

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6381445号  
(P6381445)

(45) 発行日 平成30年8月29日(2018.8.29)

(24) 登録日 平成30年8月10日(2018.8.10)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	31/4355	(2006.01)	A 6 1 K	31/4355
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)	A 6 1 K	31/4725
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496

請求項の数 15 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-546080 (P2014-546080)
(86) (22) 出願日	平成24年12月6日 (2012.12.6)
(65) 公表番号	特表2015-500293 (P2015-500293A)
(43) 公表日	平成27年1月5日 (2015.1.5)
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/068257
(87) 國際公開番号	W02013/086200
(87) 國際公開日	平成25年6月13日 (2013.6.13)
審査請求日	平成27年11月6日 (2015.11.6)
(31) 優先権主張番号	61/568,540
(32) 優先日	平成23年12月8日 (2011.12.8)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	507021506 リサーチ トライアングル インスティテュート アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27709 リサーチ トライアングル パーク コーンウォリス ロード 3040 ピオーボックス 12194
(74) 代理人	100079108 弁理士 稲葉 良幸
(74) 代理人	100109346 弁理士 大貫 敏史
(72) 発明者	ラニヨン, スコット アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27278, ヒルズボロー, カリー ヒル レーン 117

最終頁に続く

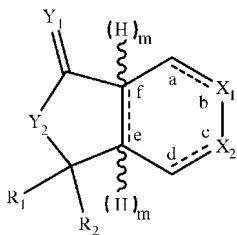
(54) 【発明の名称】 ニューロペプチドSレセプター(NPSR)アンタゴニストの組成物および方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

構造(I) :

## 【化1】



(I)

[式中、

点線は、飽和結合または不飽和結合を表し、ただし、すべての点線が不飽和結合を表すか、eとfとの間の点線のみが不飽和結合であるか、またはどの点線も不飽和結合を表さないかのいずれかであり、

X<sub>1</sub>は、CH、CH<sub>2</sub>、N、またはN-R<sub>3</sub>であり、かつX<sub>2</sub>は、X<sub>1</sub>がNのときCHであり、X<sub>2</sub>は、X<sub>1</sub>がN-R<sub>3</sub>のときCH<sub>2</sub>であり、X<sub>2</sub>は、X<sub>1</sub>がCHのときNであり、かつX<sub>2</sub>は、X<sub>1</sub>がCH<sub>2</sub>のときN-R<sub>3</sub>であり、

10

20

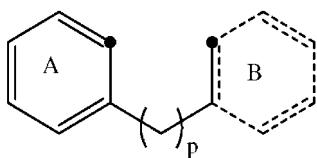
$m$  は、0 または 1 であり、

波線は、シス配置またはトランスマチカル配置を有する炭素に結合された結合を示し、

$Y_1$  は、O または S であり、 $Y_2$  は O、NH、または CH<sub>2</sub> であり、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、一緒にになって、構造 (II) :

【化2】



10

(II)

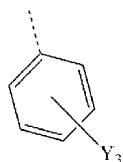
(ここで、 $p$  は、環 B が存在するとき 0 または 2 であり、かつ  $p$  は、環 B が存在しないとき 2 である)

であり、または

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、それぞれ独立して、メチルアルコール、フェニル、直鎖状もしくは分岐状の C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルキニル、C<sub>6</sub> ~ 10 アリール、またはヘテロ環、置換アリール、チオフェン、フラン、または以下の構造 :

【化3】

(Id)



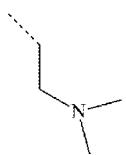
20

(ここで、Y<sub>3</sub> は、環上の任意の位置に存在してもよく、かつ、H、ハロゲン、OH、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 ヒドロキシアルキル、または CF<sub>3</sub> である)

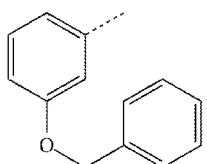
30

## 【化4】

(1e)

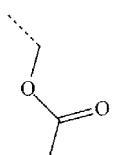


(1f)



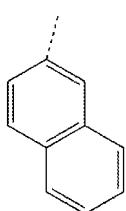
10

(1g)



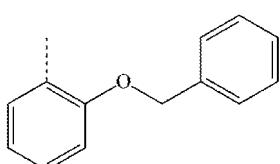
20

(1h)



または

(1i)



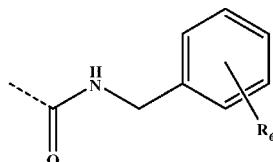
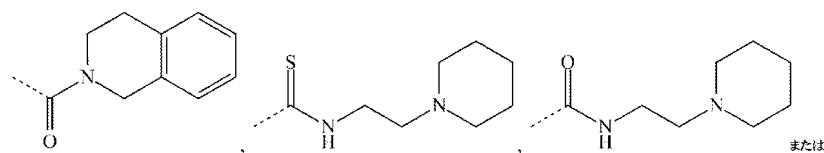
30

の1つであり、かつ

$R^3$  は、 $-C(=NH_2)NH_2$ 、 $-CONH(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CONH(CH_2)_4CH_3$ 、

40

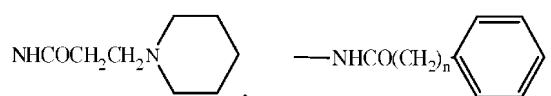
## 【化5】



10

{ここで、R<sup>6</sup>は、環上の任意の位置に存在してもよく、かつ、H、NH<sub>2</sub>、NHCOCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、ハロゲン、

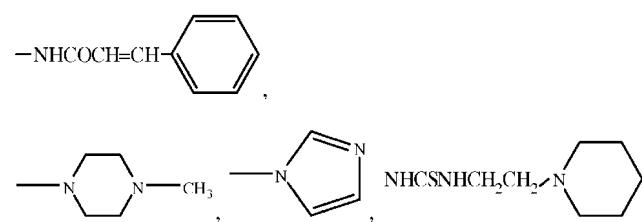
## 【化6】



20

(ただし、nは0～3である)

## 【化7】



30

である}

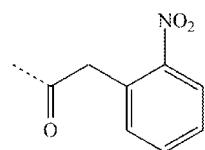
であり、

またはR<sup>3</sup>は、

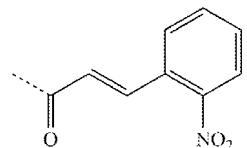
以下の構造：

## 【化 8】

(3a)

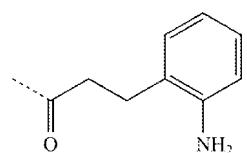


(3b)

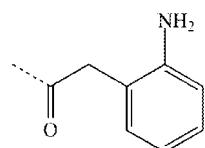


10

(3c)



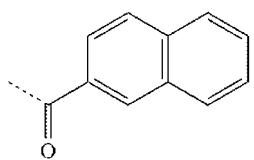
(3d)



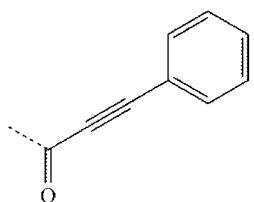
20

## 【化9】

(3e)

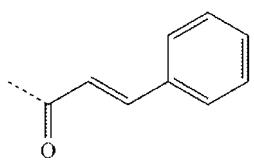


(3f)



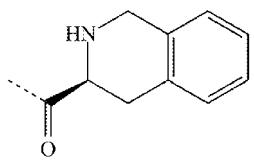
10

(3g)

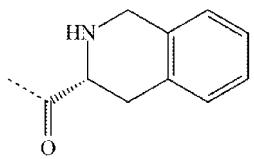


20

(3h)



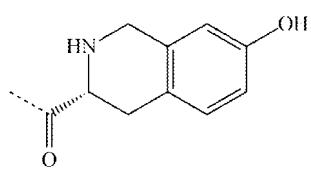
(3i)



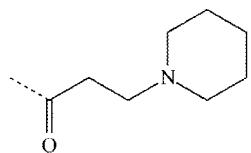
30

## 【化 10】

(3j)

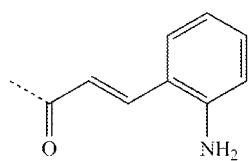


(3k)



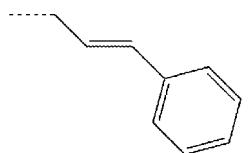
10

(3l)

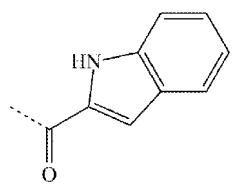


20

(3m)



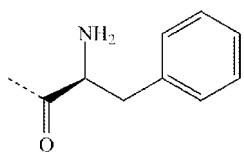
(3n)



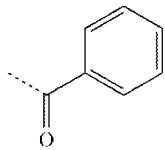
30

## 【化 1 1】

(3o)

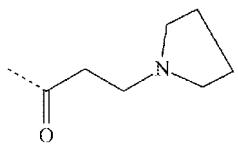


(3p)

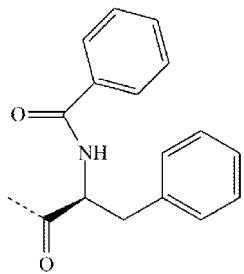


10

(3q)

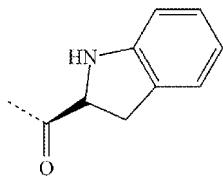


(3r)



20

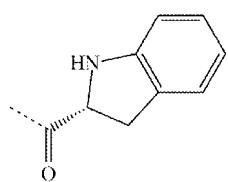
(3s)



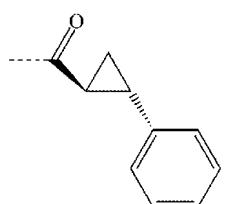
30

## 【化12】

(3t)

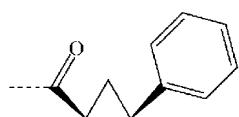


(3u)



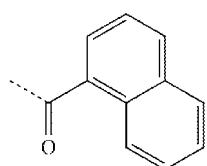
10

(3v)

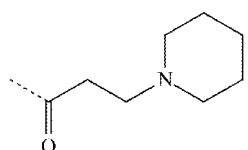


20

(3w)



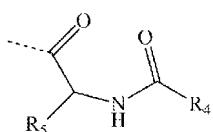
(3x)



30

## 【化13】

(3y)



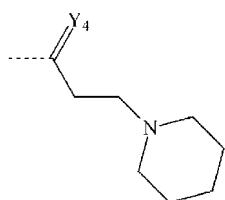
40

{ここで、R<sub>5</sub>は、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル、C<sub>6～10</sub>アリール、ヘテロ環、置換アリール、置換チオフェン、フラン、ピロール、天然アミノ酸側鎖、またはノルロイシン、シクロヘキシリラニン、ホモシクロヘキシリラニン、シクロヘキシリグリシン、2-アミノイソ酪酸、3-シクロペンチルアラニン、ノルバリン、およびホモフェニルアラニンからなる群から選択される非天然アミノ酸側鎖であり、かつR<sub>4</sub>は、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル、C<sub>6～10</sub>アリール、ヘテロ環、置換アリール、置換チオフェン、フラン、ピロール、またはH、または

50

## 【化14】

(3z)



(ここで、 $Y_4$  は、O または S である)  
である)

の1つである}

で示されるニューロペプチドSレセプターアンタゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩  
(但し、当該アンタゴニストは、

1, 1 -ジフェニル - フロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - ( 1 H ) - 3 - オン、  
3 , 3 -ジフェニル - フロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン又は  
3 , 3 -ジ - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - フロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - ( 3 H )  
- オン

ではない)を含む、医薬組成物。

## 【請求項2】

R<sub>1</sub> がフェニルである、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項3】

R<sub>2</sub> がイソブチルである、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項4】

R<sub>1</sub> がフェニルであり、かつ R<sub>2</sub> がイソブチルである、請求項1に記載の医薬組成物。

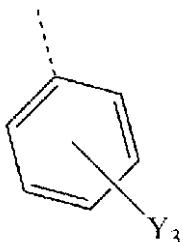
## 【請求項5】

X<sub>2</sub> がN - R<sub>3</sub> であり、かつ X<sub>1</sub> がC H<sub>2</sub> である、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項6】

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が、それぞれ独立して、3位および4位に独立してハロゲンを有するアリール、2位および3位に独立してアルコキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、ヒドロキシルを有するアリール、4位にトリフルオロメチルを有するアリール、または以下の構造：

## 【化15】



(ここで、 $Y_3$  は、環上の任意の位置に存在してもよく、かつ、H、ハロゲン、O H、C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> ヒドロキシアルキル、またはC F<sub>3</sub> である)  
の1つである、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項7】

更に生理学的に許容可能な担体を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項8】

それを必要とする被験体においてニューロペプチドSレセプターに結合させるための医  
薬組成物であって、請求項1に記載のニューロペプチドSレセプターアンタゴニストの有

10

20

30

40

50

効量を含み、被験体に投与される、医薬組成物。

**【請求項 9】**

医薬組成物の投与が、鳥、両生動物、魚、および哺乳動物からなる群から選択される被験体において効果を提供する、請求項8に記載の医薬組成物。

**【請求項 10】**

有効量の請求項1に記載のニューロペプチドSレセプターアンタゴニストを含み、哺乳動物に投与される、哺乳動物において、ニューロペプチドSレセプターへのアゴニストの結合に起因する疾患または病態の少なくとも1つを予防および／または治療するための医薬組成物であって、

当該疾患または病態が、物質乱用、物質乱用再発、パニック障害、恐怖症、心的外傷後ストレス障害、およびナルコレプシーを含む睡眠障害からなる群から選択される、医薬組成物。 10

**【請求項 11】**

物質乱用が、アヘン中毒、コカイン中毒、ニコチン中毒、およびエタノール中毒からなる群から選択される、請求項10に記載の医薬組成物。

**【請求項 12】**

経口摂取、注射、静脈内注射、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、エアロゾル剤、トローチ剤、ボーラス剤、坐剤、軟膏剤、粉末剤、溶液剤、分散剤、エマルジョン剤、および懸濁剤からなる群から選択される経路を介して投与される、請求項10に記載の医薬組成物。 20

**【請求項 13】**

哺乳動物がヒトである、請求項10に記載の医薬組成物。

**【請求項 14】**

ニューロペプチドSレセプターへのアゴニストの結合に起因する疾患または病態の少なくとも1つの予防剤および／または治療剤の製造のため、請求項1に記載のニューロペプチドSレセプターアンタゴニストの使用であって、

当該疾患または病態が、物質乱用、物質乱用再発、パニック障害、恐怖症、心的外傷後ストレス障害、およびナルコレプシーを含む睡眠障害からなる群から選択される、使用。 20

**【請求項 15】**

物質乱用が、アヘン中毒、コカイン中毒、ニコチン中毒、およびエタノール中毒からなる群から選択される、請求項14に記載の使用。 30

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

**分野**

本明細書に開示される主題は、ニューロペプチドSレセプタリガンドに関し、より特定的には、ニューロペプチドSレセプターのブロッキングに反応する疾患または病態の治療のためのニューロペプチドSレセプターアンタゴニストに関する。

**【0002】**

**政府のライセンス権**

本発明は、国立衛生研究所(National Institute of Health)により授与された助成金番号1R21MH081247-01および1R01MH087826-01A1に基づいて政府の支援を受けて行われた。政府は、本発明に関する一定の権利を有する。 40

**【背景技術】**

**【0003】**

**背景**

ヒトニューロペプチドS(NPS)は、一次配列：SFRNGVGTGMKKTSFQRAKを示す20残基のペプチドである。また、この配列は、種間でよく保存されており、特に、NPSのセリン(S)N末端残基は、これまでに調べられたすべての種間で保存されている。従前のオーファンGタンパク質結合レセプター(GPCR)GPR154は 50

、N P Sと対形成した後N P Sレセプターと命名され、N P S Rと略記された。

#### 【0004】

N P Sペプチド転写物は、青斑核(L C)とバリントン核と傍小脳脚核との間に位置するニューロンの小集団で主に発現される。N P S R mRNAは、中枢神経系全体にわたり発現され、嗅覚構造、扁桃体、視床室傍核、海馬台(subiculum)、ならびに視床下部外側部(L H)、視床下部背内側部(D M H)、および視床下部腹内側部(V M H)で最高濃度となる。N P S Rは、覚醒、不安、食物摂取などのいくつかの生物学的プロセスへの関与の可能性を示す。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

10

#### 【0005】

##### 概要

本明細書には、高い親和性を有してニユーロペプチドSレセプター(N P S R)に結合するように構成されたN P S Rアンタゴニストが提供される。いくつかの実施形態では、提供されるN P S Rアンタゴニストは、生物学的活性化合物の合成の中間体としての役割を果たしうる。特定の実施形態では、N P S Rアンタゴニストは、薬学的に許容可能な塩の形態である。

#### 【0006】

さらに、有効量のN P S Rアンタゴニストと生理学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物が提供される。また、それを必要とする被験体においてN P S Rに結合させる方法も提供される。この方法は、有効量のN P S Rアンタゴニストを被験体に投与することを含む。いくつかの実施形態では、被験体は、限定されるものではないがヒトを含む哺乳動物である。

20

#### 【0007】

特定の実施形態では、N P S Rに結合させる方法は、アヘン中毒、コカイン中毒、ニコチン中毒、およびエタノール中毒からなる群から選択される疾患状態を有する被験体に有効量のN P S Rアンタゴニストを投与することを含む。化合物は、ときには、経口投与、静脈内投与、または筋肉内投与される。

#### 【0008】

また、本明細書には、哺乳動物においてN P S Rへのアゴニストの結合に起因する疾患または病態の少なくとも1つを治療および/または予防する方法も提供される。この方法は、有効量のN P S Rアンタゴニストまたはその塩を哺乳動物に投与することを含む。特定の実施形態では、疾患または病態は、物質乱用、物質乱用再発、パニック障害、恐怖症、心的外傷後ストレス障害、およびナルコレプシーを含む睡眠障害である。

30

#### 【0009】

さらに、本明細書には、ニユーロペプチドSレセプターへのアゴニストの結合に起因する疾患または病態の少なくとも1つに対する予防剤および/または治療剤またはプロドラッグの製造における本明細書に開示されたN P S Rアンタゴニストの使用方法が提供される。いくつかの実施形態では、疾患または病態は、物質乱用、物質乱用再発、パニック障害、恐怖症、心的外傷後ストレス障害、およびナルコレプシーを含む睡眠障害である。

40

#### 【0010】

また、本明細書には、代替的に置換された(alternatively substituted)4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 4-c]ピリジン-1(3H)-オンおよび代替的に置換された(transおよびcis3a, 7a)-1-オキソ-3, 3-二置換ヘキサヒドロフロ[3, 4-c]ピリジン-5(1H)-カルボキサミドの合成方法も提供される。

#### 【0011】

##### 図面の簡単な説明

本発明の実施形態の利点が容易に理解されるように、添付の図面に例示された特定の実施形態を参照することにより、以上に簡潔に説明した実施形態のより具体的な説明を行う。これらの図面は単にいくつかの実施形態を示しているにすぎないので、範囲を限定する

50

ものとみなすべきではないことを理解したうえで、添付の図面を用いてさらに具体的かつ詳細に、実施形態を記載して説明する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、本明細書の化合物1の合成スキームを例示している。

【図2】図2は、化合物1の誘導体の代表的な合成スキームを例示している。

【図3】図3は、選択されたN P Sアンタゴニストのアンタゴニスト活性を例示している。ここで、K<sub>e</sub>は、アンタゴニスト試験化合物がN P S E C 5 0曲線を右方向にシフトする能力を示す。

【発明を実施するための形態】

10

【0013】

詳細な説明

本明細書全体を通して、特徴、利点、または類似の言葉に関する言及は、特徴および利点のすべてがいずれか1つの実施形態で実現されうることを意味するものではない。もっと正確に言えば、特徴および利点に言及する言葉は、特定の特徴、利点、または特性が、少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味するものとみなされる。したがって、特徴および利点ならびに類似の言葉の考察は、本明細書全体を通して、同一の実施形態を言及するものでありうるが、必ずしもそうとはかぎらない。

【0014】

20

さらに、実施形態に記載される特徴、利点、および特性は、任意の好適な形で組み合わせうる。当業者であれば、特定の実施形態の特定の特徴または利点の1つまたは複数を有することなく実施形態を実施しうることは、わかるであろう。他の場合には、すべての実施形態に存在していない場合があるさらなる特徴および利点が特定の実施形態で認識されることもありうる。

【0015】

実施形態のこれらの特徴および利点は、以下の説明および添付の特許請求の範囲からより完全に明らかになるであろう。またはこれ以降に示される実施形態の実施により、知ることもできる。当業者であればわかるであろうが、本発明の態様は、組成物、方法、および/またはシステムとして具現化されうる。

【0016】

30

本明細書全体を通して、「一実施形態」、「ある実施形態」、または類似の言葉に関する言及は、実施形態との関連で説明された特定の特徴、構造、または特性が、少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、「一実施形態では」、「ある実施形態では」という表現、および類似の言葉の出現は、本明細書全体を通して、すべて同一の実施形態を言及するものでありうるが、必ずしもそうとはかぎらず、特に明示的に示されていないかぎり、すべての実施形態でなく1つまたは複数の実施形態を意味する。「～を含む(including)」、「～を含む(comprising)」、「～を有する(having)」という用語、およびそれらの変形は、特に明示的に示されていないかぎり、「限定されるものではないが、～を含む」ことを意味する。列挙された項目のリストは、特に明示的に示されていないかぎり、項目のいずれかまたはすべてが相互に排他的および/または相互に包括的であることを意味しない。また、「a」、「an」、および「the」という用語は、特に明示的に示されていないかぎり、「1つまたは複数」を意味する。

40

【0017】

さらに、実施形態に記載される特徴、構造、または特性は、任意の好適な形で組み合わせうる。実施形態は、特定の詳細事項の1つまたは複数を有することなく、または他の方法、成分、材料などを用いて、実施しうることは、当業者であればわかるであろう。他の場合には、周知の構造、材料、またはプロトコルは、実施形態の態様が曖昧にならないよう、示されていないかまたは詳細に説明されていない。

【0018】

緒言

50

本明細書に提供される分子は、高い親和性を有してN P S Rに結合するので、N P Sを排除または変位してアンタゴニストとして機能する。提供される分子は、コカイン中毒、物質乱用、物質乱用再発、パニック障害、恐怖症、心的外傷後ストレス障害、およびナルコレプシー、他の病態を含む睡眠障害の治療に有用でありうる。

#### 【0019】

##### レセプターアンタゴニスト

レセプターアンタゴニストは、レセプターに結合することにより生物学的反応そのものを誘発しないが、天然リガンドまたはアゴニストにより媒介される反応をブロックまたは弱めるタイプのレセプターリガンドまたは薬剤である。薬理学では、アンタゴニストは、そのコグネイトレセプターに対して親和性を有するが効力はなく、結合は、レセプターにおいて、相互作用を破壊するか、またはアゴニストもしくはインバースアゴニストの機能を阻害する。アンタゴニストは、レセプター上の活性部位もしくはアロステリック部位に結合することにより、その効力を発揮するか、またはレセプターの活性の生物学的調節に通常は関与しないユニークな結合部位で相互作用しうる。アンタゴニスト活性は、アンタゴニスト - レセプター複合体の寿命に依存して可逆または不可逆でありうる。また、さらには、アンタゴニストレセプター結合の性質に依存する。薬剤アンタゴニストは、レセプター上の構造的に規定された結合部位で内因性リガンドまたは基質と競合することにより、それらの効力を達成しうる。

#### 【0020】

##### ニューロペプチドSおよびニューロペプチドSレセプター

神経科学では、推定伝達分子と未知機能「オーファン」レセプターとの結合は、新規な薬理学を呈するいくつか興味深いリガンド - レセプター対形成の同定に結びついてきた。ニューロペプチドSレセプター(N P S R)系は、N P Sとの対形成を実証することにより、サトウ(Sato)および共同研究者によりに脱オーファン化され(1)、睡眠、栄養、不安、薬物乱用、炎症などの様々な生理学的状態を変調することが示してきた。

#### 【0021】

ニューロペプチドSは、そのコグネイトG<sub>q</sub>またはG<sub>s</sub>結合G P C Rレセプター系の活性化を介してアゴニストとして機能する20アミノ酸ペプチドである。N P S Rは、少なくとも3つの既知のアイソフォーム、野生型H P S A s n<sup>1 0 7</sup>、S N P A s n<sup>1 0 7</sup>I l e、およびN P S C - A l tを有する。各変異体は潜在的に機能差を有しうるので、各アイソフォームのアゴニスト感受性が評価された。<sup>[1 2 5]</sup>T y r<sup>1 0</sup>-N P Sの放射性リガンド結合は、レセプター変異体間で不变であった。しかしながら、カルシウムフラックスを用いた機能的感受性は、I l e 1 0 7変異体では、A s n 1 0 7の5~10倍の向上が観察された。機能アッセイでは、h N P Sは、N P S R - C O A l tで最も効力がなかった(107I変異体の1/30)。

#### 【0022】

N P SによるN P S Rの活性化の結果として、N P S Rコグネイトタンパク質を介して細胞内カルシウムが増える。N P Sアゴニスト活性に重要なアミノ酸は、A l aスキャニング突然変異誘発を介して同定してきた。特に、P h e 2、A r g 3、A s n 4、およびV a 1 6は、アゴニスト活性にきわめて重要であり、残基5~13は、ヘリックス認識配列を形成するという仮説が立てられている。N P Sに関するN M Rおよび円二色性の試験では、レセプター活性化にきわめて重要なアミノ酸間で有意な可撓度が示唆されてきたので、現在入手可能なデータを用いた生物活性N P Sコンフォーマーの同定は、困難になっている。

#### 【0023】

X u ら(2)は、N P Sが覚醒と不安の両方に関与すると判断した。N P S(i.c.v.)の投与では、馴化マウスおよびナイーブマウスの両方で自発運動活性が増大された。また、N P S治療マウスは、高架式十字迷路(elevated plus maze)、明暗ボックス、およびガラス玉覆い隠し(marble burying)パラダイムで、抗不安様挙動を示した。より最近の試験では、R i z z i ら(3)は、自発運動活性の変化に影響を受けない行動モデル

10

20

30

40

50

であるストレス起因性低体温症を用いて、N P S の覚醒促進性および抗不安促進性を確認した。

#### 【 0 0 2 4 】

##### 抗不安剤

中枢神経系 ( C N S ) へのレセプターおよびペプチドの両方の局在化を規定することにより、N P S 機能の第 1 の指標が提供された。in situ ハイブリダイゼーションでは、N P S R m R N A は、C N S 全体にわたり広く発現されることが示された。特に、高レベルのN P S R m R N A は、視床、視床下部、皮質、海馬、および扁桃で同定された。しかしながら、ヒトN P S 前駆体m R N A は、主に脳幹の青斑核 ( L C ) に発現され、アミノ酸 Arg Lys に近接する特異的切断部位で 89 アミノ酸のシグナルペプチドから切断される。L C へのm R N A 局在化に起因して、X u らは、N P S が覚醒、不安、またはその両方で役割を果たしうると推測した。10

#### 【 0 0 2 5 】

関連行動アッセイでは、一般に探索成分または自発運動成分を利用するので、自発運動刺激を増大させる薬剤に対する抗不安活性を評価するのは難しいことが多い。N P S は、標準的行動解析で識別することが困難な 2 つの生理学的状態を変調すると推定されたので、X u らは、互いに独立した形で覚醒活性および抗不安活性を測定した。

#### 【 0 0 2 6 】

マウスは、新規な環境に導入された時に自発運動活性の増大を示す傾向がある。N P S ( i . c . v . ) の投与は、ナイーブマウスと対比して馴化マウスの自発運動活性の増加を引き起こしたので、不安緩解に依存しない覚醒が示唆される。また、N P S 治療マウスは、高架式十字迷路、明暗ボックス、およびガラス玉覆い隠しパラダイムで、抗不安様挙動を示した。より最近の試験で、R i z z i ら ( 3 ) は、自発運動活性の変化に影響を受けない行動モデルであるストレス起因性低体温症を用いてN P S の覚醒促進性および抗不安促進性を確認した。20

#### 【 0 0 2 7 】

現在、in vivo 予備試験では、N P S に対する非常にユニークな薬理学的プロファイルが示されているので、利用可能な治療標的としてN P S およびN P S R が有望視されている。本明細書に提供される分子は、不安を変調しうるうえに、パニック障害、恐怖症、および心的外傷後ストレス障害を含む病態の治療に有用でありうる。30

#### 【 0 0 2 8 】

##### N P S は睡眠を変調する

N P S レセプター系を用いた進行中の研究では、N P S 関連薬剤治療に反応性しうるいくつかの潜在的な疾患状態、たとえば、ナルコレプシー、パニック障害、肥満症、薬物乱用、心的外傷後ストレス障害、および不安が規定され始めている。N P S レセプター系を介して作用する新しい薬剤の開発は、現在利用されている治療に対して耐性がないまたはそれに反応しない個体に有意に奏効しうる。N P S レセプター系は、非鎮静抗不安剤の標的として有望であった。N P S ( i . c . v . ) の投与は、覚醒状態を増大させると同時に、齧歯動物で不安を低減し、しかも、N P S 媒介覚醒は、ノルアドレナリン作動性ニューロンにより制御されない。40

#### 【 0 0 2 9 】

二重 in situ ハイブリダイゼーション実験では、L C のN P S 発現ニューロンは、ノルエピネフリンを発現しないが、主にグルタミン酸作動性であることが示唆されている。また、N P S の同定は、これまでに明確に示されていない。現在、N P S 発現ニューロンは、バリントン核と固有 L C との間の領域で同定された。これらの細胞は、ノルエピネフリンまたはコルチコトロピン放出因子のいずれも発現しないが、N P S を発現する。これらのN P S 発現細胞に関するさらなる試験は、覚醒と睡眠における脳橋のこれまでに推測された役割の明確な証拠を提供しうる。

#### 【 0 0 3 0 】

睡眠心臓試験 ( 4 ) は、睡眠におけるN P S の役割に関する追加の遺伝的データを提供50

した。参加者は、自身の睡眠時間、昼間眠気、および睡眠の質について質問された。次いで、参加者の遺伝子型が調べられ、有益な睡眠習慣との潜在的な遺伝的関連が規定された。通常の就寝時刻とN P S N 1 0 7 I S N Pとの間で特異的関連性が見出された。この試験では、N P Sが睡眠のメディエーターである可能性が高いと結論付けられた。

#### 【 0 0 3 1 】

また、脳波および脊髄電図を用いて、N P Sがマウスの睡眠覚醒パターンを改変する能力も評価された。マウスにおける低用量のN P S(0.1 n M o l)は、生理食塩水と比較して最初の覚醒時間を45%~69%増大させた。さらに、第1および第2の段階の徐波睡眠ならびにR E M睡眠の量は、生理食塩水と比較して有意に軽減された。

#### 【 0 0 3 2 】

睡眠の変調へのN P Sの関与のこのレベルから、N P S薬剤治療は、不眠症またはナルコレプシーに罹患している患者に奏効しうることが示唆される。本明細書に提供される分子は、睡眠を変調しうるうえに、不眠症およびナルコレプシーを含む睡眠障害の治療に有用でありうる。

#### 【 0 0 3 3 】

N P Sはコカインの報酬効果を改変する

扁桃のN P Sレセプターは、薬物乱用および中毒に関与することがすでに示された領域に局在化する。それに加えて、N P Sは、外側傍小脳脚核中にコルチコトロビン放出因子(C R F)と共に共局在化される。N P Sは不安を低減するがC R Fは不安を増大させるので、N P SとC R Fとの共局在化は、興味深い。C R Fは、薬物乱用挙動を変調することが示された。

#### 【 0 0 3 4 】

薬物乱用におけるN P Sの潜在的な役割をよりよく規定するために、すでに消失されたコカイン探索行動を回復させるN P Sの能力を、これまでの研究により評価し、脳室内に投与されたN P Sが、用量依存的に、元々は消失されたコカイン探索行動を増大させることを見出した。ここで、本発明者らは、N P Sアンタゴニストがラットにおいてコカイン自己投与を軽減すると判断した。本明細書に提供される分子は、物質乱用および物質乱用再発を含む薬物中毒の治療に有用でありうる。

#### 【 0 0 3 5 】

N P Sは学習および記憶を改変する

N P S R m R N Aは、傍梨状皮質/核および海馬台を含む学習および記憶の調節で知られる海馬領域で非常に高レベルで発現される。したがって、N P Sは、記憶および記憶の固定に関与するように配置される。N P S投与(i. c. v.)は、新規な認識アッセイの性能を用量依存的に改善するので、記憶における生化学的役割が確認される。N P Sは記憶および不安の両方を改変するので、部分的には記憶関連不安障害を治療できる可能性が示唆されることから、N P Sが短期記憶から長期記憶(固定)への変換を改変する能力を調べた。

#### 【 0 0 3 6 】

不安障害は、集団のかなりの部分で出現し、ベンゾジアゼピンなどの現在の薬剤治療は、鎮静や潜在的依存性などの望ましくない副作用を有する。不安関連障害に対する適切な生物学的標的の選択では、恐怖を抱かせる生化学的機序を考慮するべきであるが、より重要なこととして、その持続性を解消する能力も考慮するべきである。Reinshiedら(5)による試験は、忌避記憶の固定の同時低減に加えて、急性抗不安様作用の誘導におけるN P Sの役割を特定し始めた。試験前、パブロフ恐怖条件付けに付したマウスにN P Sを投与した。

#### 【 0 0 3 7 】

N P S投与の予備試験では、恐怖反応(すくみ行動)が低減したが、N P S投与の予備訓練では、恐怖反応に効果がなかった。このことから、N P Sは、恐怖学習の阻害とは対照的に、恐怖発現の軽減に関与していることが示唆された。この試験から、N P Sレセプターの活性化は、不安を軽減するうえで、二面的役割を有することが実証された。不安に

10

20

30

40

50

対してN P Sが有する急性効果に加えて(高架式十字迷路、明暗ボックス、ガラス玉覆い隠し)、忌避記憶の消去を促進するというより重要な役割がここで規定された。このことから、小分子アゴニストを用いてN P S Rを標的とすることにより、心的外傷後ストレス障害(P T S D)などの不安および不安関連障害を効果的に治療できる可能性を有しうることが実証された。

#### 【0038】

他の研究では、学習および記憶におけるN P Sの役割が解明された(Meisら(6))。状況恐怖記憶想起と手掛けり恐怖記憶想起との選択的変化を明確化するために、N P Sを扁桃体基底外側核(B L A)に注入してすくみ行動のパーセントを評価した。訓練後、動物を嫌悪環境に配置した時、N P S注入(0.1 nM)が状況恐怖記憶を有意に低減した。ただし、来たるべきフットショックに先行して音を鳴らした時のパブロフの手掛けり誘導恐怖記憶ではない。この低用量のN P Sでは抗不安活性は観察されなかったことから、増強された移動運動または抗不安行動は、状況すくみ事象の低減に関与しないことが示唆された。

10

#### 【0039】

状況恐怖記憶から長期記憶(ただし、手掛けり誘導記憶ではない)への変換を阻止する能力は、記憶固定におけるN P S薬剤治療の特異的役割を示唆する。本明細書に提供される分子は、種々の恐怖症を含む状況誘導不安の治療に有用でありうる。

#### 【0040】

##### N P S Rアンタゴニスト分子

20

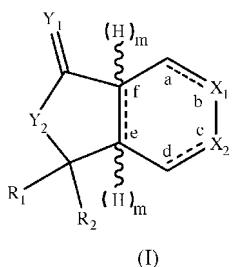
本明細書には、N P Sレセプターの薬理学的特性解析のための小分子プローブとしておよびN P S R変調病態に対する治療剤として有用なN P S Rアンタゴニストが提供される。本明細書に規定されるアンタゴニスト分子は、N P S RレセプターへのN P Sの結合により引き起こされるかまたはそれにより悪化する病態を軽減するために使用されうる。いくつかの実施形態では、本明細書に規定されるN P S Rアンタゴニストは、200 nM未満のK<sub>e</sub>結合活性を有する。特定の実施形態では、N P S Rアンタゴニストは、100 nM未満のK<sub>e</sub>結合活性を有する。

#### 【0041】

本明細書に提供される構造は、すべての立体異性体、(+)-型および(-)-型の異性体、ジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体のエナンチオマー、ならびに提供された分子のコンフォーマーを含むものとみなされる。いくつかの実施形態では、ニューロペプチドSレセプターアンタゴニストは、構造(I)：

30

#### 【化1】



(I)

40

で示される化合物を含んで提供される。式中、点線は、飽和結合または不飽和結合を表し、ただし、すべての点線が不飽和結合を表すか、eとfとの間の点線のみが不飽和結合であるか、またはどの点線も不飽和結合を表さないかのいずれかであり、X<sub>1</sub>は、C H、C H<sub>2</sub>、N、またはN - R<sub>3</sub>であり、かつX<sub>2</sub>は、X<sub>1</sub>がNのときC Hであり、X<sub>2</sub>は、X<sub>1</sub>がN - R<sub>3</sub>のときC H<sub>2</sub>であり、X<sub>2</sub>は、X<sub>1</sub>がC HのときNであり、かつX<sub>2</sub>は、X<sub>1</sub>がC H<sub>2</sub>のときN - R<sub>3</sub>であり、mは、0または1であり、かつ波線は、シス配置またはトランス配置を有する炭素に結合された結合を示す。Y<sub>1</sub>は、OまたはSであり、かつY<sub>2</sub>は、O、N、またはC H<sub>2</sub>である。R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>に対する置換基は、以下

50

に記載される。

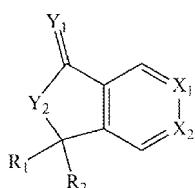
**【0042】**

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるN P S Rアンタゴニストは、構造式(1)、(2)、(3)、(4)、および(5)からなる群から選択される。式(1)中、 $X_1$ は、CHおよびNの一方であり、かつ $X_2$ は、CHおよびNの他方である。式(2)、(3)、(4)、および(5)中、 $X_1$ は、 $CH_2$ およびN-R<sub>3</sub>の一方であり、かつ $X_2$ は、 $CH_2$ およびN-R<sub>3</sub>の他方である。

**【化2】**

(1)

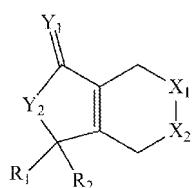
10



**【化3】**

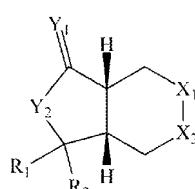
(2)

20

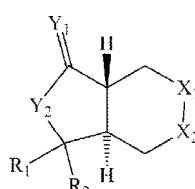


(3)

30

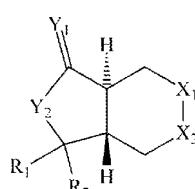


(4)



(5)

40



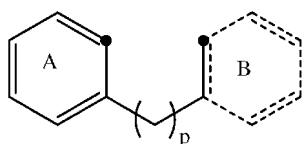
式中、 $Y_1$ は、OまたはSであり、かつ $Y_2$ は、O、N、または $CH_2$ である。

**【0043】**

いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、一緒になって、構造(I I)：

50

## 【化4】

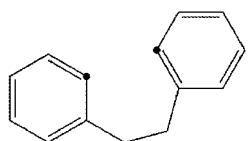


(II)

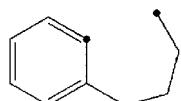
である。式中、 $p$  は、環 B が存在するとき 0 または 2 であり、かつ  $p$  は、環 B が存在しないとき 2 である。他の選択肢の表現では、 $R_1$  および  $R_2$  は、一緒になって、次の構造の 1 つである（結合炭素はボールド体で示される）。

## 【化5】

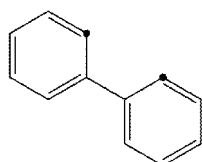
(1a)



(1b)



(1c)



## 【0044】

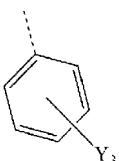
また、 $R_1$  および  $R_2$  は、それぞれ独立して、メチルアルコール、フェニル、直鎖状もしくは分岐状の  $C_{1 \sim 8}$  アルキル、 $C_{3 \sim 6}$  シクロアルキル、 $C_{2 \sim 8}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 8}$  アルキニル、 $C_{6 \sim 10}$  アリール、またはヘテロ環、置換アリール、チオフェン、またはフランでありうる。

## 【0045】

いくつかの実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  は、それぞれ独立して、3 位および 4 位に独立してハロゲンを有するアリール、2 位および 3 位に独立してアルコキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、ヒドロキシリルを有するアリール、4 位にトリフルオロメチルを有するアリール、または以下の構造：

## 【化6】

(1d)



の 1 つである。式中、 $Y_3$  は、環上の任意の位置に存在してもよく、かつ、H、ハロゲン、OH、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ヒドロキシリル、または  $CF_3$  を含む。

10

20

30

40

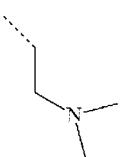
50

## 【0046】

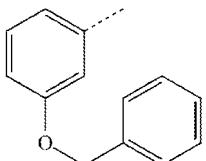
種々の実施形態では、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、以下の構造の1つである。

## 【化7】

(1e)

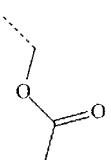


(1f)



10

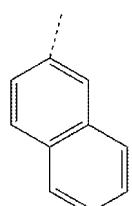
(1g)



20

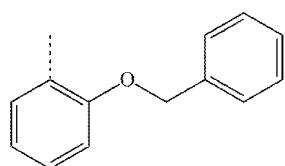
## 【化8】

(1h)



30

(1i)



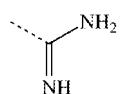
## 【0047】

R<sup>3</sup>は、以下の構造の1つである。

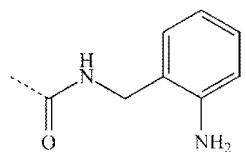
40

## 【化9】

(2a)

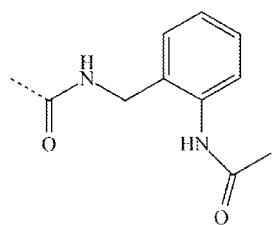


(2b)



10

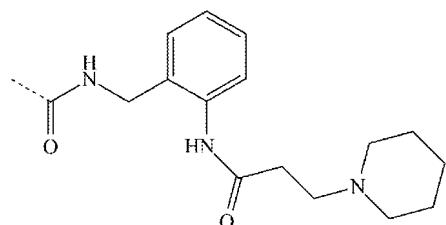
(2c)



20

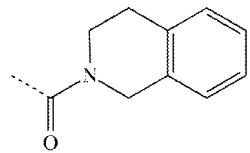
## 【化10】

(2d)

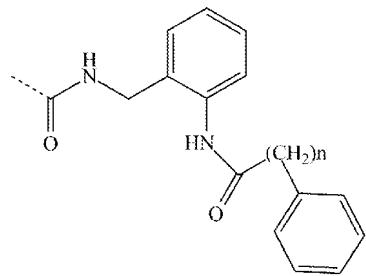


30

(2e)



(2f)

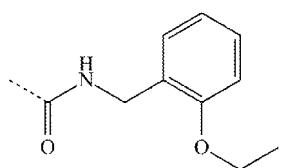


40

ただし、n = 0 ~ 3

## 【化 1 1】

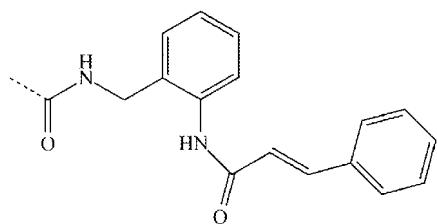
(2g)



## 【化 1 2】

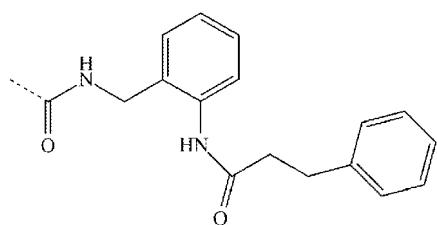
10

(2h)



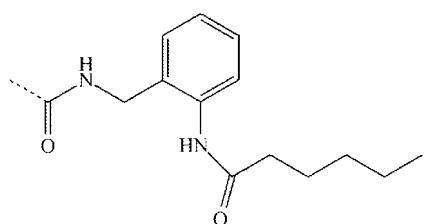
(2i)

20

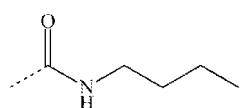


(2j)

30

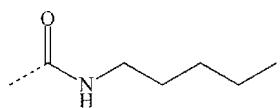


(2k)



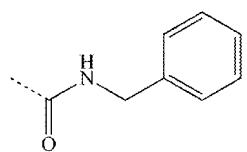
(2l)

40

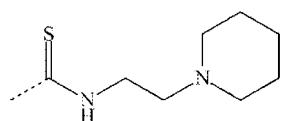


## 【化 1 3】

(2m)

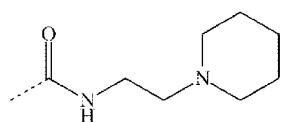


(2n)

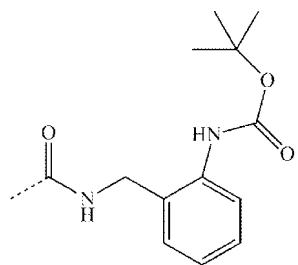


10

(2o)

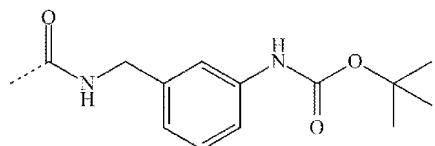


(2p)



20

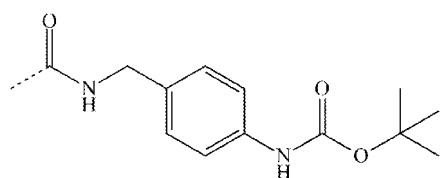
(2q)



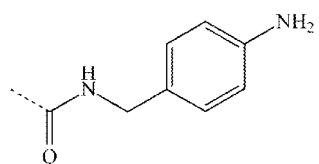
30

## 【化 1 4】

(2r)

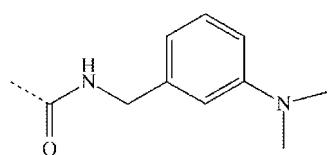


(2s)



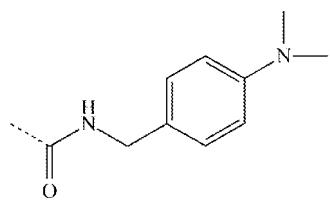
10

(2t)



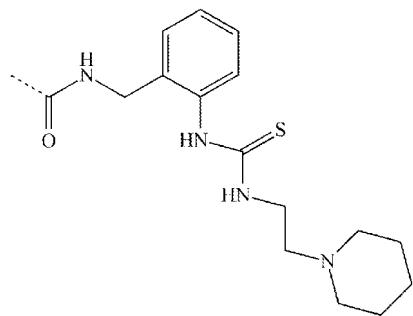
20

(2u)



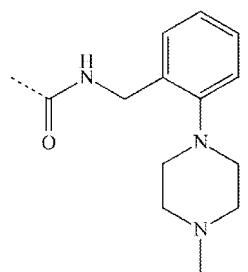
## 【化 15】

(2v)



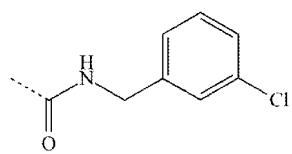
10

(2w)

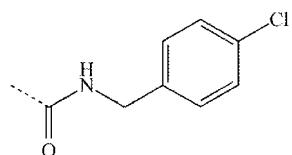


20

(2x)



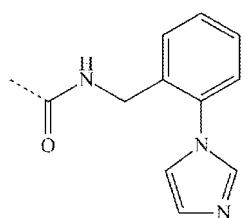
(2y)



30

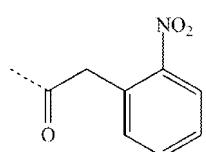
## 【化 1 6】

(2z)



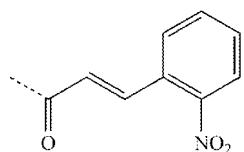
(3a)

10

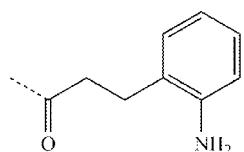


(3b)

20

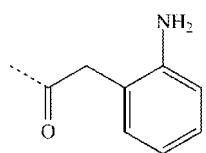


(3c)



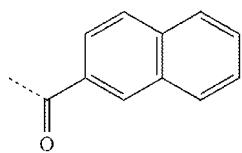
(3d)

30

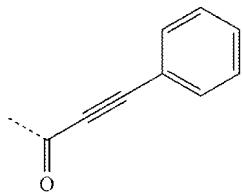


## 【化17】

(3e)

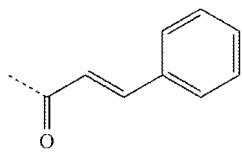


(3f)



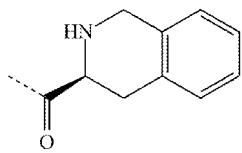
10

(3g)

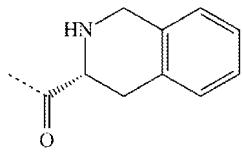


20

(3h)



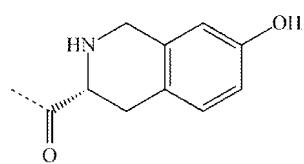
(3i)



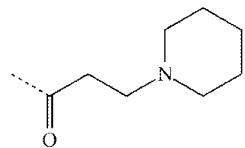
30

## 【化 18】

(3j)

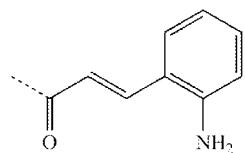


(3k)

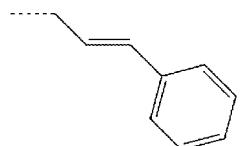


10

(3l)

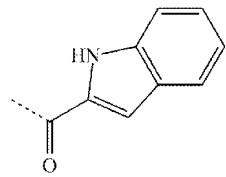


(3m)



20

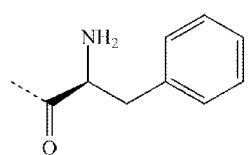
(3n)



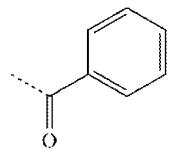
30

## 【化 1 9】

(3o)

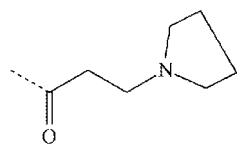


(3p)

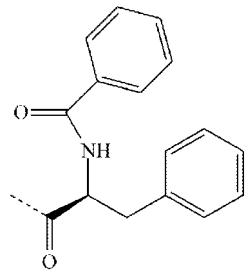


10

(3q)

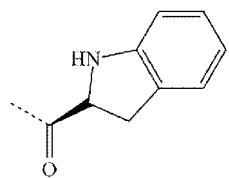


(3r)



20

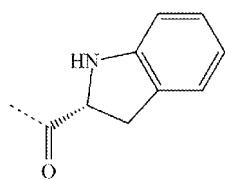
(3s)



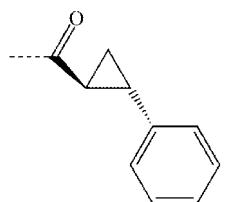
30

## 【化 2 0】

(3t)

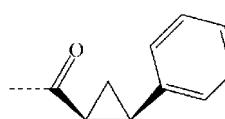


(3u)



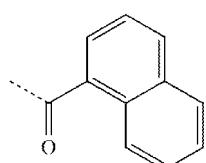
10

(3v)

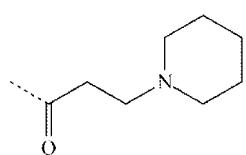


20

(3w)



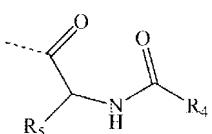
(3x)



30

## 【化 2 1】

(3y)



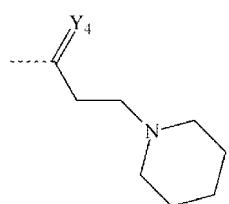
40

式中、R<sub>5</sub>は、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル、C<sub>6～10</sub>アリール、ヘテロ環、置換アリール、置換チオフェン、フラン、ピロール、天然アミノ酸側鎖、またはノルロイシン、シクロヘキシリラニン、ホモシクロヘキシリラニン、シクロヘキシリグリシン、2-アミノイソ酪酸、3-シクロペンチルラニン、ノルバリン、およびホモフェニルラニンからなる群から選択される非天然アミノ酸側鎖であり、かつR<sub>4</sub>は、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル、C<sub>6～10</sub>アリール、ヘテロ環、置換アリール、置換チオフェン、フラン、ピロール、またはH、または

50

## 【化22】

(3z)



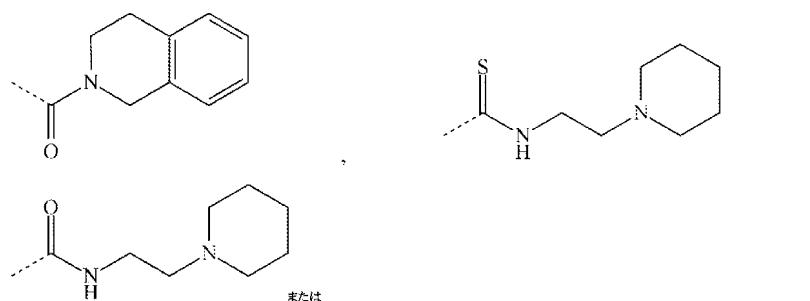
10

である。式中、Y<sub>4</sub>は、OまたはSでありうる。

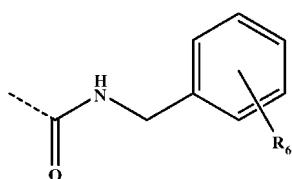
## 【0048】

いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>に対する置換基は、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、-CONH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-CONH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、

## 【化23】



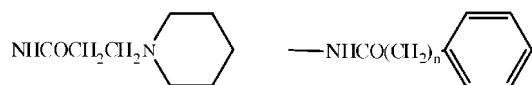
20



30

として表されうる。式中、R<sub>6</sub>は、環上の任意の位置に存在してもよく、かつH、NH<sub>2</sub>、NHCOCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、ハロゲン、

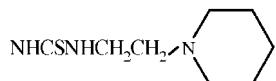
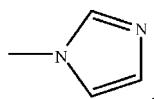
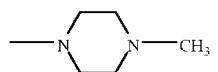
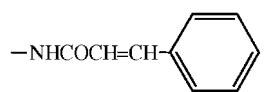
## 【化24】



40

(ただし、nは0～3である)

## 【化 25】



10

または以上で(3a)～(3z)と記された構造の1つである。いくつかの実施形態では、R<sup>6</sup>に対する置換基は、環上のオルト位またはパラ位に存在しうる。

## 【0049】

本開示で用いられる場合、「アルキル基(alkyl group)」または「アルキル基(alkyl radical)」という用語は、それらのすべての構造異性体、たとえば、線状、分岐状、および環状のアルキル基および部分を包含する。特に明記されていないかぎり、本明細書に記載されるすべてのアルキル基は、すべての特定値および部分範囲、たとえば、2、3、4、5、6、または7個の炭素原子を含めて、1～8個の炭素原子を有しうる。

20

## 【0050】

アルケニル基またはアルキニル基は、それぞれ、1個以上の二重結合または三重結合を有しうる。容易にわかるであろうが、アルケニル基またはアルキニル基がヘテロ原子に結合される場合、ヘテロ原子に直接に結合される炭素原子との二重結合や三重結合は、形成されない。

## 【0051】

アリール基は、1個以上のC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル基置換基を有していてもよい炭化水素アリール基、たとえば、フェニル基、ナフチル基、フェナントリル基、アントラセニル基である。

30

## 【0052】

構造式(1)および(2)として参照される化合物は、図1に記載される一般的な反応シーケンスに従って合成されうる。30超の適切なpKaを有する好適な塩基、たとえば、リチウムジイソプロピルアミドを用いてジエチルエーテル中で4-ジイソプロピルアミドピリジンを脱プロトン化すると、アニオンが得られ、次いで、これを適切に置換されたケトン、たとえば、1-(4-フルオロフェニル)-3-メチルブタン1-オンと縮合させると、適切に置換された中間体、たとえば、3-[1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-メチルブチル]-N,N-ジイソプロピルピリジン-4-カルボキサミドが提供される。次いで、中間体を酸で処理すると環化が誘導されて、置換化合物、たとえば、3-(4-フルオロフェニル)-3-イソブチルフロ[3,4c]ピリジン-1(3H)-オンが提供される。得られた[3,4-c]ピリジン-1(3H)-1および類似の化合物は、10～40psiの圧力下で等量の酸、酸化白金などの金属、および水素で処理することにより還元可能であり、構造式(2)に見られる化合物が提供される。

40

## 【0053】

特に、構造式(3)として参照される化合物は、ホウ化ニッケルを用いて適切に置換された4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-オンをさらに還元することにより得られ、R06039-211を含めて構造式(3)で参照され

50

る化合物で示されるシス配置を与える。3, 7位のシス配置から3, 7位のトランス配置へのエピマー化は、非プロトン性またはプロトン性の溶媒中でナトリウムメトキシドなどの塩基を用いることにより達成可能であり、R060039-212を含めて構造式(4)および(5)で参照される化合物を提供する。BOPなどのカップリング試薬およびトリエチルアミンなどの非求核性塩基を用いて適切に置換されたカルボン酸と構造式(2)～(5)(式中、R<sub>3</sub>=H)とを縮合すると、構造式(2b)～(31)によりあらわされる目標化合物が得られる。

#### 【0054】

X位にNおよびN-R<sub>3</sub>を有する構造式(1)～(5)として参照される化合物は、合成で出発物質として4-ジイソプロピルアミドピリジンの代わりに3-ジイソプロピルアミドピリジンを利用する以外は構造式(1)～(5)に関連して記載したのと同様に、合成可能である。他の反応条件はすべて、同様である。10

#### 【0055】

化合物(2a)は、DMFおよびトリエチルアミン中、50℃で20時間にわたり、3-フェニル-3-イソブチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-オンを1,3-ビス-tert-ブトキシカルボニル-2-メチル-2-チオブソイドウレアおよび塩化水銀で処理することにより、調製される。

#### 【0056】

本明細書に規定されるように、4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-オンの代替的に置換された類似体は、酸化白金、水素、および1当量の強酸を用いて調製される。この還元は、完全に還元された類似体ではなくテトラヒドロ誘導体のみを与えるように最適化された。さらには、還元用のホウ化ニッケルおよびエピマー化用のアルコキシド塩基を用いて高収率の方法が提供される。この方法は、いくつかの実施形態では、代替的に置換された4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-オンおよび代替的に置換された(transおよびcis3a,7a)-1-オキソ-3,3-二置換ヘキサヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-5(1H)-カルボキサミドを調製するために使用される。20

#### 【0057】

##### 製剤および投与

本明細書に提供される化合物は、好適な酸を用いてアミンのプロトン化により薬学的に許容可能な塩の形態をとりうる。当業者に公知の好適な酸としては、塩酸、ヨウ化水素酸、臭化水素酸、硫酸、リン、クエン酸、酢酸、フマル酸、酒石酸、およびギ酸が挙げられるが、これらに限定されるものではない。30

#### 【0058】

本明細書に提供される化合物およびその中間体の塩は、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性のアミノ酸との塩により例示されうる。金属塩の好適な例としては、アルカリ金属塩、たとえば、ナトリウム塩およびカリウム塩、アルカリ土類金属塩、たとえば、カルシウム塩、マグネシウム塩、およびバリウム塩、アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシリルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。40

#### 【0059】

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リシン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。50

## 【0060】

塩は、薬学的に許容可能なものでありうる。たとえば、化合物が酸性官能基を有する場合、無機塩、たとえば、アルカリ金属塩（たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（たとえば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）など、アンモニウム塩などが挙げられうる。化合物が塩基性官能基を有する場合、無機酸、たとえば、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩、または有機酸、たとえば、酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられうる。

## 【0061】

化合物が酸性官能基を有する場合、無機塩、たとえば、アルカリ金属塩（たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（たとえば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）など、アンモニウム塩などが挙げられうる。化合物が塩基性官能基を有する場合、無機酸、たとえば、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩、または有機酸、たとえば、酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられうる。10

## 【0062】

本明細書に規定される化合物は、水和物または非水和物のいずれかでありうる。水和物は、0 . 5 水和物、1 水和物、1 . 5 水和物、2 水和物などにより例示されうる。

## 【0063】

必要であれば、本明細書に提供される化合物は、不斉合成、光学分割などのそれ自体公知の方法を用いることにより、所望の R - 異性体または S - 異性体として取得可能である。20

## 【0064】

本明細書に提供する化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で酵素、胃酸などの *in vivo* 反応により開示化合物に変換される化合物、すなわち、酵素的酸化、還元、加水分解などにより開示化合物に変化する化合物、または胃酸による加水分解などにより本明細書に提供される化合物に変化する化合物を意味する。

## 【0065】

本明細書に提供される化合物のプロドラッグは、開示化合物のアミノ基のアシリ化、アルキル化、またはリン酸化から生じる化合物 [たとえば、開示化合物のアミノ基が、エイコサノイル、アラニル、ペンチルアミノカルボニル、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メトキシカルボニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジルメチル、ピバロイルオキシメチル、tert - ブチルなどの形態である化合物]、開示化合物のヒドロキシ基のアシリ化、アルキル化、リン酸化、またはホウ素化から生じる化合物 [たとえば、開示化合物のヒドロキシ基が、アセチル、パルミトイyl、プロパノイル、ピバロイル、スクシニル、フマリル、アラニル、ジメチルアミノメチルカルボニルなどの形態である化合物]、開示化合物のカルボキシ基のエステル化またはアミド化から生じる化合物 [たとえば、開示化合物のカルボキシ基が、エチルエステル、フェニルエステル、カルボキシメチルエステル、ジメチルアミノメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシエチルエステル、フタリジルエステル、(5 - メチル 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチルエステル、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル、メチルアミドなどの形態である化合物]、またはそれらの類似物により例示されうる。これらの化合物は、当技術分野でそれ自体公知の方法により本明細書に提供される化合物から生成可能である。また、本明細書に提供される化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で本明細書に提供される化合物に変化する化合物でありうる。

## 【0066】

本明細書に提供される化合物は、以上に述べた活性を有して NPS レセプターに対して選択性がある NPS アンタゴニストである。Ke は、IC50 を達成するのに必要なモル4050

濃度を表す。いくつかの実施形態では、 $K_e$ は、500 nM以下である。NPSRアンタゴニストがNPSに対して選択性がある特定の実施形態では、NPSとNPSRとの結合を妨害する。

#### 【0067】

提供された有効量のNPSRアンタゴニストをそれを必要とする被験体に投与すると、NPSレセプターに結合して、治療効果を生じうる。被験体は、ヒトまたは他の哺乳動物であってもよく、さらには鳥、爬虫動物、魚、または両生動物であってよい。

#### 【0068】

治療効果としては、NPSRへのアゴニストの結合に起因する疾患または病態を予防または治療することが挙げられうる。そのような疾患または病態としては、物質乱用、物質乱用再発、パニック障害、恐怖症、心的外傷後ストレス障害、およびナルコレプシーを含む睡眠障害が挙げられるが、これらに限定されるものではない。物質乱用としては、アヘン中毒、コカイン中毒、ニコチン中毒、およびエタノール中毒が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

#### 【0069】

特定の実施形態では、本明細書に提供されるNPSRアンタゴニストは、限定されるものではないが、物質乱用、物質乱用再発、パニック障害、恐怖症、心的外傷後ストレス障害、およびナルコレプシーを含む睡眠障害をはじめとする、ニューロペプチドSレセプターへのアゴニストの結合に起因する疾患または病態の少なくとも1つの予防剤および/または治療剤の製造に使用される。

20

#### 【0070】

本明細書に提供されるNPSRアンタゴニストは、さまざまな方法により投与されうる。したがって、経口経路により活性である製品は、溶液剤、懸濁剤、エマルション剤、錠剤、舌下用および頬腔内用の錠剤、軟質ゼラチンカプセルで使用される溶液を含む軟質ゼラチンカプセル剤、水性または油性の懸濁剤、エマルション剤、丸剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、錠剤、シロップ剤またはエリキシル剤などで投与されうる。非経口投与で活性な本明細書の化合物の製品は、デポ注射剤、Silastic(商標)および生分解性インプラン트を含むインプラント剤、皮膚パッチ剤、スキンクリーム剤、エアロゾル剤、トローチ剤、ボーラス剤、坐剤、または筋肉内および静脈内注射剤により投与されうる。

30

#### 【0071】

組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で公知の任意の方法に従って調製されうる。また、そのような組成物は、甘味剤、風味剤、着色剤、および保存剤からなる群から選択される1つまたは複数の作用剤を含有しうる。錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤と混合して活性成分を含有する錠剤は、許容可能である。これらの賦形剤は、たとえば、不活性希釈剤、たとえば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウム、顆粒化剤および崩壊剤、たとえば、マイズデンブンまたはアルギン酸、結合剤、たとえば、デンブン、ゼラチン、またはアカシア、および滑沢剤、たとえば、マグネシウムステアレート、ステアリン酸、またはタルクでありうる。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、または胃腸管内での破碎および吸着を遅延することにより、より長期間にわたり持続作用を提供すべく、公知の技術によりコーティングされていてもよい。たとえば、単独またはワックス併用のグリセリルモノステアレートやグリセリルジステアレートなどの時間遅延材料を利用してよい。

40

#### 【0072】

また、経口使用に供される製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、たとえば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはカオリンと混合された硬質ゼラチンカプセル剤として、または活性成分が水または油性媒体、たとえば、ラッカセイ油、流動パラフィン、またはオリーブ油と混合された軟質ゼラチンカプセル剤として、提供されうる。

#### 【0073】

本明細書の化合物の水性懸濁剤は、水性懸濁剤の製造に好適な賦形剤と混合して活性材

50

料を含有する。そのような賦形剤としては、懸濁化剤、たとえば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ナトリウムアルギネート、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、およびアカシアガム、および分散剤または湿潤剤、たとえば、天然に存在するホスファチド（たとえば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（たとえば、ポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖状脂肪族アルコールとの縮合生成物（たとえば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物（たとえば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート）、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールアンヒドリドから誘導される部分エステルとの縮合生成物（たとえば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）が挙げられる。また、水性懸濁剤は、1種または複数種の保存剤、たとえば、エチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート、1種または複数種の着色剤、1種または複数種の風味剤、および1種または複数種の甘味剤、たとえば、スクロース、アスパルテーム、またはサッカリンを含有しうる。眼科製剤は、当技術分野で公知のように、浸透圧が調整されるであろう。  
10

#### 【0074】

油性懸濁剤は、植物油、たとえば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油、もしくはヤシ油、または鉛油、たとえば、流動パラフィン中に活性成分を懸濁することにより、製剤化されうる。油性懸濁剤は、増粘剤、たとえば、ビーズワックス、固体パラフィン、またはセチルアルコールを含有しうる。甘味剤は、嗜好性がよい経口製剤を提供するために添加された。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加により保存されうる。  
20

#### 【0075】

水の添加により水性懸濁を調製するのに好適な本明細書の化合物の分散性粉末および顆粒は、分散剤、懸濁化剤、および/または湿潤剤ならびに1種または複数種の保存剤と混合して活性成分から製剤化されうる。好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、以上に開示されたものにより例示される。また、追加の賦形剤、たとえば、甘味剤、風味剤、および着色剤も存在しうる。

#### 【0076】

また、本明細書の化合物の医薬組成物は、水中油型エマルション剤の形態でありうる。油性相は、植物油、たとえば、オリーブ油もしくは落花生油、鉛油、たとえば、流動パラフィン、またはこれらの混合物でありうる。好適なエマルション剤としては、天然に存在するガム、たとえば、アカシアガムおよびトラガカントガム、天然に存在するホスファチド、たとえば、大豆レシチン、脂肪酸とヘキシトールアンヒドリドから誘導されるエステルまたは部分エステル、たとえば、ソルビタンモノオレエート、およびこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、たとえば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートが挙げられる。また、エマルション剤は、甘味剤および風味剤を含有しうる。  
30

#### 【0077】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤、たとえば、グリセロール、ソルビトール、またはスクロースと共に製剤化されうる。そのような製剤はまた、粘滑剤、保存剤、風味剤、または着色剤を含有しうる。  
40

#### 【0078】

本明細書の化合物の医薬組成物は、滅菌注射用製剤、たとえば、無菌注射用の水性または油性の懸濁剤の形態でありうる。この懸濁剤は、以上に挙げた好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術に従って製剤化されうる。無菌注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の無菌注射用の溶液剤または懸濁剤、たとえば、1,3-ブタンジオールの溶液剤でありうる。利用しうる許容可能な媒体および溶媒に属するものとしては、水およびリングル液、等張塩化ナトリウム溶液がある。それに加えて、無菌固定油は、溶媒または懸濁媒体として従来方式で利用されうる。この目的では、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性固定油が利用されうる。そ  
50

れに加えて、オレイン酸などの脂肪酸も同様に、注射剤の調製に使用されうる。滅菌は、当業者に公知の従来の方法により、たとえば、無菌濾過または照射により行われうる。

#### 【0079】

水性製剤（すなわち、水中油型エマルション剤、シロップ剤、エリキシル剤、および注射用製剤）は、最適安定性のpHを達成するように製剤化されうる。最適pHの決定は、当業者に公知の従来の方法により行われうる。製剤のpHを維持するために、好適な緩衝液もまた使用されうる。

#### 【0080】

医薬組成物中の本明細書の化合物の含有率は、調製の形態に依存して異なりうるが、含有率は、全医薬組成物の約0.01～100重量%、0.1～50重量%、および0.5～20重量%でありうる。10

#### 【0081】

医薬組成物中の薬学的に許容可能な担体の含有率は、調製の形態に依存して異なりうるが、含有率は、全中間範囲を含めて、全医薬組成物の約1～99.99重量%でありうる。。

#### 【0082】

また、本明細書の化合物の化合物は、薬剤の直腸投与に供される坐剤の形態で投与されうる。これらの組成物は、薬剤と、常温では固体であるが直腸温では液体である好適な非刺激性賦形剤と、を混合することにより調製することが可能であるので、直腸中で溶けて薬剤を放出するであろう。そのような材料の例は、ココアバターおよびポリエチレングリコールであるが、これらに限定されるものではない。20

#### 【0083】

また、坐剤、吹送剤、粉末剤、およびエアロゾル製剤を含めて、それらは、鼻腔内、眼内、腔内、および直腸内経路により投与されうる。

#### 【0084】

好ましくは局所経路により投与される本明細書の化合物の製品は、アプリケータスティック剤、溶液剤、懸濁剤、エマルション剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、ペースト剤、ゼリー剤、ペイント剤、粉末剤、およびエアロゾル剤として投与されうる。

#### 【0085】

本明細書の化合物は、任意の温血哺乳動物、たとえば、ヒト、家庭用愛玩動物、および農場動物に投与されうる。家庭用愛玩動物としては、イヌ、ネコ、トリなどが挙げられる。農場動物としては、雌ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギなどが挙げられる。30

#### 【0086】

単回用量製剤を製造するために担体材料と組み合わせうる活性成分の量は、治療疾患、哺乳動物種、および特定の投与形態に依存して異なるであろう。

#### 【0087】

治療上有効量は、通常の実験により、および類似のステロイド化合物で同一の疾患状態を治療するために使用される量から類推して、決定されうる。たとえば、ステロイドの単位用量は、好ましくは0.1ミリグラム～1グラムの活性成分を含有しうる。単位用量は、0.001～0.5グラムでありうる。しかしながら、任意の特定の患者に対する特定の用量レベルは、当業者には周知のとおり、利用される特定の化合物の活性、治療個体の年齢、体重、健康状態、性別、および食事、投与時間および投与経路、排泄速度、すでに投与されてきた他の薬剤、ならびに治療を受けている特定の疾患の重症度をはじめとするさまざまな因子に依存することは、理解されよう。40

#### 【0088】

実施形態は、他の特定の形態で実施されうる。記載の実施形態は、あらゆる点で単に例示的なものであり、限定的なものとみなされるべきではない。したがって、本発明の範囲は、以上の説明によってではなく、添付の特許請求の範囲によって示される。特許請求の範囲内の均等物の意味および範囲に該当する変更はすべて、その範囲内に包含されるべきである。50

## 【0089】

本明細書に提供される化合物は、図1および2ならびに以下の実施例に概説される手順に従って作製されうる。

## 【実施例】

## 【0090】

## 実施例

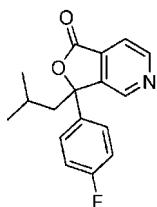
## 合成

## 実施例1：R06039-455の全合成

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルブタン - 1 - オン。ジエチルエーテル(200mL)中の4 - フルオロベンゾニトリル(6g、49.5mmol)の溶液に*i*-BuMgCl(THF中1M溶液)を添加し、反応混合物を加熱して16時間還流させた。  
反応混合物を室温に冷却し、混合物中に6N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(60mL)および氷(500mL)を注加し、次いで、0℃で30分間攪拌した。水性層をエチルアセテート(200mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、そして濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(80g、SiO<sub>2</sub>、ヘキサン中0~40%ジエチルエーテル/ジクロロメタン1:1)により精製し、無色油として1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルブタン - 1 - オンを得た(3.72g、42%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, クロロホルム-d) ppm 1.00 (d, J=6.78Hz, 6H), 2.29 (dt, J=13.47, 6.64Hz, 1H), 2.81 (d, J=6.78Hz, 2H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.94-8.02 (m, 2H); MS m/z 172 (ダイマー-OH)<sup>++</sup>。<sup>20</sup>

## 【0091】

## 【化26】



化学式: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>2</sub>  
分子量: 285.31

30

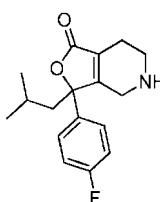
## 化合物1

3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - イソブチルフロ[3、4c]ピリジン - 1 (3H) - オン。-78℃の無水ジエチルエーテル(160mL)中の4 - ジイソプロピルアミドピリジン(3.2g、15.54mmol)の溶液にジエチルエーテル(23.27mL)中のLDAの1M溶液を添加し、反応混合物を-78℃で2時間攪拌した。無水ジエチルエーテル(5mL)中の1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルブタン - 1 - オン(3.5g、19.42mmol)の溶液を滴下し、-78℃で反応系を30分間攪拌した。反応混合物をブライン(100mL)でクエンチし、エチルアセテート(3×50mL)で抽出し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、そして濃縮した。粗混合物を6N HCl(50mL)と共に12時間攪拌で、次いで、0℃に冷却した。水酸化ナトリウム(15g、37.5mmol)を3回に分けて添加し、反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、エチルアセテート(3×100mL)で抽出した。有機層を脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(40g、SiO<sub>2</sub>、ヘキサン中0~40%エチルアセテート)により精製し、灰白色固体として3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - イソブチルフロ[3,4c]ピリジン - 1 (3H) - オンを得た(296mg、7%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, クロロホルム-d) ppm 0.80-0.91 (m, 6H), 1.54-1.66 (m, 1H), 2.06 (dd, J=14.88, 6.97Hz, 1H), 2.48 (dd, J=15.07, 5.27Hz, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.77 (dd, J=5.09, 0.94Hz, 1H), 8.85 (d, J=4.90Hz, 1H), 9.01 (s, 1H); MS m/z 286 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>40</sup>

50

【0092】

【化27】



化学式: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>2</sub>  
分子量: 289.34

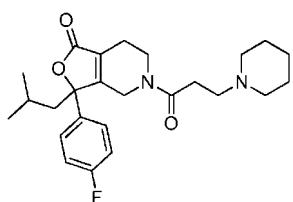
10

化合物2

3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - イソブチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [3 , 4 - c] ピリジン - 1 (3 H) - オン。0 のジクロロメタン (5 mL) 中の 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - イソブチルフロ [3 , 4 - c] ピリジン - 1 (3 H) - オン (296 mg、1.04 mmol) の溶液にジエチルエーテル中の 1 N HCl を添加した。反応混合物を 0 で 40 分間攪拌し、次いで、濾過し、沈殿した塩酸塩を高真空中に 1 時間乾燥させた。沈殿物をエタノール (10 mL) 中に再溶解し、PtO<sub>2</sub> (40 mg) を添加し、反応混合物を 40 psi で 30 分間水素化した。混合物を珪藻土 (真空中で濃縮濾液) のパッドに通して濾過した。残渣をジクロロメタン (50 mL) 中に再溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液と共に攪拌し、次いで、20 分間濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (4 g、SiO<sub>2</sub>、ジクロロメタン中 0 ~ 2.5% メタノール) により精製し、3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - イソブチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [3 , 4 - c] ピリジン - 1 (3 H) - オンを得た (160 mg、53%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.83-0.98 (m, 6 H), 1.56 (br. s., 1 H), 1.65 (ddd, J=13.37, 6.59, 5.27 Hz, 1 H), 1.72-1.81 (m, 1 H), 2.15-2.38 (m, 3 H), 2.84-3.05 (m, 2 H), 3.34-3.50 (m, 1 H), 3.58-3.73 (m, 1 H), 7.00-7.12 (m, 2 H), 7.27-7.34 (m, 2 H); MS m/z 290 (M+H)<sup>+</sup>, 288 (M - H)<sup>-</sup>。

【0093】

【化28】



化学式: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 428.54

30

R 0 6 0 3 9 - 4 5 5

3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - イソブチル 5 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロパノイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [3 , 4 - c] ピリジン - 1 (3 H) - オン。R 0 6 0 3 9 - 4 2 1 に関連して記載した手順を利用し 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロパン酸 (174 mg、1.106 mmol) および 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - イソブチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [3 , 4 - c] ピリジン - 1 (3 H) - オン (160 mg、0.553 mmol) を 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - イソブチル 5 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロパノイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [3 , 4 - c] ピリジン - 1 (3 H) - オンに変換した (64 mg、27%)。所望の生成物をカラムクロマトグラフィー (12 g、SiO<sub>2</sub>、ジクロロメタン中 0 ~ 2.5% メタノール) および半分取 HPLC により精製した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.80-0.99 (m, 6 H), 1.56-1.71 (m, 7 H), 1.78 (dd, J=14.5

40

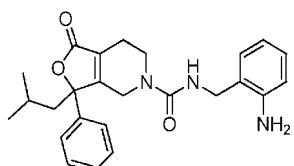
50

1, 7.35 Hz, 1 H), 2.27 (dd, J=14.69, 4.90 Hz, 1 H), 2.37-2.59 (m, 6 H), 2.62-2.83 (m, 5 H), 3.41 (dt, J=13.37, 6.50 Hz, 1 H), 3.66-3.79 (m, 1 H), 3.96 (d, J=19.59 Hz, 1 H), 4.65 (d, J=19.59 Hz, 1 H), 7.01-7.15 (m, 2 H), 7.28-7.38 (m, 2 H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, クロロホルム-d) ppm -113.6; MS m/z 429 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC >96.8% (AUC), t<sub>R</sub> = 26.24分(30分で5~66 % CH<sub>3</sub>CN)。

## 【0094】

## 実施例2

## 【化29】



10

化学式: C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 419.52

## R 0 6 0 3 9 - 2 7 5

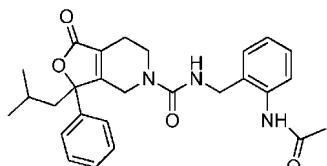
N - (2 - アミノベンジル) - 3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。無水 THF ( 15 mL ) 中のトリホスゲン ( 36 mg、0 . 1 2 3 mmol ) およびトリエチルアミン ( 75 mg、0 . 7 3 7 mmol ) の氷冷溶液に無水 THF ( 2 mL ) 中の tert - ブチル 2 - ( アミノメチル ) フェニルカルバメート ( 100 mg、0 . 3 6 9 mmol ) を添加した。反応混合物を 0 °C で 15 分間攪拌し、次いで、室温に加温し、濃縮乾固させた。残渣を無水ジクロロメタン ( 15 mL ) 中に再溶解させ、無水ジクロロメタン ( 2 mL ) 中の 3 - イソブチル 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 100 mg、0 . 3 6 9 mmol ) ( 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - イソブチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - オン ( 3 H ) 、スキーム 1 に関連して記載した方法に従って調製した ) の溶液を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( 12 g、SiO<sub>2</sub>、ヘキサン中 0 ~ 30 % エチルアセテート ) により精製し、無色油として tert - ブチル 2 - ( ( 3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ) メチル ) フェニルカルバメートを得た ( 68 mg、収率 21 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.78-0.97 (m, 6 H), 1.50-1.55 (m, 9 H), 1.55-1.69 (m, 1 H), 1.77 (dd, J=14.51, 7.35 Hz, 1 H), 2.22-2.42 (m, 3 H), 3.12-3.46 (m, 1 H), 3.50-3.63 (m, 1 H), 3.88 (d, J=18.84 Hz, 1 H), 3.89-3.90 (m, 1 H), 4.25-4.36 (m, 2 H), 4.44 (d, J=18.84 Hz, 1 H), 5.78 (d, J=5.65 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J=7.54, 1.13 Hz, 1 H), 7.14-7.26 (m, 2 H), 7.26-7.42 (m, 4 H), 7.69 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 8.46-8.57 (m, 1 H); MS m/z 542 (M+Na)<sup>+</sup>, 518 (M - H)<sup>-</sup>。

20

## 【0095】

## 実施例3

## 【化30】



30

化学式: C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
分子量: 461.55

40

50

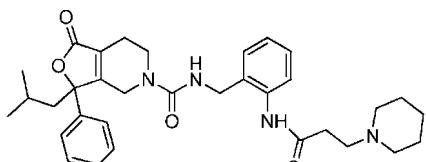
R 0 6 0 3 9 - 4 0 9

3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニルN - ( 2 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロパンアミド ) ベンジル ) - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。R 0 6 0 3 9 - 4 0 9 に関連して記載した手順を利用して 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) 塩化プロパノイル ( 35 mg、0 . 0 5 9 mmol ) を 3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニルN - ( 2 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロパンアミド ) ベンジル ) - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミドに変換した ( 34 mg、71 % )。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.74-0.91 (m, 6 H), 1.30-1.55 (m, 8 H), 1.80-1.97 (m, 1 H), 2.16-2.41 (m, 10 H), 2.57 (t, J=6.59 Hz, 1 H), 2.78-3.13 (m, 1 H), 3.55-3.77 (m, 1 H), 3.80-3.99 (m, 1 H), 4.23 (d, J=5.65 Hz, 2 H), 4.37-4.57 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.20 (dd, J=4.90, 2.26 Hz, 1 H), 7.28-7.54 (m, 6 H), 7.68 (s, 1 H), 10.09 (s, 1 H); MS m/z 559 (M+H)<sup>+</sup>, 558 (M - H)<sup>-</sup>。

【 0 0 9 6 】

実施例 4

【 化 3 1 】



化学式: C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  
分子量: 558.71

10

20

R 0 6 0 3 9 - 4 1 0

3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニルN - ( 2 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロパンアミド ) ベンジル ) - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。R 0 6 0 3 9 - 4 0 9 に関連して記載した手順を利用して 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) 塩化プロパノイル ( 35 mg、0 . 0 5 9 mmol ) を 3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニルN - ( 2 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロパンアミド ) ベンジル ) - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミドに変換した ( 34 mg、71 % )。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.74-0.91 (m, 6 H), 1.30-1.55 (m, 8 H), 1.80-1.97 (m, 1 H), 2.16-2.41 (m, 10 H), 2.57 (t, J=6.59 Hz, 1 H), 2.78-3.13 (m, 1 H), 3.55-3.77 (m, 1 H), 3.80-3.99 (m, 1 H), 4.23 (d, J=5.65 Hz, 2 H), 4.37-4.57 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.20 (dd, J=4.90, 2.26 Hz, 1 H), 7.28-7.54 (m, 6 H), 7.68 (s, 1 H), 10.09 (s, 1 H); MS m/z 559 (M+H)<sup>+</sup>, 558 (M - H)<sup>-</sup>。

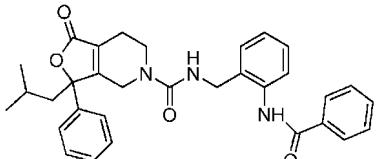
30

【 0 0 9 7 】

実施例 5

【 化 3 2 】

40



化学式: C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
分子量: 523.62

R 0 6 0 3 9 - 4 1 2

N - ( - ベンズアミドベンジル ) - 3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 3 ,

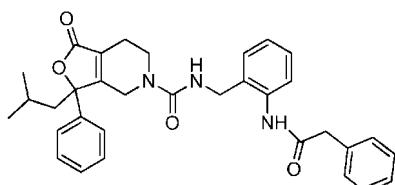
50

4, 6, 7 - テトラヒドロフロ [ 3, 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。R 0 6 0 3 9 - 4 0 9 に関する記載した手順を利用して塩化ベンゾイル ( 1 8 m g, 0 . 1 3 m m o l ) を N - ( 2 - ベンズアミドベンジル ) - 3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 フェニル - 3, 4, 6, 7 - テトラヒドロフロ [ 3, 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミドに変換した ( 2 4 m g, 3 9 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.81-0.96 (m, 6 H), 1.57-1.72 (m, 1 H), 1.72-1.86 (m, 1 H), 1.72-1.87 (m, 1 H), 2.21-2.48 (m, 2 H), 3.20-3.36 (m, 1 H), 3.50 (m, J=13.60 Hz, 1 H), 3.67-3.75 (m, 1 H), 3.88 (d, J=18.84 Hz, 1 H), 4.28-4.46 (m, 2 H), 5.16-5.28 (m, 1 H), 7.17 (dd, J=7.35, 1.32 Hz, 1 H), 7.27-7.44 (m, 7 H), 7.45-7.65 (m, 3 H), 7.90-8.00 (m, 1 H), 8.05-8.16 (m, 2 H), 10.28 (s, 1 H); MS m/z 524 (M+H)<sup>+</sup>, 546 (M+23)<sup>+</sup> 10, 522 (M-H)<sup>-</sup>。

## 【 0 0 9 8 】

## 実施例 6

## 【 化 3 3 】



化学式: C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
分子量: 537.65

10

20

## R 0 6 0 3 9 - 4 1 3

3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニル - N - ( 2 - ( 2 - フェニルアセトアミド ) ベンジル ) - 3, 4, 6, 7 - テトラヒドロフロ [ 3, 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。ジクロロメタン ( 5 mL ) 中の t e r t - プチル 2 - ( ( 3 - イソブチル - 1 - オキソ 3 - フェニル - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロフロ [ 3, 4 - c ] ピリジン 5 - カルボキサミド ) メチル ) フェニルカルバメート ( 6 2 m g, 0 . 1 1 9 m m o l ) の氷冷溶液に TFA ( 1 mL ) を添加した。反応混合物を 0 で 5 時間攪拌し、濃縮乾固し、粗 N - ( 2 - アミノベンジル ) - 3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 7 - テトラヒドロフロ [ 3, 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド、4 および 6 を得た。残渣にジクロロメタン ( 5 mL ) 中の 2 - フェニル酢酸 ( 3 2 m g, 0 . 2 3 8 m m o l ) 、BOP ( 7 9 m g, 0 . 1 7 9 m m o l ) 、および N , N ' - ジイソプロピルエチルアミン ( 6 2 m g, 0 . 4 7 7 m m o l ) の溶液を添加し、そして室温で 1 6 時間攪拌した。粗反応混合物を濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー ( 1 2 g, SiO<sub>2</sub>、ヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % エチルアセテート ) により精製し、無色油とし 3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニル - N - ( 2 - ( 2 - フェニルアセトアミド ) ベンジル ) - 3, 4, 6, 7 - テトラヒドロフロ [ 3, 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミドを得た ( 6 6 m g, 9 3 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.81-0.98 (m, 6 H), 1.65 (dd, J=11.87, 6.59 Hz, 1 H), 1.73-1.84 (m, 1 H), 2.24-2.47 (m, 4 H), 3.30 (dt, J=13.19, 6.22 Hz, 1 H), 3.52 (dt, J=13.56, 5.09 Hz, 1 H), 3.75 (s, 2 H), 3.91 (d, J=18.84 Hz, 1 H), 4.21-4.48 (m, 2 H), 5.22 (br. s., 1 H), 6.97-7.09 (m, 1 H), 6.99-7.10 (m, 1 H), 7.18 (d, J=6.78 Hz, 1 H), 7.23-7.47 (m, 9 H), 7.75 (br. s., 1 H), 7.96 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 9.65 (br. s., 1 H); MS m/z 538 (M+H)<sup>+</sup>, 560 (M+23)<sup>+</sup>, 536 (M-H)<sup>-</sup>。

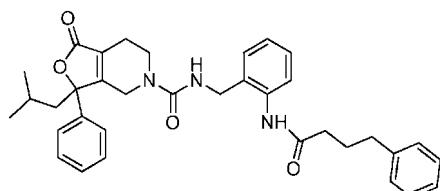
30

40

## 【 0 0 9 9 】

## 実施例 7

## 【化34】

化学式: C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

分子量: 565.70

10

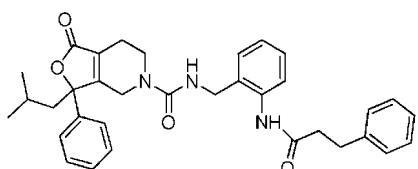
R 0 6 0 3 9 - 4 1 4

3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニルN - ( 2 - ( 4 - フェニルブタンアミド ) ベンジル ) - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。R 0 6 0 3 9 - 4 1 3 に関連して記載した手順を利用して 4 - フェニルブタン酸 ( 32 mg、0 . 191 mmol ) を 3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニル N - ( 2 - ( 4 - フェニルブタンアミド ) ベンジル ) - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミドに変換した ( 39 mg、72 % )。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.83-0.96 (m, 6 H), 1.56-1.70 (m, 1 H), 1.71-1.85 (m, 1 H), 1.99-2.15 (m, 2 H), 2.23-2.41 (m, 3 H), 2.43-2.53 (m, 2 H), 2.68-2.77 (m, 2 H), 3.22-3.33 (m, 1 H), 3.51 (dt, J=13.56, 5.27 Hz, 1 H), 3.83-3.93 (m, 1 H), 4.27-4.44 (m, 3 H), 5.23 (d, J=4.90 Hz, 1 H), 7.01-7.11 (m, 1 H), 7.13-7.41 (m, 12 H), 8.05 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 9.68 (s, 1 H); MS m/z 566 (M + H)<sup>+</sup>, 566 (M+23)<sup>+</sup>, 564 (M - H)<sup>+</sup>。

## 【0100】

## 実施例 8

## 【化35】

化学式: C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

分子量: 551.68

30

R 0 6 0 3 9 - 4 1 7

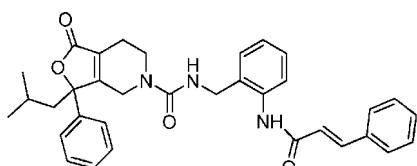
3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニル - N - ( 2 - ( 3 - フェニルプロパンアミド ) ベンジル ) - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。R 0 6 0 3 9 - 4 1 3 に関連して記載した手順を利用して 3 - フェニルプロピオン酸 ( 29 mg、0 . 191 mmol ) を 3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニル N - ( 2 - ( 3 - フェニルプロパンアミド ) ベンジル ) - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミドに変換した ( 34 mg、71 % )。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.80-0.97 (m, 6 H), 1.59-1.70 (m, 1 H), 1.75 (d, J=14.32 Hz, 1 H), 2.21-2.48 (m, 2 H), 2.71-2.81 (m, 2 H), 3.02-3.11 (m, 2 H), 3.21-3.33 (m, 1 H), 3.49 (d, J=13.56 Hz, 2 H), 3.89 (s, 1 H), 4.20-4.44 (m, 3 H), 5.02-5.13 (m, 1 H), 7.06 (d, J=1.13 Hz, 1 H), 7.14-7.39 (m, 12 H), 8.05 (s, 1 H), 9.72 (s, 1 H); MS m/z 553 (M + H)<sup>+</sup>, 575 (M+23)<sup>+</sup>, 551 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【0101】

## 実施例 9

50

## 【化36】

化学式: C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

分子量: 549.66

R 0 6 0 3 9 - 4 1 8

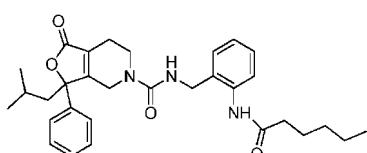
(E)-N-(2-桂皮アミドベンジル)-3-イソブチル-1-オキソ-3-フェニル-3,4,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-5(1H)-カルボキサミド。R 0 6 0 3 9 - 4 1 3 に関連して記載した手順を利用してtrans-フェニルプロペニ酸(21mg、0.143mmol)を(E)-N-(2-桂皮アミドベンジル)-3-イソブチル-1-オキソ-3-フェニル-3,4,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-5(1H)-カルボキサミドに変換した(31mg、79%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.78-0.97 (m, 6 H), 1.59-1.69 (m, 1 H), 1.69-1.84 (m, 1 H), 2.25 (dd, J=14.51, 4.71 Hz, 1 H), 2.31-2.50 (m, 2 H), 3.24-3.39 (m, 1 H), 3.54 (dt, J=13.56, 5.09 Hz, 2 H), 3.92 (dt, J=18.84, 2.64 Hz, 1 H), 4.46 (dd, J=6.40, 1.88 Hz, 2 H), 5.16 (br. s., 1 H), 6.86 (d, J=15.45 Hz, 1 H), 7.02-7.12 (m, 1 H), 7.16-7.50 (m, 10 H), 7.57-7.66 (m, 2 H), 7.76 (d, J=15.82 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 10.05 (br. s., 1 H); MS m/z 551 (M+H)<sup>+</sup>, 573 (M+23)<sup>+</sup>, 549 (M-H)<sup>-</sup>。

## 【0102】

実施例 10

## 【化37】

化学式: C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

分子量: 517.66

R 0 6 0 3 9 - 4 1 9

N-(2-ヘキサンアミドベンジル)-3-イソブチル-1-オキソ-3-フェニル-3,4,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-5(1H)-カルボキサミド。R 0 6 0 3 9 - 4 1 3 に関連して記載した手順を利用してヘキサン酸(17mg、0.143mmol)をN-(2-ヘキサンアミドベンジル)-3-イソブチル-1-オキソ-3-フェニル-3,4,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-5(1H)-カルボキサミドに変換した(28mg、76%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.81-0.98 (m, 9 H), 1.33-1.43 (m, 4 H), 1.61-1.85 (m, 4 H), 2.26-2.46 (m, 5 H), 3.22-3.39 (m, 1 H), 3.46-3.61 (m, 1 H), 3.82-3.96 (m, 1 H), 4.28-4.48 (m, 3 H), 5.16 (br. s., 1 H), 7.07 (d, J=7.16 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=7.54, 1.51 Hz, 1 H), 7.24-7.46 (m, 6 H), 8.07 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 9.58 (br. s., 1 H); MS m/z 519 (M+H)<sup>+</sup>, 540 (M+23)<sup>+</sup>, 517 (M-H)<sup>-</sup>。

## 【0103】

実施例 11

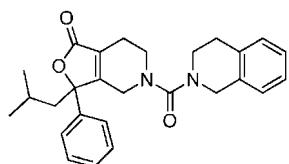
10

20

30

40

## 【化38】



化学式: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 430.54

R 0 6 0 3 9 - 4 1 1

10

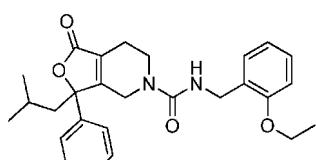
3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。R 0 6 0 3 9 - 2 7 5 に関連して記載した手順を利用して 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンヒドロクロリド ( 1 3 0 m g 、 0 . 7 6 6 m m o l ) を 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オンに変換した ( 2 7 m g 、 8 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d ) ppm 0.81-0.99 ( m, 6 H ), 1.66 ( dd, J=6.78, 4.90 Hz, 1 H ), 1.75-1.86 ( m, 1 H ), 2.29 ( dd, J=14.69, 4.90 Hz, 1 H ), 2.47 ( td, J=4.99, 2.45 Hz, 2 H ), 2.90 ( t, J=5.65 Hz, 2 H ), 3.29 ( dd, J=6.78, 4.90 Hz, 1 H ), 3.36-3.48 ( m, 1 H ), 3.51 ( t, J=5.84 Hz, 1 H ), 3.77-3.90 ( m, 1 H ), 4.12-4.23 ( m, 1 H ), 4.43 ( s, 2 H ), 7.07 ( dd, J=5.27, 3.77 Hz, 1 H ), 7.12-7.22 ( m, 3 H ), 7.28-7.44 ( m, 5 H ); MS m/z 431 ( M+H )<sup>+</sup>, 453 ( M+23 )<sup>+</sup>, 429 ( M - H )<sup>-</sup>。

20

## 【0104】

実施例 1 2

## 【化39】



30

化学式: C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
分子量: 448.55

R 0 6 0 3 9 - 4 1 6

N - ( 2 - エトキシベンジル ) - 3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。T HF 中 ( 5 m L ) の 2 - ( 2 - ニトロフェニル ) 酢酸 ( 7 9 m g 、 0 . 4 3 5 m m o l ) 、 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 5 0 m g 、 0 . 1 8 4 m m o l ) 、 および N , N ' - ディイソブロピルエチルアミン ( 1 1 2 m g 、 0 . 8 7 0 m m o l ) の溶液に BOP 試薬 ( 1 4 4 m g 、 0 . 3 2 6 m m o l ) を添加し、混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。粗反応混合物を濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー ( 1 2 g 、 SiO<sub>2</sub> 、 ヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % エチルアセテート ) により精製し、白色固体として 3 - イソブチル - 5 - ( 2 - ( 2 - ニトロフェニル ) アセチル ) - 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オンを得た ( 5 7 m g 、 6 0 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d ) ppm 0.80-1.01 ( m, 6 H ), 1.54-1.73 ( m, 1 H ), 1.74-1.87 ( m, 1 H ), 2.20-2.36 ( m, 1 H ), 2.37-2.63 ( m, 2 H ), 3.42-3.58 ( m, 1 H ), 3.76-3.92 ( m, 1 H ), 3.93-4.14 ( m, 2 H ), 4.40 ( m, 1 H ), 4.75 ( d, J=19.59 Hz, 1 H ), 7.19-7.42 ( m, 6 H ), 7.42-7.53 ( m, 1 H ), 7.53-7.64 ( m, 1 H ), 8.04-8.16 ( m, 1 H ); MS m/z 435 ( M+H )<sup>+</sup>,

40

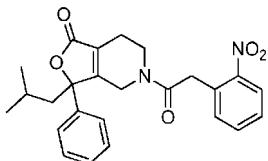
50

457 ( $M+23$ )<sup>+</sup>, 433 ( $M - H$ )<sup>-</sup>.

[ 0 1 0 5 ]

実施例 1 3

【化 4 0】



化学式: C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>  
分子量: 434.48

10

R 0 6 0 3 9 - 4 2 1

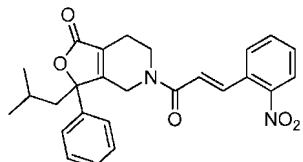
3 - イソブチル 5 - ( 2 - ( 2 - ニトロフェニル ) アセチル ) - 3 フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。 THF 中 ( 5 mL ) の 2 - ( 2 - ニトロフェニル ) 酢酸 ( 79 mg, 0 . 435 mmol ) 、 3 - イソブチル 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - 1 ( 50 mg, 0 . 184 mmol ) 、 および N , N ' - デイソプロピルエチルアミン ( 112 mg, 0 . 870 mmol ) の溶液に BOP 試薬 ( 144 mg, 0 . 326 mmol ) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。粗反応混合物を濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー ( 12 g, SiO<sub>2</sub>, ヘキサン中 0 ~ 100 % エチルアセテート ) により精製し白色固体として 3 - イソブチル 5 - ( 2 - ( 2 - ニトロフェニル ) アセチル ) - 3 フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オンを得た ( 57 mg, 60 % )。 <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.80 -1.01 (m, 6 H), 1.54-1.73 (m, 1 H), 1.74-1.87 (m, 1 H), 2.20-2.36 (m, 1 H), 2.37 -2.63 (m, 2 H), 3.42-3.58 (m, 1 H), 3.76-3.92 (m, 1 H), 3.93-4.14 (m, 2 H), 4.40 (m, 1 H), 4.75 (d, J=19.59 Hz, 1 H), 7.19-7.42 (m, 6 H), 7.42-7.53 (m, 1 H), 7.53-7.64 (m, 1 H), 8.04-8.16 (m, 1 H); MS m/z 435 (M+H)<sup>+</sup>, 457 (M+23)<sup>+</sup>, 433 (M - H)<sup>-</sup>。

20

【 0 1 0 6 】

実施例 1 4

【化 4 1】



分子量: 446.50

30

R 0 6 0 3 9 - 4 2 2

(E)-3-イソブチル-5-(3-(2-ニトロフェニル)アクリロイル)-3-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-オン。R06039-421に関連して記載した手順を利用してE-3-(2-ニトロフェニル)アクリル酸(84mg、0.435mmol)を(E)-3-イソブチル-5-(3-(2-ニトロフェニル)アクリロイル)-3-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-オンに変換した(90mg、92%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, クロロホルム-d) ppm 0.82-0.89(m, 3H), 0.92-1.00(m, 3H), 1.54-1.77(m, 1H), 1.79-1.90(m, 1H), 2.35(dd, J=14.51, 4.71Hz, 1H), 2.49(br.s., 2H), 3.45-3.64(m, 1H), 3.83-3.99(m, 1H), 4.02-4.19(m, 1H), 4.81(d, J,

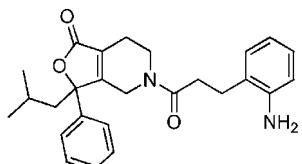
40

=19.59 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=15.45 Hz, 1 H), 7.30-7.46 (m, 5 H), 7.49-7.71 (m, 3 H), 7.97 (d, J=15.45 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=7.91 Hz, 1 H); MS m/z 447 (M+H)<sup>+</sup>, 469 (M+23)<sup>+</sup>, 445 (M-H)<sup>-</sup>。

## 【0107】

実施例 15

## 【化42】



10

化学式: C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 418.53

R 0 6 0 3 9 - 4 2 3

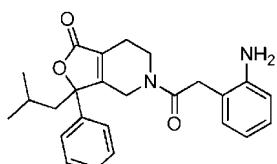
5 - (3 - (2 - アミノフェニル) プロパノイル) - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。エタノール / エチルアセテート / ( 3 : 1 、 2 0 mL ) 中の ( E ) - 3 - イソブチル 5 - ( 3 - ( 2 - ニトロフェニル ) アクリロイル ) - の溶液に 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 9 0 mg 、 0 . 2 0 mmol ) に Pd / C ( 1 0 % 、 2 0 mg ) を添加した。H<sub>2</sub> ( g ) 雰囲気下、室温で反応混合物を 1 時間激しく攪拌した。混合物を珪藻土のパッドに通して濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( 4 g 、 SiO<sub>2</sub> 、 ヘキサン中 0 ~ 5 0 % エチルアセテート ) により精製し、5 - ( 3 - ( 2 - アミノフェニル ) プロパノイル ) - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - オン ( 3 H ) - 1 を得た ( 5 4 mg 、 6 4 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d ) ppm 0.82-0.98 ( m, 6 H ), 1.59-1.71 ( m, 1 H ), 1.73-1.87 ( m, 1 H ), 2.18-2.37 ( m, 2 H ), 2.72 ( d, J=6.78 Hz, 2 H ), 2.87 ( d, J=6.78 Hz, 2 H ), 3.22-3.33 ( m, 1 H ), 3.46-3.66 ( m, 2 H ), 3.77-3.89 ( m, 2 H ), 3.92-4.04 ( m, 1 H ), 4.60-4.74 ( m, 1 H ), 6.59-6.64 ( m, 2 H ), 6.96-7.07 ( m, 2 H ), 7.28-7.44 ( m, 5 H ); MS m/z 419 ( M+H )<sup>+</sup>。

20

## 【0108】

実施例 16

## 【化43】



化学式: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 404.50

30

R 0 6 0 3 9 - 4 2 4

5 - ( 2 - ( 2 - アミノフェニル ) アセチル ) - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。R 0 6 0 3 9 - 4 2 3 に関連して記載した手順を利用して 3 - イソブチル - 5 - ( 2 - ( 2 - ニトロフェニル ) アセチル ) - 3 フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オンを 5 - ( 2 - ( 2 - アミノフェニル ) アセチル ) - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オンに変換した ( 4 0 mg 、 7 5 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d ) ppm 0.80-0.96 ( m, 6 H ), 1.58-1.70 ( m, 1 H ), 1.72-1.85 ( m, 1 H ), 2.14-2.40 ( m,

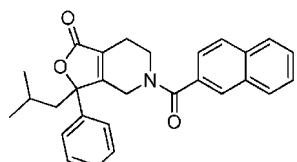
50

2 H), 3.43 (ddd, J=13.56, 7.91, 5.27 Hz, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.80-4.02 (m, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 4.32 (br. s., 2 H), 4.73 (d, J=19.59 Hz, 1 H), 6.64-6.75 (m, 2 H), 6.97-7.12 (m, 2 H), 7.29-7.45 (m, 5 H); MS m/z 405 (M+H)<sup>+</sup>, 427 (M+23)<sup>+</sup>, 403 (M-H)<sup>-</sup>。

## 【0109】

## 実施例 17

## 【化44】



化学式: C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>  
分子量: 425.52

10

R 0 6 0 3 9 - 4 2 7

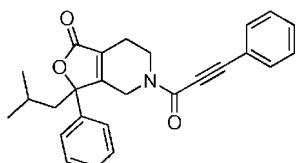
5 - (2 - ナフトイル) - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。0 の T H F ( 5 mL ) 中の 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 50 mg、0 . 1 8 4 mmol ) および N , N ' - ジイソプロピルエチルアミン ( 71 mg、0 . 5 5 2 mmol ) の溶液に 2 - ナフトイルクロリド ( 35 mg、0 . 1 8 4 mmol ) を添加し、反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いで、室温で一晩攪拌した。粗混合物を濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー ( 4 g、S i O<sub>2</sub>、ヘキサン中 0 ~ 30 % エチルアセテート ) により精製し、白色固体として 5 - ( 2 - ナフトイル) - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オンを得た ( 68 mg、87 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.77-1.08 (m, 6 H), 1.63-1.78 (m, 1 H), 1.79-1.95 (m, 1 H), 2.28-2.59 (m, 3 H), 3.28-3.60 (m, 1 H), 3.73 (br. s., 1 H), 4.09-4.27 (m, 1 H), 4.85 (br. s., 1 H), 7.29-7.51 (m, 6 H), 7.52-7.62 (m, 2 H), 7.77-7.98 (m, 4 H); MS m/z 426 (M+H)<sup>+</sup>, 449 (M+23)<sup>+</sup>, 424 (M-H)<sup>-</sup>。

20

## 【0110】

## 実施例 18

## 【化45】



化学式: C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>  
分子量: 399.48

30

40

R 0 6 0 3 9 - 4 2 8

3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - ( 3 - フェニルプロピオロイル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。R 0 6 0 3 9 - 4 2 1 に関連して記載した手順を利用して 3 - フェニルプロピオル酸 ( 54 mg、0 . 3 6 9 mmol ) を 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - ( 3 - フェニルプロピオロイル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オンに変換した ( 30 mg、41 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.84-0.99 (m, 6 H), 1.60-1.75 (m, 1 H), 1.77-1.93 (m, 1 H), 2.27-2.38 (m, 1 H), 2.42-2.56 (m, 2 H), 3.68 (ddd, J=13.37, 7.72, 5.27 Hz, 1 H), 3.98-4.09 (m, 1 H), 4.16-4.26 (m, 1 H)

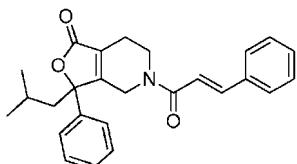
50

), 4.72-4.84 (m, 1 H), 7.29-7.50 (m, 9 H), 7.52-7.62 (m, 1 H); MS m/z 400 (M+H)<sup>+</sup>, 422 (M+23)<sup>+</sup>, 398 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【0111】

## 実施例 19

## 【化46】



化学式: C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>  
分子量: 401.50

10

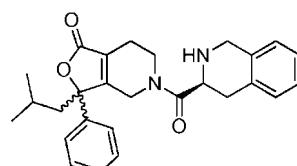
R 0 6 0 3 9 - 4 2 9

5 - シンナモイル - 3 - イソブチル 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。R 0 6 0 3 9 - 4 2 1 に関連して記載した手順を利用してケイ皮酸 ( 55 mg、0 . 369 mmol ) を 5 - シンナモイル - 3 - イソブチル 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オンに変換した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.81-0.99 (m, 6 H), 1.56-1.74 (m, 1 H), 1.84 (dd, J=14.69, 7.16 Hz, 1 H), 2.35 (dd, J=14.51, 4 .71 Hz, 1 H), 2.48 (d, J=1.88 Hz, 2 H), 3.51 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 3.93 (dt, J=9.04, 4.52 Hz, 1 H), 4.01-4.12 (m, 1 H), 4.85 (d, J=19.59 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=15.45 Hz, 1 H), 7.28-7.45 (m, 8 H), 7.47-7.60 (m, 2 H), 7.69 (d, J=15.45 Hz, 1 H); MS m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>, 424 (M+23)<sup>+</sup>, 400 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【0112】

## 実施例 20

## 【化47】



化学式: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 430.54

30

R 0 6 0 3 9 - 4 3 2

3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - ((S) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。T H F ( 5 mL ) 中の ( S ) - 2 - (( 9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - 、テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 147 mg、0 . 369 mmol ) 、3 - イソブチル 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 50 mg、0 . 184 mmol ) 、およびN , N ' - デイソプロピルエチルアミン ( 112 mg、0 . 870 mmol ) の溶液に B O P 試薬 ( 144 mg、0 . 326 mmol ) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、D M F ( 5 mL ) 中 20 % ピペリジンに再溶解し、室温で 1 時間攪拌した。粗反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( 12 g、SiO<sub>2</sub>、ヘキサン中 0 ~ 100 % エチルアセテート ) により精製し、白色固体の形態でジアステレオ異性体の混合物として 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - ((S) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オンを得た ( 54 mg ) 。

40

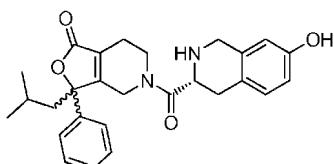
50

6.8%）。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.81-1.01 (m, 6 H), 1.59-1.74 (m, 1 H), 1.75-1.88 (m, 1 H), 2.26-2.52 (m, 3 H), 2.71-2.85 (m, 1 H), 2.87-3.10 (m, 1 H), 3.37-3.72 (m, 2 H), 3.76-3.99 (m, 2 H), 4.00-4.15 (m, 3 H), 4.62-4.86 (m, 1 H), 7.01-7.22 (m, 4 H), 7.28-7.45 (m, 5 H); MS m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>, 429 (M-H)<sup>-</sup>。

## 【0113】

## 実施例 21

## 【化48】



化学式: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
分子量: 446.54

10

## R 06039-433

5 - ((R) - 7 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボニル) - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。T H F ( 5 mL ) 中の ( R ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニル) - 7 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - 、テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 1.02 mg, 0 . 369 mmol ) 、 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 5.0 mg, 0 . 184 mmol ) 、およびN , N ' - ディイソプロピルエチルアミン ( 1.12 mg, 0 . 870 mmol ) の溶液に B O P 試薬 ( 1.44 mg, 0 . 326 mmol ) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、粗反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( 1.2 g, S i O<sub>2</sub> 、ヘキサン中 0 ~ 30 % エチルアセテート ) により精製した。精製画分をジクロロメタン ( 5 mL ) 中に再溶解し、0 に冷却し、T F A ( 1 mL ) と共に室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、ジクロロメタン ( 2.0 mL ) 中に再溶解し、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液 ( 5 mL ) 、ブライン ( 5 mL ) で洗浄し、脱水し ( M g S O<sub>4</sub> ) 、濃縮し、白色固体の形態でジアステレオ異性体の混合物として 5 - ((R) - 7 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボニル) - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オンを得た ( 5.5 mg, 67 % )。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.81-1.01 (m, 6 H), 1.58-1.88 (m, 2 H), 2.25-2.54 (m, 5 H), 2.65-2.97 (m, 2 H), 3.52 (d, J=6.40 Hz, 1 H), 3.75-3.95 (m, 2 H), 3.98-4.11 (m, 3 H), 4.56-4.86 (m, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.59-6.73 (m, 1 H), 6.95 (t, J=8.48 Hz, 1 H), 7.28-7.45 (m, 5 H); MS m/z 447 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0114】

## 実施例 22

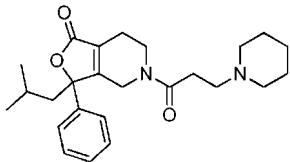
## 【化49】

20

30

30

30



化学式: C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 410.55

40

## R 06039-434

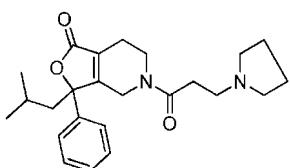
50

3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロパノイル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。 R 0 6 0 3 9 - 4 2 1 に関連して記載した手順を利用して 3 - ( ピペリジニル ) プロパン酸 ( 5.8 mg 、 0 . 369 mmol ) を 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロパノイル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オンに変換した ( 3.5 mg 、 4.6 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.82-1.00 ( m, 6 H ), 1.44 ( m, J=5.30 Hz, 1 H ), 1.53-1.72 ( m, 6 H ), 1.79 ( dd, J=14.51, 7.35 Hz, 1 H ), 2.31 ( dd, J=14.51, 4.71 Hz, 1 H ), 2.37-2.52 ( m, 6 H ), 2.55-2.70 ( m, 4 H ), 3.30-3.44 ( m, 1 H ), 3.73 ( dt, J=13.94, 4.90 Hz, 1 H ), 3.96 ( d, J=19.59 Hz, 1 H ), 4.72 ( d, J=19.59 Hz, 1 H ), 7.29-7.47 ( m, 5 H ); MS m/z 411 ( M+H )<sup>+</sup>, 409 ( M - H )<sup>-</sup> 。

## 【 0115 】

実施例 2 3

## 【 化 5 0 】



化学式: C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 396.52

20

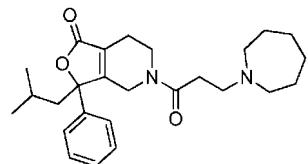
## R 0 6 0 3 9 - 4 4 8

3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロパノイル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。 R 0 6 0 3 9 - 4 2 1 に関連して記載した手順を利用して 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロパン酸 1 ( 5.3 mg 、 0 . 368 mmol ) を 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロパノイル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オンに変換した ( 1.0 mg 、 1.5 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.81-1.00 ( m, 6 H ), 1.59-1.73 ( m, 1 H ), 1.74-1.88 ( m, 4 H ), 2.31 ( dd, J=14.51, 4.71 Hz, 2 H ), 2.42 ( d, J=1.88 Hz, 2 H ), 2.47-2.59 ( m, 4 H ), 2.59-2.70 ( m, 2 H ), 2.70-2.89 ( m, 2 H ), 3.37 ( dt, J=13.37, 6.50 Hz, 1 H ), 3.73 ( dt, J=13.85, 4.94 Hz, 1 H ), 3.89-4.05 ( m, 1 H ), 4.72 ( d, J=19.59 Hz, 1 H ), 7.28-7.47 ( m, 5 H ); MS m/z 397 ( M+H )<sup>+</sup>, 395 ( M - H )<sup>-</sup> 。

## 【 0116 】

実施例 2 4

## 【 化 5 1 】



化学式: C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 424.58

40

## R 0 6 0 3 9 - 4 7 8

3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - ( 3 - ( ジアゼパン - 1 - イル ) プロパノイル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。 R 0 6 0 3 9 - 4 2 1 に関連して記載した手順を利用して 3 - ( ジアゼパン - 1 - イル ) プロパン酸 1 ( 5.3 mg 、 0 . 368 mmol ) を 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - ( 3

50

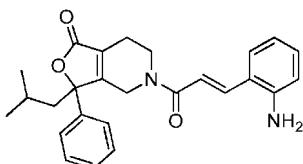
- (ジアゼパン-1-イル)プロパノイル)-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-1に変換した(40mg、52%)。所望の生成物をカラムクロマトグラフィー(12g、SiO<sub>2</sub>、ジクロロメタン中0~2.5%メタノール)および半分取HPLCにより精製し、TFA塩として特性解析した。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, クロロホルム-d) ppm 0.80-0.89(m, 3H), 0.94(d, J=6.78Hz, 3H), 1.56-2.05(m, 11H), 2.10-2.51(m, 2H), 3.01(d, J=4.90Hz, 4H), 3.27-3.76(m, 5H), 4.01(d, J=19.59Hz, 2H), 4.57(s, 1H), 7.30-7.49(m, 5H), 11.33-11.59(m, 1H); MS m/z 425 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0117】

実施例25

10

## 【化52】



化学式: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 416.51

R 0 6 0 3 9 - 4 4 0

20

(E)-5-(3-(2-アミノフェニル)アクリロイル)-3-イソブチル-3-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-オン。(E)-3-イソブチル5-(3-(2-ニトロフェニル)アクリロイル)-3-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-オン(25mg、0.092mmol)および塩化スズ(II)水和物(83mg、0.369mmol)の溶液をメタノール(15mL)中で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮乾固し、エチルアセテート(20mL)中に再溶解した。有機溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(5mL)、ブライン(5mL)で洗浄し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(4g、SiO<sub>2</sub>、ジクロロメタン中0~5%のクロロホルム/メタノール/水酸化アンモニウム80:18:2)により精製し、白色固体として(E)-5-(3-(2-アミノフェニル)アクリロイル)-3-イソブチル-3-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-オンを得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, クロロホルム-d) ppm 0.83-1.01(m, 6H), 1.62-1.75(m, 1H), 1.84(dd, J=14.69, 7.16Hz, 1H), 2.35(dd, J=14.69, 4.52Hz, 1H), 2.43-2.55(m, 2H), 3.51(m, J=5.70Hz, 1H), 3.82-4.00(m, 3H), 4.09(d, J=19.59Hz, 1H), 4.84(d, J=19.21Hz, 1H), 6.66-6.86(m, 3H), 7.18(t, J=7.54Hz, 1H), 7.29-7.48(m, 6H), 7.83(d, J=15.07Hz, 1H); MS m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>, 439 (M+23)<sup>+</sup>, 415 (M-H)<sup>-</sup>。

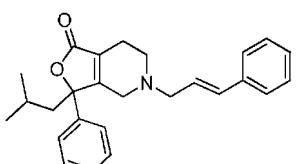
30

## 【0118】

実施例26

## 【化53】

40



化学式: C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>  
分子量: 387.51

R 0 6 0 3 9 - 4 4 1

5-シンナモイル-3-イソブチル-3-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ

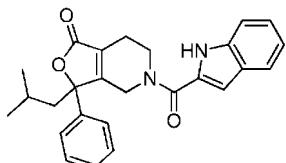
50

[3, 4 - c] ピリジン - 1 (3H) - オン。T H F (5 mL) 中の 3 - イソブチル 3 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロフロ [3, 4 - c] ピリジン - 1 (3H) - 1 (50 mg、0.184 mmol) の溶液に *trans* - 桂皮アルデヒド (49 mg、0.369 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (117 mg、0.553 mmol) を添加し、反応混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。エチルアセテート (10 mL) を添加し、有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、脱水 (MgSO<sub>4</sub>) し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (12 g、SiO<sub>2</sub>、ヘキサン中 0 ~ 20% エチルアセテート) により精製し、白色固体として 5 - シンナモイル - 3 - イソブチル 3 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロフロ [3, 4 - c] ピリジン - 1 (3H) - オンを得た (45 mg、63%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.73-1.05 (m, 6 H), 1.54-1.84 (m, 2 H), 2.20-2.48 (m, 3 H), 2.52-2.66 (m, 1 H), 2.73-2.89 (m, 1 H), 2.99-3.14 (m, 1 H), 3.19-3.37 (m, 2 H), 3.43 (d, J=17.71 Hz, 1 H), 6.23 (dt, J=15.82, 6.59 Hz, 1 H), 6.44-6.57 (m, 1 H), 7.20-7.46 (m, 10 H); MS m/z 388 (M+H)<sup>+</sup>, 410 (M+23)<sup>+</sup>, 386 (M-H)<sup>-</sup>。

## 【0119】

## 実施例 27

## 【化54】



化学式: C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 414.50

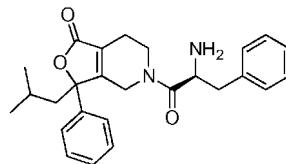
## R 0 6 0 3 9 - 4 4 4

5 - (1H - インドール - 2 - カルボニル) - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロフロ [3, 4 - c] ピリジン - 1 (3H) - オン。R 0 6 0 3 9 - 4 2 1 に関連して記載した手順を利用して 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (30 mg、0.184 mmol) を 5 - (1H - インドール - 2 - カルボニル) - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロフロ [3, 4 - c] ピリジン - 1 (3H) - オンに変換した (26 mg、35%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.79-1.02 (m, 6 H), 1.62-1.77 (m, 1 H), 1.85 (dd, J=14.51, 7.35 Hz, 1 H), 2.35 (dd, J=14.69, 4.52 Hz, 1 H), 2.46-2.71 (m, 2 H), 3.73-3.89 (m, 1 H), 4.19-4.43 (m, 2 H), 4.82 (d, J=19.59 Hz, 1 H), 6.76 (br. s., 1 H), 7.10-7.22 (m, 1 H), 7.27-7.48 (m, 7 H), 7.68 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 9.10 (br. s., 1 H); MS m/z 415 (M+H)<sup>+</sup>, 437 (M+23)<sup>+</sup>, 413 (M-H)<sup>-</sup>。

## 【0120】

## 実施例 28

## 【化55】



化学式: C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 418.53

## R 0 6 0 3 9 - 4 4 5

10

20

30

40

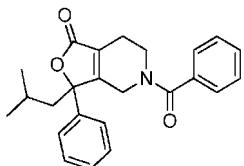
50

5 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノイル) - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。R 0 6 0 3 9 - 4 3 2 に関連して記載した手順を利用して ( S ) - 2 - (( 9 H - フルオレン 9 - イル) メトキシ) カルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロパン酸 ( 3 0 m g 、 0 . 1 8 4 m m o l ) を - 5 - (( S ) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノイル) - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オンに変換した。所望の生成物をカラムクロマトグラフィー ( 4 g 、 S i O 2 、 ジクロロメタン中 0 ~ 1 0 % クロロホルム / メタノール / 水酸化アンモニウム 8 0 : 1 8 : 2 ) により精製し、白色固体として単離した ( 3 8 m g 、 4 7 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.77-1.01 (m, 6 H), 1.59-1.87 (m, 2 H), 1.89-2.2 10 3 (m, 1 H), 2.30 (dd, J=14.51, 4.71 Hz, 1 H), 2.68-3.05 (m, 4 H), 3.15-3.63 (m, 3 H), 3.83-4.00 (m, 2 H), 4.68 (dd, J=19.59, 6.40 Hz, 1 H), 6.93-7.46 (m, 10 H); MS m/z 419 (M+H)<sup>+</sup>, 441 (M+23)<sup>+</sup>, 417 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【 0 1 2 1 】

## 実施例 2 9

## 【 化 5 6 】



化学式: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>  
分子量: 375.46

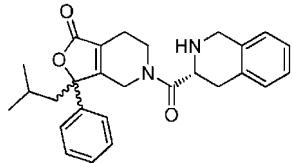
## R 0 6 0 3 9 - 4 4 6

5 - ベンゾイル - 3 - イソブチル 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。R 0 6 0 3 9 - 4 2 7 に関連して記載した手順を利用して塩化ベンゾイル ( 3 5 m g 、 0 . 1 8 4 m m o l ) を 5 - ベンゾイル - 3 - イソブチル 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オンに変換した ( 3 8 m g 、 5 5 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.78-1.06 (m, 6 H), 1.62-1.96 (m, 2 H), 2.27-2.59 (m, 3 H), 3.20-3.45 (m, 1 H), 3.54-3.81 (m, 1 H), 4.10 (d, J=19.97 Hz, 1 H), 4.67-4.97 (m, 1 H), 7.30-7.56 (m, 10 H); MS m/z 376 (M+H)<sup>+</sup>, 398 (M+23)<sup>+</sup>, 374 (M - H)<sup>-</sup>。

## 【 0 1 2 2 】

## 実施例 3 0

## 【 化 5 7 】



化学式: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 430.54

## R 0 6 0 3 9 - 4 4 7

3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - (( R ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。R 0 6 0 3 9 - 4 3 3 に関連して記載した手順を利用して ( R ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 1 0 2 m g 、 0 . 3 6 8 m m o l ) を 3 - イソブチル - 3 - フェニル 50

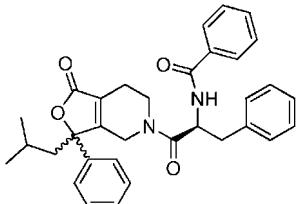
- ((R)-1、2、3、4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-オンに変換した(15mg、19%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, クロロホルム-d) ppm 0.81-1.03(m, 6H), 1.58-1.74(m, 1H), 1.80(dd, J=14.69, 7.16Hz, 1H), 1.93-2.18(m, 1H), 2.26-2.64(m, 3H), 2.71-2.85(m, 1H), 2.98(dd, J=16.58, 11.30Hz, 1H), 3.36-3.76(m, 1H), 3.78-4.07(m, 3H), 4.08-4.17(m, 2H), 4.79(d, J=19.59Hz, 1H), 6.99-7.23(m, 4H), 7.29-7.46(m, 5H); MS m/z 431(M+H)<sup>+</sup>, 429(M-H)<sup>-</sup>。

## 【0123】

実施例3 1

## 【化58】

10



化学式: C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
分子量: 522.63

R 0 6 0 3 9 - 4 4 9

20

N-(2S)-1-(3-イソブチル-1-オキソ-3-フェニル-6,7-ジヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-5(1H,3H,4H)-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン2-イル)ベンズアミド。R 0 6 0 3 9 - 4 2 7 に関連して記載した手順を利用して塩化ベンゾイル(6mg、0.041mmol)を5-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロパノイル)-3-イソブチル-3-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-オン(16mg、0.037mmol)に変換し、N-(2S)-1-(3-イソブチル-1-オキソ-3-フェニル-6,7-ジヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-5(1H,3H,4H)-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン2-イル)ベンズアミドを得た。所望の生成物をカラムクロマトグラフィー(4g、SiO<sub>2</sub>、ヘキサン中0~100%ジクロロメタン/ジエチルエーテル)により精製し、無色油として単離した(13mg、69%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, クロロホルム-d) ppm 0.76-0.95(m, 6H), 1.46-1.92(m, 4H), 2.06-2.39(m, 2H), 2.99-3.37(m, 2H), 3.40-3.62(m, 1H), 3.82-4.07(m, 1H), 4.60(d, J=19.59Hz, 1H), 5.15-5.30(m, 1H), 5.31-5.50(m, 1H), 6.94-7.57(m, 13H), 7.70-7.85(m, 2H); MS m/z 523(M+H)<sup>+</sup>, 521(M-H)<sup>-</sup>。

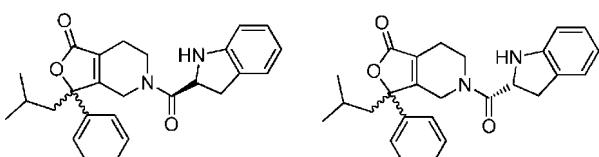
30

## 【0124】

実施例3 2

## 【化59】

40



化学式: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 416.51

R 0 6 0 3 9 - 4 5 0 および R 0 6 0 3 9 - 4 5 1

5-(インドリン-2-カルボニル)-3-イソブチル-<sup>3</sup>-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-オン(ジアステレオ異性体

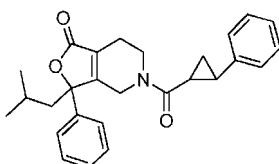
50

の混合物)。R 0 6 0 3 9 - 4 2 1 に関連して記載した手順を利用してインドリン - 2 - カルボン酸(60 mg、0.368 mmol)を5-(インドリン - 2 - カルボニル) - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ[3 , 4 - c]ピリジン - 1 (3 H) - オンに変換した。所望の生成物をカラムクロマトグラフィー(12 g、SiO<sub>2</sub>、ジクロロメタン中0~2.5%メタノール)により精製し、ジアステレオマーの混合物として単離した。ジアステレオマーA(上側TLCスポット)、無色油(28 mg、36.9%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.76-1.05 (m, 6 H), 1.60-1.87 (m, 2 H), 2.23-2.60 (m, 3 H), 3.09 (dd, J=15.64, 5.09 Hz, 1 H), 3.44-3.61 (m, 2 H), 3.63-3.77 (m, 1 H), 4.04 (d, J=19.59 Hz, 1 H), 4.24-4.46 (m, 1 H), 4.49-4.77 (m, 2 H), 6.67-6.86 (m, 2 H), 6.97-7.14 (m, 2 H), 7.28-7.47 (m, 5 H); MS m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>, 439 (M+23)<sup>+</sup>, 415 (M-H)<sup>-</sup>。ジアステレオマーB(下側TLCスポット)、無色油(28 mg、36%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.80-1.01 (m, 6 H), 1.48-1.85 (m, 2 H), 2.25-2.56 (m, 2 H), 3.15 (dd, J=15.64, 5.46 Hz, 1 H), 3.31-3.62 (m, 2 H), 3.74-3.87 (m, 1 H), 3.94-4.20 (m, 2 H), 4.35-4.46 (m, 1 H), 4.55-4.77 (m, 2 H), 6.70-6.83 (m, 2 H), 7.07 (d, J=5.27 Hz, 2 H), 7.29-7.49 (m, 5 H); MS m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>, 439 (M+23)<sup>+</sup>, 415 (M-H)<sup>-</sup>。

## 【0125】

## 実施例33

## 【化60】



化学式: C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>  
分子量: 425.52

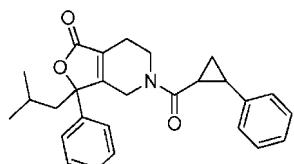
## R 0 6 0 3 9 - 4 5 2

trans - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - (2つのフェニルシクロプロパンカルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ[3 , 4 - c]ピリジン - 1 (3 H) - オン。R 0 6 0 3 9 - 4 2 1 に関連して記載した手順を利用してtrans - 2 - フェニルシクロプロピルカルボン酸(60 mg、0.368 mmol)をtrans - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - (2 - フェニルシクロプロパンカルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ[3 , 4 - c]ピリジン - 1 (3 H) - オンに変換した(29.3 mg、38%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.83-0.99 (m, 6 H), 1.28-1.38 (m, 2 H), 1.59-1.74 (m, 2 H), 1.80 (dd, J=14.51, 7.35 Hz, 1 H), 1.93-2.03 (m, 1 H), 2.25-2.56 (m, 3 H), 3.37-3.59 (m, 1 H), 3.80-4.04 (m, 1 H), 3.88-3.89 (m, 1 H), 4.74 (dd, J=19.59, 14.69 Hz, 1 H), 7.11 (t, J=6.78 Hz, 2 H), 7.17-7.43 (m, 8 H); MS m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>, 439 (M+23)<sup>+</sup>, 415 (M-H)<sup>-</sup>。

## 【0126】

## 実施例34

## 【化61】



化学式: C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>  
分子量: 425.52

10

20

30

40

50

R 0 6 0 3 9 - 4 5 3

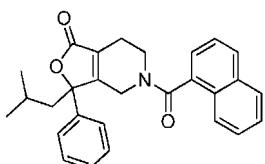
c i s - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - ( 2 - フェニルシクロプロパンカルボニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。

R 0 6 0 3 9 - 4 2 1 に関連して記載した手順を利用して c i s - 2 - フェニルシクロプロピルカルボン酸 ( 6 0 m g 、 0 . 3 6 8 m m o l ) を c i s - 3 - イソブチル - 3 - フェニル - 5 - ( 2 - フェニルシクロプロパンカルボニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オンに変換した ( 2 5 m g 、 3 3 % ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.77-0.93 (m, 6 H), 1.18-1.38 (m, 2 H), 1.48-1.80 (m, 3 H), 1.88 (dt, J=12.62, 6.12 Hz, 1 H), 2.11-2.30 (m, 2 H), 2.46-2.58 (m, 1 H), 3.07 (ddd, J=13.85, 9.51, 4.14 Hz, 1 H), 3.43-3.55 (m, 1 H), 4.00-4.14 (m, 1 H), 4.70 (d, J=19.59 Hz, 1 H), 7.03-7.43 (m, 10 H); MS m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>, 439 (M+23)<sup>+</sup>, 415 (M-H)<sup>-</sup>。

【 0 1 2 7 】

実施例 3 5

【 化 6 2 】



10

20

化学式: C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>  
分子量: 425.52

R 0 6 0 3 9 - 4 5 4

5 - ( 1 - ナフトイル ) - 3 - イソブチル 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン。 R 0 6 0 3 9 - 4 2 1 に関連して記載した手順を利用して 1 - ナフト工酸 ( 6 3 m g 、 0 . 3 6 8 m m o l ) を 5 - ( 1 - ナフトイル ) - 3 - イソブチル 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オンに変換した ( 1 5 . 6 m g 、 2 0 % ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.80-1.07 (m, 6 H), 1.65-1.82 (m, 1 H), 1.84-2.01 (m, 1 H), 2.23 (br. s., 1 H), 2.36-2.53 (m, 1 H), 3.04-3.30 (m, 1 H), 3.43 (td, J=8.95, 4.33 Hz, 1 H), 3.63-4.12 (m, 1 H), 4.25 (t, J=19.78 Hz, 1 H), 4.96-5.27 (m, 1 H), 7.31-7.59 (m, 8 H), 7.62-7.79 (m, 1 H), 7.81-7.98 (m, 3 H); MS m/z 426 (M+H)<sup>+</sup>, 448 (M+23)<sup>+</sup>, 424 (M-H)<sup>-</sup>。

30

【 0 1 2 8 】

実施例 3 6

【 化 6 3 】



40

化学式: C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S  
分子量: 441.63

R 0 6 0 3 9 - 2 3 7

3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニル N - ( 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) エチル ) - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボチオアミド。ジクロロメタン ( 5 m L ) 中の 3 - フェニル - 3 - イソブチル - 4 , 5 , 6

50

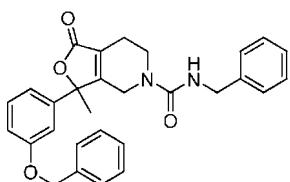
, 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 5 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) および 1 - ( イソチオシアナトエチル ) ピペリジン ( 4 5 . 7 m g 、 0 . 2 8 m m o l ) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をシリカで精製し、所望の生成物を得た ( 5 2 m g 、 6 4 . 0 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 Hz, CDCl<sub>3</sub> ) 0.87 ( t, J = 6.0, 3H ), 0.96 ( t, d = 6.0, 3H ), 1.40-1.63 ( m, 6H ), 1.63-1.75 ( m, 1H ), 1.78-1.90 ( m, 1H ), 2.30-2.60 ( m, 10H ), 2.58-2.70 ( m, 3H ), 3.83-3.95 ( m, 1H ), 4.26 ( d, J = 18.0, 1H ), 5.17 ( d, J = 18.0, 1H ), 7.02 ( br s, 1H ), 7.26-7.40 ( m, 5H )。

## 【 0 1 2 9 】

実施例 3 7

10

## 【 化 6 4 】



化学式: C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
分子量: 468.54

20

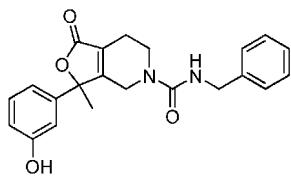
R 0 6 0 3 9 - 2 4 4

N - ベンジル - 3 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。ジクロロメタン ( 5 mL ) 中の 3 - ( 3 - ベンジルオキシフェニル ) - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 5 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l ) およびベンジルイソシアネート ( 2 7 μ L 、 0 . 2 2 m m o l ) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をシリカで精製し、所望の生成物を得た ( 4 3 m g 、 6 1 . 6 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 Hz, CDCl<sub>3</sub> ) 1.84 ( s, 3H ), 2.38 ( br s, 2H ), 3.26-3.32 ( m, 1H ), 3.51-3.58 ( m, 1H ), 3.79 ( d, J = 18.0, 1H ), 4.37-4.30 ( m, 3H ), 4.94 ( t, J = 6.0, 1H ), 5.04 ( s, 2H ), 6.87-6.94 ( m, 3H ), 7.24-7.39 ( m, 11H )。

## 【 0 1 3 0 】

実施例 3 8

## 【 化 6 5 】



化学式: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
分子量: 378.42

40

R 0 6 0 3 9 - 2 4 3

N - ベンジル - 3 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。ジクロロメタン ( 5 mL ) 中の 3 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 7 5 m g 、 0 . 3 1 m m o l ) およびベンジルイソシアネート ( 4 8 μ L 、 0 . 4 0 m m o l ) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をシリカで精製し、所望の生成物を与えた ( 6 8 m g 、 5 8 . 8 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 Hz, CDCl<sub>3</sub> ) 1.82 ( s, 3H ), 2.39 ( br s,

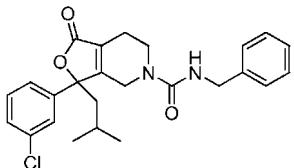
50

, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 1H), 3.94 (d, J = 18.0, 1H), 4.25-4.40 (m, 3H), 4.97 (t, J = 6.0, 1H), 6.77-6.84 (m, 2H), 7.15-7.38 (m, 7H)。

### 【0131】

#### 実施例39

##### 【化66】



化学式: C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 438.95

10

#### R 06039 - 242

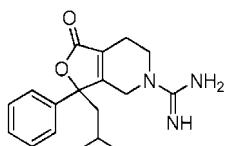
N - ベンジル - 3 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。ジクロロメタン ( 5 mL ) 中の 3 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 イソブチル - 4 , 5 , 6 , 7 - [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 70 mg, 0 . 23 mmol ) およびベンジルテトラヒドロフロイソシアネート ( 42 μL, 0 . 34 mmol ) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をシリカで精製し、所望の生成物を得た ( 105 mg, 100 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 Hz, CDCl<sub>3</sub> ) 0.85 ( d, J = 6.0, 3H ), 0.93 ( d, J = 6.0, 3H ), 1.55-1.70 ( m, 1H ), 1.72-1.82 ( m, 1H ), 2.20-2.40 ( m, 3H ), 3.15-3.29 ( m, 1H ), 3.49-3.61 ( m, 1H ), 3.89 ( d, J = 18.0, 1H ), 4.39 ( d, J = 3.0, 2H ), 4.48 ( d, J = 18.0, 1H ), 5.22 ( t, J = 6.0, 1H ), 7.14-7.38 ( m, 9H )。

20

### 【0132】

#### 実施例40

##### 【化67】



化学式: C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
分子量: 313.39

30

#### R 06039 - 246

3 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキシミドアミド。ジメチルホルムアミド ( 10 mL ) 中の 3 - フェニル - 3 - イソブチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 170 mg, 0 . 60 mmol ) 、 1 , 3 - ビス - tert - ブトキカルボニル - 2 - メチル - 2 - チオブソイドウレア ( 346 mg, 1 . 20 mmol ) 、 塩化水銀 ( II ) ( 281 mg, 0 . 60 mmol ) 、 およびトリエチルアミン ( 0 . 2 mL, 1 . 20 mmol ) の混合物を 50 °C で 20 h 攪拌した。反応を室温に冷却し、濾過した。飽和重炭酸ナトリウム溶液 ( 15 mL ) を濾液に添加し、混合物をエチルアセテート ( 3 × 50 mL ) で抽出した。合せた有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濃縮し、粗生成物を得た。さらなる精製を行うことなく、材料を次の工程で使用した。

40

### 【0133】

以上の化合物をジクロロメタン ( 5 mL ) に溶解し、0 °C に冷却した。トリフルオロ酢酸 ( 1 mL ) を添加した。反応を 15 時間攪拌した。次いで、溶媒を除去し、得られた残渣をエチルアセテート / 石油エーテル中で再結晶し、ジ - TFA 塩として最終生成物を得

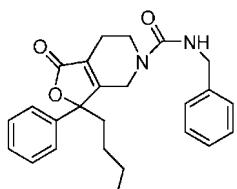
50

た（両方工程にわたり 4 . 6 mg、1 . 3 %）。<sup>1</sup>H NMR (300 Hz, CD<sub>3</sub>OD) 1.95-2.00 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 4.04-4.12 (m, 1H), 4.54-4.60 (m, 1H), 7.32-7.45 (m, 5H)。

## 【0134】

実施例 4 1

## 【化68】



化学式: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 404.50

10

R 0 6 0 3 9 - 2 2 2

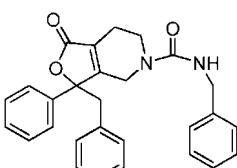
N - ベンジル - 3 - ブチル - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。ベンジルイソシアネート ( . 0 2 g、0 . 1 4 mmol ) をジクロロメタン ( 5 mL ) 中の 3 - フェニル - 3 - ブチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 化合物 2 と同様にして調製された 0 . 0 2 5 g、0 . 0 9 mmol ) の溶液に添加し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をシリカで精製し、所望の生成物を得た ( 0 . 0 1 8 g、5 0 % )。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.79 (t, J = 7.16 Hz, 3 H), 1.06-1.33 (m, 4 H), 1.83-1.97 (m, 1 H), 2.14-2.43 (m, 3 H), 3.18-3.31 (m, 1 H), 3.36-3.51 (m, 1 H), 3.85 (dt, J=18.84, 2.64 Hz, 1 H), 4.26-4.39 (m, 3 H), 4.90 (t, J=5.27 Hz, 1 H), 7.11-7.36 (m, 10 H)。

20

## 【0135】

実施例 4 2

## 【化69】



化学式: C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 438.52

30

R 0 6 0 3 9 - 2 2 5

N , 3 - ジベンジル - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。ベンジルイソシアネート ( . 0 2 6 g、0 . 2 mmol ) をジクロロメタン ( 5 mL ) 中の 3 - フェニル - 3 - ベンジル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 化合物 2 と同様にして調製された 0 . 0 5 g、0 . 1 6 mmol ) の溶液に添加し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をシリカで精製し、所望の生成物を得た ( 0 . 0 3 6 g、5 0 % )。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.93-2.08 (m, 1 H), 2.11-2.23 (m, 1 H), 3.11-3.35 (m, 2 H), 3.39-3.49 (m, 1 H), 3.52-3.62 (m, 1 H), 3.97-4.08 (m, 1 H), 4.42 (dd, J=5.27, 2.64 Hz, 2 H), 4.59 (dt, J=19.12, 2.12 Hz, 1 H), 4.90 (t, J=5.46 Hz, 1 H), 7.15-7.47 (m, 15 H)。

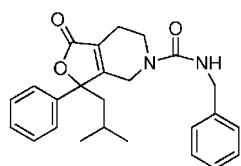
40

## 【0136】

50

## 実施例 4 3

【化 7 0】

化学式: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 404.50

10

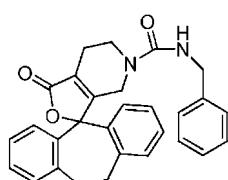
R 0 6 0 3 9 - 2 2 6

N - ベンジル - 3 - イソブチル - 1 - オキソ 3 - フェニル - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。ベンジルイソシアネート ( . 0 2 の 9 g 、 0 . 2 2 m m o l ) をジクロロメタン ( 5 mL ) 中の 3 - フェニル - 3 - イソブチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 化合物 2 と同様にして調製された 0 . 0 5 g 、 0 . 1 8 4 m m o l ) の溶液に添加し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をシリカで精製し、所望の生成物を得た ( 0 . 0 5 1 g 、 6 8 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.85 ( d, J=6.40 Hz, 3 H ), 0.89-0.98 ( m, 3 H ), 1.65 ( ddd, J=13.56, 6.78, 4.90 Hz, 1 H ), 1.73-1.87 ( m, 1 H ), 2.24-2.40 ( m, 3 H ), 3.27 ( ddd, J=13.56, 7.35, 5.09 Hz, 1 H ), 3.54 ( dt, J=13.66, 5.23 Hz, 1 H ), 3.92 ( dt, J=18.84, 2.64 Hz, 1 H ), 4.40 ( d, J=5.65 Hz, 2 H ), 4.49 ( dt, J=19.12, 2.12 Hz, 1 H ), 5.00 ( t, J=5.46 Hz, 1 H ), 7.21-7.42 ( m, 10 H )。

【0 1 3 7】

## 実施例 4 4

【化 7 1】

化学式: C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 450.53

30

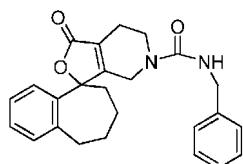
R 0 6 0 3 9 - 2 2 1

N - ベンジル - 1 ' - オキソ - 1 ' , 4 ' , 6 ' , 7 ' , 1 0 , 1 1 - ヘキサヒドロ - 5 ' H - スピロ [ ジベンゾ [ a , d ] [ 7 ] アヌレン - 5 , 3 ' - フロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン ] - 5 ' - カルボキサミド。ベンジルイソシアネート ( 0 . 0 3 g 、 0 . 2 1 m m o l ) をジクロロメタン ( 5 mL ) 中の 1 ' , 4 ' , 6 ' , 7 ' , 1 0 , 1 1 - ヘキサヒドロ - 5 ' H - スピロ [ ジベンゾ [ a , d ] [ 7 ] アヌレン - 5 , 3 - ' フロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 化合物 2 と同様にして調製された 0 . 0 5 3 g 、 0 . 1 4 m m o l ) の溶液に添加し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をシリカで精製し、所望の生成物を得た ( 0 . 0 4 8 g 、 7 6 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.49 ( tt, J=5.32, 2.59 Hz, 2 H ), 3.05-3.19 ( m, 4 H ), 3.44 ( t, J=5.65 Hz, 2 H ), 4.08-4.12 ( m, 2 H ), 4.34 ( d, J=5.27 Hz, 2 H ), 4.85 ( t, J=5.27 Hz, 1 H ), 7.12-7.34 ( m, 13 H )。

【0 1 3 8】

## 実施例 4 5

## 【化72】



化学式: C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 402.49

10

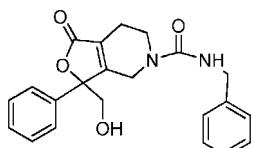
R 0 6 0 3 9 - 2 3 3

N - ベンジル - 1 ' - オキソ - 6 , 6 ' , 7 , 7 ' , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - スピロ [ ベンゾ [ 7 ] アヌレン - 5 , 3 ' - フロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン ] - 5 ' ( 4 ' H ) - カルボキサミド。ベンジルイソシアネート ( 0 . 0 3 3 g 、 0 . 2 5 mmol ) をジクロロメタン ( 5 mL ) 中の 6 ' , 7 , 7 ' , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - スピロ [ ベンゾ [ 7 ] アヌレン - 5 , 3 ' - フロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン ] - 1 ( 3 H ) - オン ( 化合物 2 と同様にして調製された 0 . 0 6 8 g 、 0 . 2 5 mmol ) の溶液に添加し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をシリカで精製し、所望の生成物を得た ( 0 . 0 7 1 g 、 7 1 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム - d ) ppm 1.62-1.77 ( m, 1 H ), 1.79-2.11 ( m, 4 H ), 2.12-2.27 ( m, 1 H ), 2.35-2.44 ( m, 2 H ), 2.78-2.92 ( m, 1 H ), 2.99-3.12 ( m, 1 H ), 3.53 ( td, J=5.56, 2.07 Hz, 2 H ), 4.18-4.32 ( m, 1 H ), 4.33-4.45 ( m, 3 H ), 5.14 ( t, J=5.46 Hz, 1 H ), 6.91-6.98 ( m, 1 H ), 7.07-7.38 ( m, 8 H )。

## 【0139】

実施例 4 6

## 【化73】



化学式: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
分子量: 378.42

30

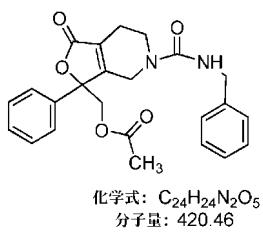
R 0 6 0 3 9 - 2 4 0

N - ベンジル 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。ベンジルイソシアネート ( 0 . 0 6 9 g 、 0 . 5 2 mmol ) をジクロロメタン ( 1 0 mL ) 中の 3 - フェニル 3 - ヒドロキシメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 化合物 2 と同様にして調製された 0 . 1 2 8 g 、 0 . 5 2 mmol ) の溶液に添加し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をシリカで精製し、所望の生成物を得た ( 0 . 1 0 1 g 、 5 1 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム - d ) ppm 2.18-2.47 ( m, 2 H ), 3.19-3.31 ( m, 1 H ), 3.63 ( dt, J=13.75, 4.99 Hz, 1 H ), 3.94-4.07 ( m, 3 H ), 4.07-4.18 ( m, 1 H ), 4.35 ( d, J=5.65 Hz, 2 H ), 4.47 ( d, J=18.84 Hz, 1 H ), 5.50 ( t, J=5.65 Hz, 1 H ), 7.15-7.25 ( m, 4 H ), 7.27-7.42 ( m, 6 H )。

## 【0140】

実施例 4 7

## 【化74】



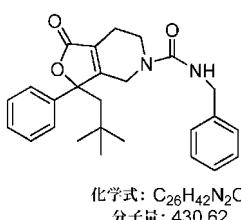
R 0 6 0 3 9 - 2 4 1

(5-(ベンジルカルバモイル)-1-オキソ-3-フェニル-1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メチルアセテート。R 0 6 0 3 9 - 2 4 0 (0.050 g、0.13 mmol) をジクロロメタン (5 mL) およびNEt<sub>3</sub> (16 mg、0.016 mmol) に溶解し、0℃に冷却した。塩化アセチル (13 mg、0.16 mmol) を反応混合物に添加し、0℃で30分間攪拌し、濃縮乾固した。粗混合物をカラムクロマトグラフィー (4 g、SiO<sub>2</sub>、ヘキサン中0~100%エチルアセテート) により精製し、(5-(ベンジルカルバモイル)-1-オキソ-3-フェニル-1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メチルアセテートを得た (0.031 g、57%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.00 (s, 3 H), 2.42 (tt, J=4.85, 2.68 Hz, 2 H), 3.33 (ddd, J=13.66, 6.50, 5.09 Hz, 1 H), 3.58-3.69 (m, 1 H), 4.01 (dt, J=18.84, 2.64 Hz, 1 H), 4.35-4.45 (m, 3 H), 4.50 (d, J=12.06 Hz, 1 H), 4.85 (d, J=12.06 Hz, 1 H), 4.94 (t, J=5.46 Hz, 1 H), 7.23-7.45 (m, 10 H)。

## 【0141】

## 実施例48

## 【化75】



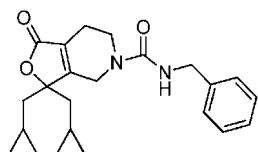
R 0 6 0 3 9 - 2 4 5

N-ベンジル-3-ネオペンチル-1-オキソ-3-フェニル-3,4,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-5(1H)-カルボキサミド。ベンジルイソシアネート (0.02 g、0.15 mmol) をジクロロメタン (10 mL) 中の3-フェニル-3-ネオペンチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3 H)-オン (化合物2と同様にして調製された 0.043 g、0.15 mmol) の溶液に添加し、室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をシリカで精製し、所望の生成物を得た (0.041 g、63%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.87 (s, 9 H), 1.88 (d, J=14.88 Hz, 1 H), 2.28-2.43 (m, 2 H), 2.38 (d, J=14.88 Hz, 1 H), 3.16-3.28 (m, 1 H), 3.53 (s, 1 H), 3.96 (dt, J=19.03, 2.50 Hz, 1 H), 4.42 (d, J=5.65 Hz, 2 H), 4.59 (s, 1 H), 4.88-4.99 (m, 1 H), 7.20-7.41 (m, 10 H)。

## 【0142】

## 実施例49

## 【化76】



化学式: C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 390.56

R 0 6 0 3 9 - 2 7 0

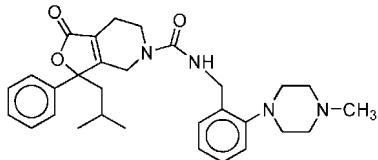
N - ベンジル - 3 , 3 - ジイソブチル - 1 - オキソ - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。ベンジルイソシアネート ( 0 . 0 4 g 、 0 . 3 m m o l ) をジクロロメタン ( 1 0 mL ) 中の 3 , 3 - ジイソブチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 化合物 2 と同様にして調製された 0 . 0 7 5 g 、 0 . 3 0 m m o l ) の溶液に添加し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をシリカで精製し、所望の生成物を得た ( 0 . 0 4 2 g 、 3 6 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.75-0.93 (m, 12 H), 1.39-1.60 (m, 4 H), 1.77-1.92 (m, 2 H), 2.28-2.45 (m, 2 H), 3.36-3.55 (m, 2 H), 4.03-4.18 (m, 2 H), 4.34-4.48 (m, 2 H), 4.85-5.03 (m, 1 H), 7.17-7.39 (m, 5 H)。

10

## 【0143】

## 実施例 5 0

## 【化77】



化学式: C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 514.74

20

R 0 6 0 3 9 - 2 8 6

3 - イソブチル - N - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ベンジル ) - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。R 0 6 0 3 9 - 2 7 5 に関連して記載したのと類似した手順によりトリホスゲンおよびトリエチルアミンを用いて [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] メタンアミンを 3 - シクロヘキシル - 3 - イソブチル - N - ( ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 - オキソ - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド変換した。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.82-0.90 (m, 3 H), 0.90-1.00 (m, 3 H), 1.58-1.73 (m, 1 H), 1.74-1.88 (m, 1 H), 2.25-2.46 (m, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.49-2.67 (m, 4 H), 2.98 (t, J=4.90 Hz, 4 H), 3.23-3.38 (m, 1 H), 3.55 (dt, J=13.56, 5.09 Hz, 1 H), 3.93 (dt, J=19.21, 2.64 Hz, 1 H), 4.43-4.59 (m, 3 H), 6.05 (t, J=5.27 Hz, 1 H), 7.02-7.19 (m, 2 H), 7.22-7.43 (m, 7 H)。

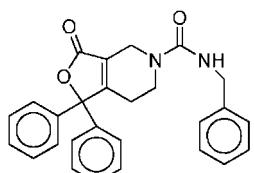
30

## 【0144】

## 実施例 5 1

40

## 【化78】



化学式: C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 442.63

R 0 6 0 3 9 - 2 0 2

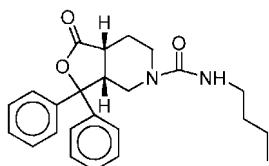
10

N - ベンジル - 3 - オキソ - 1 , 1 - ジフェニル - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。3 - ジイソプロピルアミドピリジンをベンゾフェノンにカップリングして中間体 1 , 1 - ジフェニルフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 3 - オンを得たこと以外は R 0 6 0 3 9 - 2 2 2 と同様にして、標記化合物を合成した。1 , 1 - ジフェニルフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 3 - オンを同様にして 3 , 3 - ジフェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 化合物 2 ) に還元し、1 , 1 - ジフェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 3 - オンを得た。次いで、ベンジルイソシアネート ( 0 . 0 2 3 g 、 0 . 1 7 mmol ) をジクロロメタン ( 1 0 mL ) 中の 1 , 1 - ジフェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 3 - オン ( 0 . 0 5 g 、 0 . 1 7 mmol ) の溶液に添加し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をシリカで精製し、所望の生成物を得た ( 0 . 0 3 8 g 、 5 0 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, クロロホルム-d ) ppm 3.66-3.70 ( dd, 2H, J = 6Hz ), 4.10-4.15 ( m, 2H ), 4.34-4.42 ( dd, 2H, J = 6Hz ), 5.09 ( t, 1 H, J = 6Hz ), 7.20-7.38 ( m, 15 H )。

【0145】

実施例 5 2

【化79】



化学式: C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 404.59

R 0 6 0 3 9 - 2 1 1

30

( cis 3a , 7a ) - N - プチル - 1 - オキソ - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミド。1 0 の MeOH 中の 3 , 3 - ジフェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 ( 3 H ) - オン ( 0 . 1 6 g 、 0 . 5 5 mmol ) ( 2 0 mL ) を NaBH<sub>4</sub> ( 0 . 1 1 g 、 3 . 0 mmol ) および NiCl<sub>2</sub> 水和物 ( 0 . 0 4 g 、 0 . 0 3 mmol ) で処理した。反応混合物は黒色に変化した。これを 2 時間かけて室温に達するようにした。反応を飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 1 5 mL ) でクエンチし、EtOAc ( 3 × 2 0 mL ) で抽出した。抽出物を脱水し ( MgSO<sub>4</sub> ) 、減圧下で濃縮した。得られた油をシリカ ( クロロホルム / MeOH 、 NH<sub>4</sub>OH 、 80 : 18 : 2 ) で精製し、0 . 6 7 mg ( 4 2 % ) の cis 1 , 1 - ジフェニル - ヘキサヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 3 - オンを得た。R 0 6 0 3 9 - 2 2 1 と同様にして生成物をブチルイソシアネートで処理し、( cis 3a , 7a ) - N - プチル - 1 - オキソ - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロフロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 ( 1 H ) - カルボキサミドを得た。

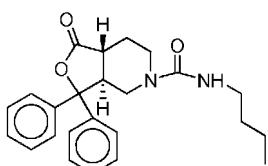
【0146】

40

50

## 実施例 5 3

## 【化 8 0】



化学式: C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 404.59

10

R 0 6 0 0 3 9 - 2 1 2

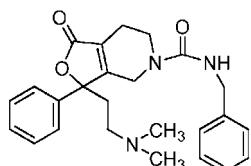
(trans-3a, 7a)-N-ブチル-1-オキソ-3, 3-ジフェニルヘキサヒドロフロ[3, 4-c]ピリジン-5(1H)-カルボキサミド。cis-1, 1-ジフェニルヘキサヒドロフロ[3, 4-c]ピリジン-3-オン(0.12g、0.41mmol)をTHF中のNaH(60%、0.04g、1.02mmol)で処理し、0で30分間攪拌した。溶液をH<sub>2</sub>O(20mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出した。得られた有機層を合わせ、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮し、シス異性体とトランス異性体との混合物として油を得た。R 0 6 0 3 9 - 2 2 1と同様にして混合物をブチルイソシアネートで処理した。シス異性体とトランス異性体との得られた混合物を分取HPLCで精製し、収率23%で純粋なトランス異性体を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.94(t, J=7.16 Hz, 3H), 1.30-1.71(m, 6H), 2.10-2.43(m, 2H), 2.59-2.90(m, 2H), 3.16-3.38(m, 2H), 3.74(d, J=12.43 Hz, 1H), 4.49(br. s., 1H), 4.96(d, J=10.55 Hz, 1H), 7.12-7.22(m, 2H), 7.28-7.44(m, 6H), 7.51-7.59(m, 2H)。

20

## 【0 1 4 7】

## 実施例 5 4

## 【化 8 1】



化学式: C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
分子量: 419.52

30

R 0 6 0 3 9 - 2 3 1

N-ベンジル3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1-オキソ-3-フェニル-3, 4, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 4-c]ピリジン-5(1H)-カルボキサミド。ベンジルイソシアネート(0.017g、0.13mmol)をジクロロメタン(10mL)中の3-フェニル3-(2-ジメチルアミノ)エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 4-c]ピリジン-1(3H)-オン(化合物2と同様にして調製された0.037g、0.13mmol)の溶液に添加し、室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をシリカで精製し、所望の生成物を得た(0.015g、27%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.15-2.19(m, 6H), 2.20-2.53(m, 6H), 3.23-3.38(m, 1H), 3.59(d, J=13.56 Hz, 1H), 3.86-3.98(m, 1H), 4.38-4.44(m, 2H), 4.49(t, J=2.07 Hz, 1H), 4.98(br. s., 1H), 7.20-7.44(m, 10H)。

40

## 【0 1 4 8】

## 生物学的性質

## インビトロ

## 実施例 5 5 : 結合アッセイ

50

機能決定：N P S レセプターでの機能的アンタゴニストの同定では、無差別性(promiscuous) G q タンパク質 G a 1 6 を安定して過剰発現する C H O 細胞系 R D - H G A 1 6 細胞 (Molecular Devices) を利用した。各 N P S レセプター変異体 (N P S I l e 2 6 0 1 0 7 および A s n 1 0 7 ) を安定に発現する 2 つの個別の細胞系を形成した。細胞にカルシウム感受性色素calcium3 (Molecular Devices) を 1 時間負荷し、化合物を、FlexStation アッセイにおけるカルシウム動員による測定で、固有活性および N P S 活性阻害能について独立した実験でアッセイした。単一濃度の試験化合物の存在下および不在下で 8 点半対数 N P S 濃度反応曲線を作成することにより、試験化合物の K e 値を決定した。N P S (A) および N P S + 試験化合物 (A 0) に対して E C 5 0 値を計算し、これらを用いて試験化合物 K e を計算した。Prism (v5 forWindows, GraphPad Software; San Diego, CA) を用いて 3 パラメーターロジスティック式を濃度反応データにあてはめて、E C 5 0 値を計算した。  
10

## 【 0 1 4 9 】

少なくとも 2 つの異なる濃度の試験化合物をこれらの実験に使用し、少なくとも N P S E C 5 0 が 4 倍の右方向シフトを引き起こすようにこれらを選択した。K e は、式： $K_e = [L] / (D R - 1)$  から計算した。式中、[L] は、アッセイにおける試験化合物の濃度に等しく、かつ D R は、用量比 (A 0 / A) に等しい。データは、少なくとも 3 つの独立した実験からの平均値 ± S E を示す。

## 【 0 1 5 0 】

インビボ  
20

N P S 誘導自発運動刺激の阻害方法：すべての試験で雄 C 5 7 B L 6 マウスを使用する。マウスの脳室内に N P S (0.01、0.1、1 nmol) または対照として生理食塩水 (全量体積 : 2 μl) を注入する。同時に、アンタゴニストを腹腔内注入で投与し、自発運動活動をモニターする。オープンフィールドは、自動ビデオ運動システム (PolyTrack, San Diego Instruments) によりモニターされる 4 つの近接した活動チャンバー (各 50 × 50 × 50 cm) からなる。自発運動活動を 10 分間にわたり記録する。仮想中心ゾーンを各観察範囲の中央の 15 × 15 cm<sup>2</sup> と規定する。中心ゾーンの照明は 150 ルクスである。立上り活動、よじ登り活動、および水平活動を定量して統計的有意性を評価する。

## 【 0 1 5 1 】

30

高架式十字迷路(elevated plus maze)。高架式十字迷路は、中心プラットフォーム (5 × 5 cm) により接続された 2 つの開放アーム (30 × 5 cm) および 2 つの壁包囲アーム (30 × 5 × 15 cm) からなる。開放アームの光強度は 150 ルクスである。装置は床から 75 cm 高くなっている。動物が通常最初に入る閉鎖アームに面した中央領域にマウスを配置することにより、行動試験を開始する。5 分間にわたりオープンフィールドに関して同一のビデオ運動システムにより探索行動をモニターする。開放アームへの進入回数、開放アームおよび開閉アームに移動した時間および距離、一般的な活動、および最初の開放アームへの進入が記録されて自動定量化されるまでの待ち時間。進入は、動物の生体中心が新しいゾーンに入るものとして規定される。試験化合物の投与は、オープンフィールド試験で説明したように行われる。

40

## 【 0 1 5 2 】

参照文献

- (1) Sato, S.S., Y.; Miyajima, N.; Yoshimura, K., 2002. Novel G-protein coupled receptor protein and DNA thereof. World Patent Application WO 02/31145 A1
- (2) Xu, Y. L.; Reinscheid, R. K.; Huitron-Resendiz, S.; Clark, S. D.; Wang, Z.; Lin, S. H.; Brucher, F. A.; Zeng, J.; Ly, N. K.; Henriksen, S. J.; de Lecea, L.; Civelli, O. Neuropeptide S: a neuropeptide promoting arousal and anxiolytic-like effects. Neuron 2004, 43, 487-497.
- (3) Rizzi, A.; Vergura, R.; Marzola, G.; Ruzza, C.; Guerrini, R.; Salvadori, S.; Regoli, D.; Calo, G. Neuropeptide S is a stimulatory anxiolytic agent: a beha  
50

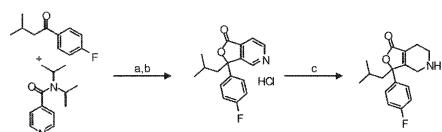
vioural study in mice. Br. J. Pharmacol. 2008.

(4) Reinscheid, R. K.; Xu, Y. L.; Okamura, N.; Zeng, J.; Chung, S.; Pai, R.; Wang, Z.; Civelli, O. Pharmacological characterization of human and murine neuropeptide S receptor variants. J Pharmacol Exp Ther 2005, 315, 1338-1345.

(5) Meis, S.; Bergado-Acosta, J. R.; Yanagawa, Y.; Obata, K.; Stork, O.; Munsch, T. Identification of a neuropeptide S responsive circuitry shaping amygdala activity via the endopiriform nucleus. PLoS ONE 2008, 3, e2695.

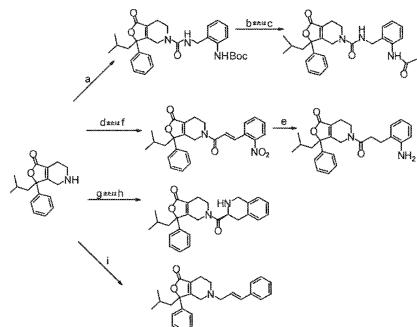
(6) Gottlieb, D. J.; O'Connor, G. T.; Wilk, J. B. Genome-wide association of sleep and circadian phenotypes. BMC Med Genet 2007, 8 Suppl 1, S9.

【図1】



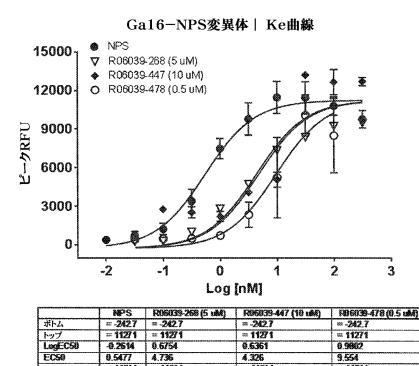
試薬および条件は次のものを用いた: 1) LDA,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 4-フルオロフェニルイソブロフェノン; 2) 6 N HCl; c)  $\text{H}_2$  (40 psi),  $\text{PtO}_2$ , EtOH, HCl.

【図2】



試薬および条件: a) 1) ホスツキン,  $\text{NEt}_3$ , tert-ブチル 2-(アミメチル)フルオロカルバメート, THF,  $0^\circ\text{C}$ ~室温; b) 1, TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 2,  $\text{NEt}_3$ , 4-フルオロセト酸,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; c) 1, TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 2, BOP, N,N'-ジイソプロピルカルボキシルアミン,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; d) BOP, N,N'-ジイソプロピルカルボキシルアミン,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; e)  $\text{H}_2$  (40 psi), 10%  $\text{Pd}/\text{C}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{EtOAc}$ ; f)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; g) 2-(2-メトキシカルボキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシ酸, 2, ピペリジン, DMF; h) 1, BOP, N,N'-ジイソプロピルカルボキシルアミン, (S)-2-(tert-ブキ)カルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシ酸; 2, TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; i) 1, 4-フルオロアセト酸,  $\text{NaHBO}_4/\text{AcOEt}$ , THF.

【図3】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I			
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/36	
A 6 1 P	25/34	(2006.01)	A 6 1 P	25/34	
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/02	(2006.01)	A 6 1 K	9/02	
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/12	
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	9/107	(2006.01)	A 6 1 K	9/107	
C 0 7 D	491/048	(2006.01)	C 0 7 D	491/048	

(72)発明者 ツアン , イエナン

アメリカ合衆国 , ノースカロライナ州 27502 , アペックス , ケリーリッジ ドライブ 50  
7

(72)発明者 ハスラー , カーラ

アメリカ合衆国 , ノースカロライナ州 27703 , ダーラム , スレイトワース ドライブ 63  
9

(72)発明者 ギルモア , ブライアン

アメリカ合衆国 , ノースカロライナ州 27302 , メバネ , バーミューディアナ ロード 11  
7

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特表平06-502628 (JP, A)

特開昭60-086166 (JP, A)

特公昭49-017489 (JP, B1)

特公昭48-008730 (JP, B1)

国際公開第02/055491 (WO, A2)

米国特許出願公開第2011/0212941 (US, A1)

米国特許出願公開第2011/0212946 (US, A1)

国際公開第2005/110018 (WO, A2)

EPSZTAJN,J. et al , Application of organolithium and related reagents in synthesis. Part I. Reactions of the N,N-dialkylpyridylcarboxylic amides with lithium amides. Regioselective lithiation of N,N-diisopropylpyridylcarboxylic amides, a useful method for synthesis of 2,3- and 3,4-disubstituted pyridines , Tetrahedron Letters , 1980年 , Vol. 21, No.49 , p.4739-42

J. D. TEWARI , Dyes derived from Cinchomeronic Acid , JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY , 1929年 , p.1642-1644

GARIBAY,P. et al , Solid-Phase Directed Ortho-Lithiation and the Preparation of a Phthalide Library , Journal of Combinatorial Chemistry , 2001年 5月 4日 , Vol.3, No.4 , p.332-340

- SEISER,T. et al , Enantioselective construction of indanones from cyclobutanols using a rhodium-catalyzed C-C/C-H/C-C bond activation process , Synlett , 2010年 4月 6日 , No.11 , p.1699-1703
- POTTS,K.T. et al , Cycloaddition routes to azaanthraquinone derivatives. 1. Use of azadienophiles , Journal of Organic Chemistry , 1986年 , Vol.51, No.11 , p.2011-21
- OHBA,M. et al , Formation of the 1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-one skeleton via intramolecular Diels-Alder reaction of oxazoles , Heterocycles , 2011年 4月 18日 , Vol.83, N o.6 , p.1395-1403
- MODI,S.P. et al , An efficient synthesis of C-11 substituted 6H-pyrido[4,3-b]carbazoles , Tetrahedron , 1991年 , Vol.47, No.33 , p.6539-48
- FRISEN,A.E. et al , Synthesis of 1,3-dihydrofuro[3,4-c]pyridines and 5,7-dihydrofuro[3,4-b]pyridines by intramolecular Diels-Alder reactions of pyrimidines. Investigation of the effect of steric interactions on the reaction rate , Tetrahedron , 1989年 , Vo l.45, No.17 , p.5611-20
- MEYERS,A.I. et al , Substitutions of pyridines activated by oxazolines via nucleophilic additions for metalation-alkylation , Journal of Organic Chemistry , 1982年 , Vol.47 , No.13 , p.2633-7
- SAINSBURY,M. et al , An Improved synthesis of 6H-pyrido[4,3-b]carbazole derivatives , Jo urnal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry(1972-1999) , 1975年 , No.3 , p.289-98
- Chu-Biao XUE et al , Synthesis and Structure-Activity Relationship of a Novel Sulfone Series of TNF- $\alpha$  Converting Enzyme Inhibitors , BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS , 2004年 , vol.14 , p.4453-4459

## (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5  
A 6 1 K 3 1 / 4 3 5 5  
A 6 1 K 3 1 / 4 7 2 5  
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6  
A 6 1 K 3 1 / 5 5  
C 0 7 D 4 9 1 / 0 4 8  
C A P L U S / R E G I S T R Y ( S T N )