

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4511042号
(P4511042)

(45) 発行日 平成22年7月28日 (2010. 7. 28)

(24) 登録日 平成22年5月14日 (2010. 5. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 405/14 C S P

A 6 1 K 31/403 (2006. 01)

A 6 1 K 31/403

A 6 1 K 31/454 (2006. 01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 38/00 (2006. 01)

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 38/22 (2006. 01)

A 6 1 K 37/24

請求項の数 12 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-563648 (P2000-563648)
 (86) (22) 出願日 平成11年8月5日 (1999. 8. 5)
 (65) 公表番号 特表2002-522433 (P2002-522433A)
 (43) 公表日 平成14年7月23日 (2002. 7. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1999/017755
 (87) 国際公開番号 W02000/008015
 (87) 国際公開日 平成12年2月17日 (2000. 2. 17)
 審査請求日 平成18年5月23日 (2006. 5. 23)
 (31) 優先権主張番号 60/095, 712
 (32) 優先日 平成10年8月7日 (1998. 8. 7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 309025524
 メルク セローノ ソシエテ アノニム
 スイス国, 1 2 6 7 クワンサン, サント
 ル アンデュストリエル
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100111903
 弁理士 永坂 友康

最終頁に続く

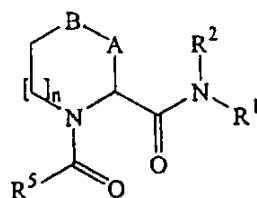
(54) 【発明の名称】 不妊症の治療のための F S H 模倣物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式XII:

【化 1】



XII

〔式中、n は、0 又は 1 であり；

A 及び B は、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}(\text{R}^{10})-$ であり、ここで R^{10} は水素、ヒドロキシ、アミノ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル、シアノ、 C_1-C_6 アミノアルキル、あるいは $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^6\text{R}^7$ であり、ここで s は 1 ～ 6 であり、そして R^6 及び R^7 は下記に定義される通りであり；

R^1 は、カルバゾリル、或いは下記に定義される1又は複数の置換基 (a)、(b)又は(c)により置換されたカルバゾリルであり；

R^5 は、2-オキソ-6-アルキル-2H-ピラン-3-イルであり；

R^2 は、水素、又は直鎖もしくは枝分かれ C_1-C_6 アルキルであり；そして前記置換基は、独立して、

(a) ハロゲン、シアノ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、 C_1-C_5 アルキルもしくはアルケニル又はアリールアルキルイミノ、カルバモイル、アジド、カルボキサミド、メルカプト、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルケニル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、 C_2-C_8 アシル、 C_1-C_8 アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリールチオ、 C_1-C_8 アルキルスルフィニル、アリールアルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、 C_1-C_8 アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、 C_1-C_6 のN-アルキルカルバモイル、 C_2-C_{15} のN、N-ジアルキルカルバモイル、 C_3-C_7 シクロアルキル、アロイル、アリールオキシ、アリールアルキルエーテル、アリール、シクロアルキル又は複素環式化合物又は他のアリール環に融合したアリール、 C_3-C_7 複素環式、あるいはシクロアルキル、複素環又は芳香族環に融合しているか又はスピロ-融合しているそれらの環のいずれか；あるいは

(b) NR^6R^7 (式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、シアノ、オキソ、カルボキサミド、アミジノ、 C_1-C_8 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_3 アルキルアリール、アリール- C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルケニル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール- C_1-C_3 アルコキシカルボニル、 C_2-C_8 アシル、 C_1-C_8 アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、アロイル、アリール、シクロアルキル又は複素環又は他のアリール環に融合したアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 複素環、あるいはシクロアルキル又は複素環又は芳香族環に融合しているか又はスピロ-融合しているそれらの環のいずれかであり；あるいは R^6 及び R^7 は、一緒になって、 $-(CH_2)_m B(CH_2)_n$ (ここで、Bは $-C(H)(R^8)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^8)-$ 又は $-S(O)_r-$ であり、m及びnは独立して、1~3であり、rは0~2であり、そして R^8 は R^6 で定義された通りである)を形成し)；あるいは

(c) $-(CH_2)_s NR^6R^7$ (ここで、sは1~6であり、そして R^6 及び R^7 は(b)において定義される通りである)である]

で表される化合物、及び医薬的に許容できるその付加塩。

【請求項2】

R^2 が水素であり、そしてA及びBが $-(CH_2)-$ である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

前記置換基が、独立して、

(a) ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 C_1-C_8 アルケニル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、 C_2-C_8 アシル、 C_1-C_8 アルキルチオ、 C_1-C_8 アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、 C_1-C_8 アルキルスルホニル、 C_1-C_6 のN-アルキルカルバモイル、 C_2-C_{15} のN、N-ジアルキルカルバモイル、 C_3-C_7 シクロアルキル；又は

(b) NR^6R^7 (式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、シアノ、オキソ、カルボキサミド、アミジノ、 C_1-C_8 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルケニル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール- C_1-C_3 アルコキシカルボニル、 C_2-C_8 アシル、 C_1-C_8 アルキルスルホニルである)；又は

(c) $-(CH_2)_s NR^6R^7$ (ここで、sは1~6であり、そして R^6 及び R^7 は(b)において定義される通りである)である請求項1記載の化合物。

【請求項4】

前記置換基が、独立して、

(a) ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 C_1-C_8 アルケニル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、 C_2-C_8 アシル、 C_1-C_8 アルキルチオ、 C_1-C_8 アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、 C_1-C_8 アルキルスルホニル、 C_1-C_6 のN-アルキルカルバモイル、 C_2-C_{15} のN、N-ジアルキルカルバモイル、 C_3-C_7 シクロアルキル；又は

(b) NR^6R^7 (式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、シアノ、オキソ、カルボキサミド、アミジノ、 C_1-C_8 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルケニル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール- C_1-C_3 アルコキシカルボニル、 C_2-C_8 アシル、 C_1-C_8 アルキルスルホニルである)；又は

(c) $-(CH_2)_s NR^6R^7$ (ここで、sは1~6であり、そして R^6 及び R^7 は(b)において定義される通りである)である請求項1記載の化合物。

C₈アシル、C₁–C₈アルキルチオ、C₁–C₈アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、C₁–C₈アルキルスルホニル、C₁–C₆のN–アルキルカルバモイル、C₂–C₁₅のN, N–ジアルキルカルバモイル、C₃–C₇シクロアルキル；又は

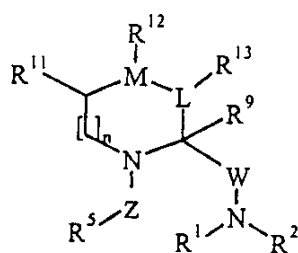
(b) NR⁶R⁷ (式中、R⁶及びR⁷はそれぞれ独立して、水素、シアノ、オキソ、カルボキサミド、アミジノ、C₁–C₈ヒドロキシアルキル、C₁–C₈アルキル、C₁–C₈アルケニル、C₁–C₈アルコキシ、C₁–C₈アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、アリールーC₁–C₃アルコキシカルボニル、C₂–C₈アシル、C₁–C₈アルキルスルホニルである)；又は

(c) –(CH₂)_s NR⁶R⁷ (ここで、sは1～6であり、そしてR⁶及びR⁷は(b)において定義される通りである)である請求項3記載の化合物。

【請求項5】

下記式IX:

【化2】



IX

[式中、nは、0又は1であり；

M及びLは、CHであり；

R⁹, R¹¹, R¹²及びR¹³はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、C₁–C₅アルキルもしくはアルケニル又はアリーラルアルキルイミノ、アジド、メルカプト、カルボキサミド、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アリーラルアルキル、C₁–C₈アルキル、C₁–C₈アルケニル、C₁–C₈アルコキシ、C₁–C₈アルコキシカルボニル、C₂–C₈アシル、C₁–C₈アルキルチオ、アリーラルアルキルチオ、アリールチオ、C₁–C₈アルキルスルフィニル、アリーラルアルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、C₁–C₈アルキルスルホニル、アリーラルアルキルスルホニル、アリールスルホニル、C₁–C₆のN–アルキルカルバモイル、C₂–C₁₅のN, N–ジアルキルカルバモイル、C₁–C₅アルキルもしくはアルケニル又はアリーラルアルキルエステル、C₁–C₇シクロアルキル、アロイル、アリーロキシ、ベンジルオキシ、アリール、C₃–C₇複素環、あるいはシクロアルキル、複素環又は芳香族環に融合しているか又はスピロ融合しているそれらの環のいずれかであり；あるいは–NR⁶R⁷又は–(CH₂)_sNR⁶R⁷ (ここで、sは1～6であり、そしてR⁶及びR⁷は下記置換基の定義のセクション (b) に定義される通りである) であり；あるいは

R⁹, R¹¹, R¹²及びR¹³はそれぞれ独立して、又は組合せて、スピロ又は融合した環又は架橋された環であり；

R¹は、カルバゾリル、或いは下記に定義される1又は複数の置換基 (a)、(b)又は(c)により置換されたカルバゾリルであり；

R⁵は、ピラニル、クロメニル、ベンゾフラニル、イソインドリニル、ベンゾイル又はベンゾイルメチルであり；あるいは

R⁵は、2-オキソ-6-アルキル-2H-ピラン-3-イルであり；

R²は、水素、もしくは直鎖又は枝分かれC₁–C₆アルキルであり；

Wは、カルボニル (C=O) であり；

10

20

30

40

50

Zは、カルボニル (C=O) であり；

前記置換基は、独立して、

(a) ハロゲン、シアノ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、 C_1-C_5 アルキルもしくはアルケニル又はアリールアルキルイミノ、カルバモイル、アジド、カルボキサミド、メルカプト、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルケニル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、 C_2-C_8 アシル、 C_1-C_8 アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリールチオ、 C_1-C_8 アルキルスルフィニル、アリールアルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、 C_1-C_8 アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、 C_1-C_6 のN-アルキルカルバモイル、 C_2-C_{15} のN、N-ジアルキルカルバモイル、 C_3-C_7 シクロアルキル、アロイル、アリールオキシ、アリールアルキルエーテル、アリール、シクロアルキル又は複素環式化合物又は他のアリール環に融合したアリール、 C_3-C_7 複素環、あるいはシクロアルキル、複素環又は芳香族環に融合しているか又はスピロ-融合しているそれらの環のいずれか；あるいは

(b) NR^6R^7 (式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、シアノ、オキソ、カルボキサミド、アミジノ、 C_1-C_8 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_3 アルキルアリール、アリール- C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルケニル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール- C_1-C_3 アルコキシカルボニル、 C_2-C_8 アシル、 C_1-C_8 アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、アロイル、アリール、シクロアルキル又は複素環又は他のアリール環に融合したアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 複素環、あるいはシクロアルキル又は複素環又は芳香族環に融合しているか又はスピロ-融合しているそれらの環のいずれかであり；あるいは R^6 及び R^7 は、一緒になって、 $-(CH_2)_m B(CH_2)_n$ (ここで、Bは $-C(H)(R^8)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^8)-$ 又は $-S(O)_r-$ であり、m及びnは独立して、1~3であり、rは0~2であり、そして R^8 は R^6 で定義された通りである)を形成し)；あるいは

(c) $-(CH_2)_s NR^6R^7$ (ここで、sは1~6であり、そして R^6 及び R^7 は(b)において定義される通りである)である]

で表される化合物、及び医薬的に許容できるその付加塩。

【請求項6】

R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、アジド、メルカプト、カルボキサミド、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルケニル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシカルボニル、 C_2-C_8 アシル、 C_1-C_8 アルキルチオ、 C_1-C_8 アルキルスルフィニル、 C_1-C_8 アルキルスルホニル、 C_1-C_6 のN-アルキルカルバモイル、 C_2-C_{15} のN、N-ジアルキルカルバモイル、 C_1-C_5 アルキル又はアルケニルエステル、 C_1-C_7 シクロアルキル、又は $-NR^6R^7$ もしくは $-(CH_2)_s NR^6R^7$ (ここで、sは1~6である)であり；そして

前記置換基は、独立して、

(a) ハロゲン、 C_1-C_8 アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 C_1-C_8 アルケニル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、 C_2-C_8 アシル、 C_1-C_8 アルキルチオ、 C_1-C_8 アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、 C_1-C_8 アルキルスルホニル、 C_1-C_6 のN-アルキルカルバモイル、 C_2-C_{15} のN、N-ジアルキルカルバモイル、 C_3-C_7 シクロアルキル；又は

(b) NR^6R^7 (式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、シアノ、オキソ、カルボキサミド、アミジノ、 C_1-C_8 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルケニル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール- C_1-C_3 アルコキシカルボニル、 C_2-C_8 アシル、 C_1-C_8 アルキルスルホニルである)；又は

(c) $-(CH_2)_s NR^6R^7$ (ここで、sは1~6であり、そして R^6 及び R^7 は(b)において定義される通りである)である請求項5記載の化合物。

【請求項7】

1-[(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル]ピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド；

1-[(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル]ピペリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド；及び

1-[(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド；又は医薬的に許容できるそれらの付加塩から成る群から選択される化合物。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか1項記載の化合物、及び医薬的に許容できるそのキャリアー、希釈剤又は賦形剤を含んで成る医薬組成物。

10

【請求項9】

請求項1～7のいずれか1項記載の化合物、及び医薬的に許容できるそのキャリアー、希釈剤又は賦形剤を、卵胞刺激ホルモン(FSH)と共に含んで成る医薬組成物。

【請求項10】

請求項1～7のいずれか1項記載の化合物、及び医薬的に許容できるそのキャリアー、希釈剤又は賦形剤を、クエン酸クロミフェンと共に含んで成る医薬組成物。

【請求項11】

請求項1～7のいずれか1項記載の化合物、及び医薬的に許容できるそのキャリアー、希釈剤又は賦形剤を、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(HCG)又はヒト下垂体黄体化ホルモン(LH)と共に含んで成る医薬組成物。

20

【請求項12】

不妊症の治療のための請求項8～11のいずれか1項記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野：

本発明は、非ペプチドアミノ誘導体類、それらの治療的使用、及びそれらの誘導体類を含んで成る医薬組成物に関する。特に、本発明は、環式及び非環式 α -及び β -アミノカルボキサミド、より具体的には、テトラヒドロイソキノリンカルボキサミド、ピペリジンカルボキサミド、ピロリジンカルボキサミド、及び2-アミノ-3-カルボキサミドピリジン誘導体類に関する。本発明の化合物類は、卵胞刺激ホルモン(FSH)アゴニストとして

30

【0002】

関連技術の要約：

毎年、アメリカ合衆国においては、治療のための可能性ある候補体である、不妊症を経験している240万組の夫婦が存在する。尿から抽出されるか、又は組換えDNA技法により生成される卵胞刺激ホルモンは、排卵誘発(OI)及び調節された卵巣過剰刺激(COH)のために専門医により使用される非経口投与されるタンパク質である。OIは単一の卵胞の排卵への達成で方向づけられ、そしてCOHは種々ノインビトロ助力の生殖技法(例えば、インビトロ受精)への使用のための複数の卵母細胞の収穫で方向づけられる。FSHを含む調製物の臨床学的使用は、1960年代に始まった。

40

【0003】

卵胞刺激ホルモン(FSH)は、黄体化ホルモン(LH)及び甲状腺刺激ホルモン(TSH)(これらの両者はまた、下垂体においても生成される)、及び胎盤において生成される絨毛性ゴナドトロピン(CG)と構造的類似性を共有する下垂体由来のヘテロダイマー糖タンパク質ホルモンである。前記ホルモンは、比較的大きな分子量(28～38キロダルトン)を有し、そして受容体結合特異性を付与する明確な β サブユニットに非共有結合される共有 α サブユニットから構成される。

【0004】

それらのホルモンのための細胞受容体は、活性化される場合、アデニルシクラーゼの活性の上昇を刺激する膜-結合された受容体のGタンパク質-結合種類のメンバーであるこ

50

とが知られている。これは、高められたステロイド合成分泌を引き起こす細胞内第二メッセンジャーアデノシン3', 5' -リン酸 (cAMP) のレベルの上昇をもたらす。それらの受容体のアミノ酸配列の水治療プロットは次の3種の一般的なドメインを示す:

【0005】

(1) アミノ末端細胞外ドメインであると思われる親水性アミノ末端領域、(2) トランスメンブランダメインであると思われる、膜に及ぶ長さの7個の疎水性セグメント、及び(3) カルボキシ末端細胞内又は細胞質ドメインと思われる、可能性あるリン酸化部位(セリン、トレオニン及びチロシン残基)を含むカルボキシ末端領域。糖タンパク質ホルモン受容体ファミリーは、他のGタンパク質-結合された受容体、例えば β 2-アドレナリン作用性ロドプシン及び物質K受容体とは、ホルモン結合に関与される親水性アミノ末端ドメインの大きなサイズにより区別される。

10

【0006】

FSH受容体は精巣Sertoli細胞及び卵巣顆粒層細胞上で発現される。実質的に純粋なヒトFSH受容体を供給するための必要性が認識されて来たが、天然由来の調製物の精製は実質的ではなく、そしてたぶん、アミノ酸配列の決定を可能にするには不十分であろう。最近、1つのグループが、ラットFSH受容体をコードするcDNAをクローン化し、そのアミノ酸配列を推定し、そして哺乳類細胞においてそれを発現した(Sprengerl, Mol. Endocrinol. 4: 525 (1990))。TSH受容体をクローン化することを試みたもう1つのグループは、ヒトFSH受容体のトランスメンブラン領域の部分のクローン化し、そして同定した(Parmentier, Science 246: 1620 (1989))。

20

【0007】

FSHの使用は、その高い費用、経口投与の欠如、及び専門医による広範囲なモニターリングの必要性により制限される。従って、経口投与のために実質的に開発され得る、FSHのための非ペプチド小分子置換物の同定が所望される。

【0008】

発明の要約:

本発明者は、FSHの作用を模倣する、不妊症の治療のための非ペプチド化合物を見出した。そのような化合物は、それらの経口生物利用性のために、FSHに比較して、卓越した使用の便利さを有する。それらは、Ob/Gynによる処方のために適切であり、最小の管理を必要とし、そしてFSH治療に比較して、実質的に低い費用を有する。

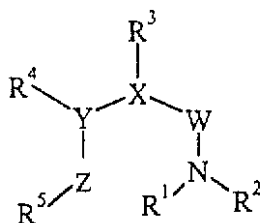
30

【0009】

発明の特定の記事:

本発明は、下記式I:

【化16】



I

40

【0010】

[式中、 R^1 , R^3 , R^4 及び R^5 は独立して、水素、 C_1-C_{10} アルキル、1又は複数の置換基により置換された C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、1又は複数の置換基により置換された C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、1又は複数の置換基により置換された C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_8 アルコキシ、1又は複数の置換基により置換された C_1-C_8 アルコキシ

50

、 C_2-C_8 アルコキシカルボニル、1又は複数の置換基により置換された C_2-C_8 アルコキシカルボニル、 C_1-C_8 チオアルキル、1もしくは複数の置換基により置換された C_1-C_8 チオアルキル、 C_2-C_8 アシル、1又は複数の置換基により置換された C_2-C_8 アシル、 C_2-C_8 -アシルオキシ、1又は複数の置換基により置換された C_2-C_8 アシルオキシ、アリールオキシ、アリール、1又は複数の置換基により置換されたアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、1又は複数の置換基により置換された C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 複素環、1又は複数の置換基により置換された C_3-C_7 複素環、あるいはシクロアルキル、複素環又は芳香族環に融合しているか又はスピロ-融合しているそれらの環のいずれかであり；

【0011】

R^2 は、水素、直鎖又は枝分かれ C_1-C_6 アルキル又は C_3-C_7 シクロアルキルもしくは1又は複数の置換基により置換された C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 複素環、1又は複数の置換基により置換された C_3-C_7 複素環、アリール、1又は複数の置換基により置換されたアリール、ヘテロアリール、1又は複数の置換基により置換されたヘテロアリール、あるいはシクロアルキル、複素環又は芳香族環に融合しているか又はスピロ-融合しているそれらの環のいずれかであり；あるいは R^2 は、 R^1 と一緒に、 C_2-C_7 複素環、1又は複数の置換基により置換された C_2-C_7 複素環、ヘテロアリール、又は1又は複数の置換基により置換されたヘテロアリールを形成し；

【0012】

Wは、カルボニル ($C=O$)、アミド ($NH(C=O)$)、アミドアルキル ($NH(C=O)CH_2-$)、イミノ ($C=NH$)、チオカルボニル ($C=S$)、スルホニル (SO_2)、メチレン (CH_2) 又は1もしくは複数の置換基により置換されたメチレンであり；

Xは、CH又はNであり；

Yは、CH又はNであり；

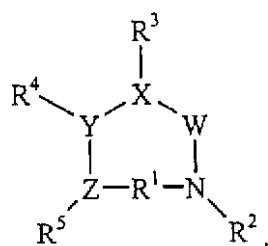
Zは、カルボニル ($C=O$)、アミノ (NH)、イミノ ($C=N$)、スルホニル (SO_2) 又は ($C=O$) NH であり；あるいは

Zは、 R^1 、N、W、X及びYと一緒に、 C_5-C_7 複素環式環を形成し（ここで、 R^1 は直接結合又は C_1-C_2 アルキレンである）]で表される一般構造を有する非ペプチドアミノ誘導体を提供する。

【0013】

式Iに関しては、好ましいFSHアゴニストは、下記環式化合物であり、ここでZは、 R^1 、N、W、X及びYと一緒に、 C_5-C_7 複素環を形成し、ここで R^1 は直接結合又は C_1-C_2 アルキレンであり、そして1又は複数の置換基により置換されている；

【化17】



II

【0014】

また、式Iに関しては、追加の好ましいFSHアゴニストは、下記環式化合物であり、ここで R^2 及び R^3 は、1又は複数の置換基により置換された C_5-C_7 複素環を形成する；

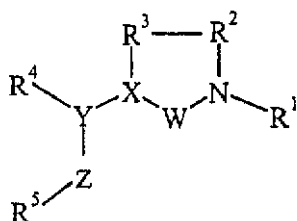
【化18】

10

20

30

40



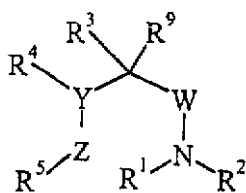
III

10

【0015】

さらに好ましいFSHアゴニストは、下記式IV-A:

【化19】



IV-A

20

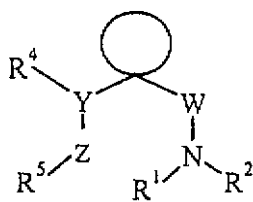
【0016】

[式中、 R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , W, Y及びZは式Iについて定義された通りであり；そして R^3 及び R^9 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、 C_1-C_5 アルキルもしくはアルケニル又はアリールアルキルイミノ、アジド、メルカプト、カルボキサミド、ヒドロキシ、ヒドロキシア
30
アルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルケニル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシカルボニル、 C_2-C_8 アシル、 C_1-C_8 アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリールチオ、 C_1-C_8 アルキルスルフィニル、アリールアルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、 C_1-C_8 アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、 C_1-C_6 のN-アルキルカルバモイル、 C_2-C_{15} のN, N-ジア
40
ルキルカルバモイル、 C_1-C_5 アルキルもしくはアルケニル又はアリールアルキルエステル、 C_1-C_7 シクロアルキル、アロイル、アリールオキシ、ベンジルオキシ、1又は複数の置換基により置換されたベンジルオキシ、アリール、1又は複数の置換基により置換されたアリール、 C_3-C_7 複素環式化合物、あるいはシクロアルキル、複素環又は芳香族環に融合しているか又はスピロ融合しているそれらの環のいずれかであり；あるいは $-NR^6R^7$ 又は $-(CH_2)_sNR^6R^7$ （ここで、sは1～6であり、そして R^6 及び R^7 は式Iに定義される通りである）であり]で表される化合物である。

【0017】

追加の好ましいFSHアゴニストは、式IV-Aの R^3 及び R^9 が一緒に、置換されているか又は置換されていない C_3-C_7 シクロアルキル又は C_3-C_7 複素環式スピロ環、あるいはシクロアルキル、複素環又は芳香族環に融合しているそのような環である下記式化合物である：

【化20】



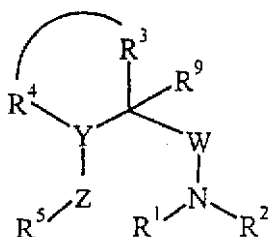
IV-B

10

【0018】

追加の好ましいFSHアゴニストは、下記式V：

【化21】



V

20

【0019】

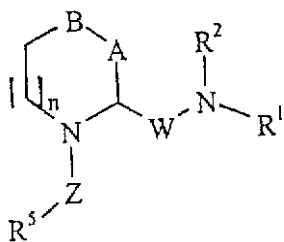
〔式中、R³及びR⁴は、それらが結合しているC及びYと一緒にあって、それぞれ、置換された又は置換されていないアリール、置換された又は置換されていないC₃–C₇シクロアルキル又はC₃–C₇複素環、あるいはシクロアルキル、複素環式又は芳香族環に融合しているか又はスピロ融合しているそれらの環のいずれかであり、そしてR¹, R², R³, R⁵, R⁹, W, Y及びZは式Iについて定義される通りである〕で表される化合物である。

30

【0020】

また、式Iに関しては、追加の好ましいFSHアゴニストは、XがCHであり、YがNであり、そしてR³及びR⁴が、それらが結合して炭素及び窒素原子と一緒にあって、複素環又は複素環芳香族を形成する下記環状α-アミノカルボキサミドであり：

【化22】



VI

40

【0021】

〔式中、R¹, R², R⁵, W及びZは、式Iについて定義された通りであり；
nは、0又は1であり；

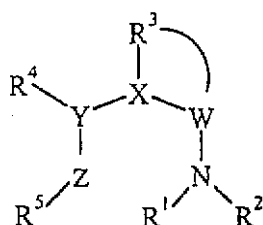
50

A及びBはそれぞれ独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{10})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 又は $-\text{NR}^{10}-$ であり、ここで R^{10} は水素、ヒドロキシ、アミノ、1又は複数の置換基により置換されたアミノ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、1又は複数の置換基により置換された C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル、シアノ、 C_1-C_6 アミノアルキル又は $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^6\text{R}^7$ であり、ここでs、 R^6 及び R^7 は式Iに定義される通りである」。

【0022】

追加の好ましいFSHアゴニストは、下記式VII：

【化23】



VII

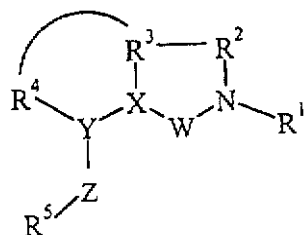
【0023】

〔式中、 R^3 及びWは、置換されているか又は置換されていないアリール、置換されているか又は置換されていない C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 複素環、あるいはシクロアルキル、複素環又は芳香族に融合しているか又はスピロー融合しているそれらの環のいずれかを形成し、そして R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、X、Y及びZは式Iについて定義された通りである〕で表される化合物である。

【0024】

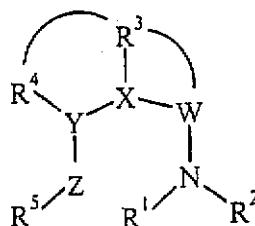
式III及びV、又はV及びVIIに関しては、好ましいFSHアゴニストは、環が組み合わされて、融合された二環式環を形成する下記化合物：

【化24】



VIII-A

又は



VIII-B

〔式中、VIII-A及びVIII-Bにおける環は、式III、V及びVIIにおけるその対応する環と同じに定義される〕である。

【0025】

式I及びVに関しては、追加の好ましいFSHアゴニストは、YがNであり、そして R^3 及び R^4 が、それらが結合してる炭素及び窒素原子と一緒にあって、複素環又は複素芳香族環を形成する下記式化合物を包含する：

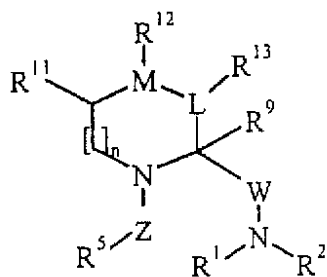
【化25】

10

20

30

40



IX

10

【0026】

〔式中、 R^1 , R^2 , R^5 , R^9 , W及びZは、式Iについて定義された通りであり； R^{11} , R^{12} 及び R^{13} は、 R^9 と同じに定義され、そしてさらに、 R^9 , R^{11} , R^{12} 及 R^{13} の個々は独立して、又は組合して、スピロもしくは融合された、又は架橋された環を形成することができ；

n は0又は1であり；そして

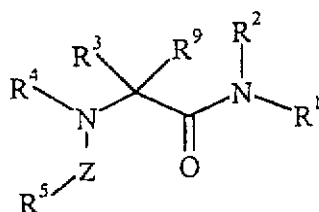
L及びMは独立して、CH, N, O又はSであり、但し、L及びMの両者がともにヘテロ原子であることはなく、そしてLがO又はSである場合、 R^{13} は存在せず、そしてMがO又はSである場合、 R^{12} に存在しない〕。

20

【0027】

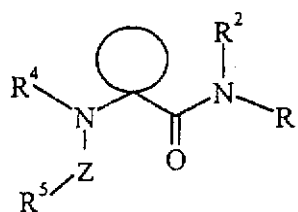
式I及びIVに関しては、好ましいFSHアゴニストはまた、下記X-A又はX-B：

【化26】



X-A

又は



X-B

30

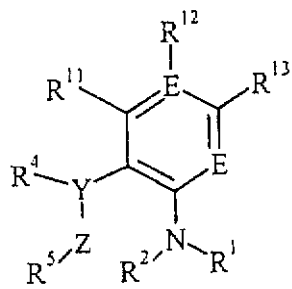
〔式中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , Z及びスピロ環は、式I及びIVについて定義された通りである〕で表される非環式 α -アミノカルボキサミド及びスピロ環含有 α -アミノカルボキサミドを包含する。

【0028】

式I及びVIIに関しては、好ましいFSHアゴニストはまた、1又は複数の置換基により置換された、シクロアルキル、複素環又はアリール環に任意に融合される1又は複数の置換基により置換される下記2, 3-ジアミノアリール又はヘテロアリール基：

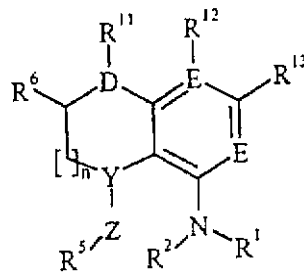
40

【化27】



XI-A

又は



XI-B

10

【0029】

[式中、E=YはC又はNであり；

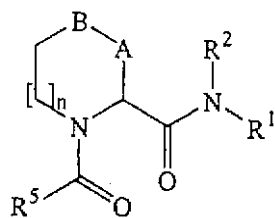
R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³, B, Y及びZは式I及びIXについて定義された通りであり；そして

nは0又は1である] を包含する。

【0030】

特に好ましいFSHアゴニストは、複素環又は複素芳香族環を含む下記環状α-アミノカルボキサミド： 20

【化28】



XII

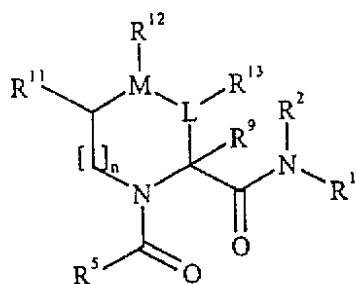
30

[式中、R¹, R², R⁵, n, A及びBは、式VIについて定義された通りである] である。

【0031】

式IXに基づく特に好ましいFSHアゴニストは、複素環又は複素芳香族環を含む下記環状α-アミノカルボキサミド：

【化29】



XIII

10

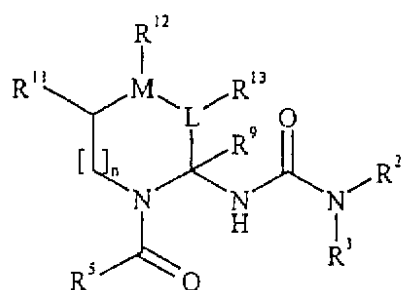
[R^1 , R^2 , R^5 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , n , L 及び M は、式IXについて定義された通りであり、そしてさらに、 R^{11} 及び R^{12} は一緒になって、置換された又は置換されていない芳香族環を形成することができる]である。

【0032】

式IXに基づく、さらに特に好ましいFSHアゴニストは、 W がカルボニル以外のアミドである下記式環状化合物である（式XIII-A）：

【化30】

20



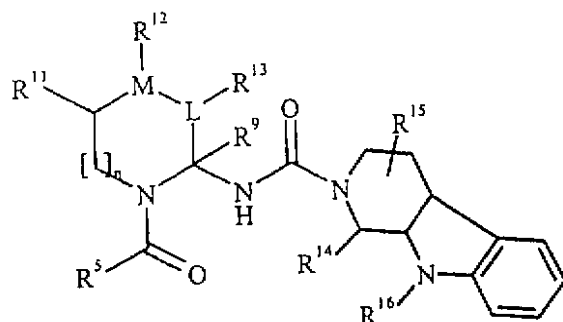
XIII-A

30

【0033】

式XIII-Aに基づく、特に好ましいFSHアゴニストは、下記式XIII-B：

【化31】



XIII-B

40

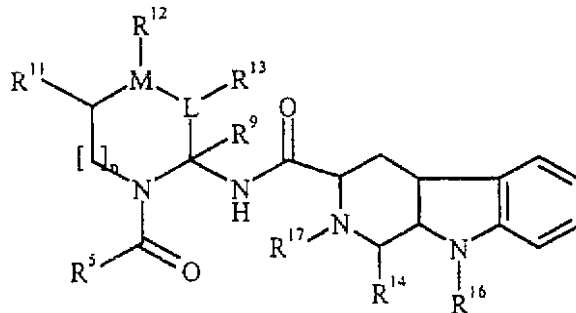
50

〔式中、 R^{14} 及び R^{15} は、式IV-Aにおける R^9 と同じように定義され、そして R^{16} は式Iにおける R^2 と同じように定義される〕で表される化合物である。

【0034】

式XIII-Bの化合物に関連する特に好ましいFSHアゴニストは、下記式XIII-C:

【化32】



XIII-C

10

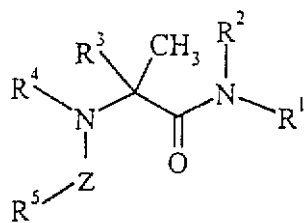
〔式中、 R^{14} 及び R^{16} は、式XIII-Bについて定義される通りであり、そして R^{17} は式Iにおける R^2 と同じように定義される〕で表される化合物である。

20

【0035】

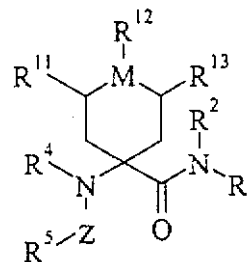
式Xに基づく、特に好ましいFSHアゴニストは、 R^3 又は R^9 のいずれも水素ではない、下記非環式 α -アミノカルボキサミド、又はスピロ環置換された α -アミノカルボキサミド:

【化33】



XIV-A

又は



XIV-B

30

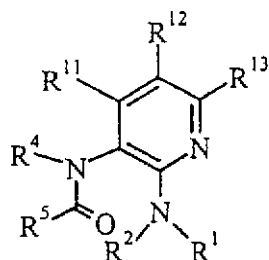
〔式中、 R^1 , R^2 , R^4 , R^5 及びZは、式X-A及びX-Bについて定義された通りであり、そして R^{11} , R^{12} , R^{13} 及びMは式IXについて定義された通りである〕である。

【0036】

式XIに基づく、特に好ましいFSHアゴニストは、下記式:

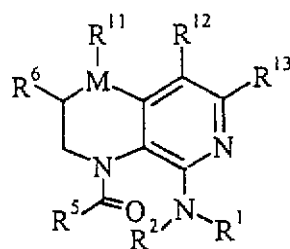
【化34】

40



XV-A

又は



XV-B

10

〔式中、 R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{13} 及びBは、式XI-A及びXI-Bについて定義された通りである〕で表される2-アミノ-3-カルボキサミドピリジン又はその二環式類似体である。

【0037】

式IXの化合物の特定の例は、次のものを包含する：

1-〔(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル〕-3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド；

20

1-〔(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル〕-3-アセチキシピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド；

1-〔(2-オキソ-6-イソプロピル-2H-ピラン)-3-カルボニル〕-ピペリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド；

1-〔(2-オキソ-6-n-プロピル-2H-ピラン)-3-カルボニル〕-ピペリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド；

1-〔(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル〕-ピペリジン-2-カルボン酸-2-(3-インドリル)エチルアミド；

【0038】

3-〔(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル〕-2, 2-ジメチルチアゾリジン-4-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド；

30

3-〔(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル〕-5, 5-ジメチルチアゾリジン-4-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド；

1-〔(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル〕-4-メチルピペラジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド；

2-〔1-カルボキサミド-2-(3H-イミダゾール-4-イル)エチルカルバモイル〕-N-(2-エチル-n-ヘキシルアミノ)テトラヒドロイソキノリン；

1-〔(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル〕-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド；

【0039】

40

1-〔(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル〕-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド；

1-〔(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル〕-4-アセトキシピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド；

3-〔(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル〕チアゾリジン-4-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド；

3-〔(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル〕-1, 1-ジオキソチアゾリジン-4-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド；

3-〔(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル〕チアゾリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド；

50

【0040】

1 - (ベンゾフラン-2-イル) カルボニル-ピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド;

1 - [(2-オキソ-6-メチル-2H-ピラン) - 3-カルボニル] - トランス-3-アザビシクロ (3.1.9) ヘキサ-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド;

1 - [(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン) - 3-カルボニル] - 4-オキソピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド;

2 - [(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン) - 3-カルボニル] - 7-ヒドロキシテトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド

10

; 2 - [(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン) - 3-カルボニル] テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド;

【0041】

1 - [(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン) - 3-カルボニル] アセチジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド;

1 - [(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン) - 3-カルボニル] - 3, 4-デヒドロピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド;

1 - (2-オキソ-2H-クロメン-3-カルボニル) - ピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド;

20

1 - (1, 3-ジオキソ-2-イソインドリンアセチル) - ピペリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド;

1 - (2-フルオロトリフルオロメチルベンゾイル) - ピペリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド;

【0042】

1 - (4-n-ペンチルベンゾイル) - ピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド;

1 - (4-n-ブトキシベンゾイル) - ピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド;

1 - (4-n-ペンチルベンゾイルメチル) - ピペリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド;

30

1 - [(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン) - 3-カルボニル] - 2-オキソイミダゾリジン-5-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド;

1 - [(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン) - 3-カルボニル] - 2 - [(9-エチルカルバゾリル) アミノメチル] ピロリジン;

【0043】

1 - [(2-オキソ-6-フェニル-2H-ピラン) - 3-カルボニル] - ピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド;

1 - [(2-オキソ-6-メチル-2H-ピラン) - 3-カルボニル] - ピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド;

40

1 - [(2-オキソ-6-フェニル-2H-ピラン) - 3-カルボニル] - ピペリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド; 及び

1 - [(2-オキソ-6-メチル-2H-ピラン) - 3-カルボニル] - ピペリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド; 又は医薬的に許容できるそれらの付加塩。

【0044】

式XIIの化合物の特定の例は、次のものを包含する:

2 - [1-カルボキサミド-2-(3H-イミダゾール-4-イル) エチルカルバモイル] - 2-(2-エチル-n-ヘキシルアミノ) テトラリン;

2 - (2-エチル-n-ヘキシル) -N-[(1-カルボキサミド-2-テトラゾイル) エ

50

チル] - 3 - イソキノリンカルボキサミド；

1 - [(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン) - 3-カルボニル] ピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド；及び

1 - [(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン) - 3-カルボニル] ピペリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド；又は医薬的に許容できるそれらの付加塩。

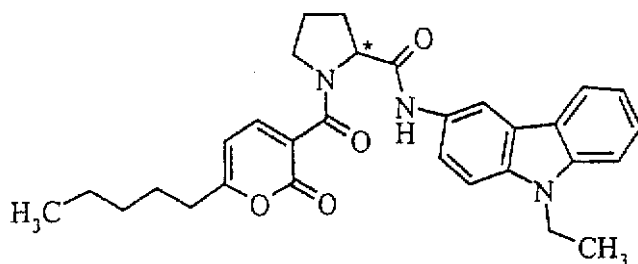
【0045】

式XIIIの化合物の特定の例は、次のものを包含する：

1 - [(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン) - 3-カルボニル] ピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド (式XVI) (2種の鏡像異性体形で存在する；星印はキラル中心である)：

10

【化35】



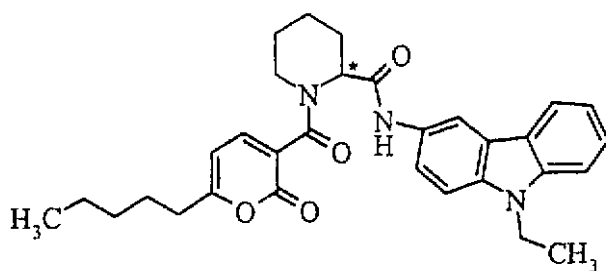
XVI

20

【0046】

1 - [(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン) - 3-カルボニル] ピペリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル) アミド (式XVII) (2種の鏡像異性体形で存在する；星印はキラル中心である)：

【化36】



XVII

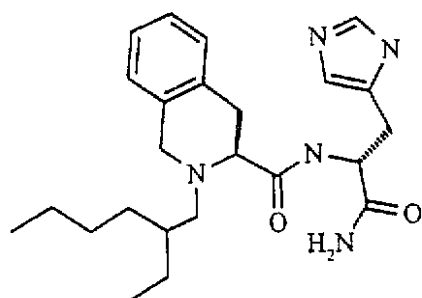
30

【0047】

2 - (2-エチル-n-ヘキシル) -N- [(1-カルボキサミド-2-テトラゾイル) エチル] - 3 - イソキノリンカルボキサミド (XVIII)：

【化37】

40



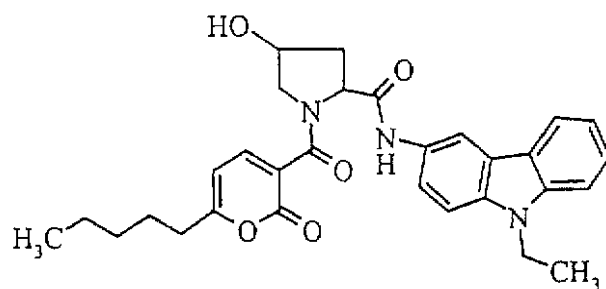
XVIII

10

【0048】

1-[(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド(式XIX)：

【化38】



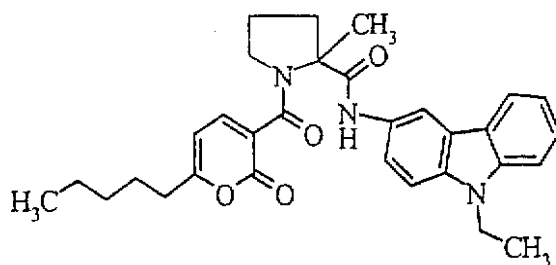
XIX

20

【0049】

1-[(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル]-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド(式XX)：

【化39】



XX

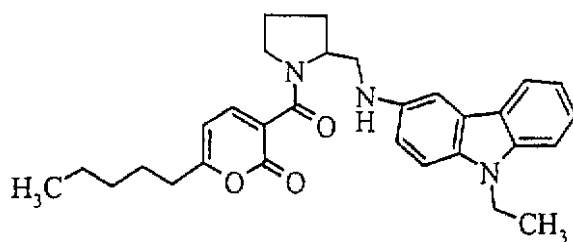
40

【0050】

1-[(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル]-2-[3-(9-エチルカルバゾリル)アミノメチル]ピロリジン(式XXI)：

50

【化 4 0】



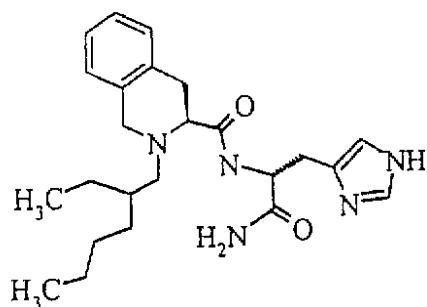
XXI

10

【0051】

2- [1-カルボキサミド-2-(3H-イミダゾール-4-イル) エチルカルバモイル]
] -N-(2-エチル-n-ヘキシルアミノ) テトラヒドロイソキノリン (XXII) :

【化 4 1】



XXII

20

又は医薬的に許容できるそれらの付加塩。

【0052】

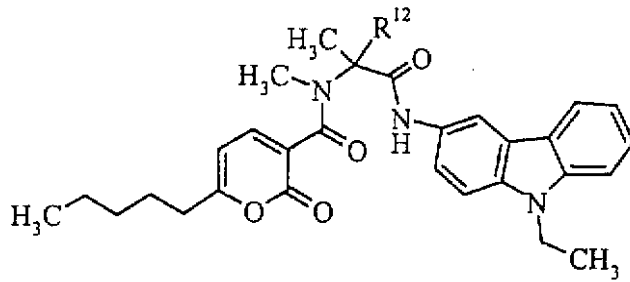
式XIVにより表される化合物の特定の例は、次のものを包含する：

1- [3-(9-エチルカルバゾイル) カルバモイル] エチルアミノ-N-メチル-(2-
 -オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン-3-カルボキサミド) (式XXIII)、及び1-メ
 チル-1- [3-(9-エチルカルバゾイル) カルバモイル] エチルアミノ-N-メチル
 -(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン-3-カルボキサミド) (式XXIV) :

【0053】

【化 4 2】

30

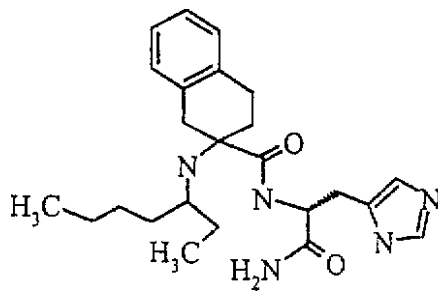
XXIII ($R^{12} = H$); XXIV ($R^{12} = CH_3$)

10

【0054】

2-[(1-カルボキサミド-2-テトラゾリル)エチルカルバモイル]-(D,L)-(2-エチル-n-ヘキシルアミノ)テトラリン(式XXV)：

【化43】



XXV

20

30

【0055】

2-[(1-カルボキサミド-2-テトラゾリル)エチルカルバモイル]-2-(2-エチル-n-ヘキシルアミノ)テトラリン；

1-[3-(9-エチルカルバゾリル)カルバモイル]-エチルアミノ-N-メチル-(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン-3-カルボキサミド)；

1-メチル-[3-(9-エチルカルバゾリル)カルバモイル]-エチルアミノ-N-メチル-(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン-3-カルボキサミド)；

1-[3-(9-エチルカルバゾリル)カルバモイル]イソアミルアミノ-N-メチル-(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン-3-カルボキサミド)；

1-[3-(9-エチルカルバゾリル)カルバモイル]イソブチルアミノ-N-メチル-(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン-3-カルボキサミド)；

40

【0056】

1-[3-(9-エチルカルバゾリル)カルバモイル]フェニルエチルアミノ-N-メチル-(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン-3-カルボキサミド)；

1-[3-(9-エチルカルバゾリル)カルバモイル]-2-ヒドロキシエチルアミノ-N-メチル-(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン-3-カルボキサミド)；

1-[3-(9-エチルカルバゾリル)カルバモイル]メチルアミノ-N-メチル-(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン-3-カルボキサミド)；

1-[3-(9-エチルカルバゾリル)カルバモイル]メチルアミノ-N-エチル-(2

50

ーオキソ－6－ペンチル－2H－ピラン－3－カルボキサミド）；及び
1－メチル－1－〔3－（9－エチルカルバゾリル）カルバモイル〕－エチルアミノ－（
2－オキソ－6－ペンチル－2H－ピラン－3－カルボキサミド）；又は医薬的に許容で
きるそれらの付加塩。

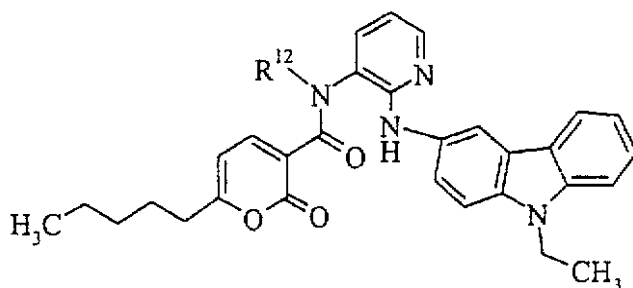
【0057】

式XVにより表される化合物の特定の例は、次のものを包含する：

3－（9－エチルカルバゾリル）アミノ－ピリジン－2－イル－3－（2－オキソ－6－ペンチル－2H－ピラン－3－カルボキサミド）（式XXVI）、及び3－（9－エチルカルバゾリル）アミノ－ピリジン－2－イル－3－（N－メチル－2－オキソ－6－ペンチル－2H－ピラン－3－カルボキサミド）（式XXVII）：

【0058】

【化44】



XXVI ($R^{12} = H$); XXVII ($R^{12} = CH_3$)

又は医薬的に許容できるそれらの付加塩。

【0059】

本発明の化合物が、キラル中心を含むことができ、そして従って、2種の鏡像異性体形で存在するであろうことは、当業者により理解されるであろう。本発明は、個々の鏡像異性体及び鏡像異性体の混合物の使用を包含する。鏡像異性体は、当業者に知られている方法により、例えば結晶化又はクロマトグラフィー分離により分離され得るジアステレオマー複合体又は誘導体の形成により分離され得る。他方では、特定の鏡像異性体は、光学活性試薬、基質、触媒又は溶媒を用いて不斉合成により、又は1つの鏡像異性体を他の異性体に不斉転移により転換することによって合成され得る。

【0060】

本発明の非ペプチドアミノ誘導体は、不妊症の処理のためのFSHに代わる小分子置換体を表す。従って、本発明は、式I-XXVIIのいずれかの化合物、及び医薬的に許容できるそのキャリアー、希釈剤又は賦形剤を含んで成る医薬組成物を包含する。

本発明はさらに、式I-XXVIIのいずれかの化合物、及び医薬的に許容できるそのキャリアー、希釈剤又は賦形剤、並びにFSHを含んで成る医薬組成物を包含する。

【0061】

本発明はさらに、式I-XXVIIのいずれかの化合物、及び医薬的に許容できるそのキャリアー、希釈剤又は賦形剤、並びに抗－エストロゲン化合物クエン酸クロミフェンを含んで成る医薬組成物を包含する（Cassidentiなど、(1992) Hum. Reprod., 7: 344-348）。

本発明はさらに、式I-XXVIIのいずれかの化合物、及び医薬的に許容できるそのキャリアー、希釈剤又は賦形剤、並びにヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）又はヒト下垂体黄体化ホルモン（LH）を含んで成る医薬組成物を包含する（Breckwoldtなど、(1971) Fert. Steril., 22: 451-455; Diedrich など、(1988) Hum. Reprod., 3: 39-44）。

【0062】

本発明はさらに、薬剤の調製のためへの式I-XXIXの化合物の使用を含んで成る。

本発明はさらに、FSHアゴニスト有効量の前記組成物のいずれかを投与することを含んで成る不妊症の治療方法を包含する。

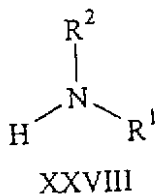
FSHアゴニストとして、本発明の組成物はまた、生物学的工程におけるFSH又はFSH受容体の役割をインビトロ研究するための有用な研究手段である。

【0063】

化学合成：

本発明は、式Iの化合物の製造方法を提供し、ここで前記方法は、下記式XXVIII：

【化45】



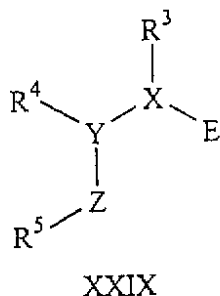
10

[式中、 R^1 及び R^2 は式Iにおいて定義された通りである]で表される化合物と、下記式XXIX：

【0064】

【化46】

20



30

[式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X、Y及びZは式Iにおいて定義された通りであり、そしてEは官能基 SO_2Cl 、 CHO 、 COOH 、 COCl 、 NCO 、 CN 、 $\text{N}=\text{C}-\text{Cl}$ 、 CH_2Cl 又は CH_2O -トシレートなどを表す]で表される化合物とを反応せしめることを含んで成る。

【0065】

本発明の化合物は、下記及び例1～5に記載される方法により製造され得る。図1～5に示される合成スキームは、いかにして本発明の化合物が製造され得るかを示す。当業者は、本発明のいずれかの化合物を合成するために、本明細書に記載される方法及びスキームを改良し、そして/又は適合せしめることができるであろう。

40

【0066】

医薬製剤：

式I～XXIXの化合物、及び医薬的に許容できるそのキャリアー、希釈剤又は賦形剤を含んで成る医薬組成物はまた、本発明の範囲内にある。従って、本発明はまた、薬剤としての使用のための化合物も提供する。特に、本発明は、単独で又は他の薬剤と組合して、不妊症の治療のためのFSHアゴニストとしての使用のためのI～XXIXの式の化合物を提供する。インビトロアッセイにおいては、それらの化合物は、それらがスクリーニングアッセイ（ CHO ルシフェラーゼFSHR）において陽性の対数用量応答を示し、そして対照アッセイ（ CHO

50

ルシフェラーゼ)においては陰性であるので、FSHの作用を模倣することが見出された。従って、本発明の化合物は、生物学的方法におけるFSHの役割を研究するための有用な研究手段である。

【0067】

代表的な化合物はまた、FSH又はFSHアゴニストの存在下でエストラジオールへのテストステロンの転換を検出するために使用される、一次ラット顆粒層細胞バイオアッセイにおいて活性を示す。CHOルシフェラーゼアッセイ及びラット顆粒層細胞バイオアッセイは、この後、細胞に記載される。

【0068】

従来のアジュバント、キャリアー、希釈剤又は賦形剤と共に、本発明の化合物は、医薬組成物及びその単位用量の形で置かれ、そしてそのような形に置いては、固体、例えば錠剤又は充填されたカプセル、又は液体、例えば溶液、懸濁液、エマルジョン、エリキシル、又はそれらにより充填されたカプセル（すべては、経口使用のためである）として、又は非経口（例えば、皮下使用）のための無菌注射用溶液の形で使用され得る。

【0069】

そのような医薬組成物及びその単位用量形は、追加の活性化合物又は成分を伴って又はそれを伴わないで、従来の割合で成分を含んで成り、そしてそのような単位用量形は、使用される意図された毎日の用量範囲と同じ程度のいずれかの適切な有効量の活性成分を含むことができる。錠剤当たり10mg又はより広範囲には、0.1~100mgの活性成分を含む錠剤が、適切な代表的な単位用量形である。

【0070】

定義：

下記の記載は、本発明の化合物を製造する種々の化学成分の定義を提供し、そして特にことわらない限り、本明細書を通して均等に適用される。

【0071】

用語“置換基”とは、

(a) ハロゲン、シアノ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、 C_1-C_5 アルキル又はアルケニル又はアリールアルキルイミノ、カルバモイル、アジド、カルボキサミド、メルカプト、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルケニル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、 C_2-C_8 アシル、 C_1-C_8 アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリールチオ、 C_1-C_8 アルキルスルフィニル、アリールアルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、 C_1-C_8 アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、 C_1-C_6 のN-アルキルカルバモイル、 C_2-C_{15} のN、N-ジアルキルカルバモイル、 C_3-C_7 シクロアルキル、アロイル、アリールオキシ、アリールアルキルエーテル、アリール、シクロアルキル又は複素環式化合物又は他のアリール環に融合したアリール、 C_3-C_7 複素環、あるいはシクロアルキル、複素環又は芳香族環に融合しているか又はスピロ融合しているそれらの環のいずれか；又は

【0072】

(b) NR^6R^7 (式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、シアノ、オキソ、カルボキサミド、アミジノ、 C_1-C_8 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_3 アルキルアリール、アリール- C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルケニル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール- C_1-C_3 アルコキシカルボニル、 C_2-C_8 アシル、 C_1-C_8 アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、アロイル、アリール、シクロアルキル又は複素環又は他のアリール環に融合したアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 複素環、あるいはシクロアルキル又は複素環又は芳香族環に融合しているか又はスピロ融合しているそれらの環のいずれかであり；あるいは R^6 及び R^7 は、一緒になって、 $-(CH_2)_m B(CH_2)_n$ (ここで、Bは $-C(H)(R^8)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^8)-$ 又は $-S(O)_r-$ であり、m及びnは独立して、1~3であり、rは0~2であり、そして R^8 は R^b で定義された通りである)を形成し)；又は

【0073】

(c) $-(CH_2)_s NR^6R^7$ (ここで、 s は 1～6 であり、そして R^6 及び R^7 は上記置換基のセクション (b) におけるように定義される) を意味する。

用語“置換された”とは、1 又は複数の置換基により置換された成分を意味する。

【0074】

用語“アルキル”とは、一価の C_1-C_8 飽和直鎖、枝分かれ又は環状アルカン成分に関し、そして特に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、ペンチル、シクロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル、3-メチルペンチル、2, 2-ジメチルブチル及び 2, 3-ジメチルブチルを包含する。アルキル基は、任意には、適切な基、例えばハロ、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート又はホスホネート（但し、それらだけには限定されない）から成る群から選択された 1 又は複数の成分により置換され、保護されなくても又は必要なら、保護され得る（当業者に知られているように、又は例えば、Greene, など., “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991に教授されるように）。

10

【0075】

用語“シクロアルキル”とは、単環式 C_3-C_7 環を意味する。

用語“アリールアルキル”及び“アルキルアリール”とは、アルキルが 1～3 個の炭素から成る基を意味する。

20

用語“アルコキシ”とは、遊離原子価を有する末端 $-O-$ を有するアルキル成分、例えば H_3CH_2-O- を意味する。

用語“アルケニル”とは、任意には、上記のように置換された少なくとも 1 つの二重結合を有する、一価の C_2-C_6 の直鎖、枝分かれ、又は C_5-C_6 の場合、環状炭化水素を意味する。

【0076】

用語“アルキニル”とは、少なくとも 1 つの三重結合（任意には、上記のように置換されている）を有する、一価の C_2-C_6 の直鎖又は枝分かれ炭化水素を意味し、そして特に、アセチレニル、プロピニル、及び $-C\equiv C-CH_2$ （アルキル）、例えば $-C\equiv C-CH_2$ (CH_3) を包含する。

30

用語“アリール”とは、任意には 1 又は複数の置換基により置換さえ得る、一又は二もしくは三環式芳香族環系を意味する。

用語“ヘテロ原子”とは、N, O 又は S を意味する。

【0077】

用語“複素環”とは、環状アルキル、アルケニル、又はアルキニル成分を意味し、ここで 1 又は複数の環炭素原子がヘテロ原子により置き換えられており； C_m-C_m 複素環は 1 又は複数の員がヘテロ原子である $m\sim n$ 個の員を含む環である。

用語“ヘテロアリール”とは、1 又は複数の環炭素原子がヘテロ原子により置換されるアリール成分を意味する。

用語“ハロ”とは、クロロ、フルオロ、ヨード又はブロモを言及する。

40

一価の基として定義される置換基が環中に組み込まれるようになる場合（例えば、式 III 上の R^2 及び R^3 ）、置換基はその対応する二価の基になることが理解さえる。

【0078】

用語“医薬的に許容できる塩又は複合体”とは、上記で同定された化合物の所望する生物学的活性を保持し、そして最少の所望しない毒物学的効果を示すか又はまったく示さない塩又は複合体を言及する。そのような塩の例は、無機塩（例えば、塩酸、臭酸、硫酸、リン酸、硝酸及び同様のもの）により形成される酸付加塩、及び有機酸、例えば酢酸、ショウ酸、酒石酸、琥珀酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモール酸、ポリグルタミン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、及びポリガラクトロン酸により形成される塩を包含するが、但しそれらだけには限定

50

されない。

【0079】

化合物は、当業者に知られている医薬的に許容できる四級塩、例えば式 $-NR^+Z^-$ 〔式中、Rは水素、アルキル又はベンジルであり、そしてZはカウンターイオンである〕で表される第四アンモニウム塩、例えば塩化物、臭化物、ヨウ化物、 $-O-$ アルキル、トルエンスルホネート、メチルスルホネート、スルホネート、ホスフェート又はカルボキシレート（例えば、ベンゾエート、スクシネート、アセテート、グリコレート、マレエート、マレート、シトレート、タルトレート、アスコルベート、ベンゾエート、シンナモエート、メンデロエート、ベンジロエート及びジフェニルアセテート）としても投与され得る。

【0080】

用語“医薬的活性誘導体”とは、受容体への投与に基づいて、本明細書に開示される化合物を、直接的に又は間接的に供給することができるいずれかの化合物を言及する。

【0081】

実施例

次の例は、本発明の特定の態様をさらに例示する。しかしながら、それらの例は単なる例示目的のためであって、本発明の範囲を制限するものではないことが理解されるべきである。

【0082】

例1. 1-[(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル]-ピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド(式XVI)の合成(図1
;スキーム1)

段階A: 1-[(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル]-ピロリジン-2-カルボン酸- ϵ -ブチルエステルの合成:

0°Cに冷却されたジクロロメタン(20ml)中、Boc-L-プロリン(5mmol、Advanced Chem Tech, Louisville, USA)の溶液に、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC, 2.5mmol)の溶液を敵下した。溶液を0°Cで30分間攪拌した後、固体副生成物(DICウレア)を濾過した。濾液に、DMF及びトリエチルアミン(5mmol)中、3-アミノ-9-エチルカルバゾール(5mmol、Aldrich Chemical Company, Milwaukee, USA)を添加し、そしてその溶液を室温で16時間攪拌した。

【0083】

反応を、完結までTLCによりモニターした。溶液を真空下で蒸発乾燥した。残留物を酢酸エチル(250ml)に溶解し、そして10%水性炭酸ナトリウム、10%水酸クエン酸、水及び飽和ブラインにより連続的に洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、そして酢酸エチルを蒸発し、油状生成物1-(ϵ -ブトキシカルボニル)-N-[(3-(9-エチルカルバゾリル)]-2-ピロリジンカルボキサミド(75%の収率)を得た; HPLC純度: 90%; 質量: 見出される所望するM+H (Perceptive Biosystem's Voyager-Maldi TOF)。この化合物を、さらに精製しないで、次の段階に使用した。

【0084】

段階B: 1-[(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン)-3-カルボニル]-ピロリジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド(式XVI)の形成:

段階Aから得られたN-Boc-ピロリジンカルボキサミドを、50%トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン(25ml)に溶解し、そして30分間、室温で攪拌した。TFA溶液を真空下で蒸発した。無水残留物をDMFに溶解し、そして2当量のトリエチルアミン、続いて1当量の対照無水物(2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン-3-カルボン酸及びジイソプロピルカルボジイミドから現場生成された)を添加し、そしてその溶液を14時間攪拌した。DMFを高い真空下で蒸発した。

【0085】

残留物を酢酸エチルに溶解した。この有機層を、10%水性炭酸ナトリウム、10%水性クエン酸、水及び飽和ブラインにより洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。有機層を、木炭上で脱色し、真空下で蒸発し、淡褐色のゴム状の材料を得た。この粗材

10

20

30

40

50

料を、1 %TFA-アセトニトリル及び水を移動相として用いて、分離用逆相HPLC上で精製した。HPLC純度95 %以上。%質量： $C_{30}H_{33}N_3O_4$ についての計算値：499.6；実測値：500.6 (M+H) (Perceptive Biosystem's Voyager-Maldi TOF)。

【0086】

1- [2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン]-3-カルボニル]-ピペラジン-2-カルボン酸-3-(9-エチルカルバゾリル)アミド(式XVII)の合成を、Boc-L-プロリンの代わりにdl-ピペコリン酸から製造されたN-boc-ピペコリン酸(Aldrich Chemical Company, Milwaukee, USA)を用いることによって、上記と同じ方法を用いて達成した。

【0087】

例2. 2-(2-エチル-n-ヘキシル)-N-[(1-カルボキサミド-2-テトラゾリル)エチル]-3-イソキノリンカルボキサミド(式XVIII)の合成(図2；スキーム2)

段階A：Rinkアミド樹脂及びN-Fmoc-D-ヒスチジンのアミドの合成：

NovaBiochem (San Diego, USA) から入手できるFmoc-アミノRinkアミド樹脂(1.0g, 0.45mmol/g置換)を、ジクロロメタンにより10分間、膨潤した。その樹脂をさらに、ジメチルホルムアミドにより3度洗浄した。Fmoc-基を、DMF中、20%ピペリジンにより30分間除去した。

【0088】

さらに、DMF(3×2分)、ジクロロメタン(DCM, 3×2分)、DMF(1×1分)により反復して洗浄を行った。次に、DMF[10ml, 2.0mmol(樹脂負荷に対して4当量)]中、N-Fmoc-D-ヒスチジン(Advanced Chemtech, Louisville, USA)、2mmolのO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)及び4mmolのジイソプロピルエチルアミン(DIEA, 640μl)を、樹脂に添加し、スラリーを製造した。このスラリーを室温で2時間、攪拌した。少量の樹脂サンプルを、反応の完結についてSarin-Kaiser試験にゆだねた。次に、樹脂を濾過し、そしてDMF(3×2分)、MeOH(2×2分)、ジクロロメタン(2×2分)及びDMF(2×2分)により洗浄した。

【0089】

段階B：Rinkアミド樹脂に結合されるN-[(1-カルボキサミド-2-テトラゾリル)エチル]-3-イソキノリンカルボキサミドの合成：

段階Aから得られた化合物を、DMF中、20%ピペリジンによる30分間のFmoc-基の除去により保護解除した。さらに、樹脂洗浄を、DMF(3×2分)、ジクロロメタン(DCM, 3×2分)、DMF(1×1分)により行った。

【0090】

次に、DMF中、(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸(Advanced ChemTech, Louisville, USAから入手できる)[10ml, 2.0mmol(樹脂負荷に対して4当量)]、HATU 2mmol及び4mmolのジイソプロピルエチレンアミン(DIEA, 640μl)を、樹脂に添加し、スラリーを製造した。スラリーを室温で2時間攪拌した。少量の樹脂サンプルを、反応の完結についてSarin-Kaiser試験にゆだねた。次に、樹脂を濾過し、DMF(3×2分)、MeOH(2×2分)、ジクロロメタン(2×2分)及びDMF(2×2分)により洗浄した。

【0091】

段階C：樹脂に結合される2-(2-エチル-n-ヘキシル)-N-[(1-カルボキサミド-2-テトラゾリル)エチル]-3-イソキノリンカルボキサミドの合成：

テトラヒドロイソキノリン窒素上のFmoc-基を、DMF中、20%ピペリジンによる30分間の処理により除去した。次に、樹脂を、DMF(3×2分)、ジクロロメタン(3×2分)、及びDMF(1×1分)により洗浄した。次に、トリメチルオルトホルメート(TMOF)(10ml/gの樹脂)における2%酢酸中、2-エチルヘキサナル(Aldrich Chemical Company, Milwaukee, USA)の0.2Mの原液を添加し、そして反応を2時間進め、イミン誘導体を現場

10

20

30

40

50

形成した。

【0092】

次に、TMOF中、シアノ硼水素化ナトリウムの0.2M原液を、上記反応混合物に添加し、0.1Mの最終濃度にし、そして反応を室温で14時間続けた。樹脂を、TMOF（3×2分）、DMF（3×2分）、MeOH（3×2分）、ジクロロメタン（2×2分）により洗浄し、そして真空下で4時間乾燥せしめた。

【0093】

段階D：2-（2-エチル-n-ヘキシル）-N-〔（1-カルボキサミド-2-テトラゾリル）エチル〕-3-イソキノリンカルボキサミド〔式XVIII〕の形成：

前もって冷却された分解試薬（トリフルオロ酢酸：ジメチルスルフィド：トリイソプロピルシラン：水=90：2.5：2.5：5；v/v）（10ml/g）を、乾燥された樹脂に添加し、そして室温で2時間攪拌した。TFAカクテルを20mlのバイアル中に濾過し、そしてTFAを真空下で回転蒸気器上で蒸発した。ジエチルエーテルを添加し、トリメチルアルコールと共に化合物を沈殿せしめた。その混合物を20%アセトニトリルに溶解し、その後、逆相HPLC上で精製した。

【0094】

段階E：化合物XVIIIの精製：

段階Dからの粗化合物を、10%水性アセトニトリルに溶解し、そしてDelta分離用HPLC上のC18カラム上に負荷した。1%TFA、アセトニトリル及び水による線状グラジエントを、移動相として使用した。HPLC純度：95%以上；質量（Perceptive Biosystem's Voyager-Maldi TOF）： $C_{24}H_{35}N_5O_2$ についての計算値：425.6；実測値：426.6（M+H）。

【0095】

例3. 1-〔（2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン）-3-カルボニル〕-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸-〔3-（9-エチルカルバゾリル）〕アミド〔式XIX〕の合成（図3；スキーム3）

段階A：1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸-〔3-（9-エチルカルバゾリル）〕アミドの合成：

ジクロロメタン（20ml）中、N-Boc-トランス-ヒドロキシ-L-プロリン（5mmol、Sigma Chemical Company, St. Louis, USA）の溶液に、周囲温度で、5分間隔で、2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HBTU、5mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（DIEA、10mmol）、続いて3-アミノ-9-エチルカルバゾール（5mmol、Aldrich Chemical Company, Milwaukee, USA）を添加した。

【0096】

1時間の攪拌の後、溶液を真空下で蒸発乾燥せしめた。残留物を酢酸エチル（250ml）に溶解し、そして10%水性炭酸ナトリウム、10%水性クエン酸、水及び飽和ブラインにより連続的に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、そして酢酸エチルを蒸発し油状生成物1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-ヒドロキシピロリジン-2-〔3-（9-エチルカルバゾリル）〕カルボキサミド（85%の収率）を得た；HPLC純度：90%。この化合物を、さらに精製しないで次の段階に使用した。

【0097】

段階B：1-〔3-（2-オキソ-6-ペンチルピラン）カルボニル〕-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸-3-（9-エチルカルバゾリル）アミドの形成：

段階Aから得られた1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-ヒドロキシピロリジン-2-〔3-（9-エチルカルバゾリル）〕カルボキサミドを、50%トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン（25ml）に溶解し、そして室温で30分間攪拌した。TFA溶液を真空下で蒸発した。乾燥残留物をジクロロメタンに溶解し、そして2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン-3-カルボン酸（5mmolの2-オキソ-6-ペンチル-2H-ピラン-3-カルボン酸、5mmolのHBTU及び10mmolのジイソプロピルエチルアミンから現場生成された）の活性化されたエステルに添加し、そしてその溶液を、1時間、攪拌した。

【0098】

溶媒を真空下で蒸発し、そして残留物を酢酸エチルに溶解した。この有機層を、10%水性炭酸ナトリウム、10%水性クエン酸、水及び飽和ブラインにより洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥せしめ、そして次に、真空下で蒸発し、淡褐色のガム状材料をもたらした。この粗材料を、移動相として1%TFA-アセトニトリル及び水を用いて、分離用逆相HPLC上で精製した。HPLC純度：95%以上。質量： $C_{30}H_{33}N_3O_5$ についての計算値：415.6；実測値：516 (Perceptive Biosystem's Voyager-Maldi TOF)。

【0099】

例4. 2-[(1-カルボキサミド-2-テトラゾリル)エチルカルバモイル]-(D, L)-2-(2-エチル-n-ヘキシルアミノ)テトラリン(式XXV)の合成(図4；スキーム4)

10

段階A：Rinkアミド樹脂及びN-Fmoc-D-ヒスチジンのアミドの合成：

NovaBiochem (San Diego, USA) から入手できるFmoc-アミノRinkアミド樹脂 (1.0g, 0.45mmol/g置換) を、ジクロロメタンにより10分間、膨潤した。その樹脂をさらに、ジメチルホルムアミドにより3度洗浄した。Fmoc-基を、DMF中、20%ピペリジンにより30分間除去した。さらに、DMF (3×2分)、ジクロロメタン (DCM, 3×2分)、DMF (1×1分) により反復して洗浄を行った。

【0100】

次に、DMF [10ml, 2.0mmol (樹脂負荷に対して4当量)] 中、N-Fmoc-D-ヒスチジン (Advanced Chemtech, Louisville, USA)、2mmolのO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) 及び4mmolのジイソプロピルエチルアミン (DIEA, 640 µl) を、樹脂に添加し、スラリーを製造した。このスラリーを室温で2時間、攪拌した。少量の樹脂サンプルを、反応の完結についてSarin-Kaiser 試験にゆだねた。次に、樹脂を濾過し、そしてDMF (3×2分)、MeOH (2×2分)、ジクロロメタン (2×2分) 及びDMF (2×2分) により洗浄した。

20

【0101】

段階B：Rinkアミド樹脂に結合される2-[(1-カルボキサミド-2-テトラゾイル)エチルカルバモイル]-(D, L)-2-アミノテトラリンの合成：

段階Aから得られた化合物を、DMF中、20%ピペラジンによる30分間のFmoc基の除去により保護解除した。さらに、樹脂の洗浄を、DMF (3×2分)、ジクロロメタン (DCM, 3×2分)、DMF (1×1分) により行った。

30

【0102】

次に、DMF中、Fmoc-(D, L)-2-アミノテトラリン-2-カルボン酸 (Acrosから入手できる) [10ml, 2.0mmol (樹脂負荷量に対して4当量)]、2mmolのHATU及び4mmolのジイソプロピルエチルアミン (DIEA, 640 µl) を、樹脂に添加し、スラリーを生成した。このスラリーを室温で2時間、攪拌した。少量の樹脂サンプルを、反応の完結のためにSarin-Kaiser試験にゆだねた。次に、樹脂を濾過し、そしてDMF (3×2分)、MeOH (2×2分)、ジクロロメタン (2×2分) 及びDMF (2×2分) により洗浄した。

【0103】

段階C：樹脂に結合される2-[1-カルボキサミド-2-テトラゾリル]エチルカルバモイル]-(D, L)-2-(2-エチル-n-ヘキシルアミノ)テトラリンの合成：

アミノテトラリン窒素上のFmoc-基を、DMF中、20%ピペリジンによる30分間の処理により除去した。次に、樹脂を、DMF (3×2分)、ジクロロメタン (3×2分)、及びDMF (1×1分) により洗浄した。

40

【0104】

次に、トリメチルオルトホルメート (TMOF) (10ml/gの樹脂) における2%酢酸中、2-エチルヘキサナル (Aldrich Chemical Company, Milwaukee, USA) の0.2Mの原液を添加し、そして反応を2時間進め、インミ誘導体を現場形成した。次に、TMOF中、シアノ硼水素化ナトリウムの0.2M原液を、上記反応混合物に添加し、0.1Mの最終濃度にし、そして反応

50

を室温で14時間続けた。樹脂を、TMOF（3×2分）、DMF（3×2分）、MeOH（3×2分）、ジクロロメタン（2×2分）により洗浄し、そして真空下で4時間乾燥せしめた。

【0105】

段階D：2－〔（1－カルボキサミド－2－テトラゾリル）エチルカルバモイル〕－（D，L）－2－（2－エチル－n－ヘキシルアミノ）テトラリン（式XXV）の形成：

前もって冷却された分解試薬（トリフルオロ酢酸：ジエチルスルフィド：トリイソプロピルシラン：水＝90：2.5：2.5：5；v/v）（10ml/g）を、乾燥された樹脂に添加し、そして室温で2時間攪拌した。TFAカクテルを20mlのバイアル中に濾過し、そしてTFAを真空下で回転蒸気器上で蒸発した。ジエチルエーテルを添加し、トリメチルアルコールと共に化合物を沈殿せしめた。その混合物を20％アセトニトリル溶解し、その後、逆相HPLC上で精製した。

10

【0106】

段階E：化合物XXVの精製：

段階Dからの粗化合物を、10％水性アセトニトリルに溶解し、そしてDelta分離用HPLC上のC18カラム上に負荷した。1％TFA、アセトニトリル及び水による線状グラジエントを、移動相として使用した。HPLC純度：95％以上；質量（Perceptive Biosystem's Voyager-Maldi TOF）： $C_{25}H_{37}N_5O_2$ についての計算値：439.6；実測値：440.6（M+H）。

【0107】

例5. 3－（9－エチルカルバゾリル）アミノ－ピリジン－2－イル－3－（2－オキソ－6－ペンチル－2H－ピラン－3－カルボキサミド）（式XXVI）の合成（図5；スキーム）

20

段階A：2－〔3－（9－エチルカルバゾリル）アミノ〕－3－ニトロピリジンの合成：トルエン（10ml）中、2－クロロ－3－ニトロピリジン（5mmol、Aldrich Chemical Company, Milwaukee, USA）の溶液に、3－アミノ－9－エチルカルバゾール（5mmol、Aldrich Chemical Company, Milwaukee, USA）を周囲温度で添加した。

【0108】

その混合物を、16時間、加熱還流した。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチルにより希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム及びブラインにより連続的に洗浄した。有機層を集め、無水硫酸ナトリウム上で乾燥せしめ、そして真空下で濃縮し、油状生成物を得た。この生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー処理により精製し（溶出液：1：1の酢酸エチル：ヘキサン）、2－〔3－（9－エチルカルバゾリル）アミノ〕－3－ニトロピリジン（68％の収率）を得た；HPLC純度：95％以上。この化合物を次の段階に使用した。

30

【0109】

段階B：2－〔3－（9－エチルカルバゾリル）アミノ〕－3－アミノピリジンの合成：段階Aから得られた2－〔3－（9－エチルカルバゾリル）〕アミノ－3－ニトロピリジンのメタノール溶液に、炭素上10％パラジウム（10％、w/w）を添加し、そしてその混合物を、Parr水素化機械を用いて、40psiで12時間、水素化にゆだねた。次に、スラリーをセライト上で濾過し、触媒を除去し、そしてそのメタノール性濾液を蒸発乾燥し、油状生成物2－〔3－（9－エチルカルバゾリル）アミノ〕－3－アミノピリジンを得た。これを次の段階に使用した。

40

【0110】

段階C：3－（9－エチルカルバゾリル）アミノ－ピリジン－2－イル－3－（2－オキソ－6－ペンチル－2H－ピラン－3－カルボキサミド）（式XXVI）の形成：10mlのジクロロメタン中、2－オキソ－6－ペンチル－2H－ピラン－3－カルボン酸（2mM, Aldrich Chemical company, Milwaukee, USA）の溶液に、周囲温度で、2－（1H－ペンゾトリアゾール－1－イル）－1，1，3，3－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HBTU；3mM；Advanced ChemTech, Louisville, USA）、続いて6mmのジイソプロピルエチルアミン（DIEA；Aldrich Chemical Company, Milwaukee, USA）を添加した。

【0111】

50

10分後、10mlのジクロロメタン中、3mMの2-〔3-(9-エチルカルバゾリル)〕アミノ-3-アミノピリジン（段階Bから得られた）の溶液を滴下し、そしてその得られる混合物を室温で2時間、攪拌した。粗生成物混合物を、ブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥せしめ、そしてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し（溶出液：1：1の酢酸エチル：ヘキサン～100%酢酸エチル）、純粋な化合物XXVI（71%）を得た。HPLC純度：95%以上。質量： $C_{30}H_{30}N_4O_3$ についての計算値：495；実測値：496（M+H）（Finnigan LCQ）。

【0112】

例6. FSHアッセイ方法

一般的概観：

すべての化合物を、10mMの呼称濃度（完全な合成及び収率を仮定して）で、96-ウェルの深ウェルプレート中のDMSOに貯蔵した。化合物を、Keltonなど（Molecular and Cellular Endocrinology, 1992, 89, 141-151）に記載のようにして、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO細胞）において安定してトランスフェクトされ、そして発現された組換えFSH受容体を用いて、FSH受容体でアゴニスト活性についてスクリーンした。

【0113】

FSH受容体は、G-タンパク質（Gs）を通して使用し、アデニルシクラーゼを活性化し、そして従って、cAMPの細胞内レベルを高めることが知られているので、高処理量スクリーニング（HTS）アッセイは、この場合、酵素ルシフェラーゼをコードするレポーター遺伝子の5'上流に結合されるcAMP応答要素から成る遺伝子レポーターシステムを使用した。FSH受容体でのアゴニストは、細胞におけるcAMPを高め、これがCREB（cAMP応答要素結合タンパク質）の活性化をもたらす。この分子は、遺伝子の5'上流のCRE要素と相互作用し、そして要素の下流の遺伝子の高められた転写をもたらす。

【0114】

ルシフェラーゼのための基質（Packard Instrument Company, Meriden, CT, USA）を、本発明の化合物又はFSH（陽性対照として使用される）と共に適切にインキュベートした後、細胞に添加した。発現されるルシフェラーゼの量を、Single Photon Countingモードで作用するTopCountシンチレーション/ルシフェラーゼカウンターを用いて、酵素により生成される発光を安定化することによって測定した。受容体でアゴニストとして作用する化合物は、インキュベーション内で、その濃度に比例して、処理された細胞から光を生成すべきである。発光は、化合物の高い濃度で飽和できるべきである。

【0115】

詳細なHTS一次アッセイ：

深ウェルプレート（マスタープレート）における本発明の化合物を、適切な数のアッセイプレート及び娘プレートと共にロボットデッキ上に負荷した。個々のマスタープレートからの10 μ lアリコート（その対応する娘プレートに移し、そして90 μ lのDME/F12を添加し、そして個々のウェル内で混合した。次に、20 μ lを娘プレートから除き、そしてアッセイプレート中に分散した。

【0116】

プレート上の3個のウェルの個々へのFSHのアリコート（このホルモンに対するEC₁₀₀応答〔5 $\times 10^{-11}$ Mの最終密度〕に等しい）の添加の後、80 μ lの培地（DME/F12+2%血清）及び100 μ lアリコートの細胞（その同じ培地において4 $\times 10^5$ /ml）を添加し、そしてプレートを37°Cで3.5時間インキュベートした。この時点で、プレートをインキュベーターから除去し、そして個々のウェルにおける培地をアスピレートし、そしてプレートの底に付着する細胞を、1mMのCa²⁺及び1mMのMg²⁺を含むPBS300 μ lにより洗浄した。

【0117】

PBSをアスピレートし、そしてPBS100 μ lを個々のウェルに添加した。100 μ lのLucite（製造業者により記載されるようにして調製された）を、個々のウェルに添加し、そしてプレートを、Topcountプレートリーダーに配置する前、40秒間、軽く振盪した。機械内でプレートを3.5分間、暗順応せしめた後、生成された発光の量を、Single Photon Counting

モードを用いて定量化した。データを、ロボット処理コンピューターターミナルにTopcountから電子的に伝送し、そしてオリジナルマスタープレートIDに対応するIDにより新たに命名した。

【0118】

データをExcelマクロを用いて評価し、そしてEC₁₀₀のFSH自体により生成される活性に比較できる活性を示す化合物をさらに、異なった濃度で同じアッセイにより分析した。LDR（対数－用量－応答）曲線を、FSH受容体を含むCHO細胞におけるそれらの化合物について生成し、そしてそれらの曲線をまた、異なったGs－結合された受容体を発現する細胞又はいずれかのトランスフェクトされた受容体を欠いている細胞におけるそれらの曲線と比較した（受容体特異性を確かめるために）。

10

【0119】

低濃度で受容体特異性及び活性を示す化合物を、ヒトFSH受容体を同時発現するY1細胞、又は単離されたラット顆粒層細胞における用量－応答曲線を包含する二次アッセイに進めた。

図6は、化合物XVI, XVII及びXIXについてのFSHアッセイの結果を示す。比較のために、FSHについての結果を示す。個々の化合物についての用量－応答曲線を生成し、そして示す。グラフから、FSHは1.47pMのEC₅₀を有し、化合物XVIは38.8nMのEC₅₀を有し、XVIIの化合物は3.9nMのEC₅₀を有し、そして化合物XIXは1.12µMのEC₅₀を有する。最良に適合する線がFSHについて描かれる。培地のみ及びホルスコリン（forskolin）を用いてのアッセイの結果がまた示されている。アッセイは、個々の化合物のサンプルを用いて、二重反復して行われた。

20

【0120】

例7. ラット顆粒層細胞アッセイ

FSHについての一次ラット顆粒層細胞バイオアッセイを、Dahlなど.(1989) Methods Enzymol., 168: 414-423に記載のようにして行った。低ナノMのFSHの存在下でのエストラジオールへのテストステロンの転換を、このアッセイを用いて検出した。このインビトロアッセイにおいては、FSHの存在下での顆粒層細胞によるエストロゲンへのアンドロステンジオンの転換を、化合物XVI及びXVIIについて測定した。比較のために、FSHをまた、アッセイにおいて試験した。

【0121】

30

細胞を、ポリ-D－リシン－被覆された96－ウェル組織培養プレート上で、5000, 8000, 10,000及び20,000個の細胞/ウェル/200µlのGAB培地でプレートした。プレートを、5%のCO₂/95%の空気インキュベーターにおいて37℃で3日間インキュベートした。培養物を、FSH又はLHによる刺激の前、洗浄した。50µlの4倍濃度のrhFSH, rhLH又はホルスコリンを、培養物に添加した。用量応答曲線の範囲を定義するために、rhFSHを希釈し、その結果、細胞に対する最終濃度は、1, 2及び5での対数当たりの3種の用量に関して、10⁻⁷～10⁻¹⁵の範囲であった。

【0122】

ホルスコリンを、細胞に対する最終濃度が1µMになるよう希釈した。細胞を5%CO₂において37℃でインキュベートした。3日後、細胞上清液を集め、そしてRIAによるエストラジオールの測定のために、GAB培地に1:100で希釈した。RIAを、製造業者の説明書に従って行った。但し、エストラジオール標準を、100ng/mlで無水エタノールにおいて調製し、そして次に、さらに、キット緩衝液の代わりにGAB培地に希釈した。ホルモンの濃度を、Origin Graphicsソフトウェアを用いて、Y－軸上での細胞により生成されるエストラジオールの量に対してX－軸上にプロットした。

40

【0123】

図7に示されるように、化合物XVI及びXVIIは、200nM～5µMの濃度での用量の上昇と共にエストラジオール生成の上昇を示す。この濃度以上で、化合物は生成の低下を示した。なぜならば、たぶんそれは追加の刺激に対してのFSH受容体の脱感受性を引き起こしたからである。その結果は、化合物XVI及びXVIIが、それぞれ1.4µM及び1.2µMのEC₅₀を伴っ

50

て、エストラジオール生成を刺激したことを示す。培地のみを用いてのアッセイの結果がまた示されている。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 は、式XVI及び式XVIIの化合物の合成についてのスキームを示す。

【図 2】 図 2 は、式XVIIIの化合物の合成についてのスキームを示す。

【図 3】 図 3 は、式XIXの化合物の合成についてのスキームを示す。

【図 4】 図 4 は、式XXVの化合物の合成についてのスキームを示す。

【図 5】 図 5 は、式XXVIの化合物の合成についてのスキームを示す。

【図 6】 図 6 は、FSHに比較しての、化合物XVI、XVII及びXIXのLDR分析の結果を示す。

【図 7】 図 7 は、FSHに比較しての、化合物XVI及びXVIIについての一次ラット顆粒層細胞バイオアッセイの結果を示す。

10

【図 1】

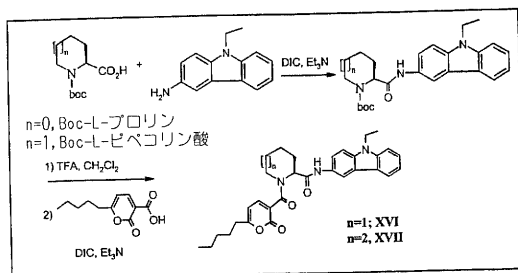


Fig. 1

【図 2】

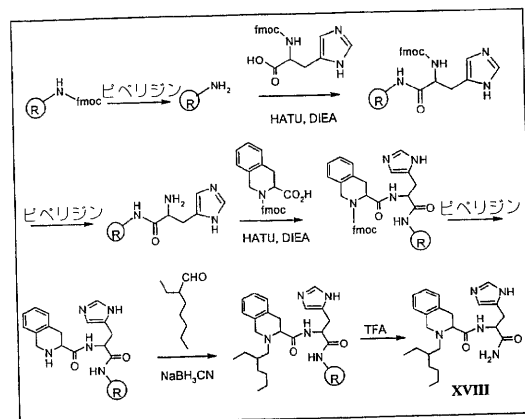


Fig. 2

【図 3】

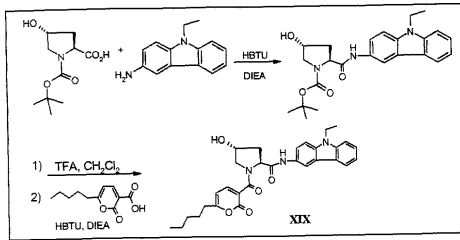


Fig. 3

【図 4】

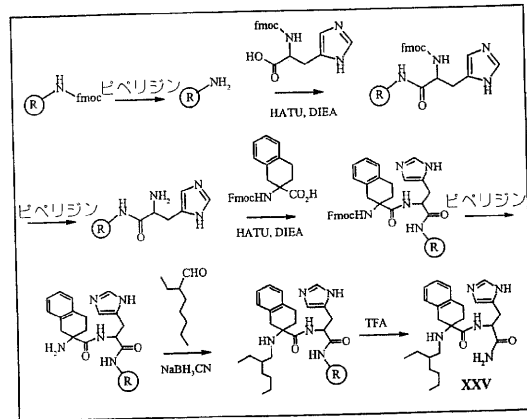


Fig. 4

【図 5】

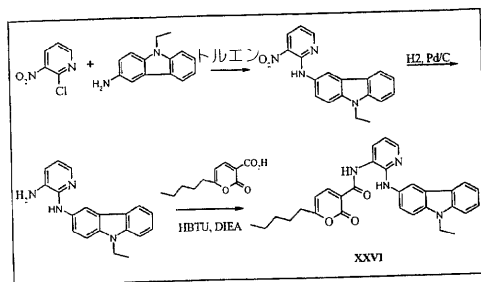


Fig. 5

【図 6】

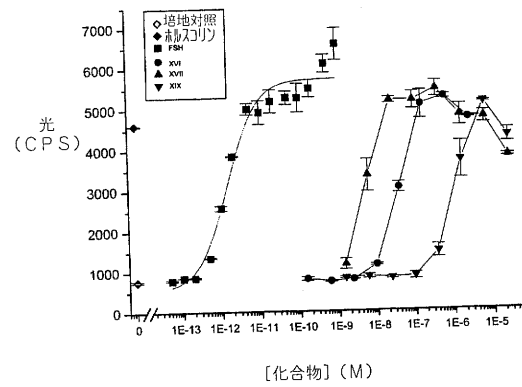


Fig. 6

【図 7】

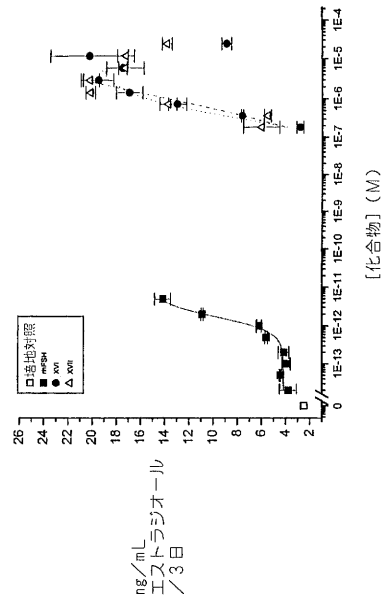


Fig. 7

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 38/24 (2006.01)		A 6 1 K 37/38
A 6 1 P 15/08 (2006.01)		A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100108903
弁理士 中村 和広

(74)代理人 100127085
弁理士 越阪部 倫子

(74)代理人 100134784
弁理士 中村 和美

(74)代理人 100138210
弁理士 池田 達則

(74)代理人 100141977
弁理士 中島 勝

(74)代理人 100145436
弁理士 小池 慎太郎

(74)代理人 100092624
弁理士 鶴田 準一

(74)代理人 100102990
弁理士 小林 良博

(74)代理人 100128495
弁理士 出野 知

(74)代理人 100093665
弁理士 蛭谷 厚志

(72)発明者 エル タイラー, ナビル
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 1 8 6, ミルトン, ジェラルド ロード 1 4 3

(72)発明者 レディ, アドゥラ
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 0 6 2, ノーウッド, ビレッジ ロード ウェスト 2
7 0 2

(72)発明者 バックラー, デビッド
アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 9 4 5, メンダーム, コニファー ドライブ 1 1

(72)発明者 メイガー, シャラッド
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 0 2 1, カトン, ハリソン ロード 2 0

審査官 中西 聡

(56)参考文献 国際公開第99/044987 (WO, A1)
特表平09-505317 (JP, A)
特表平07-501085 (JP, A)
特開平06-199682 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 401/00-421/14
A61K 31/33-31/80
A61P 1/00-43/00

REGISTRY (STN)
CAplus (STN)
MARPAT (STN)