

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5819397号
(P5819397)

(45) 発行日 平成27年11月24日 (2015.11.24)

(24) 登録日 平成27年10月9日 (2015.10.9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/06 (2006.01)

C O 7 D 401/06 C S P

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

請求項の数 7 (全 125 頁)

(21) 出願番号 特願2013-501427 (P2013-501427)
 (86) (22) 出願日 平成23年3月23日 (2011.3.23)
 (65) 公表番号 特表2013-522372 (P2013-522372A)
 (43) 公表日 平成25年6月13日 (2013.6.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/029579
 (87) 国際公開番号 W02011/119701
 (87) 国際公開日 平成23年9月29日 (2011.9.29)
 審査請求日 平成26年3月14日 (2014.3.14)
 (31) 優先権主張番号 61/316,432
 (32) 優先日 平成22年3月23日 (2010.3.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591002957
 グラクソスミスクライン・リミテッド・ラ
 イアビリティ・カンパニー
 GlaxoSmithKline LLC
 アメリカ合衆国デラウェア州、ウィルミン
 グトン、コーポレーション、サービス、カ
 ンパニー、センタービル、ロード、271
 1、スウィート、400
 (74) 代理人 100117787
 弁理士 勝沼 宏仁
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
 (74) 代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝

最終頁に続く

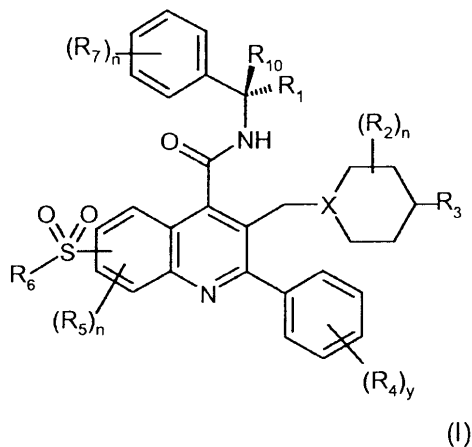
(54) 【発明の名称】 TRPV4拮抗薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の化合物またはその薬学上許容される塩：

【化1】



10

[式中、

R₁ は、独立に、H、CF₃ または Me であり；

20

R_2 は、独立に、 OH 、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 F 、 CH_2OC_{1-4} アルキル、 CF_3 または CF_2H であり；

R_3 は、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはヘキサヒドロアゼピニルであり；これらはすべて、非置換であっても、1個または2個の R_8 で置換されていてもよく；

あるいは、 R_3 は、 $N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ であり、ここで、 C_{1-6} アルキルは非置換であっても、 OH または $-OCH_3$ で置換されていてもよく；

R_4 は、 CF_3 、ハロ、 OMe 、または C_{1-3} アルキルであり；

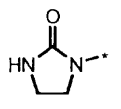
R_5 は、

【化2】

10



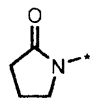
【化3】



ハロ、シアノ、 CF_3 、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、ピロリル、ピペラジニル、ピリミジニル、 OH 、 $O-C_{1-4}$ アルキル- OR_6 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 OCH_2CN 、 OR_6 、または CH_2R_9 であり；

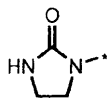
ここで、

【化4】



【化5】

30



ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、ピロリル、ピペラジニル、またはピリミジニルは非置換であっても、1個または2個のハロ、 OH 、 OR_6 、または R_6 で置換されていてもよく；

R_6 は、独立に、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルであり；

R_7 は、独立に、ハロ、メチル、または OMe であり；

R_8 は、独立に、 OH 、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 F 、 CH_2OC_{1-4} アルキル、 CF_3 、または CF_2H であり；

R_9 は、独立に、ピロリジニル、モルホリニル、またはピペリジニルであり；

R_{10} は、独立に、 H 、 CF_3 、または Me であり；

n は、独立に、0、1、または2であり；

X は、 N または C であり；

y は、1または2である]。

【請求項2】

R_1 が、独立に、 CF_3 または Me であり；

R_2 が、独立に、 OH 、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 F 、 CH_2OC_{1-4} アルキル、 CF_3 、または CF_2H であり；

50

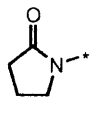
R_3 が、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはヘキサヒドロアゼピニルであり；これらはすべて、非置換であっても、1個または2個の R_8 で置換されていてもよく；

あるいは、 R_3 が、 $N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ であり、ここで、 C_{1-6} アルキルは非置換であっても、 OH または $-OCH_3$ で置換されていてもよく；

R_4 が、 CF_3 またはハロであり；

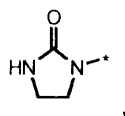
R_5 が、

【化6】



10

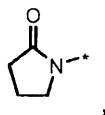
【化7】



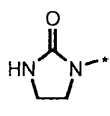
ハロ、シアノ、 CF_3 、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、ピロリル、ピペラジニル、ピリミジニル、 OH 、 $O-C_{1-4}$ アルキル- OR_6 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 OCH_2CN 、 OR_6 、または CH_2R_9 であり；

ここで、

【化8】



【化9】



30

ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、ピロリル、ピペラジニル、またはピリミジニルは非置換であっても、1個または2個の OR_6 または R_6 で置換されていてもよく；

R_6 が、独立に、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R_7 が、独立に、ハロ、メチル、または OMe であり；

R_8 が、独立に、 OH 、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 F 、 CH_2OC_{1-4} アルキル、 CF_3 または CF_2H であり；

R_9 が、独立に、ピロリジニル、モルホリニル、またはピペリジニルであり；

R_{10} が、 H であり；

n が、独立に、0または1であり；

X が、 N または C であり；かつ

y が、1または2である、請求項1に記載の式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項3】

R_1 が、独立に、 CF_3 または Me であり；

R_2 が、独立に、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、または CF_2H であり；

R_3 が、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはヘキサヒドロアゼピニルであり；これらはすべて、非置換であっても、1個または2個の R_8 で置換されていても

50

よく；

あるいは、 R_3 が、 $N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ であり、ここで、 C_{1-6} アルキルは非置換であっても、 OH または $-OCH_3$ で置換されていてもよく；

R_4 が、 CF_3 またはハロであり；

R_5 が、ハロ、シアノ、 CF_3 、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 OH 、 $O-C_{1-4}$ アルキル- OR_6 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 OCH_2CN 、または OR_6 であり；

R_6 が、独立に、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R_7 が、独立に、ハロ、メチル、または OMe であり；

R_8 が、独立に、 OH 、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 F 、 $C_{10}H_2OC_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、または CF_2H であり；

R_{10} が、 H であり；

n が、独立に、 0 または 1 であり；

X が、 N であり；かつ

y が、 1 または 2 である、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 4】

R_1 が、独立に、 CF_3 または Me であり；

R_2 が、独立に、 C_{1-4} アルキルであり；

R_3 が、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはヘキサヒドロアゼピニルであり；これらはすべて、非置換であっても、 1 個または 2 個の R_8 で置換されていてもよく；

R_4 が、 CF_3 またはハロであり；

R_5 が、ハロ、シアノ、 CF_3 、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 OH 、 $O-C_{1-4}$ アルキル- OR_6 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 OCH_2CN 、または OR_6 であり；

R_6 が、独立に、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R_7 に関しては、 N が、 0 であり；

R_8 が、独立に、 OH 、 C_{1-4} アルキル、 F 、 CF_3 、または CF_2H であり；

R_{10} が、 H であり；

n が、独立に、 0 または 1 であり；

X が、 N であり；かつ

y が、 1 または 2 である、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 5】

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (メチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (メチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

6 - (エチルスルホニル) - 7 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

50

6 - (エチルスルホニル) - 7 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

6 - (エチルスルホニル) - 7 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

6 - (エチルスルホニル) - 7 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

10

6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - { [3 - メチル - 4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - { [3 - メチル - 4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - [(3' - メチル - 1, 4' - ビピペリジン - 1' - イル) メチル] - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

20

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (メチルスルホニル) - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

7 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

30

7 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (エチルスルホニル) - N - (1 - メチル - 1 - フェニルエチル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (エチルスルホニル) - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

40

7 - (エチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

7 - (エチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (エチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

50

3 - (1 , 4 ' - ピピペリジン - 1 ' - イルメチル) - 7 - クロロ - 6 - (エチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2

50

50

3 - { [(3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル] メチル }
- 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (ト
リフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - ({
4 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1 - ピロリジニル] - 1 - ビペリジニル } メチル)
- N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカル
ボキサミド ;

6 - (メチルスルホニル) - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (ト
リフルオロメチル) フェニル] - 3 - ({ 4 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1 - ピロ
リジニル] - 1 - ビペリジニル } メチル) - 4 - キノリンカルボキサミド ;

10

3 - { [3 - (メチルオキシ) - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル] メチル } - 6
- (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R)
- 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - [(4 - フルオロ - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル) メチル] - 6 - (メチ
ルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 ,
2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - { [4 - (ジエチルアミノ) - 1 - ビペリジニル] メチル } - 6 - (メチルスルホ
ニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 -
トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ビペリジニル]
メチル } - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2
- トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

20

6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ビペリジニル]
メチル } - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)
フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - (1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イルメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2
- [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオ
ロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - (1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イルメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - N
- [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] -
4 - キノリンカルボキサミド ;

30

6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ビペリジニル]
メチル } - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2
- トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

6 - (メチルスルホニル) - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 3 - { [4 - (1
- ピロリジニル) - 1 - ビペリジニル] メチル } - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)
フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - (1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イルメチル) - 2 - [4 - (メチルオキシ) フェ
ニル] - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1
- フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

40

2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 -
モルホリニル) - 1 - ビペリジニル] メチル } - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフル
オロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 -
モルホリニル) - 1 - ビペリジニル] メチル } - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル]
- 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - (1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イルメチル) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニ
ル) - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェ
ニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - (1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イルメチル) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニ

50

ル) - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 4 - キノリンカルボキサミド ;

6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - { [4 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - { [4 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - ({ 4 - [(3R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - ({ 4 - [(3S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - (1, 4' - ピピペリジン - 1' - イルメチル) - 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - (1, 4' - ピピペリジン - 1' - イルメチル) - 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 4 -

10

20

30

40

50

キノリンカルボキサミド；

3 - (1 , 4 ' - ピペリジン - 1 ' - イルメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - [(3 - フルオロ - 1 , 4 ' - ピペリジン - 1 ' - イル) メチル] - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - ({ 4 - [(2 S) - 2 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - ({ 4 - [(2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - { [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 ' - ピペリジン - 1 ' - イル] メチル } - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - [(4 - { メチル [2 - (メチルオキシ) エチル] アミノ } - 1 - ピペリジニル) メチル] - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - ({ 4 - [エチル (プロピル) アミノ] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - ({ 4 - [メチル (2 - メチルプロピル) アミノ] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - { [4 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - { [4 - (メチルオキシ) - 1 , 4 ' - ピペリジン - 1 ' - イル] メチル } - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - ({ 4 - [メチル (プロピル) アミノ] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

3 - [(4 - { (2 S) - 2 - [(メチルオキシ) メチル] - 1 - ピロリジニル } - 1 - ピペリジニル) メチル] - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)

10

20

30

40

50

ル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

3-({4-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-3-{ [4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-3-{ [4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド;

6-(エチルスルホニル)-3-[(4-フルオロ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)メチル]-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;および

6-(エチルスルホニル)-3-[(4-フルオロ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)メチル]-7-(メチルオキシ)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される請求項1に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項6】

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-3-{ [4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-3-{ [4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

7-(エチルオキシ)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-3-{ [4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-3-{ [4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-3-{ [3-メチル-4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-

10

20

30

40

50

N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 7】

3 - (1 , 4 ' - ピペリジン - 1 ' - イルメチル) - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、キノリン類似体、それらを含む医薬組成物、および TRPV4 拮抗薬としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

TRPV4 は、カチオンチャネルの TRP (Transient Receptor Potential) スーパーファミリーのメンバーであり、熱により活性化され、528 温度で自発的活性を示す (Guler et al. 2002. J Neurosci 22: 6408-6414)。その多様式の活性化特性に一致して、TRPV4 はまた、ホスホリパーゼ A2 活性化、アラキドン酸およびエポキシエイコサトリエン酸の生成を伴う機構を介して (Vriens et al. 2004. Proc Natl Acad Sci U S A 101: 396-401) 緊張低下および物理的な細胞ストレス / 圧力によっても活性化される (Strotmann et al., 2000. Nat Cell Biol 2: 695-702)。加えて、提案されている他の機構の中でもチロシンキナーゼ活性もまた TRPV4 を調節する (Wegierski et al., 2009. J Biol Chem. 284: 2923-33)。

【0003】

心不全は、駆出率および / または左心室拡張の低下によって示される、血液を末梢循環に送り込む左心室の能力の低下をもたらす。これによって左心室拡張末期圧が上昇し、肺血圧の上昇が起こる。これにより、循環系水性環境と肺胞気腔を分離する中隔壁が危険にさらされる。うっ血性心不全患者に見られるように、肺動脈圧が上昇すると肺循環から肺胞腔内へ体液が流入し、その結果肺水腫 / うっ血が起こる。

【0004】

TRPV4 は肺で発現され (Delany et al. 2001. Physiol. Genomics 4: 165-174)、単離内皮細胞および無傷の肺において Ca^{2+} 流入を仲介することが示されている (Jian et al. 2009 Am J Respir Cell Mol Biol 38: 386-92)。内皮細胞は、酸素 / 二酸化炭素交換を仲介する毛細血管の形成を担い、肺の中隔壁に寄与している。TRPV4 チャンネルが活性化すると、培養内皮細胞の収縮および in vivo での心血管虚脱が起こる (Willette et al., 2008 J Pharmacol Exp Ther 325: 466-74)、これは 1 つには、中隔壁で濾過が促進され、肺水腫および出血が引き起こされるためである (Alvarez et al. 2006. Circ Res 99: 988-95)。実際、中隔壁での濾過は血管圧および / または気道内圧の上昇に回答して増大し、この回答は TRPV4 チャンネルの活性に依存している (Jian et al. 2008 Am J Respir Cell Mol Biol 38: 386-92)。全体的に見るとこのことは、心不全に関連する肺うっ血の処置における、TRPV4 機能を阻害することの臨床的有用性を示唆している。

【0005】

肺水腫 / うっ血、感染症、炎症、肺リモデリングおよび / または気道反応性の変化を含む症状が現れる、肺が基になっている病状において TRPV4 機能を阻害することのさら

10

20

30

40

50

なる有用性が示唆されている。TRPV4と慢性閉塞性肺疾患(COPD)との遺伝子的関連が最近確認されており(Zhu et al., 2009. Hum Mol Genetics, 18: 2053-62)、気腫を併発する、または併発しないCOPDの処置においてTRPV4調節の潜在的有効性が示唆されている。TRPV4活性の増強は、人工呼吸器誘発肺損傷の主要な動因でもあり(Hamanaka et al., 2007. Am J Physiol 293: L923-32)、TRPV4の活性化が急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、肺線維症および喘息に關与する病状の根底にある可能性が示唆されている(Liedtke & Simon, 2004. Am J Physiol 287: 269-71)。副鼻腔炎ならびにアレルギー性および非アレルギー性鼻炎の処置においてTRPV4遮断薬が臨床的に有用である可能性もまた支持されている(Bhargave et al., 2008. Am J Rhinol 22:7-12)。

【0006】

10

さらに、最近TRPV4チャネルは膀胱の機能との関連が見出され(Thorneloe et al., 2008. J Pharmacol Exp Ther 326: 432-42)、尿意の増加および排尿頻度の増加を特徴とする過活動膀胱の病態に治療的有效性をもたらす可能性がある。これらのデータによって、複数の細胞種に存在するTRPV4を阻害するという、膀胱の機能に対して臨床的に有用な効果が示唆され、これは過活動膀胱、間質性膀胱炎および膀胱痛症候群などの膀胱障害において有効であると思われる。

【0007】

さらに、近年では、TRPV4は、TRPV4拮抗薬が有意な臨床的有效性をもたらす可能性がある、他の多くの生理学的/病態生理学的プロセスとの関連が見出されている。これらのプロセスとしては、疼痛(Todaka et al. 2004. J Biol Chem 279: 35133-35138; Grant et al. 2007. J Physiol 578: 715-733; Alessandri-Haber et al. 2006. J Neurosci 26: 3864-3874)、遺伝性運動ニューロン障害(Auer-Grumbach et al., 2009. Nat Genet. PMID: 20037588; Deng et al., 2009. Nat Genet PMID: 20037587; Landourey et al., 2009. Nat Genet PMID: 20037586)、心血管疾患(Earley et al. 2005. Circ Res 97: 1270-9; Yang et al. 2006. Am. J Physiol. 290:L1267-L1276)、ならびに変形性関節症(Muramatsu et al. 2007. J. Biol. Chem. 282: 32158-67)、遺伝性機能獲得型変異(Krakow et al., 2009. Am J Hum Genet 84: 307-15; Rock et al., 2008 Nat Genet 40: 999-1003)および破骨細胞分化(Masuyama et al. 2008. Cell Metab 8: 257-65)を含む骨関連障害の種々の態様が挙げられる。

20

【発明の概要】

30

【0008】

一態様において、本発明はキノリン類似体、その薬学上許容される塩、およびそれらを含む医薬組成物を提供する。

【0009】

第2の態様において、本発明は、TRPV4拮抗薬としての式(I)の化合物の使用を提供する。

【0010】

別の態様において、本発明は、TRPV4の不均衡に關連する病態を治療および予防するための式(I)の化合物の使用を提供する。

【0011】

40

さらに別の態様において、本発明は、アテローム性動脈硬化、腸管浮腫に關連する障害、術後腹水腫、局所性および全身性浮腫、体液貯留、敗血症、高血圧症、炎症、骨関連機能障害およびうつ血性心不全、肺障害、慢性閉塞性肺疾患、人工呼吸器誘発肺損傷、高地肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、肺線維症、副鼻腔炎/鼻炎、喘息、過活動膀胱、疼痛、運動ニューロン障害、遺伝性機能獲得型障害、心血管疾患、腎機能障害、変形性関節症、クローン病、大腸炎、下痢、便秘(intestinal irregularity)(過敏性/反応低下)、大便失禁、過敏性腸症候群(IBS)、便秘(constipation)、腸管疼痛および痙攣、セリアック病、ラクトース不耐性および鼓腸の治療または予防のための、式(I)の化合物の使用を提供する。

【0012】

50

TRPV4拮抗薬は、単独で投与してもよいし、または1種以上の他の治療薬、例えば、エンドセリン受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、バソペプチダーゼ阻害薬、バソプレシン受容体調節薬、利尿薬、ジゴキシン、遮断薬、アルドステロン拮抗薬、強心薬(ionotropes)、NSAID、一酸化窒素供与体、カルシウムチャネル調節薬、ムスカリン拮抗薬、ステロイド系抗炎症薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン拮抗薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬、アドレナリン受容体および1アドレナリン受容体二重非選択的拮抗薬、5型ホスホジエステラーゼ阻害薬、ならびにレニン阻害薬からなる群から選択される薬剤とともに投与してもよい。

【0013】

10

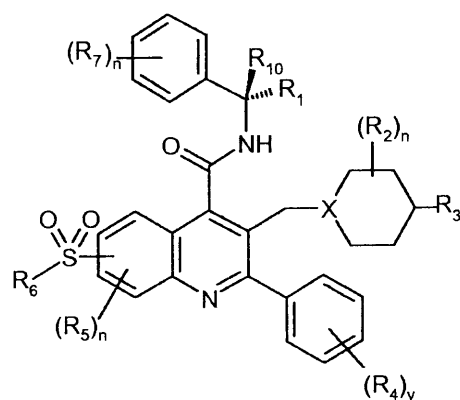
本発明のその他の態様および利点を、以下の本発明の好ましい実施態様の詳細な説明においてさらに説明する。

【発明の具体的説明】

【0014】

本発明は、式(I)：

【化1】



20

(I)

(I)

30

[式中、

R_1 は独立にH、 CF_3 またはMeであり；

R_2 は独立にOH、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、F、 CH_2OC_{1-4} アルキル、 CF_3 または CF_2H であり；

R_3 はモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはヘキサヒドロアゼピニルであり；これらはすべて、非置換であっても、1個または2個の R_8 で置換されていてもよく；

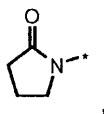
あるいは、 R_3 は $N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ であり、ここで、 C_{1-6} アルキルは非置換であっても、OHまたは $-OCH_3$ で置換されていてもよく；

R_4 は CF_3 、ハロ、OMeまたは C_{1-3} アルキルであり；

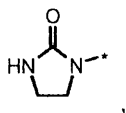
40

R_5 は

【化2】



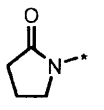
【化 3】



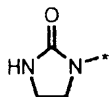
ハロ、シアノ、 CF_3 、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、ピロリル、ピペラジニル、ピリミジニル、 OH 、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキル- OR_6 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 OCH_2CN 、 OR_6 または CH_2R_9 であり；

ここで、

【化 4】



【化 5】



ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、ピロリル、ピペラジニルまたはピリミジニルは非置換であっても、1個または2個のハロ、 OH 、 OR_6 または R_6 で置換されていてもよく；

R_6 は独立に C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルであり；

R_7 は独立にハロ、メチルまたは OMe であり；

R_8 は独立に OH 、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 F 、 $\text{CH}_2\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 CF_3 または CF_2H であり；

R_9 は独立にピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

R_{10} は独立に H 、 CF_3 または Me であり；

n は独立に 0、1 または 2 であり；

X は N または C であり；

y は 1 または 2 である]

で示される化合物、またはその薬学上許容される塩を提供する。

【0015】

「アルキル」は、特定の数の員原子を有する一価の飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、 C_{1-4} アルキルは、1～4個の員原子を有するアルキル基を意味する。アルキル基は、直鎖であっても分岐していてもよい。代表的な分岐アルキル基は、1個、2個または3個の分岐を有する。アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル（ n -プロピルおよびイソプロピル）およびブチル（ n -ブチル、イソブチルおよび t -ブチル）が挙げられる。

【0016】

「シクロアルキル」は、特定の数の員原子を有する一価の飽和または不飽和炭化水素環を意味する。例えば、 C_{3-6} シクロアルキルは、3～6個の員原子を有するシクロアルキル基を意味する。不飽和シクロアルキル基は、環の中に1以上の炭素-炭素二重結合を有する。シクロアルキル基は芳香族ではない。シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロプロペニル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。

【0017】

本明細書で用いる場合「ハロゲン」および「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、ならびにフロロ、クロロ、プロモおよびヨードをそれぞれ意味する。

【0018】

基に関して「置換された」とは、基の中の員原子に結合した1以上の水素原子が、定義した置換基の群から選択される置換基で置換されていることを示す。「置換された」には、このような置換が置換された原子および置換基の許容される原子価に従ったものであり、その置換の結果安定な化合物（すなわち、転位、環化または脱離などにより自発的に変換を受けず、反応混合物から単離しても残存するに十分頑強な化合物）が生じるという暗に意味された条件が含まれることを理解できる。基が1以上の置換基を含み得ると記載されている場合、基の中の1以上（適宜）の員原子は置換されていてもよい。さらに、このような置換が原子の許容される原子価に従ったものである限り、基の中の1個の員原子が2個以上の置換基で置換されていてもよい。好適な置換基は、それぞれ置換された基または場合により置換されていてよい基について本明細書で定義する。

10

【0019】

立体異性体に関連して、式（I）の化合物は1以上の不斉炭素原子を有していてもよく、ラセミ化合物、ラセミ混合物、および個々の鏡像異性体またはジアステレオマーとして存在し得る。このような異性体は、その混合物を含めすべてが本発明に含まれる。

【0020】

本明細書において「薬学上許容される」とは、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、またはその他の問題や混乱なく、ヒトおよび動物の組織に接触させて用いるのに好適であり、妥当な利益／リスク比に見合っている、化合物、材料、組成物および投与形を意味する。

20

【0021】

当業者ならば、（I）の化合物の薬学上許容される塩が調製可能であることが分かる。これらの薬学上許容される塩は、化合物の最終単離および精製中にin situで、または遊離酸もしくは遊離塩基の形態の精製化合物をそれぞれ好適な塩基または酸で別々に処理することにより調製可能である。

【0022】

特定の実施形態では、式（I）の化合物は酸性官能基を含み得るため、好適な塩基で処理することにより薬学上許容される塩基付加塩を形成することができる。このような塩基の例としては、a）ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムおよび亜鉛の、水酸化物、炭酸塩ならびに重炭酸塩、およびb）メチルアミン、エチルアミン、2-ヒドロキシエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミンおよびシクロヘキシルアミンなどの、脂肪族アミン、芳香族アミン、脂肪族ジアミンならびにヒドロキシアルキルアミンを含む、第一級、第二級、第三級アミンが挙げられる。

30

【0023】

特定の実施形態では、式（I）の化合物は塩基性官能基を含み得るため、好適な酸で処理することにより薬学上許容される酸付加塩を形成することができる。好適な酸としては、薬学上許容される無機酸および有機酸が挙げられる。代表的な薬学上許容される酸としては、塩化水素、臭化水素、硝酸、硫酸、スルホン酸、リン酸、酢酸、ヒドロキシ酢酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、マレイン酸、アクリル酸、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸、マロン酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、安息香酸、タンニン酸、ギ酸、ステアリン酸、乳酸、アスコルビン酸、メチルスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、オレイン酸、ラウリン酸などが挙げられる。

40

【0024】

本明細書において「式（I）の化合物」とは、1以上の式（I）の化合物を意味する。式（I）の化合物は、固体または液体形態で存在し得る。固体状態では、結晶もしくは非結晶形態で、またはそれらの混合体として存在し得る。当業者ならば、結晶化の間に溶媒分子が結晶格子中に組み込まれる結晶化合物に関して、薬学上許容される溶媒和物が形成され得るということが分かる。溶媒和物は、限定されるものではないが、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミンまたは酢酸エチルなどの非水性溶媒

50

を含んでいてもよく、または結晶格子中に組み込まれる溶媒として水を含んでいてもよい。結晶格子中に組み込まれる溶媒が水である溶媒和物は、通常「水和物」と呼ばれる。水和物としては、化学量論的水和物、ならびに可変量の水を含有する組成物が挙げられる。本発明にはこのような溶媒和物がすべて含まれる。

【0025】

当業者ならば、結晶形態で存在する本発明の特定の化合物は、その種々の溶媒和物を含め、多形性(すなわち様々な結晶構造体で存在する能力)を示し得ることがさらに分かる。これらの様々な結晶形態は通常「多形体」として知られている。本発明にはこのようなすべての多形体が含まれる。多形体は、化学組成は同じであるが、充填、幾何学的配置、および結晶固体状態のその他の記述的特性が異なる。従って、多形体は、形状、密度、硬度、変形能、安定性および溶解特性などの物理的特性が異なり得る。多形体は、一般に、異なる融点、IRスペクトルおよびX線粉末回折パターンを示し、これらを同定に用いることができる。当業者ならば、例えば、化合物の作製に用いる反応条件または試薬を変更または調整することにより様々な多形体が生産され得ることが分かるであろう。例えば、温度、圧力または溶媒を変更することで多形体が生じ得る。さらに、特定の条件下では、ある多形体が別の多形体へ自発的に変換する場合がある。

【0026】

本発明は同位体標識された化合物も含むが、この化合物は、1以上の原子が通常天然に見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で置換されているということ以外は、式(I)および以下に記載の化合物と同一である。本発明の化合物およびその薬学上許容される塩に組み込むことのできる同位体の例としては、 2H 、 3H 、 11C 、 13C 、 14C 、 15N 、 17O 、 18O 、 31P 、 32P 、 35S 、 18F 、 36Cl 、 123I および 125I などの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素の同位体が挙げられる。

【0027】

前述の同位体および/または他の原子の他の同位体を含む本発明の化合物ならびに該化合物の医薬的に許容される塩は、本発明の範囲内である。本発明の同位体標識された化合物、例えば 3H 、 14C などの放射性同位体が組み込まれた化合物は、薬物および/または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち 3H 同位体、および炭素- 14 、すなわち 14C 同位体は、その調製の容易さおよび検出性のために特に好ましい。 11C および 18F 同位体はPET(陽電子放射型断層撮影)において特に有用であり、 125I 同位体はSPECT(単光子放射コンピューター断層撮影)において特に有用であり、いずれも脳の撮像において有用である。さらに、重水素、すなわち 2H などのより重い同位体で置換すると、代謝安定性が高まることから、in vivo半減期の延長や必要用量の減少といった特定の治療上の利点が得られるため、場合によっては好ましいことがある。本発明の、式Iおよび以下の同位体標識された化合物は、非同位体標識化試薬の代わりに容易に入手可能な同位体標識化試薬を用いることにより、以下のスキームおよび/または実施例に開示されている手順を実施することによって通常製造することができる。

【0028】

代表的実施形態

一実施形態においては、

R_1 は独立に H 、 CF_3 または Me であり；

R_2 は独立に OH 、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 F 、 $\text{CH}_2\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 CF_3 または CF_2H であり；

R_3 はモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはヘキサヒドロアゼピニルであり；これらはすべて、非置換であっても、1個または2個の R_8 で置換されていてもよく；

あるいは、 R_3 は $\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})_2$ であり、ここで、 C_{1-6} アルキルは非置換であっても、 OH または $-\text{OCH}_3$ で置換されていてもよく；

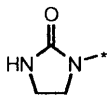
R_4 は CF_3 、ハロ、OMe または C_{1-3} アルキルであり；

R_5 は

【化 6】



【化 7】



10

ハロ、シアノ、 CF_3 、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、ピロリル、ピペラジニル、ピリミジニル、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル- OR_6 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 OCH_2CN 、 OR_6 または CH_2R_9 であり；

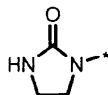
ここで、

【化 8】



20

【化 9】



ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、ピロリル、ピペラジニルまたはピリミジニルは非置換であっても、1個または2個のハロ、OH、 OR_6 または R_6 で置換されていてもよく；

30

R_6 は独立に C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルであり；

R_7 は独立にハロ、メチルまたは OMe であり；

R_8 は独立に OH、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、F、 CH_2OC_{1-4} アルキル、 CF_3 または CF_2H であり；

R_9 は独立にピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

R_{10} は独立に H、 CF_3 または Me であり；

n は独立に 0、1 または 2 であり；

X は N または C であり；かつ

y は 1 または 2 である。

【0029】

40

別の実施形態では、

R_1 は独立に CF_3 または Me であり；

R_2 は独立に OH、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、F、 CH_2OC_{1-4} アルキル、 CF_3 または CF_2H であり；

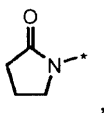
R_3 はモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはヘキサヒドロアゼピニルであり；これらはすべて、非置換であっても、1個または2個の R_8 で置換されていてもよく；

あるいは、 R_3 は $N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ であり、ここで、 C_{1-6} アルキルは非置換であっても、OH または $-OCH_3$ で置換されていてもよく；

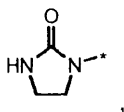
R_4 は CF_3 またはハロであり；

50

R₅ は
【化 1 0】



【化 1 1】

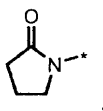


10

ハロ、シアノ、CF₃、C₁₋₅ アルキル、C₂₋₄ アルケニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、ピロリル、ピペラジニル、ピリミジニル、OH、O-C₁₋₄ アルキル-OR₆、OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CN、OR₆ または CH₂R₉ であり；

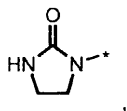
ここで、

【化 1 2】



20

【化 1 3】



ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、ピロリル、ピペラジニルまたはピリミジニルは非置換であっても、1個または2個の、OR₆ または R₆ で置換されていてもよく；

R₆ は独立に C₁₋₄ アルキルまたは C₃₋₆ シクロアルキルであり；

30

R₇ は独立にハロ、メチルまたはOMeであり；

R₈ は独立にOH、O-C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル、CH₂OH、F、CH₂OC₁₋₄ アルキル、CF₃ または CF₂Hであり；

R₉ は独立にピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

R₁₀ はHであり；

nは独立に0または1であり；

XはNまたはCであり；かつ

yは1または2である。

【0030】

別の実施形態では、

40

R₁ は独立にCF₃ またはMeであり；

R₂ は独立にC₁₋₄ アルキル、CF₃ またはCF₂Hであり；

R₃ はモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはヘキサヒドロアゼピニルであり；これらはすべて、非置換であっても、1個または2個のR₈ で置換されていてもよく；

あるいは、R₃ はN(C₁₋₆ アルキル)₂ であり、ここで、C₁₋₆ アルキルは非置換であっても、OHまたは-OCH₃ で置換されていてもよく；

R₄ はCF₃ またはハロであり；

R₅ はハロ、シアノ、CF₃、C₁₋₅ アルキル、C₂₋₄ アルケニル、OH、O-C₁₋₄ アルキル-OR₆、OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CNまたはOR₆ であり

50

;

R₆ は独立に C₁ - 4 アルキルまたは C₃ - 6 シクロアルキルであり;

R₇ は独立にハロ、メチルまたは OMe であり;

R₈ は独立に OH、OC₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキル、CH₂OH、F、CH₂

OC₁ - 4 アルキル、CF₃ または CF₂H であり;

R₁₀ は H であり;

n は独立に 0 または 1 であり;

X は N であり; かつ

y は 1 または 2 である。

【0031】

10

別の実施形態では、

R₁ は独立に CF₃ または Me であり;

R₂ は独立に C₁ - 4 アルキルであり;

R₃ はモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはヘキサヒドロアゼピニルであ

り; これらはすべて、非置換であっても、1 個または 2 個の R₈ で置換されていてもよく

;

R₄ は CF₃ またはハロであり;

R₅ はハロ、シアノ、CF₃、C₁ - 5 アルキル、C₂ - 4 アルケニル、OH、O - C

1 - 4 アルキル - OR₆、OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CN または OR₆ であり

;

R₆ は独立に C₁ - 4 アルキルまたは C₃ - 6 シクロアルキルであり;

R₇ に関しては n は 0 であり;

R₈ は独立に OH、C₁ - 4 アルキル、F、CF₃ または CF₂H であり;

R₁₀ は H であり;

n は独立に 0 または 1 であり;

X は N であり; かつ

y は 1 または 2 である。

20

【0032】

本発明は上記の特定の基のあらゆる組合せを包含すると理解すべきである。

本発明の化合物の具体例としては以下のものが挙げられる:

30

3 - (1, 4' - ピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2

- [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオ

ロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

3 - (1, 4' - ピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - N

- [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] -

4 - キノリンカルボキサミド;

3 - (1, 4' - ピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (エチルスルホニル) - 7

- (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1R) -

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

3 - (1, 4' - ピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (メチルオキシ) - 6 - (

メチルスルホニル) - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオ

ロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

40

3 - (1, 4' - ピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (メチルオキシ) - 6 - (

メチルスルホニル) - 2 - [3 - トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1R) - 2

, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

7 - (メチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル)

- 1 - ピペリジニル]メチル} - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 -

(トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

7 - (メチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル)

- 1 - ピペリジニル]メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N -

50

6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4

50

10

20

30

40

50

6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]
メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2

50

50

ペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

3-(1,4'-ビペリジン-1'-イルメチル)-7-クロロ-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド;

3-(1,4'-ビペリジン-1'-イルメチル)-7-クロロ-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

7-クロロ-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド;

72)7-クロロ-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド;

3-{[4-[(3S)-3-フルオロ-1-ピロリジニル]-1-ピペリジニル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

3-{[4-[(3S)-3-フルオロ-1-ピロリジニル]-1-ピペリジニル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド;

3-[(4,4-ジフルオロ-1,4'-ビペリジン-1'-イル)メチル]-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

3-[(4,4-ジフルオロ-1,4'-ビペリジン-1'-イル)メチル]-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド;

3-{[(3S)-3-ヒドロキシ-1,4'-ビペリジン-1'-イル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

3-{[(3S)-3-ヒドロキシ-1,4'-ビペリジン-1'-イル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド;

3-{[(3R)-3-ヒドロキシ-1,4'-ビペリジン-1'-イル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド;

3-{[(3R)-3-ヒドロキシ-1,4'-ビペリジン-1'-イル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド;

6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{[4-[2-(トリフルオロメチル)-1-ピロリジニル]-1-ピペリジニル]メチル}

10

20

30

40

50

- N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

6 - (メチルスルホニル) - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - ({ 4 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - { [3 - (メチルオキシ) - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル] メチル } - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - [(4 - フルオロ - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル) メチル] - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - { [4 - (ジエチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - (1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イルメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - (1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イルメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

6 - (メチルスルホニル) - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - (1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イルメチル) - 2 - [4 - (メチルオキシ) フェニル] - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - (1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イルメチル) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - (1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イルメチル) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

10

20

30

40

50

2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 3 - {[4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 4 - キノリンカルボキサミド;

6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

3 - {[4 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

10

3 - {[4 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

3 - ({4 - [(3R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジニル}メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

3 - ({4 - [(3S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジニル}メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

20

2 - (3 - プロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 3 - {[4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 3 - {[4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

30

2 - (3 - プロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 2 - (3 - プロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 2 - (3 - プロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

40

2 - (3 - プロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - {[4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

2 - (3 - プロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 3 - {[4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 4 - キノリンカルボキサミド;

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド;

3 - ({4 - [(2R) - 2 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジニル}メチル

50

ル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - [(3 - フルオロ - 1 , 4 ' - ピペリジン - 1 ' - イル)メチル] - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - ({ 4 - [(2 S) - 2 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

10

3 - ({ 4 - [(2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - { [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 ' - ピペリジン - 1 ' - イル]メチル } - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

20

3 - [(4 - {メチル [2 - (メチルオキシ)エチル]アミノ } - 1 - ピペリジニル)メチル] - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - ({ 4 - [エチル(プロピル)アミノ] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - ({ 4 - [メチル(2 - メチルプロピル)アミノ] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

30

3 - { [4 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イル) - 1 - ピペリジニル]メチル } - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - { [4 - (メチルオキシ) - 1 , 4 ' - ピペリジン - 1 ' - イル]メチル } - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

40

3 - ({ 4 - [メチル(プロピル)アミノ] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - [(4 - { (2 S) - 2 - [(メチルオキシ)メチル] - 1 - ピロリジニル } - 1 - ピペリジニル)メチル] - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド ;

3 - ({ 4 - [(2 - ヒドロキシエチル) (メチル)アミノ] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボ

50

キサミド；

6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド；

6 - (エチルスルホニル) - 3 - [(4 - フルオロ - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル) メチル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド；および

6 - (エチルスルホニル) - 3 - [(4 - フルオロ - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イル) メチル] - 7 - (メチルオキシ) - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド；またはその薬学上許容される塩。

【 0 0 3 3 】

化合物の製造

当業者ならば、本明細書に記載の置換基が本明細書に記載の合成法に適合しない場合、反応条件に対して安定である好適な保護基で置換基を保護してもよいことが分かるであろう。保護基は反応順序の中の好適な時点で除去することができ、所望の中間体または目的化合物が得られる。好適な保護基、およびそのような好適な保護基を用いて様々な置換基を保護および脱保護する方法は当業者に周知であり、それらの例は、T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)に見出せる。いくつかの例では、置換基は、用いる反応条件下で反応性があるように特異的に選択することができる。こうした状況下では、それらの反応条件により、選択した置換基が中間体化合物として有用であるかまたは目的化合物中の所望の置換基である別の置換基に変換される。

【 0 0 3 4 】

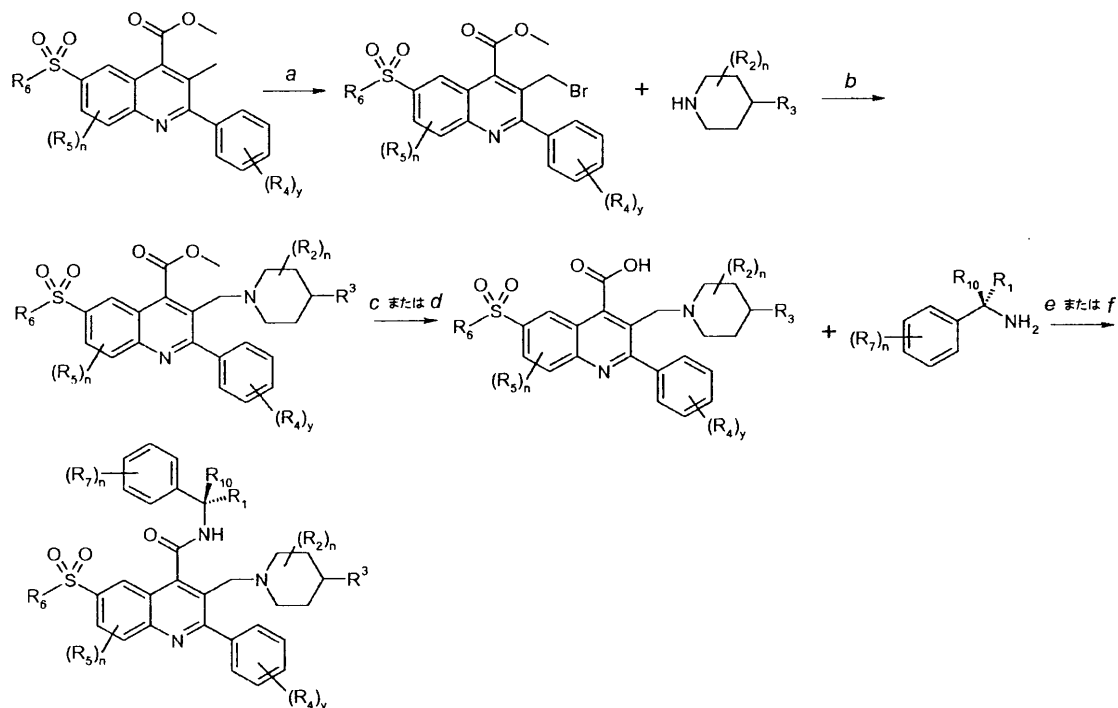
一般式 (I) の化合物ならびにその薬学上許容される誘導体および塩の合成は、以下のスキーム 1 ~ 8 に概要を示すように行うことができる。以下の記載において、特に断りのない限り、基は、式 (I) の化合物に関して上記で定義した通りである。出発物質は市販のものであるか、または当業者に公知の方法を用いて市販の出発物質から作製する。

【 0 0 3 5 】

スキーム 1 に示されるように、式 I の化合物は、置換 3 - メチル - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルから多段階法で製造することができる。置換 3 - メチル - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルを N - プロモスクシンイミドおよび過酸化ベンゾイルで処理すると、適切に置換されたプロモメチルキノリンが形成され、これがアセトニトリル中、適当なアミンで置換を受けると、対応する第三級アミンを得ることができる。このメチルエステルは、例えばメタノール / 水中、KOH で処置することによるなど、標準的な条件下で加水分解することができる。この酸を標準的な条件下 (例えば、EDC / HOBt または T3P) で適当なベンジルアミンとカップリングさせると式 I の化合物が得られる。

スキーム 1

【化 1 4】



a) 過酸化ベンゾイル、NBS、 CCl_4 、b) CH_3CN または $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 、 CH_3CN ；c) KOH 、 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ；d) 3N NaOH 、 MeOH/THF ；e) HOBT 、 EDC 、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 、 DMF/THF ；f) T3P 、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 、 CH_2Cl_2

【0036】

スキーム1で用いる置換3-メチル-2-フェニル-4-キノリンカルボン酸メチルは、スキーム2に記載の多段階法を用いて製造することができる。この置換3-メチル-2-フェニル-4-キノリンカルボン酸は、適切に置換された1H-インドール-2,3-ジオンを還流エタノール中で KOH と反応させることにより生成することができる。この化合物は、この酸が酸塩化物中間体（塩化オキサリル、 DMF 、その後 MeOH ）を介してメチルエステルへと変換される二段階法で、置換3-メチル-6-(アルキルチオ)-2-フェニル-4-キノリンカルボン酸メチルへと変換することができる。このフルオロキノリンを適当なチオール求核試薬で置換すると、3-メチル-6-(アルキルチオ)-2-フェニル-4-キノリンカルボン酸メチルを得ることができる。

【0037】

また、3-メチル-6-(アルキルチオ)-2-フェニル-4-キノリンカルボン酸メチルは、このフッ化物を適当なチオレート求核試薬で置換した後、ヨードメタンでエステル化を行うことにより1ポット法で取得することもできる。あるいは、チオエーテル中間体は、標準的な条件下で、適切に置換されたチオアルキルイサチンを用いて直接取得することもできる。3-メチル-6-(アルキルチオ)-2-フェニル-4-キノリンカルボン酸は、例えば、好適な溶媒中のオキソンまたは $m\text{-CPBA}$ などの標準的な酸化手順を用いて、必要なスルホンへと変換することができる。

スキーム2

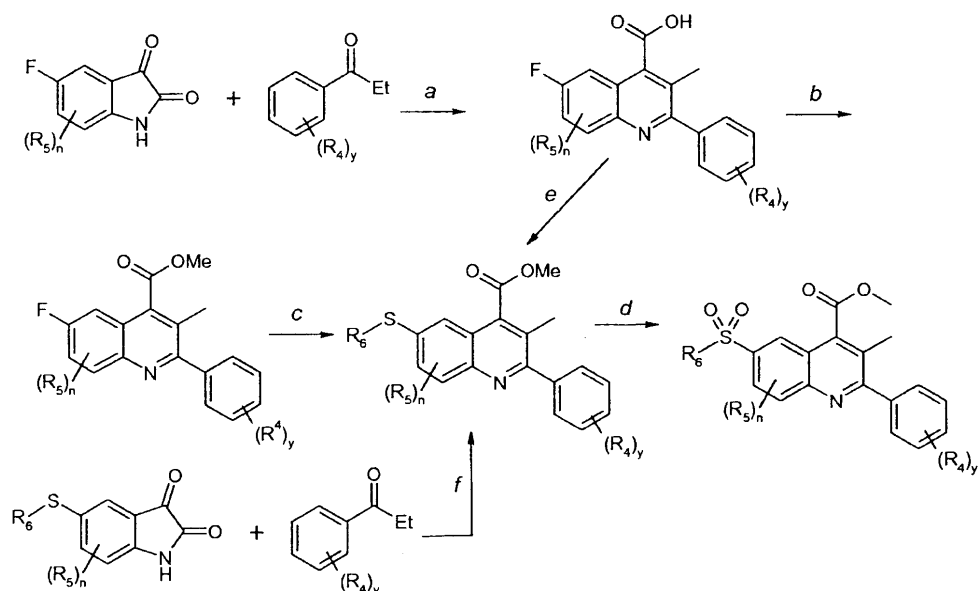
10

20

30

40

【化 15】



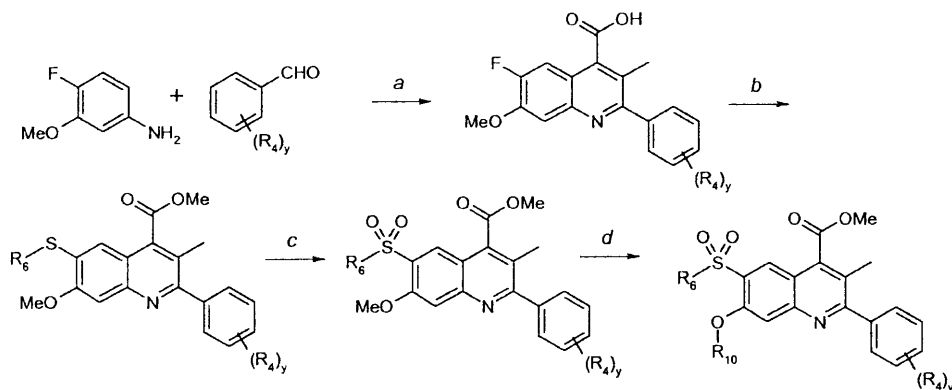
a) KOH、H₂O / EtOH; b) (COCl)₂、DMF、CH₂Cl₂、その後 MeOH; c) R₆SNa、DMF、その後 NaH、MeI; d) オキシソ、THF / H₂O または m-CPBA、CH₂Cl₂; e) R₆SNa、DMSO、その後 MeI; f) i) KOH、H₂O / EtOH; ii) (COCl)₂、DMF、CH₂Cl₂、その後 MeOH

【0038】

あるいは、R₅ がアルコキシである場合には、置換 3 - メチル - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルはスキーム 3 に概要を示す多段階法によって製造することができる。適切に置換された 6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸は、適切に置換されたアニリン、適切に置換されたベンズアルデヒド、および 2 - オキシブタン酸から製造することができる。この中間体は、適当なアルキルチオレート求核試薬で求核芳香族置換を行い、得られたカルボン酸塩をヨードメタンでメチル化することにより、置換 3 - メチル - 7 - (メトキシ) - 6 - (アルキルチオ) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルへ変換することができる。この置換 3 - メチル - 7 - (メトキシ) - 6 - (アルキルチオ) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルは、例えば CH₂Cl₂ 中の m-CPBA などの標準的な条件を用いて酸化して置換 3 - メチル - 7 - (メトキシ) - 6 - (アルキルスルホニル) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得ることができ、これを、スキーム 1 に記載の手順を用いて式 I の化合物へと合成することができる。この 7 - メトキシ基は、当業者に公知の手順を用いて他の置換へ変換することができる。例えば、置換 3 - メチル - 7 - (メトキシ) - 6 - (アルキルスルホニル) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルは、AcOH 中、HBr で処理することにより脱メチル化することができる。この置換 3 - メチル - 7 - ヒドロキシ - 6 - (アルキルスルホニル) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸を DMF の存在下、塩化オキサリルで処理し、エステルを形成することができる。3 - メチル - 7 - アルコキシ - 6 - (アルキルスルホニル) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルの形成は、このヒドロキシキノリンを、炭酸セシウムなどの塩基の存在下でヨウ化アルキルなどの適切に置換されたアルキルハリドでアルキル化することによって達成することができる。

スキーム 3

【化 16】



10

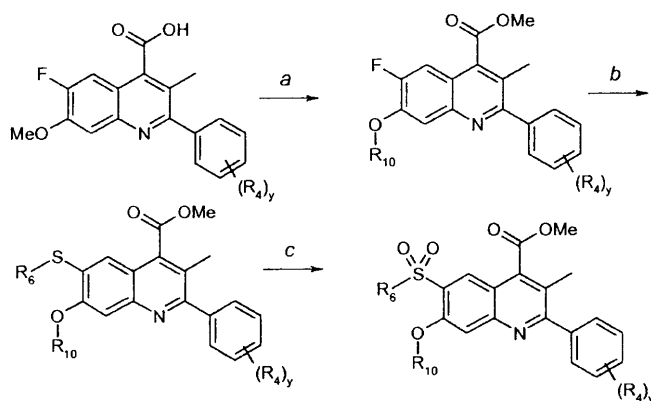
a) 2 - オキソブタン酸、EtOH; b) $R_6\text{SNa}$ 、NaH、DMSO、その後 MeI、
 c) m-CPBA、 CH_2Cl_2 ; d) i) HBr、AcOH、ii) $(\text{COCl})_2$ 、DMF、 CH_2Cl_2 、その後 MeOH、iii) $R_{10}\text{I}$ 、 Cs_2CO_3 、DMF
 【0039】

当業者に公知のように、置換 3 - メチル - 6 - (アルキルスルホニル) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルはまた、スキーム 4 に示されるように、スキーム 3 に詳細に示されている工程の順序を変えることによって取得することもできる。

スキーム 4

20

【化 17】



30

a) i) HBr、AcOH、ii) $(\text{COCl})_2$ 、DMF、 CH_2Cl_2 、その後 MeOH、iii) $R_{10}\text{I}$ 、 Cs_2CO_3 、DMF、b) $R_6\text{SNa}$ 、NaH、DMSO、その後 MeI、
 c) オキソソ、THF / H_2O

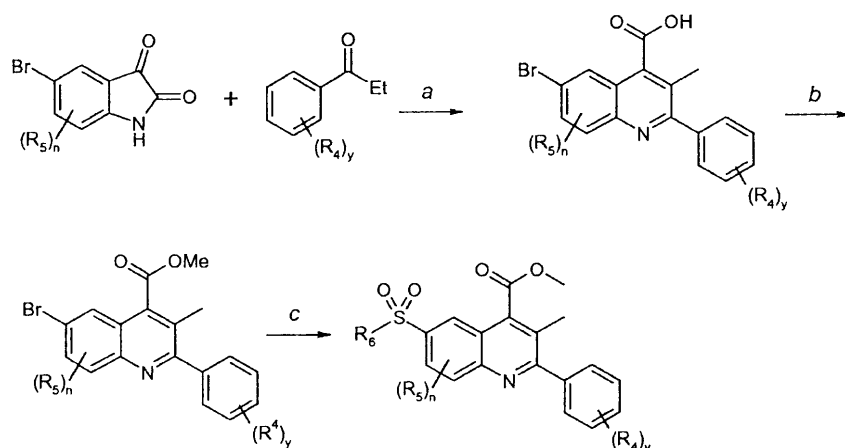
【0040】

3 - メチル - 6 - (アルキルスルホニル) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルは、スキーム 5 に概要を示す多段階法によって製造することができる。置換 3 - メチル - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸は、適切に置換された 1H - インドール - 2, 3 - ジオンを還流エタノール中で KOH と反応させることによって形成することができる。この中間体は、DMF の存在下、塩化オキサリルで処理し、得られた酸塩化物のメタノリシスを行うことによって置換 3 - メチル - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルへ変換することができる。この置換 3 - メチル - 6 - ブロモ - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルには、適当なスルフィン酸アルキルとの Cu 媒介カップリングを行い、必要なアルキルスルホンを組み込むことができる。得られた置換 3 - メチル - 6 - (アルキルスルホニル) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルは、スキーム 1 に記載の方法を用いて式 I の化合物へ変換することができる。

スキーム 5

40

【化 18】



10

a) KOH、H₂O / EtOH; b) (COCl)₂、DMF、CH₂Cl₂、その後 MeOH、c) R₆SO₂Na、CuI、DMSO

【0041】

R₅ がアルコキシである場合には、この置換 3 - メチル - 6 - (アルキルスルホニル) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルは、スキーム 6 に概要を示す多段階法によって取得することもできる。適切に置換された 6 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸は、適切に置換されたアニリン、適切に置換されたベンズアルデヒド、および 2 - オキシブタン酸から製造することができる。アルキルスルホンの組み込みは、適当なスルフィン酸ナトリウムの Cu 媒介カップリングによって行うことができる。得られたカルボン酸は、DMF 中、塩化オキサリルで処理した後、得られた酸塩化物のメタノリシスを行うことによって対応するメチルエステルへ変換し、3 - メチル - 6 - (アルキルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボキシレートを得ることができる。あるいは、当業者に公知のように、工程の順序を変えることもでき、置換 6 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸を標準的な条件 (例えば、DMF 中、塩化オキサリル、その後 MeOH) を用いてメチルエステルへ変換することができる。次に、対応する臭化キノリンから、Cu 媒介カップリング反応を用いてアルキルスルホンを組み込んで置換 3 - メチル - 6 - (アルキルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルを生成することができる。得られた置換 3 - メチル - 6 - (アルキルスルホニル) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルは、スキーム 1 に記載の方法を用いて式 I の化合物へ変換することができる。あるいは、置換 3 - メチル - 7 - (メトキシ) - 6 - (アルキルスルホニル) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルは、AcOH 中、HBr で処理することにより脱メチル化することもできる。この置換 3 - メチル - 7 - ヒドロキシ - 6 - (アルキルスルホニル) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸を DMF の存在下、塩化オキサリルで処理してエステルを形成することができる。3 - メチル - 7 - アルコキシ - 6 - (アルキルスルホニル) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルの形成は、このヒドロキシルキノリンを、炭酸セシウムの存在下、適切に置換されたヨウ化アルキルでアルキル化することによって達成することができる。得られた置換 3 - メチル - 7 - アルコキシ - 6 - (アルキルスルホニル) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルは、スキーム 1 に記載の方法を用いて式 I の化合物へ変換することができる。

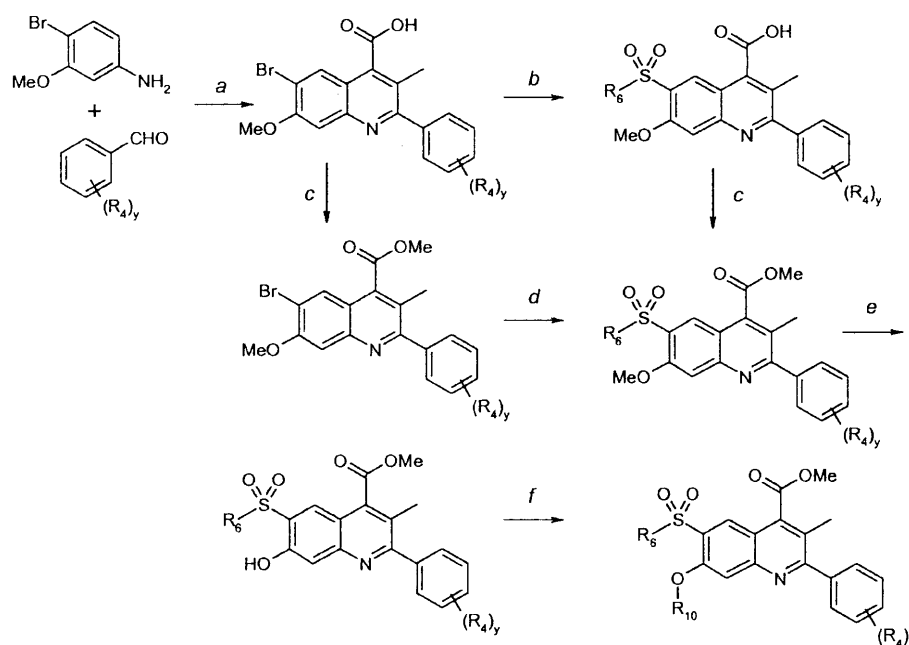
スキーム 6

20

30

40

【化 19】



a) 2 - オキシブタン酸、EtOH; b) R_6SO_2Na 、CuI、その後 MeI; c) $(COCl)_2$ 、DMF; d) R_6SO_2Na 、CuI; e) i) HBr、AcOH、ii) $(COCl)_2$ 、DMF、 CH_2Cl_2 、その後 MeOH; f) $R_{10}I$ 、 Cs_2CO_3 、DMF

【0042】

式 I の化合物はまた、スキーム 7 に概要を示す多段階法を用いて形成することもできる。置換 3 - メチル - 7 - (アルキルチオ) - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸は、適切に置換されたベンズアルデヒド、適当な 3 - (アルキルチオ) アニリン、および 2 - オキシブタン酸を還流エタノール中で反応させることによって形成される。m - CPBA を用いてこの中間体を酸化すると、置換 3 - メチル - 7 - (アルキルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルが得られる。得られた中間体を四塩化炭素中、N - プロモスクシンイミドおよび過酸化ベンゾイルで処理した後、アセトニトリル中、適当なアミンで処理すると、対応する第三級アミンが得られる。このメチルエステルはメタノール / 水中、KOH で加水分解することができる。次に、この酸を T3P の存在下で適当なベンジルアミンとカップリングさせ、式 I の化合物を得る。

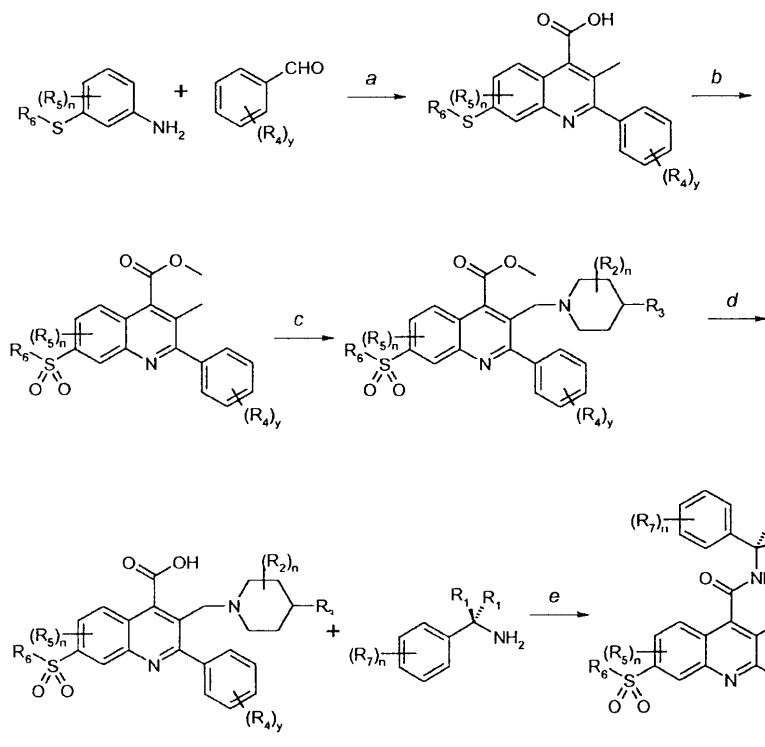
スキーム 7

10

20

30

【化 20】



10

20

a) 2 - オキシブタン酸、EtOH; b) i) (COCl)₂、DMF、CH₂Cl₂、その後 MeOH、ii) m-CPBA、CH₂Cl₂; c) i) 過酸化ベンゾイル、NBS、CCl₄、ii) アミン、CH₃CN; d) KOH、MeOH/H₂O; e) T3P、i-Pr₂NEt、CH₂Cl₂

【0043】

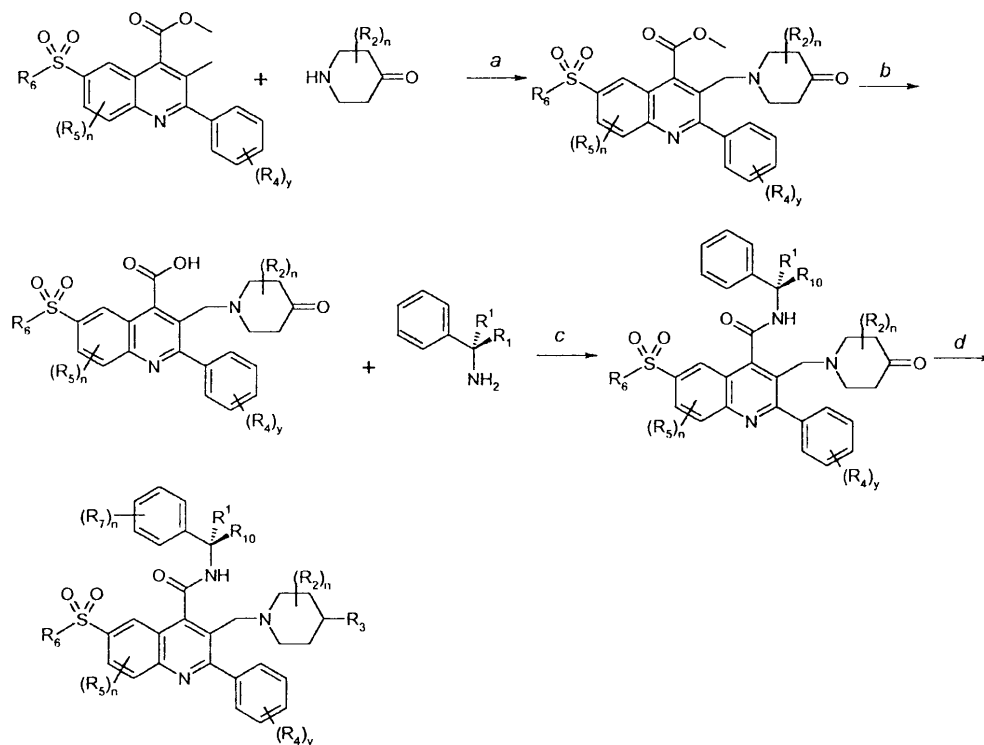
式 I の化合物はまた、スキーム 8 に概要を示すように製造することもできる。適切に置換された 3 - メチル - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルを過酸化ベンゾイルの存在下、NBS で処理し、置換 3 - プロモメチル - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得ることができる。適切に置換された 4 - ピペリドンと反応させると、中間体 6 - (アルキルスルホニル) - 3 - [(4 - オキシ - 1 - ピペリジニル)メチル] - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸メチルが得られ、これを水酸化ナトリウムで処理し、対応する酸を得ることができる。この中間体酸を適切に置換されたベンジルアミンとカップリングさせ、置換 6 - (メチルスルホニル) - 3 - [(4 - オキシ - 1 - ピペリジニル)メチル] - 2 - フェニル - N - (フェニルメチル) - 4 - キノリンカルボキサミドを得ることができる。この 4 - オキソピペリジンの適当なアミン (R₃) への変換はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下での還元的アミノ化により達成することができ、式 I の化合物が得られる。

スキーム 8

30

40

【化 2 1】



10

20

a) i) 過酸化ベンゾイル、NBS、 CCl_4 、ii) 4-ピペリドン、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 、 CH_3CN ; b) NaOH 、 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$; c) T3P、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 、 CH_2Cl_2 ; d) アミン、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 AcOH 、 CH_2Cl_2

【0044】

生物活性

上述のように、式 I の化合物は TRPV4 拮抗薬であり、アテローム性動脈硬化、腸管浮腫に関連する障害、術後腹水腫、局所性および全身性浮腫、体液貯留、敗血症、高血圧症、炎症、骨関連機能障害およびうっ血性心不全、肺障害、慢性閉塞性肺疾患、人工呼吸器誘発肺損傷、高地肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、肺線維症、副鼻腔炎/鼻炎、喘息、過活動膀胱、疼痛、運動ニューロン障害、遺伝性機能獲得型障害、心血管疾患、腎機能障害、変形性関節症、クローン病、大腸炎、下痢、便秘(intestinal irregularity)(過敏性/反応低下)、大便失禁、過敏性腸症候群(IBS)、便秘(constipation)、腸管疼痛および痙攣、セリアック病、ラクトース不耐性および鼓腸の治療または予防において有用である。

30

【0045】

式 I の化合物の生物活性は、TRPV4 拮抗薬としての候補化合物の活性を測定するための任意の好適なアッセイ、ならびに組織および in vivo モデルを用いて測定することができる。

40

【0046】

式(I)の化合物の生物活性を、以下の試験で実証する。

【0047】

リガンド依存性アッセイ：

TRPチャネル活性化/開口により、カルシウムをはじめとする二価および一価のカチオンの流入が起きる。生じた細胞内カルシウムの変化を、カルシウム選択的蛍光色素 Fluo-4 (MDS Analytical Technologies)を用いてモニタリングする。まず、色素を担持させた細胞を試験化合物に曝してアゴニスト活性がないことを確認した。続いてアゴニストを添加することにより細胞を活性化させ、アゴニストにより誘発される活性化の阻害を記録した。マクロファージスカベンジャー受容体クラス II (HEK-293-MSR-I

50

I) を安定発現し、ヒト TRPV4 遺伝子を発現する 1 % BacMam (J.P. Condeary, S.M. Witherspoon, W.C. Clay and T.A. Kost, Proc Natl Acad Sci 96 (1999), pp. 127-132) ウイルスを形質導入したヒト胎児腎臓 293 細胞を、15000 細胞/ウェルにて 50 μ L の容量で 384 ウェルポリ-D-リジンコートプレートに播種した。細胞を、37 度および 5 % CO₂ で 24 時間インキュベートした。次いで、テカンプレート洗浄機 (Tecan Plate-washer) を用いて培地を吸引し、20 μ L の色素添加バッファ HBS、500 μ M のブリリアントブラック (Brilliant Black) (MDS Analytical Technologies)、2 μ M の Fluo-4 に置き換えた。次いで、この色素担持プレートを暗所で室温にて 1 ~ 1.5 時間でインキュベートした。HBS + 0.01 % Chaps 中に希釈した 10 μ L の試験化合物をこのプレートに加え、暗所で室温にて 10 分間インキュベートした後、10 μ L のアゴニストをアゴニスト EC80 と等しい終濃度で加えた。FLIPRETetra (MDS Analytical Technologies) を用いてカルシウム放出を測定した。

10

【0048】

本明細書に記載の例はすべて、pIC₅₀ の範囲が 6.0 を越える TRPV4 生物活性を有していた。

【0049】

低張圧アッセイ (BHK 細胞)

BHK/AC9 _ DMEM / F12 馴化 (ベビーハムスター腎臓) 細胞に、ヒト TRPV4 遺伝子を発現する 2 % BacMam ウイルスを形質導入し、1 ウェルあたり 10000 細胞にて 50 μ L の容量で 384 ウェルポリ-D-リジンコートプレートに播種した。細胞を、37 度および 5 % CO₂ で 18 ~ 24 時間インキュベートした。翌日、テカンプレート洗浄機を用いて培地を吸引し、20 μ L の色素添加バッファ (HBS バッファ)、2.5 mM のプロベネシド、500 μ M のブリリアントブラック、2 μ M の Fluo-4 に置き換えた。この色素担持細胞を、暗所、室温にて 1 ~ 1.5 時間インキュベートした。HBS / H₂O (約 1 : 2.3) + 0.01 % Chaps 中に希釈した 10 μ L の試験化合物をプレートに加え、暗所、室温にて 10 分間でインキュベートした後、10 μ L の低張バッファ (H₂O + 1.5 mM CaCl₂ + 約 68 mM NaCl ; 140 mM Osm ストック / 260 mM FAC) を用いて低張圧により誘発される活性化の阻害を試験した。FLIPRETetra を用いて、加熱したステージ (37 度) 上で反応を測定した。

20

30

【0050】

本明細書に記載の例はすべて、pIC₅₀ の範囲が 4.0 を越える BHK 生物活性を有していた。

【0051】

使用の方法

本発明の化合物は TRPV4 拮抗薬であり、アテローム性動脈硬化、アテローム性動脈硬化に関連する障害、腸管浮腫に関連する障害、術後腹水腫、局所性および全身性浮腫、体液貯留、敗血症、高血圧症、炎症、骨関連機能障害およびうつ血性心不全、肺障害、慢性閉塞性肺疾患、人工呼吸器誘発肺損傷、高地肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、肺線維症、副鼻腔炎 / 鼻炎、喘息、過活動膀胱、疼痛、運動ニューロン障害、遺伝性機能獲得型障害、心血管疾患、腎機能障害および骨関節炎の治療または予防において有用である。従って、別の態様において、本発明はこのような病態の処置方法に関する。

40

【0052】

本発明の処置方法は、安全かつ有効な量の、式 I の化合物またはその薬学上許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる。

【0053】

本明細書において、病態に関して「処置する」とは、(1) 病態または病態の生物学的兆候の 1 以上を改善または予防すること、(2) (a) 病態をもたらす、または病態の原因となる生体カスケードにおける 1 以上の点、または (b) 病態の生物学的兆候の 1 以上、を妨げること、(3) 病態に付随する症状または作用の 1 以上を緩和すること、または

50

(4)の進行を遅らせることを意味する。

【0054】

当業者ならば、「予防」が絶対的な用語でないことが分かるであろう。医学においては、「予防」とは、薬物を予防的に投与して、その結果病態もしくはその生物学的兆候の可能性もしくは重篤度を実質的に減じるか、またはこのような病態もしくはその生物学的兆候の発症を遅らせることを意味すると理解される。

【0055】

本明細書において、本発明の化合物または他の薬学上活性な薬剤に関して「安全かつ有効な量」とは、健全な医学的判断の範囲内で、(妥当な利益/リスク比で)患者の病態を治療するには十分であるが、重大な副作用を回避するのに十分少ない化合物の量を意味する。化合物の安全かつ有効な量は、選択する特定の化合物(例えば、化合物の効力、効能、および半減期を考慮する);選択する投与経路;処置される病態;処置される病態の重篤度;処置される患者の年齢、サイズ、体重および健康状態;処置される患者の病歴;処置期間;併用療法の性質;所望の治療効果などの要因によって異なるが、当業者ならば慣例的に決定することができる。

【0056】

明細書において「患者」は、ヒトまたは他の動物を意味する。

【0057】

本発明の化合物は、全身投与および局所投与の両方を含む、好適な任意の投与経路で投与することができる。全身投与としては、経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与および吸入による投与が挙げられる。非経口投与とは、経腸、経皮および吸入以外の投与経路を意味し、一般に注射または点滴によるものである。非経口投与としては、静脈内、筋肉内および皮下の注射または点滴が挙げられる。吸入とは、口を介する場合であれ鼻道を介する場合であれ、患者の肺への投与を意味する。局所投与としては、皮膚への塗布ならびに眼内、耳内、腔内および鼻腔内投与が挙げられる。

【0058】

本発明の化合物は1回で投与してもよいし、または一定の時間にわたって様々な時間間隔で複数の用量が投与される投与計画に従って投与してもよい。例えば、用量は1日あたり1回、2回、3回または4回投与してもよい。用量は、所望の治療効果が達成されるまで、または所望の治療効果を維持するために無期限に投与してもよい。本発明の化合物の好適な投与計画は、吸収、分布および半減期などの、化合物の薬物動態学的特性によって決まるが、それは当業者によって決定可能である。加えて、そのような計画を行う期間を含む、本発明の化合物の好適な投与計画は、処置される病態、処置される病態の重篤度、処置される患者の年齢および健康状態、処置される患者の病歴、併用療法の性質、所望の治療効果、ならびに当業者の知識および専門的技術の範囲内の同様の要因によって決まる。当業者ならば、さらに、好適な投与計画は、その投与計画に対する個々の患者の応答を考慮して、あるいは個々の患者の要求の変化に応じて経時的に、調整をする必要があり得ることが分かる。

【0059】

典型的な1日用量は、選択する特定の投与経路によって変わり得る。経口投与の典型的な用量は、1人1用量あたり1mg~1000mgの範囲である。好ましい用量は1人あたり10~500mg B I Dである。

【0060】

さらに、本発明の化合物はプロドラッグとして投与してもよい。本明細書において、本発明の化合物の「プロドラッグ」とは、患者に投与すると最終的にin vivoにて本発明の化合物を遊離する、本化合物の機能性誘導体である。本発明の化合物をプロドラッグとして投与することにより、当業者は以下の1以上を成し得る:(a) in vivoにおける本化合物の作用発現の改変、(b) in vivoにおける本化合物の作用持続時間の改変、(c) in vivoにおける本化合物の輸送または分布の改変、(d) in vivoにおける本化合物の溶解度の改変、および(e)本化合物に伴う副作用または他の難点の克服。プロドラッグの

調製に用いる典型的な機能性誘導体としては、*in vivo*において化学的または酵素的に切断される本化合物の修飾物が含まれる。このような修飾物は、リン酸塩、アミド、エステル、チオエステル、炭酸塩およびカルバミン酸塩の調製物を含み、当業者には周知である。

【0061】

組成物

本発明の化合物は、必ずではないが通常は、患者に投与する前に医薬組成物に製剤化される。従って、別の態様において、本発明は本発明の化合物と1種以上の薬学上許容される賦形剤とを含んでなる医薬組成物に関する。

【0062】

本発明の医薬組成物は、安全かつ有効な量の本発明の化合物が抽出できるバルク形態で調製および包装された後、散剤またはシロップ剤などとともに患者に与えることができる。あるいは、本発明の医薬組成物は、物理的に個別の各单位が安全かつ有効な量の本発明の化合物を含有している単位投与形で調製および包装してもよい。単位投与形で調製する場合、本発明の医薬組成物は一般に1mg~1000mgを含有する。

【0063】

本発明の医薬組成物は一般に1種類の本発明の化合物を含有する。しかしながら、特定の実施形態においては、本発明の医薬組成物は2種以上の本発明の化合物を含有する。例えば、特定の実施形態においては、本発明の医薬組成物は2種類の本発明の化合物を含有する。さらに本発明の医薬組成物は、場合により1種類以上の追加の薬学上活性な化合物をさらに含んでなってもよい。

【0064】

本明細書において「薬学上許容される賦形剤」とは、医薬組成物に形または稠度を付与することに関与する薬学上許容される材料、組成物またはビヒクルを意味する。各賦形剤は、その医薬組成物の他の成分と混合した際に、患者に投与した時に本発明の化合物の効能を実質的に低下させてしまう相互作用、および薬学的に許容できない医薬組成物が生じてしまう相互作用が避けられるように、他の成分と適合される。さらに各賦形剤は、当然ながら、それを薬学上許容されるものとするのに十分高い純度とされる。

【0065】

本発明の化合物および薬学上許容される賦形剤(1種または複数)は、一般に所望の投与経路で患者に投与するのに適合された投与形に製剤化される。例えば、投与形としては、(1)錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ錠、散剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、液剤、乳剤、サシェ剤およびカシェ剤などの経口投与、(2)再構成用の滅菌溶液、懸濁剤および散剤などの非経口投与、(3)経皮パッチなどの経皮投与、(4)坐剤などの直腸投与、(5)乾燥粉末、エアロゾル、懸濁剤および液剤などの吸入、ならびに(6)クリーム、軟膏、ローション、液剤、ペースト、スプレー剤、フォームおよびゲルなどの局所投与に適合されたものが挙げられる。

【0066】

好適な薬学上許容される賦形剤は、選択する特定の投与形によって異なる。さらに、好適な薬学上許容される賦形剤は、その賦形剤が組成物中で果たし得る特定の機能に関して選択してもよい。例えば、特定の薬学上許容される賦形剤は、均一な投与形の製造を容易にするその能力に関して選択してもよい。特定の薬学上許容される賦形剤は、安定した投与形の製造を容易にするその能力に関して選択してもよい。特定の薬学上許容される賦形剤は、本発明の化合物(1種または複数)を患者に投与した後に、ある器官またはある身体部分から別の器官または別の身体部分への運搬または輸送を容易にするその能力に関して選択してもよい。特定の薬学上許容される賦形剤は、患者のコンプライアンスを高めるその能力に関して選択してもよい。

【0067】

好適な薬学上許容される賦形剤としては、以下の種類の賦形剤：希釈剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、被覆剤、湿潤剤、溶媒、補助溶媒、沈殿防止

剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、フレーバーマスキング剤、着色剤、固化防止剤、保湿剤、キレート剤、可塑剤、増粘剤、酸化防止剤、保存剤、安定剤、界面活性剤および緩衝剤が挙げられる。当業者ならば、特定の薬学上許容される賦形剤が、2つ以上の機能を果たし得ること、および製剤中にどれだけの量の賦形剤が存在するか、また、製剤中に存在する他の成分は何なのかによって、別の機能を果たし得ることが分かる。

【0068】

当業者は本発明に用いるのに適切な量の好適な薬学上許容される賦形剤を選択することができるだけの当技術分野における知識および技術を有している。さらに、薬学上許容される賦形剤について記載し、好適な薬学上許容される賦形剤の選択において有用であり得る、当業者が利用可能な情報源は数多くある。例としては、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、およびThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)が挙げられる。

10

【0069】

本発明の医薬組成物は、当業者に公知の技術および方法を用いて調製される。当技術分野において一般に用いられる方法のいくつかは、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)に記載されている。

【0070】

一態様において、本発明は、安全かつ有効な量の本発明の化合物および希釈剤または増量剤を含んでなる錠剤またはカプセル剤などの固体経口投与形に関する。好適な希釈剤および増量剤としては、ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプンおよびアルファ化デンプン）、セルロースおよびその誘導体（例えば、微晶質セルロース）、硫酸カルシウムならびに第二リン酸カルシウムが挙げられる。経口固体投与形は結合剤をさらに含んでなくてもよい。好適な結合剤としては、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプンおよびアルファ化デンプン）、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカント、グアーガム、ポビドン、ならびにセルロースおよびその誘導体（例えば、微晶質セルロース）が挙げられる。経口固体投与形は崩壊剤をさらに含んでなくてもよい。好適な崩壊剤としては、クロスポビドン、グリコール酸ナトリウムデンプン、クロスカルメロース、アルギン酸およびカルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる。経口固体投与形は滑沢剤をさらに含んでなくてもよい。好適な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびタルクが挙げられる。

20

30

【0071】

化合物は、単独で投与してもよいし、またはエンドセリン受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、バソペプチダーゼ阻害薬、バソプレシン受容体調節薬、利尿薬、ジゴキシン、遮断薬、アルドステロン拮抗薬、強心薬（ionotropes）、NSAID、一酸化窒素供与体、カルシウムチャネル調節薬、ムスカリン拮抗薬、ステロイド系抗炎症薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン拮抗薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬、アドレナリン受容体および1アドレナリン受容体の二重非選択的拮抗薬、5型ホスホジエステラーゼ阻害薬、ならびにレニン阻害薬からなる群から選択される1種以上の他の治療薬とともに投与してもよい。

40

【実施例】

【0072】

以下の実施例により、本発明を説明する。これらの実施例は、本発明の範囲を限定するものではなく、本発明の化合物、組成物を製造および使用するため、ならびに本発明の方法を使用するための指針を当業者に提供することを意図したものである。本発明の特定の実施形態について記載するが、当業者ならば、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、種々の変更および改変を行うことができることが分かるであろう。

【0073】

50

これら実施例では、

化学シフトは百万分率 (ppm) の単位で表す。カップリング定数 (J) はヘルツ (Hz) の単位である。分裂パターンは見かけの多重度を表すものであり、s (一重項)、d (二重項)、t (三重項)、q (四重項)、dd (二重の二重項)、dt (二重の三重項)、m (多重項)、br (ブロード) と称される。

【0074】

フラッシュカラムクロマトグラフィーはシリカゲル上で行った。

【0075】

使用した命名プログラムはACD Name Pro 6.02またはChem Drawである。

10

【0076】

以下の略語および用語は、示されている意味を一貫して有するものとした。

【表1】

略語	意味
AcOH	酢酸
aq	水性
ブライン	飽和NaCl水溶液
CCl ₄	四塩化炭素
CH ₂ Cl ₂	塩化メチレン
CH ₃ CNまたはMeCN	アセトニトリル
CH ₃ I	ヨウ化メチル
CH ₃ SNa	ナトリウムメチルメルカプチド
(COCl) ₂	塩化オキサリル
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム
CuI	ヨウ化銅(I)
d	日
DCE	ジクロロエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド

20

30

	塩酸塩
Equiv	当量
Et	エチル
EtI	ヨウ化エチル
Et ₃ N	トリエチルアミン
EtOH	エタノール
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtSNa	ナトリウムエタンチオレート
h, hr	時間
HBr	臭化水素酸
HCl	塩酸
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
H ₂ SO ₄	硫酸
<i>i</i> -PrI	2-ヨードプロパン
<i>i</i> -PrOH	イソプロパノール
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	N', N'-ジイソプロピルエチルアミン
<i>i</i> -PrSNa	ナトリウム 2-プロパンチオレート
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
KOH	水酸化カリウム
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析
<i>m</i> -CPBA	メタ-クロロペルオキシ安息香酸
Me	メチル
MeI	ヨウ化メチル
MeOHまたはCH ₃ OH	メタノール
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
Min	分
MS	質量スペクトル
μ W	マイクロ波
NaBH(OAc) ₃	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
<i>n</i> -BuLi	ブチルリチウム
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム

10

20

30

40

NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NH ₂ OH・HCl	塩酸ヒドロキシルアミン
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム
Pd/C	パラジウム／炭素
Ph	フェニル
rt	室温
satd	飽和
SCX	強陽イオン交換
SPE	固相抽出
T3P	無水プロピルホスホン酸
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
t _R	保持時間

10

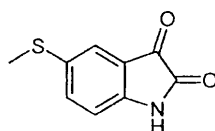
20

【 0 0 7 7 】

中間体製法 1

5 - (メチルチオ) - 1 H - インドール - 2 , 3 - ジオン

【 化 2 2 】



30

【 0 0 7 8 】

酢酸 (5 0 m L) 中、4 - (メチルチオ) アニリン (1 3 . 9 2 g 、 1 0 0 m m o l) およびエタン二酸ジエチル (1 7 . 4 2 g 、 1 0 0 m m o l) の混合物を 9 0 ° で 8 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、一晩静置したところ、生成物が結晶化していた。これらの結晶を濾取し、最小限の酢酸で洗浄した。これらの結晶を 5 % 水酸化ナトリウム (1 5 0 m L) に溶かし、溶液を 9 0 ° に加熱した。この溶液に絶えず曝気を行ったところ黄色の溶液となった。8 時間後、この溶液を冷却し、濃 H C l で酸性化した。沈殿を濾取し、水で洗浄し、乾燥させて 5 - (メチルチオ) - 1 H - インドール - 2 , 3 - ジオンを得た (1 . 9 g 、 収率 1 0 %) 。 MS (m / z) 194.0 (M + H ⁺)

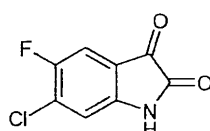
40

【 0 0 7 9 】

中間体製法 2

6 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 , 3 - ジオン

【 化 2 3 】



50

【 0 0 8 0 】

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (ヒドロキシイミノ) エタンアミド

水 (1 5 0 m L) および 2 N H C l (1 0 0 m L) 中、 2 , 2 , 2 - トリクロロ - 1 - エトキシエタノール (2 3 . 2 1 g 、 1 2 0 m m o l) および硫酸ナトリウム (1 2 8 g 、 9 0 0 m m o l) の懸濁液に、水 (5 0 m L) 中、塩酸ヒドロキシルアミン (2 2 . 2 4 g 、 3 2 0 m m o l) を加えた。この混合物を 6 0 で 2 0 分間攪拌した。2 N H C l (1 0 0 m L) 中、 3 - クロロ - 4 - フルオロアニリン (1 4 . 5 6 g 、 1 0 0 m m o l) を加え、この混合物を 2 時間、 9 0 に加熱した。この混合物を室温まで冷却した。固体を濾取し、水で洗浄し、風乾して N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (ヒドロキシイミノ) エタンアミドを得た (1 9 . 4 5 g 、 収率 9 0 %)。この材料をそれ以上精製せずに次の工程で用いた。

10

【 0 0 8 1 】

6 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 , 3 - ジオン

6 5 の濃 H_2SO_4 (1 0 0 m l) に、 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (ヒドロキシイミノ) エタンアミド (1 9 . 4 5 g 、 9 0 m m o l) を少量ずつ加えた。この混合物を 9 0 で 1 . 5 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、氷に注ぎ、 1 0 分間攪拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、風乾し、 6 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 , 3 - ジオンおよび 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 , 3 - ジオンを位置異性体の混合物として得た (1 5 . 5 g 、 収率 8 6 %)。この材料をそれ以上精製せずに用いた。

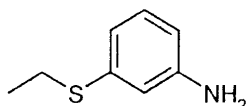
20

【 0 0 8 2 】

中間体製法 3

3 - (エチルチオ) アニリン

【 化 2 4 】



【 0 0 8 3 】

N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 m L) 中、 3 - アミノベンゼンチオール (5 . 0 g 、 3 9 . 9 m m o l) の溶液に、炭酸カリウム (6 . 6 2 g 、 4 7 . 9 m m o l) およびヨードエタン (3 . 1 9 m L 、 3 9 . 9 m m o l) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (I S C O 、 0 ~ 3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製し、 3 - (エチルチオ) アニリンを得た (5 . 1 2 g 、 収率 8 4 %)。MS (m / z) 154 . 1 ($M+H^+$)

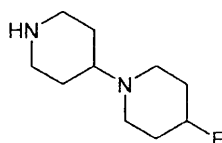
30

【 0 0 8 4 】

中間体製法 4

4 - フルオロ - 1 , 4 ' - ビピペリジン

【 化 2 5 】



40

【 0 0 8 5 】

4 - ヒドロキシ - 1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル

塩化メチレン (3 0 m L) 中、 4 - オキソ - 1 - ピペリジincarボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (3 . 1 5 g 、 1 5 . 8 m m o l)、 4 - ピペリジノール (1 . 0 g 、 9 . 8 8

50

mmol) および酢酸 (0.8 mL) の混合物を室温で3時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.35 g、15.8 mmol) を加え、この混合物を室温で18時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を塩化メチレンに溶かし、1N HCl で洗浄した。水相をエーテルで抽出し (3 × 10 mL)、1N NaOH で pH 9 ~ 10 に調整した。この塩基性水性混合物を塩化メチレンで抽出した (3 × 10 mL)。合わせた有機抽出液を真空濃縮して4-ヒドロキシ-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボン酸1, 1-ジメチルエチルを得た (1.1 g、収率39%)。この材料をそれ以上精製せずに次の工程で用いた。

【0086】

4-フルオロ-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル

- 78 にて、4-ヒドロキシ-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル (0.500 g、1.76 mmol) の溶液に Deoxo-Fluor (登録商標) を滴下した。この混合物を30分間 - 78 で維持した後、室温まで温め、2時間撹拌した。この混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィー (1:200 メタノール/塩化メチレン) により精製し、4-フルオロ-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル (0.300 g、収率60%) を無色の油状物として得た。

【0087】

4-フルオロ-1, 4'-ビピペリジン

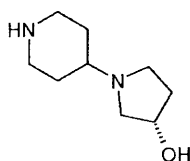
10 mL の 4N HCl / ジオキサン中、4-フルオロ-1, 4'-ビピペリジン-1'-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル (0.300 g、1.047 mmol) の混合物を室温で18時間撹拌した。この固体材料を濾取し、エーテルで洗浄し、乾燥させて4-フルオロ-1, 4'-ビピペリジンを得た (0.261 g、収率96%)。MS (m/z) 187 (M+H⁺)

【0088】

中間体製法4

(3S)-1-(4-ピペリジニル)-3-ピロリジノール

【化26】



【0089】

4-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-ピペリジンカルボン酸フェニルメチル

1, 2-ジクロロエタン (14.29 mL) 中、4-オキソ-1-ピペリジンカルボン酸フェニルメチル (1 g、4.29 mmol) および (3S)-3-ピロリジノール (0.411 g、4.72 mmol) の溶液を、空气中、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.363 g、6.43 mmol) および氷酢酸 (0.245 mL、4.29 mmol) で処理した。16時間後、この混合物を1N NaOH (75 mL) で希釈し、塩化メチレンで抽出した (3 × 75 mL)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (1 × 75 mL)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して4-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-ピペリジンカルボン酸フェニルメチルを得た (1.35 g、収率98%)。この材料をそれ以上精製せずに次の工程で用いた。MS (m/z) 305.0 (M+H⁺)

【0090】

(3S)-1-(4-ピペリジニル)-3-ピロリジノール

4 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジincarボン酸フェニルメチル (1 . 3 3 g 、 4 . 3 7 m m o l) をメタノール (1 1 . 6 5 m l) に溶かし、1, 4 - シクロヘキサジエン (2 . 9 1 m l) を加えた。この混合物を窒素でフラッシュし、パラジウム / 炭素 (1 0 %) (0 . 0 2 3 g 、 0 . 2 1 8 m m o l) を加えた。この反応混合物を 8 0 の油浴中、還流下で 1 時間加熱した。この混合物をセライト (登録商標) で濾過し、MeOHで洗浄し、濾液を濃縮して (3 S) - 1 - (4 - ピペリジニル) - 3 - ピロリジノールを得た (0 . 6 7 0 g 、 収率 8 1 %) 。MS (m / z) 171.0 (M + H ⁺)

以下のジアミンは、中間体製法 4 に記載したものと類似の手順を用い、4 - オキソ - 1 - ピペリジincarボン酸フェニルメチルおよび示されているピロリジンまたはピペリジンを出発材料として用いて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

【表 2】

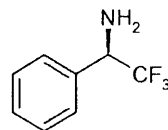
ジアミン	ピロリジンまたは ピペリジン出発材料	MS (m/z) (M+H) ⁺
4-[2-(トリフルオロメチル)-1-ピロリジニル]ピペリジン	2-(トリフルオロメチル)ピロリジン	223.1
4,4-ジフルオロ-1,4'-ビピペリジン	4,4-ジフルオロピペリジン	205.1

【0091】

中間体製法 5

(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエタンアミン

【化 27】



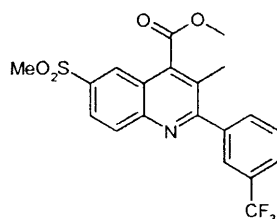
イソプロパノール (4 0 0 m l) 中、2, 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエタンアミン (4 0 g 、 2 2 8 . 5 7 m m o l) の溶液に L - 酒石酸 (3 6 g 、 2 4 0 . 0 m m o l) を加えた。この溶液を 3 0 分間加熱還流した。この混合物を冷却し、固体を濾取した。この材料を Na₂CO₃ / H₂O で希釈し、水性混合物を塩化メチレンで抽出した (3 × 1 0 0 m l) 。合わせた有機抽出液を K₂CO₃ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエタンアミン (1 2 . 5 g 、 収率 3 1 %) を白色固体として得た。

【0092】

中間体製法 6

3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

【化 28】



【0093】

6 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリン
カルボン酸

10

機械的攪拌機と内部温度探針を備えた 6 L の円錐型ジャケット付きラボリアクターにて、5 - ブロモイサチン (198 g、788 mmol) をエタノール (1.2 L) に溶かした。水 (0.480 L) 中、KOH (265 g、4730 mmol) の溶液を添加漏斗を通じ、容器温度が 20 に維持されるように、およそ 1 時間かけてゆっくり加えた。1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - プロパノン (159 g、788 mmol) を一度に加え、反応槽を 1 時間加熱還流した。反応混合物を 20 まで冷却し、450 mL の濃 HCl を添加することで pH 約 2 に酸性化した。さらに 1.5 L の 50% EtOH / H₂O を加えて濾過を補助した。このスラリーを濾過し、濾過ケーキを各 1 L の 50% EtOH / 水で 2 回すすいだ。固体を真空乾燥させ、6 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (281.7 g、収率 87%) を高純度の灰白色固体として得た。MS (m/z) 412.7 (M+H⁺)

20

【0094】

6 - ブロモ - 3 - (メチル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノ
リンカルボン酸メチル

ジクロロメタン (700 mL) 中、6 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (50 g、122 mmol) の溶液を 0 に冷却し、DMF (1.416 mL、18.28 mmol) を加えた。この冷却溶液に、塩化オキサリル (16.01 mL、183 mmol) を滴下し (ゆっくり)、この混合物を 0 で 1 時間攪拌した。メタノールを加え、2 時間後にこの混合物を一晩室温まで温めた。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水 (200 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) で処理し、塩化メチレン (500 mL) で抽出した。水相を塩化メチレン (300 mL) で抽出した。有機相を飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた固体を別の実験からの材料 (51 g) と合わせ、この材料を 400 ~ 500 mL のアセトニトリルに懸濁させた。この混合物を、固体が完全に溶解するまで 75 に加熱した。この混合物を冷却し、得られた沈殿を濾取し、乾燥させた。濾液を濃縮し、再結晶化の手順を繰り返してさらなる生成物を得た。両バッチを合わせて 6 - ブロモ - 3 - (メチル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (79 g、全体の収率 73%) を得た。MS (m/z) 426.0 (M+H⁺)

30

40

【0095】

3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル]
- 4 - キノリンカルボン酸メチル

2 L の丸底フラスコにて、6 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (50 g、118 mmol) をヨウ化銅 (I) (44.9 g、236 mmol) およびメチルスルフィン酸ナトリウム (24.07 g、236 mmol) と合わせ、この容器を N₂ でパージした (3 回)。これらの固体をジメチルスルホキシド (400 mL) に懸濁させ、大気を窒素と交換し (Vac / N₂ パージ 3 回)、この反応を一晩 120 に加熱した。この反応物を 50 に冷却し、ヨードメタン (50.2 g、354 mmol) を加えた。この反応物を 50 で 2 時間攪拌し、

50

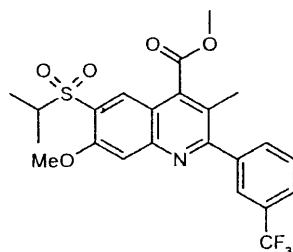
室温に冷却した。この粗反応混合物を1 Lの水に攪拌しながら30分かけてゆっくり加えた。得られた黄色スラリーをブフナー漏斗で濾過した。濾過ケーキを3 × 500 mLの水で洗浄し、一晚乾燥させた。これらの固体を625 mLのCH₂Cl₂に懸濁させ、この懸濁液をおよそ30分間攪拌した。これらの固体を、100% CH₂Cl₂ - 40% EtOAc / CH₂Cl₂で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する画分をMeOHで摩砕することによりさらに精製した。混合した画分を、同じ条件を用いて再び精製し、先に単離された固体を合わせ、31.9 g (64%)の生成物を白色固体として得た。MS (m/z) 423.7 (M+H⁺)

【0096】

中間体製法7

3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

【化29】



【0097】

(2 E) - N - [4 - ブロモ - 3 - (メチルオキシ) フェニル] - 2 - (ヒドロキシイミノ) エタンアミド

H₂O (500 mL) 中、4 - ブロモ - 3 - (メチルオキシ) アニリン (50 g、247 mmol)、HCl (100 mL) およびジオキサン (150 mL) の混合物を50で攪拌した。この混合物に2, 2, 2 - トリクロロ - 1, 1 - エタンジオール (81.7 g、494 mmol)、Na₂SO₄ (526 g、3705 mmol) およびH₂O (1 L) を加えた後、NH₂OH・HCl (103 g、100 mLのH₂O中1482 mmol) を加えた。この混合物を80で1時間攪拌し、室温まで冷却し、濾過し、H₂Oで洗浄し、(2 E) - N - [4 - ブロモ - 3 - (メチルオキシ) フェニル] - 2 - (ヒドロキシイミノ) エタンアミド (75 g) を黄色固体として得た。MS (m/z) 273 (M+H⁺)

【0098】

5 - ブロモ - 6 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 2, 3 - ジオン

濃H₂SO₄ (400 mL) を50まで温め、内部温度を70より低く維持しながら、(2 E) - N - [4 - ブロモ - 3 - (メチルオキシ) フェニル] - 2 - (ヒドロキシイミノ) エタンアミド (75 g、275 mmol) を何回かに分けて加えた。添加が完了した後、この混合物を1時間80に加熱し、次いで、氷に注ぎ、濾過し、H₂Oで洗浄し、赤色固体の5 - ブロモ - 6 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 2, 3 - ジオン (75 g) を得た。MS (m/z) 257.9 (M+H⁺)

【0099】

6 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

EtOH (500 mL) およびH₂O (150 mL) 中、5 - ブロモ - 6 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 2, 3 - ジオン (75 g、293 mmol)、KOH (98.5 g、1760 mmol) の溶液を攪拌した後、1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - プロパノン (59 g、293 mmol) を一度に加えた。16時間還流した後、この混合物を蒸発させてEtOHを除去し、2N HClでpHを3に調整した。濾過して粗生成物を得た後、この材料をEtOH (1 L) 中で1時間還流させ、濾過し、乾燥させ、6 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロ

メチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸(57 g、44%収率)を灰白色固体として得た。MS (m/z) 440 (M+H⁺)

【0100】

6-ブromo-3-メチル-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

2 Lのフラスコに、6-ブromo-3-メチル-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸(82.5 g、187 mmol)、DMSO(1249 mL)、炭酸セシウム(67.2 g、206 mmol)およびヨウ化メチル(23.44 mL、375 mmol)を加えた。この混合物を室温で2時間撹拌した。得られたスラリーに水(500 mL)を加えた。この混合物は温かくなったので氷/水浴で冷却した。さらに30分間撹拌を続けた後、濾過し、H₂O(2 L)で洗浄した。得られた固体を減圧下で乾燥させた後、トルエンとともに2回共沸させ、6-ブromo-3-メチル-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(72.3 g、収率85%)を黄褐色固体として得た。MS (m/z) 456 (M+H⁺)

【0101】

3-メチル-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

ジメチルスルホキシド(1057 mL)中、6-ブromo-3-メチル-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(72 g、159 mmol)の溶液に、ヨウ化銅(I)(60.4 g、317 mmol)およびイソプロピルスルフィン酸ナトリウム塩(41.3 g、317 mmol)を加えた。この混合物に排気とN₂パージを3回行った後、120℃で6時間加熱し、次いで65℃に冷却した。65℃で一晩撹拌を続けた後、室温まで冷却し、MeI(39.6 mL、634 mmol)を加えた。1時間撹拌した後、この混合物をDCM(750 mL)および水(1 L)で希釈し、その後、30分間激しく撹拌した。次に、この混合物をセライトで濾過し、DCMで洗浄した。二層に分け、水層をDCMで2回抽出した。これらのDCM抽出液をブラインで2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粘稠な暗色の残渣を得た。この残渣にMeOH(500 mL)を加え、沈殿が形成されるまで溶媒を減圧下で除去した。次に、この溶液を撹拌しながら加熱還流し、その後、一晩ゆっくり放冷した。翌日、この混合物を濾過し、MeOH(100 mL)で洗浄し、44 gの灰白色固体を得た。濾液を濃縮し、このプロセスを繰り返してさらに20 gを得た。得られた灰白色固体は、生成物、生成物の酸およびいくらかの未反応出発材料の混合物であった。44 gの生成物をDCM(500 mL)に溶かし、2N NaOH(400 mL)で洗浄した。DCMを分離し、水層をDCM(100 mL)で2回抽出した。合わせたDCM抽出液をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して淡黄色の残渣を得た。20 gの生成物で同じ手順を繰り返した。このプロセスにより、混合物から酸を除去した。最初の残渣をDCM(100 mL)に溶かし、この混合物を加熱還流し、ヘキサン(500 mL)を加えた。この混合物を再び加熱還流し、すべての材料が確実に溶液中にあるようにした。この溶液を冷却器のない還流下で撹拌した。これにより溶液中のDCMの量が減り、生成物の結晶化が可能となった。溶液中で固体材料が現れ始めたところで溶液を室温までゆっくり放冷した後、濾過し、ヘキサンで洗浄した。他の残渣でも同じ手順を繰り返した。1 Lのフラスコで2つの固体を合わせ、DCM/Hex手順を繰り返した。濾過ケーキを1 Lのフラスコに移し、減圧下で乾燥させ、3-メチル-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(53 g、収率69%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.24 (s, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.76 - 7.84 (m, 2H), 4.09 (s, 6H), 3.83 (quin, J = 6.78 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); MS (m/z) 482.1 (M+H⁺)

【0102】

10

20

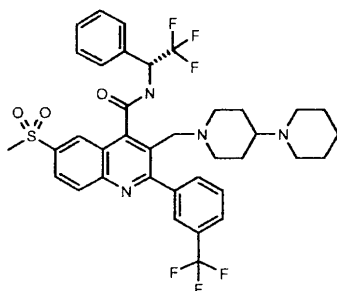
30

40

50

実施例 1

3 - (1 , 4 ' - ピピペリジン - 1 ' - イルメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド
 【化 3 0】



10

【 0 1 0 3 】

経路 1 :

3 - メチル - 6 - (メチルチオ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

エタノール (2 5 m L) 中、 5 - (メチルチオ) - 1 H - インドール - 2 , 3 - ジオン (1 . 9 g 、 9 . 8 3 m m o l) の懸濁液に、水 (1 0 m L) 中の水酸化カリウム (3 . 3 1 g 、 5 9 . 0 m m o l) をゆっくり加えた。1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - プロパノン (1 . 9 9 g 、 9 . 8 3 m m o l) を加え、この混合物を 1 時間加熱還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水に溶かし、この水性混合物をエーテルで洗浄した (3 回) 。水相を冷却し、濃 H C l で p H 3 に酸性化した。この固体材料を濾取し、水で洗浄し、風乾して 3 - メチル - 6 - (メチルチオ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (2 . 5 g 、 収率 6 7 %) 。MS (m / z) 378.0 (M + H ⁺)

20

【 0 1 0 4 】

3 - メチル - 6 - (メチルチオ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

ジクロロメタン (1 0 0 m L) 中、 3 - メチル - 6 - (メチルチオ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (2 . 1 g 、 5 . 5 6 m m o l) の懸濁液に、D M F (5 滴) を加えた。塩化オキサリル (0 . 7 3 1 m L 、 8 . 3 5 m m o l) をゆっくり加え、この混合物を 1 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をメタノール (5 0 m L) に再び溶かし、トリエチルアミン (1 . 5 5 m L 、 1 1 . 1 3 m m o l) をゆっくり加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を飽和 N a H C O ₃ 水溶液で希釈し、水性混合物を酢酸エチルで抽出した (3 回) 。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (I S C O 、 0 ~ 3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製し、3 - メチル - 6 - (メチルチオ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (1 . 5 g 、 収率 6 9 %) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.95 - 8.04 (m , 3H), 7.88 (d , J = 8.03 Hz , 1H), 7.69 - 7.81 (m , 2H), 7.41 (d , J = 2.01 Hz , 1H), 4.08 (s , 3H), 2.62 (s , 3H), 2.35 (s , 3H); MS (m / z) 392.1 (M + H ⁺)

30

40

【 0 1 0 5 】

3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

ジクロロメタン (5 0 m L) 中、 3 - メチル - 6 - (メチルチオ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1 . 5 g 、 3 . 8 3 m m o l) および 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (1 . 4 6 g 、 8 . 4 3 m m o l) の溶液を

50

一晚攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液および硫酸ナトリウムを加え、この混合物を30分間攪拌した。この水性混合物を塩化メチレンで抽出した(3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ISCO、10~40%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、3-メチル-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(1.22 g、収率75%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.31 - 8.39 (m, 2H), 8.26 - 8.31 (m, 1H), 8.00 - 8.08 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 7.65$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); MS (m/z) 424.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【0106】

10

3-(プロモメチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

四塩化炭素(50 mL)中、3-メチル-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(1.22 g、2.88 mmol)、NBS(0.667 g、3.75 mmol)および無水ジフェニルペルオキシ(0.070 g、0.288 mmol)を100 に加熱し、一晚攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を真空下で除去し、3-(プロモメチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 502.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【0107】

20

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

アセトニトリル(10 mL)中、3-(プロモメチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(1.45 g、2.88 mmol)および1,4'-ビピペリジン(0.630 g、3.74 mmol)の懸濁液を3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をDMSOに溶かし、HPLCにより精製した(Biotage、0~50% MeCN/ H_2O (0.1% TFA含有))。生成物を含有する画分を飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した(3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(2.47 g、収率87%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.43 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H), 8.27 - 8.33 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 2H), 7.76 - 7.82 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.54 - 2.71 (m, 3H), 2.31 - 2.47 (m, 4H), 1.82 (br. s., 2H), 1.53 (d, $J = 10.04$ Hz, 2H), 1.45 (br. s., 4H), 1.21 - 1.40 (m, 4H); MS (m/z) 590.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

30

【0108】

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸

メタノール(30 mL)中、3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(1.47 g、2.493 mmol)の溶液に、水(10 mL)中、水酸化カリウム(0.699 g、12.46 mmol)を加えた。この混合物を5時間加熱還流した後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を2N HClでpH 5~6に酸性化し、この混合物を一晚室温で静置した。溶媒を濾取し、水で洗浄し、ベンゼンとの共沸により乾燥させ、3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸を得た(0.69 g、収率48%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.57 (d, $J = 1.51$ Hz, 1H), 8.09 - 8.15 (m, 3H), 7.91 (d, $J = 7.53$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.65$ Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.48 (br. s., 2H), 2.33 (br. s.

40

50

, 4H), 2.04 (br. s., 1H), 1.84 (t, J = 11.29 Hz, 2H), 1.43 (br. s., 6H), 1.29 - 1.38 (m, 2H), 0.95 - 1.11 (m, 2H); MS (m/z) 576.2 (M+H⁺)

【0109】

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) 中、3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (0.100 g、0.174 mmol)、(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエタンアミン (0.046 g、0.261 mmol)、EDC (133 mg、0.695 mmol)、HOBt (26.6 mg、0.174 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.303 mL、1.737 mmol) の混合物を 50 で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を DMSO に溶かし、HPLC (水 Waters、20 ~ 60 % MeCN / H₂O (0.1 % TFA 含有)) により精製した。生成物を含む画分を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して 3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミドを得た (0.040 g、収率 30%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.22 (br. s., 1H), 8.75 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 2.01, 8.78 Hz, 1H), 7.77 - 7.84 (m, 2H), 7.65 - 7.72 (m, 2H), 7.54 - 7.60 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 1.76, 5.02 Hz, 3H), 6.26 (br. s., 1H), 3.60 - 3.78 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.66 (br. s., 1H), 2.38 (br. s., 4H), 2.18 (br. s., 1H), 2.12 (br. s., 1H), 1.53 - 1.64 (m, 10H), 1.37 - 1.46 (m, 2H); MS (m/z) 733.3 (M+H⁺)

ヒト TRPV4 FLIPR pIC₅₀ = 8.5

【0110】

経路 2:

あるいは、3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルは、実施例 1 の経路 1 に記載されている 5 - (メチルチオ) - 1H - インドール - 2, 3 - ジオンの代わりに、中間体製法 6 に記載されている 5 - プロモイサチンを用いて製造した。

【0111】

3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルは次に、実施例 1 の経路 1 に記載されているものと類似の臭素化、アミン置換、加水分解およびアミドカップリング手順により、3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミドへ変換した。

【0112】

以下の化合物は、実施例 1 に記載されているものと類似の手順を用い、(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエタンアミンを (1S) - 1 - フェニルエタンアミンに置き換えて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

【表 3】

実施例	名称	構造	MS (m/z)
2	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		679.3 (M+H ⁺)

10

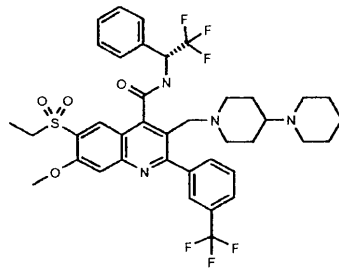
【0113】

実施例 3

3 - (1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イルメチル) - 6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

20

【化 3 1】



【0114】

6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

30

エタノール (2 0 0 m L) 中、4 - フルオロ - 3 - (メチルオキシ) アニリン (1 1 . 2 9 g、8 0 m m o l) および 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (1 3 . 9 3 g、8 0 m m o l) の溶液を 1 時間加熱還流した。2 - オキソブタン酸 (8 . 1 7 g、8 0 m m o l) を少量ずつ加えた。この反応混合物をさらに 3 時間還流下で攪拌し、室温まで冷却し、室温で一晩攪拌した。固体を濾取し、エタノールで洗浄し、風乾して 6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (1 6 . 0 5 g、収率 5 3 %)。¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO-d₆) 14.35 (br. s., 1H), 7.93 - 8.00 (m, 2H), 7.85 - 7.91 (m, J = 7.78 Hz, 1H), 7.74 - 7.81 (m, 1H), 7.68 - 7.73 (m, J = 8.53 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 12.0 5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (m/z) 380.1 (M+H⁺)

40

【0115】

6 - (エチルチオ) - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

ジメチルスルホキシド (5 0 m L) 中、6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (8 . 0 g、2 1 . 0 9 m m o l) の懸濁液に、水素化ナトリウム (1 . 2 7 g、3 1 . 6 m m o l) を少量ずつ加えた。この混合物を 2 0 分間攪拌した。ナトリウムエタンチオレート (2 . 1 6 8 g、2 3 . 2 0 m m o l) を加え、得られた混合物を 1 0 0 で 1 時間攪拌し

50

た。この混合物を室温まで冷却し、ヨードメタン (3.96 mL、63.3 mmol) を加え、この混合物を2時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し(2回)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO、330 g シリカ、0~10% 酢酸エチル/塩化メチレン) により精製し、6-(エチルチオ)-3-メチル-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(7.05 g、収率77%、純度約70%)。MS (m/z) 436.1 (M+H⁺)

【0116】

6-(エチルスルホニル)-3-メチル-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフル

10

オロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル
ジクロロメタン (50 mL) 中、6-(エチルチオ)-3-メチル-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル (7.05 g、11.33 mmol) および3-クロロペルオキシ安息香酸 (5.11 g、22.78 mmol) の溶液を一晩攪拌した。飽和 NaHCO_3 および $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液をゆっくり加え、この混合物を30分間攪拌し、塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO、0~15% 酢酸エチル/塩化メチレン) により精製し、6-(エチルスルホニル)-3-メチル-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(3.4 g、収率64%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.24 (s, 1H), 7.98 - 8.05 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.54 (q, J = 7.53 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.40 Hz, 3H); MS (m/z) 468.1 (M+H⁺)

20

【0117】

3-(プロモメチル)-6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

四塩化炭素 (60 mL) 中、6-(エチルスルホニル)-3-メチル-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸塩 (3.4 g、7.27 mmol)、NBS (1.683 g、9.46 mmol) および無水ジフェニルペルオキシ (0.176 g、0.727 mmol) の混合物を100 に加熱し、一晩攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去して3-(プロモメチル)-6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 548.0 (M+H⁺)

30

【0118】

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

アセトニトリル (30 mL) 中、3-(プロモメチル)-6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル (1.983 g、3.63 mmol) および1,4'-ビピペリジン (0.794 g、4.72 mmol) の懸濁液を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDMSOに溶かし、HPLC (Biota g e RP、0~50% MeCN/H₂O (0.1% TFA 含有)) により精製した。生成物を含有する画分を飽和 NaHCO_3 水溶液中で中和し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(2.1 g、収率91%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (t, J = 8.03 H

40

50

z, 2H), 7.74 - 7.83 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.54 (q, J = 7.45 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 9.79 Hz, 2H), 2.30 - 2.43 (m, 3H), 2.01 - 2.13 (m, 1H), 1.80 (t, J = 11.29 Hz, 2H), 1.39 - 1.60 (m, 6H), 1.22 - 1.39 (m, 5H), 1.15 (t, J = 7.40 Hz, 3H); MS (m/z) 634.3 (M+H⁺)

【0119】

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

メタノール (60 mL) および水 (20 mL) 中、3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (2.1 g、3.31 mmol) の溶液に、水酸化カリウム (1.86 g、33.1 mmol) を加えた。この混合物を一晩加熱還流した。この反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。メタノールを真空下で除去した。固体沈殿を濾取し、冷水で洗浄し、風乾して3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (2.0 g、収率 92%) をカリウム塩として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.52 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.42 - 3.52 (m, 4H), 2.33 (br. s., 4H), 2.03 (t, J = 11.80 Hz, 1H), 1.82 (t, J = 11.29 Hz, 2H), 1.39 - 1.48 (m, 6H), 1.30 - 1.39 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.40 Hz, 3H), 0.97 - 1.09 (m, 2H); MS (m/z) 620.2 (M+H⁺)

【0120】

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

0 にて、ジクロロメタン (2 mL) 中、3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (0.200 g、0.304 mmol)、(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエタンアミン (0.069 g、0.395 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (10.60 μL、0.061 mmol) の溶液に、T3P (2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6 - トリオキシド、酢酸エチル中 50% 溶液 0.253 mL、0.425 mmol) を加えた。この混合物を 0 で 2 時間攪拌し、室温まで温め、一晩攪拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を DMSO に溶かし、HPLC (Waters、Sunfire、30 × 75 mm カラム、50 mL / 分、20 ~ 60% MeCN / H₂O (0.1% TFA 含有)) により精製した。生成物を含有する画分を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミドを得た (0.160 g、収率 65%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.05 (br. s., 1H), 8.50 (br. s., 1H), 7.97 (br. s., 1H), 7.87 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 1H), 7.65 (br. s., 2H), 7.42 - 7.51 (m, 3H), 6.22 (quin, J = 8.60 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.40 - 3.61 (m, 3H), 3.12 - 3.27 (m, 1H), 2.05 - 2.44 (m, 6H), 1.58 - 1.82 (m, 2H), 1.03 - 1.52 (m, 12H), 0.77 - 1.00 (m, 2H); MS (m/z) 777.2 (M+H⁺)

ヒト TRPV4 FLIPR pIC₅₀ = 8.2

10

20

30

40

50

以下の化合物は、実施例 3 に記載されているものと類似の手順を用い、適当なチオレートを用い、1, 4'-ビピペリジン を 4-モルホリノピペリジン に置き換え、必要であれば (1R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-フェニルエタンアミンを適当なベンジルアミンに置き換えて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

【表 4】

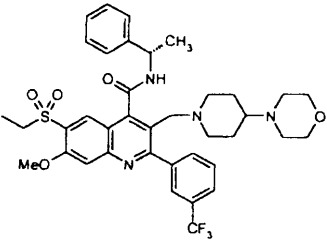
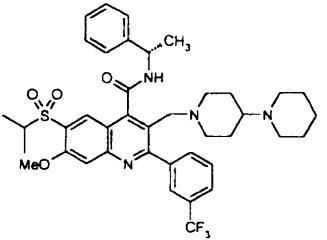
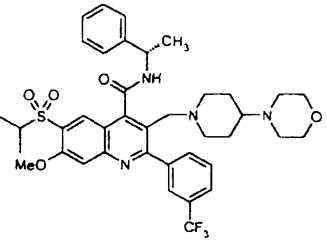
実施例	名称	構造	MS (m/z)
4	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(メチルオキシ)-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		709.3 (M+H ⁺)
5	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(メチルオキシ)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		763.3 (M+H ⁺)
6	7-(メチルオキシ)-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		711.2 (M+H ⁺)
7	7-(メチルオキシ)-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		765.2 (M+H ⁺)
8	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		723.3 (M+H ⁺)

10

20

30

40

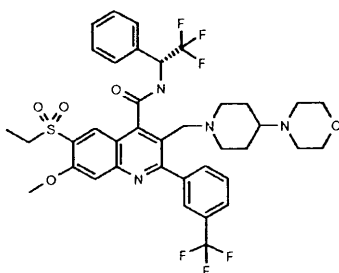
9	6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-3-[[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル]-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		725.3 (M+H ⁺)
10	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		737.2 (M+H ⁺)
11	6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-3-[[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル]-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		739.3 (M+H ⁺)

【 0 1 2 1 】

実施例 1 2

6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

【 化 3 2 】



【 0 1 2 2 】

6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

エタノール (200 mL) 中、4 - フルオロ - 3 - (メチルオキシ) アニリン (11 . 29 g、80 mmol) および 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (13 . 93 g、80 mmol) の溶液を 1 時間加熱還流した。2 - オキソブタン酸 (8 . 17 g、80 mmol) を少量ずつ加えた。この反応混合物を還流下でさらに 3 時間攪拌し、室温まで冷却し、一晩攪拌した。固体を濾取し、エタノールで洗浄し、風乾して 6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (16 . 05 g、収率 53 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 14.35 (br. s., 1H), 7.93 - 8.00 (m, 2H), 7.85 - 7.91 (m, J = 7.78 Hz, 1H), 7.74 - 7.81 (m, 1H), 7.68 - 7.73 (m, J = 8.53 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 12.05 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (m/z) 380.1 (M+H⁺)

【 0 1 2 3 】

6 - (エチルチオ) - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

ジメチルスルホキシド (5 0 m L) 中、6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (8 . 0 g、2 1 . 0 9 m m o l) の懸濁液に、水素化ナトリウム (1 . 2 7 g、3 1 . 6 m m o l) を少量ずつ加えた。この混合物を 2 0 分間攪拌した。ナトリウムエタンチオレート (2 . 1 6 8 g、2 3 . 2 0 m m o l) を加え、得られた混合物を 1 0 0 で 1 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、ヨードメタン (3 . 9 6 m L、6 3 . 3 m m o l) を加え、この混合物を 2 時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (I S C O、3 3 0 g シリカ、0 ~ 1 0 % 酢酸エチル / 塩化メチレン) により精製し、6 - (エチルチオ) - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (7 . 0 5 g、収率 7 7 %、純度約 7 0 %)。MS (m/z) 436 . 1 (M+H⁺)

10

【 0 1 2 4 】

6 - (エチルスルホニル) - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

ジクロロメタン (5 0 m L) 中、6 - (エチルチオ) - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (7 . 0 5 g、1 1 . 3 3 m m o l) および 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (5 . 1 1 g、2 2 . 7 8 m m o l) の溶液を一晩攪拌した。飽和 NaHCO_3 および $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液をゆっくり加えた。この混合物を 3 0 分間攪拌し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (I S C O、0 ~ 1 5 % 酢酸エチル / 塩化メチレン) により精製し、6 - (エチルスルホニル) - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (3 . 4 g、収率 6 4 %)。¹H NMR (4 0 0 M H z、DMSO-d₆) 8.24 (s, 1H), 7.98 - 8.05 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.5 4 (q, J = 7.53 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.40 Hz, 3H); MS (m/z) 468.1 (M+H⁺)

20

30

【 0 1 2 5 】

3 - (プロモメチル) - 6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

四塩化炭素 (6 0 m L) 中、6 - (エチルスルホニル) - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸塩 (3 . 4 g、7 . 2 7 m m o l)、NBS (1 . 6 8 3 g、9 . 4 6 m m o l) および無水ジフェニルペルオキシ (0 . 1 7 6 g、0 . 7 2 7 m m o l) の混合物を 1 0 0 に加熱し、一晩攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去して 3 - (プロモメチル) - 6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 548.0 (M+H⁺)

40

【 0 1 2 6 】

6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

アセトニトリル (3 0 m L) 中、3 - (プロモメチル) - 6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1 . 9 8 3 g、3 . 6 3 m m o l) および 4 - (4 - ピペリジニル) モ

50

ルホリン (0.803 g、4.72 mmol) の懸濁液を 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を DMSO に溶かし、逆相 HPLC (Biota_ge RP、0~50% MeCN/H₂O (0.1% TFA 含有)) により精製した。生成物を含有する画分を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して 6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (2.0 g、収率 87%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.38 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (t, J = 7.91 Hz, 2H), 7.75 - 7.84 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.50 - 3.58 (m, 6H), 2.63 (d, J = 11.04 Hz, 2H), 2.38 (br. s., 4H), 1.93 - 2.08 (m, 1H), 1.81 (t, J = 10.92 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 11.54 Hz, 2H), 1.22 - 1.30 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.40 Hz, 3H); MS (m/z) 636.2 (M+H⁺)

10

【0127】

6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

メタノール (60 mL) および水 (20 mL) 中、6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (2.0 g、3.15 mmol) の溶液に水酸化カリウムを加え、この反応混合物を一晩加熱還流した。この混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。メタノールを減圧下で除去した。固体を濾取し、冷水で洗浄し、風乾して 6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (2.0 g、収率 96%) をカリウム塩として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.53 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.49 - 3.55 (m, 4H), 3.43 - 3.49 (m, 4H), 2.53 - 2.57 (m, 2H), 2.33 - 2.38 (m, 4H), 1.93 - 2.04 (m, 1H), 1.84 (t, J = 11.04 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 11.29 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.28 Hz, 3H), 0.95 - 1.08 (m, 2H); MS (m/z) 622.2 (M+H⁺)

20

30

【0128】

6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

ジクロロメタン (2 mL) 中、6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (0.200 g、0.303 mmol)、(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエタンアミン (0.069 g、0.393 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (10.57 μL、0.061 mmol) および 2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6 - トリオキシド (0.252 mL、酢酸エチル中 50% 溶液として、0.424 mmol) の溶液を 0 で 2 時間攪拌した後、一晩室温まで温めた。この溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を DMSO に溶かし、HPLC (Waters, Sunfire、30 × 75 mm カラム、50 mL/分、20~60% MeCN/H₂O (0.1% TFA 含有)) により精製した。生成物を含有する画分を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し

40

50

、濃縮して 6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミドを得た (0.166 g、収率 67%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.79 (br. s., 1H), 8.78 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 - 7.80 (m, 1H), 7.65 - 7.69 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 3H), 6.20 - 6.31 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.65 - 3.71 (m, 4H), 3.54 - 3.65 (m, 2H), 3.47 (q, J = 7.28 Hz, 2H), 2.59 - 2.71 (m, 1H), 2.38 - 2.46 (m, 4H), 2.17 - 2.28 (m, 1H), 2.04 (t, J = 11.04 Hz, 1H), 1.49 - 1.65 (m, 6H), 1.32 (t, J = 7.53 Hz, 3H); MS (m/z) 779.2 (M+H⁺)

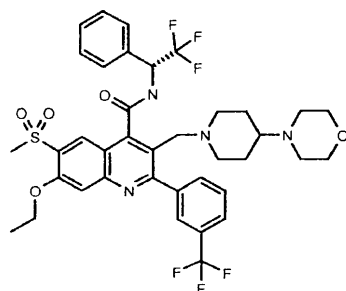
10

【0129】

実施例 13

7 - (エチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

【化 33】



20

【0130】

6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

エタノール (200 mL) 中、4 - フルオロ - 3 - (メチルオキシ) アニリン (11.29 g、80 mmol) および 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (13.93 g、80 mmol) の溶液を 1 時間加熱還流した。2 - オキソブタン酸 (8.17 g、80 mmol) を少量ずつ加えた。この反応混合物をさらに 3 時間還流下で攪拌し、室温まで冷却し、一晩攪拌した。固体を濾取し、エタノールで洗浄し、乾燥させて 6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (16.05 g、収率 53%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.94 - 7.98 (m, 2H), 7.88 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.74 - 7.80 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 12.05 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (m/z) 380.1 (M+H⁺)

30

【0131】

3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 6 - (メチルチオ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

40

ジメチルスルホキシド (50 mL) 中、6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (6.0 g、15.82 mmol) の懸濁液に、水素化ナトリウム (0.949 g、23.73 mmol) を少量ずつ加えた。20 分後、ナトリウムチオメトキシド (1.44 g、17.40 mmol) を加えた。この反応混合物を 2 時間 100 ° に加熱した。この混合物を室温まで冷却し、ヨードメタン (4.95 mL、79 mmol) を加えた。この反応混合物を 2 時間攪拌し、エーテルで希釈し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO、330 g シリカ、0 ~ 15 % 酢酸エチル / ヘキサ

50

ン)により精製し、3-メチル-7-(メチルオキシ)-6-(メチルチオ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(5.48 g、収率82%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.94 - 8.01 (m, 2H), 7.87 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); MS (m/z) 422.1 (M+H⁺)

【0132】

3-メチル-7-(メチルオキシ)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

ジクロロメタン(50 mL)中、3-メチル-7-(メチルオキシ)-6-(メチルチオ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(4.5 g、8.54 mmol)および3-クロロペルオキシ安息香酸(3.85 g、17.17 mmol)の溶液を一晩撹拌した。飽和NaHCO₃およびNa₂S₂O₃水溶液をゆっくり加え、得られた混合物を30分間撹拌した。この混合物を塩化メチレンで抽出した(3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し(2回)、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ISCO、0~15%酢酸エチル/塩化メチレン)により精製し、3-メチル-7-(メチルオキシ)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(2.74 g、収率71%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.25 (s, 1H), 7.99 - 8.06 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 - 7.82 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (m/z) 454.1 (M+H⁺)

【0133】

7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸

酢酸(30 mL)中、3-メチル-7-(メチルオキシ)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(4.95 g、10.92 mmol)および臭化水素酸(30 mL、552 mmol)の溶液を5日間加熱還流した。この混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。固体沈殿を濾取し、水で洗浄し、風乾して7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸を得た(4.22 g、収率91%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 14.51 (br. s., 1H), 11.77 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 - 8.00 (m, 2H), 7.90 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); MS (m/z) 426.0 (M+H⁺)

【0134】

7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

0にて、ジクロロメタン(120 mL)中、7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸(6.92 g、16.27 mmol)の懸濁液にDMF(5滴)を加えた。塩化オキサリル(2.14 mL、24.40 mmol)をゆっくり加えた。0で1時間後、この混合物を室温まで温め、塩化オキサリル(2.14 mL、24.40 mmol)を追加した。この混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。メタノール(30 mL)を加え、この混合物を一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水で希釈し、この水性混合物を飽和NaHCO₃水溶液で処理した。この混合物を塩化メチレンで抽出した(3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し(2回)、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(6.0 g、収率84%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.85 (br. s., 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 - 8.02 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); MS (m/z) 440.0 (M+H⁺)

【 0 1 3 5 】

7 - (エチルオキシ) - 3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

室温にて、N, N - ジメチルホルムアミド (3 0 m L) 中、7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (3 . 0 g、6 . 8 3 m m o l) および Cs_2CO_3 (6 . 6 7 g、2 0 . 4 8 m m o l) の混合物に、ヨードエタン (1 . 1 0 m L、1 3 . 6 5 m L) をゆっくり加えた。この反応混合物を一晩攪拌し、飽和 NH_4Cl で急冷し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (I S C O、1 2 0 g シリカ、0 ~ 2 0 % 酢酸エチル / 塩化メチレン) により精製し、7 - (エチルオキシ) - 3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (2 . 9 2 g、収率 9 1 %)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.25 (s, 1H), 7.98 - 8.06 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.76 - 7.83 (m, 2H), 4.40 (q, J = 6.94 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.47 (t, J = 6.90 Hz, 3H); MS (m/z) 468.1 (M+H⁺)

10

【 0 1 3 6 】

3 - (プロモメチル) - 7 - (エチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

四塩化炭素 (3 0 m L) 中、7 - (エチルオキシ) - 3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (2 . 9 2 g、6 . 2 5 m m o l)、NBS (1 . 4 4 5 g、8 . 1 2 m m o l) および無水ジフェニルペルオキシ (0 . 1 5 1 g、0 . 6 2 5 m m o l) の懸濁液を 1 0 0 に加熱し、一晩攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去し、3 - (プロモメチル) - 7 - (エチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 548.0 (M+H⁺)

20

【 0 1 3 7 】

7 - (エチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

30

アセトニトリル (3 0 m L) 中、3 - (プロモメチル) - 7 - (エチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1 . 7 0 5 g、3 . 1 2 m m o l) および - (4 - ピペリジニル) モルホリン (0 . 6 9 1 g、4 . 0 6 m m o l) の懸濁液を 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を DMSO に溶かし、HPLC (B i o t a g e R P、0 ~ 5 0 % MeCN / H_2O (0 . 1 % TFA 含有)) により精製した。生成物を含む画分を飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して 7 - (エチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (1 . 5 4 g、収率 7 8 %)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.40 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 - 7.94 (m, 2H), 7.76 - 7.81 (m, 2H), 4.40 (q, J = 6.94 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.53 (br. s., 4H), 3.42 (s, 3H), 2.62 (d, J = 11.29 Hz, 2H), 2.38 (br. s., 4H), 1.93 - 2.05 (m, 1H), 1.81 (t, J = 11.04 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 12.05 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 6.90 Hz, 3H), 1.18 - 1.30 (m, 2H); MS (m/z) 636.2 (M+H⁺)

40

【 0 1 3 8 】

7 - (エチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

50

ノリンカルボン酸

メタノール (6 0 m L) および水 (2 0 m L) 中、 7 - (エチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1 . 5 4 g、 2 . 4 2 3 m m o l) の溶液に、水酸化カリウム (1 . 3 6 g、 2 . 4 2 m m o l) を加えた。この反応混合物を一晩加熱還流した。この混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、真空濃縮してメタノールを除去した。固体沈殿を濾取し、冷水で洗浄し、乾燥させて 7 - (エチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (1 . 6 g、収率 > 9 9 %) をカリウム塩として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.34 (q, J = 6.94 Hz, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.53 (br. s., 2H), 2.31 - 2.38 (m, 4H), 1.93 - 2.02 (m, 1H), 1.85 (t, J = 11.29 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 11.04 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 0.94 - 1.07 (m, 2H); MS (m/z) 622.2 (M+H⁺)

【 0 1 3 9 】

7 - (エチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

ジクロロメタン (2 m L) 中、 7 - (エチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (0 . 2 0 0 g、 0 . 3 0 3 m m o l)、 (1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエタンアミン (0 . 0 6 9 g、 0 . 3 9 3 m m o l)、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 0 . 5 7 μ L、 0 . 0 6 1 m m o l) および 2 , 4 , 6 - トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスホリナン 2 , 4 , 6 - トリオキシド (酢酸エチル中 5 0 % 溶液 0 . 2 5 2 m L、 0 . 4 2 4 m m o l) を 0 で 2 時間撹拌した。この溶液を一晩室温まで温めた。この溶液を飽和 N a H C O₃ 水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、 N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を D M S O に溶かし、 H P L C (W a t e r s、 S u n f i r e、 3 0 × 7 5 m m カラム、 5 0 m L / 分、 2 0 ~ 6 0 % M e C N / H₂ O (0 . 1 % T F A 含有)) により精製した。生成物を含有する画分を飽和 N a H C O₃ 水溶液で中和し、 C H₂ C l₂ で抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、 N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して 7 - (エチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミドを得た (0 . 0 8 6 g、収率 3 5 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.88 (br. s., 1H), 8.79 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, J = 6.02 Hz, 1H), 7.64 - 7.69 (m, 2H), 7.53 - 7.60 (m, 3H), 7.43 - 7.48 (m, 3H), 6.25 (quin, J = 7.65 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 6.94 Hz, 2H), 3.66 - 3.71 (m, 4H), 3.53 - 3.65 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.64 (br. s., 1H), 2.38 - 2.46 (m, 4H), 2.20 (br. s., 1H), 2.04 (t, J = 10.92 Hz, 1H), 1.56 - 1.66 (m, 9H); MS (m/z) 779.3 (M+H⁺)

【 0 1 4 0 】

以下の化合物は、実施例 1 3 に記載されているものと類似の手順を用い、適当なヨウ化アルキルを用い、 4 - モルホリノピペリジンを 1 , 4 ' - ビピペリジンに置き換え、必要であれば (1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエタンアミンを適当なベンジルアミンに置き換えて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

【表 5】

実施例	名称	構造	MS (m/z)
14	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(エチルオキシ)-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		723.3 (M+H ⁺)
15	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(エチルオキシ)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		777.3 (M+H ⁺)
16	7-(エチルオキシ)-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		725.3 (M+H ⁺)
17	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		737.3 (M+H ⁺)
18	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		791.3 (M+H ⁺)
19	7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		739.3 (M+H ⁺)

【 0 1 4 1 】

実施例 20

7 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 -

10

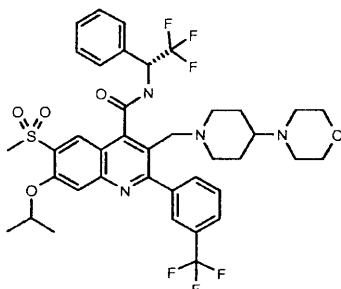
20

30

40

50

モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド
【化 3 4】



10

【 0 1 4 2 】

6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

エタノール (200 mL) 中、4 - フルオロ - 3 - (メチルオキシ) アニリン (11.29 g、80 mmol) および 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (13.93 g、80 mmol) の溶液を 1 時間加熱還流した。2 - オキソブタン酸 (8.17 g、80 mmol) を少量ずつ加えた。この反応混合物をさらに 3 時間還流下で攪拌し、一晩室温まで冷却した。固体を濾取し、エタノールで洗浄し、乾燥させて 6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (16.05 g、収率 53%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.94 - 7.98 (m, 2H), 7.88 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.74 - 7.80 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 12.05 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (m/z) 380.1 (M+H⁺)

20

【 0 1 4 3 】

3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 6 - (メチルチオ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

ジメチルスルホキシド (50 mL) 中、6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (6.0 g、15.82 mmol) の懸濁液に、水素化ナトリウム (0.949 g、23.73 mmol) を少量ずつ加えた。20 分後、ナトリウムチオメトキシド (1.44 g、17.40 mmol) を加えた。この反応混合物を 2 時間 100 ° に加熱した。この混合物を室温まで冷却し、ヨードメタン (4.95 mL、79 mmol) を加えた。この反応混合物を 2 時間攪拌し、エーテルで希釈し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO、330 g シリカ、0 ~ 15 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製し、3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 6 - (メチルチオ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (5.48 g、収率 82%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.94 - 8.01 (m, 2H), 7.87 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); MS (m/z) 422.1 (M+H⁺)

30

40

【 0 1 4 4 】

3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

ジクロロメタン (50 mL) 中、3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 6 - (メチルチオ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (4.5 g、8.54 mmol) および 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (3.85 g、17.17 mmol) の溶液を一晩攪拌した。飽和 NaHCO₃ および Na₂S₂O₃ 水溶液

50

をゆっくり加え、得られた混合物を30分間攪拌した。この混合物を塩化メチレンで抽出した(3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し(2回)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ISCO、0~15%酢酸エチル/塩化メチレン)により精製し、3-メチル-7-(メチルオキシ)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(2.74 g、収率71%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.25 (s, 1H), 7.99 - 8.06 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 - 7.82 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (m/z) 454.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【0145】

7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸

酢酸(30 mL)中、3-メチル-7-(メチルオキシ)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(4.95 g、10.92 mmol)および臭化水素酸(30 mL、552 mmol)の溶液を5日間加熱還流した。この混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。固体沈殿を濾取し、水で洗浄し、風乾して7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸を得た(4.22 g、収率91%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 14.51 (br. s., 1H), 11.77 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 - 8.00 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); MS (m/z) 426.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【0146】

7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

0にて、ジクロロメタン(120 mL)中、7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸(6.92 g、16.27 mmol)の懸濁液にDMF(5滴)を加えた。塩化オキサリル(2.14 mL、24.40 mmol)をゆっくり加えた。0で1時間後、この混合物を室温まで温め、塩化オキサリル(2.14 mL、24.40 mmol)を追加した。この混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。メタノール(30 mL)を加え、この混合物を一晚攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水で希釈し、この水性混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で処理した。この混合物を塩化メチレンで抽出した(3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し(2回)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(6.0 g、収率84%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 11.85 (br. s., 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 - 8.02 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); MS (m/z) 440.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【0147】

3-メチル-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

N,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)中、7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルメチル(3.0 g、6.83 mmol)および Cs_2CO_3 (6.67 g、20.48 mmol)の混合物に2-ヨードプロパン(2.32 g、13.65 mmol)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出した(3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ISCO、120 g シリカ、0~20%酢酸エチル/塩化メチレン)により精製し、3-メチル-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(

10

20

30

40

50

トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(2.97 g、収率90%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.25 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 7.97 - 8.05 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.75 - 7.84 (m, 2H), 5.11 (dt, J = 5.93, 11.98 Hz, 1H), 4.05 - 4.11 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.42 - 1.45 (m, 3H), 1.42 (s, 3H); MS (m/z) 482.1 (M+H⁺)

【0148】

3-(プロモメチル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

四塩化炭素(30 mL)中、3-メチル-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(2.97 g、6.17 mmol)、NBS(1.427 g、8.02 mmol)および無水ジフェニルペルオキシ(0.149 g、0.617 mmol)の混合物を100 に加熱し、一晚撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去し、3-(プロモメチル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 562.0 (M+H⁺)

【0149】

7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

アセトニトリル(30 mL)中、3-(プロモメチル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(1.732 g、3.09 mmol)および4-(4-ピペリジニル)モルホリン(0.684 g、4.02 mmol)の懸濁液を3時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をHPLC(Biotage RP、0~50% MeCN/H₂O(0.1% TFA含有))により精製した。生成物を含有する画分を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した(3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(1.6 g、収率80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.40 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 - 7.93 (m, 2H), 7.75 - 7.83 (m, 2H), 5.11 (dt, J = 6.02, 12.05 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.51 - 3.56 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 2.62 (d, J = 11.29 Hz, 2H), 2.38 (br. s., 4H), 1.95 - 2.05 (m, 1H), 1.81 (t, J = 10.92 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 12.55 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.20 - 1.29 (m, 2H); MS (m/z) 650.2 (M+H⁺)

【0150】

7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸

メタノール(60 mL)および水(20 mL)中、7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(1.6 g、2.463 mmol)の溶液、水酸化カリウム(1.38 g、24.63 mmol)を加えた。この反応混合物を一晚加熱還流し、室温まで冷却し、水で希釈した。メタノールを減圧下で除去した。残った混合物を2N HClでpH6に酸性化し、塩化メチレンで抽出した(3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸を得た(1.5 g、収

10

20

30

40

50

率 9.6 %)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.82 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 7.91$ Hz, 2H), 7.79 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.08 (dt, $J = 5.93, 11.98$ Hz, 1H), 4.11 (br. s., 2H), 3.56 (br. s., 4H), 3.38 (s, 3H), 2.99 (d, $J = 11.29$ Hz, 2H), 2.53 - 2.59 (m, 1H), 2.42 (br. s., 4H), 2.34 (br. s., 1H), 1.78 (d, $J = 12.30$ Hz, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.22 - 1.39 (m, 3H); MS (m/z) 636.2 ($M+H^+$)

【 0 1 5 1 】

7 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

ジクロロメタン (2 mL) 中、7 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (0.200 mg、0.315 mmol)、(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエタンアミン (0.072 g、0.409 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (10.99 μL 、0.063 mmol) および 2 , 4 , 6 - トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスホリナン 2 , 4 , 6 - トリオキシド (酢酸エチル中 50 % 溶液 0.262 mL、0.440 mmol) の溶液を 0 で 2 時間攪拌した。この溶液を一晩室温まで温め、飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を HPLC (Waters、Sunfire 30 \times 100 mm、25 ~ 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA 含有)) により精製し、7 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミドを得た (0.137 g、収率 52 %)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) 9.85 (br. s., 1H), 8.79 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 - 7.80 (m, 1H), 7.64 - 7.69 (m, 2H), 7.52 - 7.59 (m, 3H), 7.42 - 7.48 (m, 3H), 6.25 (t, $J = 6.90$ Hz, 1H), 4.91 (dt, $J = 6.02, 12.05$ Hz, 1H), 3.65 - 3.72 (m, 5H), 3.52 - 3.65 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.64 (br. s., 1H), 2.38 - 2.45 (m, 4H), 2.20 (br. s., 1H), 2.03 (t, $J = 10.67$ Hz, 1H), 1.66 (br. s., 4H), 1.59 (d, $J = 11.54$ Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H); MS (m/z) 793.3 ($M+H^+$)。

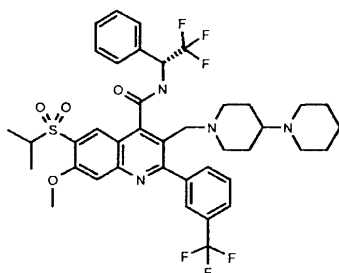
ヒト TRPV4 FLIPR pIC50 = 8.2

【 0 1 5 2 】

実施例 2 1

3 - (1 , 4 ' - ビピペリジン - 1 ' - イルメチル) - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

【 化 3 5 】



【 0 1 5 3 】

10

20

30

40

50

6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

エタノール (200 mL) 中、4 - フルオロ - 3 - (メチルオキシ) アニリン (13.6 g、96 mmol) および 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (16.78 g、96 mmol) の溶液を 1 時間加熱還流した。2 - オキソブタン酸 (9.84 g、96 mmol) を少量ずつ加えた。この反応混合物を還流下でさらに 3 時間攪拌し、室温まで冷却し、一晚攪拌した。固体を濾取し、エタノールで洗浄し、風乾して 6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (17.9 g、収率 49%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)^T ^M14.34 (br. s., 1H), 7.93 - 7.98 (m, 2H), 7.88 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.65 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 12.05 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (m/z) 380.1 (M+H⁺)

10

【0154】

3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル) チオ] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

ジメチルスルホキシド (50 mL) 中、6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (8.0 g、21.09 mmol) の懸濁液に水素化ナトリウム (1.265 g、31.6 mmol) を加え、この混合物を 20 分間攪拌した。ナトリウム 2 - プロパンチオレート (2.53 g、23.20 mmol) を加え、得られた混合物を 100 で一晚攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、NaH (鉱油中 60% 分散物 1.27 g、31.6 mmol) およびナトリウム 2 - プロパンチオレート (2.53 g、23.20 mmol) で処理し、さらに 4 時間 100 で加熱した。この反応混合物を室温まで冷却した。ヨードメタン (3.96 mL、63.3 mmol) を加え、この混合物を 2 時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO、330 g シリカ、0 ~ 10% 酢酸エチル / 塩化メチレン) により精製し、3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル) チオ] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (5.5 g、収率 58%)。この材料をそれ以上精製せずに次の工程で用いた。MS (m/z) 450.1 (M+H⁺)

20

30

【0155】

3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

ジクロロメタン (50 mL) 中、3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル) チオ] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (5.5 g、4.04 mmol) および 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (1.819 g、8.12 mmol) の溶液を一晚攪拌した。飽和 NaHCO₃ および Na₂S₂O₃ 水溶液をゆっくり加え、この混合物を 30 分間攪拌した後、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO、0 ~ 15% 酢酸エチル / 塩化メチレン) により精製し、3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (1.76 g、収率 91%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.24 (s, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.76 - 7.84 (m, 2H), 4.09 (s, 6H), 3.83 (quin, J = 6.78 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); MS (m/z) 482.1 (M+H⁺)

40

【0156】

3 - (プロモメチル) - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

四塩化炭素 (60 mL) 中、3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] -

50

7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1.76 g, 3.66 mmol)、NBS (0.846 g, 4.75 mmol) および無水ジフェニルペルオキシ (0.089 g, 0.366 mmol) の混合物を 100 に加熱し、一晚撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去して 3 - (ブロモメチル) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 562.0 (M+H⁺)

【0157】

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

10

アセトニトリル (10 mL) 中、3 - (ブロモメチル) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1.025 g, 1.83 mmol) および 1, 4' - ビピペリジン (0.400 g, 2.379 mmol) の懸濁液を 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を DMSO に溶かし、HPLC (Biota_ge RP、0 ~ 50 % MeCN / H₂O (0.1 % TFA 含有)) により精製した。生成物を含有する画分を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して 3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (0.94 g, 収率 79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 - 7.94 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.75 - 7.81 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.83 (quin, J = 6.84 Hz, 1H), 3.61 (br. s., 2H), 2.65 (br. s., 2H), 2.31 - 2.44 (m, 2H), 2.07 (br. s., 1H), 1.76 - 1.91 (m, 2H), 1.65 - 1.75 (m, 1H), 1.41 - 1.61 (m, 6H), 1.24 - 1.39 (m, 5H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); MS (m/z) 648.2 (M+H⁺)

20

【0158】

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

30

メタノール (60 mL) および水中、3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (0.94 g, 1.451 mmol) の溶液に、水酸化カリウム (0.814 g, 14.51 mmol) を加えた。この反応混合物を一晚加熱還流し、室温まで冷却し、水で希釈した。メタノールを減圧下で除去し、残渣を pH 6 に酸性化し、この混合物を塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して 3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (0.73 g, 収率 79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.67 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.65 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.77 (dt, J = 6.81, 13.74 Hz, 1H), 3.55 (br. s., 2H), 3.02 (br. s., 2H), 2.79 (br. s., 3H), 2.05 (br. s., 3H), 1.76 - 1.96 (m, 6H), 1.40 - 1.55 (m, 3H), 1.23 - 1.30 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); MS (m/z) 634.2 (M+H⁺)

40

【0159】

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキ

50

サミド

ジクロロメタン (4 mL) 中、3 - (1, 4' - ピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (0.330 g、0.521 mmol)、(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエタンアミン (0.143 g、0.677 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.018 mL、0.104 mmol)、および 2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6 - トリオキシド (50% 酢酸エチル溶液 0.434 mL、0.729 mmol) の溶液を 0 で 2 時間撹拌した。この溶液を室温まで温め、一晚撹拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を DMSO に溶かし、HPLC (Waters、Sunfire、30 × 75 mm カラム、50 mL / 分、20 ~ 60% MeCN / H₂O (0.1% TFA 含有)) により精製した。生成物を含む画分を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して 3 - (1, 4' - ピペリジン - 1' - イルメチル) - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミドを得た (0.341 g、79% 収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.03 (br. s., 1H), 8.80 (s, 1H), 7.75 - 7.82 (m, 2H), 7.64 - 7.68 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 2H), 7.42 - 7.47 (m, 3H), 6.21 - 6.31 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.76 - 3.85 (m, 1H), 3.60 - 3.69 (m, 1H), 3.52 - 3.60 (m, 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.40 (br. s., 4H), 2.17 - 2.27 (m, 1H), 2.14 (br. s., 1H), 1.50 - 1.71 (m, 9H), 1.42 (br. s., 2H), 1.32 - 1.39 (m, 6H), 1.15 - 1.28 (m, 1H); MS (m/z) 791.3 (M+H⁺)

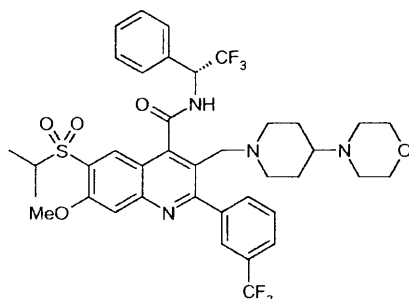
ヒト TRPV4 FLIPR pIC₅₀ = 8.4

【0160】

実施例 22

6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

【化 36】



【0161】

経路 1:

6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

エタノール (200 mL) 中、4 - フルオロ - 3 - (メチルオキシ) アニリン (13.6 g、96 mmol) および 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (16.78 g、96 mmol) の溶液を 1 時間加熱還流した。2 - オキソブタン酸 (9.84 g、96 mmol) を少量ずつ加えた。この反応混合物を還流下でさらに 3 時間撹拌し、室温ま

で冷却し、一晚攪拌した。固体を濾取し、エタノールで洗浄し、風乾して 6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (17.9 g、収率 49%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 14.34 (br. s., 1H), 7.93 - 7.98 (m, 2H), 7.88 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.65 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 12.05 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (m/z) 380.1 (M+H⁺)

【0162】

3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル)チオ] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

ジメチルスルホキシド (50 mL) 中、6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (8.0 g、21.09 mmol) の懸濁液に、水素化ナトリウム (1.265 g、31.6 mmol) を加え、この混合物を 20 分間攪拌した。ナトリウム 2 - プロパンチオレート (2.53 g、23.20 mmol) を加え、得られた混合物を 100 で一晚攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、追加の NaH (鉱油中 60% 分散物 1.27 g、31.6 mmol) およびナトリウム 2 - プロパンチオレート (2.53 g、23.20 mmol) で処理し、さらに 4 時間 100 で加熱した。この反応混合物を室温まで冷却した。ヨードメタン (3.96 mL、63.3 mmol) を加え、この混合物を 2 時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO、330 g シリカ、0 ~ 10% 酢酸エチル / 塩化メチレン) により精製し、3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル)チオ] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (5.5 g、収率 58%)。この材料をそれ以上精製せずに次の工程で用いた。MS (m/z) 450.1 (M+H⁺)。 10 20

【0163】

3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

ジクロロメタン (50 mL) 中、3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル)チオ] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (5.5 g、4.04 mmol) および 3 - クロロベルオキシ安息香酸 (1.819 g、8.12 mmol) の溶液を一晚攪拌した。飽和 NaHCO₃ および Na₂S₂O₃ 水溶液をゆっくり加え、この混合物を 30 分間攪拌した後、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO、0 ~ 15% 酢酸エチル / 塩化メチレン) により精製し、3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (1.76 g、収率 91%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.24 (s, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.76 - 7.84 (m, 2H), 4.09 (s, 6H), 3.83 (quin, J = 6.78 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); MS (m/z) 482.1 (M+H⁺) 30 40

【0164】

3 - (プロモメチル) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

四塩化炭素 (60 mL) 中、3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1.76 g、3.66 mmol)、NBS (0.846 g、4.75 mmol) および無水ジフェニルペルオキシ (0.089 g、0.366 mmol) 混合物を 100 に加熱し、一晚攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去し、3 - (プロモメチル) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオ 50

キシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た。この材料をそれ以上精製せずに次の反応に用いた。MS (m/z) 562.0 (M+H⁺)

【0165】

6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

アセトニトリル (10 mL) 中、3 - (ブロモメチル) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1.025 g、1.83 mmol) および 4 - (4 - ピペリジニル)モルホリン (0.405 g、2.379 mmol) の懸濁液を3時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDMSOに溶かし、HPLC (Biota_{ge} RP、0 ~ 50% MeCN / H₂O (0.1% TFA 含有)) により精製した。生成物を含有する画分を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した (3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2回)、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (0.77 g、収率65%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 - 7.94 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.83 (quin, J = 6.78 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.53 (br. s., 4H), 2.59 - 2.69 (m, 2H), 2.38 (br. s., 4H), 2.00 (t, J = 10.54 Hz, 1H), 1.77 - 1.86 (m, 2H), 1.62 (d, J = 11.04 Hz, 2H), 1.24 - 1.30 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); MS (m/z) 650.2 (M+H⁺)

【0166】

6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

メタノール (60 mL) および水 (20 mL) 中、6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (0.77 g、1.185 mmol) の溶液に、水酸化カリウム (0.665 g、11.85 mmol) を加えた。この反応混合物を一晩加熱還流し、室温まで冷却し、水で希釈した。メタノールを減圧下で除去し、残渣を2N HClで約pH 6に酸性化し、塩化メチレンで抽出した (3回)。合わせた有機抽出液をブラインで2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (0.67 g、収率89%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.81 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (t, J = 6.53 Hz, 2H), 7.76 - 7.82 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 5H), 3.81 (dt, J = 6.87, 13.61 Hz, 1H), 3.57 (br. s., 4H), 3.01 (d, J = 9.79 Hz, 2H), 2.41 - 2.49 (m, 4H), 2.31 - 2.40 (m, 1H), 1.78 (d, J = 11.54 Hz, 2H), 1.24 - 1.41 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); MS (m/z) 636.2 (M+H⁺)

【0167】

6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

ジクロロメタン (4 mL) 中、6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (0.220 g、0.346 mmol)、(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエタンアミン (

0.095 g、0.450 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.012 mL、0.069 mmol)および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン2,4,6-トリオキシド(酢酸エチル中50%溶液0.288 mL、0.485 mmol)のジクロロメタン(4 mL)中溶液を0 で2時間撹拌した。この反応混合物を室温まで温め、一晚撹拌した。この溶液を飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出した(3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をDMFに溶かし、HPLC(Waters、Sunfire、30×75 mmカラム、50 mL/分、20~60% MeCN/H₂O(0.1% TFA含有))により精製した。生成物を含有する画分を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した(3回)。合わせた有機抽出液をブラインで2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-3-{ [4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミドを得た(0.218 g、収率75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.71 (br. s., 1H), 8.77 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, J = 6.78 Hz, 1H), 7.63 - 7.69 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 2H), 7.42 - 7.47 (m, 3H), 6.19 - 6.29 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.80 (quin, J = 6.84 Hz, 1H), 3.64 - 3.71 (m, 4H), 3.53 - 3.64 (m, 2H), 2.62 (br. s., 1H), 2.38 - 2.46 (m, 4H), 2.16 - 2.27 (m, 1H), 2.03 (t, J = 10.92 Hz, 1H), 1.56 - 1.71 (m, 3H), 1.47 - 1.56 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.22 - 1.32 (m, 1H), 1.08 - 1.22 (m, 1H); MS (m/z) 793.2 (M+H⁺)

ヒトTRPV4 FLIPR pIC₅₀ = 8.2

【0168】

経路2:

あるいは、3-メチル-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルは、4-プロモ-3-(メチルオキシ)アニリン(中間体製法7の合成に記載の手順)を用いて製造した。

【0169】

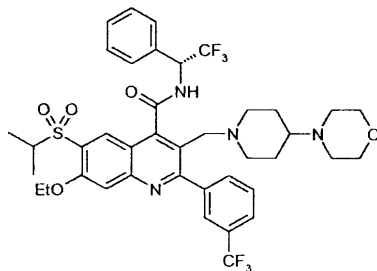
その後、3-メチル-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを、実施例22の経路1に記載されているものと類似の臭素化、アミン置換、加水分解およびアミドカップリング法によって、6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-3-{ [4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミドに変換した。

【0170】

実施例23

7-(エチルオキシ)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-3-{ [4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド

【化 37】



【0171】

10

6 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

エタノール (300 mL) 中、4 - ブロモ - 3 - (メチルオキシ) アニリン (25 g、124 mmol) の溶液に、3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (21.54 g、124 mmol) を滴下した。この混合物を還流下で1時間攪拌し、2 - オキソブタン酸 (12.63 g、124 mmol) を少量ずつ加えた。この反応混合物を還流下でさらに3時間攪拌し、室温まで冷却し、一晚攪拌した。この混合物を濾過して沈殿を集め、この固体をエタノールで洗浄し、乾燥させて6 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (42.6 g、収率78%)。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 442.0 (M+H⁺)

20

【0172】

6 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

0 にて、ジクロロメタン (500 mL) 中、6 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (42.6 g、97 mmol) の懸濁液にDMF (5滴) を加えた。塩化オキサリル (12.71 mL、145 mmol) をゆっくり加えた。この混合物を0 1で1時間攪拌した。MeOH (30 mL) を加え、得られた混合物を0 で2時間攪拌し、一晚室温に温めた。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で処理し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィー (ISCO、330 gシリカ、40~100%塩化メチレン/ヘキサン) により精製して6 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (29.8 g、収率68%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.05 (s, 1H), 7.96 - 8.01 (m, 2H), 7.89 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.65 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); MS (m/z) 455.0 (M+H⁺)

30

【0173】

3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

40

ジメチルスルホキシド (200 mL) 中、6 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (10.0 g、22.01 mmol) の溶液に、ヨウ化銅 (I) (8.39 g、44.0 mmol) およびイソプロパンスルフィン酸ナトリウム (5.73 g、44.0 mmol) を加えた。この混合物に排気とN₂ パージを3回行い、120 で一晚加熱した。この混合物を室温まで冷却し、ヨードメタン (4.13 mL、66.0 mmol) で処理し、1時間攪拌した。この反応混合物を塩化メチレン (150 mL) および水 (150 mL) で希釈し、30分間攪拌し、セライト (登録商標) で濾過した。濾液を塩化メチレンで抽出し、有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。この材料

50

をカラムクロマトグラフィー（ISCO、0～30%酢酸エチル/塩化メチレン）により精製して3-メチル-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(9.55g、収率90%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.24 (s, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.76 - 7.84 (m, 2H), 4.09 (s, 6H), 3.83 (quin, J = 6.84 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); MS (m/z) 482.1 (M+H⁺)

【0174】

7-ヒドロキシ-3-メチル-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸

酢酸(30mL)中、3-メチル-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(14.13g、29.3mmol)の溶液に、臭化水素酸(80mL、1467mmol)をゆっくり加えた。この混合物を5日間加熱還流した。この混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。これらの固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥させて7-ヒドロキシ-3-メチル-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸を得た(12.5g、収率94%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.73 (br. s., 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 - 8.00 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.65 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.91 (dt, J = 6.81, 13.74 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); MS (m/z) 454.1 (M+H⁺)

【0175】

7-ヒドロキシ-3-メチル-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

ジクロロメタン(120mL)中、7-ヒドロキシ-3-メチル-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸(12.5g、27.6mmol)の懸濁液にDMF(5滴)を加えた。塩化オキサリル(3.62mL、41.4mmol)をゆっくり加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。メタノール(30mL)を加え、この混合物を一晩室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去して7-ヒドロキシ-3-メチル-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 468.1 (M+H⁺)

【0176】

7-(エチルオキシ)-3-メチル-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

室温にて、ジメチルスルホキシド(150mL)中、7-ヒドロキシ-3-メチル-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(12.90g、27.6mmol)および炭酸セシウム(27.0g、83mmol)の混合物に、ヨードエタン(3.35mL、41.4mmol)をゆっくり加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。相を分離し、有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィー（ISCO、330gシリカ、0～20%酢酸エチル/塩化メチレン）により精製して固体残渣を得、これをメタノールで摩砕し7-(エチルオキシ)-3-メチル-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(11.39g、収率83%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.24 (s, 1H), 7.98 - 8.04 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.76 - 7.82 (m, 2H), 4.39 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.85 (quin, J = 6.84 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); MS (m/z) 496.1 (M+H⁺)

【0177】

3-(ブロモメチル)-7-(エチルオキシ)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]

10

20

30

40

50

]- 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

四塩化炭素 (100 mL) 中、7 - (エチルオキシ) - 3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (9.5 g、19.17 mmol)、N - プロモスクシンイミド (4.09 g、23.01 mmol)、および過酸化ベンゾイル (0.464 g、1.917 mmol) の懸濁液を一晩加熱還流した (100)。この反応混合物を真空濃縮して 3 - (プロモメチル) - 7 - (エチルオキシ) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 576.0 (M+H⁺)

【0178】

7 - (エチルオキシ) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

アセトニトリル (50 mL) 中、3 - (プロモメチル) - 7 - (エチルオキシ) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (3.5 g、6.09 mmol)、4 - (4 - ピペリジニル)モルホリン (1.778 g、7.31 mmol)、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2.13 mL、12.19 mmol) の溶液を室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を 10% 炭酸ナトリウム溶液と塩化メチレンとで分液した。有機相を分離し、Na₂CO₃ で洗浄した。有機相を 2N HCl で抽出した (3 回)。水性抽出液を氷浴中で冷却し、6N NaOH で pH 12 に調整した。沈殿した固体を塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して 7 - (エチルオキシ) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1.3 g、収率 31%) を黄色固体として得た。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 664.2 (M+H⁺)

【0179】

7 - (エチルオキシ) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

メタノール (15 mL) および水 (3.75 mL) 中、7 - (エチルオキシ) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1.3 g、1.959 mmol) および水酸化カリウム (0.879 g、15.67 mmol) の攪拌懸濁液を 20 時間加熱還流した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。得られた黄色油状物を水と塩化メチレンとで分液し、氷浴中で冷却した。pH を 2N HCl で 5/6 に調整し、有機相を分離した。水相を塩化メチレンでさらに 2 回抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して 7 - (エチルオキシ) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (1.3 g、収率 97%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.81 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 - 7.94 (m, 2H), 7.75 - 7.82 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.37 (q, J = 6.80 Hz, 2H), 4.10 (br. s., 2H), 3.84 (quin, J = 6.80 Hz, 1H), 3.56 (br. s., 4H), 3.02 (d, J = 11.08 Hz, 2H), 2.52 - 2.63 (m, 2H), 2.44 (br. s., 4H), 2.33 (br. s., 1H), 1.79 (d, J = 12.34 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 6.92 Hz, 3H), 1.26 - 1.39 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); MS (m/z) 650.2 (M+H⁺)

【0180】

7 - (エチルオキシ) - 6 - [(1 - メチルエチル)スルホニル] - 3 - {[4 - (4 -

10

20

30

40

50

モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

ジクロロメタン (1 0 m L) 中、 7 - (エチルオキシ) - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (1 g、 1 . 5 3 9 m m o l)、 [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] アミン (0 . 3 9 1 g、 1 . 8 4 7 m m o l)、 および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 3 8 m L、 3 . 0 8 m m o l) の攪拌溶液に、酢酸エチル中 T 3 P (5 0 % 溶液 1 . 2 7 3 m L、 2 . 0 0 1 m m o l) を加えた。この反応混合物を 1 6 時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液を飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥させ、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (I S C O、 0 ~ 5 % メタノール / 塩化メチレン) により精製して 7 - (エチルオキシ) - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド (0 . 4 5 0 g、 収率 3 4 %) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10.00 (br. s., 1H), 8.48 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.55 Hz, 2H), 7.71 - 7.78 (m, 2H), 7.60 - 7.68 (m, 2H), 7.42 - 7.47 (m, 3H), 6.20 (quin, J = 8.81 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.80 Hz, 2H), 3.72 - 3.86 (m, 1H), 3.50 (br. s., 4H), 3.44 (br. s., 1H), 3.18 (br. s., 1H), 2.39 (br. s., 1H), 2.33 (br. s., 1H), 2.26 (br. s., 4H), 2.11 (br. s., 1H), 1.68 (br. s., 2H), 1.53 (br. s., 1H), 1.44 (t, J = 6.80 Hz, 3H), 1.12 - 1.37 (m, 7H), 0.74 - 0.99 (m, 2H); MS (m/z) 807.2 (M+H⁺)

ヒト TRPV4 FLIPR pIC₅₀ = 8.2

以下の化合物は、実施例 23 に記載されているものと類似の手順を用い、必要であれば 4 - モルホリノピペリジンを 1 , 4' - ビピペリジンまたは 4 - (1 - ピロリジニル) ピペリジンに置き換えて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

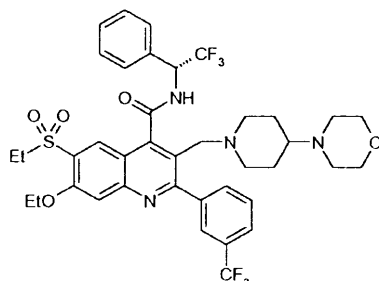
【表 6】

実施例	名称	構造	MS (m/z)
24	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(エチルオキシ)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		805.3 (M+H ⁺)
25	7-(エチルオキシ)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		791.2 (M+H ⁺)

【 0 1 8 1 】

実施例 2 6

7 - (エチルオキシ) - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド
【 化 3 8 】



10

【 0 1 8 2 】

6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

エタノール (300 mL) 中、4 - フルオロ - 3 - (メチルオキシ) アニリン (25.0 g、177 mmol) の溶液に、3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (30.8 g、177 mmol) を滴下した。この混合物を還流下で1時間攪拌し、2 - オキソブタン酸 (18.08 g、177 mmol) を少量ずつ加えた。この反応混合物を還流下でさらに3時間攪拌し、室温まで冷却し、一晚攪拌した。固体沈殿を濾取し、エタノールで洗浄し、風乾して6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (29.1 g、収率43%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 14.34 (br. s., 1H), 7.94 - 7.98 (m, 2H), 7.88 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.65 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 12.05 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (m/z) 380.1 (M+H⁺)

20

【 0 1 8 3 】

6 - フルオロ - 7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

酢酸 (50 mL) 中、6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (19.5 g、51.4 mmol) の溶液に、臭化水素酸 (140 mL、2.57 mol) をゆっくり加えた。得られた混合物を5日間加熱還流した。この混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、風乾して6 - フルオロ - 7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (18.57 g、収率99%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 14.27 (br. s., 1H), 11.04 (s, 1H), 7.90 - 7.95 (m, 2H), 7.87 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.65 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 2.34 (s, 3H); MS (m/z) 366.0 (M+H⁺)

30

40

【 0 1 8 4 】

6 - フルオロ - 7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

0 にて、ジクロロメタン (120 mL) 中、6 - フルオロ - 7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (9.0 g、24.64 mmol) の懸濁液に、5滴のDMFを加えた。塩化オキサリル (3.24 mL、37.0 mmol) をゆっくり加えた。この混合物を0 で1時間攪拌した。この混合物を室温まで温め、塩化オキサリル (3.24 mL、37.0 mmol) を追加した。この反応混合物を一晚攪拌した。メタノール (50 mL) を加え、この混合物を一晚

50

攪拌した。溶媒を減圧下で除去して 6 - フルオロ - 7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た。この材料をそれ以上精製せずに次の工程で用いた。MS (m/z) 380.1 (M+H⁺)

【 0 1 8 5 】

7 - (エチルオキシ) - 6 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

室温にて、N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 0 m L) 中、6 - フルオロ - 7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (9 . 3 5 g、2 4 . 6 4 m m o l) および C s ₂ C O ₃ (2 4 . 0 8 g、7 3 . 9 m m o l) の混合物に、ヨードエタン (3 . 9 8 m L、4 9 . 3 m m o l) をゆ 10
っくり加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を飽和 N H ₄ C l 水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィー (I S C O、1 2 0 g シリカ、0 ~ 2 0 % 酢酸エチル / 塩化メチレン) により精製して 7 - (エチルオキシ) - 6 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (9 . 3 5 g、収率 9 3 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.93 - 7.99 (m, 2H), 7.88 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.65 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.44 (t, J = 6.90 Hz, 3H); MS (m/z) 408.1 (M+H⁺) 20

【 0 1 8 6 】

7 - (エチルオキシ) - 6 - (エチルチオ) - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

ジメチルスルホキシド (1 5 0 m L) 中、7 - (エチルオキシ) - 6 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (9 . 3 5 g、2 2 . 9 5 m m o l) の溶液に、ナトリウムエタンチオレート (6 . 4 4 g、6 8 . 9 m m o l) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。ヨードメタン (7 . 1 8 m L、1 1 5 m m o l) を加え、この混合物を 2 時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機抽出液をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して 7 - (エチルオキシ) - 6 - (エチルチオ) - 3 - メチル 30
- 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 450.1 (M+H⁺)

【 0 1 8 7 】

7 - (エチルオキシ) - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

テトラヒドロフラン (1 5 0 m L) 中、7 - (エチルオキシ) - 6 - (エチルチオ) - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1 0 . 3 2 g、2 2 . 9 5 m m o l) の溶液に、水 (7 5 m L) 中、オキソン (3 5 . 3 g、5 7 . 4 m m o l) を加えた。得られた混合物を一晩室温で攪拌した。この混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、 40
N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (I S C O、0 ~ 1 5 % 酢酸エチル / 塩化メチレン) により精製して 7 - (エチルオキシ) - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (9 . 1 1 g、収率 8 2 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.24 (s, 1H), 7.98 - 8.05 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.76 - 7.82 (m, 2H), 4.39 (q, J = 6.94 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.56 (q, J = 7.28 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.45 (t, J = 6.90 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.40 Hz, 3H); MS (m/z) 482.1 (M+H⁺)

【 0 1 8 8 】

3 - (ブromoメチル) - 7 - (エチルオキシ) - 6 - (エチルスルホニル) - 2 - [3 -

10

20

30

40

50

(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

四塩化炭素(100 mL)中、7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-3-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(9.11 g、18.92 mmol)、N-ブロモスクシンイミド(4.38 g、24.60 mmol)および無水ジフェニルペルオキシ(0.458 g、1.892 mmol)の混合物を100 で一晩加熱した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去して3-(ブロメメチル)-7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 562.0 (M+H⁺)

【0189】

10

7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

アセトニトリル(30 mL)中、3-(ブロメメチル)-7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(3.54 g、6.31 mmol)および4-(4-ピペリジニル)モルホリン(1.397 g、8.20 mmol)の懸濁液を3時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をNaHCO₃で希釈し、塩化メチレンで抽出した(3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をDMFに溶かし、HPLC(Biotage RP、0~50% MeCN/H₂O(0.1% TFA含有))により精製した。生成物を含有する画分を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した(3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(2.09 g、収率51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (t, J = 8.53 Hz, 2H), 7.76 - 7.81 (m, 2H), 4.39 (q, J = 6.94 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.50 - 3.64 (m, 9H), 2.63 (d, J = 11.29 Hz, 2H), 2.38 (br. s., 4H), 1.95 - 2.05 (m, 1H), 1.81 (t, J = 11.17 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 11.54 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 1.19 - 1.30 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.40 Hz, 3H); MS (m/z) 650.2 (M+H⁺)

20

30

【0190】

7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸

メタノール(60 mL)および水(20 mL)中、7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(2.09 g、3.22 mmol)の溶液に、水酸化カリウム(1.805 g、32.2 mmol)を加えた。この混合物を一晩加熱還流し、室温まで冷却し、水で希釈した。メタノールを減圧下で除去し、残った水溶液をpH 6に酸性化し、塩化メチレンで抽出した(3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し(2回)、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸を得た(1.82 g、収率89%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)TM8.80 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 - 7.94 (m, 2H), 7.76 - 7.82 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.37 (q, J = 6.94 Hz, 2H), 4.08 (br. s., 2H), 3.50 - 3.62 (m, 6H), 2.99 (br. s., 2H), 2.31 - 2.59 (m, 6H), 1.79 (d, J = 12.30 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 6.90 Hz, 3H), 1.23 - 1.41 (m, 3H), 1.14 (t, J = 7.40 Hz, 3H); MS (m/z) 636.2 (M+H⁺)

40

【0191】

50

7 - (エチルオキシ) - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

0 にて、ジクロロメタン (4 mL) 中、7 - (エチルオキシ) - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (0.200 g、0.315 mmol)、(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエタンアミン (0.087 g、0.409 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (10.99 μL、0.063 mmol) の溶液に、T3P (2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6 - トリオキシド、酢酸エチル中 50 % 溶液 0.262 mL、0.440 mmol) を加えた。この混合物を 0 で 2 時間撹拌し、室温まで温め、一晚撹拌した。この溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を DMSO に溶かし、HPLC (Waters、Sunfire、30 × 75 mm カラム、50 mL / 分、20 ~ 60 % MeCN / H₂O (0.1 % TFA 含有)) により精製した。生成物を含有する画分を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して 7 - (エチルオキシ) - 6 - (エチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミドを得た (0.165 g、収率 63 %)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.75 (br. s., 1H), 8.77 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 - 7.79 (m, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 2H), 7.52 - 7.59 (m, 3H), 7.40 - 7.50 (m, 3H), 6.25 (br. s., 1H), 4.29 - 4.39 (m, 2H), 3.64 - 3.71 (m, 4H), 3.53 - 3.64 (m, 2H), 3.48 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 2.63 (br. s., 1H), 2.37 - 2.46 (m, 4H), 2.22 (br. s., 1H), 1.97 - 2.09 (m, 1H), 1.67 (br. s., 4H), 1.58 (t, J = 6.90 Hz, 3H), 1.50 (br. s., 1H), 1.31 (t, J = 7.40 Hz, 3H), 1.08 - 1.24 (m, 1H); MS (m/z) 793.2 (M+H⁺)

ヒト TRPV4 FLIPR pIC₅₀ = 8

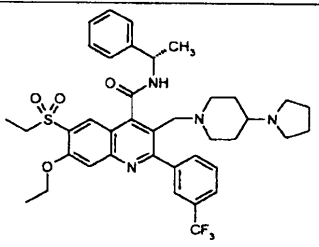
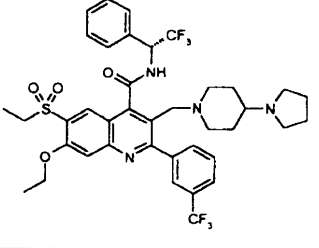
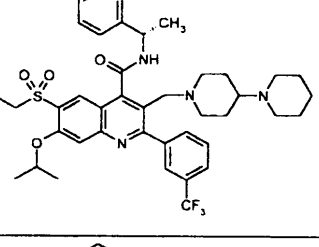
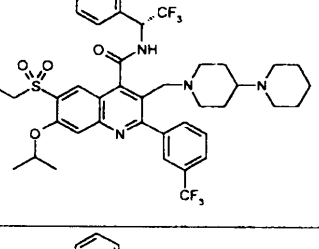
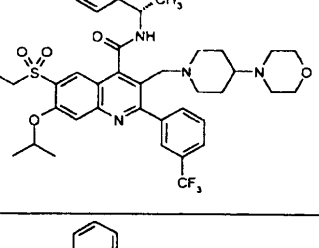
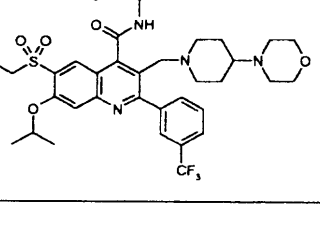
以下の化合物は、実施例 26 に記載されているものと類似の手順を用い、適当なヨウ化アルキルを用い、4 - モルホリノピペリジンを 1, 4' - ビピペリジンまたは 4 - (1 - ピロリジニル) ピペリジンに置き換え、必要であれば (1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエタンアミンを (1 S) - 1 - フェニルエタンアミンに置き換えて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

【表 7】

実施例	名称	構造	MS (m/z)
27	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		737.3 (M+H ⁺)
28	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		791.2 (M+H ⁺)
29	7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		739.3 (M+H ⁺)

10

20

30	7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-3-[[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		723.3 (M+H ⁺)
31	7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-3-[[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		777.3 (M+H ⁺)
32	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(エチルスルホニル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		751.3 (M+H ⁺)
33	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(エチルスルホニル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		805.3 (M+H ⁺)
34	6-(エチルスルホニル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-3-[[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル]-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		753.3 (M+H ⁺)
35	6-(エチルスルホニル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-3-[[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		807.3 (M+H ⁺)

10

20

30

40

36	6-(エチルスルホニル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		737.3 (M+H ⁺)
37	6-(エチルスルホニル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		791.3 (M+H ⁺)

10

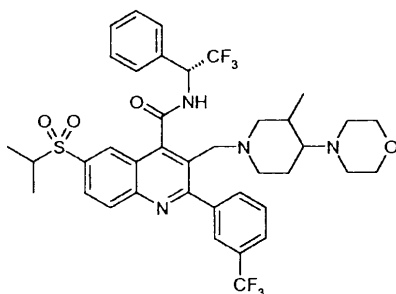
【 0 1 9 2 】

実施例 3 8

6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - { [3 - メチル - 4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

20

【 化 3 9 】



30

【 0 1 9 3 】

6 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

5 - フルオロイサチン (6 1 . 3 g 、 3 7 1 m m o l) をエタノール (5 6 4 m L) に溶かして暗赤色の溶液を得た。KOH (1 2 5 g 、 2 2 2 6 m m o l) を水 (2 2 6 m L) に溶かし、この溶液を前記のイサチン溶液にゆっくり加えた。1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - プロパノン (7 5 g 、 3 7 1 m m o l) を加え、この溶液を1時間加熱還流した。この反応混合物を氷浴中で冷却し、濃HCl (2 0 8 m L 、 2 5 9 7 m m o l) で中和した。沈殿を濾取し、水 (1 0 0 m L) で洗浄し、風乾した。この固体材料を砕き、1 : 1 エタノール / 水 (8 0 0 m L) に再懸濁させた。このスラリーを30分間還流させた。固体を濾取し、1 : 1 エタノール / 水 (1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥させた。この固体材料を砕き、1 : 1 エタノール / 水 (8 0 0 m L) に再懸濁させた。このスラリーを30分間還流させた。固体を濾取し、1 : 1 エタノール / 水 (1 0 0 m L) で洗浄し、真空炉にて50 で6時間乾燥させて6 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (1 1 8 . 3 g 、 収率 9 1 %) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 14.41 (br. s., 1H), 8.19 (dd, J = 5.65, 9.16 Hz, 1H), 7.94 - 8.00 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 2.76, 9.79 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H); MS (m/z) 350.1 (M+H⁺)

40

【 0 1 9 4 】

50

3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

6 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (90 g、258 mmol) を水中、KOH (14.48 g、258 mmol) で処理した。この溶液を濃縮し、トルエンとともに共沸させた (3 回)。得られた固体をジメチルスルホキシド (1 L) に溶かし、ナトリウム 2 - プロパンチオレート (57.0 g、581 mmol) を加えた。この混合物を 100 に加熱し、一晩撹拌した。この溶液を室温まで冷却し、MeI (0.048 L、774 mmol) を加えた。1時間撹拌した後、水 (500 mL) を撹拌しながらゆっくり加えた。固体沈殿を濾取し、水で洗浄し、乾燥させた。濾過ケーキをテトラヒドロフラン (1.5 L) に溶かし、氷浴中で冷却した。オキシソ (317 g、516 mmol) を水 (1.5 L) 中の溶液として加えた。氷浴を外し、撹拌を2時間続けた。有機相を分離し、水相を塩化メチレンで抽出した (3 回)。THF 抽出液と塩化メチレン抽出液を合わせ、濃縮しておよそ 1 L とし、塩化メチレン (500 mL) で希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を濃縮して褐色残渣を得た。メタノールを加え、この溶液を撹拌しながら加熱還流した。この混合物を室温まで冷却し、一晩撹拌した。沈殿を濾取し、メタノールで洗浄し、減圧下で乾燥させて 3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (114 g、収率 97%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.29 - 8.36 (m, 2H), 8.17 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.47 (quin, J = 6.71 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); MS (m/z) 452.1 (M+H⁺)

【 0 1 9 5 】

6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - [(3 - メチル - 4 - オキシ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

四塩化炭素 (27 mL) 中、3 - メチル - 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1.25 g、2.77 mmol)、N - ブロモスクシンイミド (0.641 g、3.60 mmol)、および過酸化ベンゾイル (0.067 g、0.277 mmol) の懸濁液を 19 時間 100 に加熱した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をアセトニトリル (20 mL) に懸濁させ、3 - メチル - ピペリジン - 4 - オンヒドロクロリド (0.497 g、3.32 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.209 mL、6.92 mmol) を加えた。この混合物を室温で 22 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を 10% Na₂CO₃ で希釈した。水性混合物を酢酸エチルで抽出した (2 × 25 mL)。合わせた有機抽出液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残渣をフロリジルにのせ、シリカゲルクロマトグラフィー (ISCO、12 g シリカ、5 ~ 40% 酢酸エチル / ヘキサン、12 g シリカ) を用いて精製し、6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - [(3 - メチル - 4 - オキシ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (1.24 g、収率 76%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.35 - 8.41 (m, 2H), 8.22 (dd, J = 2.01, 8.81 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (t, J = 8.94 Hz, 2H), 7.75 - 7.82 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.65 (quin, J = 6.74 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 5.04, 10.07 Hz, 2H), 2.22 - 2.47 (m, 3H), 2.06 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 1.92 - 2.01 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.77 (d, J = 6.55 Hz, 3H); MS (m/z) 563.1 (M+H⁺)

【 0 1 9 6 】

6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - [(3 - メチル - 4 - オキシ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

10

20

30

40

50

メタノール (1 1 . 0 2 m L) およびテトラヒドロフラン (1 1 . 0 2 m L) 中、 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - [(3 - メチル - 4 - オキソ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1 . 2 4 g 、 2 . 2 0 4 m m o l) の黄色溶液に、水酸化ナトリウム (2 M 溶液 1 1 . 0 2 m L 、 2 2 . 0 4 m m o l) を加えた。この混合物を 5 0 で 2 0 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を水で希釈し (5 m L) 、固体沈殿を濾取し、水で洗浄し (2 × 1 m L) 、 4 0 の真空炉で乾燥させて 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - [(3 - メチル - 4 - オキソ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (0 . 9 5 g 、 収率 7 2 %) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.53 (d, J = 1.7 6 Hz, 1H), 8.10 - 8.18 (m, 2H), 7.96 - 8.05 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.68 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.49 (dt, J = 6.77, 13.41 Hz, 1H), 2.68 - 2.78 (m, 2H), 2.08 - 2.32 (m, 3H), 1.92 - 2.03 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.70 (d, J = 6.55 Hz, 3H); MS (m/z) 549.2 (M+H⁺)

【 0 1 9 7 】

6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - [(3 - メチル - 4 - オキソ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

0 にて、ジクロロメタン (1 4 . 0 2 m L) 中、 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - [(3 - メチル - 4 - オキソ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (0 . 5 g 、 0 . 9 1 1 m m o l) の懸濁液に、T 3 P (無水プロピルホスホン酸) (酢酸エチル中 5 0 % 溶液 0 . 6 9 8 m L 、 1 . 1 8 5 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 4 7 8 m L 、 2 . 7 3 m m o l) 、 および [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] アミン (0 . 2 5 1 g 、 1 . 1 8 5 m m o l) を加えた。9 0 分後、T 3 P (無水プロピルホスホン酸、酢酸エチル中 5 0 % 溶液 0 . 3 4 9 m L 、 0 . 5 9 3 m m o l) を加えた。この混合物を一晩室温で撹拌した。この混合物を塩化メチレン (3 0 m L) で希釈し、この溶液を 1 0 % Na_2CO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をフロリジルにのせ、カラムクロマトグラフィー (I S C O 、 1 2 g シリカ、5 ~ 4 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) を用いて精製し、6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - [(3 - メチル - 4 - オキソ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド (0 . 4 3 1 g 、 収率 6 7 %) を得た。MS (m/z) 706.3 (M+H⁺)

【 0 1 9 8 】

6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - { [3 - メチル - 4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

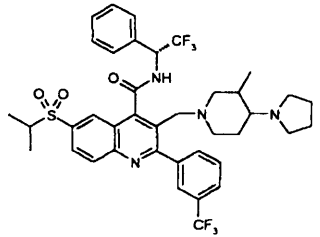
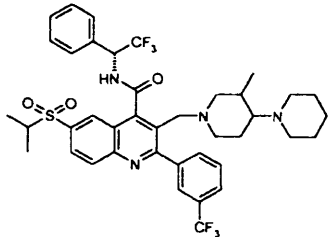
ジクロロメタン (1 . 5 m L) 中、 6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - [(3 - メチル - 4 - オキソ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド (0 . 0 8 0 g 、 0 . 1 1 3 m m o l) の懸濁液に、酢酸 (9 . 7 3 μL 、 0 . 1 7 0 m m o l) 、 モルホリン (0 . 0 3 0 g 、 0 . 3 4 0 m m o l) 、 およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 0 4 8 g 、 0 . 2 2 7 m m o l) を加えた。この混合物を室温で 3 日間撹拌した。この溶液を水および塩化メチレン (5 m L) で希釈し (3 m L) 、疎水性のフリットに注ぎ、相に分けた。有機相を濃縮し、残渣を HPLC (Waters 、 Sunfire C18 、 3 0 × 1 0 0 mm 、 3 5 ~ 6 9 % $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ (0 . 1 % TFA 含有)) により精製し、6 - [(1 - メチルエチル) スルホニル] - 3 - { [3 - メチル - 4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル]

ル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド(0.040 g、収率45%)をジアステレオマー混合物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.125 (d, J = 4 Hz, 0.5H), 10.045 (br d, J = 4 Hz, 0.5H), 8.38 (m, 2H), 8.14 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.45 (br s, 2H), 6.24 (apparent q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 2.40 - 2.05 (m, 5H), 1.95 - 0.75 (m, 14H), 0.410 (d, J = 6 Hz, 1.7H), 0.295 (br d, J = 4 Hz, 1.3 H). MS (m/z) 777.3 (M+H⁺)

ヒトTRPV4 FLIPR pIC₅₀ = 8

以下の化合物は、実施例38に記載されているものと類似の手順を用い、必要であればピロリジンまたはピペリジンをモルホリンに置き換えて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

【表8】

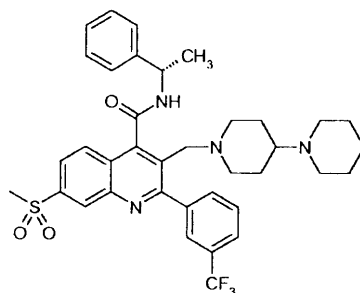
実施例	名称	構造	MS (m/z)
39	6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-3-[[3-メチル-4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		761.3 (M+H ⁺)
40	3-[(3'-メチル-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)メチル]-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		775.2 (M+H ⁺)

【0199】

実施例41

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド

【化40】



【0200】

3-メチル-7-(メチルチオ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-

キノリンカルボン酸

エタノール (30 mL) 中、3 - (メチルチオ) アニリン (1.392 g、10.0 mmol) および 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (1.741 g、10.0 mmol) の溶液を 1 時間還流下で撹拌した。2 - オキソブタン酸 (1.021 g、10.0 mmol) を少量ずつ加えた。この反応混合物を還流下でさらに 3 時間撹拌し、室温まで冷却し、一晩撹拌した。この混合物を濾過し、この固体材料を集め、3 - メチル - 7 - (メチルチオ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (0.62 g、収率 16%)。MS (m/z) 378.0 (M+H⁺)

【0201】

3 - メチル - 7 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

10

3 - メチル - 7 - (メチルチオ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (1.67 g、4.43 mmol) を塩化メチレン (50 mL) に懸濁させた。DMF (3 滴)、次いで塩化オキサリル (0.581 mL、6.64 mmol) を加えた。この混合物を 1 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をメタノール (50 mL) に再び溶かし、トリエチルアミン (1.23 mL、8.85 mmol) をゆっくり加えた。この反応混合物を一晩室温で撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、この水性混合物を酢酸エチルで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して 3 - メチル - 7 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (1.75 g)。この材料をそれ以上精製せずに次の工程で用いた。MS (m/z) 392.1 (M+H⁺)

20

【0202】

3 - メチル - 7 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

ジクロロメタン (50 mL) 中、3 - メチル - 7 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1.75 g、4.47 mmol) および 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (1.697 g、9.84 mmol) の溶液に室温で 4 時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加え、この混合物を 30 分間撹拌した。この混合物を塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO、10 ~ 40% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、3 - メチル - 7 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (1.20 g、収率 63%)。MS (m/z) 424.1 (M+H⁺)

30

【0203】

3 - (プロモメチル) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

四塩化炭素 (20 mL) 中、3 - メチル - 7 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1.20 g、2.83 mmol)、NBS (0.656 g、3.68 mmol)、および無水ジフェニルペルオキシ (0.069 g、0.283 mmol) の混合物を 100 に加熱し、一晩撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去して 3 - (プロモメチル) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た。この材料をそれ以上精製せずにそのまま次の工程で用いた。MS (m/z) 504.0 (M+H⁺)

40

【0204】

3 - (1,4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

アセトニトリル (25 mL) 中、3 - (プロモメチル) - 7 - (メチルスルホニル) -

50

2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (0.713 g、1.42 mmol) および 1, 4' - ビピペリジン (0.311 g、1.846 mmol) の懸濁液を室温で3時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、この混合物を塩化メチレンで抽出した (3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO、0 ~ 10% MeOH (0.1% NH₃ / CH₂Cl₂ 含有)) により精製し、3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (0.730 g、収率 87%)。MS (m/z) 590.2 (M+H⁺)

【0205】

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

エタノール (15 mL) 中、3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (0.730 g、1.24 mmol) の溶液に、水 (5 mL) 中、水酸化カリウム (347 mg、6.19 mmol) を加えた。この混合物を5時間加熱還流した後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を 2 N HCl で pH 5 ~ 6 に酸性化し、室温で一晩静置した。固体を濾取し、水で洗浄し、ベンゼンとの共沸により乾燥させて 3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (0.650 g、収率 91%)。MS (m/z) 576.2 (M+H⁺)

【0206】

3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (メチルスルホニル) - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド

N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) および 1, 2 - ジクロロエタン (2 mL) 中、3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (0.100 g、0.174 mmol)、(1S) - 1 - フェニルエタンアミン (0.032 g、0.261 mmol)、EDC (0.167 g、0.869 mmol)、HOBT (0.027 g、0.174 mmol)、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.303 mL、1.74 mmol) の混合物を室温で一晩撹拌した後、4時間50 に加熱した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を DMSO に溶かし、HPLC (Waters、30 ~ 80% MeCN / H₂O (0.1% TFA 含有)) により精製した。生成物を含有する画分を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、アセトニトリルを減圧下で除去し、残渣を水で希釈した。この固体材料を濾取し、水で洗浄し、風乾して 3 - (1, 4' - ビピペリジン - 1' - イルメチル) - 7 - (メチルスルホニル) - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミドを得た (0.086 g、収率 73%)。MS (m/z) 679.3 (M+H⁺)

【0207】

以下の化合物は、実施例 41 に記載されているものと類似の手順を用い、適当なアニリンで出発し、1, 4' - ビピペリジンを 4 - モルホリノピペリジンに置き換え、必要であれば (1S) - 1 - フェニルエタンアミンを適当なベンジルアミンに置き換えて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

10

20

30

40

【表 9】

実施例	名称	構造	MS (m/z)
42	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		679.3 (M+H ⁺)
43	7-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		681.3 (M+H ⁺)
44	7-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		735.2 (M+H ⁺)
45	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(エチルスルホニル)-N-(1-メチル-1-フェニルエチル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		707.3 (M+H ⁺)

10

20

30

46	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(エチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		693.3 (M+H ⁺)
47	7-(エチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		695.3 (M+H ⁺)
48	7-(エチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		749.2 (M+H ⁺)
49	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(エチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		747.2 (M+H ⁺)

10

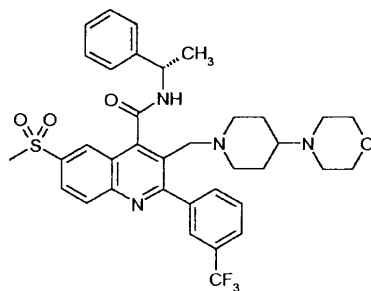
20

【 0 2 0 8 】

実施例 5 0

6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - N - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド

【 化 4 1 】



30

40

【 0 2 0 9 】

6 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

エタノール (1 0 0 m L) 中、 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 , 3 - ジオン (1 0 . 0 g 、 6 0 . 6 m m o l) の懸濁液に、水 (4 0 m L) 中、水酸化カリウム (2 0 . 3 9 g 、 3 6 3 m m o l) をゆっくり加えた。 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル]

50

ル] - 1 - プロパノン (12.24 g、60.6 mmol) を加え、この混合物を1時間加熱還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水に溶かし、この混合物をエーテルで洗浄した (3回)。この水性混合物を冷却し、濃 HCl で pH を約 3 に調整した。固体を濾取し、水で洗浄し、風乾して 6 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (21.2 g、収率 > 99%)。MS (m/z) 350.1 (M+H⁺)

【0210】

6 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

0 にて、ジクロロメタン (120 mL) 中、6 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (11.2 g、32.1 mmol) の懸濁液に、DMF (5 滴) を加えた。塩化オキサリル (4.21 mL、48.1 mmol) をゆっくり加えた。この混合物を 0 で 1 時間攪拌した。この混合物にメタノール (30 mL) を加え、この混合物を 0 で 2 時間攪拌し、一晚室温まで温めた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水で希釈し、塩基性となるまで飽和 NaHCO₃ 水溶液で処理した。この水性混合物を塩化メチレンで抽出した (3回)。合わせた有機相をブラインで洗浄し (2回)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO、120 g シリカ、0 ~ 30% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、6 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (9.6 g、収率 82%)。MS (m/z) 364.1 (M+H⁺)

【0211】

3 - メチル - 6 - (メチルチオ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

N, N - ジメチルホルムアミド (40 mL) 中、6 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (2.4 g、6.61 mmol) およびナトリウムチオメトキシド (1.158 g、16.52 mmol) の懸濁液を 100 で一晚攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、NaH (0.264 mg、6.61 mmol) で処理し、20 分間攪拌した。ヨウ化メチル (1.5 g、9.92 mmol) を加え、この混合物を 2 時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した (3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO、120 g シリカ、0 ~ 30% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、3 - メチル - 6 - (メチルチオ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (2.54 g、収率 95%)。MS (m/z) 392.1 (M+H⁺)

【0212】

3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

ジクロロメタン (50 mL) 中、3 - メチル - 6 - (メチルチオ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (2.45 g、6.26 mmol) および 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (2.376 g、13.77 mmol) の溶液を一晚攪拌した。飽和 NaHCO₃ および Na₂S₂O₃ 水溶液をゆっくり加え、この混合物を 30 分間攪拌した。この混合物を塩化メチレンで抽出した (3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO、10 ~ 60% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (2.59 g、収率 98%)。MS (m/z) 424.1 (M+H⁺)

【0213】

3 - (プロモメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

四塩化炭素 (30 mL) 中、3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸塩 (2.59 g、6.12 mmol)、NBS (1.42 g、7.95 mmol)、および無水ジフェニルペルオキシ (0.148 g、0.612 mmol) の懸濁液を一晚 100 に加熱した。この混合物を室温まで冷却し、真空濃縮して 3 - (ブロモメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 504.0 (M+H⁺)

【0214】

6 - (メチルスルホニル) - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

アセトニトリル (10 mL) 中、3 - (ブロモメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (3.07 g、6.12 mmol) および 4 - (4 - ピペリジニル) モルホリン (1.36 g、7.96 mmol) の懸濁液を 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を DMSO に溶かし、逆相 HPLC (Biota_ge RP、0 ~ 50% MeCN / H₂O (0.1% TFA 含有)) により精製した。生成物を含有する画分を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して 6 - (メチルスルホニル) - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (3.0 g、収率 83%)。MS (m/z) 592.2 (M+H⁺)

【0215】

6 - (メチルスルホニル) - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

メタノール (60 mL) および水 (20 mL) 中、6 - (メチルスルホニル) - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (3.0 g、5.07 mmol) の溶液に、水酸化カリウム (1.42 g、25.4 mmol) を加え、得られた混合物を 5 時間加熱還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を 2N HCl で pH 約 5 ~ 6 に調整し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して 6 - (メチルスルホニル) - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (2.73 g、収率 81%)。MS (m/z) 578.2 (M+H⁺)

【0216】

6 - (メチルスルホニル) - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - N - [(1S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボキサミド

N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) 中、6 - (メチルスルホニル) - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (0.200 g、0.346 mmol)、(1S) - 1 - フェニルエタンアミン (0.063 g、0.519 mmol)、EDC (0.266 g、1.39 mmol)、HOBt (0.053 g、0.346 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.605 mL、3.46 mmol) の混合物を一晚 50 に加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を DMSO に溶かし、HPLC (Waters、Sunfire、30 x 75 mm カラム、50 mL / 分、20 ~ 60% MeCN / H₂O (0.1% TFA 含有)) により精製した。生成物を含有する画分を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (2 回)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して 6 - (メチルスルホニル) - 3 - {[4 - (4 - モルホリニル) - 1

10

20

30

40

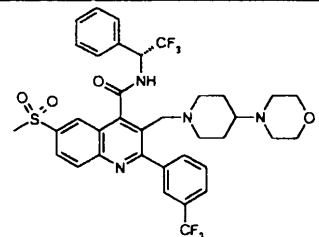
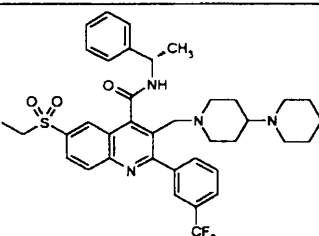
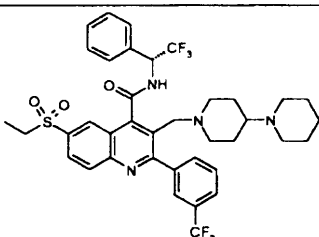
50

- ピペリジニル]メチル}-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミドを得た(0.116 g、収率47%)。MS (m/z) 681.3 (M+H⁺)

【0217】

以下の化合物は、実施例50に記載されているものの類似の手順を用い、第1工程で適当な5-フルオロ-1H-インドール-2,3-ジオンを用い、第3工程で適当なチオレートを用い、第6工程で4-モルホリノピペリジンを1,4'-ビピペリジンに置き換え、必要であれば、最終工程で(1S)-1-フェニルエタンアミンを適当なベンジルアミンに置き換えて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

【表10】

実施例	名称	構造	MS (m/z)
51	6-(メチルスルホニル)-3-[[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		735.2 (M+H ⁺)
52	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(エチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		693.3 (M+H ⁺)
53	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(エチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		747.3 (M+H ⁺)

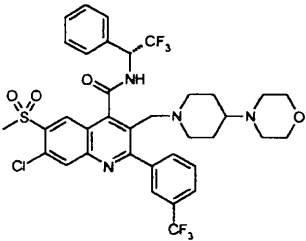
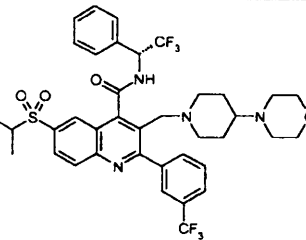
54	6-(エチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		695.3 (M+H ⁺)
55	6-(エチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		749.2 (M+H ⁺)
56	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		707.3 (M+H ⁺)
57	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		761.3 (M+H ⁺)
58	6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		709.3 (M+H ⁺)
59	7-クロロ-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		716.2 (M+H ⁺)

10

20

30

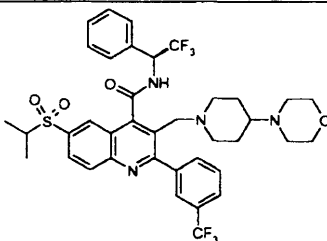
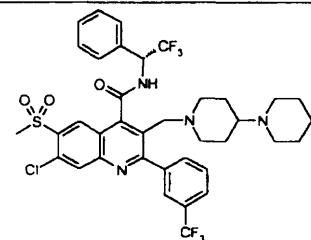
40

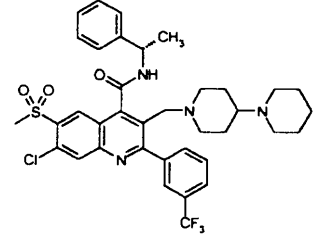
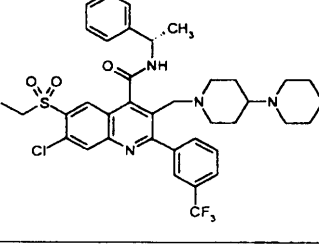
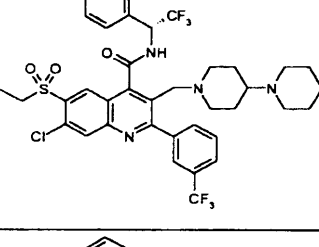
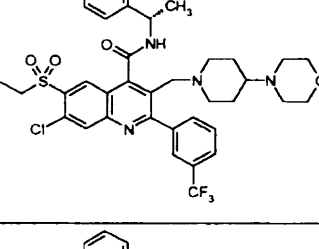
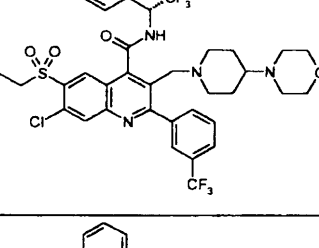
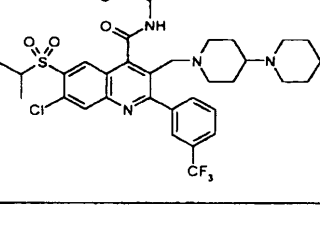
60	7-クロロ-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		770.2 (M+H ⁺)
61	6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		763.3 (M+H ⁺)

【 0 2 1 8 】

以下の化合物は、実施例 50 に記載されているものと類似の手順を用い、第 1 工程で適当な 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 , 3 - ジオンを置換し、第 3 工程で適当なチオレートを選択し、第 6 工程で 4 - モルホリノピペリジンを 1 , 4 ' - ビピペリジンで置き換え、実施例 26 の最終工程で用いた T 3 P 法を最終工程において E D C / H O B T 法で置き換え、必要であれば最終工程で (1 S) - 1 - フェニルエタンアミンを適当なベンジルアミンで置き換えて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

【 表 1 1 】

実施例	名称	構造	MS (m/z)
62	6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		762.3 (M+H ⁺)
63	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-クロロ-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		767.2 (M+H ⁺)

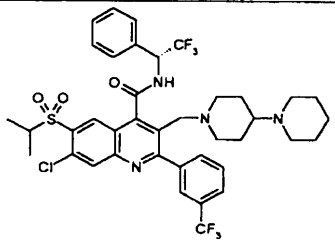
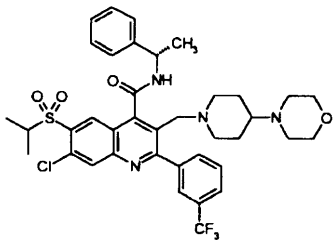
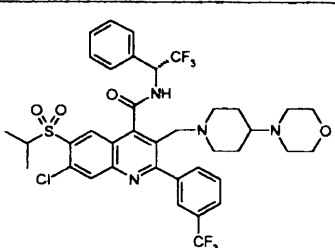
64	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-クロロ-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		714.2 (M+H ⁺)
65	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-クロロ-6-(エチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		728.3 (M+H ⁺)
66	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-クロロ-6-(エチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		781.2 (M+H ⁺)
67	7-クロロ-6-(エチルスルホニル)-3-[[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル]-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		730.2 (M+H ⁺)
68	7-クロロ-6-(エチルスルホニル)-3-[[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		784.2 (M+H ⁺)
69	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-クロロ-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		742.3 (M+H ⁺)

10

20

30

40

70	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-クロロ-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		796.2 (M+H ⁺)
71	7-クロロ-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-3-[[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル]-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		744.2 (M+H ⁺)
72	7-クロロ-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-3-[[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		798.2 (M+H ⁺)

10

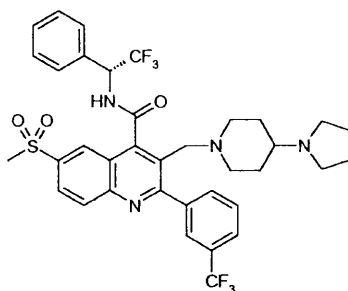
20

【 0 2 1 9 】

実施例 7 3

6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

【 化 4 2 】



30

【 0 2 2 0 】

3 - (プロモメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

40

四塩化炭素 (5 3 . 1 m L) 中、 3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (4 . 5 g、 1 0 . 6 3 m m o l) の懸濁液に、 N - プロモスクシンイミド (2 . 4 5 9 g、 1 3 . 8 2 m m o l) および過酸化ベンゾイル (0 . 2 5 7 g、 1 . 0 6 3 m m o l) を加えた。この混合物を 1 0 0 で 2 0 時間加熱し、さらなる N - プロモスクシンイミド (0 . 3 当量、 0 . 5 6 8 g、 3 . 1 9 m m o l) および過酸化ベンゾイル (0 . 2 5 7 g、 1 . 0 6 3 m m o l) を追加し、この反応混合物を 1 0 0 で 5 時間より長く加熱した。この混合物を室温まで冷却し、真空濃縮して 3 - (プロモメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た。この

50

材料をそれ以上精製せずに次の工程で用いた。MS (m/z) 503.9 (M+H⁺)

【0221】

6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル
アセトニトリル (14 . 17 m l) 中、3 - (ブロモメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1 . 068 g、2 . 126 m m o l) および 4 - (1 - ピロリジニル) ピペリジン (0 . 492 g、3 . 19 m m o l) の橙色懸濁液を室温で16時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をフロリジルに吸着させ、カラムクロマトグラフィー (I S C O、12 g シリカ、5 ~ 10 % メタノール / ジクロロメタン) により精製し、6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (1 . 14 g、収率 88 %)。MS (m/z) 576.2 (M+H⁺)

10

【0222】

6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸
メタノール (19 . 63 m l) および水 (6 . 54 m l) 中、6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1 . 13 g、1 . 963 m m o l) の橙色懸濁液に、水酸化カリウム (0 . 551 g、9 . 82 m m o l) を加えた。この混合物を65 に加熱した。メタノール (10 m l) を追加し、この混合物を一晩22時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。この混合物を2 N H C l でpH 4 ~ 5 に酸性化した。固体を濾取し、乾燥させて6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (0 . 700 g)。濾液を濃縮しておよそ3 m l の容量とし、この固体沈殿を濾取してさらなる6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (0 . 153 g ; 合計 0 . 853 g、合わせた収率 73 %)。MS (m/z) 562.2 (M+H⁺)

20

【0223】

6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

30

ジクロロメタン (3 . 42 m l) 中、6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (0 . 125 g、0 . 223 m m o l)、[(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] アミン (0 . 061 g、0 . 289 m m o l)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 117 m l、0 . 668 m m o l)、および T 3 P (無水プロピルホスホン酸、酢酸エチル中 50 % w / v 溶液 0 . 170 m l、0 . 289 m m o l) の懸濁液を室温で20時間撹拌した。さらなる [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] アミン (0 . 031 g、0 . 145 m m o l) および T 3 P (無水プロピルホスホン酸、酢酸エチル中 50 % w / v 溶液 0 . 085 m l、0 . 145 m m o l) を加え、この混合物を2時間撹拌した。水 (2 m l) を加え、この混合物を疎水性フリットに注いだ。単離された有機相をフロリジルに吸着させ、カラムクロマトグラフィー (I S C O、4 g シリカ、1 ~ 6 % メタノール / 塩化メチレン) により精製し、6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミドを得た (0 . 048 g、収率 28 %)。MS (m/z) 719.2 (M+H⁺)

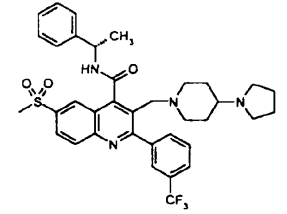
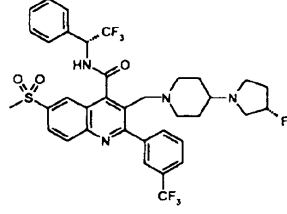
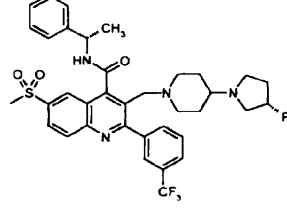
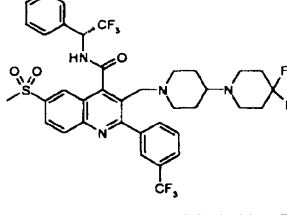
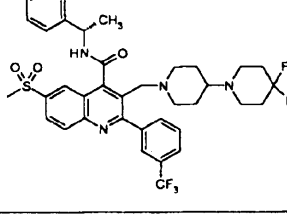
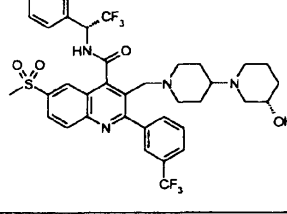
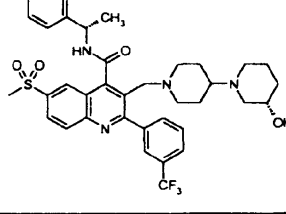
40

【0224】

50

次の化合物は、実施例 73 に記載されているものと類似の手順を用い、第 3 工程で適当なスルフィンサン塩を用い、場合により 4 - (1 - ピロリジニル) ピペリジンを適当な第二級アミンで置き換え、必要であれば第 5 工程でアミン塩基 (Et₃N または DIPEA) を用い、必要であれば最終工程で [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] アミンを適当なベンジルアミンに置き換えて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

【表 12】

実施例	名称	構造	MS (m/z)
74	6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-3-[[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		665.2 (M+H ⁺)
75	3-([4-[(3S)-3-フルオロ-1-ピロリジニル]-1-ピペリジニル]メチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		737.2 (M+H ⁺)
76	3-([4-[(3S)-3-フルオロ-1-ピロリジニル]-1-ピペリジニル]メチル)-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		683.2 (M+H ⁺)
77	3-([4,4-ジフルオロ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]メチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		769.2 (M+H ⁺)
78	3-([4,4-ジフルオロ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]メチル)-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		715.2 (M+H ⁺)
79	3-([(3S)-3-ヒドロキシ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]メチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		749.2 (M+H ⁺)
80	3-([(3S)-3-ヒドロキシ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]メチル)-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		695.2 (M+H ⁺)

10

20

30

40

81	3-[(3R)-3-ヒドロキシ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		749.2 (M+H ⁺)
82	3-[(3R)-3-ヒドロキシ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		695.2 (M+H ⁺)
83	6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[(4-[2-(トリフルオロメチル)-1-ピロリジニル]-1-ピペリジニル]メチル)-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		787.2 (M+H ⁺)
84	6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[(4-[2-(トリフルオロメチル)-1-ピロリジニル]-1-ピペリジニル]メチル)-4-キノリンカルボキサミド		733.2 (M+H ⁺)
85	3-[(3-(メチルオキシ)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		763.2 (M+H ⁺)
86	3-[(4-フルオロ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		751.2 (M+H ⁺)
87	3-[(4-(ジエチルアミノ)-1-ピペリジニル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		721.3 (M+H ⁺)

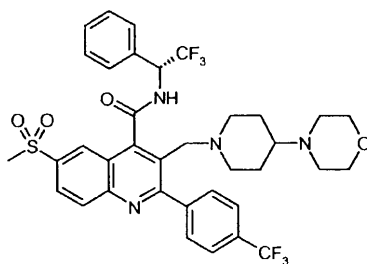
10

20

30

40

6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド
【化 4 3】



10

【 0 2 2 5 】

6 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

エタノール (6 3 . 1 m L) 中、5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 , 3 - ジオン (9 . 7 6 g、3 8 . 9 m m o l) の溶液に、水 (2 5 . 2 m L) 中、水酸化カリウム (1 3 . 0 8 g、2 3 3 m m o l) の溶液をゆっくり加えた。1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 - プロパノン (8 . 6 4 g、4 2 . 7 m m o l) を加え、この混合物を 1 時間加熱還流した。この反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣を水に溶かし、この混合物を E t ₂ O で 3 回洗浄した。この水性混合物を冷却し、この溶液が p H 3 となるまで濃 H C l を加えた。固体を濾取し、水で洗浄、1 0 0 の水浴中、減圧下で乾燥させた。生成物は淡褐色粉末として得られた (1 5 . 6 g、9 8 %)。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 412.0 (M+H⁺)

20

【 0 2 2 6 】

6 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

6 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (1 5 . 6 g、3 8 . 0 m m o l)、ジメチルスルホキシド (D M S O) (1 9 0 m l)、ヨウ化メチル (4 . 7 6 m L、7 6 m m o l) および炭酸セシウム (1 2 . 3 9 g、3 8 . 0 m m o l) を 5 0 0 m L のフラスコに加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。得られたスラリーに水 (2 0 0 m L) を加え、この混合物を 1 0 分間攪拌し、固体を濾取し、濾過ケーキを 5 0 0 m L の水で洗浄した。得られた固体を減圧下で乾燥させて目的生成物を黄褐色固体として得た (1 5 . 7 5 g、9 8 %)。MS (m/z) 426.0 (M+H⁺)

30

【 0 2 2 7 】

3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

6 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (5 . 1 g、1 2 . 0 2 m m o l) をジメチルスルホキシド (6 0 m L) に溶かし、ヨウ化銅 (I) (4 . 5 8 g、2 4 . 0 4 m m o l) およびメエタンスルフィン酸ナトリウム塩 (2 . 4 5 5 g、2 4 . 0 4 m m o l) を加えた。反応容器に排気と N₂ でのフラッシュを 3 回行い、1 2 0 で一晩加熱した。この反応混合物を C H₂ C l₂ および H₂ O で希釈し、3 0 分間攪拌し、セライトで濾過し、C H₂ C l₂ で洗浄した。濾液を C H₂ C l₂ で 3 回抽出し、合わせた有機抽出液をブラインで 2 回洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させた。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0 % ~ 2 0 % E t O A c / C H₂ C l₂) により精製し、目的生成物を灰白色固体として得た (3 . 3 g、6 5 %)。MS (m/z) 424.0 (M+H⁺)

40

【 0 2 2 8 】

50

6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1 . 1 1 g、2 . 6 2 m m o l) をフラスコに加え、ベンゼンとともに共沸して残留する水を除去した。NBS (0 . 5 1 3 g、2 . 8 8 m m o l) および無水ジフェニルペルオキシ (0 . 0 6 4 g、0 . 2 6 2 m m o l) を加え、これらの固体を四塩化炭素 (4 2 m L) に懸濁させた。これらの溶液を24時間加熱還流し、室温まで冷却し、最少容量まで濃縮して淡黄色のスラリーを得た。このスラリーをアセトニトリル (4 2 . 0 m L) に再び溶かし、4 - (4 - ピペリジニル) モルホリン (0 . 6 6 9 g、3 . 9 3 m m o l) を加えた。この溶液を一晩攪拌した後、濃縮乾固した。残渣を2N HClに溶かし、CH₂Cl₂で抽出した。相を分離し、有機相をHClで洗浄した。合わせた水性抽出液をNaOH (2 N) で塩基性とし、CH₂Cl₂で3回抽出した。合わせた有機抽出液を相分離器に通し、濃縮して黄色残渣を得た。この残渣をメタノール (1 2 0 m l)、水 (2 1 m l) およびKOH (1 . 4 7 1 g、2 6 . 2 m m o l) に溶かし、この混合物を一晩還流させた。この反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去し、水を追加し、この混合物を室温で1時間攪拌した。この固体沈殿を濾取して目的生成物を灰白色固体として得た (1 . 1 g、6 8 %)。MS (m/z) 578.2 (M+H⁺)

【 0 2 2 9 】

6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (1 0 0 m g、0 . 1 6 2 m m o l)、ジクロロメタン (1 6 2 1 μ L)、DIEA (3 1 . 2 μ L、0 . 1 7 8 m m o l)、および [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] アミン (3 7 . 7 m g、0 . 1 7 8 m m o l) を丸底フラスコで合わせた。この混合物を0 に冷却し、2 , 4 , 6 - トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスホリナン 2 , 4 , 6 - トリオキシド (1 4 5 μ L、0 . 2 4 3 m m o l) (EtOAc 中 5 0 %) を滴下した。この混合物を0 で2時間攪拌し、室温まで温め、一晩攪拌した。翌日、0 . 1 m L の水および2 m L のCH₃CNを加え、この溶液を濃縮して黄色残渣を得た。この残渣をMeOH / DMSOに溶かし、逆相HPLCにより精製して標題化合物を白色固体として得た (3 2 m g、2 7 %)。MS (m/z) 735.3 (M+H⁺)

【 0 2 3 0 】

以下の化合物は、実施例88に記載されているものと類似の手順を用い、第1工程で適当なケトンを用い、第5工程で4 - (1 - ピロリジニル) ピペリジンを適当な第二級アミンに置き換え、必要であれば最終工程で [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] アミンを適当なベンジルアミンに置き換えて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

【表 13】

実施例	名称	構造	MS (m/z)
89	6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-ホルホルニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		681.3 (M+H ⁺)
90	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		733.3 (M+H ⁺)
91	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		679.3 (M+H ⁺)
92	6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		719.3 (M+H ⁺)
93	6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		665.3 (M+H ⁺)
94	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-2-[4-(メチルオキシ)フェニル]-6-(メチルスルホニル)-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		695.3 (M+H ⁺)

10

20

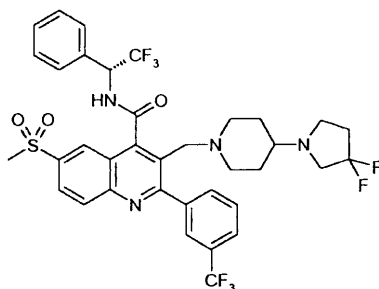
30

40

95	2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルスルホニル)-3-[[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		737.2 (M+H ⁺)
96	2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルスルホニル)-3-[[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル]-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		683.2 (M+H ⁺)
97	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルスルホニル)-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		733.2 (M+H ⁺)
98	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		681.3 (M+H ⁺)
99	2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルスルホニル)-3-[[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		721.2 (M+H ⁺)
100	2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-3-[[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル]-4-キノリンカルボキサミド		667.2 (M+H ⁺)
101	6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-3-[[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		793.3 (M+H ⁺)

実施例 102

3 - { [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル }
 - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド
 【化 4 4】



10

【 0 2 3 2 】

6 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリン
 カルボン酸

エタノール (172 mL) 中、5 - ブロモイサチン (20 g、88 mmol) の橙色懸濁液に、水 (49.2 mL) 中、水酸化カリウム (29.8 g、531 mmol) を加えた。1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - プロパノン (19.68 g、97 mmol) を加え、この混合物を 3 時間 85 に加熱した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水 (400 mL) で希釈し、一晚撹拌した。水性混合物を 0 に冷却し、濃 HCl で pH 約 3 に調整した。固体を濾取し、真空炉にて 70 で 3 日間乾燥させて 6 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (42 g、収率 > 99%)。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 411.8 (M+H⁺)

20

【 0 2 3 3 】

3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル]
 - 4 - キノリンカルボン酸

30

ジメチルスルホキシド (146 mL) 中、6 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (10 g、21.94 mmol) の懸濁液に、ヨウ化銅 (I) (8.36 g、43.9 mmol) およびメタンスルフィン酸ナトリウム (5.27 g、43.9 mmol) を加えた。この反応混合物を排気と窒素でのパージを交互に 3 回行い、18 時間 120 に加熱した。ヨウ化銅 (I) (8.36 g、43.9 mmol) およびメタンスルフィン酸ナトリウム (5.27 g、43.9 mmol) を加え、この混合物をさらに 22 時間撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。この混合物を 2 N HCl で pH 2 ~ 3 に酸性化し、セライト (登録商標) で濾過し、酢酸エチルですすいだ。有機層を分離し、水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して 3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (4.07 g、収率 30%) を橙色固体として得た。MS (m/z) 410.0 (M+H⁺)

40

【 0 2 3 4 】

3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル]
 - 4 - キノリンカルボン酸メチル

0 にて、3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (4.07 g、9.94 mmol) の懸濁液に、塩化オキサリル (1.305 mL、14.91 mmol) および N,N - ジメチルホルムアミド (0.1 mL) を加えた。得られた混合物を 0 で 1 時間撹拌した。メタノール (5 mL) を加え、この混合物を室温まで温め、一晚撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残

50

渣を飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈した。水性混合物を塩化メチレンで抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗材料をフロリジルに吸着させ、カラムクロマトグラフィー (ISCO、5 ~ 100 % 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (2.665 g、収率 60 %)。MS (m/z) 424.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【0235】

3 - (プロモメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

四塩化炭素 (41.9 mL) 中、3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (2.66 g、6.28 mmol) の懸濁液に、N - プロモスクシンイミド (1.454 g、8.17 mmol) および過酸化ベンゾイル (0.152 g、0.628 mmol) を加えた。得られた混合物を 100 で 18 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、真空濃縮して 3 - (プロモメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た。この材料をそれ以上精製せずに用いた。

【0236】

3 - {[4 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

アセトニトリル (13.94 mL) 中、3 - (プロモメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1.05 g、2.090 mmol) の懸濁液に、4 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) ピペリジン (0.517 g、2.72 mmol) を加えた。15 時間後、4 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) ピペリジン (0.188 g、0.988 mmol、0.47 当量) を追加した。この混合物を室温で 4 日間撹拌した。溶媒を除去し、残渣をフロリジルに吸着させ、カラムクロマトグラフィー (ISCO 0.5 ~ 3 % メタノール/塩化メチレン) により精製し、3 - {[4 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (0.976 g、収率 73 %) を黄色泡沫として得た。MS (m/z) 612.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【0237】

3 - {[4 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

メタノール (15.86 mL) 中、3 - {[4 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (0.970 g、1.586 mmol) の溶液に、水 (5.29 mL) および水酸化カリウム (0.445 g、7.93 mmol) を加えた。この混合物を 15 時間 65 に加熱した。この混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣を 2N HCl で pH 4 ~ 5 に酸性化した。得られた沈殿を濾取し、水で洗浄し (2 x 1 mL)、真空炉 (35) で一晩乾燥させて 3 - {[4 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (0.718 g、収率 72 %) を黄色固体として得た。MS (m/z) 598.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【0238】

3 - {[4 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

ジクロロメタン (2.57 mL) 中、3 - {[4 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリ

10

20

30

40

50

ジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (0 . 1 0 0 g、0 . 1 6 7 mmol)、[(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] アミン (0 . 0 4 6 g、0 . 2 1 8 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 8 8 mL、0 . 5 0 2 mmol)、および無水プロピルホスホン酸 (酢酸エチル中 5 0 % 溶液 0 . 1 2 8 mL、0 . 2 1 8 mmol) の懸濁液を室温で 3 0 分間撹拌した。水 (2 mL) を加え、この混合物を疎水性フリットに注いで相に分けた。有機相を真空濃縮し、残渣をフロリジルに吸着させ、カラムクロマトグラフィー (I S C O、4 g シリカ、0 ~ 1 0 % メタノール / 塩化メチレン) により精製して 3 - { [4 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミドを得た (0 . 1 1 0 g、収率 8 3 %)。MS (m/z) 755.2 (M+H⁺)

以下の化合物は、実施例 1 0 2 に記載されているものと類似の手順を用い、4 - (1 - ピロリジニル) ピペリジンに適当な第二級アミンに置き換え、必要であれば [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] アミンを適当なベンジルアミンに置き換えて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

【表 1 4】

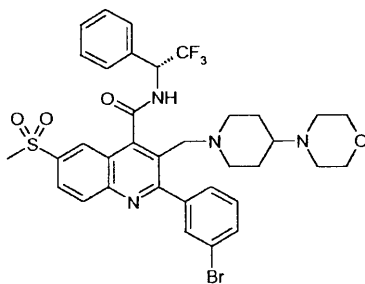
実施例	名称	構造	MS (m/z)
103	3-{[4-(3,3-ジフルオロ-1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		701.2 (M+H ⁺)
104	3-{[4-[(3R)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-ピペリジニル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		735.2 (M+H ⁺)
105	3-{[4-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-ピペリジニル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		735.2 (M+H ⁺)

【 0 2 3 9】

実施例 1 0 6

2 - (3 - プロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル} - N - [(1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

【化 4 5】



10

【0240】

2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - キノリンカルボン酸

エタノール (96 mL) 中、5 - フルオロ - 1H - インドール - 2, 3 - ジオン (10 g、59.4 mmol) の懸濁液に、水酸化カリウム (19.98 g、356 mmol) を加えた。1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - プロパノン (13.91 g、65.3 mmol) を加え、この混合物を1時間加熱還流した。この反応混合物を室温まで冷却し、濃 HCl で pH 3 に酸性化した。固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥させて 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - キノリンカルボン酸を得た (20.9 g、収率 98%)。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 360.0 (M+H⁺)

【0241】

2 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 4 - キノリンカルボン酸メチル

2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - キノリンカルボン酸 (8.5 g、23.60 mmol) に、水中の水酸化カリウム (1.32 g、23.60 mmol) を加えた。この溶液を濃縮した後、トルエンとともに3回共沸した。得られた固体をジメチルスルホキシド (120 mL) に溶かし、ナトリウムチオメトキシド (4.96 g、70.8 mmol) を加えた。この混合物を 65 °C に加熱し、一晩撹拌した。この溶液を室温まで冷却し、MeI (4.43 mL、70.8 mmol) を加え、この混合物を1時間撹拌した。固体を濾取し、乾燥させた。

【0242】

この固体材料をテトラヒドロフラン (400 mL) に溶かし、水 (300 mL) 中、オキソン (43.5 g、70.8 mmol) を加えた。この溶液を室温で2時間撹拌し、この混合物を水と塩化メチレンとで分液した。有機相を分離し、水相を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ISCO、330 g カラム、0 ~ 20 % 酢酸エチル / 塩化メチレン) により精製した。生成物を含む画分を濃縮した。残渣をメタノールに溶かし、加熱還流し、得られた混合物を室温まで冷却し、一晩撹拌した。固体を濾取し、乾燥させて 2 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 4 - キノリンカルボン酸メチル (5.78 g、収率 75%) を白色粉末として得た。MS (m/z) 436.0 (M+H⁺)

【0243】

2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 4 - キノリンカルボン酸

2 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 4 - キノリンカルボン酸メチル (1.92 g、4.42 mmol) をベンゼンとともに共沸乾燥させて残留する水を除去した。NBS (0.984 g、5.53 mmol) および無水ジフェニルペルオキシ (0.107 g、0.442 mmol)、次いで四塩化炭素 (150 mL) を加えた。得られた溶液を加熱還流した。NBS (8.84 mmol) を追加し、この反応混合物を一晩還流下で撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をアセトニトリル (16 mL) に溶かし、4 - (4 - ピペリジニル) モルホリン (1.23 g、6.63 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶

50

媒を減圧下で除去し、残渣を 2 N H C l と塩化メチレンとで分液した。有機層を除去し、2 N H C l で抽出した。合わせた水性抽出液を 2 N N a O H で中和し、塩化メチレンで抽出した (5 回) 。合わせた有機抽出液を相分離器に通し、濃縮して黄色残渣を得た。この残渣をメタノール (1 0 0 m L) および水 (2 1 m L) に溶かし、K O H (2 . 4 8 0 g 、 4 4 . 2 m m o l) を加えた。この混合物を一晩加熱還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水で希釈し、室温で 1 時間撹拌した。この固体沈殿を濾取して 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 4 - キノリンカルボン酸をカリウム 塩として得た (1 . 8 g 、収率 6 5 %) 。MS (m / z) 590.1 (M + H ⁺)

【 0 2 4 4 】

2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

ジクロロメタン (3 . 9 8 m L) 中、2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - 4 - キノリンカルボン酸 (0 . 2 5 0 g 、 0 . 3 9 8 m m o l) 、 [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] アミン (0 . 0 9 3 g 、 0 . 4 3 8 m m o l) 、および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (7 7 μ L 、 0 . 4 3 8 m m o l) の混合物を 0 に冷却し、2 , 4 , 6 - トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスホリナン 2 , 4 , 6 - トリオキシド (酢酸エチル中 5 0 % 溶液 0 . 3 5 6 m L 、 0 . 5 9 7 m m o l) を滴下した。この混合物を 0 で 2 時間撹拌し、室温まで温め、一晩撹拌した。この混合物を水で希釈し (2 m L) 、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (1 m L) を加えた。3 0 分間撹拌した後、有機相を除去し、相分離器に通し、真空濃縮した。残渣をアセトニトリルに溶かし、混合物に曇りが出るまで水をゆっくり加えた。この固体沈殿を濾取し、水で洗浄し、乾燥させて 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) - 3 - { [4 - (4 - モルホリニル) - 1 - ピペリジニル] メチル } - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミドを得た (0 . 2 6 0 g 、収率 8 8 %) 。MS (m / z) 747.1 (M + H ⁺)

【 0 2 4 5 】

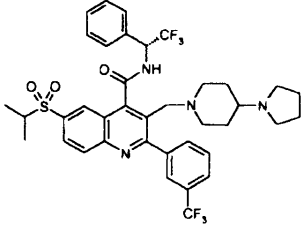
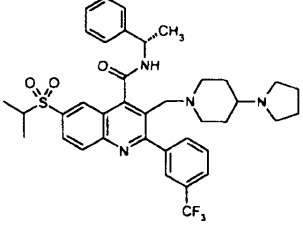
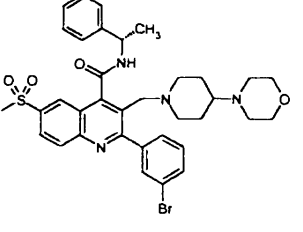
以下の化合物は、実施例 1 0 6 に記載されているものと類似の手順を用い、第 1 工程で適当なケトンを用いて出発し、適当なチオレートを用い、4 - モルホリノピペリジンを 4 - (1 - ピロリジニル) ピペリジンまたは 1 , 4 ' - ビピペリジンのいずれかで置き換え、必要であれば [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] アミンを適当なベンジルアミンで置き換えて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

10

20

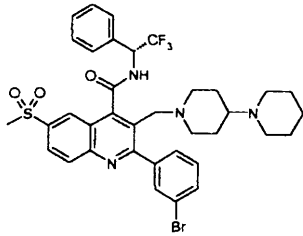
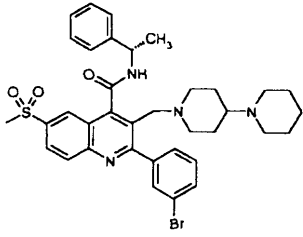
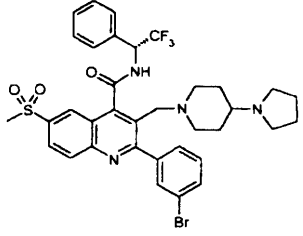
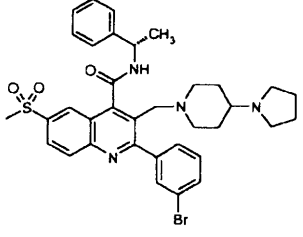
30

【表 15】

実施例	名称	構造	MS (m/z)
107	6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-3-[[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		747.2 (M+H ⁺)
108	6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-3-[[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		693.3 (M+H ⁺)
109	2-(3-ブロモフェニル)-6-(メチルスルホニル)-3-[[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル]-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		693.2 (M+H ⁺)

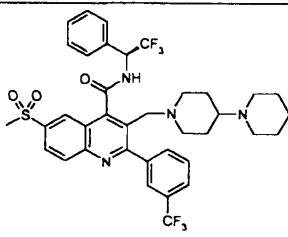
10

20

110	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-2-(3-ブromoフェニル)-6-(メチルスルホニル)-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		745.2 (M+H ⁺)
111	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-2-(3-ブromoフェニル)-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		691.2 (M+H ⁺)
112	2-(3-ブromoフェニル)-6-(メチルスルホニル)-3-[[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		731.2 (M+H ⁺)
113	2-(3-ブromoフェニル)-6-(メチルスルホニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-3-[[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル]-4-キノリンカルボキサミド		677.2 (M+H ⁺)

以下の化合物は、実施例 106 に記載されているものと類似の手順を用い、1-(3-ブromoフェニル)-1-プロパノンの代わりに1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-プロパノンで出発し、実施例 50 に記載されている手順に従ってオキシソンの代わりに酸化剤としてm-CPBAを用い、4-モルホリノピペリジンを1,4'-ビピペリジンに置き換え、[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]アミンを[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]アミンに置き換えて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

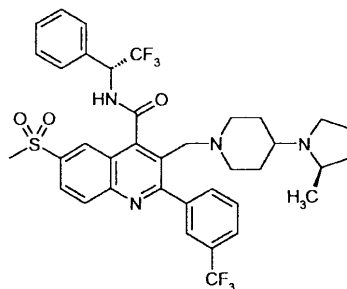
【表 16】

実施例	名称	構造	MS (m/z)
114	3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		733.2 (M+H ⁺)

実施例 115

3 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

【化 4 6】



10

【 0 2 4 7 】

3 - (プロモメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

3 - メチル - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (2 g、4.72 mmol)、過酸化ベンゾイル (0.114 g、0.472 mmol) および NBS (1.093 g、6.14 mmol) の混合物を四塩化炭素 (31.5 mL) に懸濁させ、4時間加熱還流した。過酸化ベンゾイル (0.571 g、2.36 mmol) を追加し、混合物を 100 で 24 時間撹拌した。過酸化ベンゾイル (0.571 g、2.36 mmol) を追加し、この混合物を 3 時間撹拌した。過酸化ベンゾイル (0.571 g、2.36 mmol) および NBS (0.250 g、1.42 mmol) を追加し、この混合物を 2.5 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去して 3 - (プロモメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル塩を得た。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 502.0 (M+H⁺)

20

【 0 2 4 8 】

6 - (メチルスルホニル) - 3 - [(4 - オキソ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

アセトニトリル (13.27 mL) 中、3 - (プロモメチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (2 g、3.98 mmol)、4 - ピペリドン HCl 塩 (0.648 g、4.78 mmol)、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (1.53 mL、8.76 mmol) を一晩 50 に加熱した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を Na₂CO₃ で希釈し、塩化メチレンで抽出した (4 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO、40 g シリカ、5 ~ 100 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製して 6 - (メチルスルホニル) - 3 - [(4 - オキソ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (1.051 g、収率 51 %)。MS (m/z) 521.0 (M+H⁺)

30

40

【 0 2 4 9 】

6 - (メチルスルホニル) - 3 - [(4 - オキソ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

6 - (メチルスルホニル) - 3 - [(4 - オキソ - 1 - ピペリジニル) メチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (0.796 g、1.529 mmol) および 3N NaOH (5.097 mL、15.29 mmol) をテトラヒドロフラン (5.097 mL) およびメタノール (5.097 mL) に懸濁

50

させ、20時間50 に加熱した。テトラヒドロフランおよびメタノールを減圧下で除去し、残渣を水で希釈した。この混合物をOasis SPEカートリッジにより精製して6-(メチルスルホニル)-3-[(4-オキソ-1-ピペリジニル)メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸を得た(0.977g)。この材料をそれ以上精製せずに用いた。MS (m/z) 507.2 (M+H⁺)

【0250】

6-(メチルスルホニル)-3-[(4-オキソ-1-ピペリジニル)メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド

ジクロロメタン(19.29mL)中、6-(メチルスルホニル)-3-[(4-オキソ-1-ピペリジニル)メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸(0.977g、1.929mmol)、[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]アミン(0.449g、2.12mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.404mL、2.315mmol)、および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン2,4,6-トリオキシド(酢酸エチル中50%溶液1.705mL、2.89mmol)の混合物を0 で2時間攪拌し、室温まで温め、室温で一晩攪拌した。この混合物を10%Na₂CO₃で希釈し、塩化メチレンで抽出した(4回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ISCO、40gシリカ、5~100%酢酸エチルヘキサン)により精製して6-(メチルスルホニル)-3-[(4-オキソ-1-ピペリジニル)メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミドを得た(0.570g、収率31%)。MS (m/z) 664.1 (M+H⁺)

【0251】

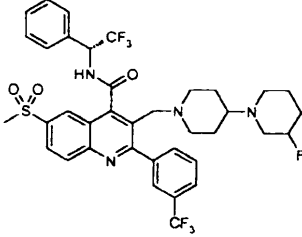
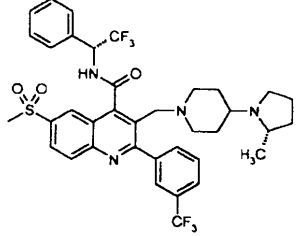
3-({ 4 - [(2 R) - 2 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

6-(メチルスルホニル)-3-[(4-オキソ-1-ピペリジニル)メチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド(0.093g、0.140mmol)をジクロロメタン(1.4mL)および酢酸(0.012mL、0.210mmol)に溶かした。(S)-2-メチルピロリジン(0.036g、0.420mmol)、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(59.4mg、0.280mmol)を加えた。この混合物を室温で2日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をHPLC(Waters、Sunfire 30x100mm、26~60%CH₃CN/H₂O(0.1%TFA含有))により精製して3-({ 4 - [(2 R) - 2 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 1 - ピペリジニル } メチル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミドを得た(0.035g、収率32%)。MS (m/z) 733.3 (M+H⁺)

【0252】

以下の化合物は、実施例115に記載されているものと類似の手順を用い、(S)-2-メチルピロリジンを適当なアミンで置き換えて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

【表 17】

実施例	名称	構造	MS (m/z)
116	3-[(3-フルオロ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)メチル]-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		751.2 (M+H ⁺)
117	3-({4-[(2S)-2-メチル-1-ピロリジニル]-1-ピペリジニル}メチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		733.2 (M+H ⁺)

10

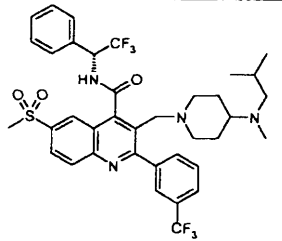
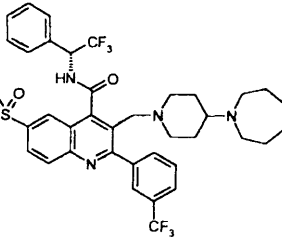
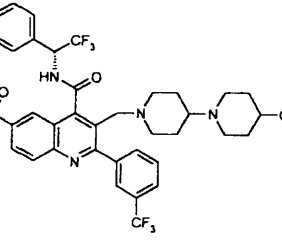
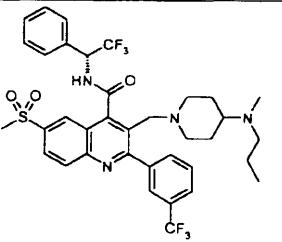
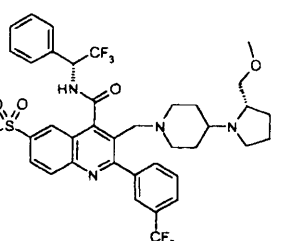
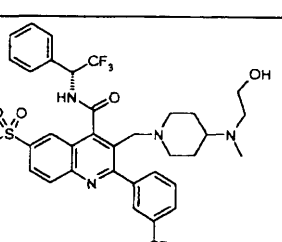
20

118	3-({4-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-ピロリジニル]-1-ピペリジニル}メチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		749.2 (M+H ⁺)
119	3-({4-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)-1-ピロリジニル]-1-ピペリジニル}メチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		749.2 (M+H ⁺)
120	3-({[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		763.3 (M+H ⁺)
121	3-[(4-{メチル[2-(メチルオキシ)エチル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		737.3 (M+H ⁺)
122	3-({4-[エチル(プロピル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		735.3 (M+H ⁺)

10

20

30

123	3-({4-[メチル(2-メチルプロピル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		735.3 (M+H ⁺)
124	3-{{4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-1-ピペリジニル}メチル}-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		747.3 (M+H ⁺)
125	3-{{4-(メチルオキシ)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル}メチル}-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		763.3 (M+H ⁺)
126	3-({4-[メチル(プロピル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		721.3 (M+H ⁺)
127	3-[(4-{{(2S)-2-[(メチルオキシ)メチル]-1-ピロリジニル}-1-ピペリジニル}メチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		763.3 (M+H ⁺)
128	3-({4-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル)-6-(メチルスルホニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		723.3 (M+H ⁺)

【 0 2 5 3 】

実施例 1 2 9

6 - (エチルスルホニル) - 7 - (メチルオキシ) - 3 - { [4 - (1 - ピロリジニル)
- 1 - ピペリジニル] メチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N - [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル] - 4 - キノリンカルボキサミド

10

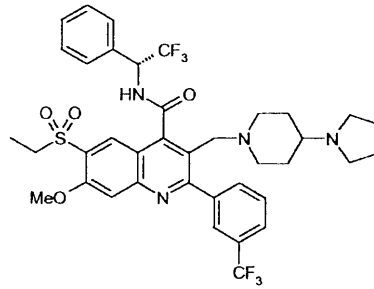
20

30

40

50

【化 47】



【0254】

10

6 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸

エタノール (300 mL) 中、4 - ブロモ - 3 - (メチルオキシ) アニリン (25 g、124 mmol) および 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (21.54 g、124 mmol) の溶液を還流下で 1 時間撹拌した。2 - オキソブタン酸 (12.63 g、124 mmol) を少量ずつ加えた。この反応混合物を還流下でさらに 3 時間撹拌し、室温まで温め、一晩撹拌した。この固体沈殿を濾取し、エタノールで洗浄し、風乾して 6 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸を得た (42.6 g、収率 78%)。MS (m/z) 441.0 (M+H⁺)

20

【0255】

6 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

0 にて、ジクロロメタン (500 mL) 中、6 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸 (42.6 g、97 mmol) の懸濁液に、DMF (5 滴) を加えた。塩化オキサリル (12.71 mL、145 mmol) をゆっくり加え、この混合物を 0 で 1 時間撹拌した。メタノール (30 mL) を加え、得られた混合物を 0 で 2 時間撹拌し、室温で一晩温めた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和した。この混合物を塩化メチレンで抽出し、有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO、330 g シリカ、40 ~ 100% 塩化メチレン/ヘキサン) により精製して 6 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチルを得た (29.8 g、収率 68%)。MS (m/z) 455.0 (M+H⁺)

30

【0256】

6 - (エチルスルホニル) - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル

N - メチル - 2 - ピロリドン (15 mL) および DMSO (30 mL) 中、6 - ブロモ - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - キノリンカルボン酸メチル (2 g、4.40 mmol) の溶液に、ヨウ化銅 (I) (2.52 g、13.21 mmol)、次いでエタンスルフィン酸ナトリウム塩 (1.534 g、13.21 mmol) を加えた。この混合物に排気と N₂ パージを 3 回行い、120 で 16 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、ヨードメタン (1.377 mL、22.01 mmol) を加えた。90 分後、ヨードメタン (1.377 mL、22.01 mmol) を追加し、この混合物をさらに 1 時間撹拌した。この混合物を塩化メチレンおよび水で希釈し、この二相溶液をセライト (登録商標) で濾過した。相を分離し、水相を塩化メチレン (50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を水で洗浄し (3 × 50 mL)、MgSO₄ で乾燥させ、濾過して真空濃縮した。残渣をフロリジルにのせ、カラムクロマトグラフィー (ISCO、40 g シリカ、5 ~ 55% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して 6 - (エチルスルホニル) - 3 - メチル - 7 - (メチルオキシ) - 2 - [3 -

40

50

(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(1.95 g、収率76%)。MS (m/z) 468.0 (M+H⁺)

【0257】

6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル

四塩化炭素(20 mL)中、6-(エチルスルホニル)-3-メチル-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(1 g、2.139 mmol)、N-プロモスクシンイミド(0.495 g、2.78 mmol)および過酸化ベンゾイル(0.052 g、0.214 mmol)の懸濁液を16時間100 に加熱した。N-プロモスクシンイミド(0.65当量、0.248 g、1.39 mmol)および過酸化ベンゾイル(0.052 g、0.214 mmol)を追加し、加熱を続けた。1時間後にさらなるN-プロモスクシンイミド(0.65当量、0.248 g、1.39 mmol)および過酸化ベンゾイル(0.052 g、0.214 mmol)を再び追加した。1時間後、さらなるN-プロモスクシンイミド(0.248 g、1.39 mmol)および過酸化ベンゾイル(0.052 g、0.214 mmol)を追加した。この混合物をさらに1時間攪拌し、室温まで冷却し、真空濃縮した。

【0258】

残渣をアセトニトリル(15 mL)に溶かし、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン(0.429 g、2.78 mmol)を加えた。この混合物を室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルで希釈した。得られた溶液を10%Na₂CO₃(15 mL)および水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗材料をフロリジルに吸着させ、カラムクロマトグラフィー(50~100%酢酸エチル/ヘキサン、5~10%メタノール/ジクロロメタン)により精製して6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチルを得た(0.812 g、収率58%)。MS (m/z) 620.2 (M+H⁺)

【0259】

6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸

メタノール(12.99 mL)および水(4.33 mL)中、6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸メチル(0.805 g、1.299 mmol)の懸濁液に、水酸化カリウム(0.364 g、6.50 mmol)を加えた。この混合物を3日間65 に加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、真空濃縮し、水(5 mL)で希釈し、2N HClでpH4~5に酸性化した。得られた沈殿を濾取し、乾燥させて6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸(0.487 g、収率59%)を黄褐色固体として得た。MS (m/z) 606.2 (M+H⁺)

【0260】

6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド

ジクロロメタン(2.54 mL)中、6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボン酸(0.100 g、0.165 mmol)の懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.087 mL、0.49

10

20

30

40

50

5 mmol)、[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]アミン(0.045 g、0.215 mmol)、および無水プロピルホスホン酸(酢酸エチル中50%溶液0.126 mL、0.215 mmol)を加えた。この混合物を15時間攪拌し、10%Na₂CO₃(2 mL)および塩化メチレン(5 mL)で希釈し、疎水性フリットに注ぎ、相を分離した。有機相をフロリジルに吸着させ、カラムクロマトグラフィー(ISCO、1~10%メタノール/塩化メチレン)により精製した。この材料を塩化メチレンに溶かし、有機相を10%Na₂CO₃(2×10 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミドを淡橙色の固体として得た(0.068 g、収率51%)。MS (m/z) 763.2 (M+H⁺)

【0261】

以下の化合物は、実施例129に記載されているものと類似の手順を用い、4-(1-ピロリジニル)ピペリジンを4-フルオロ-1,4'-ビピペリジンに置き換え、必要であれば[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]アミンを(1S)-1-フェニルエタンアミンに置き換えて製造した。当業者が認識するように、これらの類似例は一般反応条件の変形を含み得る。

【表18】

実施例	名称	構造	MS (m/z)
130	6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		709.3 (M+H ⁺)
131	6-(エチルスルホニル)-3-{[4-フルオロ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]メチル}-7-(メチルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル]-4-キノリンカルボキサミド		795.3 (M+H ⁺)
132	6-(エチルスルホニル)-3-{[4-フルオロ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]メチル}-7-(メチルオキシ)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド		741.3 (M+H ⁺)

フロントページの続き

- (74)代理人 100111730
弁理士 伊藤 武泰
- (74)代理人 100137497
弁理士 大森 未知子
- (72)発明者 カール、エイ・ブルックス
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、キング、オブ、ブルシア、スウェドランド、ロード、709
- (72)発明者 ムイ、チュン
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、キング、オブ、ブルシア、スウェドランド、ロード、709
- (72)発明者 ヒラリー、エス・アイダム
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、キング、オブ、ブルシア、スウェドランド、ロード、709
- (72)発明者 ライアン、エム・フォックス
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、キング、オブ、ブルシア、スウェドランド、ロード、709
- (72)発明者 マーク、エイ・ヒルフィカー
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、キング、オブ、ブルシア、スウェドランド、ロード、709
- (72)発明者 エリック、エス・マナス
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、キング、オブ、ブルシア、スウェドランド、ロード、709
- (72)発明者 グォセン、イエ
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、キング、オブ、ブルシア、スウェドランド、ロード、709

審査官 中西 聡

- (56)参考文献 特表2004-517079(JP,A)
特表2002-530377(JP,A)
国際公開第2010/011914(WO,A1)
特表2004-529145(JP,A)
特表2009-524656(JP,A)
特表2009-508946(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D, A61K, A61P
CAplus/REGISTRY(STN)