	2.2 (A)

10

20

30

【 0 6 1 5 】

【化 2 5 7】

49.15		474 [M+H] ⁺	2.4 (D)
49.16		447 [M+H] ⁺	2.7 (A)
49.17		447 [M+H] ⁺	3.1 (D)
49.18		405 [M+H] ⁺	3.8 (F)
49.19		419 [M+H] ⁺	3.0 (D)
49.20		390 [M+H] ⁺	TLC 0.25 (A)
49.21		434 [M+H] ⁺	2.6 (C)

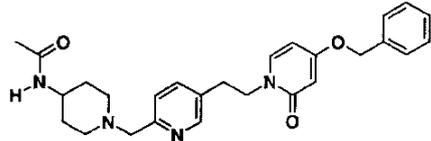
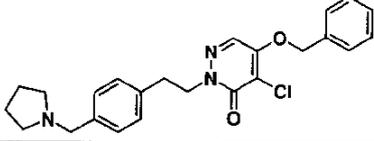
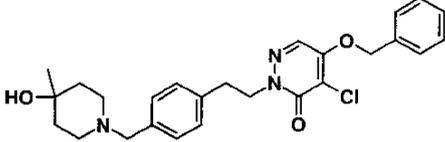
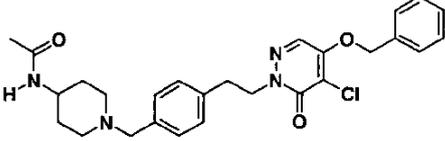
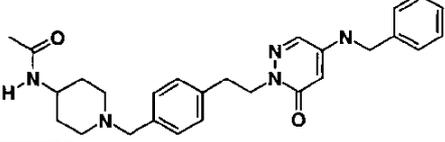
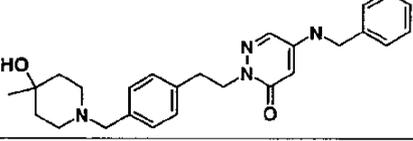
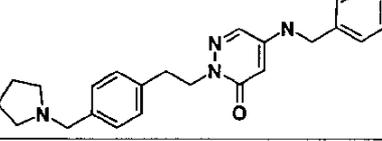
10

20

30

【 0 6 1 6 】

【化 2 5 8】

49.22		461 [M+H] ⁺	2.5 (C)
49.23		424/426 [M+H] ⁺	3.3 (A)
49.24		468/470 [M+H] ⁺	3.2 (A)
49.25		495/497 [M+H] ⁺	3.1 (A)
49.26		460 [M+H] ⁺	1.0 (J)
49.27		433 [M+H] ⁺	1.0 (J)
49.28		389 [M+H] ⁺	TLC 0.50 (A)

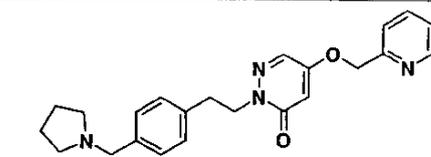
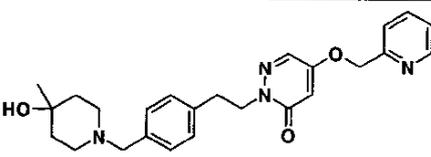
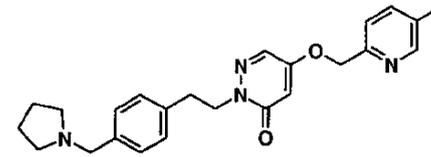
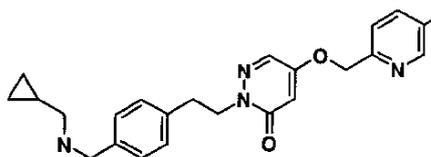
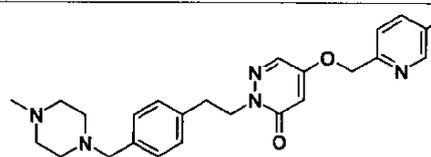
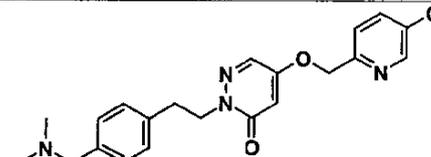
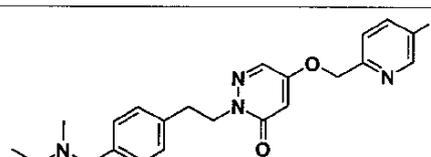
10

20

30

【 0 6 1 7 】

【化 2 5 9】

49.29		391 [M+H] ⁺	2.1 (C)
49.30		469/471 [M+H] ⁺	2.5 (A)
49.31		425/427 [M+H] ⁺	2.6 (A)
49.32		425/427 [M+H] ⁺	3.1 (A)
49.33		438 [M+H] ⁺	2.1 (C)
49.34		399/401 [M+H] ⁺	1.1 (J)
49.35		413/415 [M+H] ⁺	2.4 (A)

10

20

30

【 0 6 1 8 】

【化260】

49.36		427/429 [M+H] ⁺	2.5 (A)
49.37		439/441 [M+H] ⁺	1.1 (J)
49.38		454/456 [M+H] ⁺	2.4 (C)
49.39		498/500 [M+H] ⁺	2.3 (A)
49.40		408 [M+H] ⁺	2.9 (D)
49.41		409 [M+H] ⁺	2.8 (A)
49.42		453 [M+H] ⁺	2.7 (A)

10

20

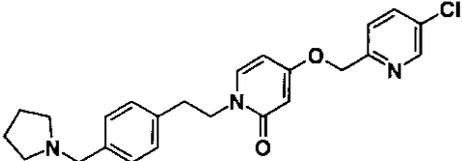
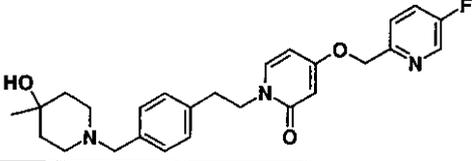
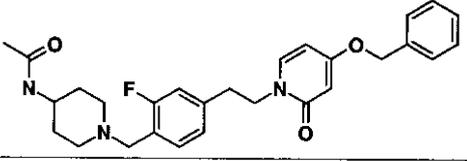
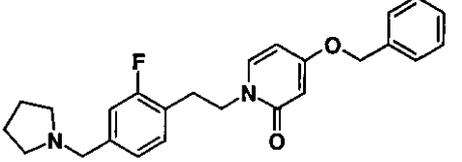
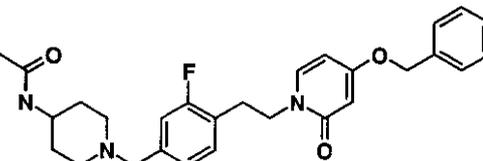
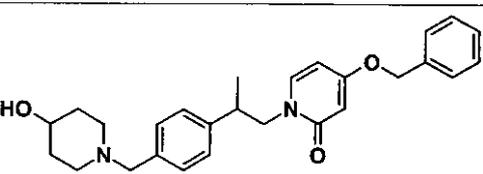
30

【0619】

上記手順に従って以下の実施例を調製することができる。

【0620】

【化 2 6 1】

実施例	構造
50.1	
50.2	
50.3	
50.4	
50.5	
50.6	

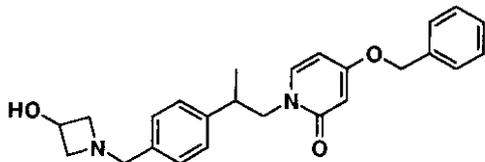
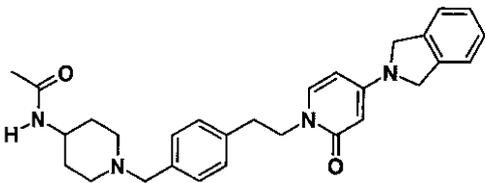
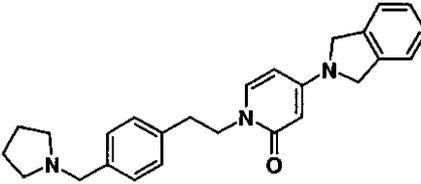
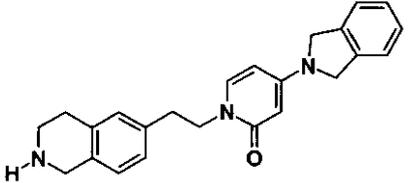
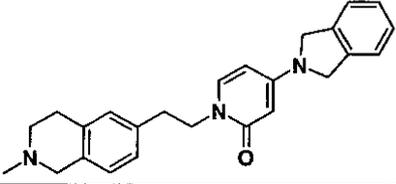
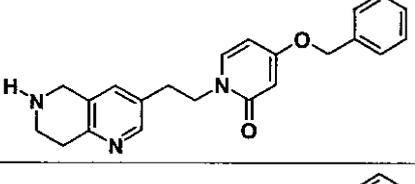
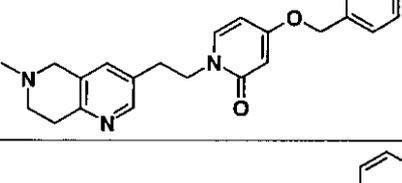
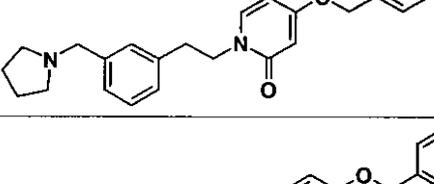
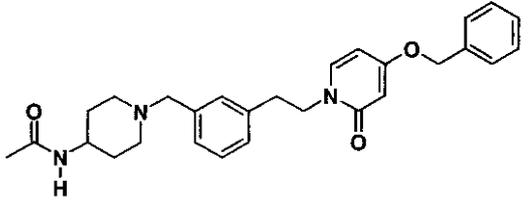
10

20

30

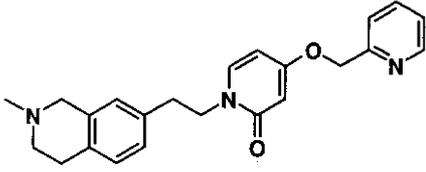
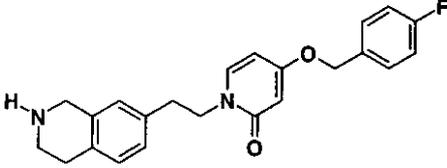
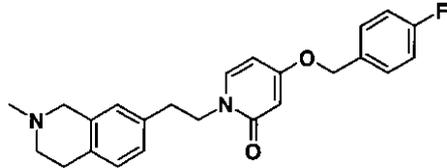
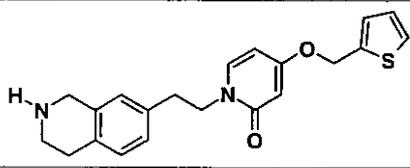
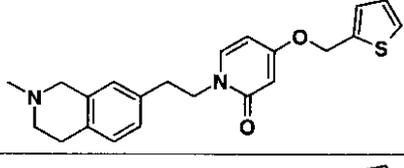
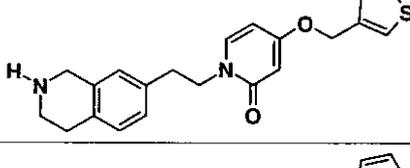
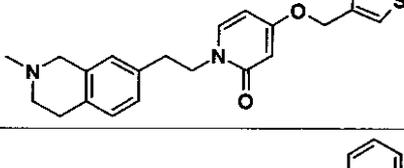
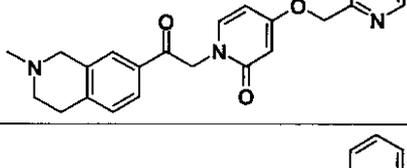
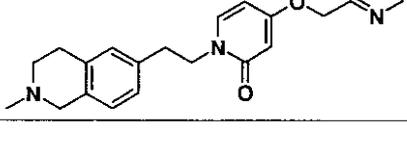
【 0 6 2 1】

【化 2 6 2】

50.7		
50.8		10
50.9		
50.10		20
50.11		
50.12		30
50.13		
50.14		40
50.15		

【 0 6 2 2】

【化263】

50.16		
50.17		10
50.18		
50.19		20
50.20		
50.21		30
50.22		
50.23		
50.24		40

【0623】

さて、MCH-受容体拮抗活性を決定するためのいくつかの試験方法について説明する。さらに、当業者に既知の他の試験方法、例えばHoogduijn Mらによって記載されているように(非特許文献7参照)、cAMP産生のMCH-受容体-媒介阻害を阻害することによる方法並びに Karlsson OP及びLofas Sによって記載されているように(非特許文献8参照)、プラズモン

共鳴による拮抗物質の存在下におけるMCHのMCH受容体への結合をバイオセンサーで測定することによる方法を使用しうる。前述した参考文献及び特許文書には、MCH受容体に対する拮抗活性を試験する他の方法が含まれ、この結果、それらの使用される試験方法の説明はこの出願に組み込まれる。

【0624】

(MCH-1受容体結合試験)

方法：hMCH-1Rトランスフェクト細胞へのMCHの結合

種：ヒト

試験細胞：hMCH-1Rが安定してCHO/Galpha16にトランスフェクトされた細胞

結果：IC50値

10

ヒトhMCH-1Rが安定してトランスフェクトされたCHO/Galpha16細胞由来の膜をシリンジ(針0.6×25mm)を用いて試験緩衝液(50mM HEPES、10mM MgCl₂、2mM EGTA、pH 7.00；0.1%のウシ血清アルブミン(プロテアーゼ-フリー)、0.021%のバシトラシン、1μg/mlのアプロチニン、1μg/mlのロイペプチン及び1μMのホスホラミドン)に再懸濁させて5~15μg/mlの濃度に希釈した。

200μlのこの膜フラクション(1~3μgのタンパク質を含有)を、100pMの¹²⁵I-チロシルメラニン濃縮ホルモン(¹²⁵I-MCHはNENから商業的に入手可能)と共にかつ250μlという最終体積中の試験化合物の濃度を高めながら、周囲温度で60分インキュベートする。インキュベーション後、セル-ハーベスターを用いて0.5%のPEIで処理したガラス繊維フィルター(GF/B, Unifilter Packard)に通して反応をろ過する。次に、フィルター上に保持された膜結合放射能を、シンチレーター物質(Packard Microscint 20)を添加後、測定装置(PackardのTopCount)にて定量する。

20

非特異性結合は、インキュベーション時間中、1マイクロモルのMCHの存在下で結合した放射能として定義される。

1つの受容体結合部位という仮定のもとに、濃度結合曲線の分析を行う。

標準：

非標識MCHは、標識¹²⁵I-MCHと、受容体結合について0.06~0.15nMのIC50値で競合する。

放射性リガンドのKD値は0.156nMである。

【0625】

30

(MCH-1受容体-結合型Ca²⁺の移動度試験)

方法：ヒトMCH(FLIPR³⁸⁴)によるカルシウムの移動度試験

種：ヒト

試験細胞：hMCH-1Rで安定してトランスフェクトされたCHO/Galpha16細胞

結果：第1の測定：基準(MCH 10⁻⁶M)の%刺激

第2の測定：pKB値

試薬：HBSS(10x)	(GIBCO)
HEPES緩衝液(1M)	(GIBCO)
Pluronic F-127	(Molecular Probes)
Fluo-4	(Molecular Probes)
Probenecid	(Sigma)
MCH	(Bachem)
ウシ血清アルブミン (プロテアーゼ-フリー)	(Serva)
DMSO	(Serva)
Ham's F12	(BioWhittaker)
FCS	(BioWhittaker)
L-Glutamine	(GIBCO)
Hygromycin B	(GIBCO)
PENStrep	(BioWhittaker)

40

50

Zeocin (Invitrogen)

【0626】

クローンCHO/Galpha16 hMCH-R1細胞をHam's F12細胞培地(L-グルタミン; BioWhittaker; カタログ番号: BE12-615Fと共に)内で培養する。これは500ml当たり10%のFCS、1%のPEN Strep、5mlのL-グルタミン(200mMのストック溶液)、3mlのハイグロマイシンB(PBS中50mg/ml)及び1.25mlのゼオシン(100 µg/mlのストック溶液)を含む。実験の1日前に細胞を384-ウェルマイクロタイタープレート(透明ベースの黒壁、Costar製)上に2500細胞/穴の密度で蒔いて上記培地内で一晩37 °C、5%のCO₂及び95%の相対湿度にて培養する。実験の日に、2mMのFluo-4と4.6mMのProbenicidを添加した細胞培地と37 °Cで45分間細胞をインキュベートする。蛍光染料を充填後、0.07%のProbenicidと混ぜ合わせたHanks緩衝溶液(1×HBSS、20mMのHEPES)で4回細胞を洗浄する。2.5%のDMSOと混ぜ合わせたHanks緩衝溶液で試験物質を希釈する。FLIPR³⁸⁴装置(Molecular Devices; 励起波長: 488nm; 発光波長: バンドパス510~570nm)内で最後の洗浄工程5分後、384-ウェルマイクロタイタープレート内の物質の存在下で未刺激細胞のバックグラウンド蛍光を測定する。細胞を刺激するため0.1%のBSAを有するHanks緩衝液でMCHを希釈し、最後の洗浄工程35分後に384-ウェル細胞培養プレートにピペットで入れてからFLIPR³⁸⁴装置でMCH-刺激蛍光を測定する。

10

【0627】

データ分析:

第1の測定: 細胞のCa²⁺移動度を相対蛍光のピークマイナスバックグラウンドとして測定し、基準(MCH 10⁻⁶M)の最大シグナルのパーセンテージとして表す。この測定は、試験物質のいずれの可能なアゴニスト作用を同定するためにも役に立つ。

20

第2の測定: 細胞のCa²⁺移動度を相対蛍光のピークマイナスバックグラウンドとして測定し、基準(MCH 10⁻⁶M、シグナルを100%に標準化)の最大シグナルとして表す。試験物質(被定義濃度)がある場合と無い場合のMCH用量活性曲線のEC50値をグラフによってGraphPad Prism 2.01曲線プログラムを用いて決定する。MCHアンタゴニストは、プロットしたグラフの右にMCH刺激曲線をシフトさせる。

阻害は、下記式のpKB値として表される:

$$pKB = \log(EC_{50}(\text{試験物質} + \text{MCH}) / EC_{50}(\text{MCH}) - 1) - \log c(\text{試験物質})$$

【0628】

本発明の化合物は、その塩を含め、上記試験でMCH-受容体拮抗活性を示す。上記MCH-受容体結合試験を用いて、本発明の代表化合物では、約10⁻¹⁰~10⁻⁵M、特に10⁻⁹~10⁻⁶Mの用量範囲で拮抗活性が得られる。

30

異なる構造要素を備える本発明の化合物が非常に良いMCH-1受容体拮抗活性を有することを実証するため、下表に示す化合物のIC50値を提供する。例として異なる構造要素の観点で化合物を選択したものであり、いずれかの特有化合物を強調する如何なる意図もないことに留意されたい。

【0629】

化合物の実施例 番号	IC50値	
4.2	8 nM	
6.1	13 nM	
21.2	3 nM	
22.1	51 nM	
23.2	7 nM	
23.16	12 nM	
23.23	40 nM	10
27.2	8 nM	
28.1	26 nM	
29.3	16 nM	
29.4	16 nM	
29.11	14 nM	
29.13	18 nM	
32.2	12 nM	
32.3	9 nM	
32.8	6 nM	20
32.10	23 nM	
33.8	19 nM	
34.3	16 nM	
35.2	15 nM	
36.1	18 nM	
37.2	33 nM	
39.1	34 nM	
41.1	17 nM	
41.3	17 nM	
42.1	14 nM	30
42.3	18 nM	
44.2	20 nM	
46.2	21 nM	
47.5	27 nM	

【0630】

いくつかの処方例を以下に示すが、用語「活性物質」は本発明の1種以上の化合物を、その塩を含めて表す。記載される1種以上の活性物質との併用処方の場合、「活性物質」は該追加活性物質をも包含する。

(実施例A)

1mgの活性物質を含有する散剤吸入用カプセル剤
組成：

1つの散剤吸入用カプセル剤は下記成分を含む：

活性物質	1.0mg
ラクトース	20.0mg
硬ゼラチンカプセル	<u>50.0mg</u>
	71.0mg

調製方法：

活性物質を吸入に必要な粒径に粉碎する。粉碎した活性物質をラクトースと均質に混合

40

50

する。混合物を硬ゼラチンカプセルに詰める。

(実施例B)

1mgの活性物質を含有するRespimat(登録商標)用吸入液

組成：

1スプレーは下記成分を含む：

活性物質	1.0mg
塩化ベンザルコニウム	0.002mg
エデト酸二ナトリウム	0.0075mg
純粋を加えて	15.0 μ l

調製方法：

活性物質と塩化ベンザルコニウムを水に溶かしてRespimat(登録商標)カートリッジに詰める。

10

(実施例C)

1mgの活性物質を含有する噴霧器用吸入液

組成：

1バイアルは下記成分を含む：

活性物質	0.1g
塩化ナトリウム	0.18g
塩化ベンザルコニウム	0.002g
純粋を加えて	20.0ml

調製方法：

活性物質、塩化ナトリウム及び塩化ベンザルコニウムを水に溶かす。

(実施例D)

1mgの活性物質を含有する噴霧型計量エアゾル剤

組成：

1スプレーは下記成分を含む：

活性物質	1.0mg
レシチン	0.1%
噴霧ガスを加えて	50 μ l

調製方法：

微細化活性物質をレシチンと噴霧ガスの混合物に均質に懸濁させる。懸濁液を計量弁を備えた加圧容器中に移す。

【0631】

(実施例E)

1mgの活性物質を含有する鼻スプレー剤

組成：

活性物質	1.0mg
塩化ナトリウム	0.9mg
塩化ベンザルコニウム	0.025mg
エデト酸二ナトリウム	0.05mg
純粋を加えて	0.1ml

調製方法：

活性物質と賦形剤を水に溶かして対応容器中に移す。

(実施例F)

5ml当たり5mgの活性物質を含有する注射用液

組成：

活性物質	5mg
グルコース	250mg
ヒト血清アルブミン	10mg
グリコフロール	250mg

50

注射用水を加えて 5ml

調製：

グリコフロールとグルコースを注射用水(WfI)に溶かし；ヒト血清アルブミンを加え；加熱しながら活性成分を溶かし；WfIで指定量に仕上げ；窒素ガス下でアンプルに移す。

(実施例G)

20ml当たり100mgの活性物質を含有する注射用液

組成：

活性物質	100mg	
リン酸二水素一カリウム = KH_2PO_4	12mg	
リン酸水素二ナトリウム = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2mg	10
塩化ナトリウム	180mg	
ヒト血清アルブミン	50mg	
Polysorbate 80	20mg	
注射用水を加えて	20ml	

調製：

Polysorbate 80、塩化ナトリウム、リン酸二水素一カリウム及びリン酸水素二ナトリウムを注射用水(WfI)に溶かし；ヒト血清アルブミンを加え；加熱しながら活性成分を溶かし；WfIで指定量に仕上げ；アンプルに移す。

(実施例H)

10mgの活性物質を含有する凍結乾燥剤 20

組成：

活性物質	10mg
マンニトール	300mg
ヒト血清アルブミン	20mg

調製：

マンニトールを注射用水(WfI)に溶かし；ヒト血清アルブミンを加え；加熱しながら活性成分を溶かし；WfIで指定量に仕上げ；バイアルに移し；凍結乾燥させる。

凍結乾燥剤用溶媒

Polysorbate 80 = Tween 80	20mg	
マンニトール	200mg	30
注射用水を加えて	10ml	

調製：

Polysorbate 80とマンニトールを注射用水(WfI)に溶かし；アンプルに移す。

【 0 6 3 2 】

(実施例I)

20mgの活性物質を含有する錠剤

組成：

活性物質	20mg	
ラクトース	120mg	
トウモロコシデンブ	80mg	40
ステアリン酸マグネシウム	2mg	
Povidone K 25	18mg	

調製：

活性物質、ラクトース及びトウモロコシデンブを均質に混合し；Povidoneの水溶液と造粒し；ステアリン酸マグネシウムと混合し；錠剤成形機で圧縮し；錠剤の重量200mg。

(実施例J)

20mgの活性物質を含有するカプセル剤

組成：

活性物質	20mg	
トウモロコシデンブ	80mg	50

高分散性シリカ 5mg
ステアリン酸マグネシウム 2.5mg

調製：

活性物質、トウモロコシデンプン及びシリカを均質に混合し；ステアリン酸マグネシウムと混合し；カプセル充填機で混合物を3号サイズの硬ゼラチンカプセルに詰める。

(実施例K)

50mgの活性物質を含有する座剤

組成：

活性物質 50mg
硬質脂肪(Adeps solidus)を適量加えて 1700mg

10

調製：

硬質脂肪を約38℃で融かし；粉碎した活性物質を溶融硬質脂肪に均質に分散させ；約35℃に冷却後、これをチルド型中に注ぐ。

(実施例L)

1ml当たり10mgの活性物質を含有する注射用液

組成：

活性物質 10mg
マンニトール 50mg
ヒト血清アルブミン 10mg
注射用水を加えて 1ml

20

調製：

マンニトールを注射用水(WfI)に溶かし；ヒト血清アルブミンを加え；加熱しながら活性成分を溶かし；WfIで指定量に仕上げ；窒素ガス下でアンプルに移す。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 403/10	(2006.01)	C 0 7 D 403/10
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 451/06	(2006.01)	C 0 7 D 451/06
C 0 7 D 495/04	(2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 0 5 A
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/46	(2006.01)	A 6 1 K 31/46
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04

- (74)代理人 100114007
弁理士 平山 孝二
- (72)発明者 シュテンカンブ ディルク
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ボニファッツ ローハー ヴェーク 8
- (72)発明者 ミューラー シュテファン ゲオルク
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン メールツェルシュトラッセ 1 3
- (72)発明者 レーマン リンツ トルシュテン
ドイツ連邦共和国 8 8 4 1 6 オッホゼンハウゼン アマイゼンベルク 1
- (72)発明者 ロート ゲラルト ユールゲン
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ アカツィンヴェーク 4 7
- (72)発明者 クライ ヨルグ
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ ネルケンヴェーク 8
- (72)発明者 ルドルフ クラウス
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン エーシュヴェーク 1 1
- (72)発明者 ヘッケル アルミン
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ゲシュヴィシュター ショール シュトラッセ 7
1
- (72)発明者 シンドラー マルクス
イギリス オーエックス44 9エヌエックス オックスフォードシャー ニューナム コートニ
ー 17エイ ザ ハーコート アームズ ファームハウス
- (72)発明者 ロッツ ラルフ
ドイツ連邦共和国 8 8 4 3 3 シェンマーホーフェン シュールスレールシュトラッセ 2 8

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第2007/018248(WO, A1)
国際公開第2005/085200(WO, A1)
特表2005-532368(JP, A)
特表2002-539126(JP, A)

特表2006-507246(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D213/00-213/90

C07D237/00-237/36

C07D239/00-239/96

C07D401/00-421/14

A61K 31/33- 33/44

A61P 1/00- 43/00

CAplus/REGISTRY(STN)