

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-512705

(P2009-512705A)

(43) 公表日 平成21年3月26日 (2009.3.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4 (2006.01)	C 0 7 D 4 0 1 / 1 4	4 C 0 5 7
C 0 7 D 4 0 1 / 0 4 (2006.01)	C 0 7 D 4 0 1 / 0 4 C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 4 9 6	4 C 0 8 4
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 5 0 6	4 C 0 8 6
C 0 7 D 4 0 5 / 1 4 (2006.01)	C 0 7 D 4 0 5 / 1 4	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 112 頁) 最終頁に続く		

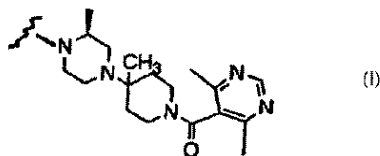
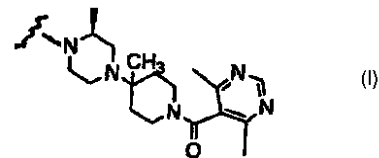
(21) 出願番号	特願2008-536749 (P2008-536749)	(71) 出願人	596129215
(86) (22) 出願日	平成18年10月18日 (2006.10.18)		シェーリング コーポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成20年6月17日 (2008.6.17)		Schering Corporation
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/040636		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(87) 国際公開番号	W02007/050375		033-0530, ケニルワース, ギャロ
(87) 国際公開日	平成19年5月3日 (2007.5.3)		ッピング ヒル ロード 2000
(31) 優先権主張番号	11/255,643	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成17年10月21日 (2005.10.21)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CCR5アンタゴニストとして有用なビペラジン誘導体

(57) 【要約】

次のコア構造式 (I) (AA) を有する HIV、固形臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、関節炎、関節リウマチ、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、乾癬、喘息、アレルギーまたは多発性硬化症の治療のための CCR5 拮抗薬が特許請求される。本発明の別の態様は、固形臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、炎症性腸疾患、関節リウマチまたは多発性硬化症の治療において有用な 1 つ以上のその他の剤と組み合わせられた本発明の式 I または II の CCR5 拮抗薬の使用である。

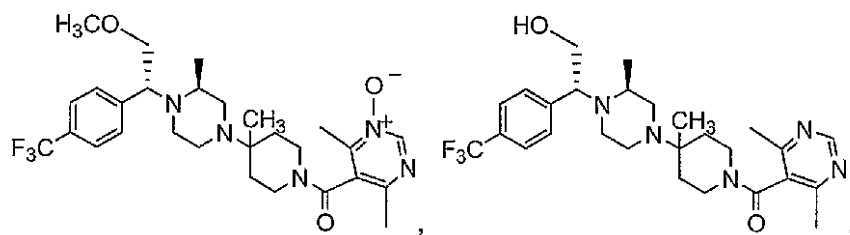


【特許請求の範囲】

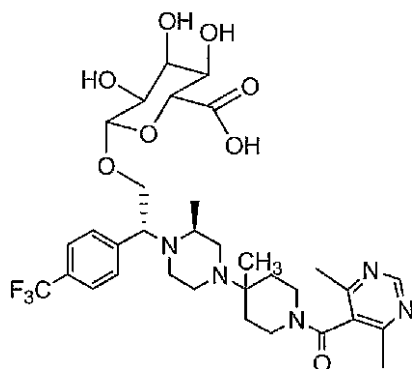
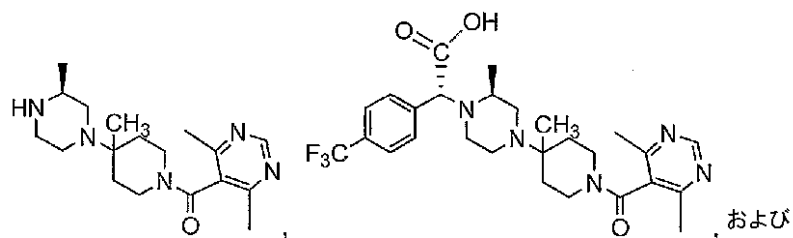
【請求項 1】

純粋な単離された形の化合物であって、

【化 1】



10



20

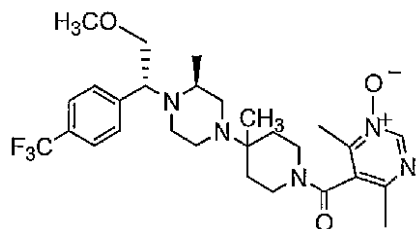
からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステル。

30

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、

【化 2】



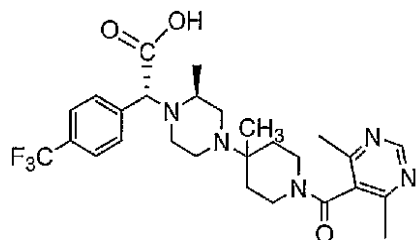
40

である化合物、またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物であって、

【化 3】



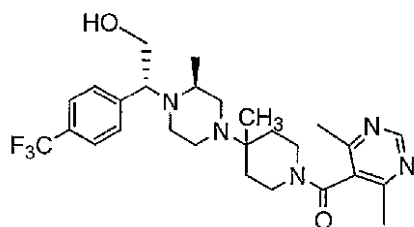
である化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステル。

【請求項 4】

10

請求項 1 に記載の化合物であって、

【化 4】



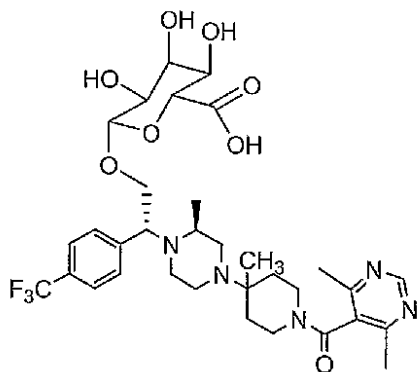
である化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステル。

20

【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物であって、

【化 5】



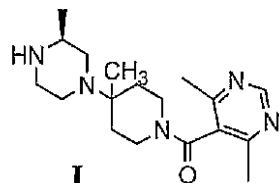
30

である化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステル。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物であって、

【化 6】



40

である化合物、またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステルの有効な量を薬学的に許容されるキャリアと組み合わせて含む医薬品組成物。

【請求項 8】

ヒト免疫不全ウイルスを治療する方法であって、該方法は、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステルの治療有効量をそのような治

50

療を必要とするヒトに投与することを含む、方法。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステルと組み合わせて、ヒト免疫不全ウイルスの治療において有用な 1 つ以上の抗ウイルス剤またはその他の剤を投与することをさらに含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記抗ウイルス剤が、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤からなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記抗ウイルス剤が、ジドブジン、ラミブジン、ザルシタビン、ジダノシン、スタブジン、アバカビル、アデフォビルジピボキシル、ロブカビル、BCH 10652、エミトリシタビン、ベータ L FD4、DAPD、ロデノシン、ネビラビン、デラビルジン、エファビレンツ、PNU 142721、AG 1549、MKC 442、(+) カラノライド A および B、サキナビル、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、ラシナビル、DMP 450、BMS 2322623、ABT 378、アンブレナビル、ヒドロキシ尿素、リバビリン、IL 2、IL 12、ペンタフシド、イッサム第 11607 号および AG 1549 からなる群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

10

【請求項 12】

固形臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、関節炎、関節リウマチ、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、乾癬、喘息、アレルギーまたは多発性硬化症を治療する方法であって、該方法は、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステルの治療有効量を、そのような治療を必要とするヒトに投与することを含む、方法。

20

【請求項 13】

固形臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、関節炎、関節リウマチ、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、乾癬、喘息、アレルギーまたは多発性硬化症の治療のための請求項 12 に記載の方法であって、該方法は、該疾患の治療において有用な 1 つ以上の他の剤をさらに含む、方法。

【請求項 14】

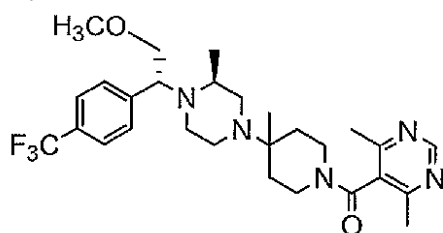
単一のパッケージ中の別々の容器内に、ヒト免疫不全ウイルスを治療するために組み合わせて使用するための複数の医薬品組成物を含むキットであって、該キットは、薬学的に許容されるキャリア中の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステルの有効な量を含む医薬品組成物を 1 つの容器の中に含み、薬学的に許容されるキャリア中のヒト免疫不全ウイルスの治療において有用な抗ウイルス剤または他の剤の有効な量を含む 1 つ以上の医薬品組成物を別の容器の中に含む、キット。

30

【請求項 15】

患者が、式

【化 7】



40

の化合物を投与されているかどうかを判定する方法であって、該方法は、該患者から得た血漿、尿、胆汁または糞便が、請求項 1 に記載の化合物の存在を示すかを判定するステップを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

50

(背景)

本発明は、選択的 C C R 5 拮抗薬として有用なピペラジン誘導体、該化合物を含む医薬品組成物、および該化合物を用いる治療方法に関する。本発明は、本発明の C C R 5 拮抗薬と、ヒト免疫不全ウイルス (H I V) の治療において有用な 1 つ以上の抗ウイルス剤またはその他の剤との組み合わせの使用にも関する。さらに、本発明は、固形臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、関節炎、関節リウマチ、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、乾癬、喘息、アレルギーまたは多発性硬化症の治療における単独または別の剤と組み合わせた本発明の C C R 5 拮抗薬の使用に関する。

【 0 0 0 2 】

後天性免疫不全症候群 (A I D S) の原因物質の H I V によって引き起こされた地球規模の健康危機には疑問の余地がなく、薬物治療における最近の進歩によって A I D S の進行を遅らせることができるようになったが、より安全で、より効率的で、より安価な、このウイルスを制御する方法を見つける必要が依然としてある。

10

【 0 0 0 3 】

C C R 5 遺伝子が H I V 感染への抵抗性において役割を果たしていることが報告されている。H I V 感染は、細胞の受容体 C D 4 および二次ケモカイン受容体補助分子との相互作用による標的細胞膜へのウイルスの付着によって開始され、血液およびその他の組織中の感染細胞の複製および伝播によって進行する。さまざまなケモカイン受容体があるが、感染の初期段階にインビボで複製する重要な病原性株と考えられるマクロファージ指向性 H I V の場合、細胞内への H I V の進入に必要な主要ケモカイン受容体は C C R 5 である。従って、ウイルス受容体 C C R 5 と H I V との間の相互作用の邪魔の妨害は、細胞内への H I V の進入をブロックし得る。本発明は、C C R 5 拮抗薬である小分子に関する。

20

【 0 0 0 4 】

C C R 5 受容体は、関節炎、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬、喘息およびアレルギーなどの炎症性疾患において細胞転移を媒介すると報告されており、そのような受容体の阻害剤は、そのような疾患の治療において、ならびに炎症性腸疾患、多発性硬化症、固形臓器移植拒絶および移植片対宿主疾患など、他の炎症性疾患または病態の治療において有用であると予測される。

【 0 0 0 5 】

特許文献 1、特許文献 2、特許文献 3 に、アルツハイマー病などの認知障害の治療において有用な、ムスカリン性拮抗薬である関連ピペラジン誘導体が開示されている。

30

【 0 0 0 6 】

非特許文献 1 には、少なくとも 3 剤の薬剤の組み合わせまたはいわゆる高活性抗レトロウイルス療法 (「 H A A R T 」) を含む、現行のヒトにおける H I V 1 感染の臨床治療法が開示されている。H A A R T は、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 (「 N R T I 」) 、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 (「 N N R T I 」) および H I V プロテアーゼ阻害剤 (「 P I 」) のさまざまな組み合わせを含む。従順な薬剤未投与患者の場合、H A A R T は、死亡率および H I V 1 の A I D S への進行を減らすのに有効である。しかし、これらの多薬剤療法は、H I V 1 を根絶するわけではなく、通常、長期間治療の結果として多薬剤抵抗性が生じる。依然として、より良い H I V 1 治療を提供する新しい薬物療法の開発が優先課題である。

40

【特許文献 1】米国特許第 5, 8 8 3, 0 9 6 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 6, 0 3 7, 3 5 2 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 5, 8 8 9, 0 0 6 号明細書

【非特許文献 1】A - M . V a n d a m m e e t a l . , A n t i v i r a l C h e m i s t r y & C h e m o t h e r a p y , 9 : 1 8 7 - 2 0 3 (1 9 9 8)

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

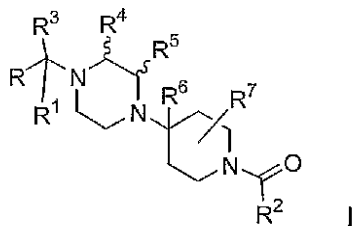
(発明の要旨)

50

本発明は、H I V の治療に関し、構造式 I

【 0 0 0 8 】

【 化 8 】



10

で表される C C R 5 拮抗薬またはその薬学的に許容される塩の有効量をそのような治療を必要とする哺乳類に投与することを含み、式中、

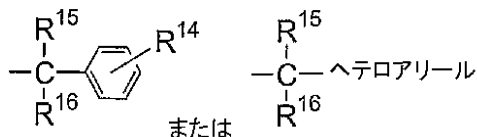
R は、R⁸ フェニル、R⁸ ピリジル、R⁸ チオフェニルまたは R⁸ ナフチルであり、

R¹ は、水素または C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R² は、R⁹、R¹⁰、R¹¹ フェニル、R⁹、R¹⁰、R¹¹ 置換 6 員ヘテロアリール、R⁹、R¹⁰、R¹¹ 置換 6 員ヘテロアリール N オキシド、R¹²、R¹³ 置換 5 員ヘテロアリール、ナフチル、フルオレニル、ジフェニルメチル、

【 0 0 0 9 】

【 化 9 】



20

であり、

R³ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) アルキル、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル (C₁ ~ C₆) アルキル、R⁸ フェニル、R⁸ フェニル (C₁ ~ C₆) アルキル、R⁸ ナフチル、R⁸ ナフチル (C₁ ~ C₆) アルキル、R⁸ ヘテロアリールまたは R⁸ ヘテロアリール (C₁ ~ C₆) アルキルであり、

30

R⁴、R⁵、R⁷ および R¹³ は、独立に、水素および (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選ばれ、

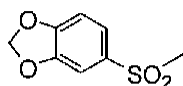
R⁶ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキルまたは C₂ ~ C₆ アルケニルであり、

R⁸ は、水素、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、CF₃、CF₃O、CH₃C(O)、CN、CH₃SO₂、CF₃SO₂、R¹⁴ フェニル、R¹⁴ ベンジル、CH₃C(=NOCH₃)、CH₃C(=NOCH₂CH₃)

、

【 0 0 1 0 】

【 化 1 0 】

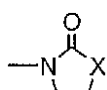


40

NH₂、NHCOCF₃、NHCONH(C₁ ~ C₆ アルキル)、NHCO(C₁ ~ C₆ アルキル)、NHCO₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、5 員ヘテロアリールおよび

【 0 0 1 1 】

【 化 1 1 】



(式中、X は、O、NH または N(CH₃) である) からなる群から独立に

50

選択される 1 から 3 個の置換基であり、

R^9 および R^{10} は、独立に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロゲン、 $NR^{17}R^{18}$ 、 OH 、 $-CF_3$ 、 OCH_3 、 O アシル、 OCF_3 および $Si(CH_3)_3$ からなる群から選ばれ、

R^{11} は、 R^9 、水素、フェニル、 NO_2 、 CN 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CHO 、 $CH=NO R^{17}$ 、ピリジル、ピリジル N オキシド、ピリミジニル、ピラジニル、 $N(R^{17})CONR^{18}R^{19}$ 、 $NHCONH$ (クロロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル)、 $NHCONH$ (($C_3 - C_1$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル)、 $NHCO$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2 N$ (($C_1 \sim C_6$) アルキル) $_2$ 、 $NHSO_2$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $N(SO_2CF_3)_2$ 、 $NHCO_2$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 SR^{20} 、 SOR^{20} 、 SO_2R^{20} 、 $-SO_2NH$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 OSO_2 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 OSO_2CF_3 、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $CONR^{17}R^{18}$ 、 $CON(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 、 $CONH$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 CO_2R^{17} 、 $Si(CH_3)_3$ または $B(OC(CH_3)_2)_2$ であり、

R^{12} は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 NH_2 または R^{14} フェニルであり、

R^{14} は、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 CF_3 、 CO_2R^{17} 、 CN 、($C_1 \sim C_6$) アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基であり、

R^{15} および R^{16} は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立に選ばれるか、または、 R^{15} と R^{16} は一緒になって $C_2 \sim C_5$ アルキレン基であり、それらが結合する炭素と 3 から 6 個の炭素原子のスピロ環を形成し、

R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は、独立に、 H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選ばれ、

R^{20} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはフェニルである。

【0012】

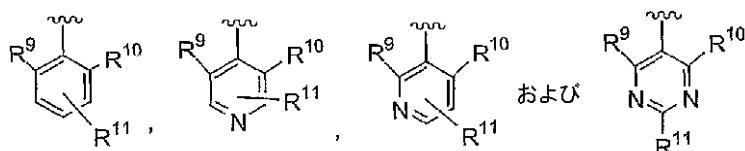
R が R^8 フェニルまたは R^8 ナフチルである式 I の化合物、特に R^8 が単独の置換基である式 I の化合物、特に R^8 置換基が 4 位にある式 I の化合物が好ましい。 R^8 フェニルの場合、好ましい R^8 置換基は、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3SO_2 、 CH_3CO 、 $CH_3C(=NOCH_3)$ 、 Br および I である。 R^8 ナフチルの場合、 R^8 は、好ましくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。 R^3 が水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 R^8 フェニル、 R^8 ベンジルまたは R^8 ピリジルである式 I の化合物も好ましく、より好ましい R^3 の定義は、メチル、エチル、フェニル、ベンジルおよびピリジルである。 R^1 は、好ましくは水素である。式 I の化合物の場合、 R^6 は、好ましくは水素またはメチル、特にメチルである。 R^4 は、好ましくはメチルであり、 R^5 および R^7 は、それぞれ好ましくは水素である。

【0013】

式 I の化合物において、 R^2 は、好ましくは R^9 、 R^{10} 、 R^{11} フェニル、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} ピリジルまたはそれらの N オキシド、あるいは R^9 、 R^{10} 、 R^{11} ピリミジルである。 R^2 が、ピリジルのとき、 R^2 は好ましくは 3 または 4 ピリジルであり、 R^2 が、ピリミジルのとき、 R^2 は好ましくは 5 ピリミジルである。 R^9 および R^{10} 置換基は、例えば以下の構造

【0014】

【化 12】



に示すように、好ましくは、環と分子の他の部分とをつなぐ炭素の隣りの炭素環員に結合

【 0 0 1 5 】

【 0 0 1 6 】

【化 1 3】



【 0 0 1 7 】

【 0 0 1 8 】

【化 1 4】

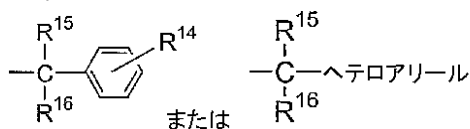


40

【 0 0 1 9 】

【 0 0 1 9 】

【化 1 5】



であり、

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 R^8 フェニル、 R^8 フェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 R^8 ナフチル、 R^8 ナフチル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 R^8 ヘテロアリールまたは R^8 ヘテロアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

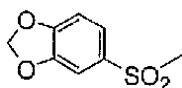
R^4 、 R^5 、 R^7 および R^{13} は、独立に、水素および ($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群から選ばれ、

R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、

R^8 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 CF_3 、 CF_3O 、 $CH_3C(O)$ 、 CN 、 CH_3SO_2 、 CF_3SO_2 、 R^{14} フェニル、 R^{14} ベンジル、 $CH_3C(=NOCH_3)$ 、 $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$

【0020】

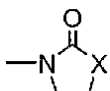
【化 1 6】



NH_2 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCONH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NHCO(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NHSO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、5 員ヘテロアリールおよび

【0021】

【化 1 7】

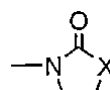


(式中、X は O、NH または $-N(CH_3)$ である) からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基であり、

R^{8a} は、水素、ハロゲン、 CF_3 、 CF_3O 、 CN 、 CF_3SO_2 、 R^{14} フェニル、 $NHCOCF_3$ 、5 員ヘテロアリールおよび

【0022】

【化 1 8】

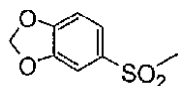


(式中、X は、上記で定義される通りである) からなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基であり、

R^{8b} は、水素、ハロゲン、 CF_3 、 CF_3O 、 $CH_3C(O)$ 、 CN 、 CF_3SO_2 、 R^{14} ベンジル、 $CH_3C(=NOCH_3)$ 、 $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$ 、

【0023】

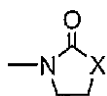
【化 1 9】



$NHCOCF_3$ 、5 員ヘテロアリールおよび

【 0 0 2 4 】

【 化 2 0 】



(式中、Xは、上記で定義される通りである) からなる群から独立に選択される1から3個の置換基であり、

R^9 および R^{10} は、独立に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロゲン、 $NR^{17}R^{18}$ 、 OH 、 $-CF_3$ 、 OCH_3 、 O アシル、 OCF_3 および $Si(CH_3)_3$ からなる群から選ばれ、

R^{11} は、 R^9 、水素、フェニル、 NO_2 、 CN 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CHO 、 $CH=NOR^{17}$ 、ピリジル、ピリジルN オキシド、ピリミジニル、ピラジニル、 $N(R^{17})CONR^{18}R^{19}$ 、 $NHCONH$ (クロロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル)、 $NHCONH$ ($(C_3 \sim C_1)$ シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル)、 $NHCO$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2N$ ($(C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $NHSO_2$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $N(SO_2CF_3)_2$ 、 $NHCO_2$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 SR^{20} 、 SOR^{20} 、 SO_2R^{20} 、 SO_2NH ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 OSO_2 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 OSO_2CF_3 、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $CONR^{17}R^{18}$ 、 $CON(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 、 $CONH$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 CO_2R^{17} 、 $Si(CH_3)_3$ または $B(OC(CH_3)_2)_2$ であり、

R^{12} は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 NH_2 または R^{14} フェニルであり、

R^{14} は、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 CF_3 、 CO_2R^{17} 、 CN 、($C_1 \sim C_6$) アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立に選択される1から3個の置換基であり、

R^{15} および R^{16} は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立に選ばれるか、または R^{15} と R^{16} は一緒になって $C_2 \sim C_5$ アルキレン基であり、それらが結合している炭素と3から6個の炭素原子のスピロ環を形成し、

R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は、Hおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立に選ばれ、

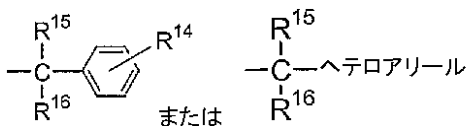
R^{20} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはフェニルであり、あるいは、

(2) R^a は、 R^8 フェニル、 R^8 ピリジルまたは R^8 チオフェニルであり、

R^2 は、フルオレニル、ジフェニルメチル、

【 0 0 2 5 】

【 化 2 1 】



であり、

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} および R^{20} は、(1) で定義したと同じである。

【 0 0 2 6 】

好ましい式 I I の化合物は、(1) において定義したものである。

【 0 0 2 7 】

R^a が R^{8a} フェニルまたは R^8 ナフチルであり、 R^{8a} が CF_3 、 CF_3O またはハロゲンであり、 R^8 が $C_1 \sim C_6$ アルコキシである式 I I (1) の化合物がより好ましい。 R^{8a} または R^8 置換基は、好ましくは単独置換基であり、 R^{8a} または R^8 置換基が4位にあるのが特に好ましい。 R^3 が水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 R^8

フェニル、 R^8 ベンジルまたは R^8 ピリジルである式 I I (1) の化合物も好ましく、 R^3 のより好ましい定義は、メチル、エチル、フェニル、ベンジルおよびピリジルである。 R^1 は、好ましくは水素である。式 I I (1) の化合物の場合、 R^6 は、好ましくは水素またはメチル、特にメチルである。 R^4 は、好ましくはメチルであり、 R^5 および R^7 はそれぞれ、好ましくは水素である。

【 0 0 2 8 】

式 I I (1) の R^2 は、好ましくは式 I の場合に定義される通り（すなわち、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} フェニル、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} ピリジルまたはそれらの N オキシド、あるいは R^9 、 R^{10} 、 R^{11} ピリミジルである）であり、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 置換は、上記で式 I の好ましい化合物の場合に定義される通りである。

10

【 0 0 2 9 】

本発明の別の態様は、薬学的に許容されるキャリアと組み合わされた式 I I の C C R 5 拮抗薬の有効量を含む、H I V の治療のための医薬品組成物である。本発明の別の態様は、薬学的に許容されるキャリアと組み合わされた式 I I の C C R 5 拮抗薬の有効量を含む、固形臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、関節炎、関節リウマチ、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、乾癬、喘息、アレルギーまたは多発性硬化症の治療のための医薬品組成物である。

【 0 0 3 0 】

本発明のさらに別の態様は、H I V の治療方法であり、式 I I の C C R 5 拮抗薬化合物の有効量をそのような治療を必要とするヒトに投与することを包含する。本発明の別の態様は、固形臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、関節炎、関節リウマチ、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、乾癬、喘息、アレルギーまたは多発性硬化症の治療方法であり、式 I または I I の C C R 5 拮抗薬化合物の有効な量をそのような治療を必要とするヒトに投与することを包含する。

20

【 0 0 3 1 】

本発明のさらに別の態様は、A I D S の治療のためのヒト免疫不全ウイルスの治療において有用な 1 つ以上の抗ウイルス薬またはその他の剤と組み合わされた本発明の式 I または I I の C C R 5 拮抗薬の使用である。本発明のさらに別の態様は、固形臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、炎症性腸疾患、関節リウマチまたは多発性硬化症の治療において有用な 1 つ以上のその他の剤と組み合わされた本発明の式 I または I I の C C R 5 拮抗薬の使用である。組み合わせの成分である C C R 5 および抗ウイルス薬またはその他の剤は単剤形として投与されても、別々に投与されてもよい。活性化合物の別々の剤形を含むキットも意図される。

30

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 3 2 】

（発明の詳細な説明）

本明細書で用いられる以下の用語は、他の定義を示さない限り、下記の定義に従って用いられる。

【 0 0 3 3 】

アルキルは、直鎖および分枝炭素鎖を表し、1 から 6 個の炭素原子を含む。

40

【 0 0 3 4 】

アルケニルは、1 つまたは 2 つの不飽和結合を有する $C_2 \sim C_6$ 炭素鎖を表す。2 つの不飽和結合が互いに隣接することはないものとする。

【 0 0 3 5 】

置換フェニルは、フェニル基が、フェニル環上の任意の利用可能な位置で置換され得ることを意味する。

【 0 0 3 6 】

アシルは、式アルキル $C(O)$ 、アリール $C(O)$ 、アラルキル $C(O)$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $C(O)$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)$ およびヘテロアリール $C(O)$ を有するカルボン酸の

50

ラジカルを意味する。式中、アルキルおよびヘテロアリールは本明細書に定義される通りであり、アリールは、 R^{1-4} フェニルまたは R^{1-4} ナフチルであり、アラルキルは、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、アリールは上記で定義される通りである。

【0037】

ヘテロアリールは、O、SまたはNから独立に選択される1から2個のヘテロ原子を有する、5または6個の原子の環状芳香族基または11から12個の原子の二環式基を表し、前記ヘテロ原子(単数または複数)は、炭素環構造を分断し、芳香族特性を提供するのに十分な数の非局在化電子を有し、但し、環には隣接する酸素および/または硫黄原子がないものとする。6員ヘテロアリール環の場合、炭素原子は、 R^9 、 R^{10} または R^{11} 基によって置換されていてよい。窒素原子は、N オキシドを形成してよい。位置異性体、例えば、2 ピリジル、3 ピリジルおよび4 ピリジルはすべて包含される。典型的な6員ヘテロアリール基は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルならびにそれらのN オキシドである。5員ヘテロアリール環の場合、炭素原子は、 R^{12} または R^{13} 基によって置換されていてよい。典型的な5員ヘテロアリール環は、フリル、チエニル、ピロリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリルおよびイソオキサゾリルである。1つのヘテロ原子を有する5員環は、2 または3 位を介して連結されてよい。2つのヘテロ原子を有する5員環は、好ましくは4 位を介して連結される。二環式基は、一般的に、上記に名を挙げたヘテロアリール基から誘導したベンゾ縮合環系、例えばキノリル、フトラジニル、キナゾリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルおよびインドリルである。

【0038】

R^2 の6員ヘテロアリール環の好ましい置換位置は上記に記載されている。 R^2 が5員ヘテロアリール基のとき、 R^{12} および R^{13} 置換基は、好ましくは環と残りの分子とを連結している炭素の隣りの炭素環員に結合し、 R^{12} は、好ましくはアルキルである。しかし、ヘテロ原子が、環と残りの分子とを連結している炭素と隣接する場合(すなわち、2 ピロリルの場合)、 R^{12} は、好ましくは環と分子の他の部分とを連結している炭素に隣接する炭素環員に結合する。

【0039】

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを表す。

【0040】

本発明のCCR5拮抗薬と組み合わせて、抗HIV 1療法において有用な1つ以上、好ましくは1から4つの抗ウイルス剤を用いてよい。抗ウイルス剤は単一剤形中でCCR5拮抗薬と組み合わされても、あるいはCCR5拮抗薬と単数または複数の抗ウイルス剤は、別々の剤形として同時にまたは順番に投与されてもよい。本発明の化合物と組み合わせて用いることが意図される抗ウイルス剤は、ヌクレオシドおよびヌクレオチド逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、および下記に列挙する、これらの分類に属さない他の抗ウイルス薬を含む。特に、HAART(高活性抗レトロウイルス療法)として公知である組み合わせを本発明のCCR5拮抗薬との組み合わせで使用することが意図される。

【0041】

本明細書で用いられる用語「ヌクレオシドおよびヌクレオチド逆転写酵素阻害剤」(「NRTI」)は、ウイルスゲノムHIV 1 RNAのプロウイルスHIV 1 DNAへの変換を触媒する酵素であるHIV 1逆転写酵素の活性を阻害するヌクレオシドおよびヌクレオチドならびにそれらのアナログを意味する。

【0042】

一般的な適当なNRTIは、Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709から商品名レトロビル(RETROVIR)で入手可能なジドブジン(AZT)、Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543から商品名ビデックス(VIDEX)で入手可能なジダノシン(ddI)、Roche Pharmaceuticals, Nutl

10

20

30

40

50

ey, NJ 07110 から商品名ハイビッド (HIVID) で入手可能なザルシタピン (ddC)、Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543 から商品名ゼリット (ZERIT) で入手可能なスタブジン (stavudine) (d4T)、Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709 から商品名エピビル (EPIVIR) で入手可能なラミブジン (lamivudine) (3TC)、国際特許公開 96/30025 号に開示され、Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709 から商品名ジアゲン (ZIAGEN) で入手可能なアバカビル (abacavir) (1592U89)、Gilead Sciences, Foster City, CA 94404 から商品名プレボン (PREVON) で入手可能なアデフォビルジビボキシル (adefovir dipivoxil) [ビス (POM) PME A]、欧州特許第 0358154 号および欧州特許第 0736533 号に開示され、Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543 が開発中のヌクレオシド逆転写酵素阻害剤のロブカビル (lobucavir) (BMS-180194)、Biochem Pharma, Laval, Quebec H7V, 4A7, Canada が開発中の逆転写酵素阻害剤 BCH-10652 (BCH-10618 と BCH-10619 とのラセミ混合物の形)、Emory Univ. の米国特許第 5,814,639 号の下で Emory University から認可され、Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707 が開発中のエミトリシタピン (emitricitabine) [(-)-FTC]、Yale University により Vion Pharmaceuticals, New Haven CT 06511 へと認可されたベータ L FD4 (ベータ L D4C と呼ばれ、ベータ L 2', 3' ジデオキシ 5 フルオロ シチデンと命名された)、欧州特許第 0656778 号に開示され、Emory University および the University of Georgia により Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707 へと認可された DAPD、プリンヌクレオシド、(-) ベータ D 2, 6, ジアミノ プリンジオキソラン、および NIH が発見し、U.S. Bioscience Inc., West Conshohocken, PA 19428 が開発中の酸安定プリン系逆転写酵素阻害剤のヨーデノシン (lodenosine) (FddA)、9 (2, 3 ジデオキシ 2 フルオロ b D thr eo ペントフラノシル) アデニンを含む。

【0043】

本明細書で用いられる用語「非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤」(「NNRTI」)は、HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する非ヌクレオシドを意味する。

【0044】

典型的な適切な NNRTI は、Roxane Laboratories, Columbus, OH 43216 の製造者である、Boehringer Ingelheim から商品名ビラムン (VIRAMUNE) で入手可能なネビラピン (BI-RG-587)、Pharmacia & Upjohn Co., Bridgewater NJ 08807 から商品名レスクリプター (RESCRIPTOR) で入手可能なデラビルジン (delaviradine) (BHAP, U-90152)、国際特許公開第 94/03440 号に開示され、DuPont Pharmaceutical Co., Wilmington, DE 19880-0723 から商品名サスチバ (SUSTIVA) で入手可能なベンゾキサジン 2 オンである、エファビレンツ (DMP-266)、Pharmacia and Upjohn, Bridgewater NJ 08807 が開発中のフロピリジン チオ ピリミドの PNU-142721、AG-1549 (旧称 Shionogi #S-1153)、WO 96/10019 号に開示され、Agouron Pharmaceuticals, Inc., La Jolla CA 92037-1020 が臨床開発中の 5 (3, 5 ジクロロフェニル) チオ 4 イソプロピル 1 (4 ピリジル) メチル IH イミダゾール-2 イルメチルカーボネート、三

菱化学が発見し、Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707が開発中のMKC-442(1 (エトキシメチル) 5 (1メチルエチル) 6 (フェニルメチル) (2, 4 (1H, 3H) ピリミジンジオン)、およびNIHの米国特許第5, 489, 697号に開示され、Med Chem Researchに認可されたクマリン誘導体の(+) カラノライド(Calanolide) A (NSC-675451) およびBを含む。Med Chem Researchは(+) カラノライドAを経口投与製品としてVita-Investと共同開発中である。

【0045】

本明細書で用いられる用語「プロテアーゼ阻害剤」(「PI」)は、ウイルスポリ蛋白質前駆体(例えば、ウイルスGAGおよびGAG Polポリ蛋白質)の伝染性HIV 1中に見出される個別の機能的蛋白質への蛋白質分解開裂に必要な酵素であるHIV 1プロテアーゼの阻害剤を意味する。HIVプロテアーゼ阻害剤は、擬似ペプチド(peptidomimetic)構造、高分子量(7600ダルトン)および実質的ペプチド特性を有する化合物、例えばクリクシバン(CRIXIVAN)(Merckから入手可能)、ならびに非ペプチドプロテアーゼ阻害剤、例えばピラセプト(VIRACEPT)(Agouronから入手可能)を含む。

【0046】

典型的な適切なPIは、Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199から硬質のゲルカプセルとして商品名INVIRASE、軟質のゲルカプセルとして商品名FORTOUASEで入手可能なサキナビル(Roche 31-8959)、Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064から商品名ノルビル(NORVIR)で入手可能なリトナビル(ABT-538)、Merck & Co., Inc., West Point, PA 19486-0004から商品名クリクシバンで入手可能なインジナビル(indinavir)(MK-639)、Agouron Pharmaceuticals, Inc., La Jolla CA 92037-1020から商品名ピラセプト(VIRACEPT)で入手可能なネルフィナビル(AG-1343)、Vertex Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02139-4211が開発中であり、拡大利用プログラム(expanded access program)下Glaxo Wellcome, Research Triangle, NCから商品名アゲネラーゼ(AGENERASE)で入手可能な非ペプチドプロテアーゼ阻害剤のアンプレナビル(141W94)、Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543から入手可能なラシナビル(lasina vir)(BMS-234475)(最初はNovartis, Basel, Switzerlandが発見した(CGP-61755)、Dupontが発見し、Triangle Pharmaceuticalsが開発中の環状尿素DMP-450、Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543が第二世代HIV 1 PIとして開発中のアザペプチドであるBMS-2322623、Abbott, Abbott Park, IL 60064が開発中のABT-378、およびShionogiが発見し(Shionogi #S-1153)、Agouron Pharmaceuticals, Inc., La Jolla CA 92037-1020が開発中の経口有効イミダゾールカルバメートのAG-1549を含む。

【0047】

他の抗ウイルス剤には、ヒドロキシ尿素、リバビリン、IL 2、IL 12、ペンタフシドおよびイッサムプロジェクト(Yissum Project)第11607号が含まれる。T細胞の活性化に関与する酵素リボヌクレオシド三リン酸レダクターゼ阻害剤のヒドロキシ尿素(ドロキシア(Droxia))は、NCIが発見し、Bristol-Myers Squibbが開発中である。ヒドロキシ尿素は、前臨床研究において、ジダノシンの活性に対して相乗効果を有することが示され、スタブジンとともに研究さ

10

20

30

40

50

れている。IL 2は、味の素のEP0142268、武田のEP0176299およびChironの米国再発行特許発明第33653号、米国特許第4530787号、同第4569790号、同第4604377号、同第4748234号、同第4752585および同第4949314号に開示され、商品名プロロイキン(PROLEUKIN)(アルデスロイキン(aldelesleukin))でChiron Corp, Emeryville, CA 94608-2997から、水による再構成および希釈後のIV注入またはsc投与のための凍結乾燥粉末として入手可能である。約百万~約二千万IU/日のsc用量が好ましく、約千五百万IU/日のsc用量がより好ましい。IL 12は、WO 96/25171に開示され、Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199およびAmerican Home Products, Madison, NJ 07940から入手可能である。約0.5マイクログラム/kg/日から約10マイクログラム/kg/日のsc用量が好ましい。36アミノ酸合成ペプチドのペントフシド(pentafuside)(DP-178, T-20)は、米国特許第5,464,933号に開示され、Duke UniversityからTrimerisへと認可され、TrimerisはDuke Universityと共同でペントフシドを開発中である。ペントフシドは、HIV 1の標的膜への融合を阻害することにより作用する。ペントフシド(3~100mg/日)を、連続sc注入または注射としてエファビレンツおよび2つのPIと一緒に、三剤併用治療難治性のHIV 1陽性患者に投与する。100mg/日の使用が好ましい。HIV 1 Vif蛋白質から誘導した合成蛋白質のイッサムプロジェクト第11607号は、Yissum Research Development Co., Jerusalem 91042, Israelが前臨床開発中である。リバビリン(ribavirin)は、1 D リボフラノシル 1H 1, 2, 4 トリアゾール 3 カルボキサミドであり、ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CAから入手可能であり、米国特許第4,211,771号にその製造法および製剤が記載されている。

【0048】

本明細書で用いられる用語「抗HIV 1療法」は、単独で、または多剤併用治療、特にHAART三剤併用治療および四剤併用治療の一部として、ヒトにおけるHIV 1感染を治療するために有用であることが見出された任意の抗HIV 1薬物を意味する。典型的な適切な公知の抗HIV 1治療は、(i)2つのNRTI、1つのPI、第2のPIおよび1つのNNRTIから選択される少なくとも3つの抗HIV 1薬物、および(ii)NNRTIおよびPIから選択される少なくとも2つの抗HIV 1薬物などの多剤併用治療を含むがそれらに限定されない。典型的な適切なHAART 多剤併用治療は、

(a)2つのNRTIと1つのPIと、または(b)2つのNRTIと1つのNNRTIと、などの三剤併用治療、および(c)2つのNRTI、1つのPIおよび第2のPIまたは1つのNNRTIなどの四剤併用治療を含む。薬物未使用患者の治療においては、三剤併用治療による抗HIV 1治療を開始するのが好ましい。PIに対する不耐性がなければ、2つのNRTIと1つのPIとの使用が好ましい。服薬遵守は不可欠である。3~6ヶ月ごとにCD4⁺およびHIV 1 RNA血漿レベルをモニターする必要がある。ウイルス量が一定になる場合、第4の薬物、例えば1つのPIまたは1つのNNRTIを加えられ得る。一般的な治療をさらに記載した下の表を参照すること。

【0049】

抗HIV 1多剤併用療法

A. 三剤併用療法

1. 2つのNRTI¹ + 1つのPI²

2. 2つのNRTI¹ + 1つのNNRTI³

B. 四剤併用療法⁴

2つのNRTI + 1つのPI + 第2のPIまたは1つのNNRTI

C. 代替法⁵

10

20

30

40

50

2つのNRTI¹

1つのNRTI⁵ + 1つのPI²

2つのPI⁶ ± 1つのNRTI⁷ またはNNRTI³

1つのPI² + 1つのNRTI⁷ + 1つのNNRTI³

表の脚注

1. 以下、すなわちジドブジン+ラミブジン、ジドブジン+ジダノシン、スタブジン+ラミブジン、スタブジン+ジダノシン、ジドブジン+ザルシタピンのうちの1つ。

2. インジナビル、ネルフィナビル、リトナビルまたはサキナビルの軟質ゲルカプセル。

3. ネビラピンまたはデラビルジン。

4. A - M . Vandamne et al Antiviral Chemistry & Chemotherapy 9 : 187のp 193 - 197および図1 + 2を参照すること。

5. コンプライアンスの問題または毒性が原因となって、推薦した治療を受けることができない患者および推薦したレジメンでは失敗または再発する患者のための代替投与計画がある。多くの患者において二剤のヌクレオシド併用法はHIV抵抗性および臨床失敗に至ることがある。

6. 大部分のデータは、サキナビルとリトナビルとで（一日二回各400mg）得た。

7. ジドブジン、スタブジンまたはジダノシン。

【0050】

本発明のCCR5拮抗薬と組み合わせて投与することができる関節リウマチ、移植および移植片対宿主疾患、炎症性腸疾患および多発性硬化症の治療において公知の薬剤は、以下のとおりである。

【0051】

固形臓器移植拒絶および移植片対宿主疾患：サイクロスポリンなどの免疫抑制剤およびインターロイキン10（IL10）、タクロリムス、抗リンパ球グロブリン、OKT3抗体ならびにステロイド、

炎症性腸疾患：IL10（米国特許第5,368,854参照）、ステロイドおよびアザルフィジン、

関節リウマチ：メトトレキサート、アザチオプリン、シクロホスファミド、ステロイドおよびミコフェノール酸モフェチル、

多発性硬化症：インターフェロンベータ、インターフェロンアルファおよびステロイド。

【0052】

本発明の特定の化合物は、種々の異性体の形（例えばエナンチオマー、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体および回転異性体）として存在してよい。本発明は、純品の形であってもラセミ混合物を含む混合物の形であっても、そのような異性体をすべて意図する。

【0053】

特定の化合物は、性質が酸性、例えば、カルボキシル基またはフェノール性ヒドロキシル基を有する化合物である。これらの化合物は、薬学的に許容される塩を形成することがある。そのような塩の例は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、金塩および銀塩を含み得る。アンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、Nメチルグルカミンなどの薬学的に許容されるアミンを用いて形成される塩も意図される。

【0054】

特定の塩基性化合物も、薬学的に許容される塩、例えば酸付加塩を形成する。例えば、ピリド窒素原子は強酸と塩を形成し得、一方、アミノ基などの塩基性置換基を有する化合物はまた、弱酸と塩を形成し得る。塩形成に適する酸の例は、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸ならびに当業者に周知の他の鉱酸およびカル

10

20

30

40

50

ボン酸である。塩は、遊離塩基形を、従来の方法で塩を生成するための十分な量の所望の酸と接触させることによって調製される。遊離塩基形は、塩を適切な希薄塩基性水溶液（例えば、希薄 NaOH、炭酸カリウム、アンモニアおよび炭酸水素ナトリウム水溶液）で処理することで、再生成され得る。遊離塩基形は、極性溶媒中の溶解度などの特定の物理的性質がそれらのそれぞれの塩形とある程度異なるが、酸性塩および塩基性塩は、その他の点では、本発明の目的のそれらのそれぞれの遊離塩基形と同等である。

【0055】

そのような酸性塩および塩基性塩は、すべて本発明の範囲内の薬学的に許容される塩であるものとし、酸性塩および塩基性塩は、すべて本発明の目的にとって、対応する化合物の遊離形と同等とみなされる。

10

【0056】

本発明の化合物は、当該分野において公知の手順、例えば以下の反応図式に記載の手順によって、下記の実施例中に記載されている方法によって、そして WO 96/26196 および WO 98/05292 に記載されている方法を用いて作ることができる。

【0057】

本明細書中で、以下の溶媒および試薬は次の省略形により言及され得る：テトラヒドロフラン（THF）、エタノール（EtOH）、メタノール（MeOH）、酢酸（HOAc または AcOH）、酢酸エチル（EtOAc）、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、トリフルオロ酢酸（TFA）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、m-クロロ過安息香酸（MCPBA）、トリエチルアミン（Et₃N）、ジエチルエーテル（Et₂O）、ジメチルスルホキシド（DMSO）および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（DEC）。RTは室温、TLCは薄層クロマトグラフィーである。Meはメチル、Etはエチル、Prはプロピル、Buはブチル、Phはフェニル、Acはアセチルである。

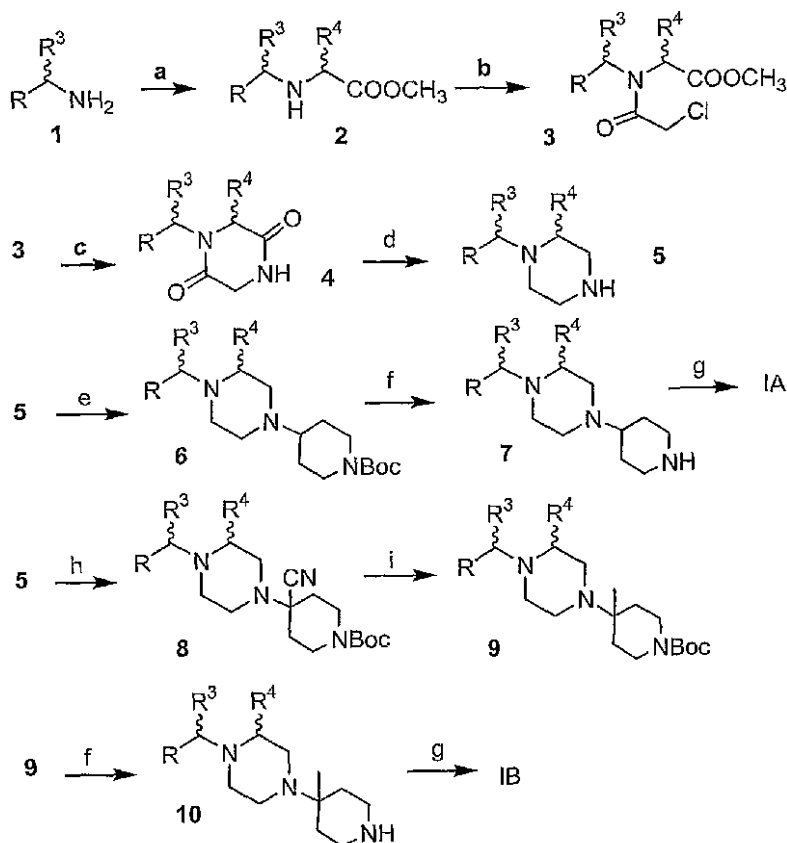
20

【0058】

図式 1

【0059】

【化22】



30

40

50

試薬および条件 a : $R^4CH(OSO_2CF_3)CO_2CH_3$ 、塩基（例えば K_2CO_3 ）、b : $ClCH_2COCl$ 、c : NH_3 、d : $NaBH_4$ 、 BF_3 、e : $NBoc$ 、4-ピペリドン、 $NaBH(OAc)_3$ 、f : CF_3CO_2H 、g : アシル化、h : $NBoc$ 、4-ピペリドン、 $Ti(OPri)_4$ 、 Et_2AlCN 、i : CH_3MgBr 。

【0060】

図式1では、ベンジルアミン(1)(式中、 R および R^3 は上記で定義したとおりであり、 R^1 は水素である)を、(2)および(3)を経由してジケトピペラジン(4)(式中、 R^4 は上記で定義したとおりである)へと変換する。これを、ピペラジン(5)へと還元する。これは、所望の R^6 置換基に依存して2つの方法で行われる。還元アミノ化によって(6)が得られ、これは(7)へと脱保護され得、そして最後に式IAの化合物(式中、 R^5 および R^6 はHである)へとアシル化されるか、あるいは、改変ストレッカー反応を(5)に施してアミノニトリル(8)を得、これをメチルグリニヤールで処理して(9)を得、これを(10)へと脱保護し、最後にN-アシル化して、式IBの化合物(式中、 R^5 はH、 R^6 はメチルである)を得る。(7)および(10)のアシル化は、標準条件下で、例えば化合物 R^2COOH ならびにDECおよびHOBtなどの試薬を用いて実行する。式1のキラル化合物(例えば(S)-メチル-4-置換ベンジルアミン)、および工程aのキラル乳酸エステル(例えば(R)-乳酸メチルトリフラート)の使用は、式IAおよびIBのキラル化合物をもたらす。

10

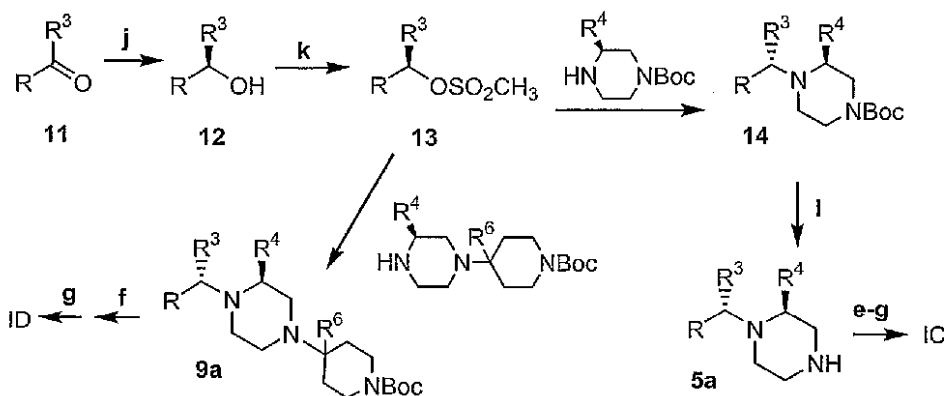
20

【0061】

図式2

【0062】

【化23】



30

試薬 j : オキサボラゾリジン、 BH_3 、K : CH_3SO_2Cl 、塩基、I : CF_3CO_2H 。

【0063】

図式2では、予め形成したピペラジン誘導体をアルキル化プロセスに付して、化合物を調製する。この方法では、例えば、ケトン(11)をアルコール(12)へキラル還元し、メシレートとして活性化し、適当なピペラジンで処理して反転を伴う置換によってS, S立体化学を有する好ましい化合物を得ることができる。ピペラジンは、一保護しておいてよく、その場合、最後の仕上げ(elaboration)として、脱保護を必要とし、その後、図式1の(e)~(g)に記載した工程によりICが得られる。あるいは、ピペラジンは置換工程の前に仕上げ済みであってよく、その場合、最終段階は図式1における(f)および(g)(脱保護およびアシル化)であり、IDが得られる。

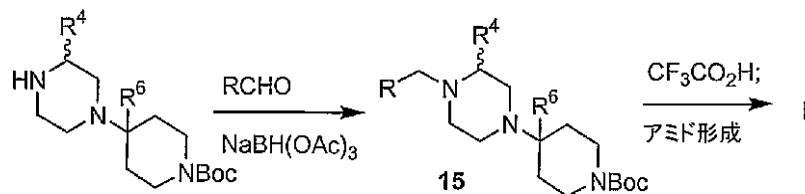
40

【0064】

図式3

【0065】

【化 2 4】



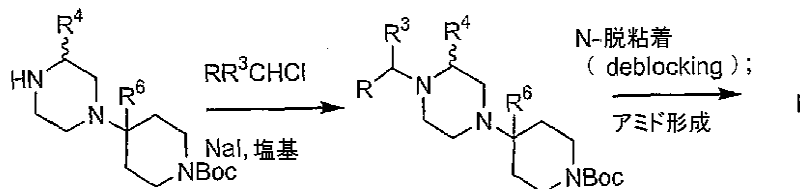
R³ および R¹ がそれぞれ H の化合物の場合、図式 2 のアルキル化経路または図式 3 に典型を示す還元アミノ化方法のどちらを用いてもよい。

【0066】

図式 4

【0067】

【化 2 5】



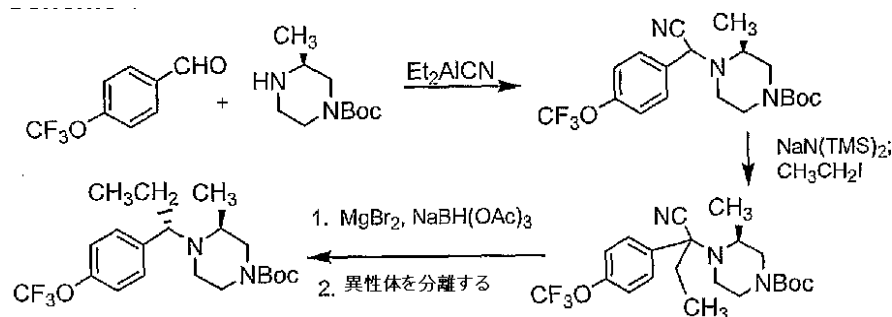
R および R³ がそれぞれアリールであるジアリール化合物の場合、図式 4 に典型を示すアルキル化方法が好ましい。

【0068】

図式 5

【0069】

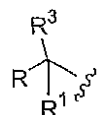
【化 2 6】



式 1 4 のピペラジン、特に R³ が C₂ ~ C₆ アルキルまたはベンジルのものは、上記に示したようにアルキル化 脱シアノ化の連続によって

【0070】

【化 2 7】



部分を導入するプロセスによって得られ得る。R が CF₃O フェニル、R¹ が水素、R³ がエチル、R⁴ がメチルであるが、適切な出発物質を用いる化合物の場合に対するこの反応の例を示す。式 1 4 のその他の化合物は同様に調製することができる。

【0071】

図式 6

【0072】

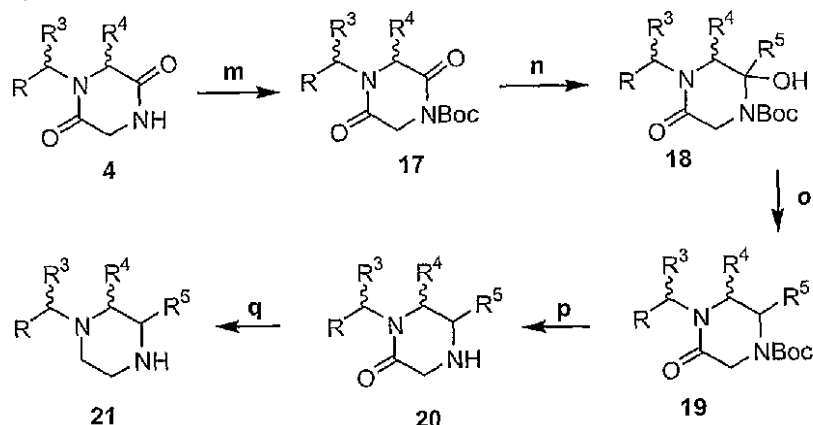
10

20

30

40

【化 2 8】



10

試薬 m : BOC₂O、塩基、n : R⁶MgBr、o : CCl₃CO₂H、NaBH₃CN、p : CF₃CO₂H、q : NaBH₄、BF₃。

【0073】

図式 6 に示したように、図式 1 のジケトピペラジン中間体 (4) から、ピペラジン環の R⁵ にさらなるアルキル基を有する化合物が調製され得る。(4) を、N (t-ブトキシカルボニル) 化合物 (17) へ変換して活性化し、グリニャール試薬を加え、還元、脱保護およびラクタム還元を連続して行って (21) を得る。図式 1 において中間体 (5) の場合に記載した方法で、(21) を用いて式 I の化合物が合成され得る。

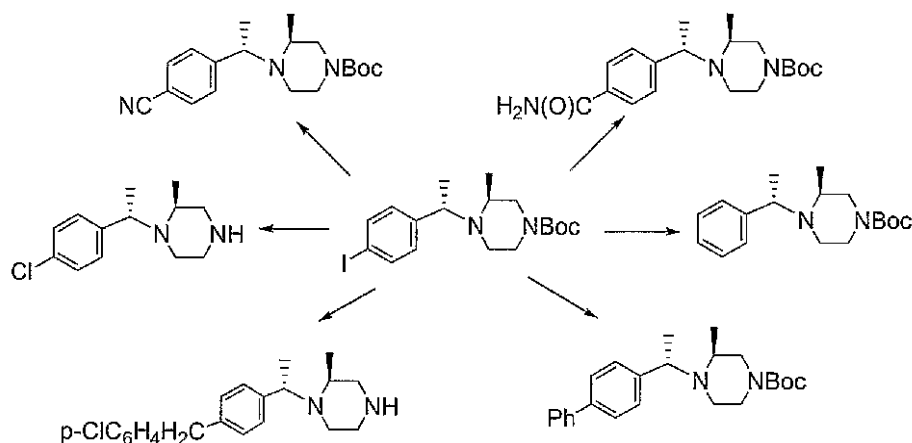
20

【0074】

図式 7

【0075】

【化 2 9】



30

図式 1 に示した R が R⁸ フェニル (またはその Boc 誘導体) である多数のピペラジンを、R⁸ が I である共通の中間体から得ることができる。いくつかの例を上図式に示す。ここで、R⁸ を、Cl、CN、C(O)NH₂、H、Ph および p-ClC₆H₄CH₂ に変換する。これらの変換のための詳細な手順は、下記の実施例で提供される。結果として得られるピペラジンまたは Boc-ピペラジンを、次に、図式 1 に示すように処理する。

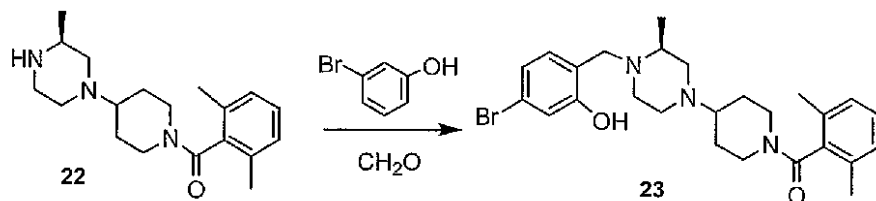
40

【0076】

図式 8

【0077】

【化 3 0】



本発明のいくつかの化合物は、図式 8 の特定の例に示すように、マンニッヒ法によって得られ得る。

【 0 0 7 8】

10

以下の合成実施例によって本発明において有用な化合物の例を示すが、これらの実施例を本開示の範囲を限定するものとして解釈するべきでない。本発明の範囲内にある代替機構経路および類似構造物は、当業者には明らかである。

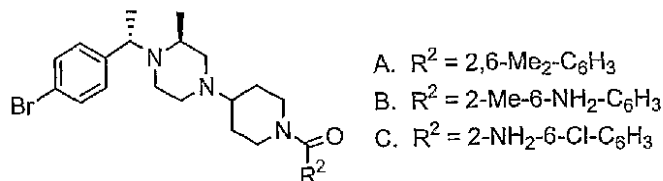
【実施例】

【 0 0 7 9】

実施例 1

【 0 0 8 0】

【化 3 1】



20

工程 1 CH_2Cl_2 (40 ml) 中の R 乳酸メチル (5.0 g) を -70°C で攪拌し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (7.6 ml)、次に 2,6-ルチジン (7.8 ml) を加える。冷却を止め、0.5 時間攪拌し、2 N HCl で洗い、この有機溶液を水 (60 ml) 中の (S) メチル 4-プロモベンジルアミン (9.0 g) および K_2CO_3 (11.2 g) に加える。RT で 20 時間攪拌し、有機相を K_2CO_3 上で乾燥させ、蒸発させ、 Et_2O CH_2Cl_2 を用いてシリカゲルでクロマトグラフィーし、所望の生成物 (7.50 g) を粘稠な油状物として得る。

30

【 0 0 8 1】

工程 2 1,2-ジクロロエタン (40 ml) 中の工程 1 の生成物 (7.5 g) と ClCH_2COCl (5.0 ml) とを 5 時間還流させ、次に蒸発させ、結果として得られた残留物を次の工程でそのまま用いる。

【 0 0 8 2】

工程 3 DMSO (80 ml) 中の工程 2 の生成物、水 (10 ml) および NaI (8 g) を攪拌し、水中で冷却し、濃 NH_4OH 溶液 (15 ml) を加え、20 時間攪拌して RT にする。水 (200 ml) を滴下して加え、固体を集め、水で十分洗い、 70°C / 5 mm で乾燥させ、次の工程に適したジケトピペラジンを得る。

40

【 0 0 8 3】

工程 4 工程 3 の生成物 (6.8 g)、1,2-ジメトキシエタン (60 ml) および NaBH_4 (3.4 g) の混合物を N_2 下で攪拌し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (6.8 ml) を滴下して加えた後、 100°C で 10 時間加熱する。冷却し、 CH_3OH (20 ml)、次に濃塩酸 (30 ml) を滴下して加える。 100°C で 1 時間加熱し、冷却し、過剰の 2 N NaOH で塩基性とし、 EtOAc で抽出する。 K_2CO_3 上で乾燥させ、蒸発させ、次の工程に適したピペラジン (5.85 g) を得る。

【 0 0 8 4】

工程 5 工程 4 の生成物 (5.48 g)、N-Boc-4-ピペリジノン (4.32 g)、 HOAc (1.15 ml)、 CH_2Cl_2 (80 ml) およびナトリウムトリアセト

50

キシボロヒドリド ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) (8.3 g) の混合物を RT で 20 時間撹拌する。過剰の Na_2CO_3 水溶液をゆっくり加え、0.5 時間撹拌し、分液し、シリカゲルパッドを通して有機相をろ過し、10:1 の CH_2Cl_2 : Et_2O で洗って生成物をすべて溶出させる。蒸発させ、残留物を Et_2O (100 ml) に溶かす。撹拌し、1,4 ジオキサン (10 ml) 中の 4 M HCl 溶液を滴下して加える。固体を集め、 Et_2O で洗い、 CH_2Cl_2 および過剰の NaOH 水溶液と撹拌する。有機相を K_2CO_3 で乾燥させ、蒸発させて所望の生成物 (5.45 g) を得る。

【0085】

工程 6 工程 5 の生成物 (1.5 g) と TFA (4 ml) との混合物を RT で 2 時間撹拌する。蒸発させ、 CH_2Cl_2 に溶かし、過剰の 1 N NaOH 溶液で洗う。 K_2CO_3 で乾燥させ、蒸発させて生成物 (1.15 g) を得る。

10

【0086】

化合物 1 A 標準的な手順に従って、 CH_2Cl_2 と NaOH 水溶液との中で工程 6 の生成物を 2,6 ジメチルベンゾイルクロリドと反応させ、生成物を塩酸塩に変換する。融点 185 ~ 192 (分解)。HRMS 実測値 498.2130、 MH^+ 計算値 498.2120。

【0087】

化合物 1 B 標準的な手順に従って、DMF 中で HOBt と DEC とをジイソプロピルエチルアミンとともに用いて工程 6 の生成物を 2 アミノ 6 - メチル安息香酸とカップリングさせ、このアミドを分取 TLC によって精製し、塩酸塩に変換する。融点 188 ~ 196 (分解)。HRMS 実測値 499.2069、 MH^+ 計算値 499.2072。

20

【0088】

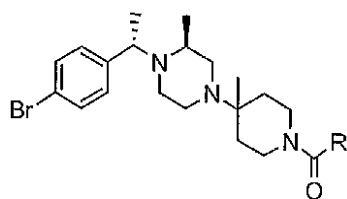
化合物 1 C 上記の方法に従って、工程 6 の生成物を 2 アミノ 6 クロロ安息香酸とカップリングさせ、精製後、塩酸塩に変換する。融点 192 ~ 200 (分解)。HRMS 実測値 519.1530、 MH^+ 計算値 519.1526。

【0089】

実施例 2

【0090】

【化 32】



A. $\text{R}^2 = 2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$

B. $\text{R}^2 = 2\text{-NH}_2\text{-6-Cl-C}_6\text{H}_3$

C. $\text{R}^2 = 2\text{-Me-6-OH-C}_6\text{H}_3$

D. $\text{R}^2 = 2\text{-Me-6-NH}_2\text{C}_6\text{H}_3$

30

工程 1 実施例 1、工程 4 の生成物 (1.00 g)、N t ブトキシカルボニル 4 ピペリジノン (0.77 g) およびチタン (IV) イソプロポキシド ($\text{Ti}(\text{OiPr})_4$) (1.00 g) を CH_2Cl_2 (15 ml) 中 RT で 20 時間撹拌し、3 時間還流させ、RT まで冷却する。ジエチルアルミニウムシアニド (Et_2AlCN) (1 M トルエン溶液 4.2 ml) を加え、乾燥 N_2 下 RT で 5 日間撹拌する。 CH_2Cl_2 : NaOH 水溶液中で後処理し、乾燥させ、有機相を蒸発させ、 CH_2Cl_2 : CH_3OH (10:1) を用いてシリカゲルでクロマトグラフィーし、所望の生成物 (0.72 g) を得る。

40

【0091】

工程 2 N_2 下乾燥 THF (15 ml) 中の工程 1 の生成物 (0.70 g) を CH_3MgBr (3 M Et_2O 溶液 4 ml) と RT で 20 時間反応させる。 EtOAc 水中で後処理し、シリカゲルを通して有機相をろ過し、 EtOAc で洗う。蒸発させて所望の生成物 (0.65 g) を得る。

【0092】

工程 3 実施例 1、工程 6 に記載の手順により TFA を用いて工程 2 の生成物を脱保護

50

基する。

【0093】

化合物2A 工程3の生成物を、実施例1に記載したようにジメチルベンゾイルクロリドと反応させ、HCl塩に変換する。融点180～187（分解）。HRMS実測値512.2272、MH⁺計算値512.2276。

【0094】

化合物2B 工程3の生成物を、実施例1に記載したように2-アミノ-6-クロロ安息香酸と反応させ、粗生成物を分取TLCによって精製し、HCl塩に変換する。融点195～200（分解）。HRMS実測値535.1662、MH⁺計算値535.1652。

10

【0095】

化合物2C 工程3の生成物を、実施例1に記載したように2-ヒドロキシ-6-メチル安息香酸と反応させ、粗生成物を分取TLCによって精製し、HCl塩に変換する。融点206～210（分解）。HRMS実測値514.2067、MH⁺計算値514.2069。

【0096】

化合物2D 実施例1に記載したと同様な手順を用いて、工程3の生成物を2-アミノ-6-メチル安息香酸と反応させ、粗生成物を分取TLCによって精製し、HCl塩に変換する。融点202～209（分解）。HRMS実測値513.2227、MH⁺計算値513.2229。

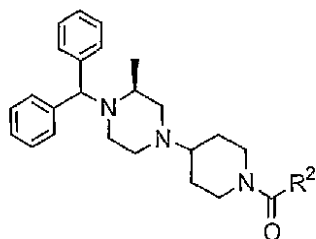
20

【0097】

実施例3

【0098】

【化33】



A. R² = 2,6-ジ-Me-C₆H₃

B. R² = 2-NH₂-6-Cl-C₆H₃

C. R² = 2,4-ジ-Me-3-ピリジル

30

工程1 S-アラニンメチルエステル塩酸塩（14g）、無水Na₂CO₃（60g）、乾燥CH₃CN（125ml）、クロロジフェニルメタン（22.3g）およびNaI（5g）の混合物を6時間還流撹拌する。冷却し、氷H₂Oを加え、Et₂O（350ml、次いで50ml）で抽出する。Et₂O抽出液を合わせ、200ml、100ml、次いで4×10mlの1NのHCl水溶液で洗う。酸水溶液抽出物を合わせ、撹拌し、この混合物が塩基性になるまで過剰のNa₂CO₃を少しずつ加える。Et₂Oで抽出し、MgSO₄上で乾燥させ、蒸発させ、N-ジフェニルメチル化合物（23.2g）を得る。

40

【0099】

工程2 全ての上記化合物をジクロロエタン（60ml）中でClCH₂COCl（10ml）と4時間還流させる。蒸発させ、トルエン（20ml）と共蒸発させる。残留物をCH₂Cl₂（200ml）に溶かし、活性炭（10g）とともに0.5時間撹拌し、ろ過し、蒸発させる。残留物を氷で冷却しながらDMSO（200ml）中で撹拌し、濃NH₃水溶液（100ml）、次いでNaI（10g）を徐々に加える。RTで20時間撹拌する。氷水（500ml）を加え、固体を集め、水で十分に洗い、次に少量の10:1のヘキサン-Et₂O混合物で数回洗い、高真空下50℃で乾燥させ、固体ジケトピペラジン（15.5g）を得る。CH₂Cl₂-ヘキサンから少量の試料を再結晶させる。融点186～188、[α]_D²⁰ = +27.2.6°。

50

【0100】

工程3 ジメトキシエタン(40 ml)中の工程2の生成物(4.0 g)を N_2 下 $NaBH_4$ (1.6 g)と攪拌し、 $BF_3 \cdot OEt_2$ (3.2 ml)をゆっくり加える。20時間還流させる。冷却し、 CH_3OH (10 ml)、次いで濃塩酸(15 ml)を滴下して加える。2時間還流させ、過剰の2N $NaOH$ 水溶液で後処理し、 CH_2Cl_2 で抽出する。 K_2CO_3 で乾燥させ、溶媒を蒸発させる。シリカでクロマトグラフィーし、 CH_2Cl_2 : CH_3OH 混合物、最後に5 : 1 : 0.1 (v/v/v)の CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH で溶出させる。生成物画分を合わせ、そして蒸発させ、所望の生成物(1.95 g)を淡黄色のガム状物質として得る。

【0101】

工程4 工程3の生成物(0.50 g)、N アリルオキシカルボニル 4 ピペリドン(0.40 g)、 CH_2Cl_2 (5 ml)および $NaBH(OAc)_3$ (0.70 g)の混合物をRTで20時間攪拌する。 CH_2Cl_2 および過剰の $NaOH$ 水溶液中で後処理し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、蒸発させ、分取TLCによって生成物を単離し、 CH_2Cl_2 中10%の Et_2O で溶出させ、少量の出発物質ケトンが混入するが次の工程に適した油状物として、所望の化合物(0.80 g)を得る。

【0102】

工程5 工程4の生成物(0.80 g)、 CH_3CN (20 ml)、水(5 ml)およびピペリジン(1.5 ml)の混合物を攪拌する。トリ(4 スルホフェニル)ホスフィン(0.072 g)および酢酸パラジウム(II)(0.02 g)を加え、 N_2 下RTで2時間攪拌する。 $NaOH$ 水溶液で後処理し、5 : 1 (v/v)のトルエン : CH_2Cl_2 で抽出し、 K_2CO_3 で乾燥させ、溶媒を蒸発させ、アシル化に適した黄色の油状物を得る。

【0103】

化合物3A 工程5の生成物(0.10 g)、N (2,6 ジメトキシベンゾイル) 4 ピペリジノン(0.10 g)、 CH_2Cl_2 (2 ml)および $NaBH(OAc)_3$ (0.15 g)の混合物を2.5時間攪拌還流させ、冷却し、 CH_2Cl_2 および $NaOH$ 水溶液で後処理する。 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、溶媒を蒸発させ、分取TLCによって主生成物を単離し、3 : 1 (v/v)の Et_2O : CH_2Cl_2 で溶出させる。塩酸塩を沈殿させ、所望の化合物をHCl塩(0.13 g)として得る。融点173 ~ 177 (分解)。HRMS実測値482.3175、 MH^+ 計算値482.3171。

【0104】

化合物3B 実施例1に記載したようにDEC HOBTを用いて工程5の生成物を2 アミノ 6 クロロ安息香酸とカップリングさせ、生成物をPTLCによって単離し、塩酸塩を沈殿させ、化合物3Bを得る。融点188 ~ 195 (分解)。HRMS実測値503.2567、 MH^+ 計算値503.2578。

【0105】

化合物3C 上記に記載したようにDEC HOBTを用いて工程5の生成物を2,4 ジメチルニコチン酸とカップリングさせ、生成物をPTLCによって単離し、塩酸塩を沈殿させ、化合物3Cを得る。融点180 ~ 188 (分解)。HRMS実測値483.3114、 MH^+ 計算値483.3124。

【0106】

上記に記載の手順と同様な手順を用いて、以下の化合物を調製した。

【0107】

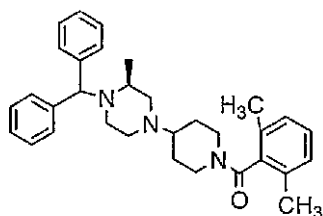
10

20

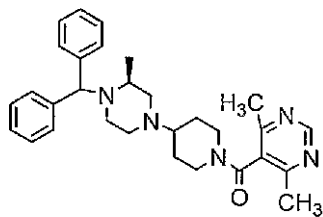
30

40

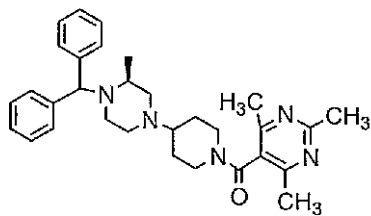
【化 3 4】



3D; Mp. 85-89°C; HRMS (MH^+) 実測値: 496.3343



3E; Mp. 170-175°C

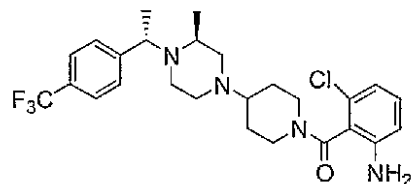


3F; Mp. 180-185°C

実施例 4

【0108】

【化 3 5】



工程 1 乾燥 THF (10 ml) 中の 4-トリフルオロメチルアセトフェノン (1.8 g、10 mmol) の溶液を氷浴中で冷却し、新たに調製した固体 (S) 2-メチルオキサボロリジン (0.54 g、2 mmol) で処理した。10 分後、THF 中の 2 M ボラン-メチルスルフィド錯体 (3 ml、6 mmol) の溶液を 5 分間かけて滴下して加えた。30 分経過した時点の TLC は、出発原料はより極性の大きな生成物に変換されていたことを示した。約 5 ml の CH_3OH で発泡が収まるまで慎重に反応を停止させ、真空中で揮発性物質を除去した。残留物を CH_2Cl_2 に溶かし、1 N HCl、水、10% $NaHCO_3$ 溶液およびブラインで洗った。真空中で濃縮し、黄色のガム状物質 2 g を得た。ヘキサン中 10~20% の EtOAc を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (FSGC) に付し、所望のキラルなアルコール (1.6 g、84%) を無色の油状物として得た。25% の EtOAc : ヘキサン中の TLC の $R_f = 0.6$ 。

【0109】

工程 2 氷浴中で冷却した 10 ml の CH_2Cl_2 中の工程 1 の生成物 (1.55 g、8.16 mmol) の溶液に、 Et_3N (2.3 ml、16.32 mmol) および CH_3SO_2Cl (0.87 ml、10.6 mmol) を加え、濁った白色の溶液を形成させた。反応を水で停止させ、有機生成物を CH_2Cl_2 で抽出し、水、1 N HCl、10% $NaHCO_3$ 溶液およびブラインで洗った。真空中で濃縮し、キラルなメシレート (2.1 g、96%) を淡黄色の油状物として得た。25% の EtOAc : ヘキサン中の TLC の $R_f = 0.6$ 。

【0110】

工程 3 14 ml の乾燥 CN_3CN 中の、工程 2 の生成物 (2.1 g、7.8 mmol)

)、N BOC保護2(S) メチルピペラジン(1.56 g、7.8 mmol、市販2(S) メチルピペラジンとN (tert) ブトキシカルボニルオキシ)フタルイミドとの反応によって調製)および2,2,6,6 テトラメチルピペリジン(1.34 ml、8 mmol)の溶液を、TLCがメシレートの完全な消滅を示すまで(16時間)還流加熱した。反応混合物をRTまで冷却し、CH₂Cl₂(50 ml)で希釈し、水(3×100 ml)およびブラインで洗った。有機抽出液を固体MgSO₄上で乾燥した後、濃縮して2.8 gの黄色のガム状物質を得た。FSGC(ヘキサン中20%のEtOAc)を用いて所望の(S,S) ジアステレオマー(1.5 g、52%)およびそのベンジルエピマーである(R,S) ジアステレオマー(0.5 g、17%)を単離し、合わせて69%の収率を得た。25%のEtOAc:ヘキサン中のTLCのR_f = 0.75(S,S)、0.56(R,S)。

10

【0111】

工程4 12 mlのCH₂Cl₂中の工程3の生成物の溶液にTFA(6 ml)を加え、結果として得られた黄橙色の溶液をRTで8時間撹拌した。1N NaOH溶液を加えてpHを10に調節して反応を停止させた。CH₂Cl₂中で、抽出による後処理によって1.1 gの黄色のシロップ状物質を得た。10%のCH₂Cl₂中CH₃OHを用いるFSGCによってより極性の低い不純物を除去した。所望の(S,S)ジアステレオマーの遊離アミンを溶出させるために、10%のCH₃OH:CH₂Cl₂中の1%Et₃Nによるグラジエント溶出が必要であった。収量 = 0.9 g(75%)。10%のCH₃OH:CH₂Cl₂中のTLCのR_f = 0.5。

20

【0112】

工程5 8 mlのCH₂Cl₂中の工程4の生成物(0.9 g、3.3 mmol)、4ピペリジノン(0.86 g、4.3 mmol)、NaB(OAc)₃H(1.05 g、4.95 mmol)および氷AcOH(80 μl)の無色の溶液を常温で1日撹拌した。TLCによって出発物質の消失を確認した。反応混合物を50 mlのCH₂Cl₂で希釈し、1N NaOH溶液、水(2×)およびブラインで洗った。CH₂Cl₂抽出物を無水MgSO₄上で乾燥し、濃縮し、1.7 gの黄色の油状物を得た。FSGC(ヘキサン中25%のアセトン)を用いて純生成物(1.3 g、86%)を白色の泡状物として単離した。25%のアセトン/ヘキサン中のTLCのR_f = 0.6。

30

【0113】

工程6 CH₂Cl₂(10 ml)中の工程5の生成物(1.3 g、2.87 mmol)の溶液にTFA(5 ml)を加え、結果として得られた黄橙色の溶液をRTで7時間撹拌した。1N NaOH溶液で反応を停止させ、pHを10に調節した。有機生成物を50 mlのCH₂Cl₂に抽出し、水、次にブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させた。濃縮し、遊離アミン(0.98 g、98%)を黄色のシロップ状物として得た。25%のアセトン/ヘキサン中のTLCのR_f = 0.1。

【0114】

工程7 工程6の生成物(0.78 g、2.21 mmol)、DEC(0.65 g、3.4 mmol)、HOBT(0.46 g、3.4 mmol)および2 アミノ 6 クロロ安息香酸(0.51 g、2.9 mmol)を8 mlのCH₂Cl₂に溶かし、これにジイソプロピルエチルアミン(0.7 ml)を加え、この混合物を室温で16時間撹拌した。TLC分析は、出発物質の消失および、主生成物として2つの重なり合う中程度の極性のスポット(立体障害アミドの回転異性体)の形成を示した。抽出による後処理によって粗生成物(1.3 g)を単離し、CH₂Cl₂中25%のアセトンを溶出液として用いるFSGCによって精製し、標題化合物(0.88 g、80%)を淡黄色の泡状物として得た。25%のアセトン:CH₂Cl₂中のTLCのR_f = 0.45および0.5。

40

【0115】

CH₂Cl₂(5 ml)中の標題化合物の遊離塩基(0.76 g、1.54 mmol)の溶液に、Et₂O中の塩化水素の溶液(1 M、3 ml)を加え、直ちに白色沈殿物を得た。RTで2時間撹拌した後、ロータリーエバポレーターで揮発性物質を除去し、白色の

50

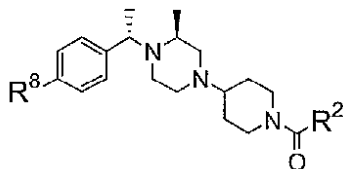
残留物を乾燥トルエン（ $3 \times 10 \text{ ml}$ ）中に懸濁させ、共沸した。このようにして得た白色の固体を、 10% のEtOAcを含む乾燥Et₂O中に懸濁させ、 30 分間攪拌し、ろ過し、Et₂O（ 100 ml ）で洗った。標題化合物のHCl塩を高真空下で乾燥させ、灰色がかった白色の固体（ 0.88 g 、 95% ）を得た。融点 $205 \sim 210$ 。

【0116】

適切なカルボン酸を用い、工程7に記載したと同じようにして、工程6の生成物を他のアミド（4A～4E）に変換した。次の構造式

【0117】

【化36】



10

を有する化合物4～4Eの物性データは以下の通りである。式中、R⁸およびR²は、表に定義したとおりである。

【0118】

【化37】

実施例	R ⁸	R ²	Mp (°C)	HRMS (MH ⁺)
4	CF ₃		205-210	509.2295
4A	CF ₃		192-195	489.2841
4B	CF ₃		203-206	490.2681
4C	CF ₃		186-190	488.2902

20

30

【0119】

【化38】

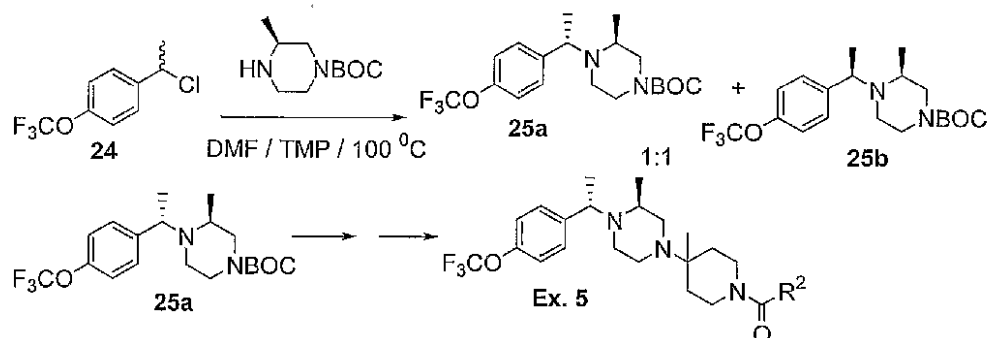
4D	CF ₃		207-210	489.2851
4E	CF ₃		152	505
4F	CF ₃		---	490.2796

40

実施例5

【0120】

【化 3 9】



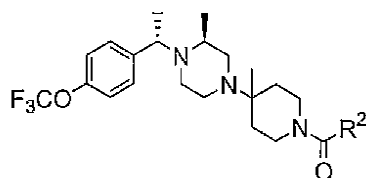
10

対応するカルピノールから新たに調製したラセミ体のベンジルクロリド 24 (1.26 g、5.62 mmol) の溶液、2 (S) メチルピペラジン (1.12 g、5.62 mmol) および 2, 2, 6, 6 テトラメチルピペリジン (TMP) (1.9 ml、11.2 mmol) を乾燥 DMF (2 ml) に溶かし、100 ~ 110 (内部の温度) に 10 時間加熱した。TLC 分析によると 24 は消失し、2 つの十分に分離した生成物が生成していた。この混合物を水で希釈し、有機物を Et₂O で抽出した。有機抽出液を飽和 NH₄Cl およびブラインで洗い、真空中で濃縮して 2 g の粗生成物を得た。シリカゲルでフラッシュクロマトグラフィーし、最初に 25% の Et₂O ヘキサン、次に 25% の EtOAc ヘキサンで溶出させ、~0.5 グラムの 25a と ~0.5 グラムの 25b とをそれぞれ得た (合計収率 ~45%)。25% の EtOAc ヘキサン中の TLC の R_f = 0.6 (25a) および 0.4 (25b)。精製した 25a を、既に記載したと同じように処理し、式

20

【0121】

【化 40】

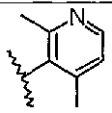
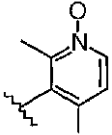
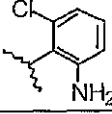
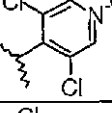
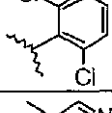
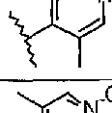
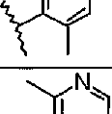
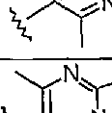
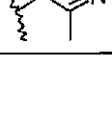


30

を有する最終生成物 5 から 5 F を得た。式中、R² は表に定義したとおりである。

【0122】

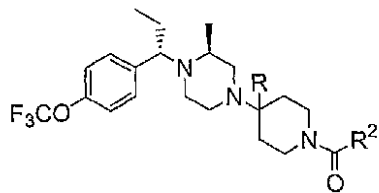
【化 4 1】

Ex.	R ²	mp (°C)	HRMS
5		208-212	519.2958
5A		198-203	535.2913
5B		233 (正確)	539.2390
5C		190	575.1800
5D		253	558.1887
5E		202	519.2964
5F		190	535.2901
5G		198-203	--
5H		205-210	--

実施例 6

【 0 1 2 3 】

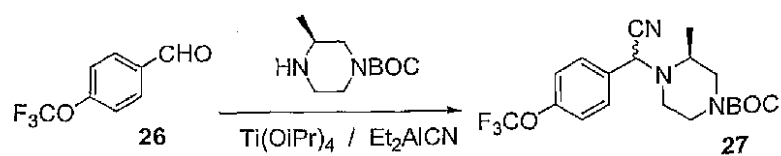
【化 4 2 - 1】



工程 1

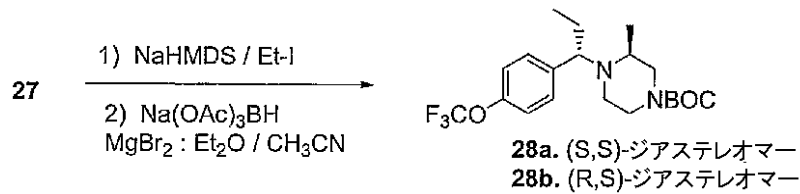
【 0 1 2 4 】

【化 4 2 - 2】



【 0 1 2 5 】

【化 4 3】



40 ml の CH_2Cl_2 中のアルデヒド 26 (3.9 g、20.5 mmol)、2 (S) メチル N BOC ピペラジン (4.1 g、20.5 mmol) および $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (6.1 mL、20.5 mmol) の混合物を RT で 24 時間撹拌した。Et₂AlCN を加え、さらに 1 日撹拌した。反応混合物を既に記載したように処理し、FSGC の後、4.71 グラム (58%) のシアノアミン 27 (25% の Et₂O ヘキサンを溶媒としたジアステレオマーの TLC の $R_f = 0.45 / 0.5$) を得た。

【0126】

工程 2 ドライアイス / アセトン浴中で冷却した乾燥 THF 中の 27 (1 g、2.5 mmol) の溶液に、ナトリウムヘキサメチルジシラジド (1 M、3.1 mL) を加えた。結果として得られた明るい黄色の溶液を $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$ (7.5 mmol、0.6 mL) で処理した。ドライアイス浴を取り外し、反応混合物を常温で 15 分間撹拌した後、温水浴 (40) 中で 30 分間穏やかに温めた。TLC は 2 つの十分に分離したスポットを示した。標準的な抽出による後処理および FSGC による精製を行い、2 つのアルキル化合物 (合計収量 0.7 g、70%) を得た。TLC の $R_f = 0.6$ および 0.4 (25% EtOAc / ヘキサン類)。

【0127】

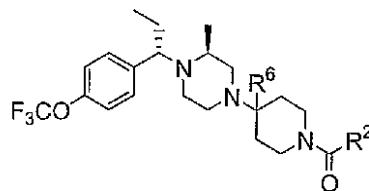
工程 3 工程 2 の生成物を $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2x) および $\text{MgBr}_2 : \text{OEt}_2$ (1x) とともに、 CH_3CN 中で 1 日撹拌した。反応混合物を水で反応停止させ、有機物を EtOAc で抽出し、後処理して 0.8 グラムの粗生成物を得た。FSGC (25% EtOAc ヘキサン) に付し、各ジアステレオマー ~ 0.4 グラム (合計収率 ~ 100%) を得た。25% の EtOAc ヘキサン中の TLC の $R_f = 0.55$ (28a) および 0.45 (28b)。

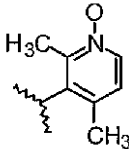
【0128】

工程 4 通常の 5 工程を連続的に行って化合物 28a (S, S ジアステレオマー) を処理し、イブソ メチル基を有する実施例 6、6A および 6B の化合物、ならびにイブソ メチル基のない化合物 6C および 6D の合成を完了した。

【0129】

【化 4 4】



実施例	R ⁶	R ²	mp (°C)	MS (MH ⁺)
6	CH ₃		204	549.5

【0130】

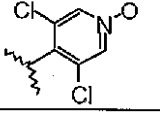
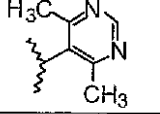
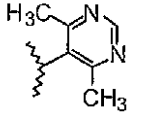
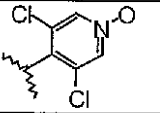
10

20

30

40

【化 4 5】

6A	CH ₃		253	589.4
6B	CH ₃		260	534.4
6C	H		225	520.4
6D	H		215	575.4

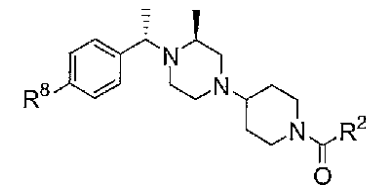
10

実施例 7

パラ位にアルキルまたはアリアルスルホニル R⁸ 基を有する化合物の合成を、対応するパラ置換アセトフェノンで開始した。パラ置換アセトフェノンを実施例 4、工程 1 ~ 6 と同じように処理し、式

【 0 1 3 1 】


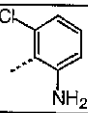
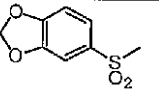

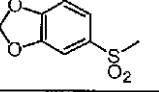
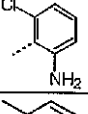
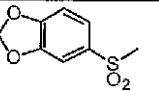
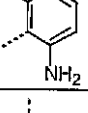
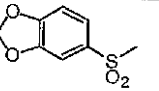
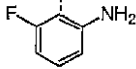
【化 4 6】



を有する実施例 7 のスルホン含有化合物を得た。式中、R⁸ および R² は表に定義したとおりである。

【 0 1 3 2 】

【化 4 7】

実施例	R ⁸	R ²	Mp (°C)	HRMS (MH ⁺)
7	H ₃ CSO ₂ -		220-225	498.2790
7A	H ₃ CSO ₂ -		212-215	519.2197
7B			190 (分解)	604.2861
7C			178 (分解)	625.2246
7D			170 (分解)	605.2799
7E			170 (分解)	609.2540

30

40

【 0 1 3 3 】

【化 4 8】

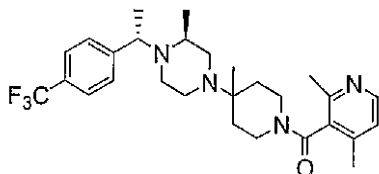
7F			200 (分解)	612.2336
7G			158 (分解)	644.1735
7H	H ₃ CSO ₂ -		197 (分解)	514.2847

10

実施例 8

【 0 1 3 4】

【化 4 9】



工程 1 10 ml の CH₂Cl₂ 中の実施例 4、工程 4 の生成物 (1.25 g、4.6 mmol)、N BOC 4 ピペリジノン (0.91 g、4.6 mmol) および (Ti(OiPr)₄) (1.4 ml、4.6 mmol) の溶液を、室温で 24 時間撹拌した。次に、反応混合物を Et₂AlCN (トルエン中 1 M 溶液 5.5 ml) で処理し、撹拌を 20 時間続けた。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液とともに撹拌し (10 分)、可能な限り層を分離させた。(分離できない水層からの) 濁った有機層を過剰のセライトで処理し、ろ過し、ろ過ケーキを EtOAc で洗った。ろ液層を分液し、有機層を水およびブラインで洗い、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、2.16 g (98%) のコハク色のガム状物質を得た。

20

【 0 1 3 5】

工程 2 工程 1 から ストレッカーアミン (2.16 g) を乾燥 THF に溶かし、氷浴中で冷却し、CH₃MgBr (Et₂O 中 3 M 溶液 7.5 ml) で処理した。1 時間後、氷浴を取り外し、黄色の不均一な反応混合物を RT で 18 時間撹拌した。反応を飽和 NH₄Cl 溶液で停止させ、水で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。濃縮して 2.2 g の黄色のガム状物を得た。これを FSGC によって精製し、1:1 の CH₂Cl₂:EtOAc 混合物を用いて主生成物をより極性の高い不純物から離して溶出させた。イブソメチル化合物を黄色のガム状物 (1.85 g、88%) として単離した。1:1 の Et₂O:ヘキサン中の TLC の R_f = 0.5。

30

【 0 1 3 6】

工程 3 10 ml の CH₂Cl₂ 中の工程 2 の生成物 (1.5 g、3.2 mmol) の溶液に TFA (6 ml) を加え、25 °C で 2 時間撹拌した。1 N の NaOH 溶液で pH 9 ~ 10 として反応を停止させ、CH₂Cl₂ で抽出して処理し、1.2 g の粗生成物を得た。1:1 の CH₂Cl₂:EtOAc を用いる FSGC に付し、より極性の低い不純物をすべて除去し、CH₂Cl₂ 中の 10% の CH₃OH、最終的に CH₂Cl₂ 中の 10% の CH₃OH (約 7 N NH₃) のグラジエント溶出を行い、遊離ピペリジンを黄色のガム状物 (1.07 g、90%) として単離した。10% の CH₃OH:CH₂Cl₂ 中の TLC の R_f = 0.2。

40

【 0 1 3 7】

工程 4 CH₂Cl₂ (15 ml) 中の工程 3 の生成物 (1.03 g、2.8 mmol)、2,4 ジメチルニコチン酸 (0.42 g、2.8 mmol)、DEC (0.8 g、4.2 mmol)、HOBT (0.57 g、4.2 mmol) およびジイソプロピルエチ

50

ルアミン (1 ml、5.6 mmol) の溶液を 25 で 24 時間撹拌した。反応混合物を CH_2Cl_2 (25 ml) で希釈し、水、10% NaHCO_3 溶液およびブラインで洗い、次に濃縮して 1.6 g の粗製の油状物を得た。10%のアセトン CH_2Cl_2 、次いで CH_2Cl_2 中 2~5%の CH_3OH によるグラジエント溶出を用いて、この物質を FSGC に付し、標題化合物 (1.1 g、80%) を白色の泡状物として得た。

5%の CH_3OH CH_2Cl_2 中の TLC の $R_f = 0.45$ 。

【0138】

上記で単離した標題化合物の遊離塩基 (1 g、2 mmol) を、1:1の $\text{EtOAc}:\text{Et}_2\text{O}$ の混合物 (8 ml) に溶かし、新たに調製した Et_2O 中の塩化水素の溶液 (1 M 溶液 6.1 ml) を加えた。直ちに白色の沈殿物が形成された。25 で 1 時間撹拌した後、真空中で揮発性物質を除去した。生成物を Et_2O 中に懸濁させ、ろ過し、ろ液を Et_2O で洗った。このようにして得た標題化合物の HCl 塩を真空中で乾燥させた (1.1 g、融点 213~215)。HRMS (MH^+) 503.2997。

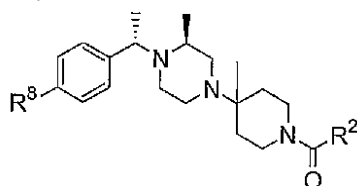
10

【0139】

適切な酸を用いて、同様な方法で、工程 3 の生成物から次のアミド 8A~8E を調製した。同様に、 R^8 置換基が p-メチルスルホニル基である化合物 8F~8H を調製した。

【0140】

【化50】



20

式中、 R^8 および R^2 は表に定義したとおりである。

【0141】

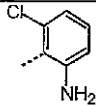
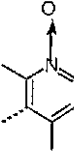
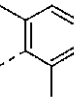
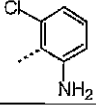
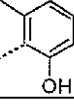

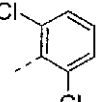
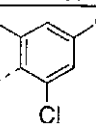
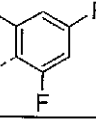

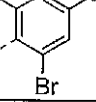
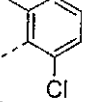
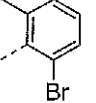
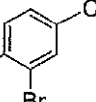
【化51】

実施例	R^8	R^2	Mp ($^\circ\text{C}$)	HRMS (MH^+)
8A	CF_3		216	503.3021
8B	CF_3		222-224	504.2850
8C	CF_3		262-263	502.3039

30

【0142】

【化 5 2】

8D	CF ₃		216-218	523.2466
8E	CF ₃		210-212	519.2970
8F	-SO ₂ CH ₃		201-205	512.2955
8G	-SO ₂ CH ₃		217-221	533.2355
8H	-SO ₂ CH ₃		216-219	514.2736
8I	-CF ₃		195-198	--
8J	-CF ₃		250-255	528.1791
8K	-CF ₃		223-226	576.1562
8L	-CF ₃		>245	528.2439
8M	-CF ₃		176-181	570.1739
8N	-CF ₃		218-223	708.0040
8O	-CF ₃		215-220	522.2507
8P	-CF ₃		208-212	566.1987
8Q	-CF ₃		190-194	586.1442

10


20

30

40

【 0 1 4 3 】

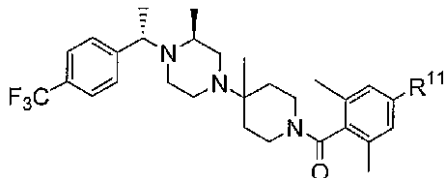
【化 5 3】

8R	-CF ₃		255-257	526.2243
----	------------------	---	---------	----------

表の後に記載した手順を用いて、構造式

【 0 1 4 4 】

【化 5 4】

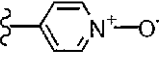


10

の化合物 8 S ~ 8 E E を調製した。式中、R¹¹ は表に定義したとおりである。

【 0 1 4 5 】

【化 5 5】

実施例	R ¹¹	Mp (°C)	HRMS (MH ⁺)
8S	-OH	210-220 (2xHCl 塩)	518.2997
8T	-OC(O)NHCH ₂ CH ₃	205-210 (2xHCl 塩)	589.3374
8U	-OSO ₂ CH ₃	165-171 (2xHCl 塩)	596.2757
8V		199-204 (2xHCl 塩)	595.3254
8W	-CHO	88-92	530.2985
8X	-CH=NH-OCH ₃	202-205 (2xHCl 塩)	559.3260
8Y	-CHF ₂	>245 (分解) (2xHCl 塩)	552.3020
8Z	-NH-C(O)-NH-CH ₂ CH ₃	214-219 (2xHCl 塩)	588.3521
8AA	-NH ₂	92-98	517.3154
8BB	-NHSO ₂ CH ₂ CH ₃	205-211 (2xHCl 塩)	609.3078
8CC	-F	212-217 (2xHCl 塩)	520.2949
8DD	-Cl	235-238 (2xHCl 塩)	536.2663
8EE	-Br	237-240 (2xHCl 塩)	580.2141

20

30

8 S : 実施例 8、工程 3 の生成物の三塩酸塩 (7 5 m g、0 . 1 6 m m o l)、E D C (6 1 m g、0 . 3 2 m m o l)、H O B t (4 9 m g、0 . 3 2 m m o l)、i P r₂ N E t (0 . 1 6 m l、0 . 9 6 m m o l) および 2 , 6 -ジメチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (5 3 m g、0 . 3 2 m m o l) を C H₂ C l₂ 中に採り、2 5 ° で 2 0 時間攪拌した。この溶液を濃縮した。分取 T L C (E t O A c、S i O₂) によって精製し、標題化合物を黄色の油状物として得た。融点 (2 x H C l 塩) 2 1 0 ~ 2 2 0 °。C₂₉H₃₉O₂N₃F₃ に対する H R M S (M H⁺) 計算値 5 1 8 . 2 9 9 4、実測値 5 1 8 . 2 9 9 7。

40

【 0 1 4 6 】

8 T : 8 S (1 0 0 m g、0 . 1 9 m m o l)、エチルイソシアネート (0 . 0 5 m l、0 . 5 8 m m o l) および E t₃N (0 . 1 3 m l、0 . 9 5 m m o l) を C H₂ C l

50

2 中に採り、25 で16時間撹拌した。この溶液をCH₂Cl₂で希釈し、1N NaOHで洗った。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。分取TLC(2/1のEtOAc/ヘキサン、SiO₂)によって精製し、標題化合物を黄色の油状物として得た。

【0147】

8U: 8S(250mg、0.48mmol)、メタンスルホン酸無水物(250mg、1.44mmol)およびNaH(38mg、油中60重量%)をTHF中に採り、25 で20時間撹拌した。この溶液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃で洗った。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。分取TLC(1/1のEtOAc/ヘキサン、SiO₂)によって精製し、標記化合物を黄色の油状物(280mg、98%)として得た。

10

【0148】

8V: 実施例8、工程3の生成物の三塩酸塩(50mg、0.1mmol)、EDC(38mg、0.2mmol)、HOBT(27mg、0.2mmol)、iPr₂NEt(0.07ml、0.4mmol)および2,6ジメチル4(4ピリジルNオキシド)安息香酸(73mg、0.3mmol)(下記の調製を参照)をCH₂Cl₂中に採り、25 で19時間撹拌した。この溶液を濃縮した。分取TLC(2/1のアセトン/ヘキサン、SiO₂)によって精製し、8Vを黄色の油状物(23mg、39%)として得た。

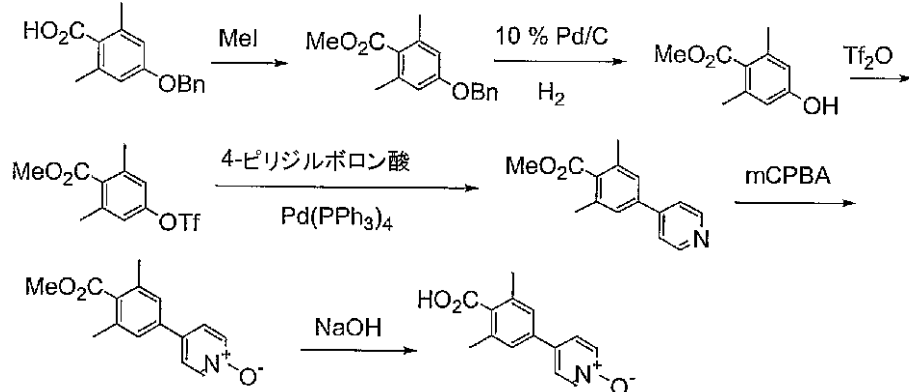
20

【0149】

2,6ジメチル4(4ピリジルNオキシド)安息香酸の調製

【0150】

【化56】



30

工程A 4ベンジルオキシ2,6ジメチル安息香酸(8.7g、34mmol、Thea, S. et al Journal of the American Chemical Society 1985, 50, 1867)、MeI(3.2ml、51mmol)およびCs₂CO₃(17g、51mmol)を、DMF中25 で17時間撹拌した。この溶液をろ過し、Et₂Oと水との間で分配した。水層をEt₂Oで抽出した。Et₂O層を合わせ、H₂Oおよびブラインで洗った。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(10/1のヘキサン/Et₂O、SiO₂)によって精製し、8.6g(94%)のメチルエステルを無色の油状物として得た。

40

【0151】

工程B ベンジル保護フェノール(8.5g、32mmol)およびPd/C(750mg、10重量%Pd)をCH₃OH中に採った。この溶液に50psiのH₂を加え、Parr装置中25 で17時間振盪した。溶液をろ過した(セライト)。濃縮し、5.6g(98%)のフェノールを白色固体として得た。

【0152】

工程C このフェノール(3.5g、19.4mmol)およびiPr₂NEt(3.

50

7.6 g、2.9.1 mmol) を 0 で CH_2Cl_2 に溶かした。この溶液にトリフル酸無水物 (Tf_2O) (4.2 ml、25.2 mmol) を 0 で滴下して加えた。この溶液を 25 に温め、その温度で 4.5 時間撹拌した。この溶液を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗った。水層を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。ろ過および濃縮し、粗アリアルトリフラートを得た。フラッシュクロマトグラフィー (10 / 1、ヘキサン類 / Et_2O 、 SiO_2) によって精製し、5.7 g (94%) のトリフラートを黄色の油状物として得た。

【0153】

工程 D トリフラート (1 g、3.2 mmol)、4 ピリジルボロン酸 (1.2 g、9.6 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (370 mg、0.32 mmol) および Na_2CO_3 (1 g、9.6 mmol) を、 $\text{DME}/\text{H}_2\text{O}$ (4 / 1、25 ml) 中に採った。この溶液を N_2 下 90 (油浴) で 18 時間加熱した。この溶液を EtOAc と H_2O との間で分配した。水層を EtOAc で抽出した。 EtOAc 層を合わせ、乾燥させた (Na_2SO_4)。ろ過および濃縮し、暗褐色の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (3 / 1 のヘキサン / EtOAc 、 SiO_2) によって精製し、770 mg (100%) のピリジル誘導体を橙赤色の油状物として得た。

10

【0154】

工程 E ピリジル誘導体 (390 mg、1.6 mmol) および mCPBA (550 mg、3.2 mmol) を CH_2Cl_2 に溶かした。この溶液を 25 で 18 時間撹拌した。溶液を CH_2Cl_2 で希釈し、1N NaOH で洗った。有機層を乾燥させた (Na_2SO_4)。ろ過および濃縮し、400 mg (97%) の N オキシドを橙赤色の油状物として得た。 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$ に対する $\text{HRMS}(\text{MH}^+)$ 計算値 258.1130、実測値 258.1131。

20

【0155】

工程 F メチルエステル (400 mg、1.6 mmol) を 5 ml の 3N NaOH および 2 ml の EtOH に加えた。この溶液を 20 時間還流加熱した。この溶液を濃縮した。残留物を濃 HCl で処理した。結果として得られた固体をろ過し、水およびブラインで洗った。高真空下で乾燥させた後、遊離酸 (377 mg、100%) を褐色の固体として得た。融点 > 225 (分解)。 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}$ に対する $\text{HRMS}(\text{MH}^+)$ 計算値 244.0974、実測値 244.0981。

30

【0156】

8W: 実施例 8、工程 3 の生成物の三塩酸塩 (1.34 g、2.8 mmol)、2,6 ジメチル 4 ホルミル安息香酸 (500 mg、2.8 mmol) (下記の調製を参照)、 EDC (1.1 g、5.6 mmol)、 HOBT (760 mg、5.6 mmol) および $i\text{PrNEt}$ (2 ml、11 mmol) を標準的なカップリング条件に付した。フラッシュクロマトグラフィー (2 / 1 のヘキサン / EtOAc 、 SiO_2) によって精製し、898 mg (61%) の 8W を黄色の泡状物として得た。

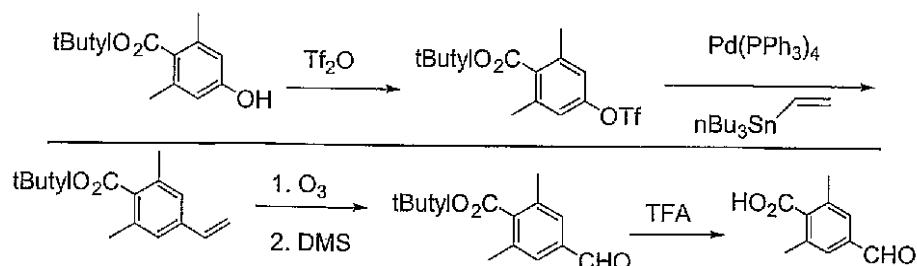
【0157】

2,6 ジメチル 4 ホルミル安息香酸の調製

【0158】

40

【化 57】



工程 A 4 ヒドロキシ 2,6 ジメチル 安息香酸、tert ブチルエステル (

50

6.4 g、29 mmol) および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (5.6 g、43 mmol) を CH_2Cl_2 中に採り、0 に冷却した。この溶液に Tf_2O (5.8 ml、34 mmol) を 0 でゆっくり加えた。この溶液を 0 で 3 時間撹拌した。この溶液を飽和 NaHCO_3 と CH_2Cl_2 との間で分配した。水層を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させた (Na_2SO_4)。ろ過および濃縮し、褐色の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (20/1 のヘキサン/ Et_2O 、 SiO_2) によって精製し、7.99 g (82%) のトリフラートを黄色の固体として得た。

【0159】

工程 B トリフラート (5 g、15 mmol)、 LiCl (1.25 g、30 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (340 mg、0.3 mmol) およびビニルトリブチルスズ (4.5 ml、16 mmol) を、 N_2 下で THF 中に採った。この溶液を 70 で 16 時間加熱した。この溶液を EtOAc と飽和 KF との間で分配した。混合物をろ過した。有機層を分液し、水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせて乾燥させた (MgSO_4)。ろ過および濃縮し、黄色の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (20/1 のヘキサン/ Et_2O 、 SiO_2) によって精製し、1.96 g (57%) のオレフィンを黄色の油状物として得た。

10

【0160】

工程 C このオレフィン (0.6 g、2.6 mmol) を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1/1) 中に採った。この溶液を -78 に冷却した。この溶液を通して暗青色が残存するまでオゾンを通気した。反応を硫化ジメチルで停止させた。反応混合物を濃縮し、アルデヒドを油状物として得た。

20

【0161】

工程 D *tert*-ブチルエステル (650 mg、2.8 mmol) および TFA (3 ml) を CH_2Cl_2 中に採り、25 で 19 時間撹拌した。この溶液を濃縮し、酸をベージュ色の固体として得た。

【0162】

8X:8W (100 mg、0.19 mmol)、 $\text{H}_2\text{NOMe HCl}$ (28 mg、0.34 mmol)、 NaOAc (32 mg、0.46 mmol) を MeOH 中に採った。この溶液を 25 で 17 時間撹拌した。この溶液を濃縮した。残留物を CH_2Cl_2 と 1N NaOH との間で分配した。水層を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させた (Na_2SO_4)。ろ過および濃縮し、粗生成物を得た。分取 TLC (1/1 のヘキサン類/ EtOAc 、 SiO_2) によって精製し、85 mg (84%) の 8X を得た。

30

【0163】

8Y:実施例 8、工程 3 の生成物の三塩酸塩 (75 mg、0.16 mmol) および 4 ジフルオロメチル 2,6 ジメチル安息香酸 (32 mg、0.16 mmol) を、標準的なカップリング条件 ($\text{EDC}/\text{HOBT}/i\text{Pr}_2\text{NEt}$) に付した。分取 TLC (2/1 のヘキサン類/ EtOAc 、 SiO_2) によって精製し、64 mg (73%) の 8Y を得た。

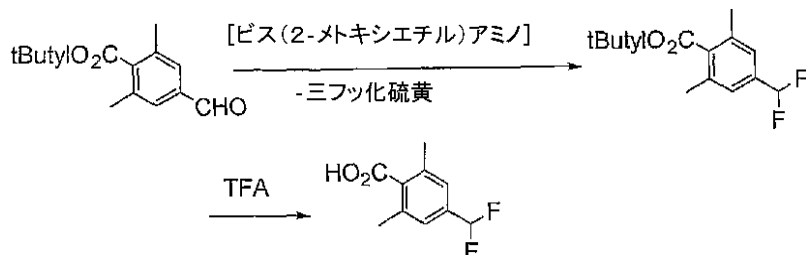
【0164】

4 ジフルオロメチル 2,6 ジメチル安息香酸の調製

40

【0165】

【化58】



工程 A アルデヒド (400 mg、1.7 mmol)、[ビス(2-メトキシエチル)]

50

アミノ] 三フッ化硫黄 (640 mg、2.9 mmol) および EtOH (0.02 ml、0.34 mmol) を 1, 2 ジクロロエタン中に採り、65 で6時間および25で19時間撹拌した。この溶液を飽和 NaHCO₃ で反応停止させた。水層を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させた (NaSO₂)。ろ過および濃縮し、粗生成物を得た。分取 TLC (10/1のヘキサン類/Et₂O、SiO₂) によって精製し、210 mg (50%) のジフルオロ誘導体を得た。

【0166】

工程 B tert ブチルエステル (210 mg、0.82 mmol) および HCl (ジオキサン中 4 M、2.1 ml、8.2 mmol) を MeOH 中に採った。この溶液を 45 で20時間撹拌した。この溶液を濃縮し、酸を白色の固体として得た。

10

【0167】

8 Z: 実施例 8、工程 3 の生成物の三塩酸塩 (811 mg、1.7 mmol) および 4 [(エチルアミノ)カルボニルアミノ] 2, 6 ジメチル安息香酸 (400 mg、1.7 mmol) (下記の調製を参照) を標準的なカップリング条件 (EDC/HOBT/iPr₂NEt) に付した。フラッシュクロマトグラフィー (1/1のヘキサン類/アセトン、SiO₂) によって精製し、803 mg の 8 Z (81%) を泡状物として得た。

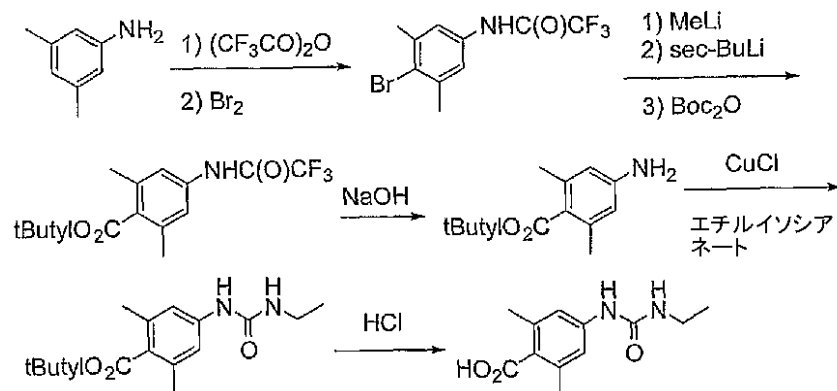
【0168】

4 [(エチルアミノ)カルボニルアミノ] 2, 6 ジメチル安息香酸の調製

【0169】

【化59】

20



30

工程 A 3, 5 ジメチルアニリン (18.5 ml、149 mmol) を CH₂Cl₂ 中に採った。この溶液を水浴中で冷却した。この溶液にトリフルオロ酢酸無水物 (29.5 ml、209 mmol) をゆっくり加えた。添加後、溶液を 25 で15分間撹拌した。水浴を RT に保持しながら、溶液に臭素 (7.3 ml、142 mmol) をゆっくり加えた。溶液を 25 で3.5時間撹拌した。溶液を 10% の Na₂S₂O₃ で反応停止させた。水層を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、活性炭で処理し、ろ過した。濃縮し、橙赤色の固体を得た。再結晶 (ヘキサン類/Et₂O) によって精製し、臭素化誘導体を二つの白色の固体として得た (合計 34 g、77%)。

【0170】

40

工程 B アリールブロミド (17 g、57 mmol) を THF 中に採り、N₂ 下で -78 に冷却した。この溶液にメチルリチウム/LiBr (Et₂O 中 1.5 M 溶液 54 ml、80 mmol) を -78 でゆっくり加えた。5分間撹拌した後、反応溶液に sec BuLi (シクロヘキサン中 1.3 M、62 ml、80 mmol) を -78 でゆっくり加えた。5分後、この溶液に THF 中のジ tert ブチルジカーボネート (22.5 g、103 mmol) を -78 で加えた。溶液を 25 に温めた。30分後、反応混合物を水と CH₂Cl₂ との間で分配した。水層を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させた (MgSO₄)。ろ過および濃縮し、黄色の固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (1/1から1/4のヘキサン類/CH₂Cl₂、SiO₂) によって精製し、13.1 g (72%) の tert ブチルエステルを灰色がかった白色の固体として得

50

た。

【0171】

工程C トリフルオロアセトアミド(10g、31mmol)およびNaOH(2.5g、62mmol)をMeOH/H₂O(3/1)中に採り、60℃で3時間加熱した。この溶液をCH₂Cl₂と水との間で分配した。水層をCH₂Cl₂で抽出した。有機層を合わせ、水で洗い、乾燥させた(Na₂SO₄)。ろ過および濃縮し、6.4g(93%)のアニリンを橙赤色の固体として得た。

【0172】

工程D このアニリン(1g、4.5mmol)、エチルイソシアネート(0.4ml、5mmol)およびCuCl(90mg、0.9mmol)を0℃でDMF中に採った。この溶液を25℃に温め、その温度で2時間撹拌した。溶液をEtOAcと10%のNH₄OHとの間で分配した。水層をEtOAcで抽出した。層を合わせ、ブラインで洗い、乾燥させた(MgSO₄)。ろ過および濃縮し、黄色の固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー(3/1から1/1のヘキサン類/EtOAc、SiO₂)によって精製し、904mg(69%)の尿素を黄色の固体として得た。

10

【0173】

工程E ジオキサン(3ml)中のtertブチルエステル(900mg、3.1mmol)および4MHClをiPrOH中に採り、45℃で3.5時間および25℃で16.5時間加熱した。この溶液を減圧下で濃縮した。残留物をEt₂Oと1N NaOHとの間で分配した。塩基性水層をEt₂Oで抽出した。水層を0℃に冷却し、濃HCl(pH=1~2)で酸性にした。水層をEtOAcで抽出した。EtOAc層を合わせ、乾燥させた(Na₂SO₄)。ろ過および濃縮し、400mgの酸(55%)を白色の固体として得た。

20

【0174】

8AA: 実施例8、工程3の生成物の三塩酸塩(2g、4.3mmol)および4アミノ-2,6ジメチル安息香酸(710mg、4.3mmol)(下記の調製を参照)を標準的なカップリング条件(EDC/HOBT/iPr₂NEt)に付した。フラッシュクロマトグラフィー(2/1のヘキサン類/アセトン、SiO₂)によって精製し、1.16g(52%)の8AAを黄色の泡状物として得た。

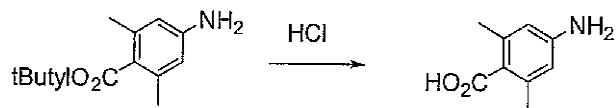
30

【0175】

4アミノ-2,6ジメチル安息香酸の調製

【0176】

【化60】



tertブチルエステル(950mg、4.3mmol)およびHCl(11ml、ジオキサン中4M)をMeOH中に採り、45℃で20時間加熱した。この溶液を濃縮し、定量的収率の酸(710mg)を得た。

40

【0177】

8BB: 8AA(100mg、0.19mmol)およびエタンスルホニルクロリド(0.02ml、0.21mmol)をピリジン中に採り、25℃で19時間撹拌した。この溶液を濃縮した。残留物を1N NaOHとCH₂Cl₂との間で分配した。水層をCH₂Cl₂で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させた(Na₂SO₄)。ろ過および濃縮し、褐色の油状物を得た。分取TLC(2/1のヘキサン類/アセトン、SiO₂)によって精製し、100mg(86%)の8BBを無色の油状物として得た。

【0178】

8CC: 実施例8、工程3の生成物の三塩酸塩(127mg、0.27mmol)と4フルオロ-2,6ジメチル安息香酸(58mg、0.35mmol)(下記の調製を

50

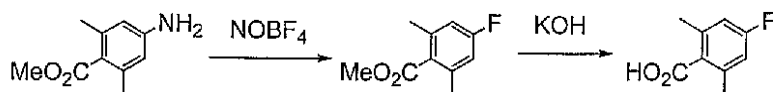
参照)とを、一般的な手順(EDC/HOBT/*i*Pr₂NEt)に従ってカップリングさせた。分取TLC(2/1のヘキサン類/EtOAc、SiO₂)によって精製し、8CCを無色の油状物(87mgのビスHCl塩、54%)として得た。

【0179】

4 フルオロ 2,6 ジメチル安息香酸の調製

【0180】

【化61】



10

4 アミノ 2,6 ジメチル安息香酸(200mg、1.1mmol)およびNOBF₄(196mg、1.7mmol)を、1,2-ジクロロベンゼン中100℃で30分間加熱した。この溶液を冷却し、MeOHおよび水で希釈した。数(2~3)ペレットのKOHを加え、溶液を16時間還流加熱した。この溶液を濃縮した。残留物をEt₂Oと1N NaOHとの間で分配した。水層をEt₂Oで抽出した。水層を0℃に冷却し、濃HCl(pH=1~2)で酸性にした。水層をCH₂Cl₂で抽出した。有機層を乾燥させた(Na₂SO₄)。ろ過および濃縮し、58mg(31%)の酸を褐色の固体として得た。

【0181】

8DD: 実施例8、工程3の生成物の三塩酸塩(150mg、0.31mmol)と4クロロ 2,6 ジメチル安息香酸(76mg、0.41mmol)(下記の調製を参照)とを、一般的な手順(EDC/HOBT/*i*Pr₂NEt)に従ってカップリングさせた。分取TLC(4/1のヘキサン類/アセトン、SiO₂)によって精製し、8DDを無色の油状物として得た。

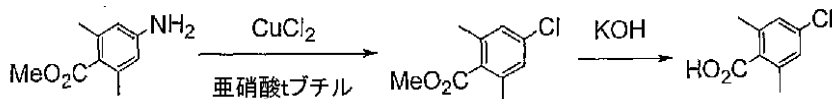
20

【0182】

4 クロロ 2,6 ジメチル安息香酸の調製

【0183】

【化62】



30

4 アミノ 2,6 ジメチル安息香酸(172mg、0.96mmol)およびCuCl₂(155mg、1.15mmol)を0℃でCH₃CN中に採った。この溶液に亜硝酸tertブチル(0.17ml、1.4mmol)を0℃に加えた。この溶液を25℃に温め、次に65℃で45分間加熱した。この溶液をEt₂Oと水との間で分配した。水層をEt₂Oで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗い、乾燥させた(MgSO₄)。ろ過および濃縮し、メチルエステルを得た。メチルエステルをフルオロ誘導体について上記に記載したように加水分解した(KOH)。抽出後処理した後、4クロロ 2,6 ジメチル安息香酸(158mg、89%)を黄色の固体として得た。

【0184】

8EE: 実施例8、工程3の生成物の三塩酸塩(180mg、0.38mmol)と4プロモ 2,6 ジメチル安息香酸(95mg、0.41mmol)(下記の調製を参照)とを、一般的な手順(EDC/HOBT/*i*Pr₂NEt)に従ってカップリングさせた。分取TLC(4/1のヘキサン類/アセトン、SiO₂)によって精製し、8EEを無色の油状物(140mgビスHCl塩、56%)として得た。

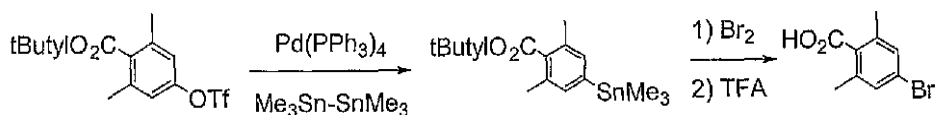
40

【0185】

4 プロモ 2,6 ジメチル安息香酸の調製

【0186】

【化 6 3】



工程 A トリフラート (500 mg、1.48 mmol)、ヘキサメチルニズ (0.31 mmol、1.48 mmol)、 LiCl (377 mg、8.9 mmol) および $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (171 mg、0.15 mmol) を N_2 下 THF 中、70 で 21 時間加熱した。この溶液を Et_2O と $\text{pH} = 7$ の緩衝液 (NH_4OAc) との間で分配した。水層を Et_2O で抽出した。 Et_2O 層を合わせ、ブラインで洗い、乾燥させた (Na_2SO_4)。ろ過および濃縮し、粗アリアルスタンナンを黄色の半固体として得た。

【0187】

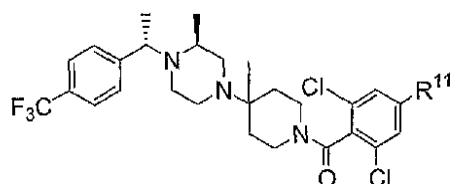
工程 B このアリアルスタンナン (0.74 mmol) を 0 で CH_2Cl_2 中に採った。この溶液に臭素 (CH_2Cl_2 中 1 M Br_2 、0.7 ml) を加えた。この溶液を 0 で 30 分間撹拌した。この溶液を CH_2Cl_2 で希釈し、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で洗った。水層を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させた (Na_2SO_4)。この溶液をろ過した。この溶液に TFA (2 ml) を加え、溶液を 25 で 17 時間撹拌した。溶液を濃縮した。残留物を Et_2O と 1 N NaOH との間で分配した。水層を Et_2O で抽出した。水層を 0 に冷却し、濃塩酸 ($\text{pH} = 1 \sim 2$) で酸性にした。水層を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させた (Na_2SO_4)。ろ過および濃縮し、100 mg (59%) の酸を白色の固体として得た。

【0188】

表の後に記載した手順を用いて、構造式

【0189】

【化 6 4】



の化合物 8FF ~ 8HH を調製した。式中、 R^{11} は表に定義したとおりである。

【0190】

【化 6 5】

実施例	R^{11}	Mp ($^\circ\text{C}$)	HRMS (MH^+)
8FF	$-\text{OCH}_3$	217-220 (2xHCl 塩)	572.2048
8GG	$-\text{OH}$	198-204 (2xHCl 塩)	558.1898
8HH		200-205 (2xHCl 塩)	635.2172

8FF 実施例 8、工程 3 の生成物の三塩酸塩 (100 mg、0.21 mmol) と 2,6-ジクロロ-4-メトキシ安息香酸 (140 mg、0.63 mmol) とを、一般的な手順 ($\text{EDC}/\text{HOBT}/\text{iPr}_2\text{NEt}$) に従ってカップリングさせた。分取 TLC (3/1 のヘキサン類/ EtOAc 、 SiO_2) によって精製し、8FF を無色の油状物 (27 mg、23%) として得た。

【0191】

8GG：実施例 8、工程 3 の生成物の三塩酸塩 (330 mg、0.7 mmol) と 2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ安息香酸 (290 mg、1.4 mmol) (下記の調製を参照) とを、一般的な手順 ($\text{EDC}/\text{HOBT}/\text{iPr}_2\text{NEt}$) に従ってカップリングさせた。分取 TLC (1/1 のヘキサン類/ EtOAc 、 SiO_2) によって精製し、

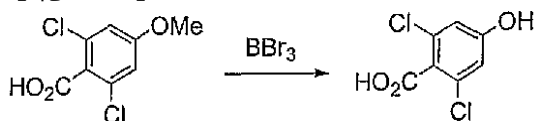
8 G G を無色の油状物 (7 5 m g 、 1 9 %) とし得た。

【 0 1 9 2 】

2 , 6 ジクロロ 4 ヒドロキシ 安息香酸の調製

【 0 1 9 3 】

【 化 6 6 】



2 , 6 ジクロロ 4 メトキシ 安息香酸 (5 0 0 m g 、 2 . 3 m m o l) を CH_2Cl_2 中に採り、 - 7 8 に冷却した。この溶液に BBr_3 (CH_2Cl_2 中 1 M 溶液 6 . 9 m l) を - 7 8 で加えた。この溶液を 2 5 に温め、その温度で 1 6 時間撹拌した。この溶液を 3 N NaOH で反応停止させた。水層を CH_2Cl_2 で抽出した。水層を冷却し (0) 、濃 HCl で酸性 ($\text{pH} = 1 \sim 2$) にした。水層を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させた (Na_2SO_4) 。ろ過および濃縮し、粗フェノールを得た。これを精製せずに用いた。

10

【 0 1 9 4 】

8 H H 実施例 8 、工程 3 の生成物の三塩酸塩 (9 6 m g 、 0 . 2 m m o l) と 2 , 6 ジクロロ 4 (4 ピリジル N オキシド) 安息香酸 (5 5 m g 、 0 . 2 m m o l) (下記の調製を参照) とを、一般的な手順 ($\text{EDC} / \text{HOBT} / i\text{Pr}_2\text{NEt}$) に従ってカップリングさせた。分取 TL C (1 / 5 のヘキサン類 / アセトン、 SiO_2) によって精製し、8 H H を無色の油状物 (5 4 m g 、 4 3 %) とし得た。

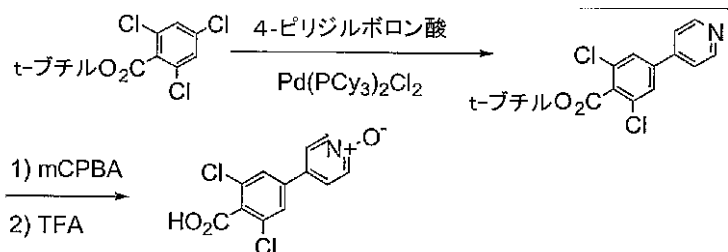
20

【 0 1 9 5 】

2 , 6 ジクロロ 4 (4 ピリジル N オキシド) 安息香酸の調製

【 0 1 9 6 】

【 化 6 7 】



30

2 , 4 , 6 トリクロロ安息香酸 *tert* ブチルエステル (5 0 0 m g 、 1 . 8 m m o l) 、 4 ピリジルボロン酸 (2 7 0 m g 、 2 . 1 6 m m o l) 、 $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$ (1 3 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) および CsF (5 4 0 m g 、 3 . 6 m m o l) を NMP 中に採り、 N_2 下 1 0 0 に加熱した (1 6 時間) 。この溶液を EtOAc と水との間で分配した。水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、水およびブラインで洗い、乾燥させた (Na_2SO_4) 。ろ過および濃縮し、粗生成物を得た。分取 TL C (1 / 1 のヘキサン類 / EtOAc 、 SiO_2) によって精製し、6 9 m g (1 2 %) のピリジルエステルを得た。ジメチル誘導体の場合に既に行ったように (*a* . mCPBA / b . TFA) 、*tert* ブチルエステルを酸に変換した。

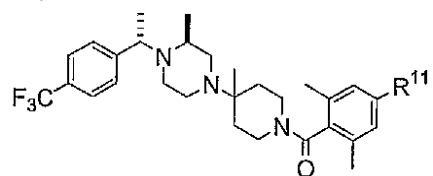
40

【 0 1 9 7 】

適当な出発物質および実施例 8 S から 8 H H の場合に記載した手順を用いて、次の構造式

【 0 1 9 8 】

【化 6 8】



の化合物を調製した。式中、 R^{11} は表に定義したとおりである。

【 0 1 9 9】


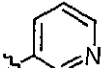
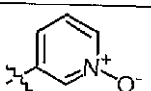
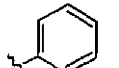
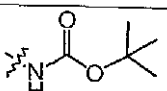
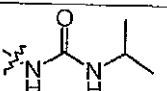
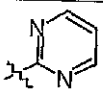
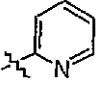
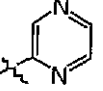
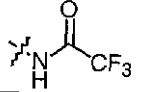
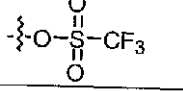
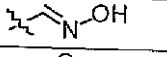
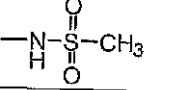
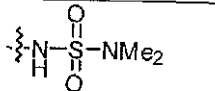
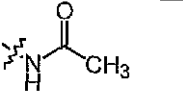
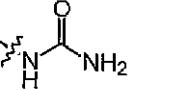
【化 6 9】

Ex.	R^{11}	m.p. (°C)	HRMS (MH^+) 計算値	HRMS (MH^+) 実測値
8II	-OCH ₃	236-240	532.3151	532.3166
8JJ	-CH ₃	> 260	516.3202	516.3213
8KK		186-190	603.3522	603.3513

10

【 0 2 0 0】

【化 7 0】

8LL		202-208	579.3311	579.3303
8MM		210-216	579.3311	579.3311
8NN		196-203	595.3260	595.3256
8OO		> 230(分解)	578.3358	578.3368
8PP		135-140	617.3679	617.3671
8QQ		205-215	602.3682	602.3722
8RR	CH ₂ OH	> 235 (dec)	532.3151	532.3124
8SS		206-212	580.3263	580.3258
8TT		198-204	579.3311	579.3315
8UU		231-236	580.3263	580.3252
8VV		201-207	613.2977	613.2981
8WW		215-220	650.2487	650.2497
8XX		198-201	545.3103	545.3098
8YY		210-214	595.2930	595.2921
8ZZ	CH ₂ F	> 245	534.3108	534.3117
8AB		202-205	624.3195	624.3204
8AC		208-213	559.3260	559.3263
8AD		215-220	560.3212	560.3220

10

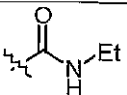
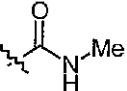
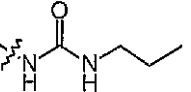
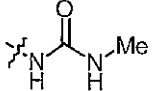
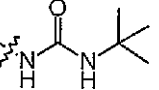
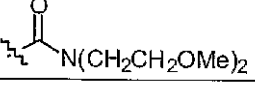
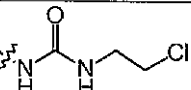
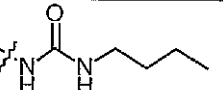
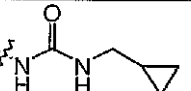
20

30

40

【 0 2 0 1】

【化 7 1】

8AE		215-220	573.3416	573.3424
8AF		215-220	559.3260	559.3257
8AG		205-209	602.3682	602.3672
8AH		186-192	574.3369	574.3378
8AI		200-206	616.3838	616.3844
8AJ		165-173	661.3941	661.3949
8AK	CN	240-250	527.2998	527.2991
8AL		211-215	622.3136	622.3129
8AM		170-174	616.3838	616.3836
8AN		192-196	614.3682	614.3690

10

20

融点は、8 P Pを遊離塩基で測定した以外、すべてビス塩酸塩（ $2 \times \text{HCl}$ ）で測定した。

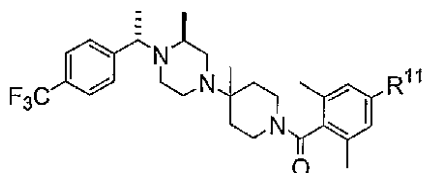
30

【0202】

上記に記載した手順と同様な手順と、8 A O ~ 8 A Qの表の後の手順とで、8 Zに記載したトリフラート中間体の誘導体を用いて、以下の構造式

【0203】

【化 7 2】



の化合物を調製した。式中、 R^{11} は表に定義されている。

40

【0204】

【化 7 3】

実施例	R^{11}	m.p. (°C)
8AO	-CN	240-250
8AP	-CONHEt	215-220
8AQ	-N(CH ₃)CONHEt	186-203
8AR	-CONH ₂	200-208
8AS	-CONHCH ₃	215-220

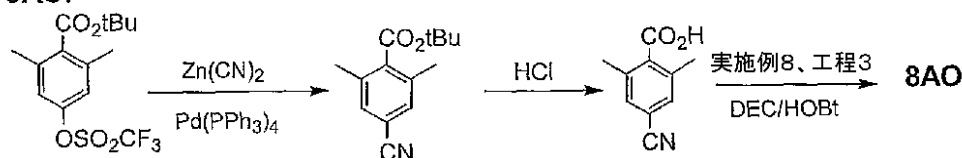
50

【 0 2 0 5 】

【 化 7 4 】

8AT	-CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	165-173
8AU	-CON(Et) ₂	170-180
8AV	-N(CH ₃)CONHCH ₃	198-210
8AW	-NHCH ₃	190-200
8AX	-N(CH ₃)CONH ₂	190-220

8AO:



10

工程 1 トリフラート中間体 (8Wを参照) (0.4 g)、Zn(CN)₂ (0.2 g)、Pd(PPh₃)₄ (0.3 g) および DMF (1.5 ml) を 80 で 17 時間加熱した。反応混合物を RT まで冷却し、EtOAc および飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈した。EtOAc 層を分離し、水、ブラインで洗い、乾燥させ、溶媒を蒸発させ、粗製の油状物を得た。この油状物を分取プレートクロマトグラフィー (2000 μM シリカプレート、8:1 のヘキサン類: EtOAc 溶出液) によって精製し、適切な帯を単離し、シアノ中間体 (0.2 g) を 77% の収率で得た。

20

【 0 2 0 6 】

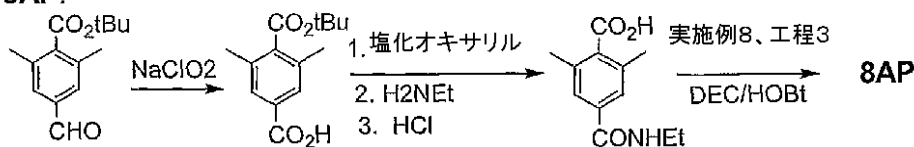
工程 2 工程 1 の生成物 (0.2 g) を MeOH (1.5 ml) に溶かし、HCl (1, 4 ジオキサン中 4 M 溶液 2 ml) を加えた。結果として得られた溶液を 50 で 3 時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。DMF (2 ml)、HOBt (45 mg)、DEC (60 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (0.1 ml) を用いてこの粗中間体 (0.038 g) と実施例 8、工程 3 の生成物 (65 mg、三塩酸塩形) とを、実施例 8、工程 4 と同様の方法で処理し、単離および精製して、8AO の遊離塩基形を得た。これをその HCl 塩 (45 mg) に 95% の収率で変換した。

30

【 0 2 0 7 】

【 化 7 5 】

8AP:



工程 1 2, 6 ジメチル 4 ホルミル安息香酸 (1.96 g) (8Wを参照) を t ブタノール (94 ml) および 2 メチル 2 ブテン (24 ml) に溶かした。この最初の溶液に、NaClO₂ (6.89 g)、NaH₂PO₄ 一水和物 (8.17 g) および水 (45 ml) の溶液を滴下して加えた。添加が完了した後、pH を 3 に調節し、二つの層が生じた。有機層を除去し、溶媒を蒸発させ、中間体酸 (1.80 g) を白色の結晶固体として得た。これを精製しないで用いた。

40

【 0 2 0 8 】

工程 2 工程 1 の生成物 (0.62 g)、CH₂Cl₂ (5 ml) および DMF (1 滴) の溶液に塩化オキサリル (0.31 ml) を加え、結果として得られた溶液を 10 分間攪拌した後、2 回目の塩化オキサリル (0.30 ml) を加えた。反応混合物を 10 分間攪拌し、トルエンを加え、混合物を蒸発乾固させた。CH₂Cl₂ (10 ml) および EtNH₂ (1 ml) を加え、反応混合物を 2 日間攪拌した後、ブラインと CH₂Cl₂ との間で分配した。CH₂Cl₂ 層の溶媒を蒸発させ、HCl (1, 4 ジオキサン中 4 M 溶液 4 ml) を加えた。結果として得られた溶液を 3 時間攪拌し、溶媒を蒸発させて固体

50

を得た。この固体を Et_2O で洗い、集め、アミド中間体 (0.13 g) を 24 % の収率で得た。

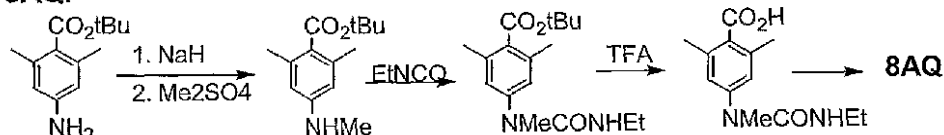
【0209】

工程3 実施例8、工程3の生成物 (60 mg、三塩酸塩形) と工程2の生成物 (35 mg) とを実施例8、工程4と同様に処理し、後処理および精製した後、8APを遊離塩基形として得た。これをHCl塩 (50 mg) に62 % の収率で変換した。

【0210】

【化76】

8AQ:



10

工程1 アミン中間体 (2 g) (8Zを参照) の溶液に NaH (60 % 油分散物 0.4 g) を加えた。結果として得られた懸濁液を15分間攪拌し、 Me_2SO_4 を加えた。還流させて1.5時間加熱した後、反応混合物をRTまで冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液に注ぎ、 Et_2O で抽出した。溶媒を蒸発した後、粗反応混合物をシリカゲルでクロマトグラフィーし、4:1のヘキサン: EtOAc で溶出させ、適切な画分を蒸発した後、メチルアミン中間体 (0.8 g) を38 % の収率で得た。

【0211】

20

工程2 工程1の生成物 (0.12 g)、THF (5 ml) および EtNCO (54 mg) を還流させて17時間加熱した。 EtNCO (54 mg) および1,4 ジオキサン (2 ml) を加え、結果として得られた溶液を密閉した管内で、65 °C で17時間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を蒸発させ、分取プレートクロマトグラフィー (シリカゲル、25 % EtOAc : CH_2Cl_2) によって精製し、所望の生成物 (0.1 g) を結晶固体として64 % の収率で得た。

【0212】

工程3 工程2の生成物 (0.1 g) を実施例8、工程3 (p28) と同様に処理して所望の中間体 (0.08 g) を得た。これを次の工程にそのまま用いた。

【0213】

30

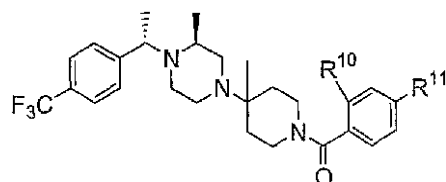
工程4 実施例8、工程3の生成物 (75 mg、三塩酸塩形) と工程3の生成物 (0.04 g) とを実施例8、工程4と同様に処理し、後処理および精製した後、8AQを遊離塩基形として得た。これをHCl塩 (65 mg) に62 % の収率で変換した。

【0214】

上記に記載の手順を用い、市販の酸を使用して、構造式

【0215】

【化77】

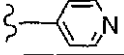


40

の化合物8AY ~ 8BTを調製した。式中、 R^{10} および R^{11} は表に定義している。

【0216】

【化 7 8】

実施例	R ¹⁰	R ¹¹	Mp (° C)
8AY	-CH ₃	H	205-208
8AZ	F	H	250-255
8BA	Cl	H	215-217
8BC	-CH ₃	Br	228-231
8BD	-CH ₃		194-198
8BE	Cl	Cl	240-241
8BF	Cl	F	268-270
8BG	Br	H	210-213
8BH	Cl	Br	213-217
8BI	Br	F	176-181
8BJ	I	H	184-190
8BK	-CF ₃	F	204-209
8BL	F	F	268-270
8BM	Cl	NH ₂	215-220
8BN	H	F	258-260
8BO	H	Br	238-240
8BP	H	Cl	235-240
8BQ	Br	Cl	190-194
8BR	CH ₃ CH ₂ -	H	211-214
8BS	-Si(CH ₃) ₃	H	230-240
8BT	Cl	NO ₂	275-280

10

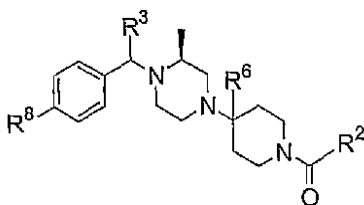
20

上記に記載の手順と同様な手順を用いて、以下の化合物

【 0 2 1 7】

30

【化 7 9】



を調製した。式中、R⁸、R³、R⁶およびR²は表に定義したとおりである。

【 0 2 1 8】


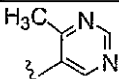

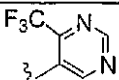

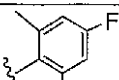

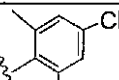

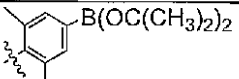

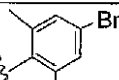

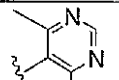

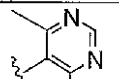

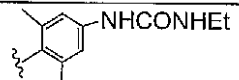
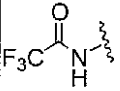

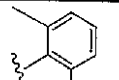

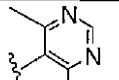
【化 8 0】

40

実施例	R ⁸	R ³	R ⁶	R ²	Mp (° C)
-----	----------------	----------------	----------------	----------------	----------

【 0 2 1 9】

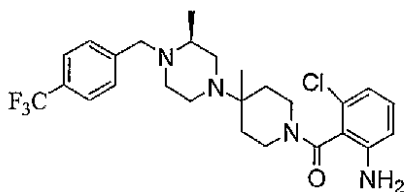
【化 8 1】

8BU	-CF ₃		-CH ₃		195-220
8BV	-CF ₃		-CH ₃		80-85
8BW	-CF ₃		-CH ₃		212-217
8BX	-CF ₃		-CH ₃		235-238
8BY	-CF ₃		-CH ₃		195-200
8BZ	-CF ₃		-CH ₃		237-240
8CA	-CF ₃		-CH ₂ CH ₃		179-181
8CB	-CF ₃		-CH ₂ CH ₃		200-202
8CD	-CF ₃		-CH ₂ CH ₃		199-205
8CE			-CH ₃		206-210
8CF	-CF ₃		-CH ₃		235-239

実施例 9

【0220】

【化 8 2】



工程 1 乾燥 CH₃CN 溶液中の 4 N BOC 2(S) メチルピペラジン (1.5 g、7.5 mmol)、4 メトキシベンジルクロリド (1.1 ml、8.1 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.5 ml) を還流させて 5 時間加熱した。反応混合物を RT まで冷却し、真空中で揮発性物質を除去した。残留物を CH₂Cl₂ (30 ml) に溶かし、水およびブラインで洗った。濃縮し、粗生成物を得た。これを FSGC (10% EtOAc ヘキサン類) によって精製し、2.1 g (88%) の生成物を淡黄色の液体として得た。

【0221】

12 ml の CH₂Cl₂ 中の上記化合物 (2.1 g、6.56 mmol) の溶液に TFA (6 ml) を加え、この混合物を 25 で 1.5 時間撹拌した。反応を 1 N NaOH

10

20

30

40

50

で停止させ、pH 10に調節した。 CH_2Cl_2 中で抽出により後処理し、所望の生成物(1.4 g、97%)を無色のガム状物質として得た。

【0222】

工程2 工程1の生成物(1.4 g、6.36 mmol)、N BOC 4 ピペリジノン(1.27 g、6.4 mmol)および $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (1.9 ml、6.4 mmol)の混合物を25 で24時間撹拌した。この反応混合物にトルエン(7.6 ml)中の1M Et_2AlCN 溶液を加え、この混合物を室温でさらに1日撹拌した。こうして形成したストレッカーアミンを実施例8、工程2に記載したように後処理し、単離した(2.7 g、100%)。25% EtOAc CH_2Cl_2 中のTLCの $R_f = 0.3$ 。

10

【0223】

ストレッカーアミン(2.7 g、6.3 mmol)を0 で15 mlの乾燥THFに溶かし、 CH_3MgBr (Et_2O 中3M、10.5 ml)を加えた。1時間後、氷浴を取り外し、反応をRTで15時間続けさせた。不均一な反応混合物のTLC分析によると、出発物質はまったく変化しなかった。この混合物を60 で5時間温めたが、TLCの挙動に変化は全く観察されなかった。反応混合物を飽和 NH_4Cl で反応停止させ、有機生成物を CH_2Cl_2 で抽出した。15%アセトン ヘキサン類を溶出液として用いて、粗生成物(2.7 g)をFSGC分離し、所望のイブソ メチル化合物を無色のガム状物質(2.3 g、87%)として得た。

20

【0224】

工程3 工程2の生成物(1.7 g、4.08 mmol)、ギ酸アンモニウム(1.4 g、22 mmol)および10%パラジウム炭素(0.4 g)を、20 mlの CH_3OH 中で混合し、還流させて5時間加熱した。セライトを通して反応混合物をろ過し、揮発性物質を除去した。残留物を CH_2Cl_2 に溶かし、10% NaOH 溶液、水およびブラインで洗った。真空中で濃縮し、1.1 g(92%)の淡黄色のガム状物質を得た。

【0225】

工程4 乾燥 CH_3CN 中の工程3の生成物(0.12 g、0.4 mmol)、p トリフルオロ メチルベンジルプロミド(0.1 g、0.4 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.1 ml)の溶液を穏やかに(60~70)16時間温めた。この混合物を冷却し、 CH_2Cl_2 中で抽出により後処理し、有機生成物を単離した。FSGC(10~30%の Et_2O CH_2Cl_2 、 $R_f = 0.4$)に付し、主生成物を無色の膜(0.12 g、68%)として得た。

30

【0226】

上記の生成物(CH_2Cl_2 中)をTFA(1 ml)で1時間処理した後、塩基性にし、標準的な後処理を行い、所望の化合物(0.098、96%)を無色の膜として得た。

【0227】

工程5 工程4の生成物(0.045 g、0.13 mmol)と6 クロロアントラニル酸(0.022 g、0.13 mmol)とを実施例1に記載したようにカップリングさせ、後処理し、FSGC(CH_2Cl_2 中5% CH_3OH)に付した後、標題化合物を無色の膜(0.058 g、90%)として単離した。

40

【0228】

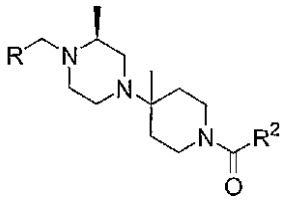
遊離塩基と1M HCl Et_2O との反応によって標題化合物の HCl 塩を通常の方法で合成し、沈殿物を処理し、ベージュ色の固体(0.066 g)を得た。

【0229】

同様な手順を用いて、最初にピペラジン窒素を適切なハロゲン化物によってアルキル化した後、脱保護し、ピペリジニル部分を適切な酸とカップリングさせ、一般構造式

【0230】

【化 8 3】



のアミドを形成させて、工程 3 の生成物を他の化合物に変換した。式中、R および R² は表に定義したとおりである。

【 0 2 3 1】

【化 8 4】

実施例	R	R ²	Mp (°C)	HRMS (MH ⁺)
9A			246-249	509.2293
9B			204-208	488.2895
9C			247-249	546.1978
9D			249-251	567.1407
9E			206-209	504.2848
9F			244-247	525.2242
9G			201-204	484.2630
9H			222-226	505.2039

【 0 2 3 2】

10

20

30

【化 8 5】

9I			226-229	451.3060
9J			229-232	472.2474
9K			268-271	455.2577
9L			212-216	476.1975
9M			229-232	450.3126
9N			246-251	434.3168
9O			192-205	--
9P			185-196	--
9Q			202-210	--
9R			203-206	--
9S			190-205	--
9T			180-205	--
9U			258-262	--

10

20

30

40

50

下記に記載する同様な手順を用いて、Rが4 エトキシナフチルの化合物も調製した。

【0233】

工程1～3 実施例9を参照。

【0234】

工程4A CH_3CN (35 ml) 中の4 ヒドロキシナフトアルデヒド (0.86 g) および K_2CO_3 (1.38 g、2当量) を $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$ (0.80 ml、2当量) で処理し、結果として得られた混合物をRTで20時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をEtOAcで処理し、混合物をろ過した。ろ液を H_2O との間で分配した。EtOAc分を乾燥させ (MgSO_4)、真空中で濃縮して橙赤色 褐色の残留物 (0.89 g) を得た。この残留物を分取薄層プレート (10、1000 μ) に載せ、 CH_2Cl_2 で溶出させ、標題化合物 (0.82 g) を得た。

【0235】

工程4 アルゴン下、 CH_2Cl_2 (25 ml) 中の工程3の生成物 (0.270 g、0.95 mmol) および工程4Aの生成物 (0.517 g、2.9 mmol) をRTで30分間撹拌した。 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0.506 g、3.4 mmol) を加えた。19時間後、反応混合物を希薄 NaOH で反応停止させた。水層を CH_2Cl_2 (3×) で洗った。 CH_2Cl_2 溶液を合わせ、 H_2O (3×)、次いでブラインで洗った。 CH_2Cl_2 溶液を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮して~50 mlにした。アンバーリスト (amberlyst) 15 (4.5 meq/g、2.4 g、11.025 meq) を加えた。19時間後、アンバーリスト15 (2.3 g) をさらに加えた。7時間後、樹脂を CH_2Cl_2 (5×)、THF (5×)、THF : H_2O (5×)、 H_2O (5×)、 CH_3OH (5×) および CH_2Cl_2 (5×) で洗った。樹脂を CH_3OH 中2M NH_3 (300 ml) (3×) で溶出させた後、真空中で濃縮し、コハク色の油状物 (0.215 g) を得た。粗物質を分取薄層プレート (4、1000 μ) に載せ、 CH_3OH 中の CH_2Cl_2 : 2M NH_3 (9 : 1) で溶出させ、コハク色の油状物 (0.125 g、36%) を得た。

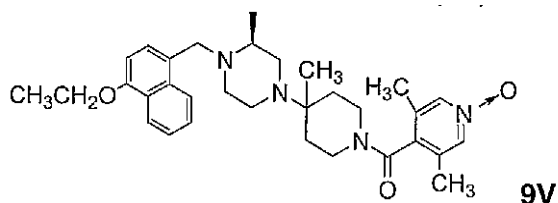
10

【0236】

工程5 実施例9、工程5の手順で適切なカルボン酸を用いて、以下の化合物

【0237】

【化86】

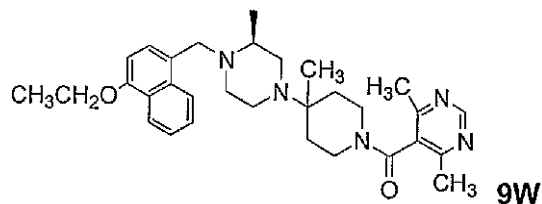


20

を調製した。LCMS実測値 $M^+H = 531$ 、HPLC* 保持時間 5.52 分。

【0238】

【化87】



30

LCMS実測値 $M^+H = 516$ 、HPLC* 保持時間 5.66 分。

* HPLC VYDAC 218 TP5405 カラム、グラジエント 5 ~ 95% B、10 分間、2 分間一定、溶液 A 0.1% TFA / H_2O 、溶液 B 0.1% TFA / CH_3CN 、245 nm。

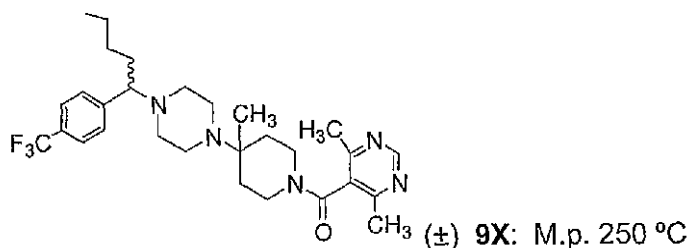
【0239】

出発物質のピペラジンがメチル置換基を有さない場合、同様な手順を用いて、次の化合物

40

【0240】

【化88】



50

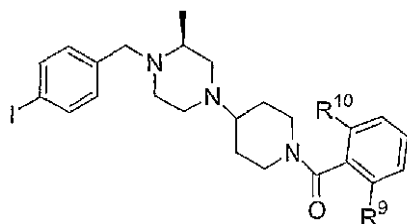
を調製した。

【0241】

実施例10

【0242】

【化89】



A. $R^9 = NH_2$; $R^{10} = Cl$

B. $R^9 = NH_2$; $R^{10} = CH_3$

C. $R^9, R^{10} = CH_3, CH_3$

10

工程1 6 ml の CH_2Cl_2 中の 4 N BOC 2(S) メチルピペラジン (0.4 g、2 mmol)、p ヨードベンズアルデヒド (0.46 g、2 mmol) および $NaBH(OAc)_3$ (0.65 g、3 mmol) の溶液を穏やかに還流させて 14 時間加熱した。内容物を冷却し、30 ml の CH_2Cl_2 で希釈し、1 N NaOH 溶液、水およびブラインで洗い、黄色の油状物 (0.8 g) を単離した。FSGC (25% EtOAc ヘキサン) に付し、所望の生成物 (0.66 g、70%) を無色の膜として得た。25% EtOAc ヘキサン中の TLC の $R_f = 0.6$ 。

【0243】

20

CH_2Cl_2 (2 ml) 中の TFA (1 ml) を用いる処理によって生成物 (0.66 g、1.58 mmol) から BOC 保護基を除去した。標準的な後処理の後、モノアルキル化ピペラジン (0.5 g、100%) を無色のガム状物質として得た。

【0244】

工程2 5 ml の CH_2Cl_2 中の工程1の生成物 (0.5 g、1.58 mmol) と N BOC ピペリジノン (0.6 g、3 mmol) との溶液に $NaBH(OAc)_3$ (0.63 g、3 mmol) と 2 滴の AcOH とを加え、結果として得られた溶液を室温で 16 時間撹拌した。通常の後処理および FSGC に付し、所望の生成物 (0.6 g、76%) を無色の油状物として得た。25% アセトン CH_2Cl_2 中の TLC の $R_f = 0.4$ 。

30

【0245】

CH_2Cl_2 (5 ml) 中の TFA (2 ml) を用いる処理によって、N BOC 保護化合物 (0.6 g、1.2 mmol) から遊離のピペリジン (0.38 g、79%) を調製した。

【0246】

化合物 10A 既に記載したように、DEC (0.092 g、0.48 mmol)、HOBt (0.065 g、0.48 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.1 ml) の存在下、6 クロロアントラニル酸 (0.065 g、0.38 mmol) と工程2の生成物 (0.127 g、0.32 mmol) とをカップリングさせた後、生成物を単離した。この手順によって化合物 10A (0.13 g、73%) を無色の膜として得た。2% CH_3OH CH_2Cl_2 中の一対の回転異性体の TLC の $R_f = 0.5 / 0.45$ 。

40

【0247】

標題化合物の HCl 塩を通常の方法で合成した。融点 198 ~ 202、HRMS (MH^+) = 553.1231。

【0248】

化合物 10B 工程2の生成物と 6 メチルアントラニル酸とをカップリングさせ、化合物 10B (HCl 塩) を 73% の収率で得た。融点 197 ~ 200、HRMS (MH^+) = 533.1774。

【0249】

50

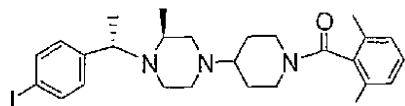
化合物 10C 2, 6 ジメチル安息香酸を工程 2 の生成物とカップリングさせ、アミド 10C (HCl 塩) を 50 % の収率で得た。融点 202 ~ 205 、HRMS (MH⁺) = 532.1826。

【0250】

実施例 11

【0251】

【化90】



10

工程 1 CH₂Cl₂ (50 ml) 中の (S) メチルベンジルアミン (27 mL、0.2 mol) を、CH₂Cl₂ (200 mL) 中の氷冷トリフルオロ酢酸無水物 (40 mL) に 15 分間以内に滴下した。この混合物を RT で 1 時間撹拌した後、氷水浴中で冷却し、ヨウ素 (27 g、0.106 mol)、次いで [ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード] ベンゼン (25 g、0.058 mol) を加えた。RT、暗所で一夜撹拌し、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード] ベンゼン (24 g、0.056 mol) をさらに加え、この混合物を RT でさらに 1 日撹拌した。この混合物を CH₂Cl₂ (500 mL) および氷冷 Na₂SO₃ (10 % 水溶液、500 mL) で希釈し、0.5 時間撹拌した。有機層を分液し、NaHCO₃ で洗い、短いシリカゲルカラムを通してろ過し、CH₂Cl₂ (500 mL) で洗った。CH₂Cl₂ を蒸発させた後、Et₂O (125 mL) を加え、この混合物を 10 分間撹拌した。Et₂O 溶液にヘキサン類 (600 mL) を少しずつ加え、この混合物を 0.5 時間撹拌した。沈殿物を集め、ヘキサンで洗った。白色の固体を RT で乾燥させ、ヨード化合物 (36.5 g、53 % 収率、R_f = 0.7、EtOAc / ヘキサン、1 : 3) を得た。

20

【0252】

工程 2 工程 1 の生成物 (11.2 g、0.033 mol) を CH₃OH (200 mL) に溶かし、水 (100 mL) 中の NaOH (15 g、0.375 mol) を滴下して加えた。この混合物を RT で 2.5 時間撹拌した。CH₃OH を蒸発させた後、水層を Et₂O (3 × 100 mL) で抽出し、有機部分を合わせ、ブラインで洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、遊離アミンを得た。

30

【0253】

R 乳酸メチル (4.08 g、0.039 mol) を CH₂Cl₂ (40 mL) に溶かし、この混合物を撹拌し、N₂ 雰囲気下、アセトン CO₂ 中 -78 に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (10.2 g、0.036 mmol)、次いで 2, 6 ルチジン (6.27 g、0.059 mol) を加え、この混合物を -78 で 5 分間撹拌した。混合物を RT に温め、30 分間撹拌した。混合物に CH₂Cl₂ をさらに加え、この溶液を 2N HCl で洗った。トリフラート溶液に上記で新たに調製したアミンを加え、続いて水 (20 mL) 中の K₂CO₃ (18 g、0.132 mol) を加えた。この混合物を RT で一夜撹拌した。CH₂Cl₂ を用いて抽出により後処理した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、第二アミン (8.27 g、75 % 収率、R_f = 0.65、ヘキサン / EtOAc、3 : 1) を黄色のシロップ状物として得た。

40

【0254】

工程 3 工程 2 のアミン (17.3 g、0.052 mol) をジクロロエタン (100 mL) および ClCH₂COCl (117.2 g、82 mL、1.04 mol) に溶かした。この混合物を還流条件下で 3 時間撹拌した。溶媒と ClCH₂COCl との両方を真空下で除去した。残った黄色のシロップ状物を 0 で DMSO (40 mL) に溶かし、NaI (5.2 g、0.035 mol) および NH₄OH (56 mL、1.04 mol) を加えた。反応混合物を 0 で 30 分間撹拌し、RT まで温め、一夜撹拌した。この混合物に水 (100 mL) を加え、沈殿物をろ過し、水で洗った。得られた白色の固体を空气中で乾

50

燥させ、ジケトピペラジン (14.3 g、77% 収率、 $R_f = 0.56$ 、ヘキサン / EtOAc、3 : 1) を得た。

【0255】

工程4 工程3のジケトピペラジン (14.3 g、0.04 mol) をジメトキシエタン (200 ml) に溶かし、この溶液に NaBH_4 (15.1 g、0.4 mol モル) および $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34 g、29.5 ml、0.24 mol) を加えた。この混合物を還流条件下で3時間撹拌した後、氷浴上で約0℃に冷却した。この混合物に CH_3OH (500 ml)、次いで濃 HCl (300 ml) をゆっくり加えた。この溶液をRTで20分間、次に還流条件下で45分間撹拌した。この混合物を濃縮し、pHが10より高くなるまで NaOH を加えた。EtOAcを用いて抽出により後処理し、所望のピペラジンを黄色のシロップ状物 (12.9 g、98% 収率) として得た。

10

【0256】

工程5 工程4の生成物 (1.9 g、5.79 mmol)、N-BOC-4-ピペリドン (5.73 g、28.8 mmol)、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6.1 g、28.8 mmol) および 2M AcOH (5.76 ml、11.52 mmol) を CH_2Cl_2 (150 ml) 中で合わせ、この混合物を一夜撹拌した。溶媒を除去した後、 NaOH (3N) を加え、EtOAcを用いて抽出により後処理した後、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、純ピペラジノピペリジン (2.21 g、75% 収率、 $R_f = 0.18$ 、ヘキサン類 / EtOAc、1 : 1) をシロップ状物として得た。

20

【0257】

工程6 工程5の生成物 (1.9 g、3.7 mmol) を CH_2Cl_2 (10 ml) に溶かし、TFA (10 ml) を加えた。この混合物をRTで2時間撹拌した。減圧下で溶媒およびTFAを除去した後、残ったシロップ状物に NaOH 溶液 (3N) を加え、EtOAcを用いて抽出により後処理し、遊離ピペラジノピペリジン (1.3 g、85% 収率) を黄色のシロップ状物として得た。 CH_2Cl_2 (2 ml) 中の遊離のピペラジノピペリジン (200 mg、0.484 mmol) の溶液に、2,6-ジメチル安息香酸 (150 mg、0.99 mmol)、DEC (191 mg、0.99 mmol) および HOBt (135 mg、0.99 mmol) を加えた。この混合物をRTで一夜撹拌した後、減圧下で溶媒を除去した。残ったシロップ状物に NaOH 溶液 (3N) を加え、EtOAcを用いて抽出により後処理した後、カラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 (210 mg、80% 収率、 $R_f = 0.37$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ 、20 : 1) を得た。 $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{OI}$ として計算したHRMS (HCl として) ($\text{M} + \text{H}^+$) 546.1981、実測値 546.1965、融点 190℃ (分解)。

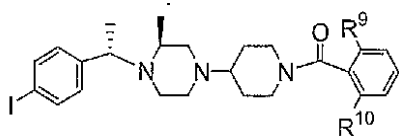
30

【0258】

同様な手順を用いて、式

【0259】

【化91】



40

の化合物を調製した。式中、 R^9 および R^{10} は表に定義したとおりである。

【0260】

【化 9 2】

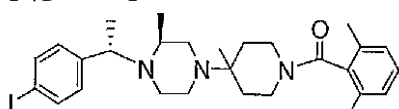
実施例	R ⁹	R ¹⁰	Mp (°C)	HRMS
11A	-CH ₃	-NH ₂	198 (分解)	547.1928
11B	-Cl	-NH ₂	203 (分解)	567.1395
11C	-OH	-OH	200 (分解)	550.1555
11D	-OCH ₃	-OCH ₃	200 (分解)	578.1860

実施例 1 2

10

【0 2 6 1】

【化 9 3】



工程 1 CH_2Cl_2 中の実施例 1 1、工程 4 の生成物 (1.4 g、4.2 mmol) および 1-tert-butyl-4-piperidyl-4-piperidone (0.93 g、4.67 mmol) の溶液に $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (1.19 g、4.2 mmol) を加え、この混合物を RT で一夜撹拌した。1 M Et_2AlCN (5.04 ml、5.04 mmol) を加え、この混合物を RT で一夜撹拌し、溶媒を蒸発させた。残留物に飽和 NaHCO_3 を加え、 EtOAc を用いて抽出により後処理し、ストレッカーアミンを黄色のシロップ状物として得た。このシロップ状物を THF (40 ml) に溶かし、この溶液に 3 M CH_3MgBr (7 ml、21 mmol) を加えた。この混合物を RT で一夜撹拌した後、0 に冷却し、飽和 NH_4Cl および水を加えた。 EtOAc を用いて抽出により後処理した後、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、ピペラジノピペリジン生成物 (1.78 g、81% 収率、 $R_f = 0.52$ 、ヘキサン/ EtOAc 、2:1) を得た。

20

【0 2 6 2】

工程 2 実施例 1 1、工程 6 に記載した方法で工程 1 の生成物を処理し、標題化合物を得る。融点 190 (分解)、HRMS (HCl 塩として) 実測値 560.2145。

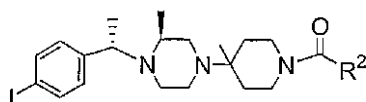
【0 2 6 3】

30

同様な手順を用いて、式

【0 2 6 4】

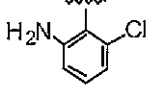
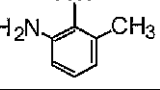
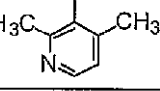
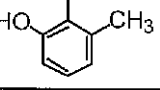
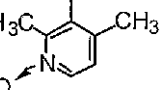
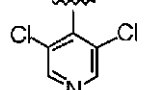
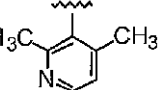
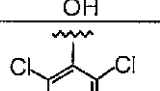
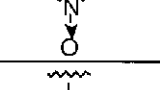
【化 9 4】



の化合物を調製した。式中、 R^2 は表に定義したとおりである。

【0 2 6 5】

【化 9 5】

実施例	R ²	mp (°C)	HRMS
12A		145 (分解)	581.1537
12B		150 (分解)	561.2083
12C		208 (分解)	561.2096
12D		206 (分解)	562.1944
12E		190 (分解)	577.2029
12F		245 (分解)	601.1006
12G		218 (分解)	577.2029
12H		195 (分解)	617.0945
12I		116 (分解)	562.2048

10

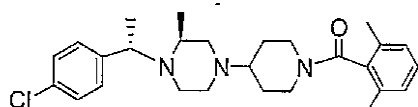
20

30

実施例 13

【0266】

【化 9 6】



40

工程 1 DMF (2.5 ml) 中の実施例 11、工程 4 の N-BOC 保護生成物 (250 mg、0.581 mmol) の溶液に CuCl (1 g、10.1 mmol) を加えた。この懸濁液を N₂ 下 110 °C で 24 時間撹拌した。この混合物を RT まで冷却した後、NH₄OH を加えた。溶液は、徐々に明るい青色に変化した。EtOAc を用いて抽出により後処理し、クロロ置換ピペラジンとその BOC 誘導体との混合物を得た。この混合物を CH₂Cl₂ (2 ml) 中の TFA (5 ml) で 2 時間処理し、溶媒を蒸発させ、NaOH (3 N) を加えた。EtOAc を用いて抽出により後処理し、純粋なピペラジン (110 mg、79%) を黄色のシロップ状物として得た。

【0267】

工程 2 工程 1 の生成物を実施例 11、工程 5 および 6 と同様な方法で処理し、標題化合物を得た。融点 180 °C (分解)、HRMS (HCl 塩として) 実測値 454.261

50

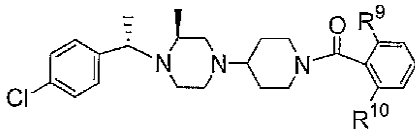
7。

【0268】

同様な手順を用いて、式

【0269】

【化97】



の化合物を調製した。式中、 R^9 および R^{10} は表に定義したとおりである。

10

【0270】

【化98】

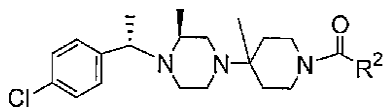
実施例	R^9	R^{10}	Mp ($^{\circ}\text{C}$)	HRMS
13A	-CH ₃	-NH ₂	200 (分解)	455.2577
13B	-Cl	-NH ₂	200 (分解)	475.2023
13C	-Cl	-Cl	187 (分解)	494.1536

実施例12の手順中の工程1の生成物を用いて、式

【0271】

20

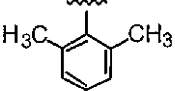
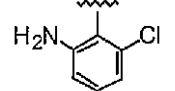
【化99】



の化合物を調製した。式中、 R^2 は表中に定義したとおりである。

【0272】

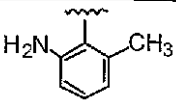
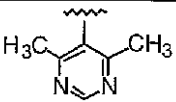
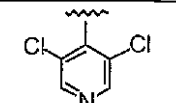
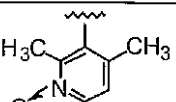
【化100】

実施例	R^2	Mp ($^{\circ}\text{C}$)	HRMS
13D		197 (分解)	468.2779
13E		205 (分解)	489.2184

30

【0273】

【化 1 0 1】

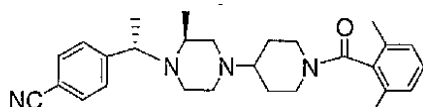
13F		210 (分解)	469.2734
13G		195 (分解)	470.2689
13H		260 (分解)	509.1634
13I		200 (分解)	485.2688

10

実施例 1 4

【 0 2 7 4】

【化 1 0 2】



20

工程 1 DMF (20 ml) 中の実施例 1 1、工程 4 の N BOC 保護生成物 (5 g、0.012 mol) の溶液に、CuCN (20.8 g、0.23 mol) を加えた。この懸濁液を N₂ 下 110 で 22 時間撹拌した。この混合物を RT まで冷却した後、NH₄OH を加えた。この溶液は、徐々に明るい青色に変化した。EtOAc を用いて抽出により後処理した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、シアノ誘導体 (2.29 g、60% 収率、R_f = 0.5、ヘキサン / EtOAc、4 : 1)、カルボキサミド誘導体 (0.95 g、23.6% 収率、R_f = 0.2、CH₂Cl₂ / CH₃OH、10 : 1) および非置換誘導体 (85 mg、2.4% 収率、R_f = 0.75、ヘキサン / EtOAc、2 : 1) を得た。

30

【 0 2 7 5】

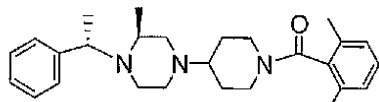
工程 2 最初に工程 1 のシアノ化合物の BOC 基を酸性条件下で除去し、結果として得られたアミンを実施例 1 1、工程 5 および 6 の手順に従って標題化合物に変換した。HRMS (HCl 塩として) 実測値 445.4970。

【 0 2 7 6】

実施例 1 5

【 0 2 7 7】

【化 1 0 3】



40

工程 1 CH₃OH 中の実施例 1 1、工程 4 の N BOC 保護生成物 (1.4 g、3.26 mmol) および CuCl (1.61 g、16.3 mmol) の溶液に、0 で NaBH₄ (3.69 g、97.6 mmol) をゆっくり加えた。黒色の沈殿物が形成された。この混合物を RT まで温め、一夜撹拌した。セライトろ過して沈殿物を除去し、真空下で CH₃OH を除去した。EtOAc を用いて抽出により後処理し、所望の化合物 (1 g、100% 収率、R_f = 0.55、ヘキサン類 / EtOAc、5 : 1) をシロップ状物として得た。

【 0 2 7 8】

50

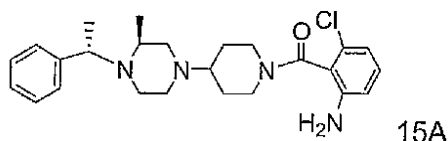
工程 2 工程 1 の生成物の BOC 基を酸性条件下で除去し、結果として得られたアミンを実施例 11、工程 5 および 6 の手順に従って標題化合物に変換した。融点 195、HRMS (HCl 塩として) 実測値 420.3016。

【0279】

同様な手順を用いて、以下の化合物

【0280】

【化104】

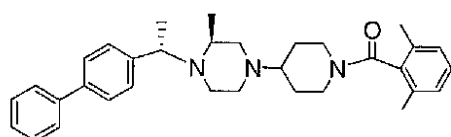


10

を合成した。HRMS (HCl 塩として) 実測値 441.2426。

【0281】

【化105】



実施例 16

20

工程 1 ベンゼン中の実施例 11、工程 4 の N-BOC 保護生成物 (2.5 g、5.8 mmol) の溶液に、フェニルホウ酸 (1.68 g、13.8 mmol)、2 M Na₂CO₃ (14 ml) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.67 g、0.58 mmol) を加えた。この混合物を還流下で一夜撹拌した。EtOAc を用いて抽出により後処理した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、フェニル誘導体 (1.37 g、62% 収率、R_f = 0.5、ヘキサン/EtOAc、5:1) をシロップ状物として得た。

【0282】

工程 2 工程 1 の生成物の BOC 基を酸性条件下で除去し、結果として得られたアミンを実施例 11、工程 5 および 6 の手順に従って標題化合物に変換した。融点 190、HRMS (HCl 塩として) 実測値 496.3319。

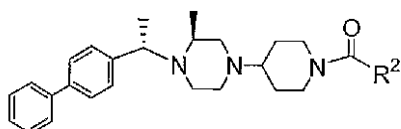
30

【0283】

同様な手順を用いて、式

【0284】

【化106】

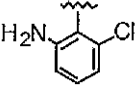
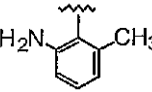
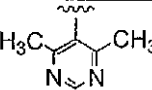


の化合物を調製した。式中、R² は表に定義したとおりである。

40

【0285】

【化 1 0 7】

Sch	実施例	R ²	Mp (°C)	HRMS
223254	16A		190 (分解)	517.2754
223255	16B		65-70*	497.3287
275666	16C		190 (分解)	498.3225

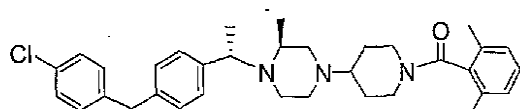
* 遊離塩基

10

実施例 17

【0286】

【化 1 0 8】



工程 1 実施例 11、工程 4 の N BOC 保護生成物 (800 mg、1.88 mmol) を乾燥 THF に溶かし、N₂ 下で温度を -78 °C にした。ブチルリチウム (2.5 M 溶液、0.832 ml、2 mmol) を加え、この混合物を -78 °C で 10 分間撹拌した。次に、この溶液を -78 °C で THF 中の p-クロロベンジルアルデヒド (234 mg、2.07 mmol) に加えた。この混合物を -78 °C で 30 分間撹拌した後、徐々に RT まで温めた。この混合物に飽和 NH₄Cl を加え、EtOAc を用いて抽出により後処理した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、所望のアルコール (30 mg、3.6 % 収率、R_f = 0.5、ヘキサン類 / EtOAc、2 : 1) を黄色のシロップ状物として得た。

20

【0287】

工程 2 CH₂Cl₂ (5 ml) 中の工程 1 のアルコール (40 mg、0.090 mmol)、トリエチルシラン (52 mg、0.45 mmol) および TFA (5 ml) の溶液を還流条件下で 2 時間撹拌した。減圧下で CH₂Cl₂、トリエチルシランおよび TFA を除去した後、残ったシロップに NaOH 溶液 (3 N) を加えた。EtOAc を用いて抽出により後処理し、クロロベンジル誘導体 (20 mg、68 % 収率) を黄色のシロップ状物として得た。

30

【0288】

工程 3 実施例 11、工程 5 および 6 の手順に従って工程 2 の生成物を標題化合物に変換した。融点 170 °C (分解)、HRMS (HCl 塩として) 実測値 544.3101。

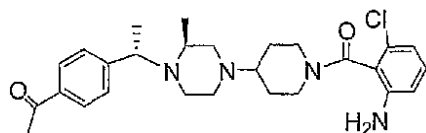
【0289】

実施例 18

40

【0290】

【化 1 0 9】



工程 1 Et₂O (4 ml) 中の実施例 14、工程 1 のシアノ化合物の N BOC 保護 4-ピペリジニル誘導体 (510 mg、1.24 mmol) の溶液に、3 M CH₃MgBr (4 ml) を滴下して加えた。この混合物を還流下で一夜撹拌した。溶液を氷浴上で

50

冷却した後、12N HCl (4 ml) を加え、混合物を蒸気浴上で2時間撹拌した。溶液をRTまで冷却し、pHが10より高くなるまで固体NaOHペレットを加えた。EtOAc / CH₃OH (3 : 1) を用いて抽出により後処理し、所望のメチルケトン (249 mg、61% 収率) をシロップ状物として得た。

【0291】

工程2 実施例11、工程6の標準的なDECペプチドカップリング手順に従って工程1の生成物を処理し、標題化合物を得た。融点210、HRMS (HCl塩として) 実測値483.2522。

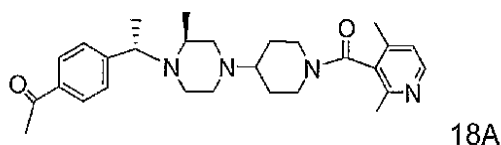
【0292】

同様な手順を用いて、次の化合物

10

【0293】

【化110】



を調製する。融点210 (分解)、HRMS (HCl塩として) 実測値463.3088。

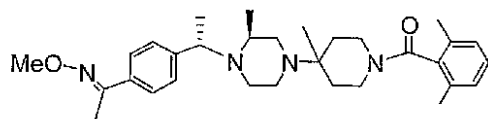
【0294】

実施例19

20

【0295】

【化111】



工程1 CH₃OH (10 ml) およびEtOH (1 ml) 中の実施例22の生成物 (140 mg、0.29 mmol) の溶液に、NH₂OCH₃ · HCl (738 mg、8.84 mmol) およびNaOAc (725 mg、8.84 mmol) を加えた。懸濁液を40で一夜撹拌し、溶媒を蒸発させ、残留物に水を加えた。EtOAcで抽出後処理した後、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、標題化合物 (99 mg、68% 収率、R_f = 0.38、CH₂Cl₂ / CH₃OH、20 : 1) を得た。C₃₁H₄₅N₄O₂ に対するHRMS (酒石酸塩として) (M + H⁺) 計算値505.3543、実測値505.3542。

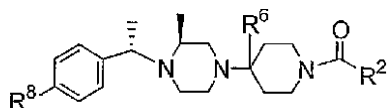
30

【0296】

同様な手順を用いて、式

【0297】

【化112】

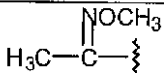
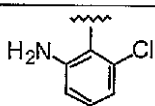
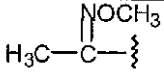
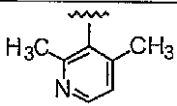
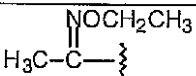
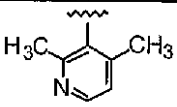
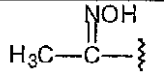
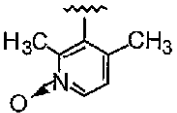


40

の化合物を調製した。式中、R⁸、R⁶およびR²は表に定義したとおりである。

【0298】

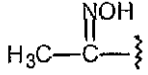
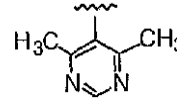
【化 1 1 3】

実施例	R ⁸	R ⁶	R ²	mp (°C)	HRMS
19A		H		194 (分解)	512.2785
19B		H		150 (分解)	492.3344
19C		H		--	506.3494
19D		-CH ₃		180 (分解)	508.3296

10

【 0 2 9 9】

【化 1 1 4】

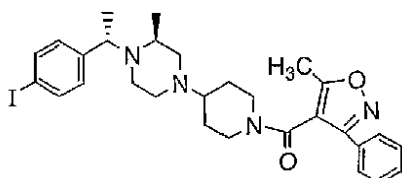
19E		-CH ₃		195 (分解)	493.3291
-----	---	------------------	---	-------------	----------

20

実施例 2 0

【 0 3 0 0】

【化 1 1 5】



実施例 1 1、工程 6 の遊離ピペラジノ ピペリジン (1.7 g、3.3 mmol) を CHCl₃ (30 ml、ストック溶液 A とする) に溶かす。250 μl のストック溶液 A (0.027 mmol) を 0.15 g (~0.14 mmol) の樹脂結合カルボジイミドのスラリー (ポリエチレン SPE カートリッジ中の DMF (1.5 ml) 中でアルゴポア (Argopore) Cl 樹脂を DMF 中の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドと 100 で反応させて調製した) に加える。この混合物に、DMF 中の 5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-カルボン酸の 1 M 溶液 75 μl (0.075 mmol) と、HOBT (DMF 中 1 M 溶液 24 μl) とを加える。この混合物を 14 時間振盪し、ろ過し、ろ液に 0.1 g のアンバーリスト 15 樹脂 (0.47 mmol) を加える。1 から 2 時間振盪し、ろ過し、樹脂を以下の溶媒、すなわち THF、CH₂Cl₂ および CH₃OH のそれぞれで 2 回洗った後、THF および CH₂Cl₂ で洗う。樹脂を CH₃OH 中 2 M NH₃ で処理する (1 回は 30 分間、1 回は 5 分間)。ろ液を合わせ、減圧下で濃縮し、標題化合物を得る。LCMS 実測値 MH⁺ = 599.1 (計算 MW 598)、TLC R_f = 0.74 (CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH (95 / 5 / 0.5))。

30

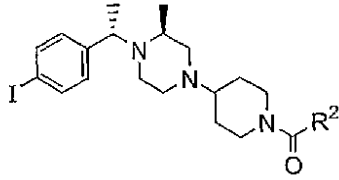
40

【 0 3 0 1】

適切なカルボン酸で上記の手順を用いて、以下の化合物

【 0 3 0 2】

【化 1 1 6】



を得た。式中、 R^2 は表に定義したとおりである。

【 0 3 0 3】

【化 1 1 7】

実施例	R^2	LCMS 結果	TLC R_f 値
20A		$MH^+ = 600.1$ $R_t = 6.56$ 分	0.92
20B		$MH^+ = 601.1$ $R_t = 5.69$ 分	0.63

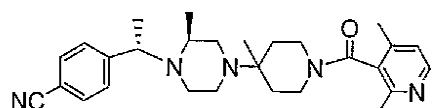
【 0 3 0 4】

【化 1 1 8】

20C		$MH^+ = 560.1$ $R_t = 5.77$ 分	0.60
20D		$MH^+ = 588.1$ $R_t = 6.61$ 分	0.66
20E		$MH^+ = 604.1$ $R_t = 5.60$ 分	0.87
20F		$MH^+ = 658.2$ $R_t = 5.69$ 分	0.86
20G		$MH^+ = 606.1$ $R_t = 6.17$ 分	0.43
20H		$MH^+ = 568.1$ $R_t = 5.67$ 分	0.57
20I		$MH^+ = 586.1$ $R_t = 6.02$ 分	0.63
20J		$MH^+ = 558.1$ $R_t = 5.35$ 分	0.33
20K		$MH^+ = 546.1$ $R_t = 5.37$ 分	0.52

【 0 3 0 5 】

【 化 1 1 9 】



工程 1 最初に実施例 1 4、工程 1 のシアノ化合物の B O C 基を酸性条件下で除去し、結果として得られたアミン (1 . 5 9 g、6 . 9 6 m m o l)、1 t e r t ブトキシカルボニル 4 ピペリドン (1 . 6 6 g、8 . 3 5 m m o l) および T i (O i P r)₄ (2 . 1 8 g、7 . 6 6 m m o l) を C H₂ C l₂ 中、R T で一夜撹拌した。1 M E t₂ A l C N (8 . 3 5 m l、8 . 3 5 m m o l) を加え、この混合物を R T で一夜撹拌し、溶媒を蒸発させた。残留物に飽和 N a H C O₃ を加え、E t O A c を用いて抽出により後処理した後、カラムクロマトグラフィーに付し、ストレッカーアミンを黄色のシロップ (1 . 7 6 g、5 8 % 収率、R_f = 0 . 7 0、ヘキサン類 / E t O A c、2 : 1) として得た。

10

【 0 3 0 6 】

工程 2 工程 1 のアミン (2 0 0 m g、0 . 4 6 m m o l) を無水 T H F (2 m l) に溶かし、3 M C H₃ M g B r (0 . 7 6 m l、2 . 2 9 m m o l) を滴下して加えた。この混合物を R T で一夜撹拌した後、0 に冷却した。飽和 N H₄ C l (1 0 m l) を加え、沈殿を生じさせた。水 (4 0 m l) を加え、沈殿物を消失させた。E t O A c を用いて抽出により後処理した後、カラムクロマトグラフィーに付し、所望のイブソ メチル誘導体 (1 6 9 m g、8 6 % 収率、R_f = 0 . 5 3、ヘキサン類 / E t O A c、2 : 1) を得た。

20

【 0 3 0 7 】

工程 3 工程 2 の生成物を実施例 1 1、工程 6 に記載した方法で処理し、標題化合物を得た。分解 1 9 8、H R M S (H C l 塩として) 実測値 4 6 0 . 3 0 7 9。

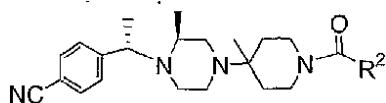
【 0 3 0 8 】

同様な手順を用いて式の化合物

【 0 3 0 9 】

【 化 1 2 0 】

30



を調製した。式中、R² は表に定義したとおりである。

【 0 3 1 0 】

【 化 1 2 1 】

実施例	R ²	Mp (°C)	HRMS
21A		205 (分解)	480.2532
21B		65-75* * 遊離塩基の Mp	476.3033
21C		250 (分解)	500.1992
21D		195 (分解)	461.3019

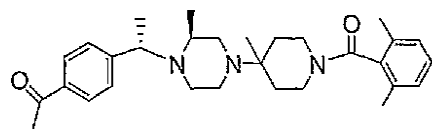
40

50

実施例 2 2

【 0 3 1 1 】

【 化 1 2 2 】



工程 1 実施例 2 1、工程 1 からストレッカーアミン (380 mg、0.87 mmol) を Et₂O (5 ml) 中 CH₃MgBr (2.9 ml、8.7 mmol) と還流液条件下で一夜処理した。この混合物を氷上で冷却し、水 (5 ml) を滴下して加えた。12 N HCl (6 ml) を加え、混合物を蒸気浴上で 2 時間撹拌した。混合物を氷上で冷却した後、溶液の pH が 10 より高くなるまで NaOH を加えた。EtOAc を用いて抽出により後処理し、遊離アミンをシロップ状物 (307 mg、100% 収率) として得た。

10

【 0 3 1 2 】

工程 2 実施例 1 1、工程 6 に記載したペプチドカップリング手順に従って、工程 1 の生成物を標題化合物に変換した。融点 80 ~ 85、HRMS 実測値 476.3271。

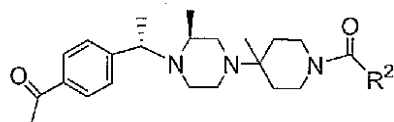
【 0 3 1 3 】

同様な手順を用いて式

20

【 0 3 1 4 】

【 化 1 2 3 】



の化合物を調製した。式中、R² は表に定義したとおりである。

【 0 3 1 5 】

【 化 1 2 4 】

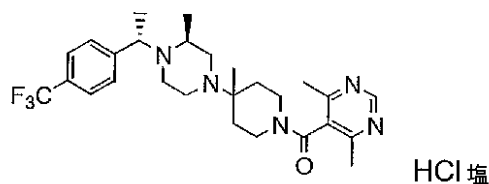
実施例	R ²	Mp (°C)	HRMS
22A		195 (分解)	493.3172
22B		200 (分解)	478.3178

30

実施例 2 3

【 0 3 1 6 】

【 化 1 2 5 】

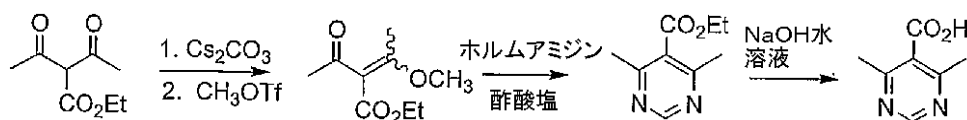


40

工程 1 ~ 3

【 0 3 1 7 】

【化 1 2 6】



工程 1 オーバーヘッド機械式攪拌機 (overhead mechanical stirrer) を用いてジアセト酢酸エチル (93.4 g)、 Cs_2CO_3 (185 g) および CH_3CN (550 ml) を一緒に混合した。 CH_3CN (50 ml) を加え、結果として得られた混合物を 0 に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸メチル (88.6 g) を滴下して加え、添加後、冷却浴を取り外した。混合物を RT で 1 時間攪拌し、ろ過し、塩を Et_2O (2 × 50 ml) で洗った。有機抽出液を合わせ、 Et_2O (300 ml) を加えた。結果として得られた混合物をろ過し、フィルターケーキを Et_2O (2 × 100 ml) で洗い、 Et_2O 抽出液を合わせ、体積が半分になるまで蒸発させた。溶液を氷浴中で冷却し、冷却した (0) 2 N NaOH (pH = 11) で 1 回洗った。 Et_2O 層を MgSO_4 上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させ、所望の生成物を黄色の液体 (64.7 g) として 65 % の収率で得た。これを次の工程にそのまま用いた。

10

【0 3 1 8】

工程 2 工程 1 の生成物 (64.2 g)、エタノール (587 ml) 中のナトリウムエトキシド (市販溶液、21 重量%、113 g) およびホルムアミジン酢酸塩 (36.2 g) を RT で一緒に混合した。4 時間還流させた後、混合物を RT まで冷却し、結果として得られた沈殿物をろ過して除き、真空下でエタノールを除去した。結果として得られた液体を水と CH_2Cl_2 との間で分配し、水層を CH_2Cl_2 (3 × 150 ml) で抽出した。 CH_2Cl_2 抽出液を MgSO_4 上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させ、黒っぽい粗製液体 (50.7 g) を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液として、980 g、4 : 1 のヘキサン類 : EtOAc) に付して精製した。適切な画分を蒸発させた後、所望の生成物 (28.5 g) を 46 % の収率で単離し、次の工程にそのまま用いた。

20

【0 3 1 9】

工程 3 工程 2 の生成物 (28.1 g)、 NaOH (6.72 g)、水 (65 ml) および EtOH (130 ml) を RT で一緒に混合し、還流させて 1 時間加熱した。結果として得られた溶液を RT まで冷却し、厚いペーストが得られるまで揮発性物質を真空下で除去した。水 (20 ml) を加え、混合物を 0 に冷却し、攪拌しながら濃 HCl (14.3 ml) を滴下して加えた。結果として得られた白色の沈殿物をろ過して集め、氷水 (2 × 10 ml) で洗い、吸引して 30 分間空気乾燥させた。結果として得られた白色の固体をトルエン (2 × 20 ml) で処理し、溶媒を真空中 50 で除去した後、真空 (1 mm Hg) 下で 18 時間乾燥させた。所望の生成物 (14.9 g) を白色の固体として 63 % の収率で単離した。融点 176 ~ 178。元素分析 $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ 、計算値 C 55.26 %、H 5.30 %、N 18.41 %、実測値 C 55.13 %、H 5.44 %、N 18.18 %。

30

【0 3 2 0】

上記のろ液水溶液を蒸発乾固させ、水 (20 ml) を加えることで、第二の生成物を単離した。結果として得られた混合物を RT で 5 分間攪拌し、氷浴中で冷却し、形成した沈殿物をろ過して集めた。結果として得られた固体を氷水 (2 × 5 ml) で洗い、上記に記載したと同じく乾燥させ、生成物 (4.68 g) をクリーム色の固体として回収し、83 % の合計収率を得た。

40

【0 3 2 1】

工程 4 実施例 4、工程 6 の生成物 (三塩酸塩形、5.4 g)、DMF (11.3 ml)、 HOBt (3.07 g)、ジイソプロピルエチルアミン (12.3 ml) および工程 3 の生成物 (3.45 g) を一緒に混合し、DEC (4.35 g) を 15 分間にわたって少しずつ加えた。結果として得られた混合物を 45 で 18 時間加熱し、RT まで冷却し、 EtOAc (80 ml) で希釈し、2 N NaOH (25 ml) で洗った。水層を Et

50

【 0 3 2 2 】

10

【 0 3 2 3 】

【 0 3 2 4 】

【化 1 2 7】



【 0 3 2 5 】

【 0 3 2 6 】

【化 1 2 8】



40

【 0 3 2 7 】

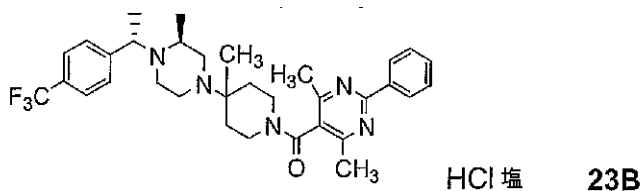
【 0 3 2 8 】

50

条件に供した。上記に記載の抽出および精製の後、実施例 23、工程 5 について概略を示した手順を用いて生成物をその HCl 塩に変換し、標題化合物 (77 mg) を白色の固体として二工程で 97% の収率で得た。融点 185 ~ 190 。

【0329】

【化129】

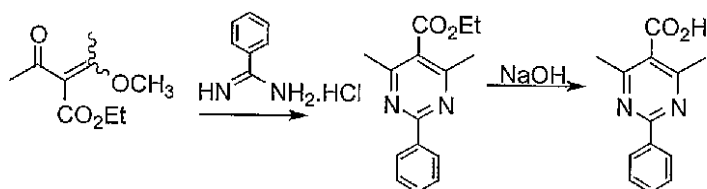


10

工程 1 ~ 2

【0330】

【化130】



20

工程 1 実施例 23、工程 1 の生成物を、ホルムアミジン酢酸塩をベンゾアミジン塩酸塩 (3.35 g) に置き換えて実施例 23、工程 2 と同じ方法で処理した。試薬の量は、以下のとおりであった。実施例 23、工程 1 の生成物 (4.0 g)、エタノール (20 ml) およびエタノール中のナトリウムエトキシド (市販溶液、21 重量%、8.03 g)。上記に記載の抽出および精製の後、生成物を液体 (4.5 g) として 82% の収率で単離し、次の工程にそのまま用いた。

【0331】

工程 2 エタノール (10 ml)、水 (10 ml) および NaOH (2.0 g) を用いて工程 1 の生成物 (4.5 g) を実施例 23、工程 3 と同じ方法で処理した。上記に記載の抽出および精製の後、生成物を白色の固体 (3.0 g) として 77% の収率で単離し、次の工程にそのまま用いた。

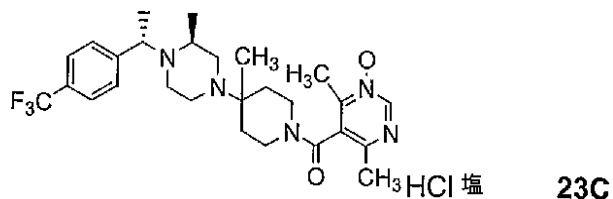
30

【0332】

工程 3 HOBt (35 mg)、DEC (53 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (100 mg) および DMF (2 ml) を用いて、実施例 4、工程 6 の生成物 (75 mg) と工程 2 (直上) の生成物 (39 mg) とを、実施例 23、工程 4 と同じ反応条件で処理した。上記に記載の抽出および精製の後、実施例 23、工程 5 について概略を示した手順を用いて生成物をその HCl 塩に変換し、標題化合物 (98 mg) を白色の固体として二工程で 96% の収率で得た。融点 250 ~ 253 。

【0333】

【化131】

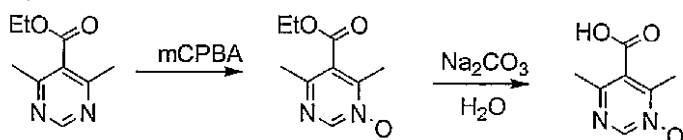


40

工程 1 ~ 2

【0334】

【化 1 3 2】



工程 1 実施例 23、工程 2 の生成物 (528 mg) を CH_2Cl_2 (5.0 ml) に溶かし、メタクロロ過安息香酸 (mCPBA) (600 mg) を RT で 3 回に分けて加えた。結果として得られた混合物を RT で 24 時間攪拌し、 CH_2Cl_2 (2 ml) および mCPBA (200 mg) を加えた。3 時間後、混合物をシリカゲル・カラム (40 g) 上に注ぎ、1:1 のヘキサン類: EtOAc、次いで 10:1 の CH_2Cl_2 : CH_3OH で溶出させた。適切な画分を蒸発させた後、生成物 (512 mg) をワックス状白色固体として 89% の収率で単離し、次の工程にそのまま用いた。

10

【0335】

工程 2 工程 1 の生成物を CH_3OH (1.8 ml) に溶かし、1.0 M Na_2CO_3 の溶液 (1.5 ml) を加えた。RT で 36 時間攪拌した後、結果として得られた混合物を蒸発乾固させ、トルエン (2 ml) を加え、混合物を蒸発乾固させた。結果として得られた粗製の固体 (153 mg) を精製せず次の工程にそのまま用いた。

【0336】

工程 3 HOBt (92 mg)、DEC (130 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.14 ml) および DMF (0.25 ml) を用いて、実施例 4、工程 6 の生成物 (94 mg)、および工程 2 (直上) の生成物 (76 mg) を実施例 23、工程 4 と同じ反応条件で処理した。抽出し、分取薄層クロマトグラフィー (1000 μM シリカプレート、95:5 の EtOAc: Et_3N 溶出液) で精製した後、表題化合物の遊離塩基形を泡状物 (52 mg) として 40% の収率で単離した。HRMS 計算 MH^+ 、 $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}_3$ 、520.2899、測定値 520.2908。

20

【0337】

工程 4 EtOAc (1.0 ml) および HCl (1, 4 ジオキサン中 4.0 M 溶液、75 μl) を用いて、工程 3 の生成物 (52 mg) を実施例 23、工程 5 の反応条件で処理し、後処理した後、標題化合物 (44.5 mg) を白色の固体として 76% の収率で得た。融点 161 を超えると分解。

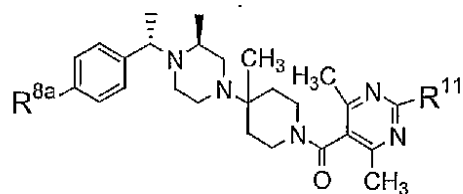
30

【0338】

同様な手順を用いて式

【0339】

【化 1 3 3】



40

の化合物も調製した。式中、 R^{8a} および R^{11} は表に定義したとおりである。

【0340】


【化 1 3 4】

実施例	R ^{8a}	R ¹¹	m.p. (°C)
23D	-CF ₃	-OH	175-185
23E	-CF ₃	-OCH ₃	169-173
23F	-CF ₃	-NH ₂	200-210
23G	-CF ₃	-NHCONHEt	184-190
23H	-CF ₃	-CF ₃	83-86

【 0 3 4 1】

10

【化 1 3 5】

23I	-CF ₃		154-159
23J	-CF ₃	-SCH ₃	>176 (分解)
23K	-OCF ₃	-CH ₃	205-210
23L	-OCF ₃	Ph	239-242
23M	-OCF ₃	-OCH ₃	200-210
23N	-OCF ₃	-OH	185-191

20

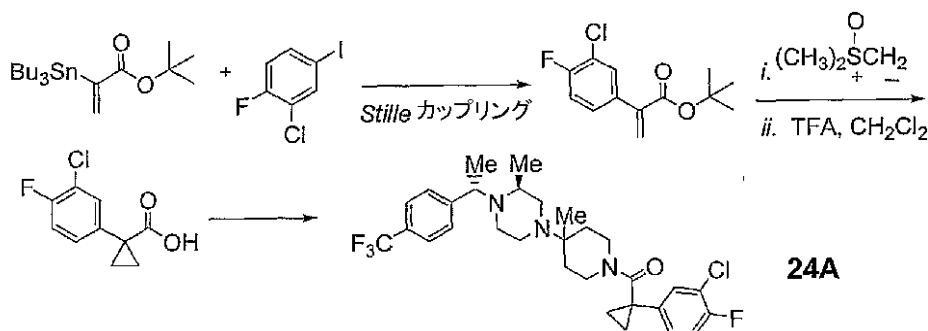
実施例 2 4

アリールシクロプロピルアミド

方法 A

【 0 3 4 2】

【化 1 3 6】



30

工程 1 DMF (10 ml) 中のスタンナン (0.39 g、0.95 mmol) に、2-クロロ-4-フルオロ・ヨードベンゼン (0.73 g、2.86 mmol)、CuI (0.19 g、1.05 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.11 g、0.095 mmol) を加えた。この反応混合物を N₂ 下 RT で 21 時間撹拌した。反応混合物を Et₂O に加え、セライトの層を通してこの不均一溶液をろ過し、EtOAc で洗った。ろ液を水およびブラインで洗い、乾燥させた (MgSO₄)。ろ過し、真空中で溶媒を蒸発させ、残留物を得た。これをシリカゲル上に予め吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィー (4% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、アリールアクリレート (0.19 g、78%) を得た。これを次の工程にそのまま用いた。

40

【 0 3 4 3】

工程 2 DMSO (1.6 ml) 中のトリメチルスルホキソニウムヨージド (0.18 g、0.81 mmol) に、カリウム tert-ブトキシド (0.09 g、0.81 mmol) を加えた。この反応混合物を RT で 1 時間撹拌し、その時点で DMSO (1.6 ml) 中のアリールアクリレート (0.19 g、0.74 mmol) を加えた。反応混合物を RT で 5 時間撹拌し、水を加えた。混合物を EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、

50

水およびブラインで洗い、乾燥させた (MgSO_4)。ろ過し、真空中で溶媒を蒸発させ、アリールシクロプロピルエステルを得た。これを CH_2Cl_2 (3 ml) 中に採り、TFA (0.5 ml) を加えてそのまま用いた。反応混合物を RT で 15 時間撹拌した後、真空中で濃縮し、アリールシクロプロピルカルボン酸 (0.14 g、91% 2 工程) を得た。さらに精製しないで、実施例 8、工程 4 の手順を用いてこのカルボン酸を実施例 8、工程 3 の生成物とカップリングさせ、24A を HCl 塩として得た。HRMS ($\text{M} + \text{H}$) 実測値 566.2561。

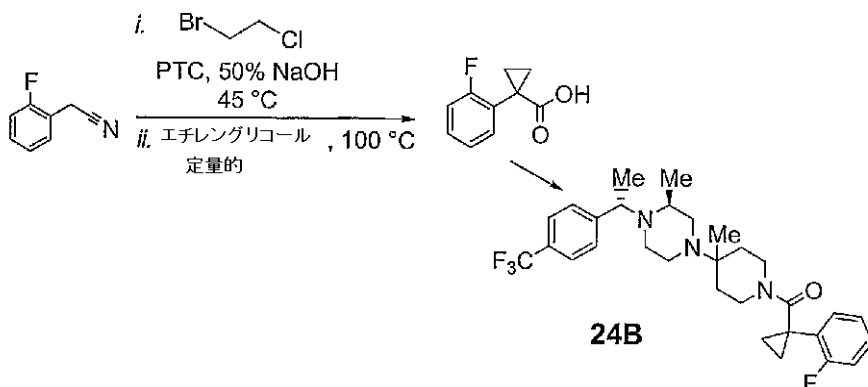
【0344】

方法 B

【0345】

10

【化137】



20

2 フルオロフェニルアセトニトリル (0.80 g、5.92 mmol)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (0.03 g、0.012 mmol)、および 1-プロモ-2-クロロエタン (1.70 g、11.9 mmol) に、50% NaOH 水溶液 (3.5 ml) を加えた。この反応混合物を 45 で 21 時間撹拌し、エチレングリコールを加えた (3 ml)。次に、反応混合物を 100 に温め、7 時間撹拌した。RT まで冷却した後、反応混合物を水で希釈し、EtOAc で洗った。水層を 6N HCl 水溶液で pH 2~3 に酸性化した。酸性にした溶液を Et₂O で抽出した。有機層を合わせ、水およびブラインで洗い、乾燥させた (MgSO_4)。濾過し、真空中で溶媒を蒸発させ、淡黄色の固体 (1.06 g、99%) を得た。実施例 8、工程 4 の手順を用いてアリールシクロプロピル酸を実施例 8、工程 3 の生成物とカップリングさせ、24B を HCl 塩として得た。HRMS ($\text{M} + \text{H}$) 実測値 532.2949。

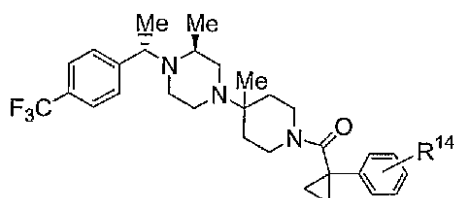
30

【0346】

同様な手順を用いて、式

【0347】

【化138】

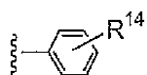


40

の化合物を調製した。式中、

【0348】

【化139】

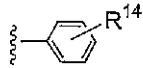
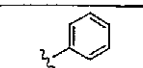
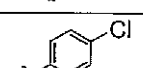
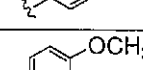
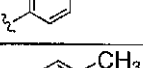
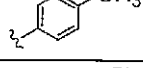
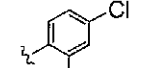
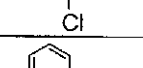
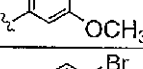
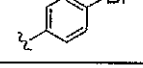
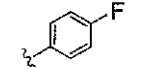
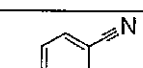
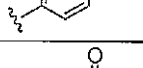
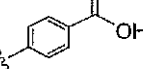
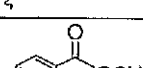
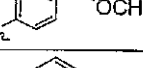


は表に定義したとおりである。

【0349】

50

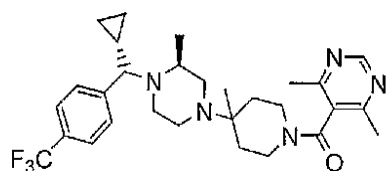
【化 1 4 0】

実施例		HRMS (M+H)	m.p. (°C)
24C		--	240-245
24D		--	>225
24E		--	172-176
24F		--	225-230
24G		--	>225
24H		544.3151	--
24I		592.2150	--
24J		532.2956	--
24K		539.3003	--
24L		558.2949	--
24M		572.3107	--
24N		582.2910	--
24O		582.2910	--
24P		520.2609	--
24Q		515.2991	--

実施例 2 5

【 0 3 5 0 】

【化 1 4 1】



工程 1

【 0 3 5 1 】

10

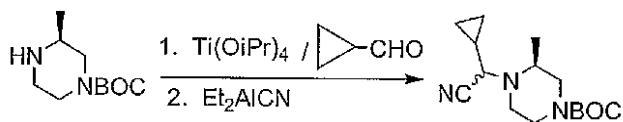
20

30

40

50

【化 1 4 2】



シクロプロピルカルボキシアリド (3.4 ml)、S-メチル-N-BOC-ピペラジン (8.28 g)、CH₂Cl₂ (82 ml) および Ti(OiPr)₄ (15.80 ml) を一緒に混合し、RT で 23 時間撹拌した後、結果として得られた溶液を 0 に冷却し、Et₂AlCN (トルエン中 1.0 M、62.1 ml) を加えた。この溶液を RT で 5 時間撹拌した。KF (20 g) とセライト (10 g) との混合物を加えた後、EtOAc (120 ml) および水 (120 ml) を注意深く加えた。結果として得られたスラリーを 15 分間撹拌し、ろ過し、EtOAc (3 × 35 ml) で洗い、EtOAc 層を分離し、ブラインで洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させ、所望の中間体 (12.0 g) を得た。これを次の工程にそのまま用いた。

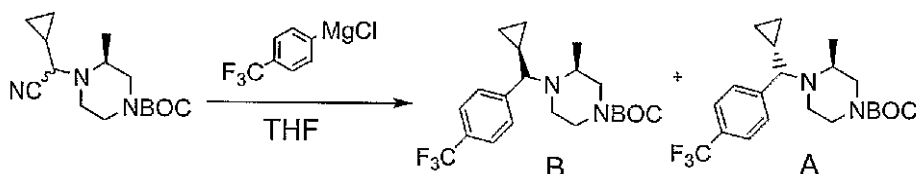
10

【0 3 5 2】

工程 2

【0 3 5 3】

【化 1 4 3】



20

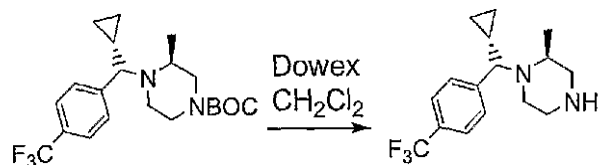
4-ヨードベンゾトリフルオリド (40 g) および THF (52 ml) の 0 の溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド (Et₂O 中 2.0 M、74 ml) を加えた。結果として得られた溶液を RT で 1 時間撹拌した後、工程 1 の生成物 (10.0 g) と THF (26 ml) との 0 の溶液に 10 分間かけて加えた。反応溶液を RT まで温め、一夜撹拌し、EtOAc (50 ml) を加えた。10 分間撹拌した後、2 N NaOH (50 ml) を加え、結果として得られた混合物を 30 分間撹拌し、ろ過し、塩を EtOAc (3 × 20 ml) で洗った。EtOAc 抽出液を合わせ、ブラインで洗い、Na₂SO₄ 上で乾させ、ろ過し、蒸発させ、粗生成物 (28 g) を金色の油状物として得た。これをシリカゲル (1 kg) でクロマトグラフィーし、ヘキサン類 : EtOAc (8 : 1) で溶出させた。2 つのジアステレオマー生成物を単一の画分 (15.9 g) として集め、上記に記載のカラムクロマトグラフィーに付してさらに精製し、中間体 A (4 : 1 のヘキサン類 : EtOAc 中の R_f = 0.47、5.34 g) を得た。これは、未特定の不純物混入していた。(第 2 のジアステレオマー B (4 : 1 のヘキサン類 : EtOAc 中の R_f = 0.29) も集めた。)

30

工程 3

【0 3 5 4】

【化 1 4 4】



40

工程 2 からの溶液 (3.96 g) および CH₂Cl₂ (120 ml) に DOWEX 50 X 2 100 イオン交換樹脂 (15 g) を加え、結果として得られた混合物を RT で 2.5 時間振盪した。ろ過して樹脂を取り出し、CH₂Cl₂ (2 × 40 ml) で洗った。樹脂を CH₃OH 中 7 N NH₃ (30 ml) で処理し、ろ過して樹脂を取り出し、この手順を 2 回繰り返した。CH₃OH 抽出液を合わせ、蒸発させた。結果として得られた油

50

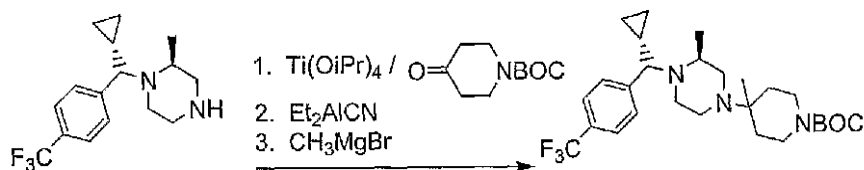
状物をトルエン： CH_2Cl_2 （1：1、15 ml）で処理し、蒸発させ、ピペラジン中間体（0.80 g）を透明な油状物として得た。HRMS計算値 MH^+ 、 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{F}_3$ 、299.1735、実測値299.1748。

【0355】

工程4

【0356】

【化145】



10

NBOC4 ピペリドン（0.42 g）、 CH_2Cl_2 （3.84 ml）、 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ （3.39 ml）、 Et_2AlCN （2.88 ml）および CH_3MgBr （ Et_2O 中3.0 M、3.2 ml）を用いて、工程3の生成物（0.57 g）を実施例8、工程1と同じように処理し、所望の生成物（0.78 g）を透明な油状物として82%の収率で得た。

【0357】

工程5 工程4の生成物（0.12 g）を $\text{AcOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （3：1、v：v、1.4 ml）、次いで $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ （0.14 ml）で処理した。1時間攪拌した後、結果として得られた溶液を CH_2Cl_2 （10 ml）で希釈し、0 に冷却し、固体 NaOH でpHを10に調節した。水（2 ml）を加え、 CH_2Cl_2 層を分液した。さらに CH_2Cl_2 （2×10 ml）で抽出した後、有機層を水、ブラインで洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させ、遊離のピペリジン（80 mg）を81%の収率で得た。

20

【0358】

工程6 DMF（0.30 ml）、HOBt（41 mg）、DEC（57 mg）、ジイソプロピルエチルアミン（0.08 ml）および4,6ジメチル5ピリミジンカルボン酸（43 mg）を用いて、工程5の生成物（57 mg）を実施例8、工程4と同じように処理し、反応混合物を45 で5時間攪拌した。分取プレートクロマトグラフィー（シリカ吸着剤、2000 μM 、76：19：5の $\text{EtOAc}:\text{ヘキサン類}:\text{Et}_3\text{N}$ を溶出剤として）によって粗製の油状物の精製を実行し、所望の層を溶出させ（1：1の $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ ）、溶媒を濃縮した後、標記化合物（70 mg）を透明な油状物として93%の収率で得た。実施例8、工程4について記載したように、 HCl 塩を100%の収率で調製した（78 mg）。融点147～149。

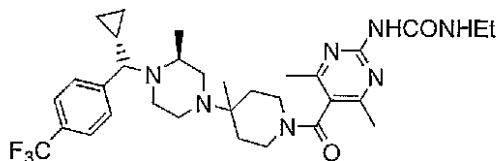
30

【0359】

同様な手順を用いて、以下の化合物

【0360】

【化146】



25A

m.p. > 188(分解).

40

を合成した。

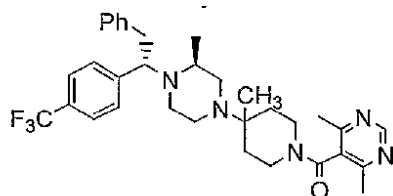
【0361】

実施例26

【0362】

50

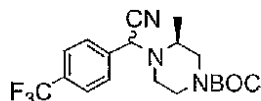
【化 1 4 7】



工程 1

【0 3 6 3】

【化 1 4 8】



10

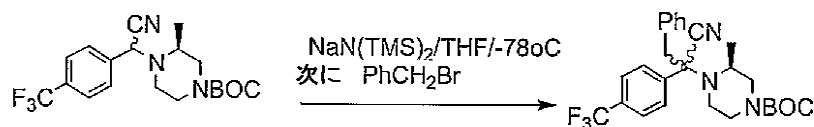
シクロプロピルカルボキシアリドの代わりに p-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (20 g) を用いて、実施例 25、工程 1 と同様な方法で、所望の化合物を合成し、後処理の後、ジアステレオマーの混合物 (22.7 g) を 59% の収率で得た。

【0 3 6 4】

工程 2

【0 3 6 5】

【化 1 4 9】



20

工程 1 の生成物 (1.9 g) と THF (15 ml) との -70 の溶液に、NaHMD S (THF 中 1.0 M、7.5 ml)、次いでベンジルブロミド (2 ml) を加えた。冷却浴を取り外し、結果として得られた溶液を 45 分間撹拌した。濃 NH₄OH (10 ml) を加え、反応混合物を 30 分間撹拌した。結果として得られた混合物を水と CH₂Cl₂ との間で分配し、CH₂Cl₂ 抽出液を分液し、蒸発させ、粗製の油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、2:1 のヘキサン:CH₂Cl₂、10:1 から 7:1 のヘキサン:EtOAc を溶出剤として) に付して精製し、適切な画分を蒸発させ、中間体 (1.92 g) の混合物を黄色の泡状物として得た。

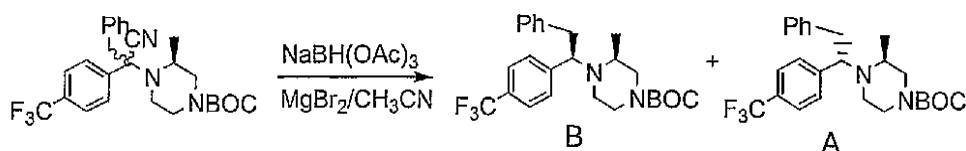
30

【0 3 6 6】

工程 3

【0 3 6 7】

【化 1 5 0】



40

工程 2 の混合物 (1.91 g)、CH₃CN (35 ml)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (4.0 g) およびマグネシウムブロミドエーテラート (2.25 g) を混合し、RT で 70 時間撹拌した。水 (25 ml) を加えた後、水 (50 ml) 中の Na₂CO₃ (10 g) の溶液を徐々に加えた。EtOAc (2 × 50 ml) で抽出し、乾燥させ、有機層を蒸発させた後、結果として得られた油状物を分取プレートクロマトグラフィー (5 × 2000 mm シリカプレート、6:1 のヘキサン類:EtOAc を溶出剤として) に付して精製した。低極性の層を取り出し、1:1 メタノール:CH₂Cl₂ で処理し、ろ過し、蒸発させ、中間体 A (0.84 g) を白色の泡状物として得た。HRMS 計算値 MH⁺、C₂₅H₂₉O₂N₂F₃、449.2407、実測値 449.2416。

50

【0368】

工程4 TFA (5 ml) および CH_2Cl_2 (10 ml) を用いて、工程3の生成物 (0.81 g) を実施例8、工程3と同じ方法で処理し、後処理の後、遊離ピペラジン (0.60 g) を透明なガム状物として得た。HRMS、計算値 MH^+ 、 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{F}_3$ 、349.1892、実測値 349.1894。

【0369】

工程5 NBOC4 ピペリドン (0.25 g)、 CH_2Cl_2 (8 ml)、 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.40 mg)、 Et_2AlCN (2 ml) および CH_3MgBr (Et_2O 中 3.0 M、1.5 ml) を用いて、工程4の生成物 (0.39 g) を実施例8、工程1と同じ方法で処理し、所望のBOC保護ピペリジニル中間体 (0.44 g) を透明な油状物として72%の収率で得た。HRMS 計算値 MH^+ 、 $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_3\text{F}_3$ 、546.3307、実測値 546.3315。

10

【0370】

工程6 TFA (3 ml)、 CH_2Cl_2 (2 ml) および水 (0.2 ml) を用いて、工程5の生成物 (0.43 g) を実施例8、工程3と同じ方法で処理し、後処理の後、遊離ピペリジニル中間体 (0.37 g) を透明な油状物として得た。

【0371】

工程7 CH_2Cl_2 (3 ml)、HOBt (28 mg)、DEC (40 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (42 mg) および 4,6-ジメチル5-ピリミジンカルボン酸 (24 mg) を用いて、工程6の生成物 (50 mg) を実施例8、工程4と同じ方法で処理し、反応混合物をRTで2日間撹拌した。実施例8、工程4に記載した手順を用いて、標題化合物のHCl塩 (59 mg) を (工程5の生成物から) 91%の収率で合成した。融点 187 ~ 196。HRMS 計算値 MH^+ 、 $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{ON}_5\text{F}_3$ 、580.3263、実測値 580.3263。

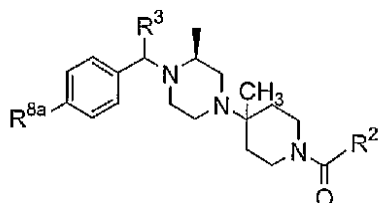
20

【0372】

同様な手順を用いて、式

【0373】

【化151】


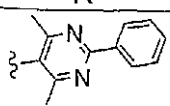

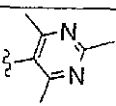

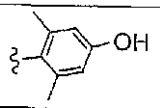

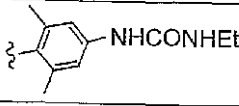

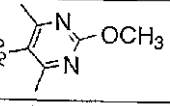

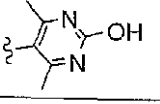

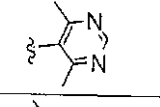

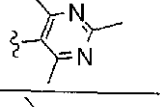

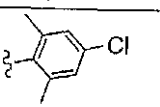

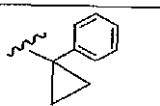

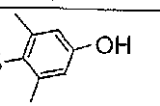

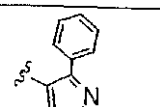

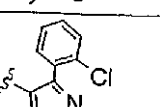

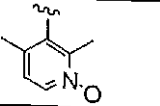


30

の化合物を調製した。式中、 R^{8a} 、 R^3 および R^2 は表に定義したとおりである。

【0374】

【化 1 5 2】

実施例	R ^{8a}	R ³	R ²	Mp (°C)
26B	-CF ₃			86-92
26C	-CF ₃			83-90
26D	-CF ₃			195-205
26E	-CF ₃			118-125
26F	-OCF ₃			175-185
26G	-OCF ₃			180-190
26H	-OCF ₃			220-230
26I	-OCF ₃			195-210
26J	-OCF ₃			190-200
26K	-OCF ₃			180-205
26L	-OCF ₃			230-240
26M	-OCF ₃			60-65
26N	-OCF ₃			65-68
26O	-OCF ₃			60-62

10

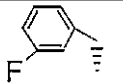

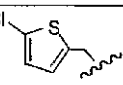

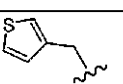

20

30

40

【 0 3 7 5 】

【化 1 5 3】

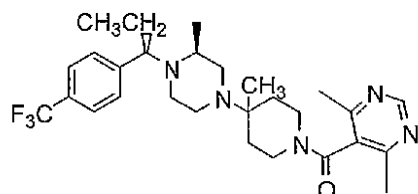
26P	-CF ₃			256-258
26Q	-CF ₃			254-256 (分解)
26R	-CF ₃			249-250 (分解)

10

実施例 2 7

【 0 3 7 6】

【化 1 5 4】

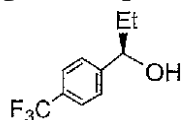


工程 1

20

【 0 3 7 7】

【化 1 5 5】



THF (10 ml) 中の 4'-トリフルオロメチル)プロピオフェノン (2.02 g、0.01 mol) および (S)-2-メチル CBS オキシアザボロリジン (THF 中 1 M) (2.0 ml、0.002 mol) を氷浴中で冷却し、この混合物にボラン-メチルスルフィド錯体 (THF 中 2 M) (3 ml、0.006 mol) を滴下して加えた。この混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、CH₃OH を気泡が生じなくなるまでゆっくり加えた。溶媒を減圧下で除去し、この混合物に HCl 溶液 (1 N) を加えた。EtOAc を用いる抽出による後処理の後、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、アルコール (1.47 g) を 72% の収率で得た。

30

【 0 3 7 8】

工程 2 CH₂Cl₂ (20 ml) 中の工程 1 の生成物 (4.32 g、0.021 mol) と Et₃N (5.9 ml、0.042 mol) との溶液を氷浴中で 0℃ に冷却し、CH₃SO₂Cl (2.13 ml、0.028 mol) を滴下して加えた。この混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、氷浴を取り外した。この混合物に水を加え、CH₂Cl₂ を用いる抽出により後処理してメシレート (5.99 g) を定量的収率で得た。

40

【 0 3 7 9】

工程 3 工程 2 の生成物 (5.93 g、0.021 mol) および 1-tert-ブトキシカルボニル-3S-メチルピペラジン (4.2 g、0.021 mol) を無水 CH₃CN (20 ml) に溶かし、オーブンで乾燥させた K₂CO₃ (4.35 g、0.032 mol) をこの溶液に加えた。この混合物を還流させて 2 日間攪拌した後、水で希釈した。EtOAc を用いる抽出による後処理をした後、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、所望の生成物 (3.16 g) を 39% の収率で得た。

【 0 3 8 0】

工程 4 工程 3 の生成物 (1.15 g、2.59 mmol) の CH₂Cl₂ (5 ml) 中の溶液に TFA (10 ml) を加え、この混合物を RT で 2 時間攪拌した後、減圧下で

50

濃縮した。残留物にNaOH(3N)を加え、EtOAcを用いる抽出により後処理し、
 所望のアミンを定量的収率で得た。

【0381】

工程5 工程4の生成物および1 tert ブトキシカルボニル 4 ピペリドン(0.94g、4.74mmol)を実施例8、工程1に記載した方法と同様の方法でTi(OiPr)₄、Et₂AlCNおよびCH₃MgBrで処理し、所望の生成物(1.09g)を(工程4のアミンから)87%の収率で得た。

【0382】

工程6 CH₂Cl₂(2ml)中の工程5の生成物(0.76mg、1.57mmol)の溶液にTFA(4ml)を加え、この混合物をRTで2時間撹拌した後、減圧下で濃縮した。残留物にNaOH(3N)を加え、EtOAcを用いる抽出により後処理し、
 所望のアミンを定量的収率で得た。

10

【0383】

工程7 工程6のアミンと4,6ジメチルピリミジン5カルボン酸(0.36g、2.35mmol)とを実施例8、工程4に記載した法と同様の方法でカップリングさせ、
 標題化合物(0.58g)を72%の収率で得た。融点160、HRMS(MH⁺)実測値518.3123。

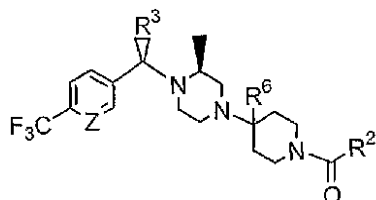
【0384】

同様な手順を用いて式

【0385】

20

【化156】



の化合物を調製した。式中、Z、R³、R⁶およびR²は下記の表に定義したとおりである。

【0386】

30

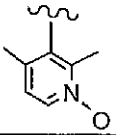
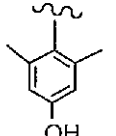
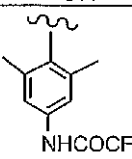
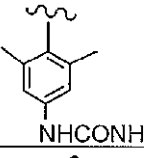
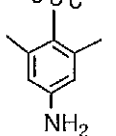
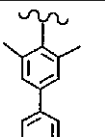
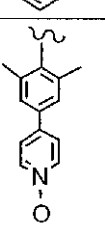
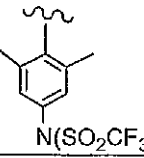
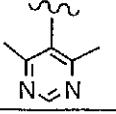
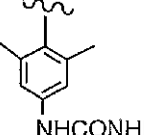
【化157】

Ex.	Z	R ³	R ⁶	R ²	分解(0°C)	HRMS
27A	N	Me	H		185	491.2744
27B	N	Me	H		190	506.2729
27C	N	Me	Me		190	505.2898
27D	N	Me	Me		200	520.2902

40

【0387】

【化 1 5 8】

27E	CH	Et	Me		197	533.3097
27F	CH	Et	Me		215	532.3147
27G	CH	Et	Me		230	627.3145
27H	CH	Et	Me		210	602.3678
27I	CH	Et	Me		215	531.3305
27J	CH	Et	Me		215	593.3470
27K	CH	Et	Me		195	609.3424
27L	CH	Et	Me		170	745.2308
27M	N	n-Pr	Me		204	533.3207
27N	N	n-Pr	Me		210	617.3798

【 0 3 8 8 】

10

20

30

40

【化 1 5 9】

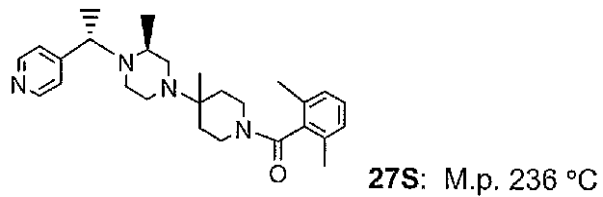
27O	N	n-Pr	Me		202	531.3304
27P	N	n-Pr	Me		165	543.3311
27Q	N	n-Pr	Me		225	584.3205
27R	N	n-Pr	Me		195	548.3217

10

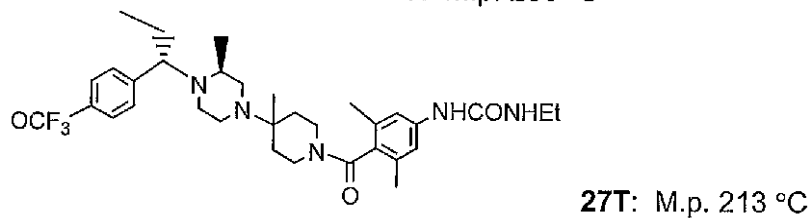
同様な手順を用いて以下の化合物

【 0 3 8 9 】

【化 1 6 0】



20



30

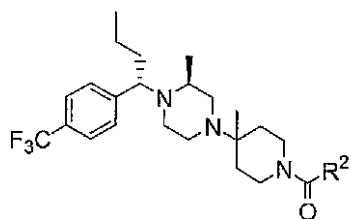
も調製した。

【 0 3 9 0 】

実施例 2 8

【 0 3 9 1 】

【化 1 6 1】

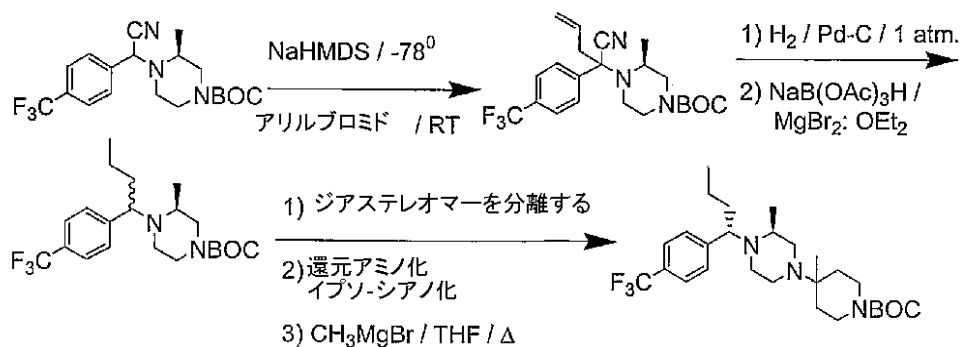


40

工程 1 ~ 4

【 0 3 9 2 】

【化 1 6 2】



10

工程 1 実施例 6、工程 1 に記載した通りに、p-トリフルオロメチルベンズアルデヒドと 2(S)-メチル-4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンとからシアノアミンを合成した。

【0393】

工程 2 30 ml の乾燥 THF 中のシアノアミン 2 (2.5 g、6.53 mmol) の溶液を N_2 雰囲気下に置き、 -78°C に冷却した。この溶液を THF 中のナトリウムヘキサメチルジシラジドの溶液 (1 M、26 ml) で処理し、5 分後に、ニートな臭化アリル (6 ml) で処理した。浴を取り外して反応混合物を RT まで温め (~ 1 h)、黄色の溶液から暗い赤褐色の溶液に変化させた。飽和 NH_4Cl 溶液で反応を停止させ、生成物を EtOAc で抽出し、水、ブラインで洗い、乾燥させた。真空で濃縮し、褐色の半固体を得た。ヘキサン中 25% の Et_2O を溶出液として用いてこの物質を FSGC に付し、2.5 グラム (92%) の所望の生成物をコハク色のガム状物として得た (2 つの重なり合うスポットの TLC の $R_f = 0.65$ 、 0.6)。

20

【0394】

工程 3 CH_3OH 中の工程 2 の生成物 (2.4 g) の溶液を 10% Pd/C (0.2 g) で処理し、 H_2 気体の風船を付けた。RT で 4 時間撹拌した後、セライトを通してろ過し、触媒を除去した。ろ液を濃縮し、コハク色のガム状物を得た。

【0395】

上記で得たプロピルニトリルを CH_3CN (12 ml) に溶かした。マグネシウムプロミドエーテラート (2.1 g、8.14 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.44 g、16.2 mmol) を加え、反応混合物を RT で一夜撹拌した。反応を水で停止させ、飽和 NaHCO_3 で塩基性にした。有機生成物を EtOAc で抽出し、処理して ~ 2 g の粗製物質を得た。FSGC (ヘキサン中の Et_2O 、10~25%) を用いて 2 つのジアステレオマー生成物を単離した (合計 1.7 g、2 工程で 79%)。

30

(S, S) ジアステレオマー (A)、TLC $R_f = 0.6$ (25%、 Et_2O ヘキサン)。0.9 g の無色のガム状物。

(R, S) ジアステレオマー (B)、TLC $R_f = 0.5$ (25%、 Et_2O ヘキサン)。0.8 g の無色のガム状物。

40

【0396】

工程 4 CH_2Cl_2 中の TFA で処理して中間体 A から BOC 保護基を除去した。単離した遊離ピペラジン (0.68 g、2.3 mmol)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジノン (0.45 g、2.3 mmol) および $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.7 mL、2.5 mmol) を 10 mL の CH_2Cl_2 に溶かし、一夜撹拌した。反応混合物に Et_2AlCN (トルエン中 1 M、2.7 mL) を加え、結果として得られた溶液を 1 日撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水で反応停止させた。セライトを、チタンおよびアルミニウム塩のろ過を補助するために加えた。二相のろ液を水、ブラインで洗い、乾燥させた。真空で濃縮し、1.1 g の黄色のガム状物 (25% の EtOAc ヘキサン中の TLC の $R_f = 0.55$) を得た。

50

【 0 3 9 7 】

結果として得られたイブソ シアノ化合物を乾燥 T H F (8 m l) に溶かし、 CH_3MgBr の溶液 (Et_2O 中 3 M、6 m l) で処理し、R T で一夜撹拌した。反応フラスコを冷たい水浴中に置き、飽和 NH_4Cl 溶液で注意深く反応停止させた。有機生成物を EtOAc で抽出し、水およびブラインで洗った。濃縮して粗生成物を回収し、これを迅速な F S G C (ヘキサン中 1 0 ~ 2 5 % の EtOAc) によって精製し、B O C ピペリジニル化合物を淡黄色のガム状物 (1 . 1 g、1 0 0 %) として得た。2 5 % の EtOAc ヘキサン中の T L C の $R_f = 0 . 6$ 。

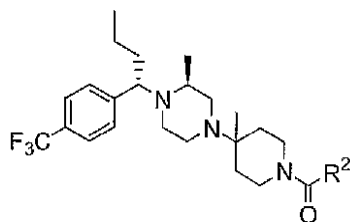
【 0 3 9 8 】

工程 5 CH_2Cl_2 中の T F A で処理し、工程 4 の生成物のピペリジン窒素の B O C 保護基を除去した。1 M NaOH で塩基性にし、 CH_2Cl_2 中で処理し、保護されていないピペリジンを 9 0 % の収率で得た。この中間体をアリールカルボン酸およびヘテロアリールカルボン酸とカップリング (E D C l、H O B t) させ、以下の表に例を示すアミド

10

【 0 3 9 9 】

【 化 1 6 3 】



20

を得た。式中、 R^2 は表に定義したとおりである。

【 0 4 0 0 】

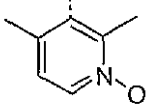
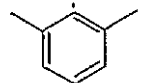
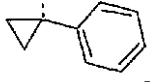
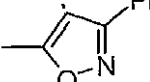
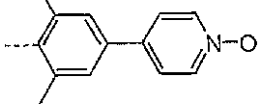
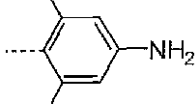
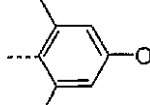
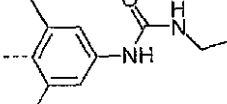
【 化 1 6 4 】

実施例	R^2	Mp ($^{\circ}\text{C}$)	HRMS (MH^+)
28A		249	計算値 : 532.3263 実測値 : 532.3268

30

【 0 4 0 1 】

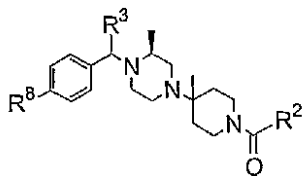
【化 1 6 5】

28B		59	計算値 : 547.3260 実測値 : 547.3278
28C		246	計算値 : 530.3358 実測値 : 530.3372
28D		239	計算値 : 542.3358 実測値 : 542.3361
28E		258	計算値 : 583.3260 実測値 : 583.3272
28F		102	計算値 : 623.3573 実測値 : 623.3572
28G		216	計算値 : 545.3467 実測値 : 545.3459
28H		217	計算値 : 546.3307 実測値 : 546.3309
28I		223	計算値 : 616.3838 実測値 : 616.3848

同様な手順を用いて以下の化合物

【 0 4 0 2 】


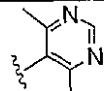
【化 1 6 6】



を調製した。式中、 R^8 、 R^3 および R^2 は表に定義したとおりである。

【 0 4 0 3 】

【化 1 6 7】

実施例	R^8	R^3	R^2	Mp (°C)
28J	$-CF_3$			195-220

【 0 4 0 4 】

10

20

30

40

【化 1 6 8】

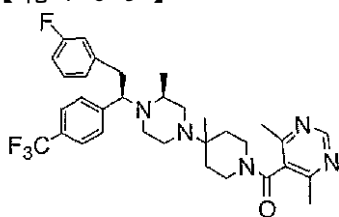
28K	-CF ₃			105-115
28L	CH ₃ CONH-			177-180
28M	-CF ₃			224-232

10

実施例 28、工程 1～4 の手順におけるベンジルブロミドの代わりに 3-フルオロベンジルブロミドまたはクロリドを用いた（工程 3 で異性体 B を処理する）後、実施例 1、工程 5 のプロセス、次いで実施例 26、工程 6～7 のプロセスを用いて、以下の化合物（HCl 塩）を調製した。

【0405】

【化 1 6 9】



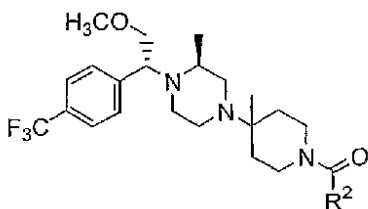
28N: m.p. 185-193 °C

20

実施例 29

【0406】

【化 1 7 0】

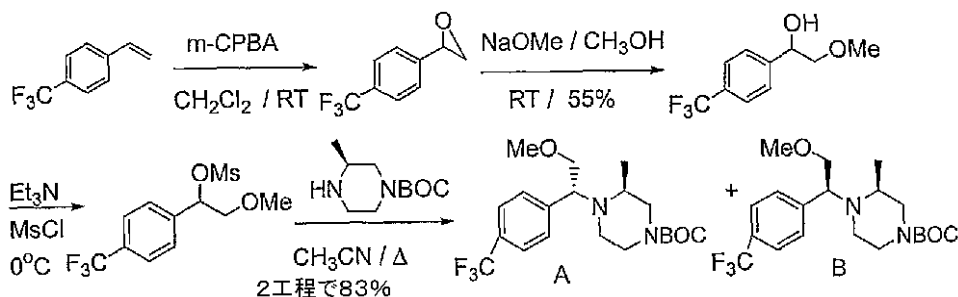


30

工程 1～3

【0407】

【化 1 7 1】



40

工程 1 30 ml の CH₂Cl₂ 中の p-トリフルオロメチルスチレン（3 g、17.4 mmol）の溶液に、固体の m-CPBA を加え、RT で 20 時間撹拌した。約 20 ml の NaHCO₃ 飽和溶液を加え、RT で 2 時間撹拌した。混合物を 20 ml の CH₂Cl₂ で希釈し、有機生成物を CH₂Cl₂ 層に抽出した。有機抽出液を処理し、粗生成物を得た。FSGC に付し、3 g の所望のエポキシド（90%）を無色の油状物として得た。TLC の R_f = 0.8（ヘキサン中 25% の EtOAc）。

【0408】

工程 2 20 ml の無水 CH₃OH 中の工程 1（2 g；10.6 mmol）の生成物の

50

溶液に、新たに調製した NaOCH_3 (0.6 g、10.6 mmol) を加えた。RT で 1 日撹拌した後、真空で CH_3OH を除去した。残留物を CH_2Cl_2 に溶かし、水およびブラインで洗った。濃縮した後、FSGC に付し、1.3 g のカルピノール (55%) を無色の油状物として得た (ヘキサン中 50% の Et_2O 、 $R_f = 0.3$)。

【0409】

工程 3 工程 2 のカルピノール (1.3 g、5.9 mmol) を CH_2Cl_2 に溶かし、氷浴中で冷却した。 Et_3N (1.7 ml、12 mmol)、次いで $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0.6 ml、7.7 mmol) で処理し、30 分間撹拌してメシレートを形成させた。標準的な後処理によって生成物を抽出した (収率 = 100%)。

【0410】

このメシレート (1.76 g、5.9 mmol) および 2 (S) メチル 4 (tert ブトキシカルボニル) ピペラジン (2.4 g、12 mmol) を 5 ml の CH_3CN に溶かし、19 時間還流加熱した。反応混合物を RT まで冷却し、そのままシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーに付した。ヘキサン中 25%、次いで 50% の Et_2O で溶出させ、ジアステレオマー生成物 A および B を単離した (合計収率 = 86%)。

A $R_f = 0.5$ (ヘキサン中 50% の Et_2O)。淡黄色のガム状物 (0.9 g、42%)

B $R_f = 0.4$ (ヘキサン中 50% の Et_2O)。コハク色のガム状物 (1.13 g、44%)

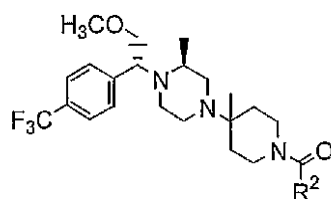
工程 4 実施例 1、工程 4 に記載したと同じように、A から誘導された遊離ピペラジン (0.9 g、2.2 mmol) の N BOC ピペリジン 4 オンによる還元アミノ化およびイブソ メチル基の導入を実行し、BOC 保護ピペリジニル化合物 (0.87 g、92%) を得た。 $R_f = 0.3$ (ヘキサン中 50% の EtOAc)。

【0411】

工程 5 TFA によってピペリジン窒素から BOC 保護基を除去し、結果として得られた化合物を実施例 8、工程 4 に記載したと同じように、EDC1/HOBt 法を用いて酸とカップリングさせ、以下の表に示す化合物

【0412】

【化 172】



を得た。式中、 R^2 は表に示すとおりである。

【0413】

【化 173】

実施例	R^2	Mp ($^{\circ}\text{C}$)	HRMS (MH^+)
29A		163	計算値 : 534.3056 実測値 : 534.3050

【0414】

【化 1 7 4】

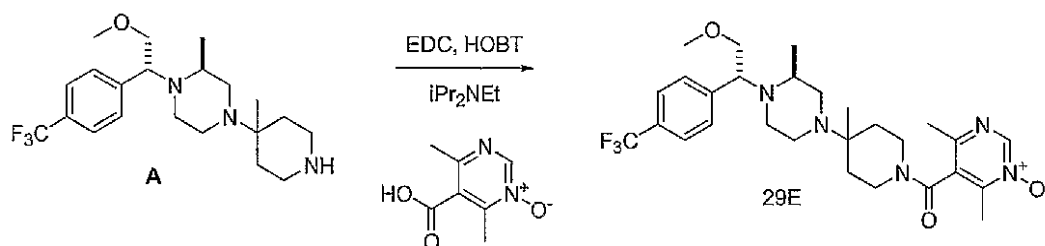
29B		208	計算値 : 548.3100 実測値 : 548.3092
29C		101	計算値 : 549.3053 実測値 : 549.3057
29D		192	計算値 : 618.3631 実測値 : 618.3638

10

実施例 2 9 E

【 0 4 1 5】

【化 1 7 5】



20

ピペリジン A (1 3 0 m g)、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩 (1 3 0 m g)、1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (9 2 m g) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 3 m l) を CH_2Cl_2 中に採り、25 で 1 9 時間撹拌した。この溶液を CH_2Cl_2 で希釈し、1 N NaOH 水溶液で洗った。水層を CH_2Cl_2 で抽出し、 MgSO_4 上で乾燥させた。ろ過および濃縮し、黄色の油状物を得た。分取薄層クロマトグラフィー (1 0 / 1 のアセトン / ヘキサン、 SiO_2) によって精製し、9 5 m g (5 1 %) の化合物 2 9 E を無色の油状物として得た。H R M S 計算値 (MH^+) 5 5 0 . 3 0 0 5、実測値 5 5 0 . 3 0 0 0。

30

【 0 4 1 6】

上記に示した実施例 2 9 の工程 1 ~ 5 に従って A を調製した。

【 0 4 1 7】

上記に示した実施例 2 3 C、工程 1 および 2 について概略を示した手順に従ってピリミジン酸を調製した。

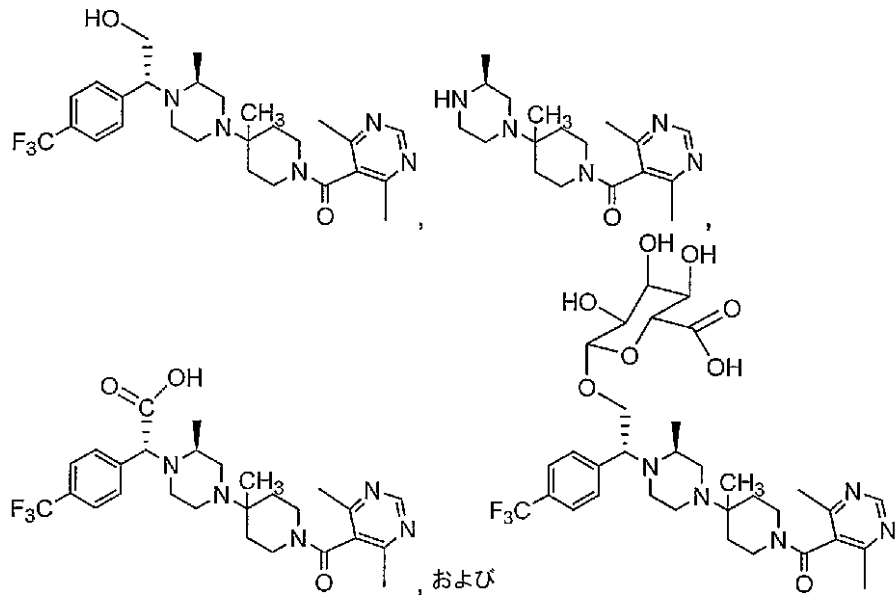
【 0 4 1 8】

化合物 2 9 E はまた、下記の実施例 2 9 F に示すように、化合物 2 9 A を投与した患者の血漿、尿、胆汁または糞便試料中の化合物 2 9 A の代謝産物として単離され得る。化合物 2 9 E に加えて、ヒトまたはその他の動物種において代謝物として単離され得る他の化合物は以下を含む。

40

【 0 4 1 9】

【化 1 7 6】



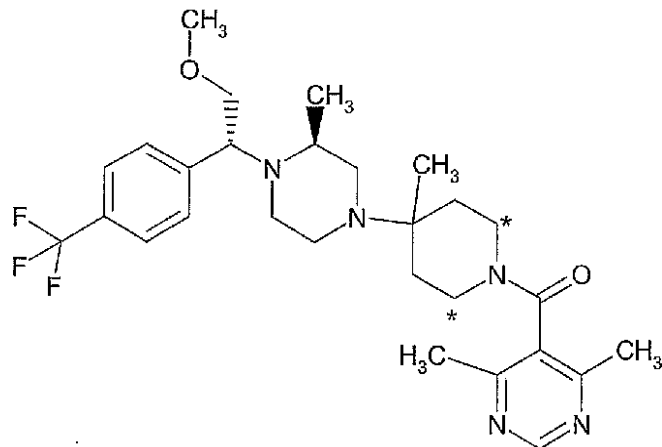
10

実施例 29F 代謝物の単離

化学薬品 ^{14}C ビクリビロック (Vicriviroc) [1 [(4,6 ジメチ
ル 5 ピリミジニル)カルボニル] 4 [4 [2 メトキシ 1 (R) [4 (20
トリフルオロメチル)フェニル]エチル] 3 (S) メチル 1 ピペラジニル] 4
メチルピペリジン、すなわち、下記

【0420】

【化 1 7 7】



30

ビクリビロック (化合物 29A、* は ^{14}C 放射性ラベルの位置を指定する)
に示す ^{14}C 化合物 29A] は、Schering - Plough Research
Institute (Kenilworth, NJ) において合成し、>97% の放射
性化学物質純度を有していた。他のすべての化合物 / 標準品は、Schering - Pl
ough Research Institute の Chemical Research
Department から入手した。HPLC 用アセトニトリルおよびメタノールは
、Burdick および Jackson (Muskegon, MI) から供給された。水
は、Millipore Milli-Q Plus 水精製システム (Bedford, MA)
を用いて精製した。

40

【0421】

試験種

【0422】

【化 1 7 8】

種	年齢	体重または肥満 度指数 (BMI)	経口投与量
ヒト (M) (n=8)	18-50 yr	BMI = 19-29 kg/m ²	水中50mgの ¹⁴ C-化合物29Aの マレイン酸塩 (100 μCi)
サル (M & F) (n=4) (系統 : Cynomolgus macaque)	2-5 yrs	2-5 kg	水中 5 mg/kg (25.8 μCi/mg) の ¹⁴ C -化合物29LA
ラット (M & F) (n=3) (系統 : Sprague Dawley)	7-10 wk	175-270 g	0.4%メチルセルロース中の 6 mg/kg (12.3 μCi/mg) ¹⁴ C-化合物 29A
M = オス ; F = メス ; n = 性別あたり動物 / 被検者数			

10

試料採集 投与後 3 3 6 時間、4 3 2 時間および 1 6 8 時間まで選択される間隔で、健康な男性志願者、サルおよびラットからそれぞれ尿および糞便を採集し、選択される時点に血液を採集した。

【0 4 2 3】

20

放射能 液体シンチレーションスペクトロメータ (L S S) を用いて全放射能を測定した。

【0 4 2 4】

代謝物の変化追跡およびキャラクタリゼーションのための試料処理

試料集積

被検者集団 / 動物集団ごとに時点別にそれぞれの種の血漿試料を集積した。残りのマトリックスはすべて、所望の採集間隔で最初にそれぞれの被検者 / 動物ごとに、次に被検者集団 / 動物集団ごとに集積し、排出された放射能の > 9 0 % をそれぞれのマトリックス中に含む複合試料を得た。

【0 4 2 5】

30

【化 1 7 9】

種	血漿(時間)	尿(時間)	糞便(時間)
ヒト	投与前 ^a , 4, 8 & 24	0-96	0-264
サル	投与前, 1 & 4	0-168	0-72
ラット	投与前, 2, 8, 12 & 24	0-48 (M) & 0-72 (F)	0-72
a: 投与前血漿を用いて抽出手順 / 条件を最適化した M = オス F = メス			

40

試料処理

【0 4 2 6】

【化 1 8 0】

マトリックス	方法
血漿	Oasis HLB カートリッジ (Waters Corp., Milford, MA) を用いる血漿SPEまたはアセトニトリルを用いる溶媒抽出および蛋白質沈殿
尿	Oasis HLB カートリッジ (Waters Corp., Milford, MA) を用いる尿SPEまたは直接注射
糞便	メタノールを用いる糞便溶媒抽出

10

移動相およびHPLC条件

LC MSおよびLC MSⁿ実験すべてについて、HPLCカラムは室温に保持した。5%のアセトニトリルを含む95%の10mM酢酸アンモニウム(pH 6.0)(A)と、95%のアセトニトリルおよび5%の水(B)からなる移動相を一定の流速(1mL/分)に保持した。すべてのLC MS実験について、カラム溶出液を分流し、20~25%をTSQ Quantum(ThermoElectron, San Jose, CA)質量分析計に流し、残りをFlow Scintillation Analyzer(FSA)アナライザーに流した。

20

【0 4 2 7】

移動相グラジエント

次の表に要約する移動相組成のプログラム線形変化を用いて代謝産物の分離を達成した。

【0 4 2 8】

【化 1 8 1】

時間(分)	%A	%B
0.0	90	10
10.0	70	30
40.0	30	70
40.1	10	90
50.0	10	90
50.1	90	10
60.0	90	10

30

HPLCおよびFSAシステム

【0 4 2 9】

【化 1 8 2】

装置	型式および販売元
HPLCポンプ、コントローラ、デガッサー、カラムオープンおよび自動サンプラー	Alliance Model 2690 (Waters Corp., Milford, MA)
フローシンチレーションアナライザー(FSA)	Model 500TR (Packard Instrument Co., Meriden, CT)
フローシンチレーションアナライザーセル体積	250または 500 μ L (Packard Instrument Co., Meriden, CT)
シンチレーション流体	Ultima Flo M at 2.4 mL/min (Packard Instrument Co., Meriden, CT)
カラム	Luna Phenyl-Hexyl 250 x 4.6 mm, 5- μ m 粒子サイズ (Phenomenex, Torrance, CA).
ガードカラム	MetaGuard Polaris C18-A, 5- μ m 粒子サイズ (Metachem Technologies, Torrance, CA).

10

質量分析計

下記に列挙する条件下で作動させた T S Q 質量分析計 (T h e r m o E l e c t r o n , S a n J o s e , C A) を用いて、すべての L C M S および L C M S / M S 実験を実行した。

20

【 0 4 3 0 】

【化 1 8 3】

パラメータ	設定
イオン化源	エレクトロスプレーイオン化(ESI)
イオン化モード	正
スプレーニードル電圧	4.0 - 4.5 kV
毛管温度	250 - 270°C
試料流速	分流後 0.20 - 0.25 mL/ 分
シースガス	窒素 (25 - 50)
補助ガス	窒素 (4 - 15)

30

測定試料からのラジオクロマトグラムを調べ、代謝物に対応する放射能ピークの位置を求めた。遅延時間 (0 . 2 ~ 0 . 5 分) を補正した後、各放射能標識化ピークについて、薬物および / または代謝物候補に関連した可能性のある分子イオンについて調べた。溶出順によって代謝物ピークラベルに M 1 から M 4 8 までの番号を割り当てた。ここで M 4 8 が最初の溶出化合物であり、M 1 がカラムから最後に溶出したものである。(下の図 1 ~ 3 を参照)。入手可能なときには、合成標準品を用いて構造帰属 (s t r u c t u r a l a s s i g n m e n t) を確認した。

40

【 0 4 3 1 】

結果

表 1 に示すように、健康な男性志願者への V I C の 5 0 m g 単回経口投与の後、投与物は、尿および糞便にほぼ等しく排出されていた。これに対して、調査したすべての非臨床種からは投与物の過半数 (5 3 ~ 7 1 %) は糞便中に回収された。図 1 に示すように、V I C は、5 0 m g 、 6 m g / k g および 5 m g / k g の ¹⁴C V I C の単回経口投与後、ヒト、サルおよびラットにおいてそれぞれ急速かつ広範に代謝された。V I C の代謝に性別関連の定性的差異はなかったため、図 2 ~ 4 にはオスのラットおよびサルからの各マトリックスのプロファイルだけを示す。

50

【 0 4 3 2 】

表 1 ^{14}C ピクリピロックの単回経口投与後のヒト (50 mg 投与)、サル (5 mg / kg 投与) およびラット (6 mg / kg 投与) における投与量の % としての放射能の排出。

【 0 4 3 3 】

【 化 1 8 4 】

時間 (h)	ヒト (n=8)		サル (n=4)				ラット (n=3)			
	尿	糞便	尿		糞便		尿		糞便	
	M	M	M	F	M	F	M	F	M	F
合計量 ^b	47.1	45.1	26.3	25.8	48.6	56.4	18.0	15.6	69.1	72.9
a: 動物の数										
b: 尿試料および糞便試料は、ヒト、サルおよびラットからそれぞれ 0-336, 0-432 および 0-168 時間に採集した。)										

10

図 1 は、 ^{14}C VIC の経口単回投与後のヒト、サルおよびラットにおけるピクリピロックの生体内変換を示す。

20

図 2 は、健康な男性志願者、オスのサルおよびオスのラットへのピクリピロックの単回経口投与後の集積した血漿抽出物の代表的なラジオクロマトグラフィーのプロフィルの比較を示す。

【 0 4 3 4 】

次の表に、ヒト、サルおよびラット種における化合物 29 A (ピクリピロック) およびその代謝物の血漿中の分布を記載する。

【 0 4 3 5 】

【 化 1 8 5 】

30

種	VICおよび代謝物(血漿)		
	主	副	痕跡
ヒト	ピクリピロック(VIC)	VIC-N-オキシド(M2/M3)、O-デスメチル-VIC(M15)、O-デスメチル-VIC-グルクロニド(M35)、モノオキシ-O-デスメチル-VIC-グルクロニド(M37)およびN-デスアルキル-VIC(M41)	M4 (m/z 550), M7 (m/z 538), M10 (m/z 508), M14 (m/z 550), M16 (m/z 494), M18/M19 (m/z 536), M20/M20a (m/z 534), M21/M22 (m/z 536), M25 (m/z 520), M25e/M25f/M25g (m/z 649), M30/M31 (m/z 536), M35b/M37a (534) & M36 (m/z 712)
サル	ピクリピロック(VIC)	VIC-N-オキシド(M2/M3)、VIC-ヒドロキシルアミン(M7) O-デスメチル-VIC(M15)、O-デスメチル-VIC-グルクロニド(M35)、VIC-ヒドロキシルアミン-グルクロニド(M26)、O-デスメチル-VIC-グルクロニド(M35)、VIC-カルボン酸(M35b/M37a)、モノオキシ-O-デスメチル-VIC-グルクロニド(M37)、N-デスアルキル-VIC(M41)およびモノオキシ-N-デスアルキル-VIC(M45/M46/M47)	M1 (m/z 400), M4 (m/z 550), M6 (m/z 518), M16 (m/z 494), M18/M19 (m/z 536), M21/M22 (m/z 536), M25 (m/z 520), M25e/M25f/M25g (m/z 649), M28 (m/z 480) & M36 (m/z 712)

40

【 0 4 3 6 】

【化 1 8 6】

ラット	ピクリピロック(VIC)	VIC-N-オキシド(M2/M3)、モノオキシ-VIC(M4)、O-デスメチル-VIC(M15)、O-デスメチル-VIC(M25)、N-デスアルキル-VIC(M41)およびモノオキシ-N-デスアルキル-VIC(M45/M46/M47)	M10 (m/z 508), M14 (m/z 550), M16 (m/z 494), M18/M19 (m/z 536), M20/M20a (m/z 534), M22 (m/z 536), M27 (m/z 536), M30/M31 (m/z 536), M35 (m/z 696) & M36/M37 (m/z 712)
主 全クロマトグラフィー放射能(TCR)の $\geq 20\%$ を有する成分			
副 TCRの3から20%の間の成分			
痕跡 TCRの $< 3\%$ しかない成分および／または質量分析計でしか検出されない成分)			

10

上記をもとにして、以下の観察事実を得ることができる。

- ・ ヒト、サルおよびラットからの血漿中では定性的に類似のプロファイルが観測された。
- ・ ヒト、サルおよびラットにおける主な循環薬物誘導成分はVICであった。
- ・ ヒトおよびサル血漿中ではO-デスメチル-VIC(M35)のグルクロニド抱合体が目立った循環代謝産物であったが、ラットではこの代謝産物は極微量しか検出されなかった。
- ・ ヒトに特異的な循環代謝産物は検出されなかった。

20

【0437】

図3は、健康な男性志願者、オスのサルおよびオスのラットへのピクリピロックの単回経口投与後の集積した尿の代表的なラジオクロマトグラフィープロファイルの比較を示す。

【0438】

次の表に、ヒト、サルおよびラット種の尿中の化合物29A(ピクリピロック)およびその代謝産物の分布を記載する。

【0439】

【化 1 8 7】

種	VICおよび代謝物(尿)		
	主	副	痕跡
ヒト	O-デスメチル-VIC-グルクロニド(M35)およびN-デスアルキル-VIC(M41)	VIC、VIC-N-オキシド(M2/M3)、O-デスメチル-VIC(M15)、モノオキシ-O-デスメチル-VIC(M18/M19)、M20/M20a(m/z 534)、モノオキシ-O-デスメチル-VIC-グルクロニド(M37)およびモノオキシ-N-デスアルキル-VIC(M45/M46/M47)	M1 (m/z 400), M4 (m/z 550), M7 (m/z 538), M10 (m/z 508), M14 (m/z 550), M16 (m/z 494), M18/M19 (m/z 536), M19a/M19b (m/z 534), M21/M22 (m/z 536), M22a/M22b (m/z 550), M25 (m/z 520), M25e/M25f/M25g (m/z 649), M28 (480), M34a/M34b/M34c (m/z 712), M30/M31 (m/z 536), M35b/M37a (534) & M36 (m/z 712)
サル	O-デスメチル-VIC-グルクロニド(M35)、N-デスアルキル-VIC(M41)およびモノオキシ-N-デスアルキル-VIC(M45/M46/M47)	VIC、VIC-N-オキシド(M2/M3)、VIC-ヒドロキシルアミン(M7)、モノオキシ-O-デスメチル-VIC(M18/M19)、M20/M20a(m/z 534)、モノオキシ-O-デスメチル-VIC(M21/M22)、VIC-ヒドロキシルアミン-グルクロニド(M26)およびモノオキシ-O-デスメチル-VIC-グルクロニド(M37)	M1 (m/z 400), M4 (m/z 550), M6 (m/z 518), M10 (m/z 508), M15 (m/z 536), M16 (m/z 494), M23 (m/z 494), M25 (m/z 520), M25e/M25f/M25g (m/z 649), M28 (480) & M36 (m/z 712)
ラット	N-デスアルキル-VIC(M41)	VIC、VIC-N-オキシド(M2/M3)、O-デスメチル-VIC(M15)、N、N-デスアルキル-VIC(M16)、モノオキシ-O-デスメチル-VIC(M18/M19)、モノオキシ-O-デスメチル-VIC(M21/M22)、O-デスメチル-VIC(M25)、N、N-デスアルキル-O-デスメチル-VIC(M28)、O-デスメチル-VIC-グルクロニド(M35)およびモノオキシ-N-デスアルキル-VIC(M45/M46/M47)	M1 (m/z 400), M4 (m/z 550), M6 (m/z 518), M10 (m/z 508), M20/M20a (m/z 534) & M35b/M37a (m/z 534)
主 投与した用量の $\geq 3\%$ を有する成分。 副 投与した用量の0.5から3%の間の成分。 痕跡 投与した用量の $< 0.5\%$ の成分および/または質量分析計でしか検出されない成分			

上記をもとにして、以下の観察事実を得ることができる。

- ・ヒト、サルおよびラットにおいて、主な尿代謝物N-デスアルキル-VIC(M41)およびO-デスメチル-VIC-グルクロニド(M35)は全体としてそれぞれ、投与量の21%、8%および4%を占めた。
- ・M35は、尿中では投与量の11%および3%の寄与を示したが、この代謝産物は、ラットからの尿中では1%しか占めなかった。

【0440】

図4は、健康な男性志願者、オスのサルおよびオスのラットへのピクリビロックスの単回経口投与後の集積糞便の抽出液の代表的なラジオクロマトグラフィーのプロフィルの比較を示す。

【0441】

次の表に、ヒト、サルおよびラット種の糞便中の化合物29A(ピクリビロックス)およびその代謝産物の分布を記載する。

【0442】

10

20

30

40

【化 1 8 8】

種	VICおよび代謝物(糞便)		
	主	副	痕跡
ヒト	N-デスアルキル-VIC(M41) およびM20/M20a(m/z 534)	VIC、モノオキシ-VIC(M14)、 O-デスメチル-VIC(M15)、N 、N-デスアルキル-VIC(M16)、N、N-デスアルキル-VIC(M16a)、モノオキシ-O-デスメ チル-VIC(M19)、M25e/M 25f/M25g(m/z 649)、V IC-カルボン酸(M35b/M37 a)およびモノオキシ-N-デスア ルキル-VIC(M45/M46/ M47)	M6 (m/z 518), M7 (m/z 538), M10 (m/z 508), M14 (m/z 550), M19a/M19b (m/z 534), M23 (m/z 494), M25 (m/z 520), M27 (m/z 536) & M28 (480)
サル	N-デスアルキル-VIC(M41) およびM20/M20a(m/z 534)	VIC、VIC-ヒドロキシルアミン(M7)、N、N-デスアルキル-VI C(M16a)、N、N-デスアルキ ル-VIC(M23)、モノオキシ-VI C(M22a)、M25e/M25f? M25g(m/z 649)、N、N- デスアルキル-O-デスメチル- VIC(M28)、モノオキシ-VIC(M33)、VIC-カルボン酸(M35 b/M37a) & モノオキシ-N-デ スアルキル-VIC(M45/M46 /M47)	M1 (m/z 400), M6 (m/z 518), M10 (m/z 508), M15 (m/z 520), M16 (m/z 494) & M18/M19 (m/z 536) & M21/M22 (m/z 536)
ラット	N-デスアルキル-VIC(M41) およびO-デスメチル-VIC(M 15)	VIC、モノオキシ-VIC(M4)、 VIC-ヒドロキシルアミン(M7) 、N、N-デスアルキル-VIC(M16)、モノオキシ-O-デスメ チル-VIC(M19)、O-デスメ チル-VIC(M25)、M25e/ M25f/M25g(m/z 649) 、N、N-デスアルキル-O-デ スメチル-VIC(M28)、M35a 1(m/z 600)、VIC-カルボ ン酸(M35b/M37a)および モノオキシ-N-デスアルキル- VIC(M45/M46/M47)	M1 (m/z 400), M2/M3 (m/z 550), M5a/M5b (m/z 548), M6 (m/z 518), M10 (m/z 508), M20/M20a (m/z 534) & M25d (m/z 536)
主 投与した用量の $\geq 5\%$ を有する成分			
副 投与した用量の1から5%の間の成分			
痕跡 投与した用量の $< 1\%$ の成分および/または質量分析計でしか検出されない成分)			

10

20

30

上記をもとにして、以下の観察事実を得ることができる。

- ・ヒト、サルおよびラットでは、全体として投与した用量の16～35%を占める主要な糞便代謝物は、N-デスアルキル-VIC(M41)、O-デスメチル-VIC(M15)、およびM15の酸化生成物(m/z 534のM20/M20a)を含む。

40

【0443】

代謝物の研究からの全体的な結論は、以下の通りである。

- ・健康な志願者への単回経口50mg投与の後、ピクリビロク(VIC、化合物29A)およびその代謝産物は、糞便および尿中にほぼ等しく排出された。これに対して、ラットおよびサルへのVICのそれぞれ単回5mg/kgおよび6mg/kg経口投与の後、放射能は大部分糞便中に排出された。
- ・調査したすべての種で、VICの一次生体内変換は、O-脱メチル化、N-脱アルキル化、酸化およびグルクロン酸化を含んでいた。

【0444】

50

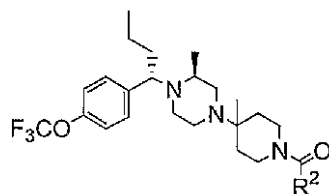
健康な男性志願者へのV I Cの単回50mg経口投与の後、ヒトに特異的な代謝産物は全く観測されなかった。

【0445】

実施例30

【0446】

【化189】

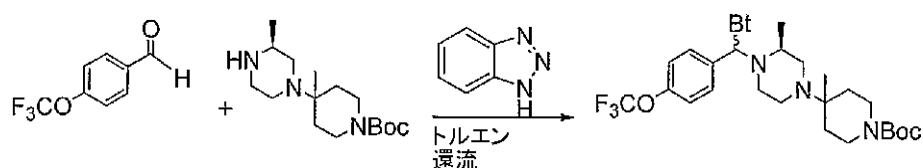


10

工程1

【0447】

【化190】



20

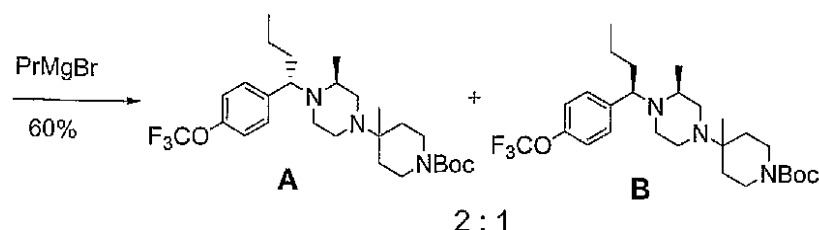
乾燥トルエン中のp-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド(0.48ml、3.36mmol)、ピペリジノ-ピペラジン(1.00g、3.36mmol)およびベンゾトリアゾール(0.48g、4.00mmol)の溶液を6時間加熱還流した。反応混合物をRTまで冷却し、真空中で溶媒を除去した。生成物の形成をNMRで確認した後、生成物を精製しないで次の工程に用いた。

【0448】

工程2

【0449】

【化191】



30

20mlトルエン中の工程1の生成物(1.16g、1.97mmol)の溶液に、n-プロピルマグネシウムブロミド(Et₂O中2M、1.1ml)の溶液を加え、この混合物をRTで15時間撹拌した。反応混合物を氷とNH₄Cl飽和水性溶液とに加えて反応を停止させた。水層をEtOAcで抽出し、1M NaOH溶液、水およびブラインで洗った。濃縮し、FSGC(20%EtOAc-ヘキサン)に付して精製し、所望の生成物Aを得た。さらに、ヘキサン中30%EtOAcで溶出させ、(R,S)ジアステレオマーBを得た。

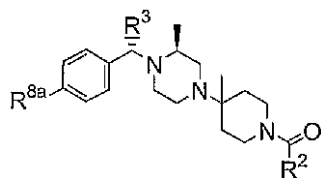
40

【0450】

工程3 CH₂Cl₂中でアミンAをTFAで処理し、BOC保護基を除去した。EDCl/HOBtを用いて遊離のピペリジンを酸とカップリングさせ、次の表中の化合物30~30Bを得た。同様な方法を用いて化合物30C~Iを合成した。

【0451】

【化 1 9 2】



実施例	R ^{8a}	R ³	R ²	Mp (°C)	HRMS (MH ⁺) 実測値
30	-OCF ₃	n-Pr		237	546.3314
30A	-OCF ₃	n-Pr		241	548.3217
30B	-OCF ₃	n-Pr		219	632.3779
30C	H	-		175-178	--
30D	H	-		177-189	--
30E	H	-		84-90	--

10

20

【 0 4 5 2】

【化 1 9 3】

30F	-CF ₃	-		180-192	--
30G*	-CF ₃	-		180-186	--
30H	H	-		178-188	--
30I*	-OCF ₃	-		165-175	--

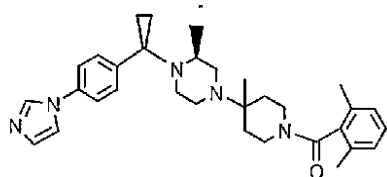
*ジアステレオマーの混合物

30

実施例 3 1

【 0 4 5 3】

【化 1 9 4】



40

キシレン (2 ml) 中の実施例 12、工程 2 の生成物 (150 mg、0.27 mmol)、イミダゾール (27.4 mg、0.403 mmol)、1,10-フェナントロリン (48 mg、0.27 mmol)、trans,trans-ジベンジリデンアセトン (6.28 mg、0.027 mmol)、銅 (II) トリフルオロメタンスルホネートベンゼン錯体 (15 mg、0.027 mmol) および Cs₂CO₃ (96.1 mg、0.3

50

mmol) の溶液を 110 で 5 日間撹拌した。反応混合物を RT まで冷却し、飽和 NaHCO₃ を加えた。EtOAc を用いて抽出により後処理した後、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、標題化合物 (70 mg、52% 収率) を得た。分解 215 (HCl 塩)。C₂₉H₃₉ClN₃O₅ の HRMS (M+H⁺) 計算値 500.3389、実測値 500.3396。

【0454】

次のアッセイを用いて本発明の化合物の CCR5 拮抗活性を測定することができる。

【0455】

CCR5 膜結合アッセイ

CCR5 膜結合アッセイを利用する高スループットスクリーニングによって、RANTES 結合の阻害剤を同定する。このアッセイは、ヒト CCR5 ケモカイン受容体を発現する NIH 3T3 細胞から調製した膜を利用する。この膜には、この受容体の天然リガンドである RANTES に結合する能力がある。96 ウェルプレートフォーマットを用いて、化合物の存在下または非存在下に膜調製物を ¹²⁵I RANTES と 1 時間インキュベートする。化合物を 0.001 μg/ml から 1 μg/ml の広い範囲に連続希釈し、3 連で試験する。ガラスファイバーフィルタによって反応カクテルを集め、徹底的に洗う。反復についての全計数値を平均し、総 ¹²⁵I RANTES 結合の 50 パーセントを阻害するために必要な濃度としてデータを報告する。膜結合アッセイにおいて強力な活性を有する化合物を、二次細胞 (secondary cell) ベースの HIV 1 進入および複製アッセイにおいてさらに特徴付ける。

10

20

【0456】

HIV 1 進入アッセイ

HIV 1 の NL4 3 株をコードするプラスミド (エンベロープ遺伝子の変異およびルシフェラーゼレポータープラスミドの導入によって改変されている) を、Connor et al, Virology, 206 (1995), p. 935-944 に記載されているいくつかの HIV 1 エンベロープ遺伝子の 1 つをコードするプラスミドとともに同時トランスフェクションして、複製欠損 HIV 1 レポータービリオンを生成する。リン酸カルシウム沈殿法によるこれら 2 つのプラスミドのトランスフェクションの後、第 3 日にウイルス上清を集め、機能的なウイルス力価を測定する。次に、これらのストックを用いて、試験化合物の存在下または非存在下で予めインキュベートした、CD4 とケモカイン受容体 CCR5 とを安定に発現する U87 細胞を感染させる。37 で 2 時間感染を行い、細胞を洗い、培地を、化合物を含む新しい培地に換える。細胞を 3 日間インキュベートし、溶解させ、ルシフェラーゼ活性を測定する。結果を対照培養物中のルシフェラーゼ活性の 50% を阻害するために必要な化合物の濃度として報告する。

30

【0457】

HIV 1 複製アッセイ

このアッセイは、初代末梢血単核細胞または安定な U87 CCR5 細胞株を用いて初代 HIV 1 株の感染を阻止する抗 CCR5 化合物の効果を測定する。正常かつ健康なドナーからの初代リンパ球を精製し、感染させる 3 日前に PHA および IL 2 でインビトロ刺激する。96 ウェルプレートフォーマットを用いて、37 で 1 時間細胞を薬物で予備処理し、続いて向 M 性 HIV 1 分離株で感染させる。感染後、細胞を洗って残留接種物を除去し、化合物の存在下で 4 日間培養する。培養上清を集め、ウイルス p24 抗原濃度の測定によってウイルス複製を測定する。

40

【0458】

カルシウムフラックスアッセイ

HIV 共受容体 CCR5 を発現する細胞にカルシウム感受性染料を負荷させた後、化合物または天然 CCR5 リガンドを加える。作動薬特性を有する化合物は、細胞内にカルシウムフラックスシグナルを誘導し、一方、CCR5 拮抗薬はそれ自体ではシグナル伝達を誘導しないが、天然リガンド RANTES によるシグナル伝達を遮断することができる化合物として同定される。

50

【 0 4 5 9 】

G T P S 結合アッセイ

G T P S 結合アッセイは、C C R 5 リガンドによる受容体活性化を測定する。このアッセイは、適切なリガンドによる受容体活性化の結果として起こる、受容体結合型 G 蛋白質への³ ⁵ S 標識化 G T P の結合を測定する。このアッセイでは、C C R 5 リガンド R A N T E S を C C R 5 発現細胞由来の膜とともにインキュベートし、結合した³ ⁵ S 標識をアッセイして受容体活性化（または結合）に対する結合を測定する。このアッセイは、化合物が受容体の活性化を誘導して作動薬特性を示すか、あるいは競合または非競合的な様式での R A N T E S 結合の阻害を測定して、拮抗薬特性を示すかを定量的に測定する。

【 0 4 6 0 】

走化性アッセイ

走化性アッセイは、試験化合物の作動薬対拮抗薬特性を特徴付ける機能的なアッセイである。このアッセイは、ヒト C C R 5 (B a F 5 5 0) を発現する非接着性マウス細胞株が、試験化合物または天然リガンド（すなわち R A N T E S 、 M I P 1 ）のどちらかへの応答として膜を通して移行する能力を測定する。細胞は、浸透性の膜を通して作動薬活性を有する化合物の方へ移行する。拮抗薬である化合物は、走化性を誘導することができないだけでなく、既知の C C R 5 リガンドへの応答として細胞移行を抑制することもできる。

【 0 4 6 1 】

炎症性条件における C C R 5 受容体などの C C ケモカイン受容体の役割が、Immunology Letters, 57, (1997), 117 - 120 (関節炎)、Clinical & Experimental Rheumatology, 17 (4) (1999), p. 419 - 425 (関節リウマチ)、Clinical & Experimental Immunology, 117 (2) (1999), p. 237 - 243 (アトピー性皮膚炎)、International Journal of Immunopharmacology, 20 (11) (1998), p. 661 - 7 (乾癬)、Journal of Allergy & Clinical Immunology, 100 (6, Pt 2) (1997), p. S52 - 5 (喘息)、および Journal of Immunology, 159 (6) (1997), p. 2962 - 72 (アレルギー) などの刊行物に報告されている。

【 0 4 6 2 】

R A N T E S 結合の阻害を測定するアッセイにおいて、本発明の化合物の活性は、約 0 . 5 から約 1 5 0 0 n M 、好ましくは約 0 . 5 から約 7 5 0 n M 、より好ましくは約 0 . 5 から 3 0 0 n M 、最も好ましくは約 0 . 5 から 5 0 n M の範囲の K i の活性を有する。R A N T E S 結合の阻害を測定する試験における式 I および I I の好ましい化合物および代表的化合物の場合の結果を下の表に示す。表中の「Ex. No.」は「実施例番号」を意味し、「n M」は「ナノモラー」を意味する。

【 0 4 6 3 】

【 化 1 9 5 】

Ex. No.	Ki (nM) RANTES結合の阻害
3C	9.97
6C	30.0
6E	1.43
11	10.5
16	60

10

20

30

40

50

本発明に記載されているCCR5拮抗薬化合物の医薬品組成物を調製する場合、不活性な薬学的に許容されるキャリアは、固体または液体のどちらであってもよい。固形調製物は、粉体、錠剤、分散顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤を含む。散剤および錠剤は、約5から約95パーセントの活性成分を含んでよい。適当な固体キャリアは、当該分野で公知であり、例えば炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖またはラクトースがある。錠剤、散剤、カシェ剤およびカプセル剤を経口投与に適する固体投与形として用いてよい。薬学的に許容されるキャリアおよび種々の組成物についての製造方法の例は、A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvaniaにおいて見出され得る。

10

【0464】

液体形調製物は、溶液、懸濁液及び乳濁液を含む。例として、非経口注射のために、または経口での液剤、分散剤およびエマルジョンのための甘味剤および不透明化剤の添加のために、水もしくは水-プロピレングリコール溶液が意図され得る。液体形調製物は、鼻腔内投与用の溶液も含んでよい。

【0465】

吸引に適するエアロゾル調製物は、溶液および粉体形の固体を含んでよく、不活性な圧縮気体、例えば窒素などの薬学的に許容されるキャリアと組合せてよい。

【0466】

使用の直前に経口または非経口投与のどちらかのための液体形調製物に変換することが意図される固体調製物も含まれる。そのような液体形は、液剤、懸濁液およびエマルジョンを含む。

20

【0467】

本発明のCCR5拮抗薬化合物は、経皮送達可能であってよい。経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび/またはエマルジョンの形であってよく、この目的の技術分野において慣用的なマトリックスまたはリザーバ型の経皮パッチに含んでよい。

【0468】

好ましくは、CCR5拮抗薬化合物は経口投与される。

【0469】

好ましくは、本医薬品調製物は、単位用量の形にする。そのような形において、その調製物は、適切な量の活性成分（例えば、所望の目的を達成するための有効量）を含む、適切な大きさの単位用量に、再分割される。

30

【0470】

調製物の単位投与形中の活性化合物の量は、特定の用途に応じて、約10mgから約500mg、好ましくは約25mgから約300mg、より好ましくは約50mgから約250mg、最も好ましくは約55mgから約200mgの間で変化させ、または調節してよい。

【0471】

使用される実際の用量は、患者の要求および治療する病態の重篤さによって変化させてよい。特定の状況での適切な用量計画の決定は、当業者の裁量内である。便宜上、1日の用量全体を分け、1日の間に必要に応じて分割投与してよい。

40

【0472】

本発明のCCR5拮抗薬化合物および/またはその薬学的に許容される塩の投与の量および頻度は、患者の年齢、病態および身体の大きさ、ならびに治療する徴候の重篤さなどの因子を考慮し、臨床主治医の判断によって調節する。経口投与の場合の一般的に推奨される1日あたりの用量計画は、2分割から4分割投与で約100mg/日から約300mg/日、好ましくは150mg/日から250mg/日の範囲、より好ましくは約200mg/日であってよい。

【0473】

50

【 0 4 7 4 】

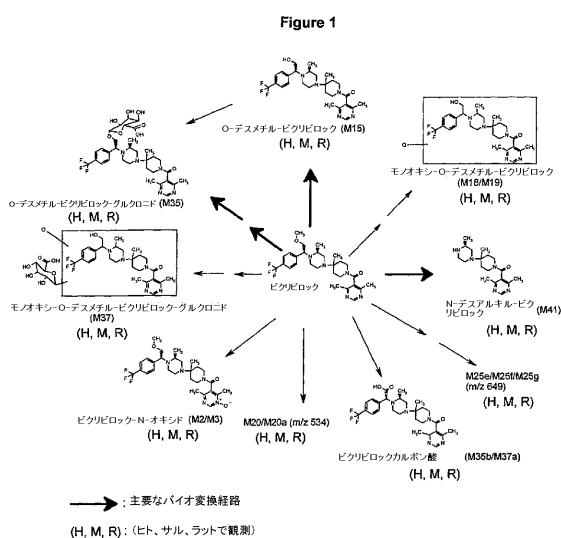
【図面の簡単な説明】

【 0 4 7 5 】

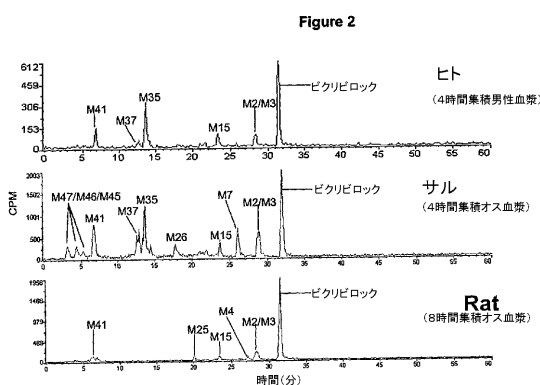
【図 4】図 4 は、健康な男性志願者、オスのサルおよびラットへのピクリピロックの単回経口投与後の集積糞便抽出物の代表的な放射線クロマトグラフィー変化の比較を示す。

10

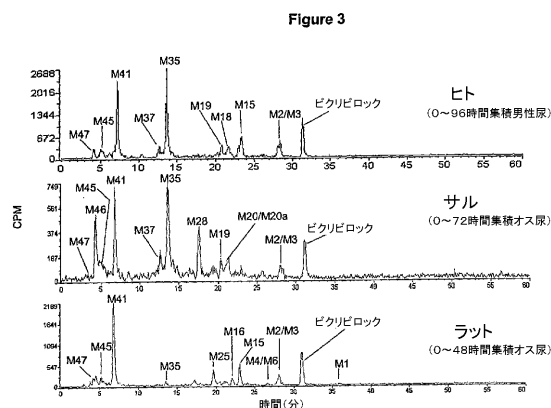
【 図 1 】



【 図 2 】

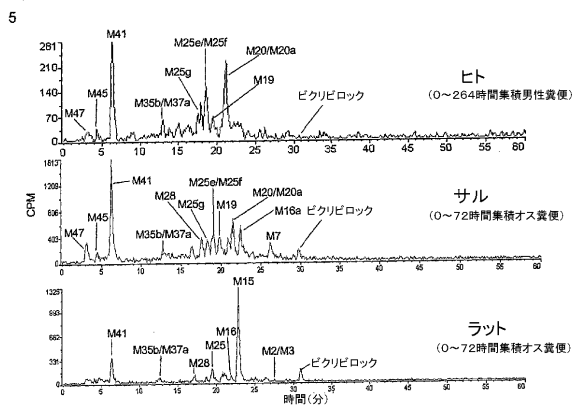


【 叉 3 】



【 図 4 】

Figure 4



【 手続補正書 】

【 提出日 】平成20年6月17日(2008.6.17)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

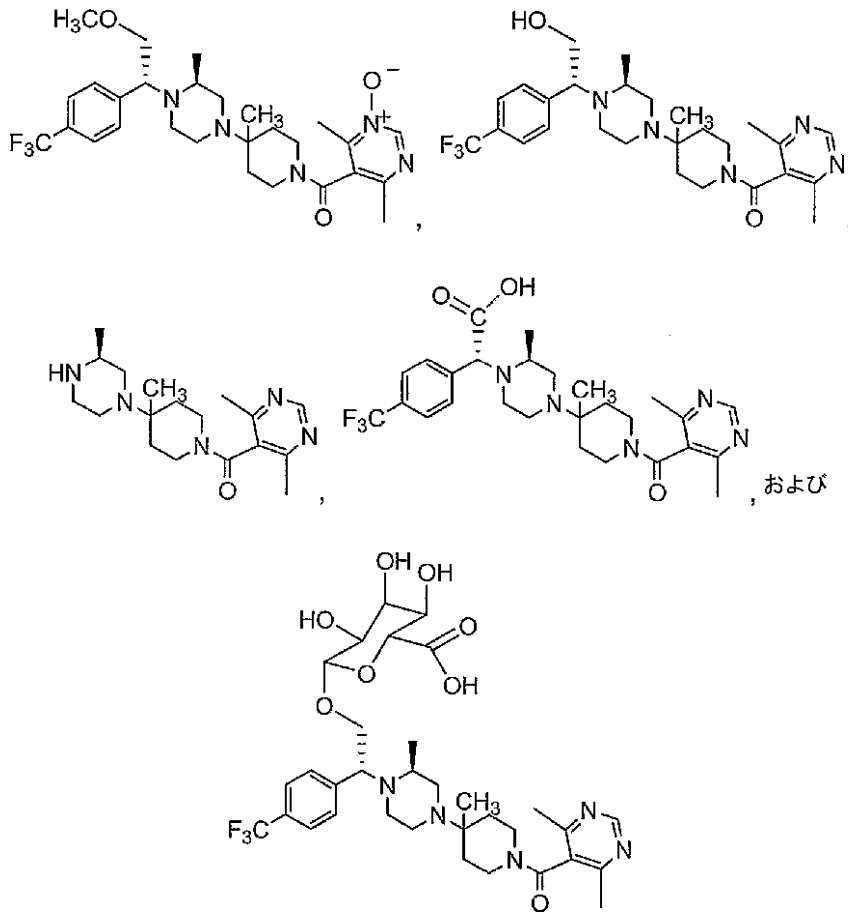
【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

純粋な単離された形の化合物であって、

【化 1】

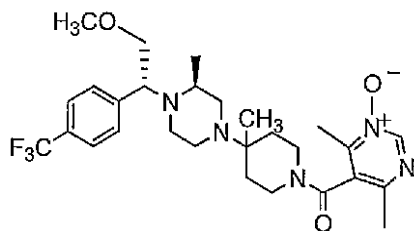


からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステル。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、

【化 2】

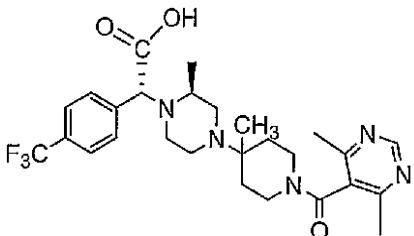


である化合物、またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物であって、

【化 3】

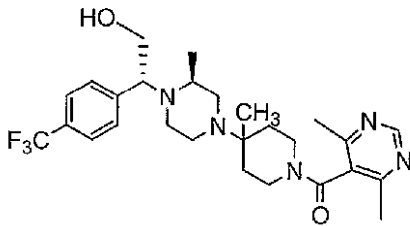


である化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステル。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物であって、

【化 4】

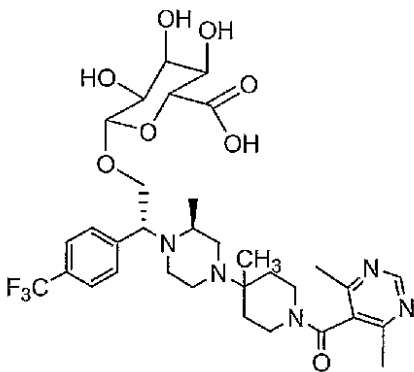


である化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステル。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物であって、

【化 5】

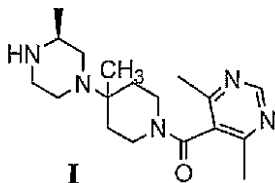


である化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステル。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物であって、

【化 6】



である化合物、またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステルの有効な量を薬学的に許容されるキャリアと組み合わせて含む医薬品組成物。

【請求項 8】

ヒト免疫不全ウイルスを治療するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステルの治療有効量を含む、組成物。

【請求項 9】

ヒト免疫不全ウイルスの治療において有用な 1 つ以上の抗ウイルス剤またはその他の剤と組み合わせて投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記抗ウイルス剤が、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤からなる群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記抗ウイルス剤が、ジドブジン、ラミブジン、ザルシタビン、ジダノシン、スタブジン、アバカビル、アデフォビルジピボキシル、ロブカビル、BCH 10652、エミト

リシタピン、ベータ L FD 4、DAPD、ロデノシン、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ、PNU 142721、AG 1549、MKC 442、(+) カラノライド A および B、サキナビル、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、ラシナビル、DMP 450、BMS 2322623、ABT 378、アンブレナビル、ヒドロキシ尿素、リバビリン、IL 2、IL 12、ペンタフシド、イッサム第 11607 号および AG 1549 からなる群から選択される、請求項 10 に記載の 組成物。

【請求項 12】

固形臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、関節炎、関節リウマチ、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、乾癬、喘息、アレルギーまたは多発性硬化症を治療する ための組成物 であって、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステルの治療有効量を含む、組成物。

【請求項 13】

固形臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、関節炎、関節リウマチ、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、乾癬、喘息、アレルギーまたは多発性硬化症の治療のための請求項 12 に記載の 組成物 であって、該組成物 は、該疾患の治療において有用な 1 つ以上の他の剤をさらに含む、組成物。

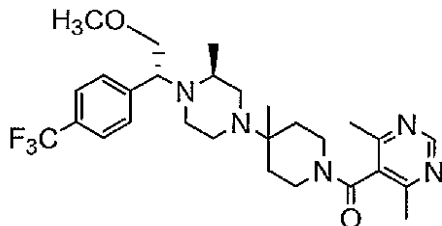
【請求項 14】

単一のパッケージ中の別々の容器内に、ヒト免疫不全ウイルスを治療するために組み合わせるための複数の医薬品組成物を含むキットであって、該キットは、薬学的に許容されるキャリア中の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはエステルの有効な量を含む医薬品組成物を 1 つの容器の中に含み、薬学的に許容されるキャリア中のヒト免疫不全ウイルスの治療において有用な抗ウイルス剤または他の剤の有効な量を含む 1 つ以上の医薬品組成物を別の容器の中に含む、キット。

【請求項 15】

患者が、式

【化 7】



の化合物を投与されているかどうかを判定する方法であって、該方法は、該患者から得た血漿、尿、胆汁または糞便が、請求項 1 に記載の化合物の存在を示すかを判定するステップを含む、方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/040636

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D401/14	C07H17/02	A61K31/506 A61P31/18 A61P37/06
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07H A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/079157 A (SCHERING CORP [US]) 10 October 2002 (2002-10-10) Scheme 1, formula 2; product of example 1, step 1;	1,6
X	WO 00/66558 A (SCHERING CORP [US]; BAROUDY BAHIGE M [US]; CLADER JOHN W [US]; JOSIEN) 9 November 2000 (2000-11-09) claims 1,10	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 March 2007		Date of mailing of the international search report 04/04/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Johnson, Claire

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/040636

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 8-13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/040636

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02079157	A	10-10-2002	AR 033622 A1	26-12-2003
			CA 2442210 A1	10-10-2002
			CN 1500078 A	26-05-2004
			EP 1373206 A1	02-01-2004
			HU 0400389 A2	30-08-2004
			JP 2004524360 T	12-08-2004
			MX PA03008801 A	18-02-2004
			NZ 528011 A	27-08-2004
			ZA 200307171 A	13-12-2004
WO 0066558	A	09-11-2000	AU 780888 B2	21-04-2005
			AU 4500900 A	17-11-2000
			AU 2005202357 A1	23-06-2005
			BR 0010304 A	13-02-2002
			CA 2371583 A1	09-11-2000
			CZ 20013940 A3	17-04-2002
			EP 1175401 A1	30-01-2002
			HU 0202867 A2	28-01-2003
			JP 3722700 B2	30-11-2005
			JP 2002543185 T	17-12-2002
			NO 20015366 A	03-01-2002
			PL 351388 A1	07-04-2003
			SK 15692001 A3	02-07-2002
			TR 200103214 T2	21-03-2002
			ZA 200108868 A	27-01-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 H 15/26	(2006.01)	C 0 7 H 15/26	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, L A, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ラマンサン, ラグラン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 4, ケンダル パーク, カントリー ウッズ
ドライブ 7

(72)発明者 ゴーサル, アニマ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 1 7, エジソン, ハナ ロード 5 0 0 5

(72)発明者 ミラー, マイケル ダブリュー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 7 6, スコッチ プレーンズ, ランバーツ ミル
ロード 1 8 6 2

(72)発明者 チョードリー, スワパン ケー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 5 9, ウォレン, サニー スロープ ドライブ
7

(72)発明者 オールトン, ケビン ビー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 2 7, シーダー ノールズ, サミット アベニュー
7 0

F ターム(参考) 4C057 BB02 DD01 JJ55

4C063 AA01 AA03 BB02 BB04 CC29 CC34 CC51 DD10 EE01

4C084 AA19 MA02 NA14 ZA15 ZA59 ZA66 ZA89 ZA96 ZB02 ZB08

ZB11 ZB13 ZB15 ZB33 ZC42 ZC55

4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 BC67 EA07 GA07 GA08 GA09 MA01

MA04 NA14 ZA15 ZA59 ZA66 ZA89 ZA96 ZB02 ZB08 ZB11

ZB13 ZB15 ZB33 ZC42 ZC55