

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-508341

(P2005-508341A)

(43) 公表日 平成17年3月31日(2005.3.31)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 215/20
A61K 31/47
A61K 31/4709
A61P 3/04
A61P 3/06

F I

C O 7 D 215/20
 A 6 1 K 31/47
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/06

テーマコード (参考)

4 C O 3 1
 4 C O 6 3
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 211 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-532059 (P2003-532059)
 (86) (22) 出願日 平成14年9月18日 (2002. 9. 18)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年3月31日 (2004. 3. 31)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/010444
 (87) 国際公開番号 W02003/028727
 (87) 国際公開日 平成15年4月10日 (2003. 4. 10)
 (31) 優先権主張番号 101 48 436.4
 (32) 優先日 平成13年10月1日 (2001. 10. 1)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

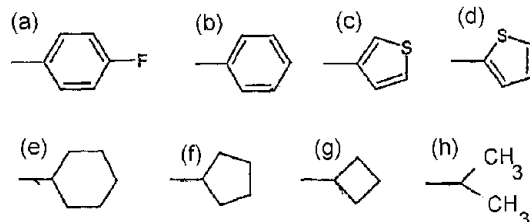
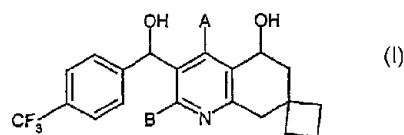
(71) 出願人 503412148
 バイエル・ヘルスケア・アクチエンゲゼル
 シャフト
 Bayer HealthCare AG
 ドイツ連邦共和国 5 1 3 6 8 レーフエルク
 ーゼン
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二
 (74) 代理人 100072730
 弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3-ヒドロキシ- (4-トリフルオロメチルフェニル) -メチル-7-スピロシクロブチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オール誘導体およびコレステロールエステル転送タ

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) (式中、Aは、基 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h) または $-(CH_2)_2CH_3$ を表し、Bは、基 (f) または (h) を表す) の置換テトラヒドロキノリン誘導体およびその塩に関する。本発明はまた、該物質の生産方法および医薬におけるそれらの使用に関する。

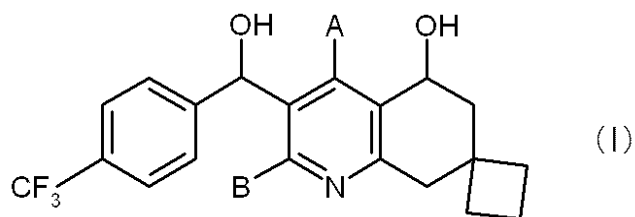


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

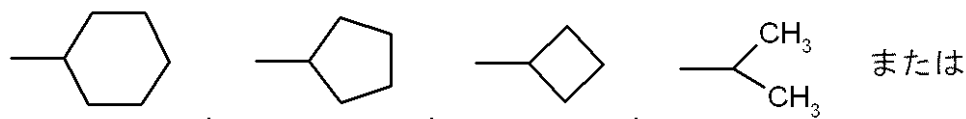
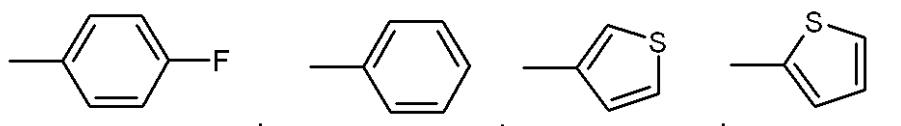
【化 1】



10

式中、A は、基

【化 2】

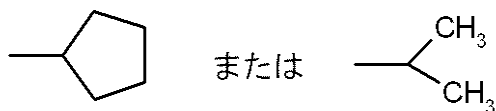


20

- (CH₂)₂CH₃ を表し、

B は、基

【化 3】



を表す、

の化合物、およびそれらの塩。

30

【請求項 2】

A がパラ - フルオロフェニルを表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

B がイソプロピルを表す、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

a n t i 異性体形態の、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

病気の予防および処置用の、請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかにおいて定義される式 (I) の化合物。

40

【請求項 6】

請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかにおいて定義される化合物、並びに不活性、非毒性の医薬的に許容し得る媒体、溶媒および / または賦形剤を含む薬剤。

【請求項 7】

疾患の予防および処置のための、請求項 1 ないし請求項 6 のいずれかにおいて定義される式 (I) の化合物または薬剤の使用。

【請求項 8】

薬剤の生産のための、請求項 1 ないし請求項 5 のいずれかにおいて定義される式 (I) の化合物の使用。

【請求項 9】

50

コレステロールエステル転送タンパク質（ＣＥＴＰ）の阻害およびコレステロール逆転送の刺激のための、請求項１ないし請求項６のいずれかにおいて定義される式（Ⅰ）の化合物または薬剤の使用。

【請求項１０】

HDLコレステロールレベルの同時上昇を伴う血中のLDLコレステロールレベルの低下のための、請求項１ないし請求項６のいずれかにおいて定義される式（Ⅰ）の化合物または薬剤の使用。

【請求項１１】

低リポタンパク質血症、異脂肪血症、高トリグリセリド血症、高脂血症、動脈硬化症、体脂肪蓄積および肥満症、卒中およびアルツハイマー病の処置および予防のための、請求項１０および請求項８のいずれかに記載の使用。

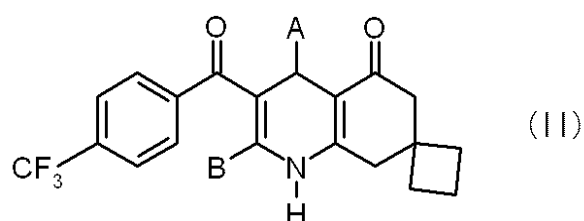
【請求項１２】

請求項１ないし請求項６において定義される式（Ⅰ）の化合物または薬剤が生物に投与され、作用するようにされることを特徴とする、疾患の予防および処置の方法。

【請求項１３】

一般式（ⅠⅠ）

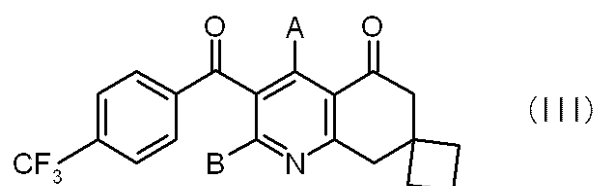
【化４】



20

式中、AおよびBは、請求項１で示した意味を有する、の化合物を、最初に一般式（ⅠⅠⅠ）

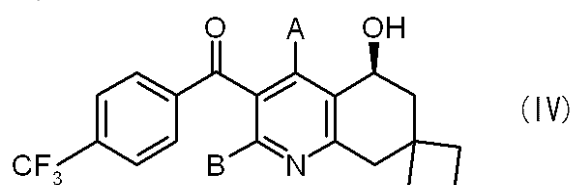
【化５】



30

式中、AおよびBは、請求項１で示した意味を有する、の化合物に酸化し、それを次の工程で非対称還元的手段により反応させて一般式（ⅠⅤ）

【化６】

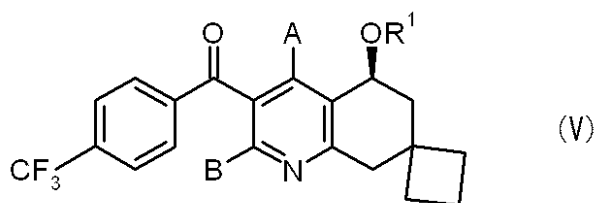


40

式中、AおよびBは、請求項１で示した意味を有する、の化合物を得、それを次いで、

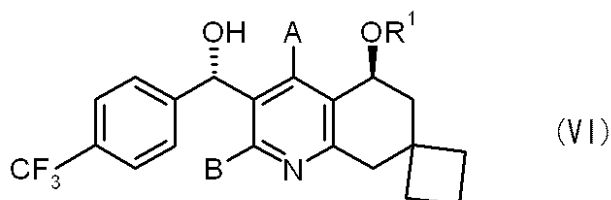
[A] ヒドロキシ保護基の導入により一般式（Ⅴ）

【化 7】



式中、 R^1 は、ヒドロキシ保護基、好ましくは式 $-SiR^2R^3R^4$ (式中、 R^2 、 R^3 および R^4 は、同一かまたは異なり、 $C_1 - C_4$ アルキルを示す) の基を表す、
 の化合物に変換し、続く工程でそれから一般式 (VI) 10

【化 8】



式中、 R^1 、A および B は、請求項 1 で示した意味を有する、
 の化合物を、ジアステレオ選択的還元的手段により調製し、最終的にヒドロキシ保護基を
 常套方法に従って切断するか、
 または、 20

[B] 式 (IV) の化合物を直接還元する、
 を特徴とする、請求項 1 において定義される式 (I) の化合物の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、置換テトラヒドロキノリン類、それらの調製方法、および薬剤におけるそれらの使用に関する。

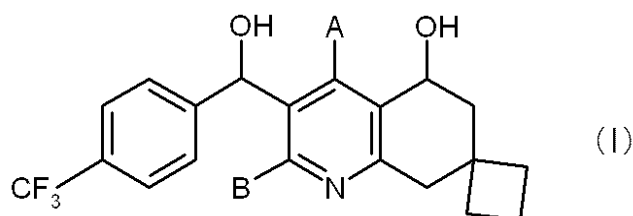
【0002】

薬学的活性を有するテトラヒドロキノリン類は、EP - A - 818448、WO99/15504 および WO99/1421 に開示されている。薬学的活性を有する置換テトラヒ 30
 ドロナフタレン類は、WO99/14174 に開示されている。

【0003】

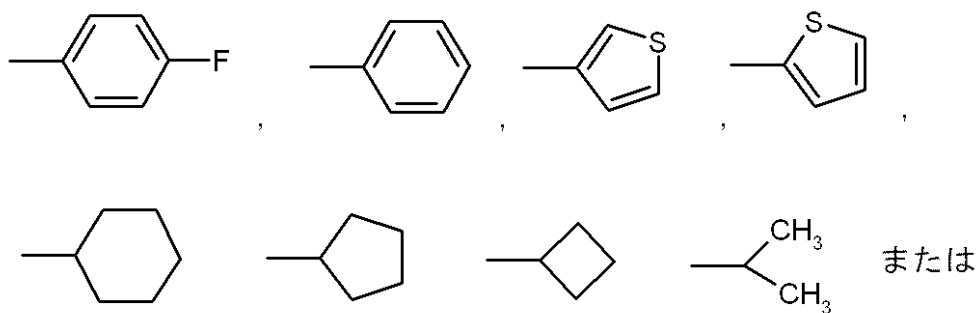
本発明は、一般式 (I)

【化 1】



式中、A は、基

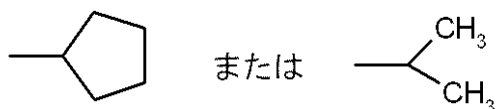
【化 2】



- (CH₂)₂CH₃ を表し、

B は、基

【化 3】



10

を表す、

の新しいテトラヒドロキノリン類に関する。

【0004】

好ましい式 (I) の化合物は、A がパラ - フルオロフェニルを表すものである。

20

好ましい式 (I) の化合物は、同様に、B がイソプロピルを表すものである。

本発明によるテトラヒドロキノリン類は、それらの塩形態においても存在できる。一般に、有機または無機塩基または酸との塩が本明細書で言及され得る。

【0005】

本発明に関して、生理的に許容し得る塩が好ましい。本発明による化合物の生理的に許容し得る塩は、鉱酸、カルボン酸またはスルホン酸と、本発明による物質の塩であり得る。特に好ましい塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸または安息香酸とのものである。

30

【0006】

生理的に許容し得る塩は、同様に、遊離カルボキシル基を有する本発明の化合物の金属またはアンモニウム塩であり得る。特に好ましいものは、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩、および、アンモニアまたは、エチルアミン、ジ - もしくはトリエチルアミン、ジ - もしくはトリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、アルギニン、リジン、エチレンジアミンまたは 2 - フェニルエチルアミンなどの有機アミンから誘導されるアンモニウム塩でもある。

【0007】

本発明による化合物は、像および鏡像をとる (エナンチオマー) か、または像および鏡像をとらない (ジアステレオマー)、立体異性形で存在できる。本発明は、エナンチオマーまたはジアステレオマーと、それらの各々の混合物の両方に関する。これらのエナンチオマーおよびジアステレオマーの混合物は、公知の方法で立体異性的に均一な成分に分離できる。

40

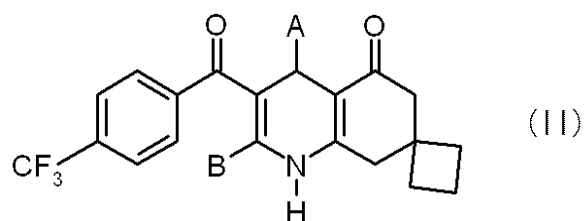
好ましい化合物は、ヒドロキシ基が *anti* 異性体 (Ib) を形成するものである。

【0008】

本発明による一般式 (I) の化合物は、

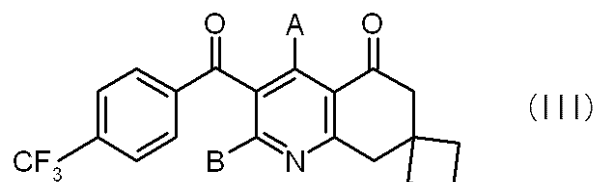
一般式 (II)

【化 4】



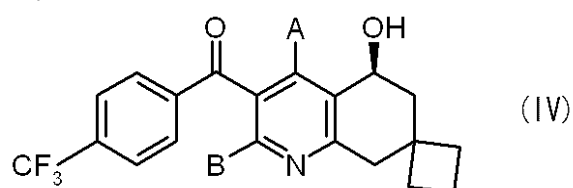
式中、A および B は、上記の意味を有する、
 の化合物を、最初に酸化して、一般式 (I I I)
 【化 5】

10



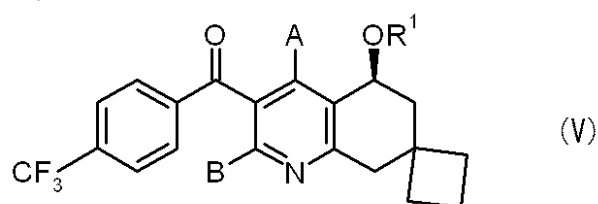
式中、A および B は、上記の意味を有する、
 の化合物を得、次の工程で非対称還元的手段により反応させて一般式 (I V)
 【化 6】

20



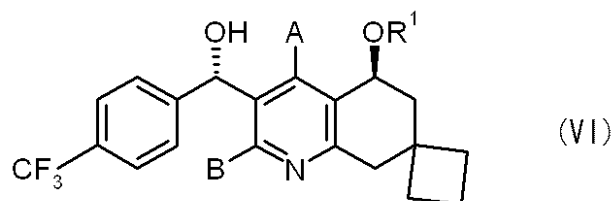
式中、A および B は、上記の意味を有する、
 の化合物を得、それを次いで、
 [A] ヒドロキシ保護基の導入により一般式 (V)
 【化 7】

30



式中、 R^1 は、ヒドロキシ保護基、好ましくは式 $-SiR^2R^3R^4$ (式中、 R^2 、 R^3
 および R^4 は、同一かまたは異なり、 $C_1 - C_4$ アルキルを示す) の基を表す、
 の化合物に変換し、続く工程でそれから一般式 (V I)
 【化 8】

40



式中、 R^1 、A および B は、上記の意味を有する、
 の化合物を、ジアステレオ選択的還元により調製し、続いてヒドロキシ保護基を常套方法
 に従って切断するか、
 または、
 [B] 式 (I V) の化合物を直接還元する、

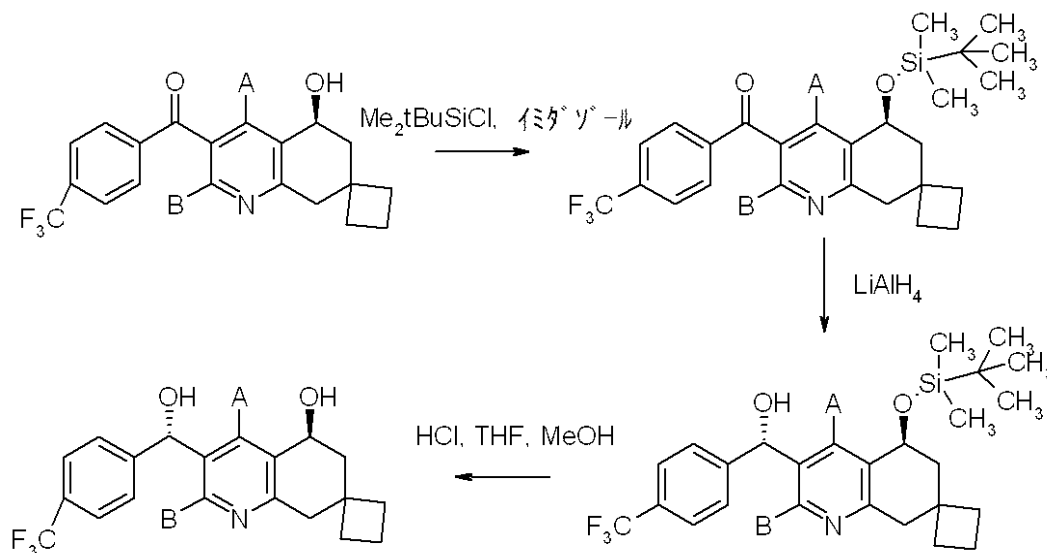
50

により得られる。

【 0 0 0 9 】

[A]

【 化 9 】

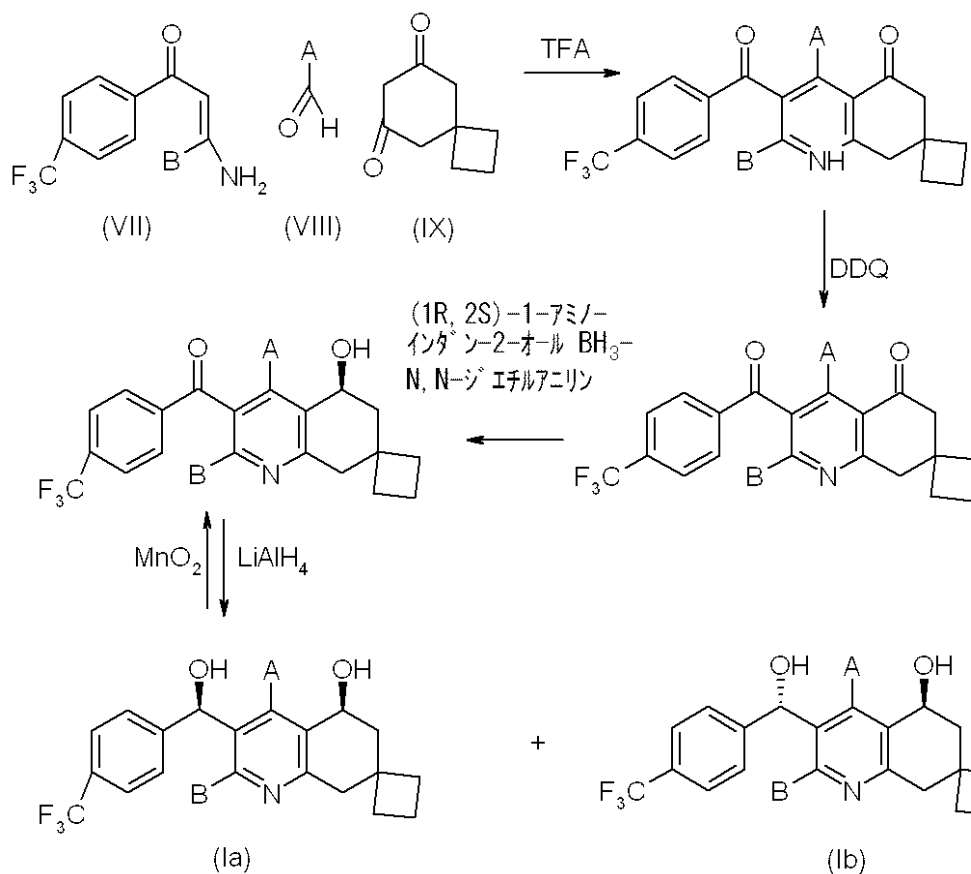


10

【 0 0 1 0 】

[B]

【 化 1 0 】



20

30

40

【 0 0 1 1 】

全方法に適する溶媒は、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは石油画分などの炭化水素類、またはジクロロメタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタン、ジクロロエチレン、トリクロロエチレンまたはクロロベンゼンな

50

どのハロゲン炭化水素類、または酢酸エチル、またはトリエチルアミン、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホラミド、アセトニトリル、アセトンまたはニトロメタンである。上述の溶媒の混合物を使用することも同様に可能である。ジクロロメタンが好ましい。

【0012】

個々の工程に適する塩基は、常套の強塩基性化合物である。これらには、好ましくは、N - ブチル - リチウム、sec - ブチルリチウム、tert - ブチルリチウムもしくはフェニルリチウムなどのオルガノリチウム化合物、またはリチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミドもしくはカリウムアミド、もしくはリチウムヘキサメチルシリルアミドなどのアミド類、または水素化ナトリウムもしくは水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化合物が含まれる。N - ブチルリチウム、水素化ナトリウムまたはリチウムジイソプロピルアミドが特に好ましく採用される。

10

【0013】

還元は、一般に、還元剤を使用して、好ましくは、ケトンのヒドロキシ化合物への還元に適するものを使用して、実行する。不活性溶媒中、場合によりトリアルキルボランの存在下で、金属水素化物または錯体金属水素化物を使用する還元が、ここで特に適する。好ましくは、還元は、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素亜鉛、トリアルキル水素化ホウ素リチウム、ジイソブチル水素化アルミニウム、または水素化リチウムアルミニウムなどの錯体金属水素化物を使用して実行する。還元は、ジイソブチル水素化アルミニウムまたは水素化ホウ素ナトリウムを使用して、非常に特に好ましく実行される。

20

【0014】

一般に、還元剤は、還元される化合物の1モルに対して、1モルないし6mol、好ましくは1モルないし4モルの量で用いる。

【0015】

還元は、一般に、各場合で還元剤および溶媒の選択に依存して、-78 °C ないし+50 °C、好ましくは、DIBALHの場合-78 °C ないし0 °C、NaBH₄の場合0 °C ないし室温の温度範囲で、特に好ましくは-78 °C で進める。

還元は、一般に常圧で進めるが、加圧または減圧で行うことも可能である。

【0016】

水素化は、常套方法に従い、Pd/C、Pt/Cまたはラネーニッケルなどの貴金属触媒の存在下で水素を使用し、上述の溶媒の1つの中で、好ましくはメタノール、エタノールまたはプロパノールなどのアルコール中で、-20 °C ないし+100 °C、好ましくは0 °C ないし+50 °C の温度範囲で、常圧または加圧で、実行する。

30

【0017】

保護基の除去は、一般に、上述のアルコールおよびTHFの1つの中で、好ましくは塩酸の存在下、メタノール/THF中で、0 °C ないし50 °C の温度範囲で、好ましくは室温で、常圧で実行する。特別な場合には、THF中のテトラブチルアンモニウムフッ化物(TBAF)を使用する保護基の切断が好ましい。

【0018】

上記の定義に関して、ヒドロキシ保護基は、一般に、以下の系列からの保護基を表す：トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert - ブチル - ジメチルシリル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、2 - ニトロベンジル、4 - ニトロベンジル、tert - ブチルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、4 - メトキシベンジル、4 - メトキシベンジルオキシカルボニル、テトラヒドロピラニル、ホルミル、アセチル、トリクロロアセチル、2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル、メトキシエトキシメチル、[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル、ベンゾイル、4 - メチルベンゾイル、4 - ニトロベンゾイル、4 - フルオロベンゾイル、4 - クロロベンゾイルまたは4 - メトキシベンゾイル。テトラヒドロ - ピラニル、tert - ブチルジメチルシリルおよびトリイソプロピルシリルが好ましい。tert - ブチルジメチルシリルが特に好ましい。

40

50

【0019】

個々の工程に適する溶媒は、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは石油画分などの炭化水素類、またはジクロロメタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタン、ジクロロエチレン、トリクロロエチレンまたはクロロベンゼンなどのハロゲン炭化水素類である。上述の溶媒の混合物を使用することも同様に可能である。

【0020】

一般式(III)の化合物の調製に適する酸化剤は、例えば、硝酸、セリウム(IV)硝酸アンモニウム、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-ベンゾキノン、クロロクロム酸ピリジニウム(PPC)、塩基性アルミナ上のクロロクロム酸ピリジニウム、四酸化オスミウムおよび二酸化マンガニである。二酸化マンガニおよび硝酸が好ましい。

10

【0021】

酸化は、上述の塩素化炭化水素の1つおよび水の中で実行する。ジクロロメタンおよび水が好ましい。

酸化剤は、一般式(II)の化合物の1モルに対して、1モルないし10mol、好ましくは2モルないし5モルの量で用いる。

酸化は、一般に、-50℃ないし+100℃、好ましくは0℃ないし室温の温度で進める。

酸化は、一般に、常圧で進める。しかしながら、加圧または減圧で酸化を実行することも可能である。

20

【0022】

一般式(IV)の化合物を与える非対称還元は、一般に、上述のエーテル類の1つまたはトルエン中で、好ましくはテトラヒドロフランおよびトルエンの中で実行する。

【0023】

還元は、一般に、エナンチオマー的に純粋な、1R,2S-アミノインダノール、並びに $BH_3 \cdot THF$ 、 $BH_3 \cdot DMS$ および $BH_3 \cdot (C_2H_5)_2NC_6H_5$ などの、ボラン錯体を使用して実行する。ボランジエチルアニリン/1R,2S-アミノインダノールの系が好ましい。

【0024】

還元剤は、一般に、還元される化合物の1モルに対して、1モルないし6mol、好ましくは1モルないし4モルの量で用いる。

還元は、一般に、-78℃ないし+50℃、好ましくは0℃ないし30℃の温度で実行する。

還元は、一般に常圧で進めるが、加圧または減圧で行うことも可能である。

30

【0025】

ヒドロキシ保護基の導入は、上述の炭化水素類、ジメチルホルムアミドまたはTHFの1つの中で、好ましくはルチジンの存在下トルエン中で、-20℃ないし+50℃、好ましくは-5℃ないし室温の温度範囲で、常圧で実行する。

【0026】

シリル保護基の導入のための試薬は、一般に、tert-ブチルジメチルシリル塩化物またはtert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸塩である。tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸塩が好ましい。

40

【0027】

一般式(VI)の化合物の調製のための還元は、一般に、常套の還元剤、好ましくは、ケトンのヒドロキシ化合物への還元に適するものを使用して実行する。不活性溶媒中、場合によりトリアルキルボランの存在下で金属水素化物または錯体金属水素化物を使用する還元が、ここで特に適する。好ましくは、還元は、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素亜鉛、トリアルキル水素化ホウ素リチウム、ジイソブチル水素化アルミニウム、ナトリウムビス-(2-メトキシエトキシ)-ジ

50

ヒドロアルミン酸塩または水素化リチウムアルミニウムなどの錯体金属水素化物を使用して実行する。還元は、非常に特に好ましくは、ナトリウムビス - (2 - メトキシエトキシ) - ジヒドロアルミン酸塩を使用して実行する。

【 0 0 2 8 】

還元剤は、一般に、還元される化合物の 1 モルに対して、1 モルないし 6 m o l、好ましくは 1 モルないし 3 モルの量で用いる。

還元は、一般に、- 2 0 ないし + 1 1 0、好ましくは 0 ないし室温の温度で進める。

還元は、一般に常圧で進めるが、加圧または減圧で行うことも可能である。

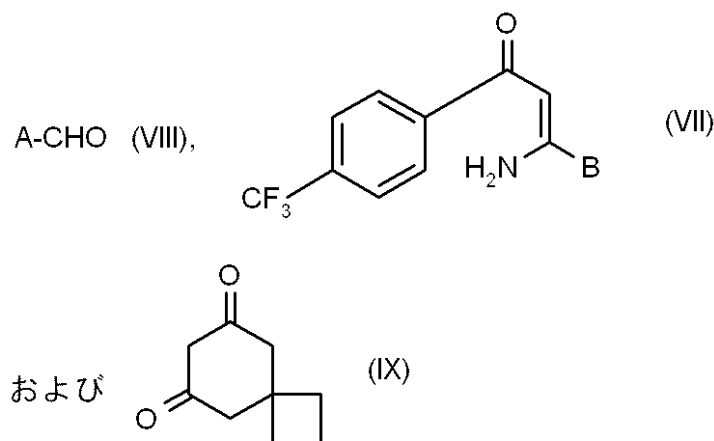
【 0 0 2 9 】

一般式 (V I) の化合物を与える還元では、少量の誤ったジアステレオマーが母液中に残存する。クロロクロム酸ピリジニウム (P C C) または活性化二酸化マンガンなどの常套の酸化剤を使用して、特に活性化二酸化マンガンを使用して、これらの残渣を再酸化し、保護された (V) を得ることができ、従って収量を損失せずに合成サイクルに加えることができる。

【 0 0 3 0 】

一般式 (I I) の化合物は、一般式 (X V a)、(X V I I I) および (X I X)

【 化 1 1 】



式中、A および B は、上記の意味を有する、
の化合物を、酸と反応させることにより調製できる。

【 0 0 3 1 】

一般式 (I I) の化合物の調製に適する溶媒は、上記のエーテル類またはアルコール類である。ジイソプロピルエーテルが好ましい。

一般式 (I I) の化合物の調製に適する酸は、一般に、蔞酸、マレイン酸、リン酸、フマル酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸および無機酸である。トリフルオロ酢酸が好ましい。

【 0 0 3 2 】

酸は、一般に、一般式 (I X) の化合物の 1 モルに対して、0 . 1 モルないし 5 m o l、好ましくは 1 モルの量で用いる。

反応は、一般に、常圧で実行する。しかしながら、加圧または減圧で反応を実行することも可能である。

反応は、一般に、各々の溶媒の還流温度で実行する。

【 0 0 3 3 】

一般式 (V I I)、(V I I I) および (I X) の化合物は、それ自体知られているか、または常套方法に従って調製できる。

【 0 0 3 4 】

本発明による一般式 (I) の化合物は、価値ある薬理学的特性を有し、疾患の予防および

10

20

30

40

50

処置に使用できる。特に、本発明による化合物は、高い活性のあるコレステロールエステル転送タンパク質（CETP）の阻害剤であり、コレステロール逆転送を刺激する。本発明による活性化合物は、血中のLDLコレステロールレベル（低密度リポタンパク質）の低下を、HDLコレステロールレベル（高密度リポタンパク質）の上昇と同時にもたらし。従って、それらは、低リポタンパク血症、異脂肪血症、高トリグリセリド血症、高脂質血症または動脈硬化症の処置および予防に用いることができる。本発明による活性化合物は、さらに、体脂肪蓄積および肥満症の処置および予防に用いることもできる。本発明による活性化合物は、さらに、卒中およびアルツハイマー病の処置および予防に適する。

【0035】

本発明による活性化合物は、さらなる代替処置を開拓し、薬学の拡充を意味する。既知かつ過去に用いられた製剤と比較して、本発明による化合物は、作用スペクトルの改善を示す。それらは、特に心血管領域において、素晴らしい特異性、良好な許容性および低い副作用により、好ましく特徴付けられる。本発明による化合物の利点は、それらの高い活性に加えて、脂肪組織における沈着性が低いことである。

薬理学的作用は、既知のCETP阻害試験の手段により検出できる。

【0036】

新しい活性化合物は、単独で、そして必要なら、好ましくはCETP阻害剤、抗糖尿病薬、抗酸化薬、細胞分裂停止剤、カルシウムアンタゴニスト、血圧降下薬、甲状腺ホルモン模倣剤（thyromimetic）、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤、HMG-CoAリダクターゼ遺伝子発現の阻害剤、スクアレン合成阻害剤、ACAT阻害剤、循環促進剤、血小板凝集阻害剤、抗凝血剤、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、MTP阻害剤、アルドースリダクターゼ阻害剤、フィブラート類、ナイアシン、食欲低下剤、リパーゼ阻害剤およびPPARαゴニストからなる群からの他の活性化合物と組み合わせて投与できる。

【0037】

家族性高脂血症、体脂肪蓄積および真性糖尿病の処置のための、本発明による一般式（I）の化合物とグルコシダーゼおよび/またはアミラーゼ阻害剤の組合せが好ましい。本発明に関して、グルコシダーゼおよび/またはアミラーゼ阻害剤は、例えば、アカルボース、アジポシン（adiposine）、ボグリボース、ミグリトール、エミグリタート、MDL25637、カミグリボース（camiglibose）（MDL73945）、テンダミスタート（tendamistate）、AI3688、トレスタチン（trestatin）、プラディマイシン-Qおよびサルボスタチン（salbostatin）である。

アカルボース、ミグリトール、エミグリタートまたはボグリボースと、上述の本発明による一般式（I）の化合物の1つの組合せも好ましい。

【0038】

異脂肪血症、複合高脂血症、抗コレステロール血症または高トリグリセリド血症を処置するための、本発明による化合物と、コレステロール低下性スタチン類、HDL上昇性成分、胆汁酸吸収遮断剤、コレステロール吸収遮断剤、血管作用性成分またはApoB低下性成分の組合せは、さらに好ましい。

上述の組合せは、冠動脈心疾患（例えば、心筋梗塞）の一次または二次予防に用いることもできる。

【0039】

本発明に関して、スタチン類は、例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンおよびセリバスタチンである。ApoB低下剤は、例えば、MTP阻害剤であり、血管作用性成分は、例えば、しかし限定的ではなく、接着阻害剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、細胞増殖阻害剤または拡張剤活性を有する物質であり得る。

【0040】

スタチン類またはApoB阻害剤と、上述の本発明による一般式（I）の化合物の1つの組合せが好ましい。

10

20

30

40

50

【0041】

活性化合物は、全身のおよび／または局所的に作用し得る。このために、例えば、経口、非経腸、経肺、経鼻、舌下、経舌、頬内、経直腸、経皮、結膜、耳内またはインプラントとしてなど、適する方法で投与できる。

この投与経路のために、活性化合物は、適する投与形で投与できる。

【0042】

経口投与には、例えば、錠剤（非被覆および被覆錠剤、例えば腸溶性被覆を施された錠剤またはフィルム被覆錠剤）、カプセル剤、糖衣錠剤、顆粒剤、小丸剤、粉末剤、乳剤、懸濁剤および液剤などの、活性化合物を迅速におよび／または修飾形態で送達する公知の投与形が適する。

10

【0043】

非経腸投与は、吸収段階を回避して（静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内または腰椎内）、または吸収段階を含めて（筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内）実行できる。非経腸投与に適する投与形は、なかんずく、液剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤および滅菌粉末剤形態の注射および点滴製剤である。

【0044】

他の投与経路には、例えば、吸入医薬形態（なかんずく、粉末吸入器、噴霧器）、点鼻剤／液剤、スプレー剤；経舌、舌下または頬内投与される錠剤またはカプセル剤、またはカプセル剤、坐剤、耳内および眼内製剤、腔カプセル剤、水性懸濁剤（ローション剤、震盪混合物）、親油性懸濁剤、軟膏、クリーム、ミルク、ペースト、散布剤またはインプラントが適する。

20

【0045】

新しい活性化合物は、薬剤の生産、特に上述の疾患の予防および処置のための薬剤の生産に使用される。

【0046】

薬剤は、既知の方法で、本発明による化合物を、錠剤、被覆錠剤、小丸剤、顆粒剤、エーロゾル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤および液剤などの常套の製剤に変換することにより調製する。これは、不活性、非毒性の、医薬的に適する賦形剤を使用して実行する。これには、なかんずく、媒体（例えば、微結晶性セルロース）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール）、乳化剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム）、分散剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然バイオポリマー（例えば、アルブミン）、安定化剤（例えば、アスコルビン酸などの抗酸化剤）、着色剤（例えば、酸化鉄などの無機色素）または味および／または臭気の矯正剤が含まれる。このことに関して、治療的活性化合物は、各場合において、総混合物の重量で約0.5ないし90%の濃度で、即ち、指示された用量範囲を達成するために十分な量で、存在すべきである。

30

【0047】

製剤は、例えば、溶媒および／または媒体を使用して活性化合物を延ばすことにより、適するならば乳化剤および／または分散剤を使用して、調製する。例えば、希釈剤として水を使用するならば、場合により補助溶媒として有機溶媒を使用できる。

【0048】

静脈内、非経腸、経舌、および特に経口投与が好ましい。

非経腸投与の場合、適する液体媒体を使用する活性化合物の液剤を用いることができる。

40

【0049】

一般に、静脈内投与の場合には約0.001ないし1mg/kg、好ましくは約0.01ないし0.5mg/kg体重、経口投与の場合には約0.01ないし100mg/kg、好ましくは約0.01ないし20mg/kg体重、非常に特に好ましくは約0.1ないし10mg/kg体重の量を投与することが、有効な結果を達成するのに有利であることが明らかにされた。

【0050】

これにも関わらず、適するならば、上述の量から逸脱することが必要であり得る。即ち、

50

体重、投与経路のタイプ、薬剤に対する個体の挙動、製剤の方法および投与時間または間隔による。従って、いくつかの場合では、上述の最小量より少ない量で処理するのが十分であり得、一方他の場合には、上述の上限を超えなければならない。比較的大量に投与する場合、一日のうちにこれらを数回の別々の用量に分けることが賢明であり得る。

【 0 0 5 1 】

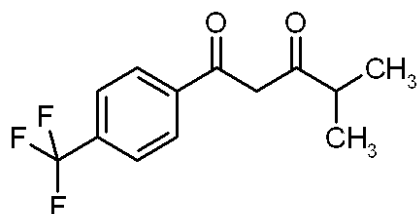
以下の実施例は、本発明を例示説明するのに役立つ。本発明は、これにより実施例に限定されるものではない。

【 0 0 5 2 】

実施例

1. 1 - イソプロピル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - プロパン - 1 , 3 - ジオン 10

【 化 1 2 】



6 2 7 . 6 g (5 . 5 9 m o l 、 1 . 7 当量) のカリウム t e r t - ブトキシドを、 3 l の 20
T H F に導入し、 1 3 . 9 g (0 . 0 5 m o l 、 0 . 0 1 6 当量) の 1 8 - クラウン - 6 エーテルを添加する。 1 . 5 l の T H F 中の 6 1 9 g (3 . 2 9 m o l 、 1 当量) のトリフル
オロメチルアセトフェノンの溶液および 1 . 5 l の T H F 中の 6 7 2 g (6 . 5 8 m o l 、
2 当量) のメチルイソ酪酸塩の溶液を、 2 個の滴下漏斗から同時に滴下して R T で 1 5 分
間かけて添加する。混合物を還流下で 4 時間攪拌する。冷却後、 4 l の 1 0 % 塩酸を滴下
して 0 で添加し、有機相を分離し、水相を 2 l の酢酸エチルで抽出する。有機相を各回
2 l の N a C l 溶液で 4 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、残渣を蒸留する
。

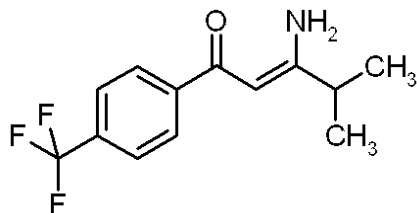
収量 : 6 1 8 g (6 9 . 8 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) = 1.2 (d, 6H), 2.6 (sept, 1H), 6.2 (s, 1H), 7.7 (m, 2 30
H), 8.0 (m, 2H), 16.1 (s, 1H) ppm.

【 0 0 5 3 】

2. 3 - アミノ - 3 - イソプロピル - 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - プロ
ペノン

【 化 1 3 】



6 1 7 g (2 . 3 9 m o l 、 1 当量) の実施例 1 由来化合物および 3 0 5 . 7 g (3 . 9 7
m o l 、 1 . 6 6 当量) の酢酸アンモニウムをエタノールに溶解し、還流下で 4 時間攪拌
する。溶液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ
、濃縮する。生成物をシクロヘキサンから結晶化する。

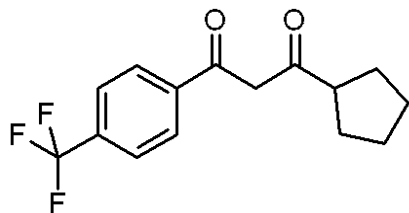
収量 : 5 0 2 g (8 0 . 3 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) = 1.2 (d, 3H), 2.5 (sept, 1H), 5.4 (br.s, 1H), 5.7 (s
, 1H), 7.7 (m, 2H), 8.0 (m, 2H), 10.5 (br.s, 1H) ppm.

【 0 0 5 4 】

3. 1 - シクロペンチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - プロパン - 1, 3 - ジオン

【化 1 4】



10

226.8 g (2.02 mol) のカリウム *tert* - ブトキシド、5.05 g (0.019 mol) の 18 - クラウン - 6 エーテル、225 g (1.20 mol) のトリフルオロメチルアセトフェノンおよび 305.7 g (2.39 mol) のメチルシクロペンチルカルボン酸塩を、実施例 1 の方法と同様に反応させる。

収量：256 g (75.3%)

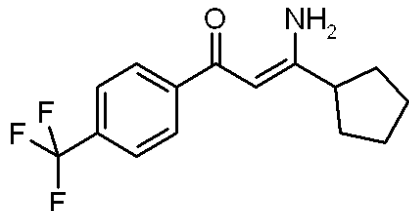
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 1.5-2.0 (compl. region, 8H), 2.9 (m, 1H), 6.2 (s, 1H), 7.7 (m, 2H), 8.0 (m, 2H), 16.1 (s, 1H) ppm.

【0055】

4. 3 - アミノ - 3 - シクロペンチル - 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - プロペノン

20

【化 1 5】



1622.6 g (5.7 mol) の実施例 3 由来化合物および 730 g (9.48 mmol) の酢酸アンモニウムを、実施例 2 の方法と同様に反応させる。

30

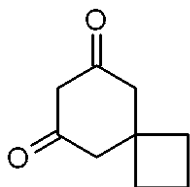
収量：1028 g (63%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 1.7 (m, 6H), 2.1 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 5.4 (br.s, 1H), 5.8 (s, 1H), 7.7 (m, 2H), 8.0 (m, 2H), 10.5 (br.s, 1H) ppm.

【0056】

5. シクロブチル - ジメドン (スピロ [3, 5] ノナン - 6, 8 - ジオン)

【化 1 6】



40

メタノール中の 30% 強度 NaOMe 500 ml を、640 ml のメタノールに導入および希釈する。これに 359 g のジメチルマロン酸塩を約 60 で添加し、混合物を還流に 10 分間加熱する。300 g のシクロブチリデン - 2 - プロパノンを添加し、混合物を還流下で 4 時間加熱する。加水分解のために、1600 ml の水に溶解した 336 g の KOH を添加し、混合物を還流下で 1 時間加熱する。それを 20% 強度塩酸で酸性化し、pH 3 ないし 5 で CO_2 の放出が終わるまで攪拌する。メタノールの蒸留後、混合物を室温に冷却しながら攪拌し、沈殿固体を単離し、中性まで洗浄し、55 で真空乾燥する。

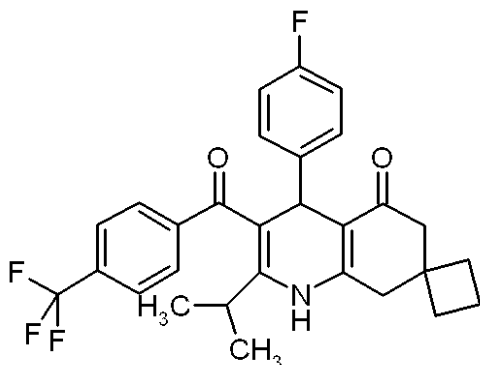
収量：412 g、理論値の 99.4% に相応 (NMR , DMSO , 1.7-1.95 ppm m (6H); 2.4 ppm 50

s (4H), 5.2 ppm s (1H); 11.1 ppm br.s (OH).

【0057】

6. 2-イソプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-キノリン-5-オン

【化17】



10

507 mg (1.97 mmol, 1.2当量)の実施例2由来化合物を20 mlのジイソプロピルエーテルに導入し、0.253 ml (3.29 mmol, 2当量)のトリフルオロ酢酸および250 mg (1.64 mmol, 1当量)のスピロ[3,5]ノナン-6,8-ジオンを添加する。室温で10分間撹拌した後、0.264 ml (2.46 mmol, 1.5当量)の4-フルオロベンズアルデヒドを添加し、混合物を還流下で18時間加熱する。冷却後、それを氷浴中で15分間撹拌し、得られた沈殿を吸引濾過し、冷ジイソプロピルエーテルで洗浄する。

20

収量: 640 mg (78.3%)

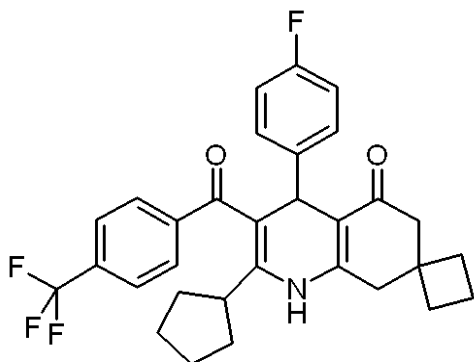
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 1.1 (t, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 4H), 2.4 (d, 1H), 2.7 (d, 1H), 2.6 (s, 2H), 3.1 (sept, 1H), 4.9 (s, 1H), 5.8 (s, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.6 (m, 4H) ppm.

【0058】

7. 2-シクロペンチル-4-(4-フルオロフェニル)-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-キノリン-5-オン

30

【化18】



40

実施例6の方法と同様に、1.03 g (3.64 mmol)の実施例4由来化合物、678 mg (5.46 mmol)の4-フルオロベンズアルデヒドおよび834 mg (5.46 mmol)のスピロ[3,5]ノナン-6,8-ジオンを反応させる。

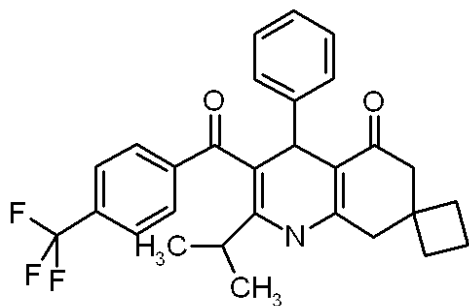
収量: 1.41 g (68%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 1.38 - 2.03 (m, 14H); 2.43 (d, 1H); 2.56 (d, 1H); 2.59 (m, 2H); 3.06 (m, 1H); 4.96 (s, 1H); 5.75 (s, 1H); 6.77-6.86 (m, 2H); 6.97-7.05 (m, 2H); 7.59-7.69 (m, 4H) ppm.

【0059】

50

8. 2-イソプロピル-4-フェニル-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフル
 オロメチルベンゾイル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-キノリン-5-オン
 【化19】



10

実施例6の方法と同様に、507mg(1.97mmol)の実施例2由来化合物、0.25ml(2.46mmol)のベンズアルデヒドおよび250mg(1.64mmol、1当量)のスピロ[3,5]ノナン-6,8-ジオンを反応させる。

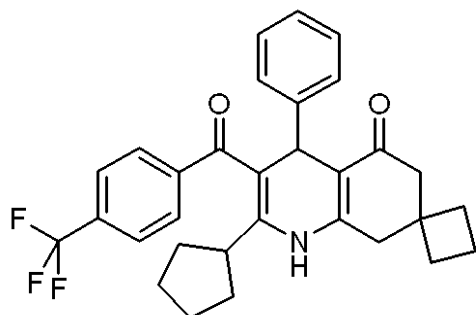
収量: 272mg(34.6%)

LC/MS(B) rt 4.82分、MS(ESI): 480[M+H]

【0060】

9. 2-シクロペンチル-4-フェニル-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフル
 オロメチルベンゾイル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-キノリン-5-オン
 【化20】

20



30

実施例6の方法と同様に、558mg(1.97mmol)の実施例4由来化合物、0.25ml(2.46mmol)のベンズアルデヒドおよび250mg(1.64mmol、1当量)のスピロ[3,5]ノナン-6,8-ジオンを反応させる。

未精製の収量: 193mg(23%)

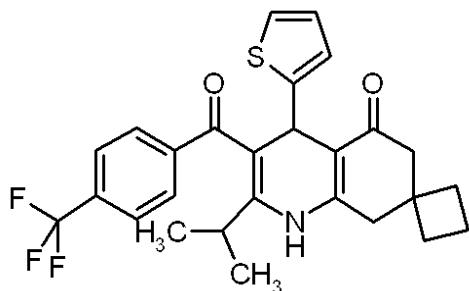
LC/MS(A) rt 3.5分、MS(ESI): 506[M+H]

【0061】

10. 2-イソプロピル-4-(2-チエニル)-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフル
 オロメチルベンゾイル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-キノリン-5-
 オン

【化21】

40



実施例6の方法と同様に、507mg(1.97mmol)の実施例2由来化合物、0.2 50

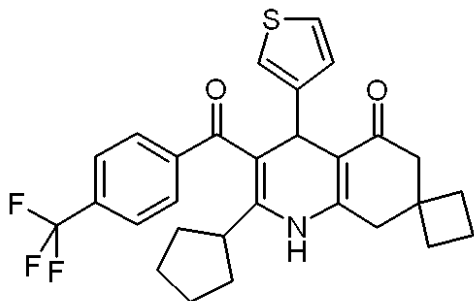
3 ml (2.46 mmol) の 2 - チオフェンカルボアルデヒドおよび 250 mg (1.64 mmol、1 当量) のスピロ[3,5]ノナン - 6,8 - ジオンを反応させる。

未精製の収量: 450 mg (56.4%)

【0062】

11. 2 - シクロペンチル - 4 - (3 - チエニル) - 7 - スピロシクロブチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 4,6,7,8 - テトラヒドロ - 1H - キノリン - 5 - オン

【化22】



10

実施例 6 の方法と同様に、558 mg (1.97 mmol) の実施例 4 由来化合物、0.22 ml (2.46 mmol) の 3 - チオフェンカルボアルデヒドおよび 250 mg (1.64 mmol、1 当量) のスピロ[3,5]ノナン - 6,8 - ジオンを反応させる。

20

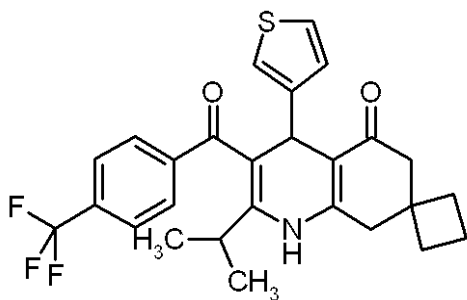
未精製の収量: 261 mg (31%)

LC/MS (A) rt 3.5 分、MS (ESI): 512 [M+H]

【0063】

12. 2 - イソプロピル - 4 - (3 - チエニル) - 7 - スピロシクロブチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 4,6,7,8 - テトラヒドロ - 1H - キノリン - 5 - オン

【化23】



30

実施例 6 の方法と同様に、568 mg (2.21 mmol) の実施例 2 由来化合物、0.24 ml (2.76 mmol) の 3 - チオフェンカルボアルデヒドおよび 280 mg (1.84 mmol、1 当量) のスピロ[3,5]ノナン - 6,8 - ジオンを反応させる。

収量: 599 mg (67%)

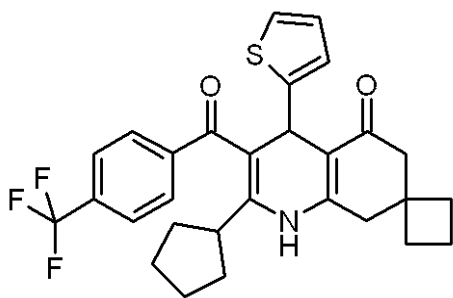
40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 1.1 (t, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.7 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (m, 3H), 2.5 (d, 1H), 2.7 (d, 1H), 2.6 (s, 2H), 3.2 (sept, 1H), 5.1 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.7 (m, 4H) ppm.

【0064】

13. 2 - シクロペンチル - 4 - (2 - チエニル) - 7 - スピロシクロブチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 4,6,7,8 - テトラヒドロ - 1H - キノリン - 5 - オン

【化24】



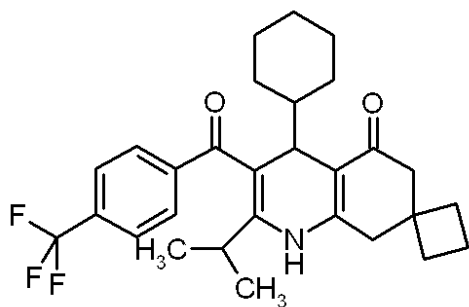
実施例 6 の方法と同様に、558 mg (1.97 mmol) の実施例 4 由来化合物、276 mg (2.46 mmol) の 2 - チオフェンカルボアルデヒドおよび 250 mg (1.64 mmol、1 当量) のスピロ [3,5] ノナン - 6,8 - ジオンを反応させる。

未精製の収量：500 mg (60%)

【0065】

14. 2 - イソプロピル - 4 - シクロヘキシル - 7 - スピロシクロブチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 4,6,7,8 - テトラヒドロ - 1H - キノリン - 5 - オン

【化 25】



実施例 6 の方法と同様に、1.038 g (4.04 mmol) の実施例 2 由来化合物、0.611 ml (5.05 mmol) のシクロヘキサノカルボアルデヒドおよび 571 mg (3.36 mmol、1 当量) のスピロ [3,5] ノナン - 6,8 - ジオンを反応させる。

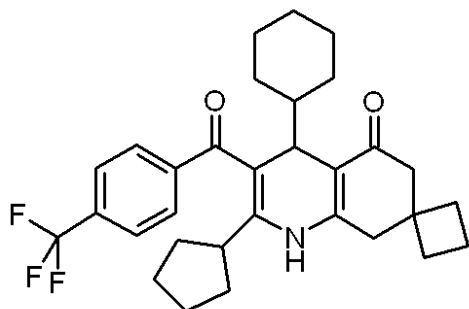
収量：726 mg (44.4%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 0.9 (m, 6H), 1.1 (d, 3H), 1.3 (d, 3H), 1.5 (m, 4H), 2.0 (m, 7H), 2.5 (d, 1H), 2.6 (s, 2H), 2.7 (d, 1H), 3.5 (sept, 1H), 3.7 (d, 1H), 5.9 (s, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (m, 2H) ppm.

【0066】

15. 2 - シクロペンチル - 4 - シクロヘキシル - 7 - スピロシクロブチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 4,6,7,8 - テトラヒドロ - 1H - キノリン - 5 - オン

【化 26】



実施例 6 の方法と同様に、893 mg (3.15 mmol) の実施例 4 由来化合物、0.48 ml (3.94 mmol) のシクロヘキサノカルボアルデヒドおよび 398 mg (2.6

2 mmol、1当量)のスピロ[3,5]ノナン-6,8-ジオンを反応させる。

収量: 350 mg (26%)

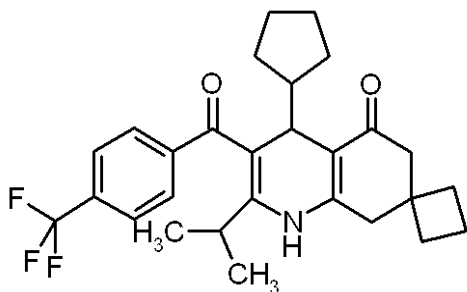
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 1.0 (m, 6H), 1.3 (m, 1H), 1.6 (m, 6H), 1.7 (m, 6H), 1.9 (m, 6H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (d, 1H), 2.6 (s, 2H), 2.7 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 5.9 (s, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.8 (m, 2H) ppm.

【0067】

16. 2-イソプロピル-4-シクロペンチル-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-キノリン-5-オン

【化27】

10



実施例6の方法と同様に、1.014 g (3.94 mmol)の実施例2由来化合物、0.689 ml (6.57 mmol)のシクロペンタンカルボアルデヒドおよび499 mg (3.28 mmol、1当量)のスピロ[3,5]ノナン-6,8-ジオンを反応させる。

収量: 299 mg (19%)

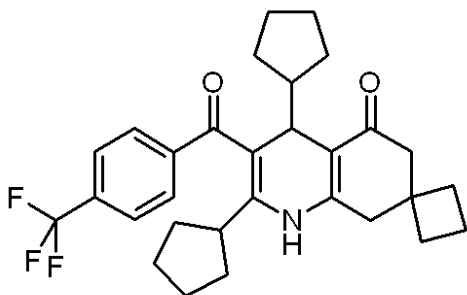
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 0.9 (m, 2H), 1.1 (t, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.3-1.6 (m, 6H), 2.0 (m, 6H), 2.4 (d, 1H), 2.6 (s, 2H), 2.7 (d, 1H), 3.5 (sept, 1H), 3.8 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.8 (m, 2H) ppm.

【0068】

17. 2,4-ジシクロペンチル-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-キノリン-5-オン

【化28】

30



実施例6の方法と同様に、1.116 g (3.94 mmol)の実施例4由来化合物、0.689 ml (6.57 mmol)のシクロペンタンカルボアルデヒドおよび499 mg (3.28 mmol、1当量)のスピロ[3,5]ノナン-6,8-ジオンを反応させる。

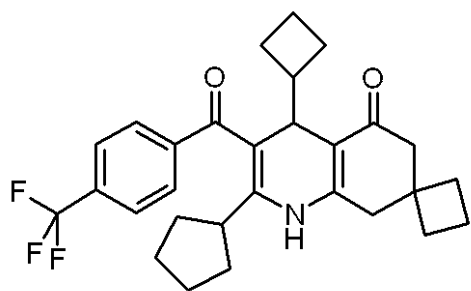
未精製の収量: 300 mg (18.3%)

【0069】

18. 2-シクロペンチル-4-シクロブチル-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-キノリン-5-オン

【化29】

40



実施例 6 の方法と同様に、1.116 g (3.94 mmol) の実施例 4 由来化合物、0.591 ml (6.57 mmol) のシクロブタンカルボアルデヒドおよび 499 mg (3.28 mmol、1 当量) のスピロ[3,5]ノナン-6,8-ジオンを反応させる。

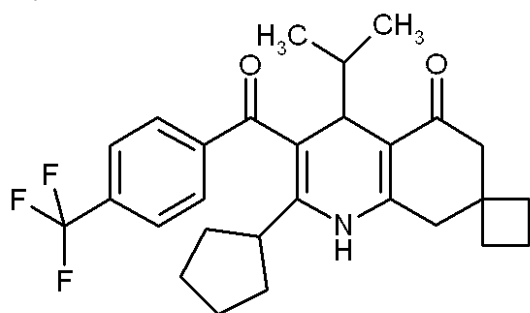
未精製の収量：1.11 g (70%)

LC/MS (A) rt 3.6 分、MS (ESI) : 484 [M + H]

【0070】

19. 2-シクロペンチル-4-イソプロピル-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-キノリン-5-オン

【化30】



実施例 6 の方法と同様に、1.116 g (3.94 mmol) の実施例 4 由来化合物、2.369 g (32.85 mmol、10 当量) の 2-メチルプロピオンアルデヒドおよび 499 mg (3.28 mmol、1 当量) のスピロ[3,5]ノナン-6,8-ジオンを反応させる。

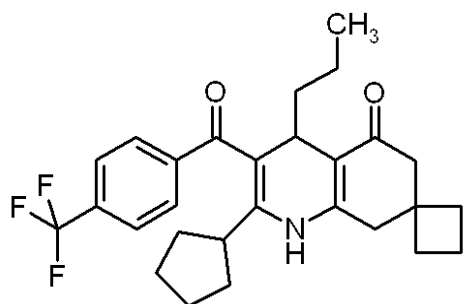
収量：202.5 mg (13.1%)

LC/MS (A) rt 3.69 分、MS (ESI) : 472 [M + H]

【0071】

20. 2-シクロペンチル-4-(1-プロピル)-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-キノリン-5-オン

【化31】



実施例 6 の方法と同様に、1.116 g (3.94 mmol) の実施例 4 由来化合物、2.96 ml (32.85 mmol、10 当量) のブタナールおよび 499 mg (3.28 mmol、1 当量) のスピロ[3,5]ノナン-6,8-ジオンを反応させる。

20

30

40

50

0.1、1当量)のスピロ[3,5]ノナン-6,8-ジオンを反応させる。

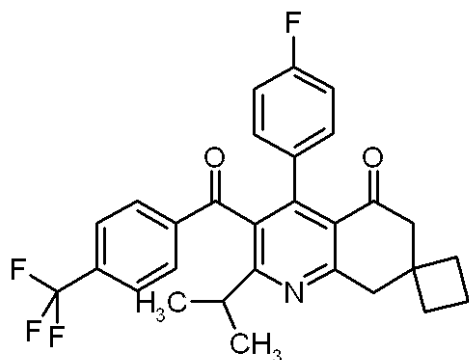
収量: 192 mg (12.4%)

LC/MS (A) rt 3.71分、MS (ESI): 472 [M+H]

【0072】

21. 2-イソプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【化32】



10

635 mg (1.28 mmol、1当量)の実施例6由来化合物を20 mlのジクロロメタンに溶解し、室温で318.7 mg (1.40 mmol、1.1当量)の2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)と共に1時間攪拌する。混合物を回転エバポレーター上で濃縮し、生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル20:1-10:1で抽出)により単離する。

20

収量: 573 mg (90.6%)

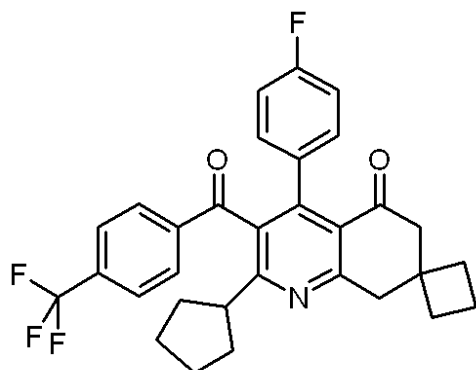
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 1.2 (tr, 6H), 2.0 (m, 6H), 2.7 (s, 2H), 2.8 (sept, 1H), 3.4 (s, 2H), 6.5-7.0 (br. m, 4H), 7.6 (m, 4H) ppm.

【0073】

22. 2-シクロペンチル-4-(4-フルオロフェニル)-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

30

【化33】



40

10 g (10.4 mmol)の二酸化マンガ(Merck No. 805958 - 活性、沈殿、約90%)を、室温で、ジクロロメタン(30 ml)中の1.375 g (2.43 mmol)の実施例7由来化合物の溶液に添加する。室温で1時間攪拌した後、珪藻土および海砂層を通して混合物を濾過し、ジクロロメタンで激しく洗浄する。濾過物を真空濃縮し、ジクロロメタンを添加したEA/PE 1:7の混合物を使用して残渣を溶かし、EA/PE 1:7を使用するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製する。溶媒を除去した後、黄色がかった白色の結晶性固体を単離する。

収量: 1.05 g (83%)

50

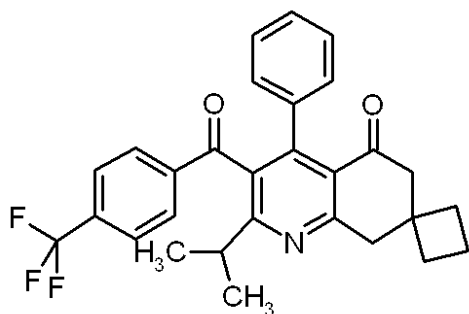
MS (ESI) : 522 (M + H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) = 1.5 - 2.1 (m, 14 H); 2.72 (s, 2H); 2.85 (m., 1H); 3.37 (s, 2H); 6.55-7.13 (br. m, 4H); 7.55-7.62 (m, 4H) ppm.

【0074】

23. 2-イソプロピル-4-フェニル-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【化34】



10

272 mg (0.57 mmol) の実施例 8 を、実施例 21 由来化合物の方法と同様に反応させる。

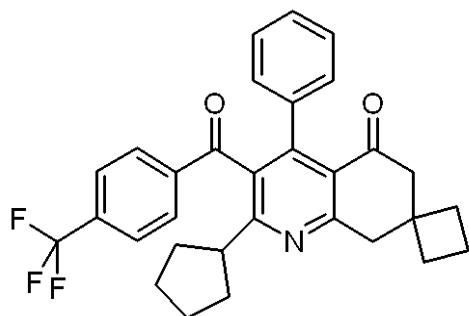
収量 : 262 mg (96.8%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 1.2 (tr, 6H), 2.0 (m, 6H), 2.7 (s, 2H), 2.8 (sept., 1H), 3.4 (s, 2H), 6.8-7.2 (br. m, 4H), 7.6 (m, 4H) ppm. 20

【0075】

24. 2-シクロペンチル-4-フェニル-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【化35】



30

190 mg (0.38 mmol) の実施例 9 を、実施例 21 由来化合物の方法と同様に反応させる。

収量 : 20 mg (10.6%)

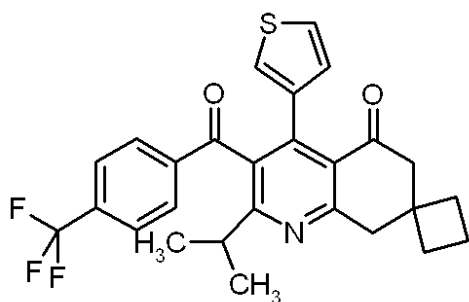
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 1.8-2.1 (m, 12H), 2.7 (s, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.4 (s, 2H), 6.7-7.1 (br. m, 4H), 7.6 (m, 4H) ppm.

【0076】

25. 2-イソプロピル-4-(3-チエニル)-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【化36】

40



596 mg (1.23 mmol) の実施例 12 を、実施例 21 由来化合物の方法と同様に反応させる。

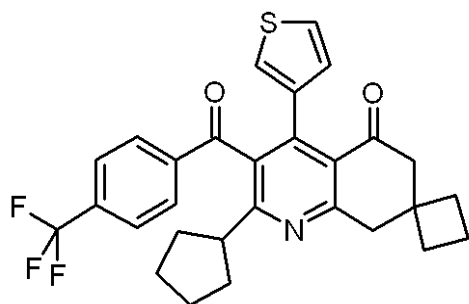
収量：553 mg (93.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 1.2 (m, 6H), 2.0 (m, 6H), 2.7 (s, 2H), 2.8 (sept., 1H), 3.4 (s, 2H), 6.6 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.6 (m, 4H) ppm.

【0077】

26. 2 - シクロペンチル - 4 - (3 - チエニル) - 7 - スピロシクロブチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 7,8 - ジヒドロ - 6H - キノリン - 5 - オン

【化37】



220 mg (0.43 mmol) の実施例 11 を、実施例 21 由来化合物の方法と同様に反応させる。

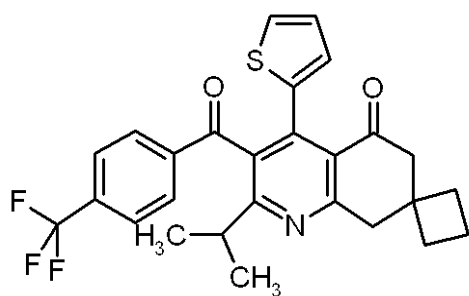
収量：180 mg (82.1%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 1.8-2.1 (br. m, 12H), 2.7 (s, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.3 (s, 2H), 6.6 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.6 (m, 4H) ppm.

【0078】

27. 2 - イソプロピル - 4 - (2 - チエニル) - 7 - スピロシクロブチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 7,8 - ジヒドロ - 6H - キノリン - 5 - オン

【化38】



450 mg (0.93 mmol) の実施例 10 を、実施例 21 由来化合物の方法と同様に反応させる。

収量：400 mg (89.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 1.2 (m, 6H), 2.0 (m, 6H), 2.7 (s, 2H), 2.8 (sept., 1H), 3.4 (s, 2H), 6.6 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 2H)

10

20

30

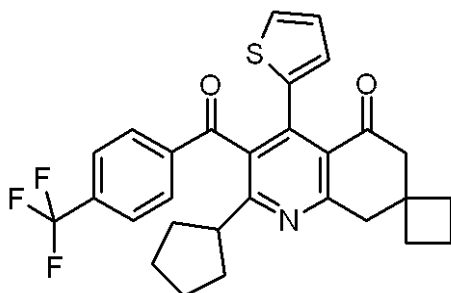
40

50

ppm.

【 0 0 7 9 】

2 8 . 2 - シクロペンチル - 4 - (2 - チエニル) - 7 - スピロシクロブチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - キノリン - 5 - オン
【 化 3 9 】



10

5 0 0 m g (0 . 9 8 m m o l) の実施例 1 3 を、実施例 2 1 由来化合物の方法と同様に反応させる。

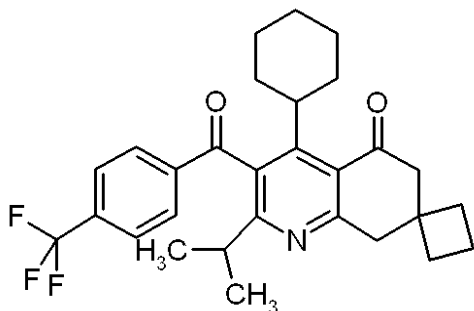
収量 1 0 0 m g (2 0 . 1 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.9-2.1 (m, 12H), 2.8 (s, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.4 (s, 2H), 6.6 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 2H) ppm.

【 0 0 8 0 】

20

2 9 . 2 - イソプロピル - 4 - シクロヘキシル - 7 - スピロシクロブチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - キノリン - 5 - オン
【 化 4 0 】



30

4 1 7 m g (0 . 8 6 m m o l) の実施例 1 4 を、実施例 2 1 由来化合物の方法と同様に反応させる。

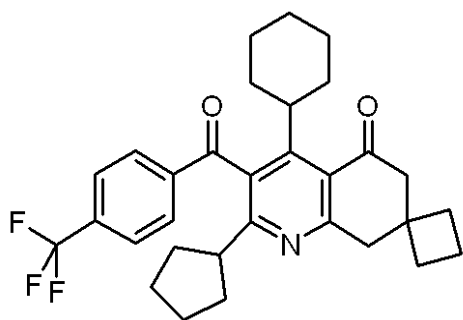
収量 : 3 9 9 m g (9 6 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.0 (t, 3H), 1.1 (t, 3H), 1.4 (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 8H), 1.8 (m, 1H), 2.0 (m, 6H), 2.6 (sept, 1H), 2.8 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (s, 2H), 7.7 (m, 2H), 8.0 (m, 2H) ppm.

【 0 0 8 1 】

40

3 0 . 2 - シクロペンチル - 4 - シクロヘキシル - 7 - スピロシクロブチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - キノリン - 5 - オン
【 化 4 1 】



320 mg (0.63 mmol) の実施例 15 を、実施例 21 由来化合物の方法と同様に 10
反応させる。

収量：300 mg (94%)

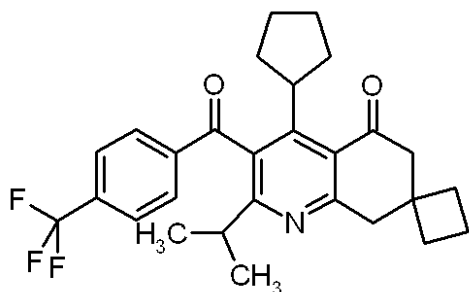
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 1.1 (m, 2H), 1.4-1.6 (m, 10H), 1.8 (m, 6H), 2.0 (m, 6H), 2.6 (m, 1H), 2.8 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (s, 2H), 7.7 (m, 2H), 8.0 (m, 2H) ppm.

【0082】

31. 2-イソプロピル-4-シクロペンチル-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【化42】

20



295 mg (0.63 mmol) の実施例 16 を、実施例 21 由来化合物の方法と同様に 30
反応させる。

収量：290 mg (98.6%)

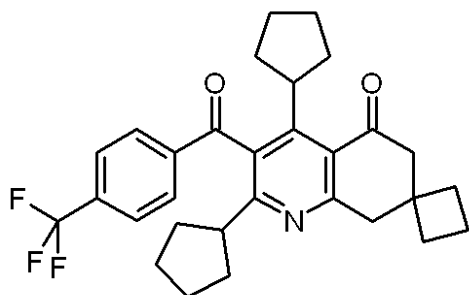
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 1.1 (t, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.4 (m, 3H), 1.7 (m, 1H), 1.8-2.1 (m, 10H), 2.6 (sept, 1H), 2.8 (s, 2H), 3.0 (m, 1H), 3.3 (s, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H) ppm.

【0083】

32. 2,4-ジシクロペンチル-7-スピロシクロブチル-3-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【化43】

40



300 mg (0.60 mmol) の実施例 17 を、実施例 21 由来化合物の方法と同様に 50
反応させる。

収量：200 mg (97.2%)

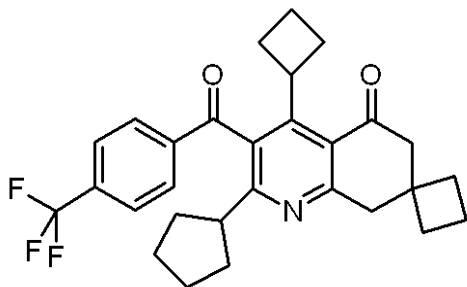
50

LC / MS (A) rt 5.27 分、MS (ESI) : 496 [M + H]

【0084】

33. 2 - シクロペンチル - 4 - シクロブチル - 7 - スピロシクロブチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 7,8 - ジヒドロ - 6H - キノリン - 5 - オン

【化44】



10

1.1 g (2.27 mmol) の実施例 18 を、実施例 21 由来化合物の方法と同様に反応させる。

収量 : 379 mg (35.6%)

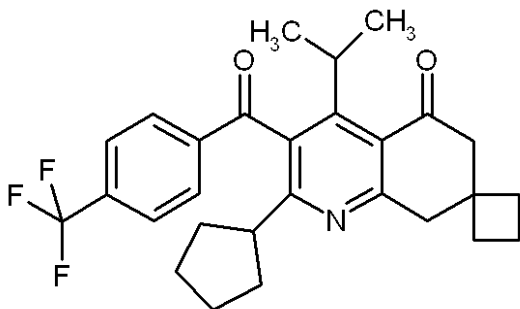
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 1.5 (m, 4H), 1.7-2.0 (m, 15H), 2.2 (m, 1H), 2.8 (m, 3H), 3.2 (s, 2H), 4.0 (pent, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H) ppm.

【0085】

20

34. 2 - シクロペンチル - 4 - イソプロピル - 7 - スピロシクロブチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 7,8 - ジヒドロ - 6H - キノリン - 5 - オン

【化45】



30

198 mg (0.42 mmol) の実施例 19 を、実施例 21 由来化合物の方法と同様に反応させる。

収量 : 132 mg (66.9%)

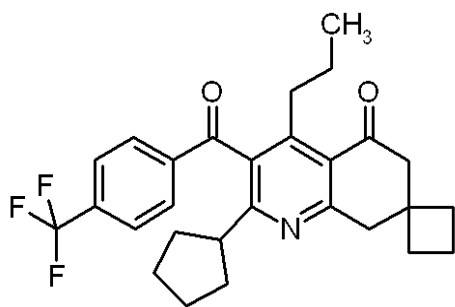
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 1.1 (t, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 2.0 (m, 8H), 2.6 (m, 1H), 2.8 (s, 2H), 3.2 (s, 2H), 3.4 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H) ppm.

【0086】

40

35. 2 - シクロペンチル - 4 - (1 - プロピル) - 7 - スピロシクロブチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 7,8 - ジヒドロ - 6H - キノリン - 5 - オン

【化46】



187 mg (0.40 mmol) の実施例 20 を、実施例 21 由来化合物の方法と同様に 10
反応させる。

収量：121 mg (65%)

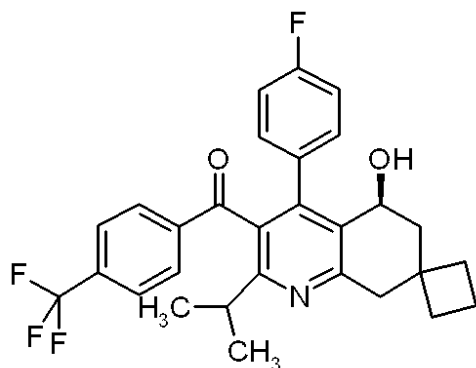
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 0.8 (t, 3H), 1.3-1.6 (m, 4H), 1.8-2.1 (m, 12H), 2.3 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.8 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (s, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H) ppm.

【0087】

36. [(5S)-2-イソプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン

【化47】

20



30

25.5 mg (0.17 mmol, 0.15 当量) の (1R,2S)-1-アミノインダン-2-オールを 10 ml THF に導入し、室温で 743.5 mg (4.56 mmol, 4 当量) の ボラン-N,N-ジエチルアニリン錯体で処理する。気体の放出が終了した後、混合物を 0 に冷却し、50 ml のテトラヒドロフランに溶解した 564.8 mg (1.14 mmol, 1 当量) の実施例 21 を添加する。混合物を数時間かけて室温にさせる。反応が起こった後、反応混合物を 1 ml のメタノールで処理し、濃縮し、生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤シクロヘキサン/酢酸エチル混合物) で単離する。

収量：定量的

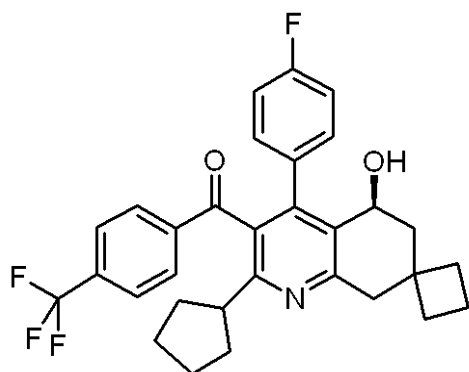
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 1.2 (t, 6H), 2.0 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.8 (sept, 1H), 3.0 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 4.8 (br.s, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 2H) ppm.

40

【0088】

37. [(5S)-2-シクロペンチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン

【化48】



10

830 mg (1.59 mmol) の実施例 22 を、実施例 36 由来化合物の方法と同様に反応させる。

収量：783 mg (94%)

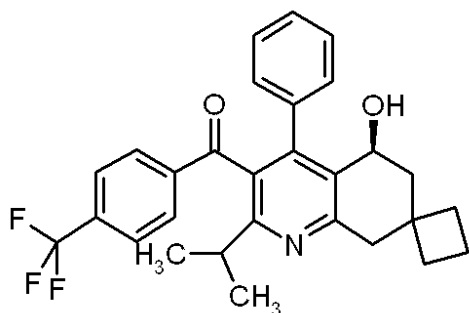
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 1.33-1.45 (br. s, 1H); 1.46-1.6 (m, 2H); 1.7-2.15 (m, 13H); 2.20-2.30 (m, 1H); 2.82 (m, 1H); 2.97 (d, 1H); 3.41 (d, 1H); 4.75 (br. s, 1H); 6.75-7.20 (br. m, 4H); 7.55-7.62 (m, 2H); 7.62-7.70 (m, 2H) ppm.

【0089】

38. [(5S)-2-イソプロピル-4-フェニル-5-ヒドロキシ-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン

20

【化49】



30

254 mg (0.53 mmol) の実施例 23 を、実施例 36 由来化合物の方法と同様に反応させる。

収量：定量的

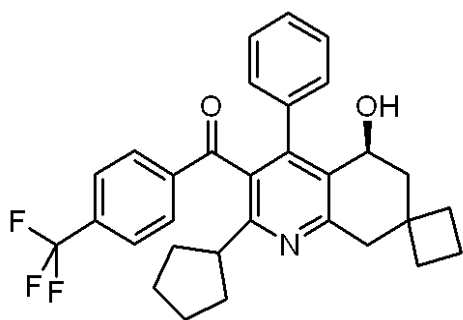
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.2 (t, 6H), 2.0 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.8 (sept, 1H), 3.0 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 4.9 (br.s., 1H), 7.1 (m, 4H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 2H) ppm.

【0090】

39. [(5S)-2-シクロペンチル-4-フェニル-5-ヒドロキシ-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン

40

【化50】



66 mg (0.13 mmol) の実施例 24 を、実施例 36 由来化合物の方法と同様に反応させる。

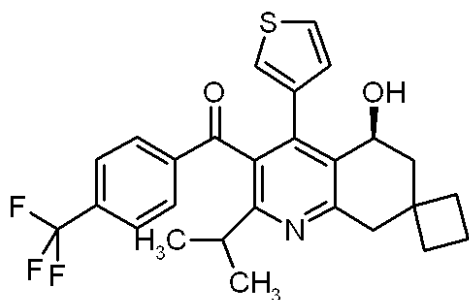
収量：62 mg (93.6%)

LC/MS (A) rt 3.68 分、MS (ESI) : 506 [M+H]

【0091】

40. [(5S)-2-イソプロピル-4-(3-チエニル)-5-ヒドロキシ-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン

【化51】



550 mg (1.14 mmol) の実施例 25 を、実施例 36 由来化合物の方法と同様に反応させる。

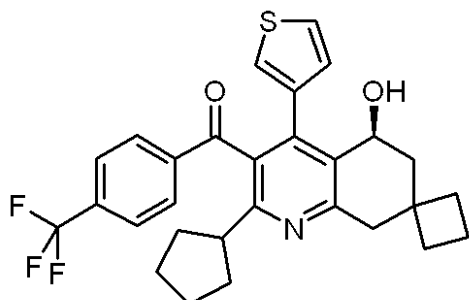
収量：定量的

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 1.2 (m, 6H), 2.0 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.8 (sept, 1H), 3.0 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 4.9 (br.s, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 2H) ppm.

【0092】

41. [(5S)-2-シクロペンチル-4-(3-チエニル)-5-ヒドロキシ-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン

【化52】



230 mg (0.45 mmol) の実施例 26 を、実施例 36 由来化合物の方法と同様に反応させる。

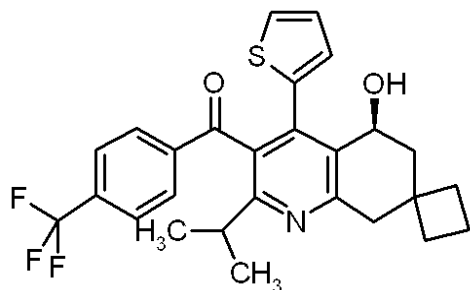
収量：200 mg (86.6%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 1.8-2.0 (m, 14H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.0 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 4.9 (br.s, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 2H) ppm.

【0093】

42. [(5S)-2-イソプロピル-4-(2-チエニル)-5-ヒドロキシ-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン

【化53】



10

400 mg (0.83 mmol) の実施例 27 を、実施例 36 由来化合物の方法と同様に反応させる。

収量：定量的

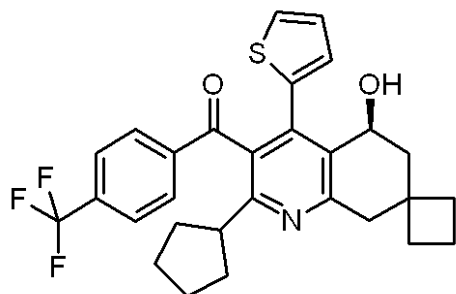
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 1.2 (m, 6H), 1.7 (br.s, 1H), 2.0 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.8 (sept, 1H), 3.0 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 5.0 (br.s, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 2H) ppm.

【0094】

43. [(5S)-2-シクロペンチル-4-(2-チエニル)-5-ヒドロキシ-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン

【化54】



30

100 mg (0.20 mmol) の実施例 28 を、実施例 36 由来化合物の方法と同様に反応させる。

収量：87 mg (87%)

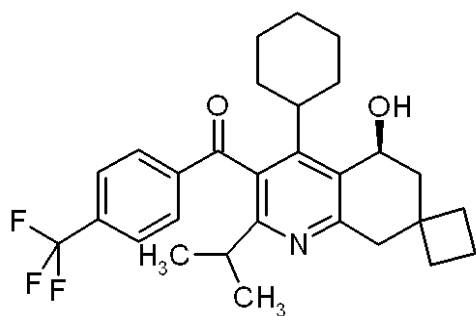
40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 1.8-2.0 (m, 14H), 2.1 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 3.0 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 5.0 (br.s, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 2H) ppm.

【0095】

44. [(5S)-2-イソプロピル-4-シクロヘキシル-5-ヒドロキシ-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン

【化55】



590 mg (1.22 mmol) の実施例 29 を、実施例 36 由来化合物の方法と同様に 10
反応させる。

収量：526 mg (88.8%)

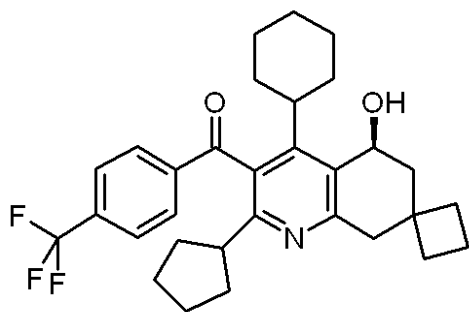
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) = 1.1 (m, 8H), 1.4 (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.9 (m, 6H), 2.2 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.9 (d, 1H), 3.2 (br.m, 1H), 3.4 (d/d, 1H), 5.2 (br.s, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (br.s, 2H) ppm.

【0096】

45. [(5S)-2-シクロペンチル-4-シクロヘキシル-5-ヒドロキシ-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン

【化56】

20



300 mg (0.59 mmol) の実施例 30 を、実施例 36 由来化合物の方法と同様に 30
反応させる。

収量 280 mg (93%)

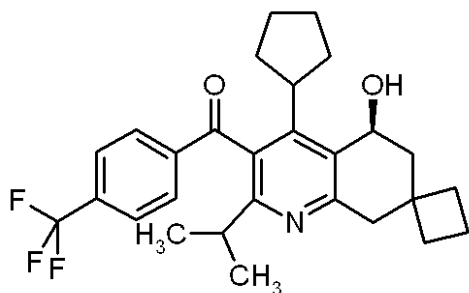
¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) = 1.0-2.0 (compl. region., 25H), 2.1 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.8 (d/d, 1H), 3.2 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.9 (br.m, 4H) ppm.

【0097】

46. [(5S)-2-イソプロピル-4-シクロペンチル-5-ヒドロキシ-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン

【化57】

40



285 mg (0.61 mmol) の実施例 31 を、実施例 36 由来化合物の方法と同様に
反応させる。

50

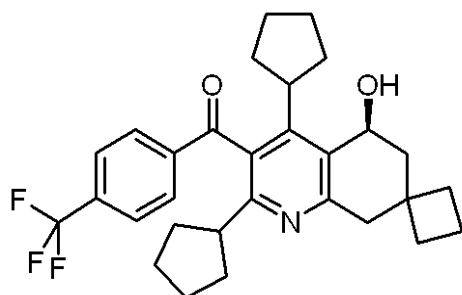
収量：263 mg (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 1.2 (m, 6H), 1.5 (m, 4H), 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.5 (sept, 1H), 2.9 (d, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.5 (d/d, 1H), 5.1 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H) ppm.

【0098】

47. [(5S)-2,4-ジシクロペンチル-5-ヒドロキシ-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン

【化58】



10

200 mg (0.4 mmol)の実施例32を、実施例36由来化合物の方法と同様に反応させる。

20

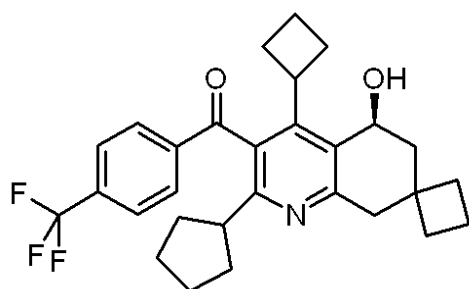
収量：175 mg (87.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 1.4-2.1 (compl. region, 22H), 2.3 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.9 (d, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H) ppm.

【0099】

48. [(5S)-2-シクロペンチル-4-シクロブチル-5-ヒドロキシ-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン

【化59】



30

372 mg (0.77 mmol)の実施例33を、実施例36由来化合物の方法と同様に反応させる。

40

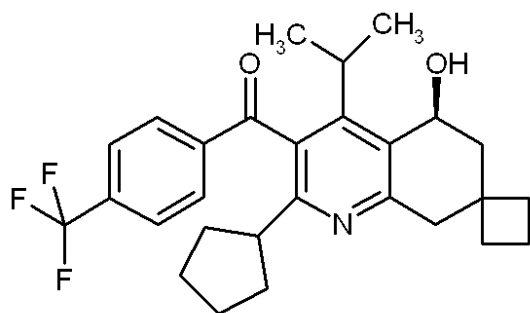
収量：定量的

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 1.4 (m, 4H), 1.8 (m, 6H), 2.0 (m, 8H), 2.2 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.9 (d/d, 1H), 3.2 (d, 1H), 5.1 (d/tr, 1H), 7.7 (m, 2H), 8.0 (m, 2H) ppm.

【0100】

49. [(5S)-2-シクロペンチル-4-イソプロピル-5-ヒドロキシ-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン

【化60】



1.27 g (0.27 mmol) の実施例 34 を、実施例 36 由来化合物の方法と同様に反応させる。 10

収量：90 mg (70.7%)

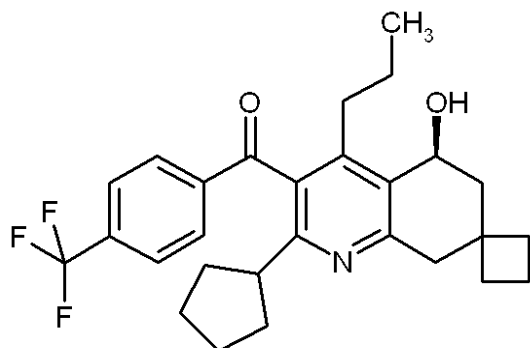
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 1.0 (t, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 6H), 2.0 (m, 6H), 2.3 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.9 (d, 1H), 3.4 (d/d, 1H), 3.4 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 8.0 (br.s, 2H) ppm.

【0101】

50. [(5S)-2-シクロペンチル-4-(1-プロピル)-5-ヒドロキシ-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン

【化61】

20



116 mg (0.25 mmol) の実施例 35 を、実施例 36 由来化合物の方法と同様に反応させる。

収量：定量的

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 0.9 (t, 3H), 1.4 (m, 7H), 1.9 (m, 11H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.9 (d, 1H), 3.4 (d/d, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H) ppm.

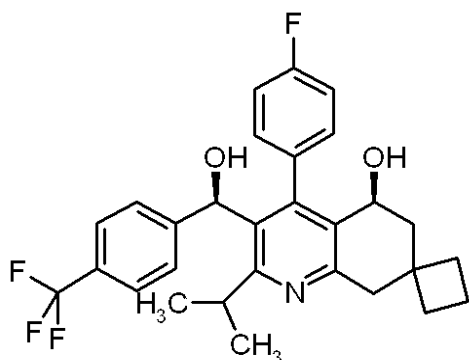
【0102】

51. (5S)-2-イソプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-[(S)-ヒドロキシ-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メチル]-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール (anti 異性体)

40

52. (5S)-2-イソプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-[(R)-ヒドロキシ-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メチル]-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール (syn 異性体)

【化62】



10

【 0 1 0 3 】

571 mg (1.15 mmol、1当量)の実施例36を50 mlのTHFに0 で導入し、1.26 mlのTHF中の水素化リチウムアルミニウムの1モル濃度溶液(1.26 mmol、1.1当量)を添加し、溶液を0 で1時間、終夜18時間撹拌する。それを1 mlのメタノールで処理し、溶液を濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル、溶離剤シクロヘキサン/酢酸エチル混合物)する。

収量: 225 mg (39%)のanti異性体

294 mg (51%)のsyn異性体

anti異性体:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 0.8 (d, 3H), 1.2 (d, 3H), 1.4 (d, 1H), 2.0 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (d, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.9 (d, 1H), 3.0 (sept., 1H), 3.4 (d, 1H), 4.6 (t/d, 1H), 5.7 (d, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.3 (m, 3H), 7.5 (m, 2H) ppm. 20

syn異性体:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 0.7 (d, 3H), 1.2 (d, 3H), 1.3 (d, 1H), 1.9 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (d, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.9 (d, 1H), 3.0 (sept., 1H), 3.4 (d, 1H), 4.6 (t/d, 1H), 5.7 (d, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.3 (m, 3H), 7.5 (m, 2H) ppm.

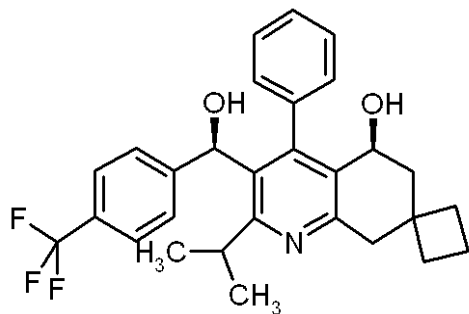
【 0 1 0 4 】

53. (5S)-2-イソプロピル-4-フェニル-3-[(S)-ヒドロキシ-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メチル]-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール(anti異性体)

30

54. (5S)-2-イソプロピル-4-フェニル-3-[(R)-ヒドロキシ-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メチル]-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オール(syn異性体)

【 化 6 3 】



40

233 mg (0.49 mmol)の実施例38を、実施例51/52由来化合物の方法と同様に反応させる。

収量: 61 mg (26%)のanti異性体

127 mg (54%)のsyn異性体

anti異性体:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 0.8 (d, 3H), 1.2 (d, 3H), 1.5 (d, 1H), 2.0 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (d, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.9 (d, 1H), 3.0 (sept., 1H), 3.4 (d, 1H) 50

), 4.7 (t/d, 1H), 5.7 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 6H), 7.5 (m, 2H) ppm.

s y n 異性体 :

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) = 0.7 (d, 3H), 1.2 (d, 3H), 1.4 (d, 1H), 2.0 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (d, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.9 (d, 1H), 3.0 (sept., 1H), 3.4 (d/d, 1H), 4.7 (t/d, 1H), 5.7 (d, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 3H), 7.5 (m, 2H) ppm.

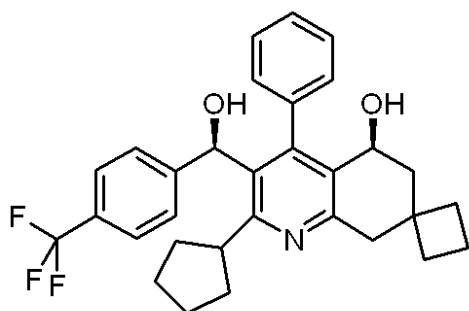
【 0 1 0 5 】

5 5 . (5 S) - 2 - シクロペンチル - 4 - フェニル - 3 - [(S) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (a n t i 異性体)

10

5 6 . (5 S) - 2 - シクロペンチル - 4 - フェニル - 3 - [(R) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (s y n 異性体)

【 化 6 4 】



20

5 8 m g (0 . 1 1 m m o l) の実施例 3 9 を、実施例 5 1 / 5 2 由来化合物の方法と同様に反応させる。

収量 : 2 0 m g (3 3 . 5 %) の a n t i 異性体

3 3 m g (5 6 . 7 %) の s y n 異性体

a n t i 異性体 :

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) = 1.0 (m, 1H), 1.3 (m, 2H), 1.5 (d, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.9 (m, 7H), 2.0 (m, 1H), 2.1 (d, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.9 (d, 1H), 3 . 1 (m, 1H), 3.3 (d, 1H), 4.7 (t/d, 1H), 5.7 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 6H), 7 . 5 (m, 2H) ppm.

30

s y n 異性体 :

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) = 0.9 (m, 1H), 1.3 (m, 2H), 1.4 (d, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.7 (m, 1H), 1.9 (m, 7H), 2.0 (m, 1H), 2.2 (d, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.9 (d, 1H), 3 . 2 (m, 1H), 3.3 (d, 1H), 4.7 (t/d, 1H), 5.7 (d, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 7 . 4 (m, 3H), 7.5 (m, 2H) ppm.

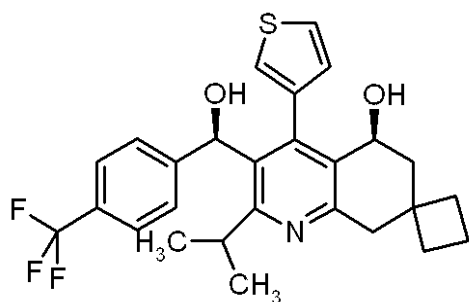
【 0 1 0 6 】

5 7 . (5 S) - 2 - イソプロピル - 4 - (3 - チエニル) - 3 - [(S) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (a n t i 異性体)

40

5 8 . (5 S) - 2 - イソプロピル - 4 - (3 - チエニル) - 3 - [(R) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (s y n 異性体)

【 化 6 5 】



5 4 6 m g (1 . 1 2 m m o l) の実施例 4 0 を、実施例 5 1 / 5 2 由来化合物の方法と 10
同様に反応させる。

収量：1 8 6 m g (3 3 . 9 %) の a n t i 異性体 (2 つの回転異性体)

3 0 9 m g (5 6 . 3 %) の s y n 異性体 (2 つの回転異性体)

【 0 1 0 7 】

a n t i 異性体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 0.7 (d, 3H), 0.8 (d, 3H), 1.2 (d, 3H), 1.2 (d, 3H),
1.7 (d, 1H), 2.0 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.9 (d, 1H 回転異性体 1), 2
.9 (d, 1H 回転異性体 2), 3.0 (sept, 1H 回転異性体 1), 3.1 (d, 1H 回転異性体 2),
3.3 (d, 1H 回転異性体 1), 3.4 (d, 1H 回転異性体 2), 4.7 (t/d, 1H 回転異性体 1),
4.8 (t/d, 1H 回転異性体 2), 5.7 (d, 1H 回転異性体 1), 5.8 (d, 1H 回転異性体 2), 20
6.8 (m, 1H, 回転異性体 1), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 3H, m, 1H 回転異性体 2), 7.5 (m,
2H) ppm.

s y n 異性体 :

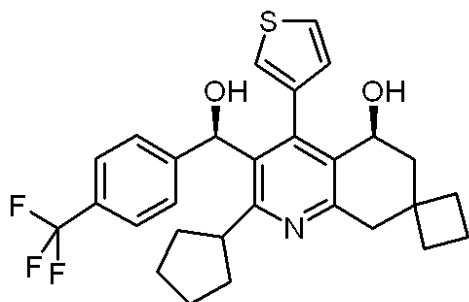
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 0.7 (d, 3H), 0.7 (d, 3H), 1.2 (d, 3H), 1.2 (d, 3H),
1.4 (d, 1H), 1.6 (d, 1H), 2.0 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.9 (d, 1H 回
転異性体 1), 2.9 (d, 1H 回転異性体 2), 3.1 (sept, 1H 回転異性体 1), 3.1 (d, 1H
回転異性体 2), 3.3 (d, 1H 回転異性体 1), 3.4 (d, 1H 回転異性体 2), 4.6 (t/d, 1H
回転異性体 1), 4.7 (t/d, 1H 回転異性体 2), 5.8 (d, 1H 回転異性体 1), 5.8 (d, 1H
回転異性体 2), 6.8 (m, 1H, 回転異性体 1), 7.0 (m, 1H 回転異性体 1), 7.0 (m, 1H
回転異性体 2), 7.1 (m, 1H 回転異性体 1), 7.2 (m, 2H, m, 1H 回転異性体 2), 7.4 (m 30
, 1H), 7.5 (m, 2H) ppm.

【 0 1 0 8 】

5 9 . (5 S) - 2 - シクロペンチル - 4 - (3 - チエニル) - 3 - [(S) - ヒドロ
キシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5 ,
6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (a n t i 異性体)

6 0 . (5 S) - 2 - シクロペンチル - 4 - (3 - チエニル) - 3 - [(R) - ヒドロ
キシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5 ,
6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (s y n 異性体)

【 化 6 6 】



1 8 0 m g (0 . 3 5 m m o l) の実施例 4 1 を、実施例 5 1 / 5 2 由来化合物の方法と
同様に反応させる。

収量：47mg (26.0%) の *anti* 異性体 (2つの回転異性体)

120mg (66.4%) の *syn* 異性体 (2つの回転異性体)

【0109】

anti 異性体

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) = 0.9 (m, 1H), 1.3 (m, 2H), 1.5 (d, 1H), 1.7 (d, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 3.3 (d, 1H 回転異性体 1), 2.9 (d, 1H, 回転異性体 2), 3.1 (m, 1H), 3.3 (d, 1H 回転異性体 1), 3.3 (d, 1H 回転異性体 2), 4.6 (t/d, 1H 回転異性体 1), 4.8 (t/d, 1H 回転異性体 2), 5.8 (d, 1H 回転異性体 1), 5.9 (d, 1H 回転異性体 2), 6.8 (m, 1H 回転異性体 1), 7.0 (m, 1H 回転異性体 2), 7.1 (m, 1H 回転異性体 1), 7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 1H 回転異性体 2), 7.5 (m, 2H) ppm.

10

syn 異性体：

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) = 1.0 (m, 1H), 1.3 (m, 2H), 1.4 (d, 1H), 1.6 (d, 1H), 1.6 (m, 3H), 1.9 (m, 8H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.9 (d, 1H 回転異性体 1), 2.9 (d, 1H, 回転異性体 2), 3.2 (m, 1H), 3.3 (d, 1H 回転異性体 1), 3.3 (d, 1H 回転異性体 2), 4.6 (t/d, 1H 回転異性体 1), 4.7 (t/d, 1H 回転異性体 2), 5.8 (d, 1H 回転異性体 1), 5.8 (d, 1H 回転異性体 2), 6.9 (m, 1H 回転異性体 1), 7.0 (m, 1H 回転異性体 2), 7.1 (m, 1H 回転異性体 1), 7.2 (m, 1H 回転異性体 2), 7.3 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.5 (m, 2H) ppm.

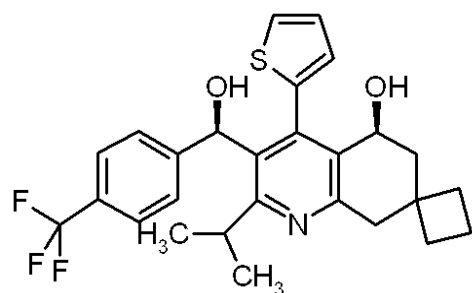
20

【0110】

61. (5*S*) - 2 - イソプロピル - 4 - (2 - チエニル) - 3 - [(*S*) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (*anti* 異性体)

62. (5*S*) - 2 - イソプロピル - 4 - (2 - チエニル) - 3 - [(*R*) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (*syn* 異性体)

【化67】



30

380mg (0.78mmol) の実施例 42 を、実施例 51 / 52 由来化合物の方法と同様に反応させる。

収量：80mg (21.0%) の *anti* 異性体

250mg (65.5%) の *syn* 異性体

40

anti 異性体：

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) = 0.7 (d, 3H), 1.2 (d, 3H), 2.0 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.4 (d, 1H), 4.9 (br.s, 1H), 5.8 (br.s, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H) ppm.

syn 異性体：

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) = 0.7 (d, 3H), 1.2 (d, 3H), 2.0 (m, 6H), 2.3 (m, 2H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (sept, 1H), 3.4 (d, 1H), 4.8 (br.s, 1H), 5.8 (d, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.6 (m, 2H) ppm.

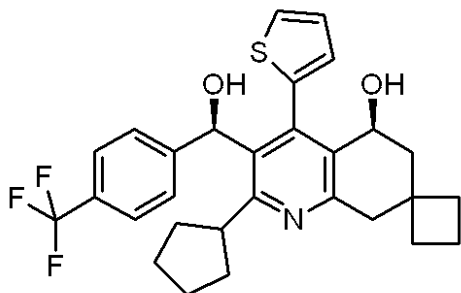
【0111】

63. (5*S*) - 2 - シクロペンチル - 4 - (2 - チエニル) - 3 - [(*S*) - ヒドロ 50

キシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5 ,
6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (a n t i 異性体)

6 4 . (5 S) - 2 - シクロペンチル - 4 - (2 - チエニル) - 3 - [(R) - ヒドロ
キシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5 ,
6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (s y n 異性体)

【化 6 8】



10

8 0 m g (0 . 1 6 m m o l) の実施例 4 3 を、実施例 5 1 / 5 2 由来化合物の方法と同様に反応させる。

収量 : 2 1 m g (2 6 %) の a n t i 異性体

4 8 m g (5 9 %) の s y n 異性体

a n t i 異性体 :

L C / M S (A) r t 2 . 7 2 分、M S (E S I) : 5 1 4 [M + H]

s y n 異性体 :

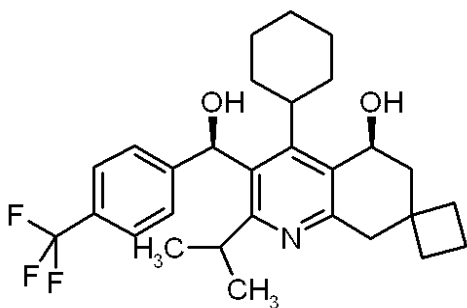
L C / M S (A) r t 2 . 8 2 分、M S (E S I) : 5 1 4 [M + H]

【 0 1 1 2】

6 5 . (5 S) - 2 - イソプロピル - 4 - シクロヘキシル - 3 - [(S) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (a n t i 異性体)

6 6 . (5 S) - 2 - イソプロピル - 4 - シクロヘキシル - 3 - [(R) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (s y n 異性体)

【化 6 9】



40

3 4 5 m g (0 . 7 1 m m o l) の実施例 4 4 を、実施例 5 1 / 5 2 由来化合物の方法と同様に反応させる。

収量 : 9 4 m g (2 7 %) の a n t i 異性体

2 0 4 m g (5 9 %) の s y n 異性体

a n t i 異性体 :

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 0.6 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.4 (m, 3H); 1.5 (d, 1H), 1.9 (m, 13H), 2.2 (m, 3H), 2.8 (d, 1H), 2.9 (sept, 1H), 3.3 (d, 1H), 3.5 (br.m, 1H), 5.1 (t/d, 1H), 6.6 (br.s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H) ppm.

s y n 異性体 :

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 0.6 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.2 (m, 2H); 1.5 (m, 2H), 50

1.9 (m, 13H), 2.2 (m, 3H), 2.8 (d, 1H), 2.9 (sept, 1H), 3.3 (d, 1H), 3.5 (br.m, 1H), 5.1 (t/d, 1H), 6.7 (br.s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H) ppm.

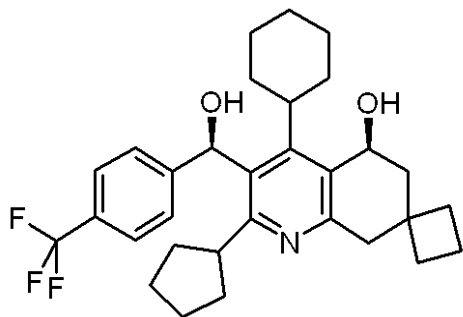
【 0 1 1 3 】

67. (5S) - 2 - シクロペンチル - 4 - シクロヘキシル - 3 - [(S) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (anti 異性体)

68. (5S) - 2 - シクロペンチル - 4 - シクロヘキシル - 3 - [(R) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (syn 異性体)

【 化 7 0 】

10



774 mg (0.51 mmol) の実施例 45 を、実施例 51 / 52 由来化合物の方法と同様に反応させる。 20

収量：72 mg (27.6%) の anti 異性体

180 mg (69.0%) の syn 異性体

anti 異性体：

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) = 0.7 (m, 1H), 1.2 (m, 5H), 1.5 (d, 1H), 1.9 (m, 18H), 2.2 (m, 3H), 2.8 (d, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.3 (d, 1H), 3.5 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 6.7 (br.d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H) ppm.

syn 異性体：

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) = 0.6 (m, 1H), 1.2 (m, 5H), 1.4 (d, 1H), 1.7-2.1 (complex region, 18H), 2.2 (m, 3H), 2.8 (d, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.3 (d/d, 1H), 3.5 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 6.7 (br.d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H) ppm. 30

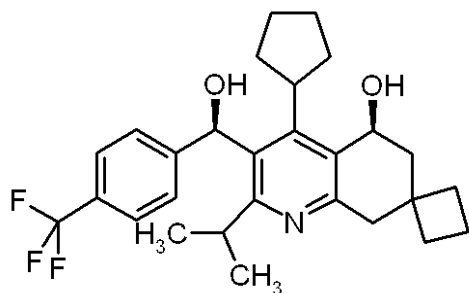
【 0 1 1 4 】

69. (5S) - 2 - イソプロピル - 4 - シクロペンチル - 3 - [(S) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (anti 異性体)

70. (5S) - 2 - イソプロピル - 4 - シクロペンチル - 3 - [(R) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (syn 異性体)

【 化 7 1 】

40



237 mg (0.50 mmol) の実施例 46 を、実施例 51 / 52 由来化合物の方法と同様に反応させる。 50

収量：116mg (49.0%) の *anti* 異性体

102mg (42.7%) の *syn* 異性体

anti 異性体：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 0.7 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.5 (d, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.9 (m, 10H), 2.1 (m, 2H), 2.2 (d, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.9 (d, 1H), 2.9 (sept, 1H), 3.3 (d/d, 1H), 3.8 (m, 1H), 5.1 (t/d, 1H), 6.2 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H) ppm.

syn 異性体：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 0.7 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.5 (d, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.9 (m, 10H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 2.8 (d, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.3 (d/d, 1H), 3.8 (m, 1H), 5.1 (t/d, 1H), 6.2 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H) ppm. 10

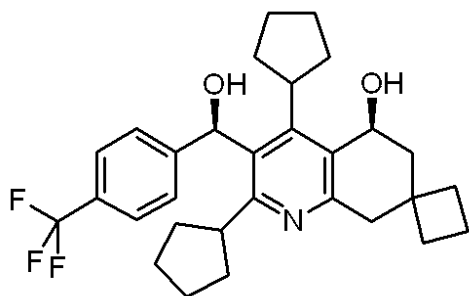
【0115】

71. (5*S*) - 2,4 - ジシクロペンチル - 3 - [(*S*) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (*anti* 異性体)

72. (5*S*) - 2,4 - ジシクロペンチル - 3 - [(*R*) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (*syn* 異性体)

【化72】

20



154mg (0.31mmol) の実施例47を、実施例51/52由来化合物の方法と同様に反応させる。

30

収量：65mg (41.8%) の *anti* 異性体

46mg (29.6%) の *syn* 異性体

anti 異性体：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 0.9 (m, 1H), 1.3 (m, 2H), 1.5 (d, 1H), 1.7 (m, 9H), 1.9 (m, 9H), 2.1 (m, 2H), 2.2 (d, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.8 (d, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.3 (d/d, 1H), 3.8 (m, 1H), 5.1 (t/d, 1H), 6.2 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H) ppm.

syn 異性体：

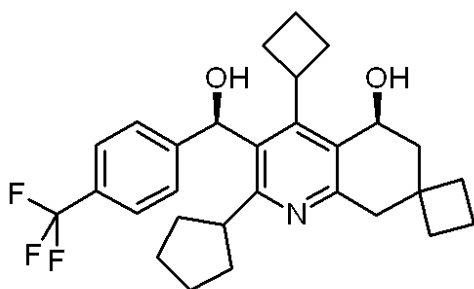
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) = 0.9 (m, 1H), 1.3 (m, 2H), 1.5 (d, 1H), 1.7-2.0 (complex region, 18H), 2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 4H), 2.8 (d, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.3 (d/d, 1H), 3.8 (m, 1H), 5.1 (t/d, 1H), 6.2 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H) ppm. 40

【0116】

73. (5*S*) - 2 - シクロペンチル - 4 - シクロブチル - 3 - [(*S*) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (*anti* 異性体)

74. (5*S*) - 2 - シクロペンチル - 4 - シクロブチル - 3 - [(*R*) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (*syn* 異性体)

【化73】



346 mg (0.72 mmol) の実施例 48 を、実施例 51 / 52 由来化合物の方法と同様に反応させる。 10

収量：166 mg (47.9%) の anti 異性体

57 mg (16.5%) の syn 異性体

anti 異性体：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 0.7 (m, 1H), 1.2 (m, 2H), 1.5 (d, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.7-2.1 (compl. region., 14H), 2.3 (d, 1H), 2.5 (m, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.1 (d, 1H), 4.3 (m, 1H), 5.2 (t/d, 1H), 6.6 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (m, 2H) ppm.

syn 異性体：

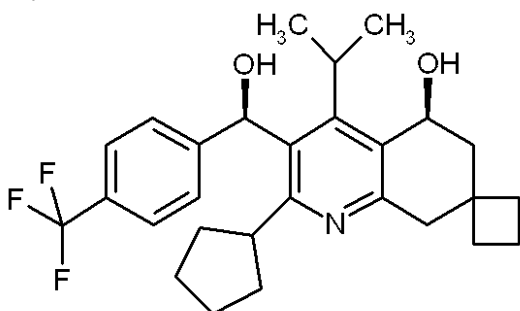
LC / MS (A) rt 2.32 分、MS (ESI) : 486 [M + H] 20

【0117】

75. (5S) - 2 - シクロペンチル - 4 - イソプロピル - 3 - [(S) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (anti 異性体)

76. (5S) - 2 - シクロペンチル - 4 - イソプロピル - 3 - [(R) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (syn 異性体)

【化 74】



30

83 mg (0.18 mmol) の実施例 49 を、実施例 51 / 52 由来化合物の方法と同様に反応させる。

収量：26 mg (30.7%) の anti 異性体 40

16 mg (18.8%) の syn 異性体

anti 異性体：

LC / MS (A) rt 2.17 分、MS (ESI) : 474 [M + H]

syn 異性体：

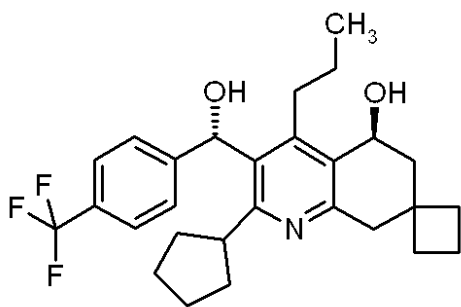
LC / MS (A) rt 2.24 分、MS (ESI) : 474 [M + H]

【0118】

77. (5S) - 2 - シクロペンチル - 4 - (1 - プロピル) - 3 - [(S) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール (anti 異性体)

【化 75】

50



109 mg (0.23 mmol) の実施例 50 を、実施例 51 / 52 由来化合物の方法と同様に反応させる。

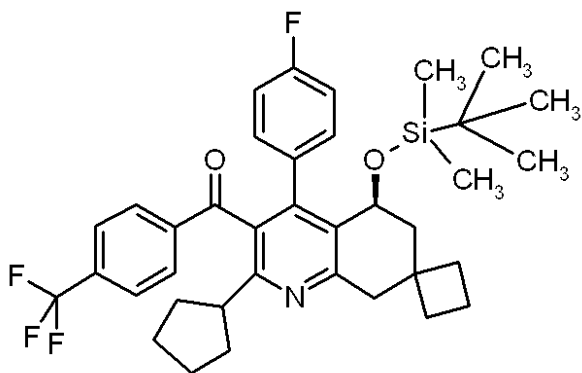
収量：56 mg (51.4%) の *anti* 異性体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) = 1.0 (m, 4H), 1.2 (m, 4H), 1.5 (m, 4H), 1.9 (m, 10H), 2.2 (m, 3H), 2.8 (d, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 5.1 (t/d, 1H), 6.3 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H) ppm.

【0119】

78. [(5S)-5-tert-ブチルジメチルシラニルオキシ-2-イソプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-7-スピロシクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]-(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン

【化76】



735 mg (1.40 mmol) の実施例 37 由来ケトアルコールを、トルエン (5 ml、p.a.、分子ふるいで乾燥) にアルゴン下で導入し、600 mg (5.60 mmol) の2,6-ルチジンをRTで添加し、混合物を-16 に冷却する。トルエン (1.5 ml) 中の740 mg (2.81 mmol) のtert-ブチルジメチルシリルトリクロロメタンスルホン酸塩を滴下してこの溶液に添加し、各回0.25 mlのトルエンで2回洗浄する。15分後、それを0 に温め、反応混合物をこの温度で80分間攪拌する。後処理に、0.1 N 塩酸 (20 ml) を添加し、RTに温めた後、酢酸エチルと震盪することにより、混合物を抽出する。水相を酢酸エチルでさらに3回抽出し、合わせた有機相を、炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液の1:1混合物で洗浄し、今度はこの水相を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。残渣を酢酸エチル/石油エーテルおよび少量のジクロロメタンに溶解し、酢酸エチル/石油エーテル1:20を使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製する。889 mg (理論値の99%) の無色の固い泡状物を得る。

R_f (EA/PE 1:9) = 0.56

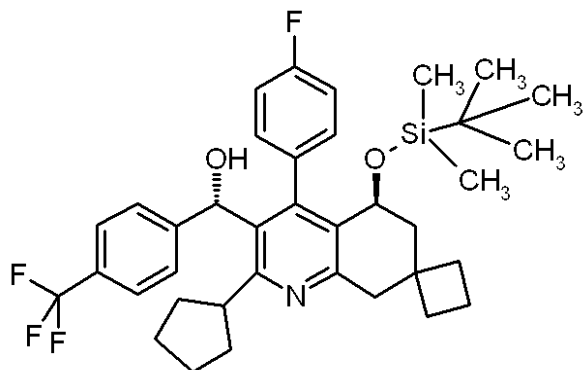
MS (FAB): 638 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) [ppm]: -0.65 (br. s, 3H), -0.07 (s, 3H), 0.71 (s, 9H), 1.41-2.11 (m, 14H), 2.17 (dd, 1H, $J_1 = 14.1$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.82 (br. m, 1H), 3.04 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 3.45 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 4.96 (br. s, 1H), 6.60-7.20 (br. m, 4H), 7.55 (br. m, 4H).

【 0 1 2 0 】

79. [(5 S) - 5 - t e r t - ブチルジメチルシラニルオキシ - 2 - イソプロピル - 3 [(S) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロ - メチルフェニル) - メチル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - スピロシクロブチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン

【 化 7 7 】



10

828 mg (1.30 mmol) の実施例 78 由来シリルオキシケトンを、アルゴン下でトルエン (5 ml 、 p . a . 、分子ふるいで乾燥) に氷浴中で冷却しながら導入し、トルエン中 70 % の 1.50 g (5.19 mmol) の Red A 1 * 溶液を滴下して添加する。反応混合物を 1.5 時間氷冷しながら、45 分間ゆっくりと 13 に温めながら、そして 50 分間冷却せずに、攪拌する。反応を停止させるために、それを再度 0 に冷却し、メタノール (1 ml) を添加する。気体の放出が完了した後、それを酢酸エチルおよび水性炭酸水素ナトリウム溶液と飽和塩化ナトリウム溶液の混合物で震盪することにより抽出する。水相を酢酸エチルでさらに 3 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。残渣 (878 mg) を、酢酸エチル / 石油エーテル 1 : 20 を使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製する。173 mg (理論値の 21 %) のエピマー性アルコール (s y n 配置) を固い泡状物として得、新たなクロマトグラフィーの後、607 mg (理論値の 73 %) の所望のアルコールを結晶性固体として得る。
* ナトリウムビス - (2 - メトキシエトキシ) アルミニウム二水素化物

20

30

a n t i 異性体 :

R f (E A / P E 1 : 9) = 0.22

M S (E S I p o s) : 640 (M + H)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) [ppm]: -0.53 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 1.09-2.28 (m, 17H), 2.97 (d, 1H, J= 16.2 Hz), 3.09 (quint., 1H), 3.39 (d, 1H, J= 16.2 Hz), 4.77 (t, 1H), 5.67 (br. d, 1H), 6.88-7.08 (m, 3H), 7.09-7.19 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.53 (d, 2H).

s y n 異性体 :

R f (E A / P E 1 : 9) = 0.31

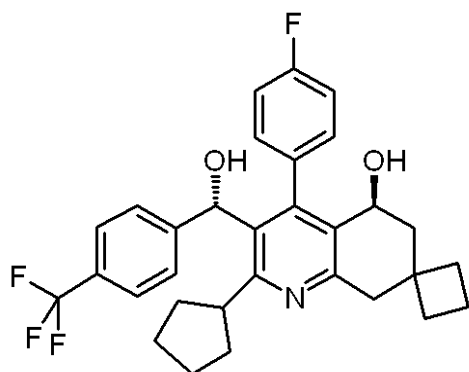
M S (E S I p o s) : 640 (M + H)

40

【 0 1 2 1 】

80. (5 S) - 2 - シクロペンチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(S) - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - メチル] - 7 - スピロシクロブチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール

【 化 7 8 】



10

30 mg (0.05 mmol) の実施例 79 をアルゴン下で導入し、THF (0.5 ml) 中の 1 M TBAF 溶液で処理する。反応混合物を終夜 RT で攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加後、それを EA で 3 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空で除去する。残渣 (51 mg) を、EA / CH₂Cl₂ 1 : 4 を使用するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。無色の固い泡状物を単離する (23 mg ; 理論値の 94 %)。

R_f (EA / CH₂Cl₂ 1 : 4) = 0.26

MS (ESI) : 526 (M + H)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) = 1.0 - 2.3 (m, 17 H); 2.14 (m, 1H); 2.88 (d, 1H); 3.13 (m, 1H); 3.35 (d, 1H); 4.60 (m, 1H); 5.74 (d, 1H); 6.97-7.11 (m, 3H); 7.20-7.35 (m, 3H); 7.48-7.56 (m, 2H) ppm. 20

【0122】

A. CETP 阻害試験

A1. CETP の獲得

CETP は、ヒト血漿から、分画遠心法およびカラムクロマトグラフィーにより部分的精製形態で得、試験に使用する。この目的のために、NaBr を使用してヒト血漿を ml 当たり 1.21 g の密度に合わせ、4、5000 rpm で 18 時間遠心分離する。底の分画 (d > 1.21 g / ml) を Sephadex^(登録商標) フェニル-Sephacrose 4B (Pharmacia) カラムに載せ、0.15 M NaCl / 0.001 M tris HCl pH 7.4 で洗浄し、蒸留水で抽出する。CETP 活性分画を溜め、50 mM 酢酸 Na pH 4.5 で透析し、CM-Sephacrose^(登録商標) (Pharmacia) カラムに載せる。直線状勾配 (0 - 1 M NaCl) を使用して混合物を抽出する。溜めた CETP 分画を 10 mM Tris HCl pH 7.4 で透析し、Mono Q^(登録商標) カラム (Pharmacia) 上のクロマトグラフィーによりさらに精製する。 30

【0123】

A2. CETP 蛍光試験

CETP に触媒されるリポソーム間の蛍光コレステロールエステル転送の測定 - Bisgaier et al., J.Lipid Res. 34, 1625 (1993) の方法による改変

ドナーリポソームの生成のために、1 mg のコレステリル 4,4 - ジフルオロ - 5,7 - ジメチル - 4 - ボラ - 3a,4a - ジアザ - s - インダセン - 3 - ドデカン酸塩 (コレステリル BODIPY^(登録商標) FL C₁₂, Molecular Probes) を、5.35 mg のトリオレインおよび 6.67 mg のホスファチジルコリンを含む 600 μl のジオキサンに、超音波浴中で穏やかに温めながら溶解し、この溶液を、超音波処理しながら 63 ml の 50 mM tris / HCl、150 mM NaCl、2 mM EDTA 緩衝液 pH 7.3 に、RT で非常にゆっくりと添加する。 40

懸濁液を、N₂ 雰囲気下、30 分間、Braukson 超音波浴中、約 50 ワットで、温度を約 20 に保ちながら、超音波処理する。

【0124】

アクセプターリポソームは、1.2 ml のジオキサンに溶解した 86 mg のコレステリル 50

オレイン酸塩、20 mg のトリオレインおよび 100 mg のホスファチジルコリン、並びに 114 ml の上記緩衝液から、50 ワット (20)、30 分間の超音波処理により、同様に得られる。

【0125】

試験するために、1 部の上記緩衝液、1 部のドナーリポソームおよび 2 部のアクセプターリポソームからなる試験混合物を使用する。

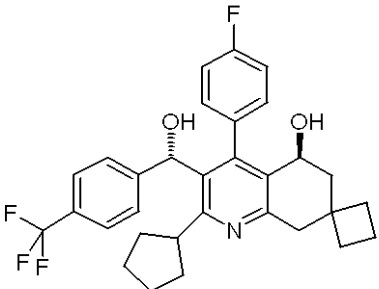
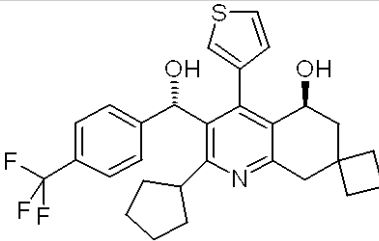
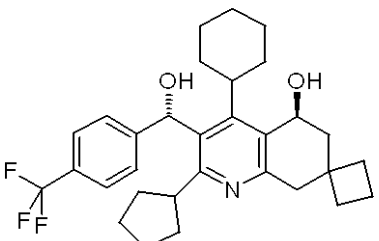
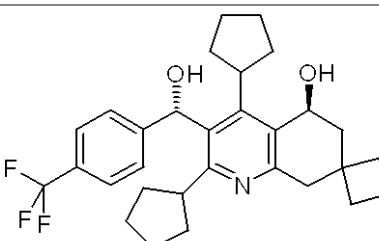
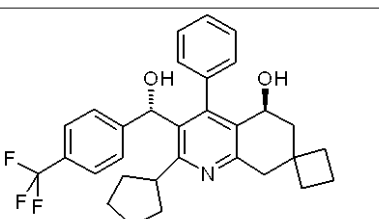
80 μ l の試験混合物を、ヒト血漿から疎水性クロマトグラフィーの手段により得られた CETP に富む分画の 1 - 3 μ g、および DMSO 中の試験する物質 2 μ l で処理し、37 で 4 時間インキュベートする。

485 / 535 nm の蛍光の変化は、CE 転送の尺度である；物質を含まない対照バッチと比較した転送の阻害を測定する。 10

【0126】

以下の表は、実施例についての結果を示す：

【表 1】

実施例番号	構造	IC ₅₀ (nM) 蛍光試験
80		9
59		60
67		60
71		40
55		65

10

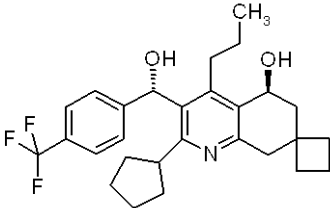
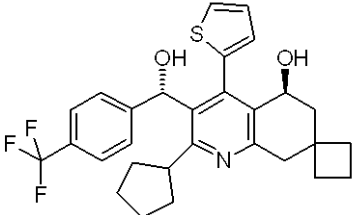
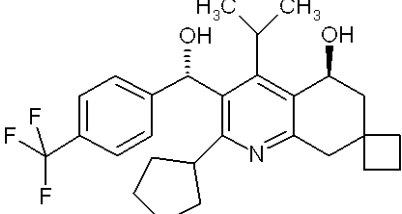
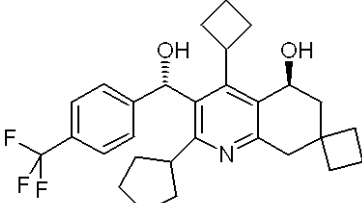
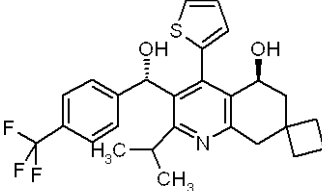
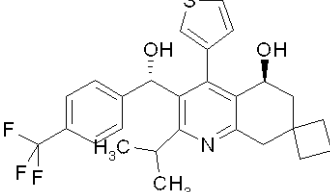
20

30

40

【 0 1 2 7 】

【 表 2 】

実施例番号	構造	IC ₅₀ (nM) 蛍光試験
77		2000
63		70
75		70
73		800
61		30
57		45

10

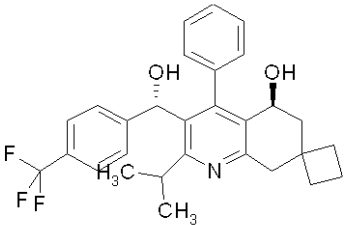
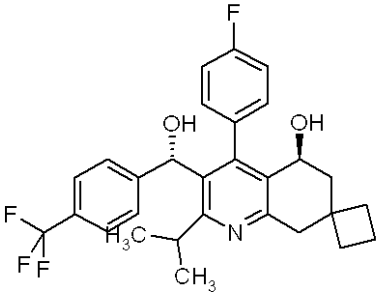
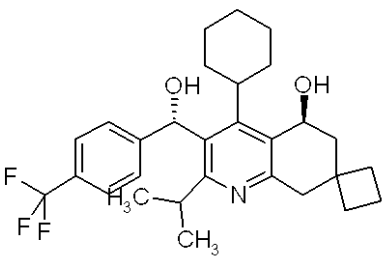
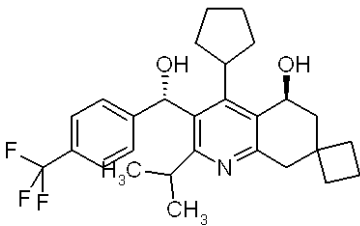
20

30

40

【 0 1 2 8 】

【 表 3 】

実施例番号	構造	IC ₅₀ (nM) 蛍光試験
53		30
51		12
65		80
69		70

10

20

30

40

50

【 0 1 2 9 】

A 3 . 放射 性 標 識 H D L の 獲 得

50 ml の新鮮なヒト E D T A 血漿を、NaBr を使用して 1.12 の密度に合わせ、4℃、Ty65 ローター中、50000 rpm、18 時間遠心分離する。上部相を非放射性 LDL の獲得に使用する。下部相を 3 x 4 l の P D B 緩衝液 (10 mM t r i s / H C l p H 7.4、0.15 mM NaCl、1 mM E D T A、0.02 % N a N₃) で透析する。残存液容積 (retentate volume) 10 ml につき、20 μ l の 3 H - コレステロール (Dupont NET-725 ; エタノールに溶解、1 μ C / μ l) を添加し、混合物を 37℃、N₂ 下、72 時間インキュベートする。

【 0 1 3 0 】

NaBr を使用してパッチを 1.21 の密度に合わせ、20℃、Ty65 ローター中、50000 rpm、18 時間遠心分離する。上部相を回収し、リポタンパク質分画を勾配遠心法により精製する。このために、単離標識したリポタンパク質分画を、NaBr を使用して 1.26 の密度に合わせる。各 4 ml のこの溶液に、遠心管 (S W 40 ローター) 中で、4 ml の密度 1.21 の溶液および 4.5 ml の密度 1.063 の溶液 (P D B 緩衝液および NaBr の密度溶液) の層を載せ、24 時間、38000 rpm、20℃、S W 40 ローター中で遠心分離する。標識 H D L を含有する、密度 1.063 と 1.21 の間にある中間層を、3 x 100 容積の P D B 緩衝液で、4℃ で透析する。

残存液は、放射性標識 ³ H - C E - H D L を含有する。それを ml 当たり約 5 x 10⁶ c

m p に合わせ、試験に使用する。

【 0 1 3 1 】

A 4 . C E T P - S P A 試験

C E T P 活性を試験するために、ヒト H D リポタンパク質からビオチン化 L D リポタンパク質への ^3H - コレステロールエステル転送を測定する。

ストレプトアビジン - S P A (登録商標) ビーズ (Amersham) の添加により反応を終了させ、転送された放射活性を液体シンチレーションカウンターで直接測定する。

【 0 1 3 2 】

試験バッチでは、 $10\mu\text{l}$ の H D L - ^3H - コレステロールエステル ($\sim 50000\text{cpm}$) を 37°C で 18 時間、 $10\mu\text{l}$ の C E T P ($1\text{mg}/\text{ml}$) を含有する 50mM H e p e s / 0.15M N a C l / 0.1% ウシ血清アルブミン / 0.05% N a N $_3$ p H 7.4 中のビオチン - L D L (Amersham) $10\mu\text{l}$ および試験する物質の溶液 (10% D M S O / 1% R S A に溶解) $3\mu\text{l}$ と共にインキュベートする。 $200\mu\text{l}$ の S P A - ストレプトアビジンビーズ溶液 (T R K Q 7 0 0 5) を添加し、震盪しながらさらに 1 時間インキュベートし、シンチレーションカウンターで測定する。対応する、 $10\mu\text{l}$ の緩衝液と、 4°C で $10\mu\text{l}$ の C E T P と、そして 37°C で $10\mu\text{l}$ の C E T P とのインキュベーションは、対照として役立つ。

【 0 1 3 3 】

37°C の C E T P の対照バッチで転送された活性を、 100% 転送と割り当てる。この転送が半分に減少する物質濃度を IC_{50} 値と特定する。

以下の表は、実施例についての結果を示す：

【 表 4 】

実施例番号	IC_{50} (nM) SPA 試験
80	5
59	35
67	15
61	40
57	40
53	30
51	15

【 0 1 3 4 】

B 1 . トランスジェニック h C E T P マウスのエキスピボ活性の測定

C E T P 阻害活性について試験するために、我々が飼育しているトランスジェニック h C E T P マウス (Dinchuk et al. BBA (1995) 1295-301) に、胃管を使用して物質を経口投与する。このために、実験開始の 1 日前に、雄のマウスを、概して $n = 3$ の等数の動物を有する群にランダムに割り当てる。血清中の基底 C E T P 活性 (T 1) を測定するために、物質投与の前に、各マウスから後眼窩静脈叢 (retroorbital venous plexus) の穿刺により血液を採取する。次いで、胃管を使用して動物に試験物質を投与する。試験物質投与後の特定の時点で、穿刺により動物から血液を採取する。第 2 の時点 (T 2) は、概して物質投与後 1 または 3 および 6 時間後であるが、適するならば、これを他の時点でも実行できる。

【 0 1 3 5 】

物質の阻害活性を評価可能にするために、各時点、即ち 1 または 3 または 6 時間について、対応する対照群を採用する。対照群の動物は、物質を含まない製剤化剤のみを受容する。対照動物では、対応する実験期間 (1、3 または 6 時間) にわたる阻害剤なしでの C E T P 活性の変化を測定可能にするために、動物ごとの第 2 の血液サンプル採取は、物質で処理した動物と同様に実行する。

凝固の終了後、血液サンプルを遠心分離し、血清をピペットで取り出す。

【 0 1 3 6 】

C E T P 活性の測定のために、4 時間にわたるコレステリルエステル輸送を測定する。このために、概して試験パッチで 2 μ l の血清を採用し、「C E T P 蛍光試験」で記載したように試験を実行する。

【 0 1 3 7 】

コレステリルエステル輸送 ($p M C E^* / h (T 2) - p M C E^* / h (T 1)$) の差異を、各動物について算出し、群で平均する。時点の 1 つでコレステリルエステル輸送を > 30 % まで低減させる物質を活性とみなす。

【 表 5 】

10

実施例番号	30mg/kgでの%阻害		
	1 h	3 h	6 h
63	74	55	40
61	71	49	35
53	69	51	44
51	72	64	60
65	69	46	28

【 0 1 3 8 】

20

B 2 . シリアンゴールデンハムスターにおけるインビボ活性の測定

リポタンパク質およびトリグリセリドに対する経口作用の測定のための実験において、D M S O に溶解し、タイロース (Tylose) に 0.5 % 懸濁した試験物質を、胃管手段により社内で飼育したシリアンゴールデンハムスターに経口投与する。C E T P 活性の測定のために、実験開始前に、後眼窩穿刺により血液を採取する (約 250 μ l)。次いで、試験物質を胃管手段により経口投与する。対照動物は、試験物質を含まない同一容積の溶媒を受容する。次いで、動物の給餌を取り止め、血液を様々な時点で - 物質投与の 24 時間後まで - 後眼窩静脈叢の穿刺により採取する。

【 0 1 3 9 】

4 で終夜インキュベートして凝固を終了させ、10 分間 6000 \times g で遠心分離を実行する。こうして得られた血清中のコレステロールおよびトリグリセリドの含有量を、改変した市販の酵素的試験 (Ecoline 25 Cholesterol 1.14830.0001 Merck Diagnostica, Ecoline 25 Triglycerides 1.14856.0001 Merck Diagnostica) を利用して測定する。生理食塩水を使用して、血清を適切に希釈する。

30

【 0 1 4 0 】

96 穴プレート中で、10 μ l の血清希釈物を 200 μ l の Ecoline 25 試薬で処理し、10 分間室温でインキュベートする。自動プレートリーダーを使用して波長 490 nm で光学密度を測定する。サンプルに含有されるトリグリセリドまたはコレステロールの濃度を、同時に測定した標準曲線を利用して測定する。

【 0 1 4 1 】

40

H D L コレステロール含有量の測定は、製造者の指示に従って、A p o B - 含有リポタンパク質 (Sigma 352-4 H D L コレステロール試薬) の沈殿後に実行する。

【 表 6 】

実施例番号	24時間後の% HDL 増大 (用量: 2x10 mg/kg)
80	17
71	14
53	19
51	17

【 0 1 4 2 】

B 3 . トランスジェニック h C E T P マウスにおけるインビボ活性の測定

10

リポタンパク質およびトリグリセリドに対する経口作用の測定のための実験において、胃管を使用して試験物質をトランスジェニックマウスに投与する (Dinchuck, Hart, Gonzalez, Karmann, Schmidt, Wirak; BBA (1995), 1295, 301)。実験開始前に、血清中のコレステロールおよびトリグリセリドを測定するために、マウスから後眼窩で血液を採取する。ハムスターについて上記したように、4、終夜のインキュベートと、続く 6 0 0 0 x g の遠心分離により、血清を得る。一週間後、リポタンパク質およびトリグリセリドを測定するために、再度マウスから血液を採取する。測定されたパラメーターの変化を、開始値と比較した変化割合として表す。

【表 7】

20

実施例番号	4日後の% HDL増大 (用量: 4x10 mg/kg)
69	28
51	57

【 0 1 4 3 】

使用した略号:

【表 8】

Cy	=	シクロヘキサン
EA	=	酢酸エチル
PE	=	石油エーテル
THF	=	テトラヒドロフラン
DAST	=	ジメチルアミノ硫黄三フッ化物
PTS	=	パラ-トルエンスルホン酸
PDC	=	重クロム酸ピリジニウム
PE/EA	=	石油エーテル/酢酸エチル
Tol	=	トルエン

30

【 0 1 4 4 】

40

測定した LC - MS 値は、以下の方法に従って決定した:

【表 9】

LC-MS方法A

LCパラメーター

溶液Aアセトニトリル

溶液B 0.3 gの30%HC1/1の水

カラム温度50℃;

Column Symmetry C18 2.1 x 150 mm

勾配:

時間[分]	%A	%B	流速[ml/分]
0	10	90	0.9
3	90	10	1.2
6	90	10	1.2

10

【表 10】

LC-MS方法B

LCパラメーター

溶液Aアセトニトリル/0.1%蟻酸

溶液B水/0.1%蟻酸

カラム温度40℃;

Column Symmetry C18 2.1 x 50 mm

勾配:

時間[分]	%A	%B	流速[ml/分]
0	10	90	0.5
4	90	10	0.5
6	90	10	0.5
6.1	10	90	1.0

20

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. April 2003 (10.04.2003)

PCT

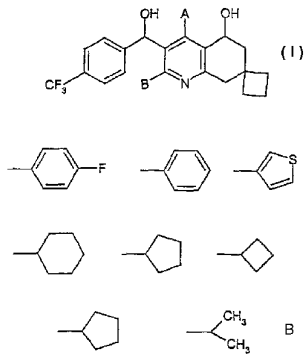
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/028727 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/4747, C07D 221/20, 409/04
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/JP02/10444
- (22) Internationales Anmeldedatum: 18. September 2002 (18.09.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 101 48 436.4 1. Oktober 2001 (01.10.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungssituationen mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESellschaft [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GIELEN, Heike [DE/DE]; Am Kettnerbusch 3, 51379 Leverkusen (DE). GOLDMANN, Siegfried [DE/DE]; Am Osterholz 91, 42327 Wuppertal (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damischkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE). PAULSEN, Holger [DE/DE]; Pahlkestr. 5, 42115 Wuppertal (DE). SCHMECK, Carsten [DE/DE]; Graf-Adolf-Str. 36, 42119 Wuppertal (DE). SIEGEL, Stephan [DE/DE]; Neue Friedrichstr. 59, 42105 Wuppertal (DE). BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, 42113 Wuppertal (DE). RAABE, Martin [DE/DE]; Nachtigallenweg 73, 42349 Wuppertal (DE). SCHMIDT, Delf [DE/DE]; Am Eickbusch 55b, 42113 Wuppertal (DE). FAESTE, Christiane [DE/DE]; Zwirnerweg 15, 42781 Haan (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESellschaft; 51368 Leverkusen (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 3-HYDROXY-(4-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)-METHYL-7-SPIROCYCLOBUTYL-5,6,7,8-TETRAHYDRO-QUINOLIN-5-OL DERIVATIVES AND THE USE OF THE SAME AS CHOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEIN (CETP) INHIBITORS

(54) Bezeichnung: 3-HYDROXY-(4-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)-METHYL-7-SPIROCYCLOBUTYL-5,6,7,8-TETRAHYDROQUINOLIN-5-OL-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS CHOLESTERIN-ESTER-TRANSFER-PROTEIN (CETP)-INHIBITOREN



[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 03/028727 A1

WO 03/028727 A1



(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GI, GM, GR, GU, HK, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GU, HK, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Abstract: The invention relates to substituted tetrahydroquinoline derivatives of formula (I), wherein A represents a radical (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) or $-(CH_2)_2CH_3$ and B represents a radical (i) or (h), and to the salts of the same. The invention also relates to a method for producing said substances and to the use thereof in pharmaceuticals.

(57) Zusammenfassung: Die Anmeldung betrifft substituierte Tetrahydrochinolin-Derivate, (I), in welcher A für einen Rest oder $-(CH_2)_2CH_3$ steht und B für einen Rest und deren Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

WO 03/028727

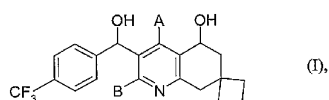
PCT/EP02/10444

3-'HYDROXY-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-METHYL-7-SPIROCYCLOBUTYL-5,6,7,8-TETRAHYDROCHINOLIN-5-OL-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS CHOLESTERIN-ESTER-TRANSFER-PROTEIN (CETP) - INHIBITOREN

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Tetrahydrochinoline, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

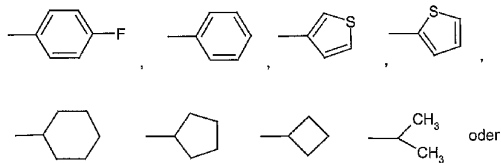
Tetrahydrochinoline mit pharmakologischer Aktivität sind aus der EP-A-818 448, WO 99/15504 sowie WO 99/1421 bekannt. Substituierte Tetrahydronaphtaline mit pharmakologischer Aktivität sind aus der WO 99/14174 bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Tetrahydrochinoline der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A für einen Rest



-(CH₂)₂CH₃ steht und

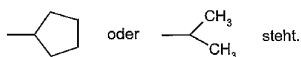
20

B für einen Rest

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 2 -



Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in denen A für para-Fluorphenyl steht.

- 5 Bevorzugt sind ebenfalls Verbindungen der Formel (I), in denen B für Isopropyl steht.

- Die erfindungsgemäßen Tetrahydro-chinoline können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.
- 10

- Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.
- 15

- Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.
- 20
- 25

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und
- 30

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

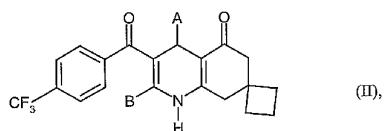
- 3 -

Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren sowie deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

5

Bevorzugt sind die Verbindungen, in denen die Hydroxygruppe das anti-Isomer (Ib) bilden.

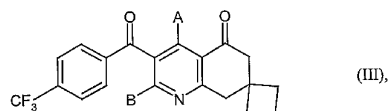
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden erhalten, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

15 A und B die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



20 in welcher

A und B die oben angegebenen Bedeutungen haben,

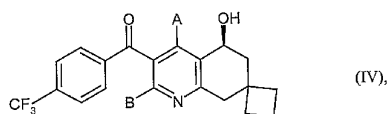
oxidiert,

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 4 -

diese in einem nächsten Schritt durch eine asymmetrische Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



5

in welcher

A und B die oben angegebenen Bedeutungen haben,

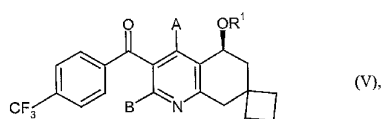
10

umsetzt,

diese dann

[A] durch die Einführung einer Hydroxyschutzgruppe in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

15



in welcher

20

R¹ für eine Hydroxyschutzgruppe, vorzugsweise für einen Rest der Formel -SiR²R³R⁴ steht,

worin

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

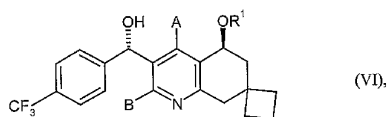
- 5 -

R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und C₁-C₄-Alkyl bedeuten,

überführt,

5

aus diesem in einem Folgeschritt durch diastereoselektive Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



10

in welcher

R^1 , A und B die oben angegebenen Bedeutungen haben,

herstellt

15

und anschließend die Hydroxyschutzgruppe nach üblichen Methoden abspaltet,

oder

20

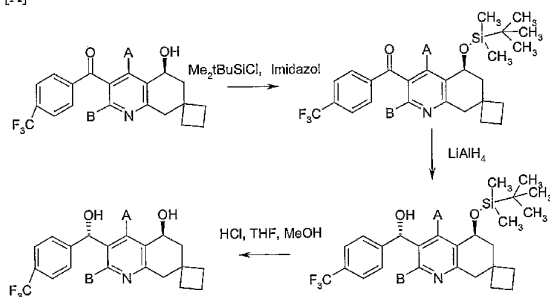
[B] die Verbindungen der Formel (IV) direkt reduziert.

WO 03/028727

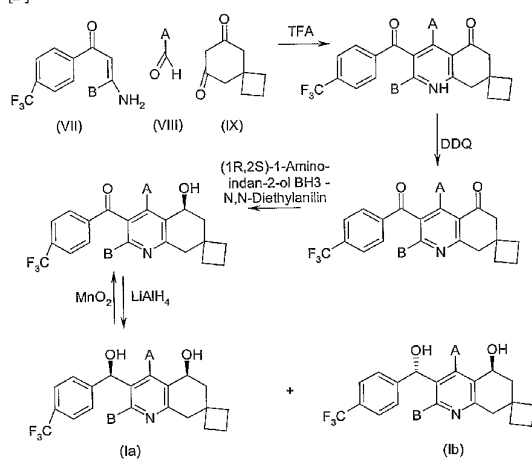
PCT/EP02/10444

- 6 -

[A]



[B]



WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 7 -

Als Lösemittel für alle Verfahren eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise N-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt wird N-Butyllithium, Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid eingesetzt.

Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumborant, Kaliumborant, Zinkborant, Lithium-trialkylhydrido-borant, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 8 -

- Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C im Falle des DIBAH, 0°C bis Raumtemperatur im Falle des NaBH₄, besonders bevorzugt bei -78°C, jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Reduktionsmittels sowie Lösemittel.
- 5 Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.
- Die Hydrierung erfolgt nach üblichen Methoden mit Wasserstoff in Anwesenheit von Edelmetallkatalysatoren, wie beispielsweise Pd/C, Pt/C oder Raney-Nickel in einem 10 der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol oder Propanol, in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C, bei Normaldruck oder Überdruck.
- 15 Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und THF, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, und Normaldruck. In besonderen Fällen wird die Abspaltung der Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF bevorzugt.
- 20 Hydroxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: Trimethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert.-Butyl-dimethylsilyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, tert.-Butyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Tetrahydropyranyl, Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, Benzoyl, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt sind Tetrahydropyranyl, tert-Butyldimethylsilyl und Triisopropylsilyl. Besonders bevorzugt ist tert-Butyldimethylsilyl.
- 25
- 30

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 9 -

Als Lösemittel für die einzelnen Schritte eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, Diisopropylether oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Als Oxidationsmittel zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (III) eignen sich beispielsweise Salpetersäure, Cer(IV)-ammoniumnitrat, 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon, Pyridiniumchlorochromat (PCC), Pyridiniumchlorochromat auf basischem Aluminiumoxid, Osmiumtetroxid und Mangandioxid. Bevorzugt sind Mangandioxid und Salpetersäure.

Die Oxidation erfolgt in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffe und Wasser. Bevorzugt sind Dichlormethan und Wasser.

Das Oxidationsmittel wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 2 mol bis 5 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), eingesetzt.

Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -50°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Es ist aber auch möglich, die Oxidation bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

Die asymmetrische Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether oder Toluol, vorzugsweise Tetrahydrofuran und Toluol.

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 10 -

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen mit enantiomerenreinen 1R,2S-Aminoindanol und Borankomplexen wie $\text{BH}_3 \times \text{THF}$, $\text{BH}_3 \times \text{DMS}$ und $\text{BH}_3 \times (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NC}_6\text{H}_5$. Bevorzugt ist das System Borandiethylanilin / 1R,2S-Aminoindanol.

- 5 Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

- 10 Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -78°C bis $+50^\circ\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis 30°C .

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

- 15 Die Einführung der Hydroxyschutzgruppe erfolgt in einem der oben aufgeführten Kohlenwasserstoffe, Dimethylformamid oder THF, vorzugsweise in Toluol in Anwesenheit von Lutidin in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+50^\circ\text{C}$, vorzugsweise von -5°C bis Raumtemperatur und Normaldruck.

- 20 Reagenzien zur Einführung der Silylschutzgruppe sind im allgemeinen tert.-Butyldimethylsilylchlorid oder tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat. Bevorzugt ist tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat.

- 25 Die Reduktion zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) wird im allgemeinen mit üblichen Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumborant, Kaliumborant, Zinkborant, Lithium-trialkylhydrido-borant, Diisobutylaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihy-
- 30

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 11 -

droaluminat oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat durchgeführt.

5 Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

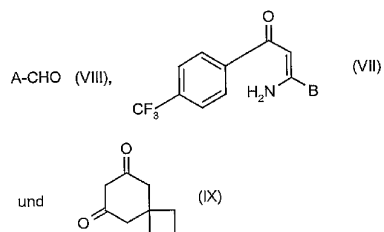
Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -20°C bis +110°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

10 Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

15 Bei der Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) bleiben in der Mutterlauge geringe Reste des falschen Diastereomeren. Diese Reste können mit gängigen Oxidationsmitteln wie z.B. Pyridiniumchlorochromat (PCC) oder aktiviertem Braunstein, insbesondere mit aktiviertem Braunstein zu geschütztem (V) reoxidiert werden und somit dem Synthesezyklus ohne Ausbeuteverlust zugeführt werden.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können hergestellt werden, indem man

Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVa), (XVIII) und (XIX)



WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 12 -

in welcher

A und B die oben angegebene Bedeutung haben,

5 mit einer Säure umgesetzt.

Als Lösemittel zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eignen sich die oben aufgeführten Ether oder Alkohole. Bevorzugt ist Diisopropylether.

10 Als Säuren für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eignen sich im allgemeinen organische Carbonsäuren und anorganische Säuren, wie beispielsweise Oxalsäure, Maleinsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure und Trifluoressigsäure. Bevorzugt ist Trifluoressigsäure.

15 Die Säure wird im allgemeinen in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt 1 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) eingesetzt.

Die Reaktion wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich die Reaktion bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

20 Die Reaktion erfolgt im allgemeinen bei der Rückflusstemperatur des jeweiligen Lösemittels.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VII), (VIII) und (IX) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen verwendet werden. Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen hochwirksame Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) und stimulieren den Reversen Cholesterintransport. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe

30

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 13 -

- bewirken eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels (Low Density Lipoprotein) im Blut bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels (High Density Lipoprotein). Sie können deshalb zur Behandlung und Prävention von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien oder Arteriosklerose eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können darüber hinaus auch zur Behandlung und Prävention von Fettleibigkeit (Obesity) eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eignen sich weiterhin zur Behandlung und Prävention von Schlaganfällen (Stroke) und der Alzheimer'schen Krankheit.
- Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eröffnen eine weitere Behandlungsalternative und stellen eine Bereicherung der Pharmazie dar. Im Vergleich zu den bekannten und bisher eingesetzten Präparaten zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein verbessertes Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich vorzugsweise durch große Spezifität, gute Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen insbesondere im Herz-Kreislauf-Bereich aus. Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen ist neben ihrer hohen Aktivität insbesondere ein verringertes Ablagerungsverhalten im Fettgewebe.
- Die pharmakologische Wirkung kann mittels bekannter CETP-Inhibitions-Tests ermittelt werden.
- Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyromimetika, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Genexpression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Aldose-Reduktase-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Anorektika, Lipase-Inhibitoren und PPAR-Agonisten verabreicht werden.

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 14 -

Bevorzugt sind die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit einem Glucosidase- und/oder Amylasehemmer zur Behandlung von familiärer Hyperlipidaemien, der Fettsucht (Adipositas) und des Diabetes mellitus. Glucosidase- und/oder Amylasehemmer im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Acarbose, Adiposine, Voglibose, Miglitol, Emiglitate, MDL-25637, Camiglibose (MDL-73945), Tendamistate, AI-3688, Trestatin, Pradimicin-Q und Salbostatin.

Bevorzugt ist auch die Kombination von Acarbose, Miglitol, Emiglitate oder Voglibose mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Weiterhin bevorzugt sind Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Cholesterin senkenden Statinen, HDL erhöhenden Prinzipien, Gallensäure-Absorptionsblockern, Cholesterin-Absorptionsblockern, gefäßwirksamen Prinzipien oder ApoB-senkenden Prinzipien, um Dyslipidemien, kombinierte Hyperlipidemien, Hypercholesterolemien oder Hypertriglyceridemien zu behandeln.

Die genannten Kombinationen sind auch zur primären oder sekundären Prävention koronarer Herzerkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) einsetzbar.

Statine im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin und Cerivastatin. ApoB senkende Mittel sind zum Beispiel MTP-Inhibitoren, gefäßwirksame Prinzipien können beispielsweise - aber nicht exklusiv - Adhäsionsinhibitoren, Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, Zell-Proliferations-Inhibitoren oder dilatative wirksame Substanzen sein.

Bevorzugt ist die Kombination von Statinen oder ApoB-Inhibitoren mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 15 -

Die Wirkstoffe können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

5

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

10

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.

15

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

20

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

25

Die neuen Wirkstoffe werden zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, insbesondere zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und Behandlung der oben genannten Erkrankungen.

30

Arzneimittel werden in bekannter Weise durch Überführen der erfindungsgemäßen Verbindungen in die üblichen Formulierungen, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, hergestellt. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfs- lösemittel verwendet werden können.

Die intravenöse, parenterale, perlinguale und insbesondere oral Applikation sind bevorzugt.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Appli-

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 17 -

kation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als
10 der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

15 Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Die Erfindung wird dadurch nicht auf die Beispiele beschränkt.

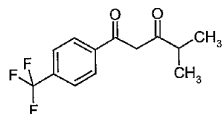
WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 18 -

Beispiele

1. 1-Isopropyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-propan-1,3-dion



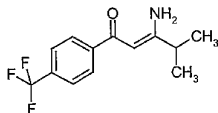
- 5 627,6 g (5,59 mol, 1,7Äq.) Kalium-tert-butylat werden in 3 l THF vorgelegt und 13,9 g (0,05 mol, 0,016Äq.) 18-Krone-6-ether zugegeben. Dann werden bei RT eine Lösung von 619 g (3,29 mol, 1Äq.) Trifluormethylacetophenon in 1,5 l THF und eine Lösung von 672 g (6,58 mol, 2 Äq.) Isobuttersäuremethylester in 1,5 l THF gleichzeitig aus 2 Tropftrichtern innerhalb von 15 min zugetropft. Anschließend wird
- 10 für 4 Stunden unter Rückfluss geführt. Nach Abkühlen werden bei 0°C 4 l 10 % Salzsäure zugetropft, die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit 2 l Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird viermal mit je 2 l NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedunstet und der Rückstand destilliert.

15

Ausbeute: 618g (69,8%)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,2 (d, 6H), 2,6 (sept, 1H), 6,2 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 16,1 (s, 1H) ppm.

20 2. 3-Amino-3-isopropyl-1-(4-trifluormethylphenyl)-propenon



617 g (2,39 mol, 1Äq.) der Verbindung aus Beispiel 1 und 305,7 g (3,97 mol, 1,66Äq.) Ammoniumacetat werden in Ethanol gelöst und 4 Stunden unter Rückfluss gerührt. Die Lösung wird anschließend eingedunstet, mit gesättigter Natriumhydrogen-

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

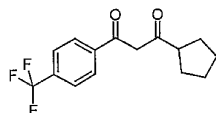
- 19 -

carbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird aus Cyclohexan kristallisiert.

Ausbeute: 502 g (80,3 %)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1,2 (d, 3H), 2,5 (sept, 1H), 5,4 (br.s, 1H), 5,7 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 10,5 (br.s, 1H) ppm.

3. 1-Cyclopentyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-propan-1,3-dion

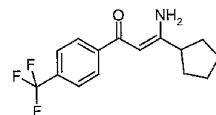


- 10 226,8 g (2,02 mol) Kalium-tert-butylat, 5,05 g (0,019 mol) 18-Krone-6-ether, 225 g (1,20 mol) Trifluormethylacetophenon und 305,7 g (2,39 mol) Cyclopentylcarbon-säuremethylester werden analog der Vorschrift des Beispiels 1 umgesetzt.

Ausbeute: 256 g (75,3 %)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 1,5-2,0 (kompl. Ber, 8H), 2,9 (m, 1H), 6,2 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 16,1 (s, 1H) ppm.

4. 3-Amino-3-cyclopentyl-1-(4-trifluormethylphenyl)-propenon



- 20 1622,6 g (5,7 mol) der Verbindung aus Beispiel 3 und 730 g (9,48 mmol) Ammoniumacetat werden analog der Vorschrift aus Beispiel 2 umgesetzt.

Ausbeute: 1028 g (63 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 1,7 (m, 6H), 2,1 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 5,4 (br.s,

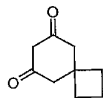
WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 20 -

1H), 5,8 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 10,5 (br.s, 1H) ppm.

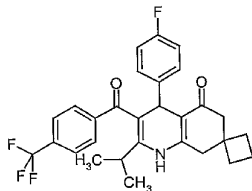
5. Cyclobutyl-dimedon (Spiro[3,5]nonan-6,8-dion)



- 5 500 ml 30 %iges NaOMe in Methanol werden vorgelegt und mit 640 ml Methanol verdünnt. Bei ca. 60°C werden hierzu 359 g Malonsäuredimethylester gegeben und 10 min auf Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 300 g Cyclobutyliden-2-propa-
non zugesetzt und 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zur Verseifung werden 336 g KOH gelöst in 1600 ml Wasser zugesetzt und 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt.
10 Anschließend wird mit 20 %iger Salzsäure angesäuert und bei pH 3 bis 5 bis zum Ende der CO₂-Entwicklung gerührt. Nach Destillation des Methanols wird auf Raumtemperatur kaltgerührt und der ausgefallene Feststoff isoliert und neutralge-
waschen und bei 55°C im Vakuum getrocknet.

- 15 Ausbeute: 412 g entsprechend 99,4 % d. Th. (NMR, DMSO, 1,7-1,95 ppm m (6H); 2,4 ppm s (4H), 5,2 ppm s (1H); 11,1 ppm br.s (-OH).

6. 2-Isopropyl-4-(4-fluorphenyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1H-chinolin-5-on



20

507 mg (1,97 mmol, 1,2 Äq.) der Verbindung aus Beispiel 2 werden in 20 ml Diisopropylether vorgelegt und 0,253 ml (3,29 mmol, 2 Äq.) Trifluoressigsäure und

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

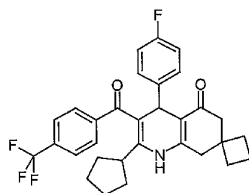
- 21 -

- 250 mg (1,64 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 10 min werden 0,264 ml (2,46 mmol, 1,5 Äq.) 4-Fluorbenzaldehyd zugegeben und die Mischung wird für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird für 15 min im Eisbad gerührt, der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit kaltem Diisopropylether gewaschen.

Ausbeute: 640 mg (78,3 %)

- ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,1 (t, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,9 (m, 4H), 2,4 (d, 1H), 2,7 (d, 1H), 2,6 (s, 2H), 3,1 (sept, 1H), 4,9 (s, 1H), 5,8 (s, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,6 (m, 4H) ppm.

7. 2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1H-chinolin-5-on



- 15 Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 1,03 g (3,64 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 678 mg (5,46 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd und 834 mg (5,46 mmol) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

Ausbeute: 1,41 g (68 %)

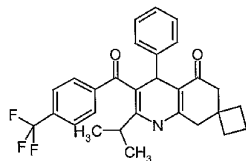
- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,38 - 2,03 (m, 14 H); 2,43 (d, 1H); 2,56 (d, 1H); 2,59 (m, 2H); 3,06 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 6,77-6,86 (m, 2H); 6,97-7,05 (m, 2H); 7,59-7,69 (m, 4 H) ppm.

8. 2-Isopropyl-4-phenyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1H-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 22 -



Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 507 mg (1,97 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2, 0,25 ml (2,46 mmol) Benzaldehyd und 250 mg (1,64 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

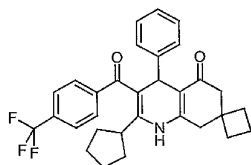
5

Ausbeute: 272 mg (34,6 %)

LC/MS (B) rt 4,82 min, MS (ES⁺): 480 [M+H]

9. 2-cyclopentyl-4-phenyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on

10



Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 558 mg (1,97 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 0,25 ml (2,46 mmol) Benzaldehyd und 250 mg (1,64 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

15

Rohausbeute: 193 mg (23 %)

LC/MS (A) rt 3,5 min, MS (ESI): 506 [M+H]

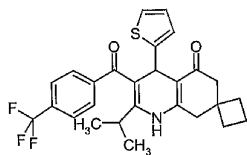
10. 2-Isopropyl-4-(2-thienyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on

20

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 23 -

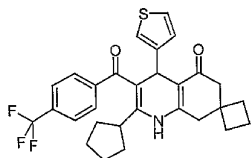


Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 507 mg (1,97 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2, 0,23 ml (2,46 mmol) 2-Thiophencarbaldehyd und 250 mg (1,64 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonan-6,8-dion umgesetzt.

5

Rohausbeute: 450 mg (56,4 %)

11. 2-Cyclopentyl-4-(3-thienyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on



10

Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 558 mg (1,97 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 0,22ml (2,46 mmol) 3-Thiophencarbaldehyd und 250 mg (1,64 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonan-6,8-dion umgesetzt.

15

Rohausbeute: 261 mg (31 %)

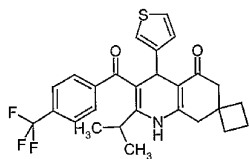
LC/MS (A) rt 3,5 min, MS (ESI): 512 [M+H]

12. 2-Isopropyl-4-(3-thienyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 24 -



Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 568 mg (2,21 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2, 0,24 ml (2,76 mmol) 3-Thiophencarbaldehyd und 280 mg (1,84 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

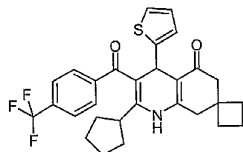
5

Ausbeute: 599 mg (67 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,1 (t, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,9 (m, 3H), 2,5 (d, 1H), 2,7 (d, 1H), 2,6 (s, 2H), 3,2 (sept, 1H), 5,1 (s, 1H), 5,9 (s, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,7 (m, 4H) ppm.

10

13. 2-Cyclopentyl-4-(2-thienyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on



- 15 Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 558 mg (1,97 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 276 mg (2,46 mmol) 2-Thiophencarbaldehyd und 250 mg (1,64 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

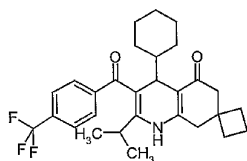
Rohausbeute: 500 mg (60 %)

- 20 14. 2-Isopropyl-4-cyclohexyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 25 -



Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 1,038 g (4,04 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2, 0,611 ml (5,05 mmol) Cyclohexancarbaldehyd und 571 mg (3,36 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

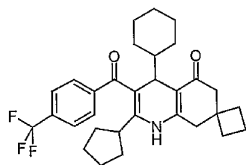
5

Ausbeute: 726 mg (44,4 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 0,9 (m, 6H), 1,1 (d, 3H), 1,3 (d, 3H), 1,5 (m, 4H), 2,0 (m, 7H), 2,5 (d, 1H), 2,6 (s, 2H), 2,7 (d, 1H), 3,5 (sept, 1H), 3,7 (d, 1H), 5,9 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 2H) ppm.

10

15. 2-Cyclopentyl-4-cyclohexyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on



- 15 Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 893 mg (3,15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 0,48 ml (3,94 mmol) Cyclohexancarbaldehyd und 398 mg (2,62 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

Ausbeute: 350 mg (26 %)

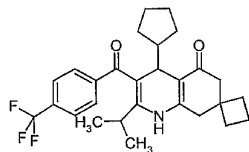
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 1,0 (m, 6H), 1,3 (m, 1H), 1,6 (m, 6H), 1,7 (m, 6H), 1,9 (m, 6H), 2,2 (m, 1H), 2,4 (d, 1H), 2,6 (s, 2H), 2,7 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 5,9 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,8 (m, 2H) ppm.

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 26 -

16. 2-Isopropyl-4-cyclopentyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1H-chinolin-5-on

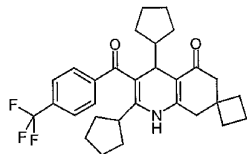


- 5 Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 1,014 g (3,94 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2, 0,689 ml (6,57 mmol) Cyclopentancarbaldehyd und 499 mg (3,28 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

Ausbeute: 299 mg (19 %)

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 0,9 (m, 2H), 1,1 (t, 3H), 1,3 (t, 3H), 1,3-1,6 (m, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,4 (d, 1H), 2,6 (s, 2H), 2,7 (d, 1H), 3,5 (sept, 1H), 3,8 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,8 (m, 2H) ppm.

17. 2,4-Dicyclopentyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1H-chinolin-5-on



Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 1,116 g (3,94 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 0,689 ml (6,57 mmol) Cyclopentancarbaldehyd und 499 mg (3,28 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

20

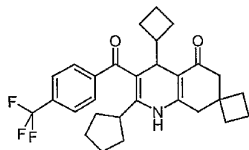
Rohausbeute: 300 mg (18,3 %)

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 27 -

18. 2-Cyclopentyl-4-cyclobutyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on

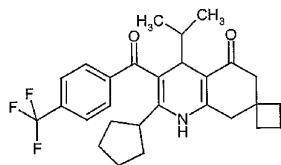


- 5 Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 1,116 g (3,94 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 0,591 ml (6,57 mmol) Cyclobutancarbaldehyd und 499 mg (3,28 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

Rohausbeute: 1,11 g (70 %)

- 10 LC/MS (A) rt 3,6 min, MS (ESI): 484 [M+H]

19. 2-Cyclopentyl-4-isopropyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on



- 15 Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 1,116 g (3,94 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 2,369 g (32,85 mmol, 10 Äq.) 2-Methylpropionaldehyd und 499 mg (3,28 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

Ausbeute: 202,5 mg (13,1 %)

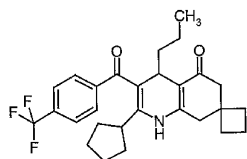
- 20 LC/MS (A) rt 3,69 min, MS (ESI): 472 [M+H]

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 28 -

20. 2-Cyclopentyl-4-(1-propyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on



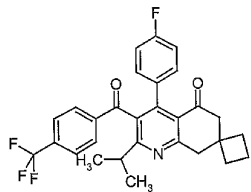
- 5 Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 1,116 g (3,94 mmol) der Verbindung
aus Beispiel 4, 2,96 ml (32,85 mmol, 10 Äq.) Butanal und 499 mg (3,28 mmol,
1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

Ausbeute: 192 mg (12,4 %)

LC/MS (A) rt 3,71 min, MS (ESI): 472 [M+H]

10

21. 2-Isopropyl-4-(4-fluorphenyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
7,8-dihydro-6*H*-chinolin-5-on



- 15 635 mg (1,28 mmol, 1Äq.) der Verbindung aus Beispiel 6 werden in 20 ml Dichlor-
methan gelöst und mit 318,7 mg (1,40 mmol, 1,1 Äq.) 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-
benzoquinon (DDQ) für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird am
Rotationsverdampfer eingengt und das Produkt wird durch Chromatographie isoliert
(Kieselgel, Elution mit Cyclohexan /Essigsäureethylester 20:1-10:1).

- 20 Ausbeute: 573mg (90,6 %)

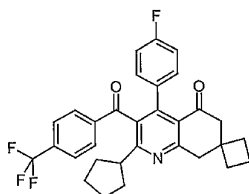
WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 29 -

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,2 (tr, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,7 (s, 2H), 2,8 (sept, 1H), 3,4 (s, 2H), 6,5-7,0 (br. m, 4H), 7,6 (m, 4H) ppm.

22. 2-Cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on



Zu einer Lösung von 1,375 g (2,43 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 in Dichlormethan (30 ml) werden bei Raumtemperatur 10 g (104 mmol) Mangandioxid (Merck Nr. 805958 – aktiv, gefällt, ca. 90 %) gegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird durch Kieselgur und eine Schicht Seesand abfiltriert und intensiv mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand mit einer Mischung von EE/PE 1:7 unter Zusatz von Dichlormethan aufgenommen und mit EE/PE 1:7 an Kieselgel flash-chromatographisch gereinigt. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird ein gelblich weißer, kristalliner Feststoff isoliert.

Ausbeute: 1,05 g (83 %)

MS (ESI): 522 (M+H)

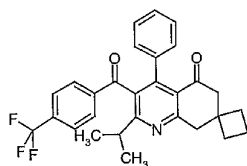
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1,5 - 2,1 (m, 14 H); 2,72 (s, 2H); 2,85 (m, 1H); 3,37 (s, 2H); 6,55-7,13 (br. m, 4H); 7,55-7,62 (m, 4H) ppm.

23. 2-Isopropyl-4-phenyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

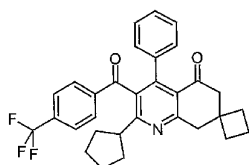
- 30 -



272 mg (0,57 mmol) aus Beispiel 8 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

- 5 Ausbeute: 262 mg (96,8 %)
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,2 (tr, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,7 (s, 2H), 2,8 (sept., 1H), 3,4 (s, 2H), 6,8-7,2 (br. m, 4H), 7,6 (m, 4H) ppm.

24. 2-Cyclopentyl-4-phenyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on



190 mg (0,38 mmol) aus Beispiel 9 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

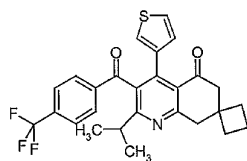
- 15 Ausbeute: 20 mg (10,6 %)
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,8-2,1 (m, 12H), 2,7 (s, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (s, 2H), 6,7-7,1 (br. m, 4H), 7,6 (m, 4H) ppm.

25. 2-Isopropyl-4-(3-thienyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 31 -

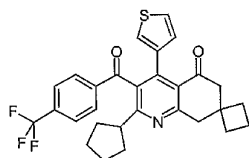


596 mg (1,23 mmol) aus Beispiel 12 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

5 Ausbeute: 553 mg (93,2 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,2 (m, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,7 (s, 2H), 2,8 (sept., 1H), 3,4 (s, 2H), 6,6 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,6 (m, 4H) ppm.

26. 2-Cyclopentyl-4-(3-thienyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
10 7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on



220 mg (0,43 mmol) aus Beispiel 11 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

15 Ausbeute: 180 mg (82,1 %)

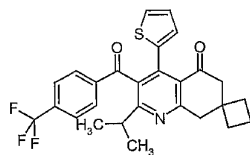
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,8-2,1 (br. m, 12H), 2,7 (s, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,3 (s, 2H), 6,6 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,6 (m, 4H) ppm.

27. 2-Isopropyl-4-(2-thienyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-
20 dihydro-6H-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 32 -

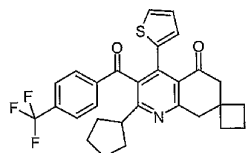


450 mg (0,93 mmol) aus Beispiel 10 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

5 Ausbeute: 400 mg (89,3 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,2 (m, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,7 (s, 2H), 2,8 (sept, 1H), 3,4 (s, 2H), 6,6 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ppm.

28. 2-Cyclopentyl-4-(2-thienyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
10 7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on



500 mg (0,98 mmol) aus Beispiel 13 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

15 Ausbeute 100 mg (20,1 %)

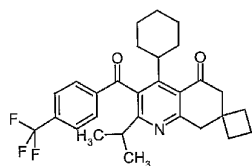
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,9-2,1 (m, 12H), 2,8 (s, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (s, 2H), 6,6 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ppm.

29. 2-Isopropyl-4-cyclohexyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-
20 dihydro-6H-chinolin-5-on

WO 03/028727

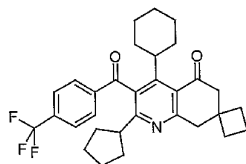
PCT/EP02/10444

- 33 -



417 mg (0,86 mmol) aus Beispiel 14 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

- 5 Ausbeute: 399 mg (96 %)
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,0 (t, 3H), 1,1 (t, 3H), 1,4 (m, 1H), 1,5-1,7 (m, 8H), 1,8 (m, 1H), 2,0 (m, 6H), 2,6 (sept, 1H), 2,8 (s, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,3 (s, 2H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 2H) ppm.
- 10 30. 2-Cyclopentyl-4-cyclohexyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluoromethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on



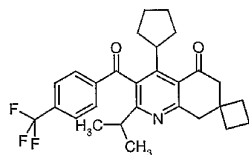
320 mg (0,63 mmol) aus Beispiel 15 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

- 15 Ausbeute: 300 mg (94 %)
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,1 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 10H), 1,8 (m, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,6 (m, 1H), 2,8 (s, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,3 (s, 2H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 2H) ppm.
- 20 31. 2-Isopropyl-4-cyclopentyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluoromethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

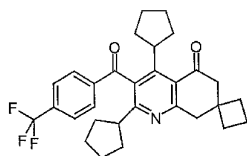
- 34 -



295 mg (0,63 mmol) aus Beispiel 16 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

- 5 Ausbeute: 290 mg (98,6 %)
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,1 (t, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,4 (m, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,8-2,1 (m, 10H), 2,6 (sept, 1H), 2,8 (s, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (s, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H) ppm.

- 10 32. 2,4-Dicyclopentyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on



300 mg (0,60 mmol) aus Beispiel 17 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

15

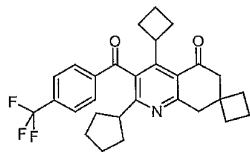
Ausbeute: 200 mg (97,2 %)
 LC/MS (A) rt 5,27 min, MS (ESI): 496 [M+H]

- 20 33. 2-Cyclopentyl-4-cyclobutyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 35 -

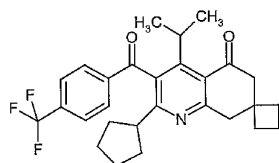


1,1 g (2,27 mmol) aus Beispiel 18 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

5 Ausbeute: 379 mg (35,6 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 1,5 (m, 4H), 1,7-2,0 (m, 15H), 2,2 (m, 1H), 2,8 (m, 3H), 3,2 (s, 2H), 4,0 (pent, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H) ppm.

34. 2-Cyclopentyl-4-isopropyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
10 7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on



198 mg (0,42 mmol) aus Beispiel 19 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

15 Ausbeute: 132 mg (66,9 %)

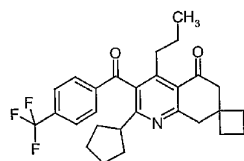
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1,1 (t, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,8 (m, 4H), 2,0 (m, 8H), 2,6 (m, 1H), 2,8 (s, 2H), 3,2 (s, 2H), 3,4 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H) ppm.

20 35. 2-Cyclopentyl-4-(1-propyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on

WO 03/028727

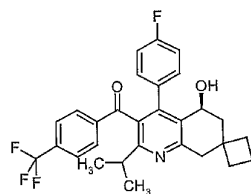
PCT/EP02/10444

- 36 -



187 mg (0,40 mmol) aus Beispiel 20 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

- 5 Ausbeute: 121 mg (65 %)
- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,8 (t, 3H), 1,3-1,6 (m, 4H), 1,8-2,1 (m, 12H), 2,3 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,8 (s, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,3 (s, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H) ppm.
- 10 36. [(5S)-2-Isopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



- 25,5 mg (0,17 mmol, 0,15Äq.) (1*R*,2*S*)-1-Aminoindan-2-ol werden in 10 ml THF vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 743,5 mg (4,56 mmol, 4 Äq.) Boran-*N,N*-diethylanilin-Komplex versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung wird auf 0°C gekühlt und 564,8 mg (1,14 mmol, 1 Äq.) aus Beispiel 21, gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran, werden zugegeben. Man lässt über mehrere Stunden auf Raumtemperatur kommen. Nach erfolgter Umsetzung wird die Reaktionsmischung mit 1 ml Methanol versetzt, eingengt und das Produkt durch Chromatographie isoliert (Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester-Mischungen).
- 15
- 20

WO 03/028727

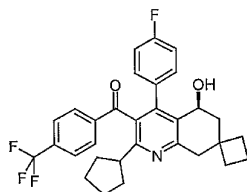
PCT/EP02/10444

- 37 -

Ausbeute: quantitativ

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,2 (t, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,3 (m, 1H),
 2,8 (sept, 1H), 3,0 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 4,8 (br.s, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,6
 5 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ppm.

37. [(5S)-2-Cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-
 tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon

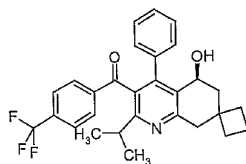


- 10 830 mg (1,59 mmol) aus Beispiel 22 werden analog zu der Vorschrift der
 Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

Ausbeute: 783 mg (94 %)

- ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1,33-1,45 (br. s, 1H); 1,46-1,6 (m, 2H); 1,7-2,15 (m,
 15 13H); 2,20-2,30 (m, 1H); 2,82 (m, 1H); 2,97 (d, 1H); 3,41 (d, 1H); 4,75 (br. s; 1H);
 6,75-7,20 (br. m, 4H); 7,55-7,62 (m, 2H); 7,62-7,70 (m, 2H) ppm.

38. [(5S)-2-Isopropyl-4-phenyl-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-
 chinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



20

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

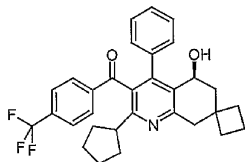
- 38 -

254 mg (0,53 mmol) aus Beispiel 23 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,2 (t, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,8 (sept, 1H), 3,0 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 4,9 (br.s., 1H), 7,1 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ppm.

- 10 39. [(5S)-2-Cyclopentyl-4-phenyl-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon

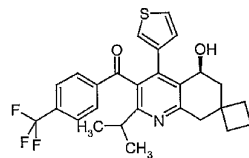


66 mg (0,13 mmol) aus Beispiel 24 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

- 15 Ausbeute: 62 mg (93,6 %)

LC/MS (A) rt 3,68 min, MS (ESI): 506 [M+H]

40. [(5S)-2-Isopropyl-4-(3-thienyl)-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



20

550 mg (1,14 mmol) aus Beispiel 25 werden analog zu der Vorschrift der Ver-

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

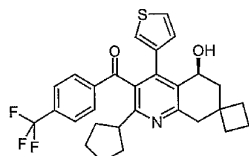
- 39 -

bindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,2 (m, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H),
 5 2,8 (sept, 1H), 3,0 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 4,9 (br.s, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2
 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ppm.

41. [(5S)-2-Cyclopentyl-4-(3-thienyl)-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetra-
 hydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



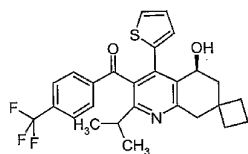
10

230 mg (0,45 mmol) aus Beispiel 26 werden analog zu der Vorschrift der Ver-
 bindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

Ausbeute: 200 mg (86,6 %)

15 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,8-2,0 (m, 14H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (m,
 1H), 3,0 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 4,9 (br.s, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (m, 1H),
 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ppm.

42. [(5S)-2-Isopropyl-4-(2-thienyl)-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetra-
 20 hydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



WO 03/028727

PCT/EP02/10444

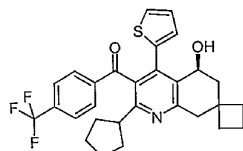
- 40 -

400 mg (0,83 mmol) aus Beispiel 27 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,2 (m, 6H), 1,7 (br.s, 1H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,8 (sept, 1H), 3,0 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 5,0 (br.s, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ppm.

- 10 43. [(5S)-2-Cyclopentyl-4-(2-thienyl)-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



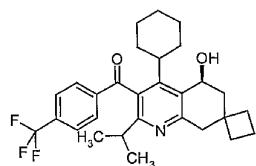
100 mg (0,20 mmol) aus Beispiel 28 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

- 15 Ausbeute: 87 mg (87 %)
- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,8-2,0 (m, 14H), 2,1 8m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,0 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 5,0 (br.s, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ppm.
- 20 44. [(5S)-2-Isopropyl-4-cyclohexyl-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

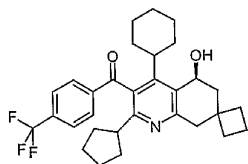
- 41 -



590 mg (1,22 mmol) aus Beispiel 29 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

- 5 Ausbeute: 526 mg (88,8 %)
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,1 (m, 8H), 1,4 (m, 1H), 1,5-1,7 (m, 6H), 1,9 (m, 6H), 2,2 (m, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,2 (br.m, 1H), 3,4 (d/d, 1H), 5,2 (br.s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (br.s, 2H) ppm.

- 10 45. [(5S)-2-Cyclopentyl-4-cyclohexyl-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



300 mg (0,59 mmol) aus Beispiel 30 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

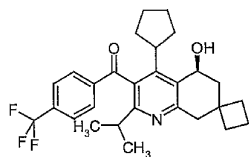
- 15 Ausbeute 280 mg (93 %)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ = 1,0-2,0 (kompl. Ber., 25H), 2,1 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,8 (d/d, 1H), 3,2 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,9 (br.m, 4H) ppm.

- 20 46. [(5S)-2-Isopropyl-4-cyclopentyl-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

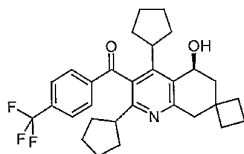
- 42 -



285 mg (0,61 mmol) aus Beispiel 31 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

- 5 Ausbeute: 263 mg (92 %)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1,2 (m, 6H), 1,5 (m, 4H), 1,7 (m, 2H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,5 (sept, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (d/d, 1H), 5,1 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H) ppm.

- 10 47. [(5S)-2,4-Dicyclopentyl-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



200 mg (0,4 mmol) aus Beispiel 32 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

- 15 Ausbeute: 175 mg (87,2 %)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 1,4-2,1 (kompl. Ber., 22H), 2,3 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H) ppm.

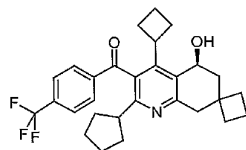
20

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 43 -

48. [(5S)-2-Cyclopentyl-4-cyclobutyl-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon

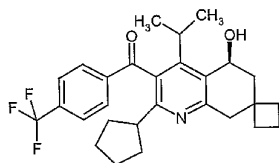


- 372 mg (0,77 mmol) aus Beispiel 33 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

- ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,4 (m, 4H), 1,8 (m, 6H), 2,0 (m, 8H), 2,2 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,9 (d/d, 1H), 3,2 (d, 1H), 5,1 (d/tr, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 2H) ppm.

49. [(5S)-2-Cyclopentyl-4-isopropyl-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



- 127 g (0,27 mmol) aus Beispiel 34 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

Ausbeute: 90 mg (70,7 %)

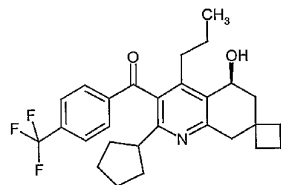
- ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,0 (t, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,4 (t, 3H), 1,4 (t, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,8 (m, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,3 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,4 (d/d, 1H), 3,4 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (br.s, 2H) ppm.

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 44 -

50. [(5S)-2-Cyclopentyl-4-(1-propyl)-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon

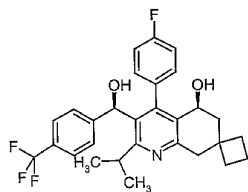


- 5 116 mg (0,25 mmol) aus Beispiel 35 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

- ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 0,9 (t, 3H), 1,4 (m, 7H), 1,9 (m, 11H), 2,3 (m, 1H),
10 2,6 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,4 (d/d, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H) ppm.

51. (5S)-2-Isopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)
- 15 52. (5S)-2-Isopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



571 mg (1,15 mmol, 1 Äq.) aus Beispiel 36 werden in 50 ml THF bei 0°C vorgelegt, anschließend werden 1,26 ml (1,26 mmol, 1,1 Äq.) einer einmolaren Lösung von

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 45 -

Lithiumaluminiumhydrid in THF zugegeben und und die Lösung wird für eine Stunde bei 0°C und für 18 Stunden über Nacht gerührt. Anschließend wird mit 1 ml Methanol versetzt, die Lösung eingengt und chromatographiert (Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester-Mischungen).

5

Ausbeute: 225mg (39 %) anti-Isomer

294mg (51 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,8 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,4 (d, 1H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (d, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (sept., 1H), 3,4 (d, 1H), 4,6 (t/d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,1 (m, 3H), 7,3 (m, 3H), 7,5 (m, 2H) ppm.

10

syn-Isomer:

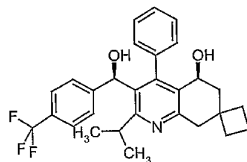
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,7 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,3 (d, 1H), 1,9 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (d, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (sept., 1H), 3,4 (d, 1H), 4,6 (t/d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,1 (m, 3H), 7,3 (m, 3H), 7,5 (m, 2H) ppm.

15

53. (5S)-2-Isopropyl-4-phenyl-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

20

54. (5S)-2-Isopropyl-4-phenyl-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



233 mg (0,49 mmol) aus Beispiel 38 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

25

Ausbeute: 61 mg (26 %) anti-Isomer

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 46 -

127 mg (54 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

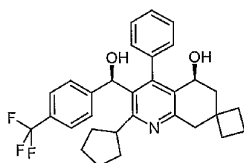
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,8 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,5 (d, 1H), 2,0 (m, 6H),
2,1 (m, 1H), 2,2 (d, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (sept., 1H), 3,4 (d, 1H), 4,7
5 (t/d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,3 (m, 6H), 7,5 (m, 2H) ppm.

syn-Isomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,7 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,4 (d, 1H), 2,0 (m, 6H),
2,1 (m, 1H), 2,2 (d, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (sept., 1H), 3,4 (d/d, 1H), 4,7
10 (t/d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,4 (m, 3H), 7,5 (m, 2H) ppm.

55. (5S)-2-Cyclopentyl-4-phenyl-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-
methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

15 56. (5S)-2-Cyclopentyl-4-phenyl-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-
methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



58 mg (0,11 mmol) aus Beispiel 39 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus
Beispiel 51/52 umgesetzt.

20 Ausbeute: 20 mg (33,5 %) anti-Isomer

33 mg (56,7 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,0 (m, 1H), 1,3 (m, 2H), 1,5 (d, 1H), 1,7 (m, 2H),
1,8 (m, 1H), 1,9 (m, 7H), 2,0 (m, 1H), 2,1 (d, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (m,
25 1H), 3,3 (d, 1H), 4,7 (t/d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,3 (m, 6H), 7,5 (m, 2H)
ppm.

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 47 -

syn-Isomer:

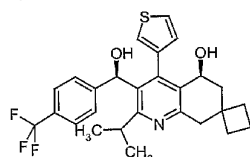
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,9 (m, 1H), 1,3 (m, 2H), 1,4 (d, 1H), 1,6 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,9 (m, 7H), 2,0 (m, 1H), 2,2(d, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,2(m, 1H), 3,3 (d, 1H), 4,7 (t/d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,2(m, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,4 (m, 3H), 7,5 (m, 2H) ppm.

5

57. (5S)-2-Isopropyl-4-(3-thienyl)-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

10

58. (5S)-2-Isopropyl-4-(3-thienyl)-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



546 mg (1,12 mmol) aus Beispiel 40 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

15

Ausbeute: 186 mg (33,9 %) anti-Isomer (2 Rotamere)

309 mg (56,3 %) syn-Isomer (2 Rotamere)

anti-Isomer

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 0,7 (d, 3H), 0,8 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,7 (d, 1H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (d, 1H Rotamer 1), 2,9 (d, 1H Rotamer 2), 3,0 (sept, 1H Rotamer 1), 3,1 (d, 1H Rotamer 2), 3,3 (d, 1H Rotamer 1), 3,4 (d, 1H Rotamer 2), 4,7 (t/d, 1H Rotamer 1), 4,8 (t/d, 1H Rotamer 2), 5,7 (d, 1H Rotamer 1), 5,8 (d, 1H Rotamer 2), 6,8 (m, 1H, Rotamer 1), 7,1 (m, 1H), 7,3 (m, 3H, m, 1H Rotamer 2), 7,5 (m, 2H) ppm.

25

syn-Isomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 0,7 (d, 3H), 0,7 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,4

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

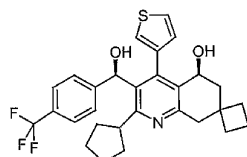
- 48 -

(d, 1H), 1,6 (d, 1H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (d, 1H Rotamer 1),
2,9 (d, 1H Rotamer 2), 3,1(sept, 1H Rotamer 1), 3,1 (d, 1H Rotamer 2), 3,3 (d, 1H
Rotamer 1), 3,4 (d, 1H Rotamer 2), 4,6 (t/d, 1H Rotamer 1), 4,7 (t/d, 1H Rotamer 2),
5,8 (d, 1H Rotamer 1), 5,8 (d, 1H Rotamer 2), 6,8 (m, 1H, Rotamer 1), 7,0 (m, 1H
5 Rotamer 1), 7,0 (m, 1H Rotamer 2), 7,1 (m, 1H Rotamer 1), 7,2 (m, 2H, m, 1H
Rotamer 2), 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 2H) ppm.

59. (5S)-2-Cyclopentyl-4-(3-thienyl)-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-
methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

10

60. (5S)-2-Cyclopentyl-4-(3-thienyl)-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-
methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



180 mg (0,35 mmol) aus Beispiel 41 werden analog der Vorschrift der Verbindung
aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

15

Ausbeute: 47 mg (26,0 %) anti-Isomer (2 Rotamere)

120 mg (66,4 %) syn-Isomer (2 Rotamere)

anti-Isomer

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,9 (m, 1H), 1,3 (m, 2H), 1,5 (d, 1H), 1,7 (d, 1H),
1,7 (m, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,9 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 3,3 (d, 1H Rotamer
1), 2,9 (d, 1H, Rotamer 2), 3,1 (m, 1H), 3,3 (d, 1H Rotamer 1), 3,3 (d, 1H Rotamer
2), 4,6 (t/d, 1H Rotamer 1), 4,8 (t/d, 1H Rotamer 2), 5,8 (d, 1H Rotamer 1), 5,9 (d,
1H Rotamer 2), 6,8 (m, 1H Rotamer 1), 7,0 (m, 1H Rotamer 2), 7,1 (m, 1H Rotamer
25 1), 7,3 (m, 3H), 7,4 (m, 1H Rotamer 2), 7,5 (m, 2H) ppm.

syn-Isomer:

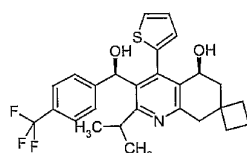
WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 49 -

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,0 (m, 1H), 1,3 (m, 2H), 1,4 (d, 1H), 1,6 (d, 1H), 1,6 (m, 3H), 1,9 (m, 8H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (d, 1H Rotamer 1), 2,9 (d, 1H Rotamer 2), 3,2 (m, 1H), 3,3 (d, 1H Rotamer 1), 3,3 (d, 1H Rotamer 2), 4,6 (t/d, 1H Rotamer 1), 4,7 (t/d, 1H Rotamer 2), 5,8 (d, 1H Rotamer 1), 5,8 (d, 1H Rotamer 2), 6,9 (m, 1H Rotamer 1), 7,0 (m, 1H Rotamer 2), 7, 1 (m, 1H Rotamer 1), 7,2 (m, 1H Rotamer 2), 7,3 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 2H) ppm.

61. (5S)-2-Isopropyl-4-(2-thienyl)-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)
62. (5S)-2-Isopropyl-4-(2-thienyl)-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



380 mg (0,78 mmol) aus Beispiel 42 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

Ausbeute: 80 mg (21,0 %) anti-Isomer

250 mg (65,5 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,7 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,0 (m, 6H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,4 (d, 1H), 4,9 (br.s, 1H), 5,8 (br. s, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (m, 2H) ppm.

syn-Isomer:

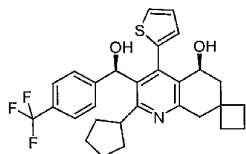
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,7 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,0 (m, 6H), 2,3 (m, 2H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (sept, 1H), 3,4 (d, 1H), 4,8 (br.s, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 2H) ppm.

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 50 -

63. (5S)-2-Cyclopentyl-4-(2-thienyl)-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluoromethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)
- 5 64. (5S)-2-Cyclopentyl-4-(2-thienyl)-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluoromethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol



80 mg (0,16 mmol) aus Beispiel 43 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

10

Ausbeute: 21 mg (26 %) anti-Isomer
48 mg (59 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

LC/MS (A) rt 2,72 min, MS (ESI): 514 [M+H]

15

syn-Isomer:

LC/MS (A) rt 2,82 min, MS (ESI): 514 [M+H]

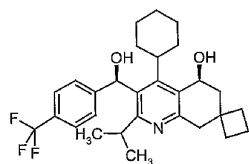
20

65. (5S)-2-Isopropyl-4-cyclohexyl-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluoromethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)
66. (5S)-2-Isopropyl-4-cyclohexyl-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluoromethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-isomer)

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 51 -



345 mg (0,71 mmol) aus Beispiel 44 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

- 5 Ausbeute: 94 mg (27 %) anti-Isomer
204 mg (59 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,6 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,4 (m, 3H); 1,5 (d, 1H), 1,9 (m, 13H), 2,2 (m, 3H), 2,8 (d, 1H), 2,9 (sept, 1H), 3,3 (d, 1H), 3,5 (br.m, 1H), 5,1 (t/d, 1H), 6,6 (br.s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

syn-Isomer:

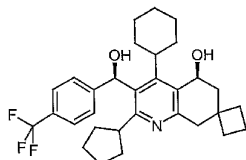
- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,6 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,2 (m, 2H); 1,5 (m, 2H), 1,9 (m, 13H), 2,2 (m, 3H), 2,8 (d, 1H), 2,9 (sept, 1H), 3,3 (d, 1H), 3,5 (br.m, 1H), 5,1 (t/d, 1H), 6,7 (br.s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

15

67. (5S)-2-Cyclopentyl-4-cyclohexyl-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-isomer)

68. (5S)-2-Cyclopentyl-4-cyclohexyl-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)

20



WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 52 -

774 mg (0,51 mmol) aus Beispiel 45 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

Ausbeute: 72 mg (27,6 %) anti-Isomer

5 180 mg (69,0 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

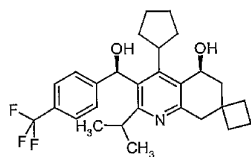
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 0,7 (m, 1H), 1,2 (m, 5H), 1,5 (d, 1H), 1,9 (m, 18H), 2,2 (m, 3H), 2,8 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (d, 1H), 3,5 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 6,7 (br.d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

10 syn-Isomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,6 (m, 1H), 1,2 (m, 5H), 1,4 (d, 1H), 1,7-2,1 (kompl. Ber., 18H), 2,2 (m, 3H), 2,8 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (d/d, 1H), 3,5 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 6,7 (br.d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

15 69. (5S)-2-Isopropyl-4-cyclopentyl-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

70. (5S)-2-Isopropyl-4-cyclopentyl-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



20

237 mg (0,50 mmol) aus Beispiel 46 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

Ausbeute: 116 mg (49,0 %) anti-Isomer

25 102 mg (42,7 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 53 -

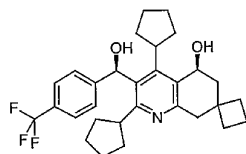
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 0,7 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,5 (d, 1H), 1,7 (m, 3H), 1,9 (m, 10H), 2,1 (m, 2H), 2,2 (d, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 2,9 (sept, 1H), 3,3 (d/d, 1H), 3,8 (m, 1H), 5,1 (t/d, 1H), 6,2 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

syn-Isomer:

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 0,7 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,5 (d, 1H), 1,7 (m, 3H), 1,9 (m, 10H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 3H), 2,8 (d, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,3 (d/d, 1H), 3,8 (m, 1H), 5,1 (t/d, 1H), 6,2 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

- 10 71. (5S)-2,4-Dicyclopentyl-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

72. (5S)-2,4-Dicyclopentyl-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



- 15 154 mg (0,31 mmol) aus Beispiel 47 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

Ausbeute: 65 mg (41,8 %) anti-Isomer

46 mg (29,6 %) syn-Isomer

- 20 anti-Isomer:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 0,9 (m, 1H), 1,3 (m, 2H), 1,5 (d, 1H), 1,7 (m, 9H), 1,9 (m, 9H), 2,1 (m, 2H), 2,2 (d, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,8 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (d/d, 1H), 3,8 (m, 1H), 5,1 (t/d, 1H), 6,2 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

syn-Isomer:

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 0,9 (m, 1H), 1,3 (m, 2H), 1,5 (d, 1H), 1,7-2,0 (kompl. Ber, 18H) 2,1 (m, 2H), 2,3 (m, 4H), 2,8 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (d/d, 1H),

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

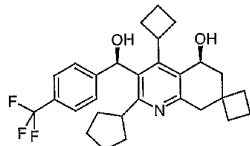
- 54 -

3,8 (m, 1H), 5,1 (t/d, 1H), 6,2 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

73. (5S)-2-Cyclopentyl-4-cyclobutyl-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

5

74. (5S)-2-Cyclopentyl-4-cyclobutyl-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



10 346 mg (0,72 mmol) aus Beispiel 48 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

Ausbeute: 166 mg (47,9 %) anti-Isomer

57 mg (16,5 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 0,7 (m, 1H), 1,2 (m, 2H), 1,5 (d, 1H), 1,7 8m, 2H), 1-7-2,1 (kompl. Ber., 14H), 2,3 (d, 1H), 2,5 (m, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,1 (d, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,2 (t/d, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,3 8m, 2H), 7,5 (m, 2H) ppm.

syn-Isomer:

LC/MS (A) rt 2,32 min, MS (ESI): 486 [M+H]

20

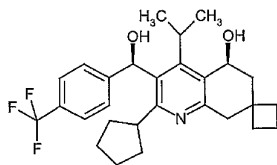
75. (5S)-2-Cyclopentyl-4-isopropyl-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

25 76. (5S)-2-Cyclopentyl-4-isopropyl-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 55 -



83 mg (0,18 mmol) aus Beispiel 49 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

- 5 Ausbeute: 26 mg (30,7 %) anti-Isomer
16 mg (18,8 %) syn-Isomer

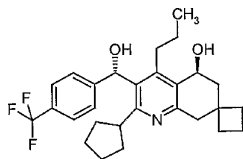
anti-Isomer:

LC/MS (A) rt 2,17 min, MS (ESI): 474 [M+H]

syn-Isomer:

- 10 LC/MS (A) rt 2,24 min, MS (ESI): 474 [M+H]

77. (5S)-2-Cyclopentyl-4-(1-propyl)-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)



- 15 109 mg (0,23 mmol) aus Beispiel 50 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

Ausbeute: 56 mg (51,4 %) anti-Isomer

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,0 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,5 (m, 4H), 1,9 (m, 10H),

- 20 2,2 (m, 3H), 2,8 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 5,1 (t/d, 1H), 6,3 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

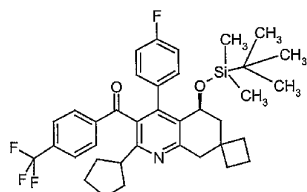
WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 56 -

78. [(5S)-5-tert-Butyldimethylsilyloxy-2-isopropyl-4-(4-fluorophenyl)-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluoromethylphenyl)-methanon

5



- 735 mg (1,40 mmol) Ketoalkohol aus Beispiel 37 werden unter Argon in Toluol (5 ml, p.a., über Molsieb getrocknet) vorgelegt, 600 mg (5,60 mmol) 2,6-Lutidin bei RT hinzugegeben und das Gemisch auf -16°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 740 mg (2,81 mmol) Trifluormethansulfonsäure-tert-butyldimethylsilylester in Toluol (1,5 ml) tropfenweise hinzugegeben und zweimal mit je 0,25 ml Toluol nachgespült. Nach 15 min wird auf 0°C erwärmt und das Reaktionsgemisch 80 min bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird 0,1N Salzsäure (20 ml) hinzugegeben und nach Erwärmung auf RT mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird noch dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit einer 1:1 Mischung aus Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und diese wäßr. Phase wiederum mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i.Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester/Petroläther sowie etwas Dichlormethan gelöst und an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Petroläther 1:20 chromatographisch gereinigt. Man erhält 889 mg (99 % d. Th.) eines farblosen Hartschaums.

Rf (EE/PE 1:9) = 0.56

25

WO 03/028727

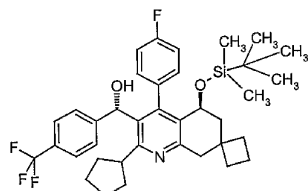
PCT/EP02/10444

- 57 -

MS (FAB): 638 (M+H)

1H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: -0.65 (br. s, 3H), -0.07 (s, 3H), 0.71 (s, 9H),
 1.41-2.11 (m, 14H), 2.17 (dd, 1H, J₁= 14.1 Hz, J₂= 3.2 Hz), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.82
 5 (br. m, 1H), 3.04 (d, 1H, J= 16.4 Hz), 3.45 (d, 1H, J= 16.4 Hz), 4.96 (br. s, 1H), 6.60-
 7.20 (br. m, 4H), 7.55 (br. m, 4H).

79. [(5S)-5-tert-Butyldimethylsilyloxy-2-isopropyl-3[(S)-hydroxy-(4-
 trifluormethylphenyl)-methyl]-4-(4-fluorophenyl)-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-
 10 tetrahydrochinolin



828 mg (1,30 mmol) Silyloxy-Keton aus Beispiel 78 werden unter Argon in Toluol
 (5 ml, p.a., getrocknet über Molsieb) bei Kühlung im Eisbad vorgelegt und tropfen-
 15 weise 1,50 g (5,19 mmol) RedAl*-Lösung 70 % in Toluol hinzugegeben. Das
 Reaktionsgemisch wird 1,5 h bei Eiskühlung, 45 min unter langsamer Erwärmung
 auf 13°C und 50 min ohne Kühlung gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird wieder
 auf 0°C abgekühlt und Methanol (1 ml) hinzugegeben. Nach beendeter Gasent-
 20 wicklung wird mit Essigsäureethylester und einer Mischung von wäßr. Natrium-
 hydrogencarbonatlösung und ges. Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Die wäßr. Phase
 wird noch dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinten org. Phasen über
 Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand
 (878 mg) wird an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Petroläther 1:20 chromato-
 graphisch gereinigt. Man erhält 173 mg (21 % d. Th.) des epimeren Alkohols (syn-
 25 Konfiguration) als Hartschaum sowie nach erneuter Chromatographie 607 mg (73 %

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 58 -

d.Th.) des gewünschten Alkohols als kristallinen Feststoff.

* Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumdihydrid

anti-Isomer:

5 Rf (EE/PE 1:9) = 0.22

MS (ESI pos): 640 (M+H)

1H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: -0.53 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.77 (s, 9H),
1.09-2.28 (m, 17H), 2.97 (d, 1H, J= 16.2 Hz), 3.09 (quint., 1H), 3.39 (d, 1H, J= 16.2
10 Hz), 4.77 (t, 1H), 5.67 (br. d, 1H), 6.88-7.08 (m, 3H), 7.09-7.19 (m, 1H), 7.29 (d,
2H), 7.53 (d, 2H).

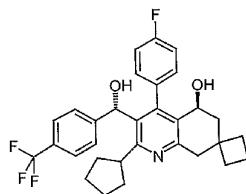
syn-Isomer:

Rf (EE/PE 1:9) = 0.31

MS (ESI pos): 640 (M+H).

15

80. (5S)-2-Cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluoromethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol



- 20 30 mg (0,05 mmol) aus Beispiel 79 werden unter Argon vorgelegt und 1M TBAF-Lösung in THF (0,5 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg wird dreimal mit EE extrahiert, die vereinten org. Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand (51 mg) wird flash-chromatographisch an

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 59 -

Kieselgel mit EE/CH 1:4 gereinigt. Es wird ein farbloser Hartschaum isoliert (23 mg; 94 % der Theorie).

R_f (EE/CH 1:4) = 0,26

MS (ESI): 526 (M+H)

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,0 - 2,3 (m, 17 H); 2,14 (m, 1H); 2,88 (d, 1H); 3,13 (m, 1H); 3,35 (d, 1H); 4,60 (m, 1H); 5,74 (d, 1H); 6,97-7,11 (m, 3H); 7,20-7,35 (m, 3H); 7,48-7,56 (m, 2H) ppm.

A. CETP-Inhibitions-Testung

10

A1. Gewinnung von CETP

- 15 CETP wird aus humanem Plasma durch Differential-Zentrifugation und Säulen-chromatographie in partiell gereinigter Form gewonnen und zum Test verwendet. Dazu wird humanes Plasma mit NaBr auf eine Dichte von 1,21 g pro ml eingestellt und 18 h bei 50.000 Upm bei 4°C zentrifugiert. Die Bodenfraktion (d>1,21 g/ml) wird auf eine Sephadex®Phenyl-Sepharose 4B (Fa. Pharmacia) Säule aufgetragen, mit 0,15 m NaCl/0,001 m TrisHCl pH 7,4 gewaschen und anschließend mit dest. Wasser eluiert. Die CETP-aktiven Fraktionen werden gepoolt, gegen 50mM NaAcetat pH 4,5
- 20 dialysiert und auf eine CM-Sepharose® (Fa. Pharmacia)-Säule aufgetragen. Mit einem linearen Gradienten (0-1 M NaCl) wird anschließend eluiert. Die gepoolten CETP-Fraktionen werden gegen 10 mM TrisHCl pH 7,4 dialysiert und anschließend durch Chromatographie über eine Mono Q®-Säule (Fa. Pharmacia) weiter gereinigt.

25 A2. CETP-Fluor.-Test

Messung der CETP-katalysierten Übertragung eines fluoreszierenden Cholesterin-esters zwischen Liposomen – modifiziert nach der Vorschrift von Bisgaier et al., J.Lipid Res. 34, 1625 (1993).

30

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 60 -

Zur Herstellung der Donorliposomen wird 1 mg Cholesteryl 4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-dodecanoate (cholesteryl BODIPY® FL C₁₂, Fa. Molecular Probes) mit 5,35 mg Triolein und 6,67 mg Phosphatidylcholin am Ultraschallbad unter leichtem Erwärmen in 600 µl Dioxan gelöst und diese Lösung
5 sehr langsam unter Ultraschallung zu 63 ml 50mM Tris/HCl, 150 mM NaCl, 2 mM EDTA Puffer pH 7,3 bei RT gegeben.

Die Suspension wird anschließend unter N₂-Atmosphäre 30 Minuten im Braukson-ultraschallbad bei ca. 50 Watt beschallt, wobei die Temperatur auf ca. 20°C gehalten
10 wurde.

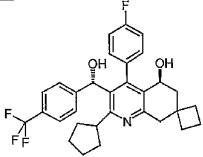
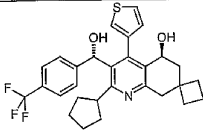
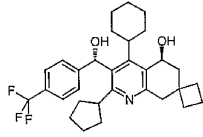
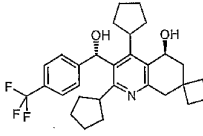
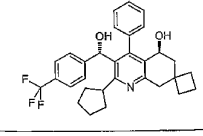
Die Akzeptorliposomen werden analog aus 86 mg Cholesteryloleat, 20 mg Triolein und 100 mg Phosphatidylcholin gelöst in 1,2 ml Dioxan und 114 ml obigen Puffers durch 30 Minuten ultraschallen bei 50 Watt (20°C) gewonnen.
15

Zur Testung werden ein Testmix bestehend aus 1 Teil obigen Puffers, 1 Teil Donorliposomen und 2 Teilen Akzeptorliposomen verwendet.

80 µl Testmix werden mit 1 – 3 µg angereicherter CETP-Fraktion, gewonnen über
20 hydrophobe Chromatografie aus Humanplasma, sowie 2 µl der zu untersuchenden Substanz in DMSO versetzt und 4 Stunden bei 37°C inkubiert.

Die Veränderung der Fluoreszenz bei 485/535 nm ist ein Maß für den CE-Transfer, die Hemmung des Transfers im Vergleich zum Kontrollansatz ohne Substanz wird
25 ermittelt.

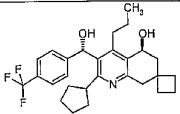
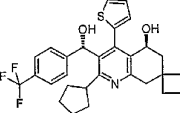
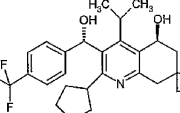
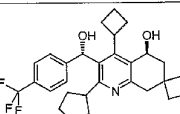
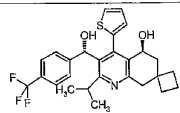
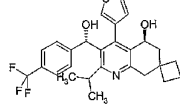
Die nachfolgende Tabelle gibt die Ergebnisse für die Beispiele:

Beispiel Nr.	Struktur	IC ₅₀ (nM) Fluor.-Test
80		9
59		60
67		60
71		40
55		65

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 62 -

Beispiel Nr.	Struktur	IC ₅₀ (nM) Fluor.-Test
77		2000
63		70
75		70
73		800
61		30
57		45

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 63 -

Beispiel Nr.	Struktur	IC ₅₀ (nM) Fluor.-Test
53		30
51		12
65		80
69		70

A3. Gewinnung von radioaktiv markiertem HDL

- 5 50 ml frisches humanes EDTA-Plasma wird mit NaBr auf eine Dichte von 1,12 eingestellt und bei 4°C im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm zentrifugiert. Die Oberphase wird zur Gewinnung von kaltem LDL verwendet. Die Unterphase wird gegen 3*41PDB-Puffer (10 mM Tris/HCl pH 7,4, 0,15 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,02 % NaN₃) dialysiert. Pro 10 ml Retentatvolumen wird anschließend 20 µl 3H-Cholesterin

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 64 -

(Dupont NET-725; 1 - μ C/ μ l gelöst in Ethanol !) hinzugesetzt und 72 h bei 37°C unter N₂ inkubiert.

5 Der Ansatz wird dann mit NaBr auf die Dichte 1,21 eingestellt und im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm bei 20°C zentrifugiert. Man gewinnt die Oberphase und reinigt die Lipoproteinfraktionen durch Gradientenzentrifugation. Dazu wird die isolierte, markierte Lipoproteinfraktion mit NaBr auf eine Dichte von 1,26 eingestellt. Je 4 ml dieser Lösung werden in Zentrifugenröhrchen (SW 40-Rotor) mit 4 ml einer Lösung der Dichte 1,21 sowie 4,5 ml einer Lösung von 1,063 überschichtet (Dichtelösungen aus PDB-Puffer und NaBr) und anschließend 24 h bei 38.000 Upm und 20°C im SW 10 40-Rotor zentrifugiert. Die zwischen der Dichte 1,063 und 1,21 liegende, das markierte HDL enthaltende Zwischenschicht wird gegen 3*100 Volumen PDB-Puffer bei 4°C dialysiert.

15 Das Retentat enthält radioaktiv markiertes ³H-CE-HDL, das auf ca. 5x10⁶ cpm pro ml eingestellt zum Test verwendet wird.

A4. CETP-SPA-Test

20 Zur Testung der CETP-Aktivität wird die Übertragung von ³H-Cholesterolestern von humanen HDL-Lipoproteinen auf biotinylierte LDL-Lipoproteine gemessen.

Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA@beads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt. 25

Im Testansatz werden 10 μ l HDL-³H-Cholesterolester (~ 50.000 cpm) mit 10 μ l Biotin-LDL (Fa. Amersham) in 50 mM Hepes / 0,15 M NaCl / 0,1 % Rinderserumalbumin / 0,05 % NaN₃ pH 7,4 mit 10 μ l CETP (1 mg/ml) und 3 μ l Lösung der zu prüfenden 30 Substanz (in 10 % DMSO / 1 % RSA gelöst), für 18 h bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 200 μ l der SPA-Streptavidin-Bead-Lösung (TRKQ 7005) zugesetzt,

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 65 -

1 h unter Schütteln weiter inkubiert und anschließend im Scintillationszähler gemessen. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit 10 µl Puffer, 10 µl CETP bei 4°C sowie 10 µl CETP bei 37°C.

- 5 Die in den Kontrollansätzen mit CETP bei 37°C übertragene Aktivität wird als 100 % Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist, wird als IC₅₀-Wert angegeben.

Die nachfolgende Tabelle gibt die Ergebnisse für die Beispiele:

10

Beispiel Nr.	IC ₅₀ (nM) SPA-Test
80	5
59	35
67	15
61	40
57	40
53	30
51	15

B1. Messung der Ex vivo Aktivität an transgenen hCETP – Mäusen

- 15 Zur Prüfung auf CETP-inhibitorische Aktivität werden die Substanzen transgenen hCETP-Mäusen aus eigener Zucht (Dinchuk et al. BBA (1995) 1295-301) oral mit der Schlundsonde verabreicht. Dazu werden männliche Tiere einen Tag vor Versuchsbeginn randomisiert Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n=3, zugeordnet. Vor der Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung ihrer basalen CETP-Aktivität im Serum Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen
- 20 (T1). Anschließend wird den Tieren die Testsubstanz mit der Schlundsonde verabreicht. Zu bestimmten Zeiten nach Applikation der Testsubstanz wird den Tieren ein zweites Mal Blut durch Punktion entnommen (T2), in der Regel 1, bzw. 3 und 6 h nach

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 66 -

Substanzapplikation, gegebenenfalls kann dies aber auch zu einem anderen Zeitpunkt erfolgen.

Um die Hemmaktivität einer Substanz bewerten zu können wird für jeden Zeitpunkt, also 1 bzw 3 oder 6 h, eine entsprechende Kontrollgruppe eingesetzt, deren Tiere nur das Formulierungsmittel ohne Substanz erhalten. Bei den Kontrolltieren erfolgen die zwei Blutentnahmen pro Tier wie bei den substanzbehandelten Tieren, um die Veränderung der CETP-Aktivität ohne Inhibitor über den entsprechenden Versuchszeitraum (1, 3 oder 6 h) bestimmen zu können.

10

Die Blutproben werden nach Abschluß der Gerinnung zentrifugiert und das Serum wird abpipettiert.

Zur Bestimmung der CETP-Aktivität wird der Cholesterylester-Transport über 4 h bestimmt. Dazu werden in den Testansatz in der Regel 2 µl Serum eingesetzt und der Test wird wie unter „CETP-Fluor.-Test“ beschrieben durchgeführt.

15

Die Differenzen im Cholesterylester-Transport ($\text{pM CE}^*/\text{h (T2)} - \text{pM CE}^*/\text{h (T1)}$) werden für jedes Tier gerechnet und in den Gruppen gemittelt. Eine Substanz, die zu einem der Zeitpunkte den Cholesterylester-Transport um $>30\%$ herabsetzt wird als wirksam angesehen.

20

Beispiel Nr.	% Hemmung bei 30 mg/kg		
	1 h	3 h	6 h
63	74	55	40
61	71	49	35
53	69	51	44
51	72	64	60
65	69	46	28

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 67 -

B2. Messung der in vivo Wirksamkeit an Syrischen Goldhamstern

Bei Versuchen zur Bestimmung der oralen Wirkung auf Lipoproteine und Triglyceride wird syrischen Goldhamstern aus werkseigener Zucht Testsubstanz in DMSO gelöst und 0,5% Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht. Zur Bestimmung der CETP-Aktivität wird vor Versuchsbeginn durch retro-orbitale Punktion Blut entnommen (ca. 250 µl). Anschließend werden die Testsubstanzen peroral mittels einer Schlundsonde verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird den Tieren das Futter entzogen und zu verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Substanzapplikation - durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen.

Durch Inkubation von 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird der Gehalt an Cholesterin und Triglyceriden mit Hilfe modifizierter kommerziell erhältlicher enzymatischer Tests bestimmt (Ecolin 25 Cholesterin 1.14830.0001 Merck Diagnostica, Ecoline 25 Triglyceride 1.14856.0001 Merck Diagnostica). Serum wird in geeigneter Weise mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

10 µl Serum-Verdünnung werden mit 200 µl Ecoline 25 Reagenz in 96-Lochplatten versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 490 nm mit einem automatischen Plattenlesegerät bestimmt. Die in den Proben enthaltene Triglycerid- bzw. Cholesterinkonzentration wird mit Hilfe einer parallel gemessenen Standardkurve bestimmt.

Die Bestimmung des Gehaltes von HDL-Cholesterin wird nach Präzipitation der ApoB-haltigen Lipoproteine mittels eines Reagenziengemisch (Sigma 352-4 HDL Cholesterin Reagenz) nach Herstellerangaben durchgeführt.

30

Beispiel Nr.	% HDL-Anstieg nach 24 h (Dosis: 2x10 mg/kg)
80	17
71	14
53	19
51	17

B3. Messung der in vivo Wirksamkeit an transgenen hCETP-Mäusen

Bei Versuchen zur Bestimmung der oralen Wirkung auf Lipoproteine und Triglyceride wird transgenen Mäusen (Dinchuck, Hart, Gonzalez, Karmann, Schmidt, Wirak; BBA (1995), 1295, 301) Testsubstanz mit der Schlundsonde verabreicht. Vor Versuchsbeginn wird den Mäusen retroorbital Blut entnommen, um Cholesterin und Triglyceride im Serum zu bestimmen. Das Serum wird wie oben für Hamster beschrieben durch Inkubation bei 4°C über Nacht und anschließender Zentrifugation bei 6000 x g gewonnen. Nach einer Woche wird den Mäusen wieder Blut entnommen, um Lipoproteine und Triglyceride zu bestimmen. Die Veränderung der gemessenen Parameter werden als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ausgedrückt.

Beispiel Nr.	% HDL-Anstieg nach 4 d (Dosis: 4x10 mg/kg)
69	28
51	57

Verwendete Abkürzungen:

Cy = Cyclohexan
 EE = Essigester
 PE = Petrolether

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 69 -

	THF	=	Tetrahydrofuran
	DAST	=	Dimethylaminoschwefeltrifluorid
	PTS	=	para-Toluolsulfonsäure
	PDC	=	Pyridiniumdichromat
5	PE/EE	=	Petrolether / Essigsäureethylester
	Tol	=	Toluol

Die gemessenen LC-MS-Werte wurden nach folgenden Methoden bestimmt:

10 LC-MS Methode A

	LC-Parameter	Lösung A Acetonitril			
		Lösung B 0,3g 30%HCl/l Wasser			
		Säulen-Temperatur 50°C;			
		Säulen-Symmetrie C18 2,1 x 150 mm			
15	Gradient :	Zeit [min]	%A	%B	Fluß [ml/min]
		0	10	90	0,9
		3	90	10	1,2
		6	90	10	1,2

20 LC-MS Methode B

	LC-Parameter	Lösung A Acetonitril/0,1% Ameisensäure			
		Lösung B Wasser/0,1% Ameisensäure			
		Säulen-Temperatur 40°C;			
		Säulen-Symmetrie C18 2,1 x 50 mm			
25	Gradient :	Zeit [min]	%A	%B	Fluß [ml/min]
		0	10	90	0,5
		4	90	10	0,5
		6	90	10	0,5
		6,1	10	90	1,0

30

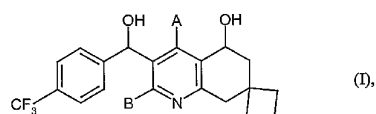
WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 70 -

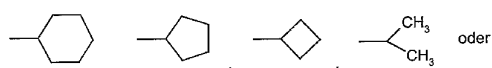
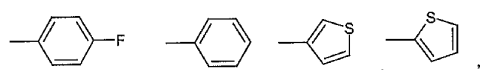
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



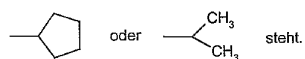
in welcher

A für einen Rest



-(CH₂)₂CH₃ steht und

B für einen Rest



und deren Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, in welcher A für para-Fluorphenyl steht.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, in welcher B für Isopropyl steht.
4. Verbindungen nach Anspruch 1 bis 3 in der anti-Isomeren-Form.

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 71 -

5. Verbindungen der Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten.
- 5 6. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert und inerte, nicht-toxische, pharmazeutisch geeignete Trägerstoffe, Lösemittel und/oder Hilfsstoffe.
- 10 7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. Arzneimitteln wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 15 9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. Arzneimitteln wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Inhibierung des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CEETP) und zur Stimulierung des Reversen Cholesterintransportes.
- 20 10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. Arzneimitteln wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Senkung des LDL-Cholesterinspiegels im Blut bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels.
- 25 11. Verwendung nach den Ansprüchen 7 und 8 zur Behandlung und Prävention von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien, Arteriosklerose, Fettleber und Fettleibigkeit (Obesity), Schlaganfällen (Stroke) und der Alzheimer'schen Krankheit.
- 30 12. Verfahren zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I) bzw. Arzneimittel, wie

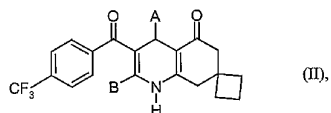
WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 72 -

in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, verabreicht und auf Lebewesen einwirken läßt.

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch
5 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

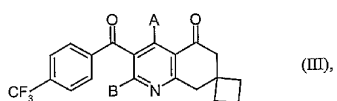


in welcher

10

A und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



15

in welcher

A und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

20

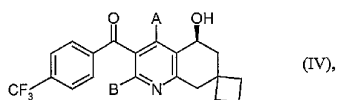
oxidiert,

diese in einem nächsten Schritt durch eine asymmetrische Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 73 -



in welcher

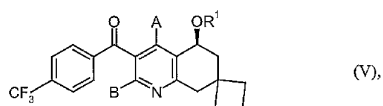
A und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

5

umsetzt,

diese dann

10 [A] durch die Einführung einer Hydroxyschutzgruppe in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

15

R¹ für eine Hydroxyschutzgruppe, vorzugsweise für einen Rest der Formel -SiR²R³R⁴ steht,

worin

20

R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und C₁-C₄-Alkyl bedeuten,

überführt,

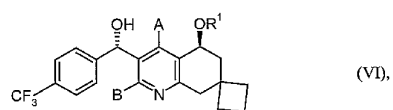
25

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 74 -

aus diesem in einem Folgeschritt durch diastereoselektive Reduktion
die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



5

in welcher

R¹, A und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

herstellt

10

und anschließend die Hydroxyschutzgruppe nach üblichen Methoden
abspaltet,

oder

15

[B] die Verbindungen der Formel (IV) direkt reduziert.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. April 2003 (10.04.2003)

PCT

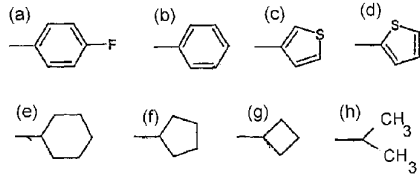
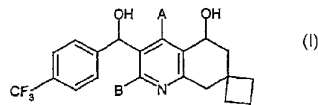
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/028727 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/4747, (72) Erfinder; und
C07D 221/20, 409/04 (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GIELEN, Heike
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/10444 GOLDMANN, Siegfried [DE/DE]; Am Osterholz 91,
(22) Internationales Anmeldedatum: 18. September 2002 (18.09.2002) 42327 Wuppertal (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE];
Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE). PAULSEN,
Holger [DL/DE]; Pahlkestr. 5, 42115 Wuppertal (DE).
(25) Einreichungssprache: Deutsch SCHMECK, Carsten [DI/DE]; Graf-Adolf-Str. 36,
42119 Wuppertal (DE). SIEGEL, Stephan [DE/DE]; Neue
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch Friedr. 59, 42105 Wuppertal (DE). BISCHOFF,
Hilmar [DE/DE]; Am Röhrl 78, 42113 Wuppertal (DE).
(30) Angaben zur Priorität: 101 48 436.4 1. Oktober 2001 (01.10.2001) DE RAABE, Martin [DE/DE]; Nachdillenkweg 73, 42349
Wuppertal (DE). SCHMIDT, Delf [DI/DE]; Am Ick-
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme busch 55b, 42113 Wuppertal (DE). FAESTE, Christiane
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 42781 Ilaan (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 3-HYDROXY-(4-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)-METHYL-7-SPIROCYCLOBUTYL-5,6,7,8-TETRAHYDRO-
QUINOLIN-5-OL DERIVATIVES AND THE USE OF THE SAME AS CHOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEIN (CETP)
INHIBITORS

(54) Bezeichnung: 3-HYDROXY- (4-TRIFLUOROMETHYLPHENYL) -METHYL-7-SPIROCYCLOBUTYL-5,6,7,8-
TETRAHYDROQUINOLIN-5-OL-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS CHOLESTERIN-ESTER-TRANSFER-PRO-
TEIN (CETP) - INHIBITOREN



[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 03/028727 A1

WO 03/028727 A1



(74) **Gemeinsamer Vertreter:** BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DL).

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AU, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,

GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten

Fassung: 13. November 2003

(15) Informationen zur Berichtigung:

siehe PCT Gazette Nr. 46/2003 vom 13. November 2003, Section II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Abstract: The invention relates to substituted tetrahydroquinoline derivatives of formula (I), wherein A represents a radical (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) or $-(CH_2)_2CH_3$ and B represents a radical (f) or (h), and to the salts of the same. The invention also relates to a method for producing said substances and to the use thereof in pharmaceuticals.

(57) Zusammenfassung: Die Anmeldung betrifft substituierte Tetrahydrochinolin-Derivate, (I), in welcher A für einen Rest oder $-(CH_2)_2CH_3$ steht und B für einen Rest und deren Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

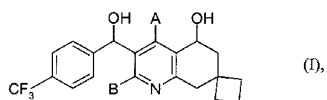
- 1 -

Tetrahydrochinoline

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Tetrahydrochinoline, Verfahren zu
5 ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

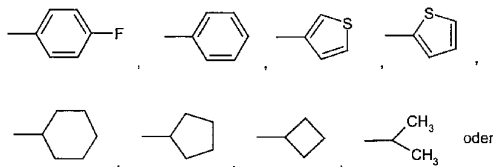
Tetrahydrochinoline mit pharmakologischer Aktivität sind aus der EP-A-818 448,
WO 99/15504 sowie WO 99/1421 bekannt. Substituierte Tetrahydronaphtaline mit
10 pharmakologischer Aktivität sind aus der WO 99/14174 bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Tetrahydrochinoline der allgemeinen Formel
(I)



15 in welcher

A für einen Rest



-(CH₂)₂CH₃ steht und

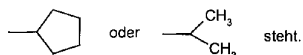
20

B für einen Rest

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 2 -



Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in denen A für para-Fluorphenyl steht.

- 5 Bevorzugt sind ebenfalls Verbindungen der Formel (I), in denen B für Isopropyl steht.

Die erfindungsgemäßen Tetrahydro-chinoline können auch in Form ihrer Salze vor-
liegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen
10 oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze
bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen
können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder
15 Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure,
Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethan-
sulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essig-
säure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Malein-
säure oder Benzoesäure.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der
erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen.
Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze,
sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen
25 Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw.
Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin,
Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich
30 entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 3 -

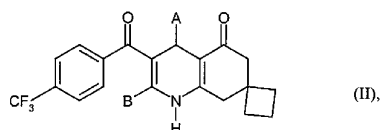
Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren sowie deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

5

Bevorzugt sind die Verbindungen, in denen die Hydroxygruppe das anti-Isomer (Ib) bilden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden erhalten, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

10

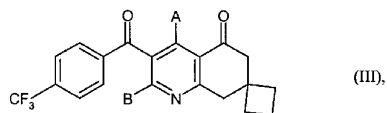


in welcher

15

A und B die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



20

in welcher

A und B die oben angegebenen Bedeutungen haben,

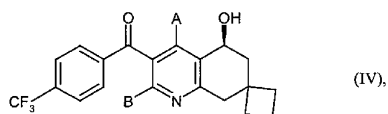
oxidiert,

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 4 -

diese in einem nächsten Schritt durch eine asymmetrische Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



5

in welcher

A und B die oben angegebenen Bedeutungen haben,

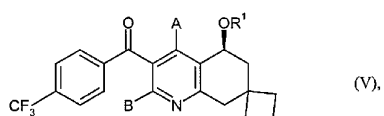
10

umsetzt,

diese dann

15

[A] durch die Einführung einer Hydroxyschutzgruppe in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

20

R¹ für eine Hydroxyschutzgruppe, vorzugsweise für einen Rest der Formel -SiR²R³R⁴ steht,

worin

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

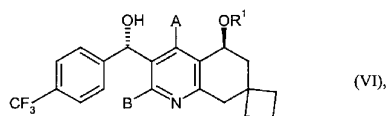
- 5 -

R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten,

überführt,

5

aus diesem in einem Folgeschritt durch diastereoselektive Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



(VI),

10

in welcher

R^1 , A und B die oben angegebenen Bedeutungen haben,

herstellt

15

und anschließend die Hydroxyschutzgruppe nach üblichen Methoden abgespalten,

oder

20

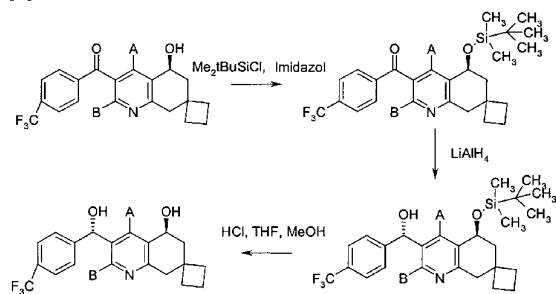
[B] die Verbindungen der Formel (IV) direkt reduziert.

WO 03/028727

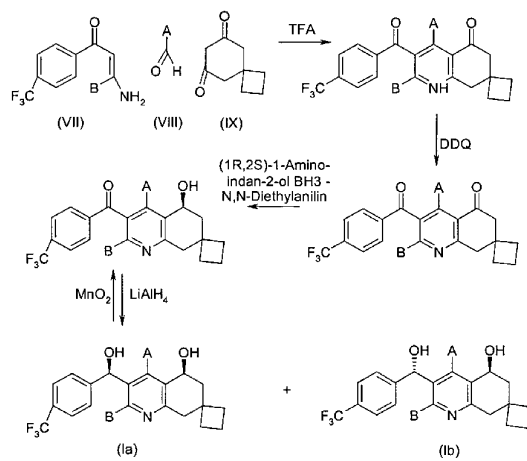
PCT/EP02/10444

- 6 -

[A]



[B]



WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 7 -

Als Lösemittel für alle Verfahren eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise N-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt wird N-Butyllithium, Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid eingesetzt.

Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumborant, Kaliumborant, Zinkborant, Lithium-trialkylhydrido-borant, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 8 -

Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C im Falle des DIBAH, 0°C bis Raumtemperatur im Falle des NaBH₄, besonders bevorzugt bei -78°C, jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Reduktionsmittels sowie Lösemittel.

5

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Die Hydrierung erfolgt nach üblichen Methoden mit Wasserstoff in Anwesenheit von Edelmetallkatalysatoren, wie beispielsweise Pd/C, Pt/C oder Raney-Nickel in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol oder Propanol, in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C, bei Normaldruck oder Überdruck.

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und THF, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, und Normaldruck. In besonderen Fällen wird die Abspaltung der Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF bevorzugt.

20

Hydroxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: Trimethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert.-Butyl-dimethylsilyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, tert.-Butyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxy-carbonyl, Tetrahydropyranyl, Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, Benzoyl, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt sind Tetrahydropyranyl, tert.-Butyldimethylsilyl und Triisopropylsilyl. Besonders bevorzugt ist tert.-Butyldimethylsilyl.

30

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 9 -

Als Lösemittel für die einzelnen Schritte eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, Diisopropylether oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Als Oxidationsmittel zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (III) eignen sich beispielsweise Salpetersäure, Cer(IV)-ammoniumnitrat, 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon, Pyridiniumchlorochromat (PCC), Pyridiniumchlorochromat auf basischem Aluminiumoxid, Osmiumtetroxid und Mangandioxid. Bevorzugt sind Mangandioxid und Salpetersäure.

Die Oxidation erfolgt in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffe und Wasser. Bevorzugt sind Dichlormethan und Wasser.

Das Oxidationsmittel wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 2 mol bis 5 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), eingesetzt.

Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -50°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Es ist aber auch möglich, die Oxidation bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

Die asymmetrische Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether oder Toluol, vorzugsweise Tetrahydrofuran und Toluol.

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 10 -

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen mit enantiomerenreinen 1R,2S-Aminoindanol und Borankomplexen wie $\text{BH}_3 \times \text{THF}$, $\text{BH}_3 \times \text{DMS}$ und $\text{BH}_3 \times (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NC}_6\text{H}_5$. Bevorzugt ist das System Borandiethylanilin / 1R,2S-Aminoindanol.

- 5 Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

- 10 Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -78°C bis $+50^\circ\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis 30°C .

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

- 15 Die Einführung der Hydroxyschutzgruppe erfolgt in einem der oben aufgeführten Kohlenwasserstoffe, Dimethylformamid oder THF, vorzugsweise in Toluol in Anwesenheit von Lutidin in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+50^\circ\text{C}$, vorzugsweise von -5°C bis Raumtemperatur und Normaldruck.

- 20 Reagenzien zur Einführung der Silylschutzgruppe sind im allgemeinen tert.-Butyldimethylsilylchlorid oder tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat. Bevorzugt ist tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat.

- 25 Die Reduktion zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) wird im allgemeinen mit üblichen Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumborant, Kaliumborant, Zinkborant, Lithium-trialkylhydrido-borant, Diisobutylaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihy-
- 30

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 11 -

droaluminat oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

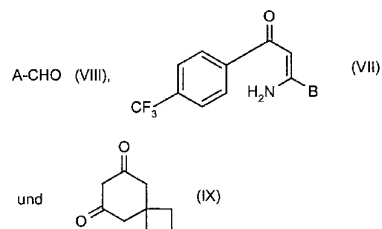
Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -20°C bis $+110^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Bei der Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) bleiben in der Mutterlauge geringe Reste des falschen Diastereomeren. Diese Reste können mit gängigen Oxidationsmitteln wie z.B. Pyridiniumchlorochromat (PCC) oder aktiviertem Braunstein, insbesondere mit aktiviertem Braunstein zu geschütztem (V) reoxidiert werden und somit dem Syntheszyklus ohne Ausbeuteverlust zugeführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können hergestellt werden, indem man

Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVa), (XVIII) und (XIX)



WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 12 -

in welcher

A und B die oben angegebene Bedeutung haben,

5 mit einer Säure umgesetzt.

Als Lösemittel zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eignen sich die oben aufgeführten Ether oder Alkohole. Bevorzugt ist Diisopropylether.

10 Als Säuren für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eignen sich im allgemeinen organische Carbonsäuren und anorganische Säuren, wie beispielsweise Oxalsäure, Maleinsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure und Trifluoressigsäure. Bevorzugt ist Trifluoressigsäure.

15 Die Säure wird im allgemeinen in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt 1 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) eingesetzt.

Die Reaktion wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich die Reaktion bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

20 Die Reaktion erfolgt im allgemeinen bei der Rückflusstemperatur des jeweiligen Lösemittels.

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VII), (VIII) und (IX) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen verwendet werden. Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen hochwirksame Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) und stimulieren den Reversen Cholesterintransport. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 13 -

- bewirken eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels (Low Density Lipoprotein) im Blut bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels (High Density Lipoprotein). Sie können deshalb zur Behandlung und Prävention von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien oder Arteriosklerose eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können darüber hinaus auch zur
- 5 Behandlung und Prävention von Fettsucht und Fettleibigkeit (Obesity) eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eignen sich weiterhin zur Behandlung und Prävention von Schlaganfällen (Stroke) und der Alzheimer'schen Krankheit.
- 10 Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eröffnen eine weitere Behandlungsalternative und stellen eine Bereicherung der Pharmazie dar. Im Vergleich zu den bekannten und bisher eingesetzten Präparaten zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein verbessertes Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich vorzugsweise durch große Spezifität, gute Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen insbesondere im
- 15 Herz-Kreislauf-Bereich aus. Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen ist neben ihrer hohen Aktivität insbesondere ein verringertes Ablagerungsverhalten im Fettgewebe.
- Die pharmakologische Wirkung kann mittels bekannter CETP-Inhibitions-Tests ermittelt werden.
- 20 Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyromimetika, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-
- 25 Reduktase-Genexpression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Aldose-Reduktase-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Anorektika, Lipase-
- 30 Inhibitoren und PPAR-Agonisten verabreicht werden.

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 14 -

Bevorzugt sind die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit einem Glucosidase- und/oder Amylasehemmer zur Behandlung von familiärer Hyperlipidaemien, der Fettsucht (Adipositas) und des Diabetes mellitus. Glucosidase- und/oder Amylasehemmer im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Acarbose, Adiposine, Voglibose, Miglitol, Emiglitrate, MDL-25637, Camiglibose (MDL-73945), Tendamistate, AI-3688, Trestatin, Pradimicin-Q und Salbostatin.

Bevorzugt ist auch die Kombination von Acarbose, Miglitol, Emiglitrate oder Voglibose mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Weiterhin bevorzugt sind Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Cholesterin senkenden Statinen, HDL erhöhenden Prinzipien, Gallensäure-Absorptionsblockern, Cholesterin-Absorptionsblockern, gefäßwirksamen Prinzipien oder ApoB-senkenden Prinzipien, um Dyslipidemien, kombinierte Hyperlipidemien, Hypercholesterolemien oder Hypertriglyceridämien zu behandeln.

Die genannten Kombinationen sind auch zur primären oder sekundären Prävention koronarer Herzerkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) einsetzbar.

Statine im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin und Cerivastatin. ApoB senkende Mittel sind zum Beispiel MTP-Inhibitoren, gefäßwirksame Prinzipien können beispielsweise - aber nicht exklusiv - Adhäsionsinhibitoren, Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, Zell-Proliferations-Inhibitoren oder dilatative wirksame Substanzen sein.

Bevorzugt ist die Kombination von Statinen oder ApoB-Inhibitoren mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

-

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 15 -

Die Wirkstoffe können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

5

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

10

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.

15

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

20

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

25

Die neuen Wirkstoffe werden zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, insbesondere zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und Behandlung der oben genannten Erkrankungen.

30

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 16 -

- Arzneimittel werden in bekannter Weise durch Überführen der erfindungsgemäßen Verbindungen in die üblichen Formulierungen, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, hergestellt.
- 5 Dies geschieht unter Verwendung inerte nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie
- 10 Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamt-mischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.
- 15 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfs-
- 20 lösemittel verwendet werden können.
- Die intravenöse, parenterale, perlinguale und insbesondere oral Applikation sind bevorzugt.
- 25 Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.
- Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körper-
- 30 gewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Appli-

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 17 -

kation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als
10 der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

15 Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Die Erfindung wird dadurch nicht auf die Beispiele beschränkt.

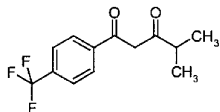
WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 18 -

Beispiele

1. 1-Isopropyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-propan-1,3-dion



5 627,6 g (5,59 mol, 1,7Äq.) Kalium-tert-butylat werden in 3 l THF vorgelegt und 13,9 g (0,05 mol, 0,016Äq.) 18-Krone-6-ether zugegeben. Dann werden bei RT eine Lösung von 619 g (3,29 mol, 1Äq.) Trifluormethylacetophenon in 1,5 l THF und eine Lösung von 672 g (6,58 mol, 2 Äq.) Isobuttersäuremethylester in 1,5 l THF gleichzeitig aus 2 Tropftrichtern innerhalb von 15 min zugetropft. Anschließend wird

10 für 4 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen werden bei 0°C 4 l 10 % Salzsäure zugetropft, die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit 2 l Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird viermal mit je 2 l NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand destilliert.

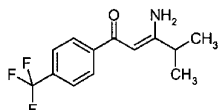
15

Ausbeute: 618g (69,8%)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,2 (d, 6H), 2,6 (sept, 1H), 6,2 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 16,1 (s, 1H) ppm.

20

2. 3-Amino-3-isopropyl-1-(4-trifluormethylphenyl)-propenon



617 g (2,39 mol, 1Äq.) der Verbindung aus Beispiel 1 und 305,7 g (3,97 mol, 1,66Äq.) Ammoniumacetat werden in Ethanol gelöst und 4 Stunden unter Rückfluss gerührt. Die Lösung wird anschließend eingeeengt, mit gesättigter Natriumhydrogen-

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

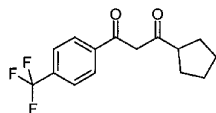
- 19 -

carbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird aus Cyclohexan kristallisiert.

Ausbeute: 502 g (80,3 %)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1,2 (d, 3H), 2,5 (sept, 1H), 5,4 (br.s, 1H), 5,7 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 10,5 (br.s, 1H) ppm.

3. 1-Cyclopentyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-propan-1,3-dion

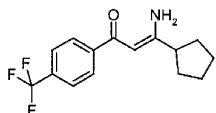


- 10 226,8 g (2,02 mol) Kalium-tert-butylat, 5,05 g (0,019 mol) 18-Krone-6-ether, 225 g (1,20 mol) Trifluormethylacetophenon und 305,7 g (2,39 mol) Cyclopentylcarbon-säuremethylester werden analog der Vorschrift des Beispiels 1 umgesetzt.

Ausbeute: 256 g (75,3 %)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 1,5-2,0 (kompl. Ber, 8H), 2,9 (m, 1H), 6,2 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 16,1 (s, 1H) ppm.

4. 3-Amino-3-cyclopentyl-1-(4-trifluormethylphenyl)-propenon



- 20 1622,6 g (5,7 mol) der Verbindung aus Beispiel 3 und 730 g (9,48 mmol) Ammoniumacetat werden analog der Vorschrift aus Beispiel 2 umgesetzt.

Ausbeute: 1028 g (63 %)

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 1,7 (m, 6H), 2,1 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 5,4 (br.s,

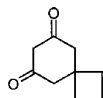
WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 20 -

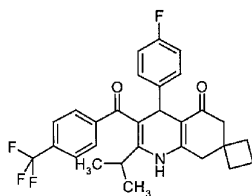
1H), 5,8 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 10,5 (br.s, 1H) ppm.

5. Cyclobutyl-dimедон (Spiro[3,5]nonan-6,8-dion)



- 5 500 ml 30 %iges NaOMe in Methanol werden vorgelegt und mit 640 ml Methanol verdünnt. Bei ca. 60°C werden hierzu 359 g Malonsäuredimethylester gegeben und 10 min auf Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 300 g Cyclobutyliden-2-propanon zugesetzt und 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zur Verseifung werden 336 g KOH gelöst in 1600 ml Wasser zugesetzt und 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt.
- 10 Anschließend wird mit 20 %iger Salzsäure angesäuert und bei pH 3 bis 5 bis zum Ende der CO₂-Entwicklung gerührt. Nach Destillation des Methanols wird auf Raumtemperatur kaltgerührt und der ausgefallene Feststoff isoliert und neutralge- waschen und bei 55°C im Vakuum getrocknet.
- 15 Ausbeute: 412 g entsprechend 99,4 % d. Th. (NMR, DMSO, 1,7-1,95 ppm m (6H); 2,4 ppm s (4H), 5,2 ppm s (1H); 11,1 ppm br.s (-OH).

6. 2-Isopropyl-4-(4-fluorphenyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)- 4,6,7,8-tetrahydro-1H-chinolin-5-on



- 20 507 mg (1,97 mmol, 1,2 Äq.) der Verbindung aus Beispiel 2 werden in 20 ml Diisopropylether vorgelegt und 0,253 ml (3,29 mmol, 2 Äq.) Trifluoressigsäure und

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

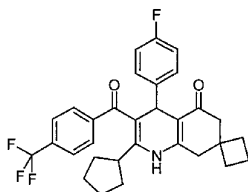
- 21 -

250 mg (1,64 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 10 min werden 0,264 ml (2,46 mmol, 1,5 Äq.) 4-Fluorbenzaldehyd zugegeben und die Mischung wird für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird für 15 min im Eisbad gerührt, der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit kaltem Diisopropylether gewaschen.

Ausbeute: 640 mg (78,3 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,1 (t, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,9 (m, 4H), 2,4 (d, 1H), 2,7 (d, 1H), 2,6 (s, 2H), 3,1 (sept, 1H), 4,9 (s, 1H), 5,8 (s, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,6 (m, 4H) ppm.

7. 2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1H-chinolin-5-on



15 Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 1,03 g (3,64 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 678 mg (5,46 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd und 834 mg (5,46 mmol) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

Ausbeute: 1,41 g (68 %)

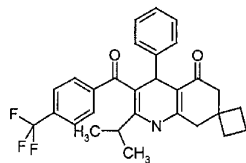
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,38 - 2,03 (m, 14 H); 2,43 (d, 1H); 2,56 (d, 1H); 2,59 (m, 2H); 3,06 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 6,77-6,86 (m, 2H); 6,97-7,05 (m, 2H); 7,59-7,69 (m, 4 H) ppm.

8. 2-Isopropyl-4-phenyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1H-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 22 -



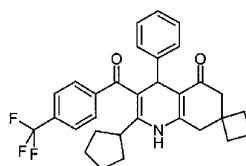
Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 507 mg (1,97 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2, 0,25 ml (2,46 mmol) Benzaldehyd und 250 mg (1,64 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

5

Ausbeute: 272 mg (34,6 %)

LC/MS (B) rt 4,82 min, MS (ES⁺): 480 [M+H]

9. 2-cyclopentyl-4-phenyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
10 4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on



Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 558 mg (1,97 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 0,25 ml (2,46 mmol) Benzaldehyd und 250 mg (1,64 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

15

Rohausbeute: 193 mg (23 %)

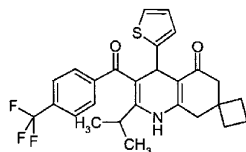
LC/MS (A) rt 3,5 min, MS (ESI): 506 [M+H]

10. 2-Isopropyl-4-(2-thienyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
20 4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 23 -

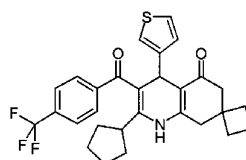


Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 507 mg (1,97 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2, 0,23 ml (2,46 mmol) 2-Thiophencarbaldehyd und 250 mg (1,64 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

5

Rohausbeute: 450 mg (56,4 %)

11. 2-Cyclopentyl-4-(3-thienyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on



10

Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 558 mg (1,97 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 0,22ml (2,46 mmol) 3-Thiophencarbaldehyd und 250 mg (1,64 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

15

Rohausbeute: 261 mg (31 %)

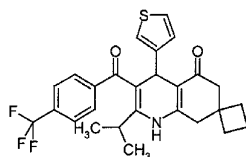
LC/MS (A) rt 3,5 min, MS (ESI): 512 [M+H]

12. 2-Isopropyl-4-(3-thienyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 24 -



Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 568 mg (2,21 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2, 0,24 ml (2,76 mmol) 3-Thiophencarbaldehyd und 280 mg (1,84 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

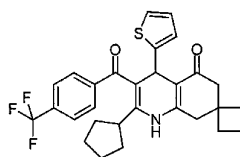
5

Ausbeute: 599 mg (67 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,1 (t, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,9 (m, 3H), 2,5 (d, 1H), 2,7 (d, 1H), 2,6 (s, 2H), 3,2 (sept, 1H), 5,1 (s, 1H), 5,9 (s, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,7 (m, 4H) ppm.

10

13. 2-Cyclopentyl-4-(2-thienyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on



Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 558 mg (1,97 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 276 mg (2,46 mmol) 2-Thiophencarbaldehyd und 250 mg (1,64 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

15

Rohausbeute: 500 mg (60 %)

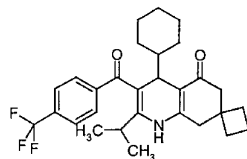
20

14. 2-Isopropyl-4-cyclohexyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 25 -



Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 1,038 g (4,04 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2, 0,611 ml (5,05 mmol) Cyclohexancarbaldehyd und 571 mg (3,36 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

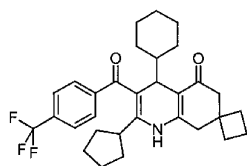
5

Ausbeute: 726 mg (44,4 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 0,9 (m, 6H), 1,1 (d, 3H), 1,3 (d, 3H), 1,5 (m, 4H), 2,0 (m, 7H), 2,5 (d, 1H), 2,6 (s, 2H), 2,7 (d, 1H), 3,5 (sept, 1H), 3,7 (d, 1H), 5,9 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 2H) ppm.

10

15. 2-Cyclopentyl-4-cyclohexyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on



15 Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 893 mg (3,15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 0,48 ml (3,94 mmol) Cyclohexancarbaldehyd und 398 mg (2,62 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

Ausbeute: 350 mg (26 %)

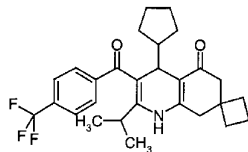
20 ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,0 (m, 6H), 1,3 (m, 1H), 1,6 (m, 6H), 1,7 (m, 6H), 1,9 (m, 6H), 2,2 (m, 1H), 2,4 (d, 1H), 2,6 (s, 2H), 2,7 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 5,9 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,8 (m, 2H) ppm.

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 26 -

16. 2-Isopropyl-4-cyclopentyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1H-chinolin-5-on

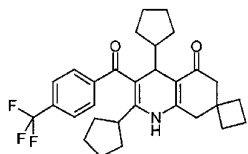


- 5 Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 1,014 g (3,94 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2, 0,689 ml (6,57 mmol) Cyclopentancarbaldehyd und 499 mg (3,28 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

Ausbeute: 299 mg (19 %)

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 0,9 (m, 2H), 1,1 (t, 3H), 1,3 (t, 3H), 1,3-1,6 (m, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,4 (d, 1H), 2,6 (s, 2H), 2,7 (d, 1H), 3,5 (sept, 1H), 3,8 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,8 (m, 2H) ppm.

17. 2,4-Dicyclopentyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1H-chinolin-5-on



Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 1,116 g (3,94 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 0,689 ml (6,57 mmol) Cyclopentancarbaldehyd und 499 mg (3,28 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

20

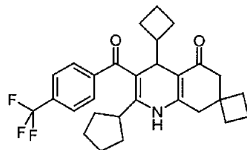
Rohausbeute: 300 mg (18,3 %)

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 27 -

18. 2-Cyclopentyl-4-cyclobutyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on

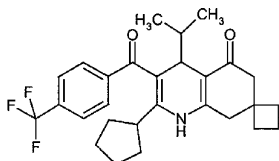


- 5 Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 1,116 g (3,94 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 0,591 ml (6,57 mmol) Cyclobutancarbaldehyd und 499 mg (3,28 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

Rohausbeute: 1,11 g (70 %)

- 10 LC/MS (A) rt 3,6 min, MS (ESI): 484 [M+H]

19. 2-Cyclopentyl-4-isopropyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on



- 15 Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 1,116 g (3,94 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 2,369 g (32,85 mmol, 10 Äq.) 2-Methylpropionaldehyd und 499 mg (3,28 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

Ausbeute: 202,5 mg (13,1 %)

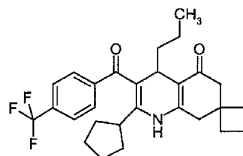
- 20 LC/MS (A) rt 3,69 min, MS (ESI): 472 [M+H]

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 28 -

20. 2-Cyclopentyl-4-(1-propyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on



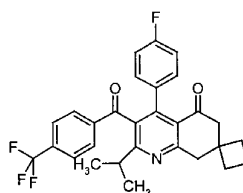
- 5 Analog zur Vorschrift aus Beispiel 6 werden 1,116 g (3,94 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4, 2,96 ml (32,85 mmol, 10 Äq.) Butanal und 499 mg (3,28 mmol, 1 Äq.) spiro[3.5]nonane-6,8-dion umgesetzt.

Ausbeute: 192 mg (12,4 %)

LC/MS (A) rt 3,71 min, MS (ESI): 472 [M+H]

10

21. 2-Isopropyl-4-(4-fluorphenyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
7,8-dihydro-6*H*-chinolin-5-on



- 15 635 mg (1,28 mmol, 1 Äq.) der Verbindung aus Beispiel 6 werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 318,7 mg (1,40 mmol, 1,1 Äq.) 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Produkt wird durch Chromatographie isoliert (Kieselgel, Elution mit Cyclohexan /Essigsäureethylester 20:1-10:1).

- 20 Ausbeute: 573mg (90,6 %)

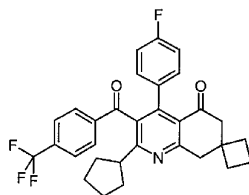
WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 29 -

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,2 (tr, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,7 (s, 2H), 2,8 (sept, 1H), 3,4 (s, 2H), 6,5-7,0 (br. m, 4H), 7,6 (m, 4H) ppm.

22. 2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on



Zu einer Lösung von 1,375 g (2,43 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 in Dichlormethan (30 ml) werden bei Raumtemperatur 10 g (104 mmol) Mangandioxid (Merck Nr. 805958 – aktiv, gefällt, ca. 90 %) gegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird durch Kieselgur und eine Schicht Seesand abfiltriert und intensiv mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit einer Mischung von EE/PE 1:7 unter Zusatz von Dichlormethan aufgenommen und mit EE/PE 1:7 an Kieselgel flash-chromatographisch gereinigt. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird ein gelblich weißer, kristalliner Feststoff isoliert.

Ausbeute: 1,05 g (83 %)

MS (ESI): 522 (M+H)

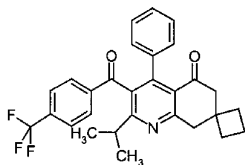
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1,5 - 2,1 (m, 14 H); 2,72 (s, 2H); 2,85 (m, 1H); 3,37 (s, 2H); 6,55-7,13 (br. m, 4H); 7,55-7,62 (m, 4H) ppm.

23. 2-Isopropyl-4-phenyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

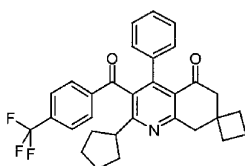
- 30 -



272 mg (0,57 mmol) aus Beispiel 8 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

- 5 Ausbeute: 262 mg (96,8 %)
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,2 (tr, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,7 (s, 2H), 2,8 (sept., 1H), 3,4 (s, 2H), 6,8-7,2 (br. m, 4H), 7,6 (m, 4H) ppm.

24. 2-Cyclopentyl-4-phenyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on
 10



190 mg (0,38 mmol) aus Beispiel 9 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

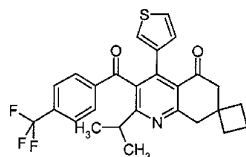
- 15 Ausbeute: 20 mg (10,6 %)
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,8-2,1 (m, 12H), 2,7 (s, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (s, 2H), 6,7-7,1 (br. m, 4H), 7,6 (m, 4H) ppm.

25. 2-Isopropyl-4-(3-thienyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on
 20

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 31 -

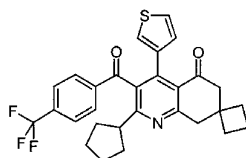


596 mg (1,23 mmol) aus Beispiel 12 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

5 Ausbeute: 553 mg (93,2 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,2 (m, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,7 (s, 2H), 2,8 (sept., 1H), 3,4 (s, 2H), 6,6 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,6 (m, 4H) ppm.

26. 2-Cyclopentyl-4-(3-thienyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
10 7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on



220 mg (0,43 mmol) aus Beispiel 11 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

15 Ausbeute: 180 mg (82,1 %)

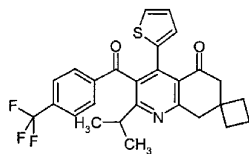
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,8-2,1 (br. m, 12H), 2,7 (s, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,3 (s, 2H), 6,6 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,6 (m, 4H) ppm.

27. 2-Isopropyl-4-(2-thienyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-
20 dihydro-6H-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 32 -

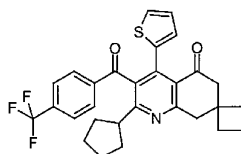


450 mg (0,93 mmol) aus Beispiel 10 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

5 Ausbeute: 400 mg (89,3 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,2 (m, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,7 (s, 2H), 2,8 (sept, 1H), 3,4 (s, 2H), 6,6 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ppm.

28. 2-Cyclopentyl-4-(2-thienyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
10 7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on



500 mg (0,98 mmol) aus Beispiel 13 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

15 Ausbeute 100 mg (20,1 %)

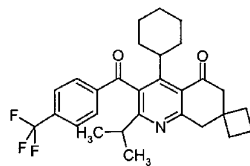
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,9-2,1 (m, 12H), 2,8 (s, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (s, 2H), 6,6 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ppm.

29. 2-Isopropyl-4-cyclohexyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-
20 dihydro-6H-chinolin-5-on

WO 03/028727

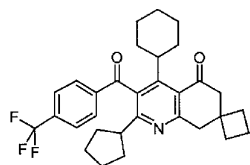
PCT/EP02/10444

- 33 -



417 mg (0,86 mmol) aus Beispiel 14 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

- 5 Ausbeute: 399 mg (96 %)
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,0 (t, 3H), 1,1 (t, 3H), 1,4 (m, 1H), 1,5-1,7 (m, 8H), 1,8 (m, 1H), 2,0 (m, 6H), 2,6 (sept, 1H), 2,8 (s, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,3 (s, 2H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 2H) ppm.
- 10 30. 2-Cyclopentyl-4-cyclohexyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluoromethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on



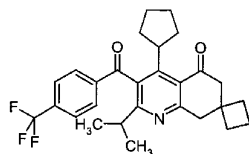
320 mg (0,63 mmol) aus Beispiel 15 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

- 15 Ausbeute: 300 mg (94 %)
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,1 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 10H), 1,8 (m, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,6 (m, 1H), 2,8 (s, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,3 (s, 2H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 2H) ppm.
- 20 31. 2-Isopropyl-4-cyclopentyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluoromethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 34 -

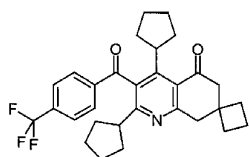


295 mg (0,63 mmol) aus Beispiel 16 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

5 Ausbeute: 290 mg (98,6 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,1 (t, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,4 (m, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,8-2,1 (m, 10H), 2,6 (sept, 1H), 2,8 (s, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (s, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H) ppm.

10 32. 2,4-Dicyclopentyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on



300 mg (0,60 mmol) aus Beispiel 17 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

15

Ausbeute: 200 mg (97,2 %)

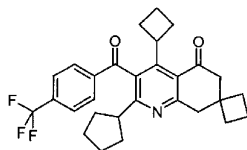
LC/MS (A) rt 5,27 min, MS (ESI): 496 [M+H]

20 33. 2-Cyclopentyl-4-cyclobutyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 35 -

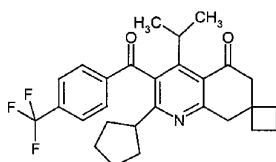


1,1 g (2,27 mmol) aus Beispiel 18 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

5 Ausbeute: 379 mg (35,6 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,5 (m, 4H), 1,7-2,0 (m, 15H), 2,2 (m, 1H), 2,8 (m, 3H), 3,2 (s, 2H), 4,0 (pent, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H) ppm.

34. 2-Cyclopentyl-4-isopropyl-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
10 7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on



198 mg (0,42 mmol) aus Beispiel 19 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

15 Ausbeute: 132 mg (66,9 %)

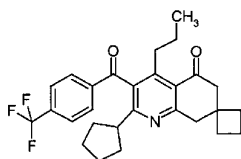
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,1 (t, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,8 (m, 4H), 2,0 (m, 8H), 2,6 (m, 1H), 2,8 (s, 2H), 3,2 (s, 2H), 3,4 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H) ppm.

35. 2-Cyclopentyl-4-(1-propyl)-7-spirocyclobutyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
20 7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 36 -

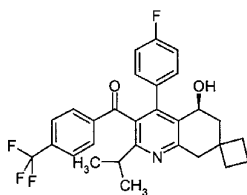


187 mg (0,40 mmol) aus Beispiel 20 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 21 umgesetzt.

5 Ausbeute: 121 mg (65 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,8 (t, 3H), 1,3-1,6 (m, 4H), 1,8-2,1 (m, 12H), 2,3 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,8 (s, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,3 (s, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H) ppm.

10 36. [(5S)-2-Isopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



25,5 mg (0,17 mmol, 0,15Äq.) (1*R*,2*S*)-1-Aminoindan-2-ol werden in 10 ml THF vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 743,5 mg (4,56 mmol, 4 Äq.) Boran-*N,N*-diethylanilin-Komplex versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung wird auf 0°C gekühlt und 564,8 mg (1,14 mmol, 1 Äq.) aus Beispiel 21, gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran, werden zugegeben. Man lässt über mehrere Stunden auf Raumtemperatur kommen. Nach erfolgter Umsetzung wird die Reaktionsmischung mit 1 ml Methanol versetzt, eingengt und das Produkt durch Chromatographie isoliert (Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester-Mischungen).

WO 03/028727

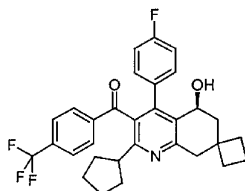
PCT/EP02/10444

- 37 -

Ausbeute: quantitativ

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,2 (t, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,3 (m, 1H),
 2,8 (sept, 1H), 3,0 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 4,8 (br.s, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,6
 5 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ppm.

37. [(5S)-2-Cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-
 tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon

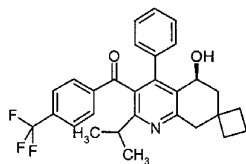


10 830 mg (1,59 mmol) aus Beispiel 22 werden analog zu der Vorschrift der
 Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

Ausbeute: 783 mg (94 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1,33-1,45 (br. s, 1H); 1,46-1,6 (m, 2H); 1,7-2,15 (m,
 15 13H); 2,20-2,30 (m, 1H); 2,82 (m, 1H); 2,97 (d, 1H); 3,41 (d, 1H); 4,75 (br. s; 1H);
 6,75-7,20 (br. m, 4H); 7,55-7,62 (m, 2H); 7,62-7,70 (m, 2H) ppm.

38. [(5S)-2-Isopropyl-4-phenyl-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-
 chinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



20

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

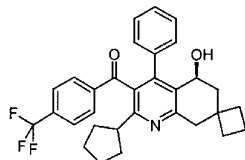
- 38 -

254 mg (0,53 mmol) aus Beispiel 23 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1,2 (t, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,8 (sept, 1H), 3,0 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 4,9 (br.s., 1H), 7,1 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ppm.

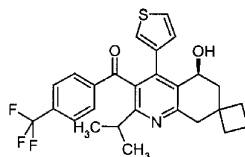
- 10 39. [(5S)-2-Cyclopentyl-4-phenyl-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



66 mg (0,13 mmol) aus Beispiel 24 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

- 15 Ausbeute: 62 mg (93,6 %)
LC/MS (A) rt 3,68 min, MS (ESI): 506 [M+H]

40. [(5S)-2-Isopropyl-4-(3-thienyl)-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



- 20 550 mg (1,14 mmol) aus Beispiel 25 werden analog zu der Vorschrift der Ver-

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

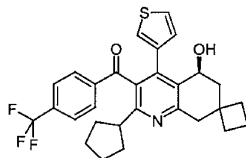
- 39 -

bindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,2 (m, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H),
 5 2,8 (sept, 1H), 3,0 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 4,9 (br.s, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2
 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ppm.

41. [(5S)-2-Cyclopentyl-4-(3-thienyl)-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetra-
 hydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



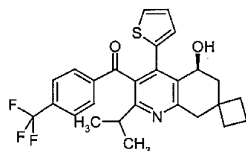
10

230 mg (0,45 mmol) aus Beispiel 26 werden analog zu der Vorschrift der Ver-
 bindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

Ausbeute: 200 mg (86,6 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,8-2,0 (m, 14H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (m,
 15 1H), 3,0 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 4,9 (br.s, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (m, 1H),
 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ppm.

42. [(5S)-2-Isopropyl-4-(2-thienyl)-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetra-
 20 hydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



WO 03/028727

PCT/EP02/10444

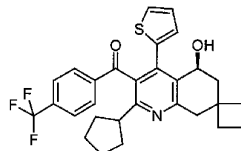
- 40 -

400 mg (0,83 mmol) aus Beispiel 27 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,2 (m, 6H), 1,7 (br.s, 1H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,8 (sept, 1H), 3,0 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 5,0 (br.s, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ppm.

- 10 43. [(5S)-2-Cyclopentyl-4-(2-thienyl)-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



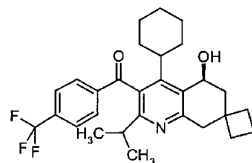
100 mg (0,20 mmol) aus Beispiel 28 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

- 15 Ausbeute: 87 mg (87 %)
- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,8-2,0 (m, 14H), 2,1 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,0 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 5,0 (br.s, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H) ppm.
- 20 44. [(5S)-2-Isopropyl-4-cyclohexyl-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon

WO 03/028727

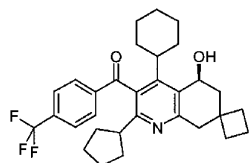
PCT/EP02/10444

- 41 -



590 mg (1,22 mmol) aus Beispiel 29 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

- 5 Ausbeute: 526 mg (88,8 %)
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,1 (m, 8H), 1,4 (m, 1H), 1,5-1,7 (m, 6H), 1,9 (m, 6H), 2,2 (m, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,2 (br.m, 1H), 3,4 (d/d, 1H), 5,2 (br.s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (br.s, 2H) ppm.
- 10 45. [(5S)-2-Cyclopentyl-4-cyclohexyl-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



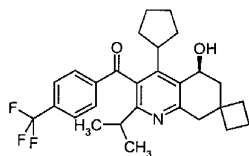
300 mg (0,59 mmol) aus Beispiel 30 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

- 15 Ausbeute 280 mg (93 %)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ = 1,0-2,0 (kompl. Ber., 25H), 2,1 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,8 (d/d, 1H), 3,2 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,9 (br.m, 4H) ppm.
- 20 46. [(5S)-2-Isopropyl-4-cyclopentyl-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 42 -

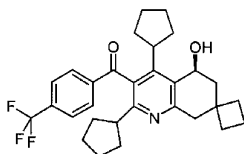


285 mg (0,61 mmol) aus Beispiel 31 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

5 Ausbeute: 263 mg (92 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,2 (m, 6H), 1,5 (m, 4H), 1,7 (m, 2H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,5 (sept, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (d/d, 1H), 5,1 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H) ppm.

10 47. [(5S)-2,4-Dicyclopentyl-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



200 mg (0,4 mmol) aus Beispiel 32 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

15

Ausbeute: 175 mg (87,2 %)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,4-2,1 (kompl. Ber., 22H), 2,3 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H) ppm.

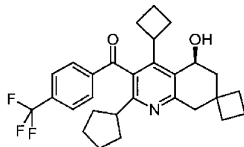
20

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 43 -

48. [(5S)-2-Cyclopentyl-4-cyclobutyl-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl]-(4-trifluoromethylphenyl)-methanon

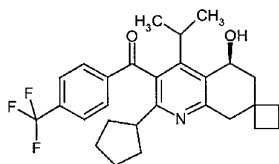


- 372 mg (0,77 mmol) aus Beispiel 33 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

- ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,4 (m, 4H), 1,8 (m, 6H), 2,0 (m, 8H), 2,2 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,9 (d/d, 1H), 3,2 (d, 1H), 5,1 (d/tr, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 2H) ppm.

49. [(5S)-2-Cyclopentyl-4-isopropyl-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl]-(4-trifluoromethylphenyl)-methanon



- 127 g (0,27 mmol) aus Beispiel 34 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

Ausbeute: 90 mg (70,7 %)

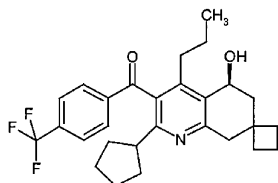
- ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,0 (t, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,4 (t, 3H), 1,4 (t, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,8 (m, 6H), 2,0 (m, 6H), 2,3 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,4 (d/d, 1H), 3,4 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (br.s, 2H) ppm.

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 44 -

50. [(5S)-2-Cyclopentyl-4-(1-propyl)-5-hydroxy-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon

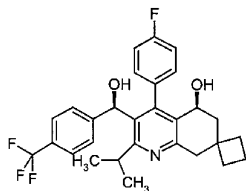


- 5 116 mg (0,25 mmol) aus Beispiel 35 werden analog zu der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 36 umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

- ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 0,9 (t, 3H), 1,4 (m, 7H), 1,9 (m, 11H), 2,3 (m, 1H),
10 2,6 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,4 (d/d, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H) ppm.

51. (5S)-2-Isopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)
- 15 52. (5S)-2-Isopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



571 mg (1,15 mmol, 1 Äq.) aus Beispiel 36 werden in 50 ml THF bei 0°C vorgelegt, anschließend werden 1,26 ml (1,26 mmol, 1,1 Äq.) einer einmolaren Lösung von

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 45 -

Lithiumaluminiumhydrid in THF zugegeben und die Lösung wird für eine Stunde bei 0°C und für 18 Stunden über Nacht gerührt. Anschließend wird mit 1 ml Methanol versetzt, die Lösung eingengt und chromatographiert (Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester-Mischungen).

5

Ausbeute: 225mg (39 %) anti-Isomer

294mg (51 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

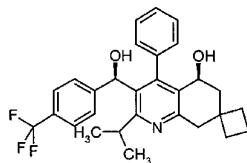
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,8 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,4 (d, 1H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (d, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (sept., 1H), 3,4 (d, 1H), 4,6 (t/d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,1 (m, 3H), 7,3 (m, 3H), 7,5 (m, 2H) ppm.

syn-Isomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,7 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,3 (d, 1H), 1,9 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (d, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (sept., 1H), 3,4 (d, 1H), 4,6 (t/d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,1 (m, 3H), 7,3 (m, 3H), 7,5 (m, 2H) ppm.

53. (5S)-2-Isopropyl-4-phenyl-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

20 54. (5S)-2-Isopropyl-4-phenyl-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



233 mg (0,49 mmol) aus Beispiel 38 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

25

Ausbeute: 61 mg (26 %) anti-Isomer

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 46 -

127 mg (54 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

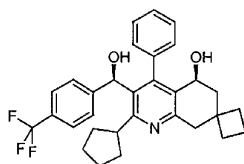
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,8 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,5 (d, 1H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (d, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (sept., 1H), 3,4 (d, 1H), 4,7 (t/d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,3 (m, 6H), 7,5 (m, 2H) ppm.

syn-Isomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,7 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,4 (d, 1H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (d, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (sept., 1H), 3,4 (d/d, 1H), 4,7 (t/d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,4 (m, 3H), 7,5 (m, 2H) ppm.

55. (5S)-2-Cyclopentyl-4-phenyl-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

56. (5S)-2-Cyclopentyl-4-phenyl-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



58 mg (0,11 mmol) aus Beispiel 39 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

Ausbeute: 20 mg (33,5 %) anti-Isomer

33 mg (56,7 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,0 (m, 1H), 1,3 (m, 2H), 1,5 (d, 1H), 1,7 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (m, 7H), 2,0 (m, 1H), 2,1 (d, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,3 (d, 1H), 4,7 (t/d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,3 (m, 6H), 7,5 (m, 2H) ppm.

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

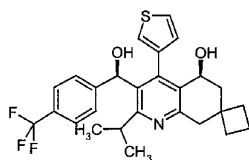
- 47 -

syn-Isomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,9 (m, 1H), 1,3 (m, 2H), 1,4 (d, 1H), 1,6 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,9 (m, 7H), 2,0 (m, 1H), 2,2(d, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,2(m, 1H), 3,3 (d, 1H), 4,7 (t/d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,2(m, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,4 (m, 3H), 7,5 (m, 2H) ppm.

57. (5S)-2-Isopropyl-4-(3-thienyl)-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

58. (5S)-2-Isopropyl-4-(3-thienyl)-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



546 mg (1,12 mmol) aus Beispiel 40 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

Ausbeute: 186 mg (33,9 %) anti-Isomer (2 Rotamere)

309 mg (56,3 %) syn-Isomer (2 Rotamere)

anti-Isomer

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 0,7 (d, 3H), 0,8 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,7 (d, 1H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (d, 1H Rotamer 1), 2,9 (d, 1H Rotamer 2), 3,0 (sept, 1H Rotamer 1), 3,1 (d, 1H Rotamer 2), 3,3 (d, 1H Rotamer 1), 3,4 (d, 1H Rotamer 2), 4,7 (t/d, 1H Rotamer 1), 4,8 (t/d, 1H Rotamer 2), 5,7 (d, 1H Rotamer 1), 5,8 (d, 1H Rotamer 2), 6,8 (m, 1H, Rotamer 1), 7,1 (m, 1H), 7,3 (m, 3H, m, 1H Rotamer 2), 7,5 (m, 2H) ppm.

syn-Isomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 0,7 (d, 3H), 0,7 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,4

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

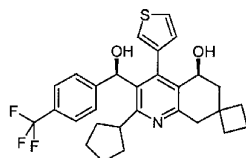
- 48 -

(d, 1H), 1,6 (d, 1H), 2,0 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (d, 1H Rotamer 1),
2,9 (d, 1H Rotamer 2), 3,1(sept, 1H Rotamer 1), 3,1 (d, 1H Rotamer 2), 3,3 (d, 1H
Rotamer 1), 3,4 (d, 1H Rotamer 2), 4,6 (t/d, 1H Rotamer 1), 4,7 (t/d, 1H Rotamer 2),
5,8 (d, 1H Rotamer 1), 5,8 (d, 1H Rotamer 2), 6,8 (m, 1H, Rotamer 1), 7,0 (m, 1H
Rotamer 1), 7,0 (m, 1H Rotamer 2), 7,1 (m, 1H Rotamer 1), 7,2 (m, 2H, m, 1H
Rotamer 2), 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 2H) ppm.

59. (5S)-2-Cyclopentyl-4-(3-thienyl)-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluoromethylphenyl)-
methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

10

60. (5S)-2-Cyclopentyl-4-(3-thienyl)-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluoromethylphenyl)-
methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



180 mg (0,35 mmol) aus Beispiel 41 werden analog der Vorschrift der Verbindung
aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

15

Ausbeute: 47 mg (26,0 %) anti-Isomer (2 Rotamere)

120 mg (66,4 %) syn-Isomer (2 Rotamere)

anti-Isomer

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,9 (m, 1H), 1,3 (m, 2H), 1,5 (d, 1H), 1,7 (d, 1H),
1,7 (m, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,9 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 3,3 (d, 1H Rotamer
1), 2,9 (d, 1H, Rotamer 2), 3,1 (m, 1H), 3,3 (d, 1H Rotamer 1), 3,3 (d, 1H Rotamer
2), 4,6 (t/d, 1H Rotamer 1), 4,8 (t/d, 1H Rotamer 2), 5,8 (d, 1H Rotamer 1), 5,9 (d,
1H Rotamer 2), 6,8 (m, 1H Rotamer 1), 7,0 (m, 1H Rotamer 2), 7,1 (m, 1H Rotamer
25 1), 7,3 (m, 3H), 7,4 (m, 1H Rotamer 2), 7,5 (m, 2H) ppm.

syn-Isomer:

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

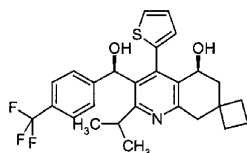
- 49 -

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,0 (m, 1H), 1,3 (m, 2H), 1,4 (d, 1H), 1,6 (d, 1H), 1,6 (m, 3H), 1,9 (m, 8H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,9 (d, 1H Rotamer 1), 2,9 (d, 1H, Rotamer 2), 3,2 (m, 1H), 3,3 (d, 1H Rotamer 1), 3,3 (d, 1H Rotamer 2), 4,6 (t/d, 1H Rotamer 1), 4,7 (t/d, 1H Rotamer 2), 5,8 (d, 1H Rotamer 1), 5,8 (d, 1H Rotamer 2), 6,9 (m, 1H Rotamer 1), 7,0 (m, 1H Rotamer 2), 7, 1 (m, 1H Rotamer 1), 7,2 (m, 1H Rotamer 2), 7,3 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 2H) ppm.

61. (5S)-2-Isopropyl-4-(2-thienyl)-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

10

62. (5S)-2-Isopropyl-4-(2-thienyl)-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



380 mg (0,78 mmol) aus Beispiel 42 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

15

Ausbeute: 80 mg (21,0 %) anti-Isomer

250 mg (65,5 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,7 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,0 (m, 6H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,4 (d, 1H), 4,9 (br.s, 1H), 5,8 (br. s, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (m, 2H) ppm.

syn-Isomer:

25 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,7 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 2,0 (m, 6H), 2,3 (m, 2H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (sept, 1H), 3,4 (d, 1H), 4,8 (br.s, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 2H) ppm.

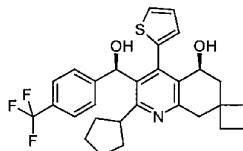
WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 50 -

63. (5S)-2-Cyclopentyl-4-(2-thienyl)-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

5 64. (5S)-2-Cyclopentyl-4-(2-thienyl)-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol



80 mg (0,16 mmol) aus Beispiel 43 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

10

Ausbeute: 21 mg (26 %) anti-Isomer

48 mg (59 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

LC/MS (A) rt 2,72 min, MS (ESI): 514 [M+H]

15

syn-Isomer:

LC/MS (A) rt 2,82 min, MS (ESI): 514 [M+H]

65. (5S)-2-Isopropyl-4-cyclohexyl-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

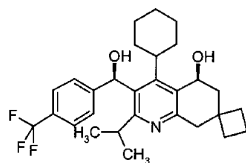
20

66. (5S)-2-Isopropyl-4-cyclohexyl-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-isomer)

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 51 -



345 mg (0,71 mmol) aus Beispiel 44 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

- 5 Ausbeute: 94 mg (27 %) anti-Isomer
204 mg (59 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

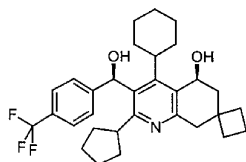
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,6 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,4 (m, 3H); 1,5 (d, 1H), 1,9 (m, 13H), 2,2 (m, 3H), 2,8 (d, 1H), 2,9 (sept, 1H), 3,3 (d, 1H), 3,5 (br.m, 1H), 5,1 (t/d, 1H), 6,6 (br.s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

syn-Isomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,6 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,2 (m, 2H); 1,5 (m, 2H), 1,9 (m, 13H), 2,2 (m, 3H), 2,8 (d, 1H), 2,9 (sept, 1H), 3,3 (d, 1H), 3,5 (br.m, 1H), 5,1 (t/d, 1H), 6,7 (br.s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

- 15 67. (5S)-2-Cyclopentyl-4-cyclohexyl-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-isomer)

- 20 68. (5S)-2-Cyclopentyl-4-cyclohexyl-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 52 -

774 mg (0,51 mmol) aus Beispiel 45 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

Ausbeute: 72 mg (27,6 %) anti-Isomer

5 180 mg (69,0 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

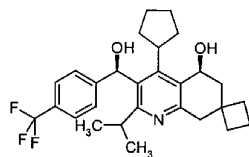
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 0,7 (m, 1H), 1,2 (m, 5H), 1,5 (d, 1H), 1,9 (m, 18H), 2,2 (m, 3H), 2,8 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (d, 1H), 3,5 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 6,7 (br.d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

10 syn-Isomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,6 (m, 1H), 1,2 (m, 5H), 1,4 (d, 1H), 1,7-2,1 (kompl. Ber., 18H), 2,2 (m, 3H), 2,8 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (d/d, 1H), 3,5 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 6,7 (br.d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

15 69. (5S)-2-Isopropyl-4-cyclopentyl-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

70. (5S)-2-Isopropyl-4-cyclopentyl-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



20

237 mg (0,50 mmol) aus Beispiel 46 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

Ausbeute: 116 mg (49,0 %) anti-Isomer

25 102 mg (42,7 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 53 -

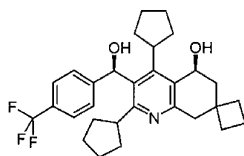
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 0,7 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,5 (d, 1H), 1,7 (m, 3H), 1,9 (m, 10H), 2,1 (m, 2H), 2,2 (d, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 2,9 (sept, 1H), 3,3 (d/d, 1H), 3,8 (m, 1H), 5,1 (t/d, 1H), 6,2 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

syn-Isomer:

5 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,7 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,5 (d, 1H), 1,7 (m, 3H), 1,9 (m, 10H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 3H), 2,8 (d, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,3 (d/d, 1H), 3,8 (m, 1H), 5,1 (t/d, 1H), 6,2 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

71. (5S)-2,4-Dicyclopentyl-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

72. (5S)-2,4-Dicyclopentyl-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



15 154 mg (0,31 mmol) aus Beispiel 47 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

Ausbeute: 65 mg (41,8 %) anti-Isomer

46 mg (29,6 %) syn-Isomer

20 anti-Isomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,9 (m, 1H), 1,3 (m, 2H), 1,5 (d, 1H), 1,7 (m, 9H), 1,9 (m, 9H), 2,1 (m, 2H), 2,2 (d, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,8 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (d/d, 1H), 3,8 (m, 1H), 5,1 (t/d, 1H), 6,2 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

syn-Isomer:

25 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,9 (m, 1H), 1,3 (m, 2H), 1,5 (d, 1H), 1,7-2,0 (kompl. Ber, 18H) 2,1 (m, 2H), 2,3 (m, 4H), 2,8 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (d/d, 1H),

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

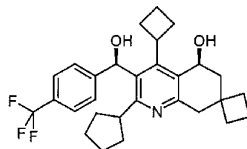
- 54 -

3,8 (m, 1H), 5,1 (t/d, 1H), 6,2 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

73. (5S)-2-Cyclopentyl-4-cyclobutyl-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

5

74. (5S)-2-Cyclopentyl-4-cyclobutyl-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)



10 346 mg (0,72 mmol) aus Beispiel 48 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

Ausbeute: 166 mg (47,9 %) anti-Isomer

57 mg (16,5 %) syn-Isomer

anti-Isomer:

15 ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 0,7 (m, 1H), 1,2 (m, 2H), 1,5 (d, 1H), 1,7 8m, 2H), 1-7-2,1 (kompl. Ber., 14H), 2,3 (d, 1H), 2,5 (m, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,1 (d, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,2 (t/d, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,3 8m, 2H), 7,5 (m, 2H) ppm.

syn-Isomer:

LC/MS (A) rt 2,32 min, MS (ESI): 486 [M+H]

20

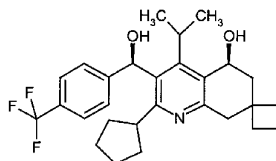
75. (5S)-2-Cyclopentyl-4-isopropyl-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)

25 76. (5S)-2-Cyclopentyl-4-isopropyl-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (syn-Isomer)

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 55 -



83 mg (0,18 mmol) aus Beispiel 49 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

- 5 Ausbeute: 26 mg (30,7 %) anti-Isomer
16 mg (18,8 %) syn-Isomer

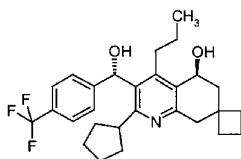
anti-Isomer:

LC/MS (A) rt 2,17 min, MS (ESI): 474 [M+H]

syn-Isomer:

- 10 LC/MS (A) rt 2,24 min, MS (ESI): 474 [M+H]

77. (5S)-2-Cyclopentyl-4-(1-propyl)-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (anti-Isomer)



- 15 109 mg (0,23 mmol) aus Beispiel 50 werden analog der Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 51/52 umgesetzt.

Ausbeute: 56 mg (51,4 %) anti-Isomer

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 1,0 (m, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,5 (m, 4H), 1,9 (m, 10H),

- 20 2,2 (m, 3H), 2,8 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 5,1 (v/d, 1H), 6,3 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H) ppm.

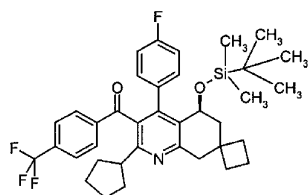
WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 56 -

78. [(5S)-5-tert-Butyldimethylsilyloxy-2-isopropyl-4-(4-fluorophenyl)-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon

5



- 735 mg (1,40 mmol) Ketoalkohol aus Beispiel 37 werden unter Argon in Toluol (5 ml, p.a., über Molsieb getrocknet) vorgelegt, 600 mg (5,60 mmol) 2,6-Lutidin bei RT hinzugegeben und das Gemisch auf -16°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden
- 10 740 mg (2,81 mmol) Trifluormethansulfonsäure-tert-butyldimethylsilylester in Toluol (1,5 ml) tropfenweise hinzugegeben und zweimal mit je 0,25 ml Toluol nachgespült. Nach 15 min wird auf 0°C erwärmt und das Reaktionsgemisch 80 min bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird 0.1N Salzsäure (20 ml) hinzugegeben und nach Erwärmung auf RT mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die
- 15 wäßrige Phase wird noch dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit einer 1:1 Mischung aus Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und diese wäßr. Phase wiederum mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i.Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in
- 20 Essigsäureethylester/Petroläther sowie etwas Dichlormethan gelöst und an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Petroläther 1:20 chromatographisch gereinigt. Man erhält 889 mg (99 % d. Th.) eines farblosen Hartschaums.

RF(Ee/PE 1:9) = 0.56

25

WO 03/028727

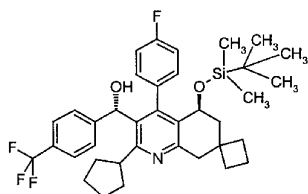
PCT/EP02/10444

- 57 -

MS (FAB): 638 (M+H)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: -0.65 (br. s, 3H), -0.07 (s, 3H), 0.71 (s, 9H), 1.41-2.11 (m, 14H), 2.17 (dd, 1H, J₁= 14.1 Hz, J₂= 3.2 Hz), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.82 (br. m, 1H), 3.04 (d, 1H, J= 16.4 Hz), 3.45 (d, 1H, J= 16.4 Hz), 4.96 (br. s, 1H), 6.60-7.20 (br. m, 4H), 7.55 (br. m, 4H).

79. [(5S)-5-tert-Butyldimethylsilyloxy-2-isopropyl-3[(S)-hydroxy-(4-trifluoromethylphenyl)-methyl]-4-(4-fluorophenyl)-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin



828 mg (1,30 mmol) Silyloxy-Keton aus Beispiel 78 werden unter Argon in Toluol (5 ml, p.a., getrocknet über Molsieb) bei Kühlung im Eisbad vorgelegt und tropfenweise 1,50 g (5,19 mmol) RedAl*-Lösung 70 % in Toluol hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 h bei Eiskühlung, 45 min unter langsamer Erwärmung auf 13°C und 50 min ohne Kühlung gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wird wieder auf 0°C abgekühlt und Methanol (1 ml) hinzugegeben. Nach beendeter Gasentwicklung wird mit Essigsäureethylester und einer Mischung von wäßr. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Die wäßr. Phase wird noch dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinten org. Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand (878 mg) wird an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Petroläther 1:20 chromatographisch gereinigt. Man erhält 173 mg (21 % d. Th.) des epimeren Alkohols (syn-Konfiguration) als Hartschaum sowie nach erneuter Chromatographie 607 mg (73 %

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 58 -

d.Th.) des gewünschten Alkohols als kristallinen Feststoff.

* Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumdihydrid

anti-Isomer:

5 R_f (EE/PE 1:9) = 0.22

MS (ESI pos): 640 (M+H)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: -0.53 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 1.09-2.28 (m, 17H), 2.97 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 3.09 (quint., 1H), 3.39 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 4.77 (t, 1H), 5.67 (br. d, 1H), 6.88-7.08 (m, 3H), 7.09-7.19 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.53 (d, 2H).

10

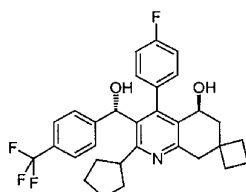
syn-Isomer:

R_f (EE/PE 1:9) = 0.31

MS (ESI pos): 640 (M+H).

15

80. (5S)-2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[(S)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7-spirocyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol



20 30 mg (0,05 mmol) aus Beispiel 79 werden unter Argon vorgelegt und 1M TBAF-Lösung in THF (0,5 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg wird dreimal mit EE extrahiert, die vereinten org. Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand (51 mg) wird flash-chromatographisch an

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 59 -

Kieselgel mit EE/CH 1:4 gereinigt. Es wird ein farbloser Hartschaum isoliert (23 mg; 94 % der Theorie).

Rf (EE/CH 1:4) = 0,26

MS (ESI): 526 (M+H)

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,0 - 2,3 (m, 17 H); 2,14 (m, 1H); 2,88 (d, 1H); 3,13 (m, 1H); 3,35 (d, 1H); 4,60 (m, 1H); 5,74 (d, 1H); 6,97-7,11 (m, 3H); 7,20-7,35 (m, 3H); 7,48-7,56 (m, 2H) ppm.

A. CETP-Inhibitions-Testung

10

A1. Gewinnung von CETP

- CETP wird aus humanem Plasma durch Differential-Zentrifugation und Säulen-
chromatographie in partiell gereinigter Form gewonnen und zum Test verwendet. Dazu
15 wird humanes Plasma mit NaBr auf eine Dichte von 1,21 g pro ml eingestellt und 18 h
bei 50.000 Upm bei 4°C zentrifugiert. Die Bodenfraktion (d>1,21 g/ml) wird auf eine
Sephadex®Phenyl-Sepharose 4B (Fa. Pharmacia) Säule aufgetragen, mit 0,15 m
NaCl/0,001 m TrisHCl pH 7,4 gewaschen und anschließend mit dest. Wasser eluiert.
Die CETP-aktiven Fraktionen werden gepoolt, gegen 50mM NaAcetat pH 4,5
20 dialysiert und auf eine CM-Sepharose® (Fa. Pharmacia)-Säule aufgetragen. Mit einem
linearen Gradienten (0-1 M NaCl) wird anschließend eluiert. Die gepoolten CETP-
Fraktionen werden gegen 10 mM TrisHCl pH 7,4 dialysiert und anschließend durch
Chromatographie über eine Mono Q®-Säule (Fa. Pharmacia) weiter gereinigt.

25 A2. CETP-Fluor.-Test

Messung der CETP-katalysierten Übertragung eines fluoreszierenden Cholesterin-
esters zwischen Liposomen – modifiziert nach der Vorschrift von Bisgaier et al.,
J.Lipid Res. 34, 1625 (1993).

30

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 60 -

Zur Herstellung der Donorliposomen wird 1 mg Cholesteryl 4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-dodecanoate (cholesteryl BODIPY[®] FL C₁₂, Fa. Molecular Probes) mit 5,35 mg Triolein und 6,67 mg Phosphatidylcholin am Ultraschallbad unter leichtem Erwärmen in 600 µl Dioxan gelöst und diese Lösung
5 sehr langsam unter Ultraschallung zu 63 ml 50mM Tris/HCl, 150 mM NaCl, 2 mM EDTA Puffer pH 7,3 bei RT gegeben.

Die Suspension wird anschließend unter N₂-Atmosphäre 30 Minuten im Braukson-ultraschallbad bei ca. 50 Watt beschallt, wobei die Temperatur auf ca. 20°C gehalten
10 wurde.

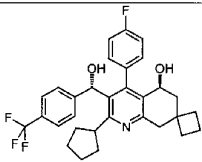
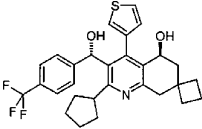
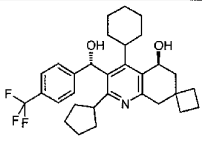
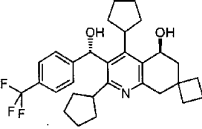
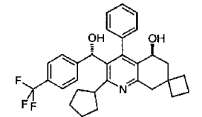
Die Akzeptorliposomen werden analog aus 86 mg Cholesteryloleat, 20 mg Triolein und 100 mg Phosphatidylcholin gelöst in 1,2 ml Dioxan und 114 ml obigen Puffers durch 30 Minuten ultraschallen bei 50 Watt (20°C) gewonnen.
15

Zur Testung werden ein Testmix bestehend aus 1 Teil obigen Puffers, 1 Teil Donorliposomen und 2 Teilen Akzeptorliposomen verwendet.

80 µl Testmix werden mit 1 – 3 µg angereicherter CETP-Fraktion, gewonnen über hydrophobe Chromatografie aus Humanplasma, sowie 2 µl der zu untersuchenden
20 Substanz in DMSO versetzt und 4 Stunden bei 37°C inkubiert.

Die Veränderung der Fluoreszenz bei 485/535 nm ist ein Maß für den CE-Transfer, die Hemmung des Transfers im Vergleich zum Kontrollansatz ohne Substanz wird
25 ermittelt.

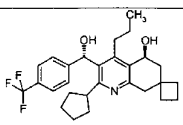
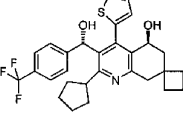
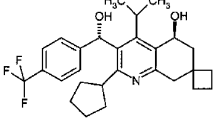
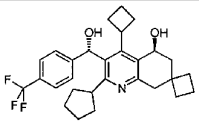
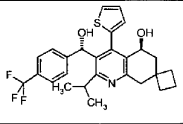
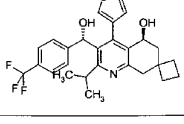
Die nachfolgende Tabelle gibt die Ergebnisse für die Beispiele:

Beispiel Nr.	Struktur	IC ₅₀ (nM) Fluor.-Test
80		9
59		60
67		60
71		40
55		65

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

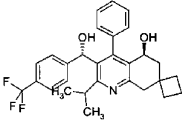
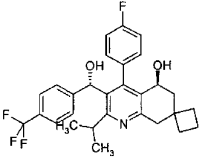
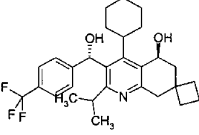
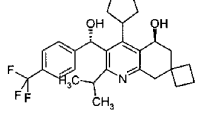
- 62 -

Beispiel Nr.	Struktur	IC ₅₀ (nM) Fluor.-Test
77		2000
63		70
75		70
73		800
61		30
57		45

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 63 -

Beispiel Nr.	Struktur	IC ₅₀ (nM) Fluor.-Test
53		30
51		12
65		80
69		70

A3. Gewinnung von radioaktiv markiertem HDL

- 5 50 ml frisches humanes EDTA-Plasma wird mit NaBr auf eine Dichte von 1,12 eingestellt und bei 4°C im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm zentrifugiert. Die Oberphase wird zur Gewinnung von kaltem LDL verwendet. Die Unterphase wird gegen 3*4 l PDB-Puffer (10 mM Tris/HCl pH 7,4, 0,15 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,02 % NaN₃) dialysiert. Pro 10 ml Retentatvolumen wird anschließend 20 µl 3H-Cholesterin

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 64 -

(Dupont NET-725; 1 - μ C/ μ l gelöst in Ethanol !) hinzugesetzt und 72 h bei 37°C unter N₂ inkubiert.

- 5 Der Ansatz wird dann mit NaBr auf die Dichte 1,21 eingestellt und im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm bei 20°C zentrifugiert. Man gewinnt die Oberphase und reinigt die Lipoproteinfraktionen durch Gradientenzentrifugation. Dazu wird die isolierte, markierte Lipoproteinfraktion mit NaBr auf eine Dichte von 1,26 eingestellt. Je 4 ml dieser Lösung werden in Zentrifugenröhrchen (SW 40-Rotor) mit 4 ml einer Lösung der Dichte 1,21 sowie 4,5 ml einer Lösung von 1,063 überschichtet (Dichtelösungen aus PDB-Puffer und NaBr) und anschließend 24 h bei 38.000 Upm und 20°C im SW 10 40-Rotor zentrifugiert. Die zwischen der Dichte 1,063 und 1,21 liegende, das markierte HDL enthaltende Zwischenschicht wird gegen 3*100 Volumen PDB-Puffer bei 4°C dialysiert.
- 15 Das Retentat enthält radioaktiv markiertes ³H-CE-HDL, das auf ca. 5x10⁶ cpm pro ml eingestellt zum Test verwendet wird.

A4. CETP-SPA-Test

- 20 Zur Testung der CETP-Aktivität wird die Übertragung von ³H-Cholesterolestern von humanen HD-Lipoproteinen auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.

Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA®beads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.

25

- Im Testansatz werden 10 μ l HDL-³H-Cholesterolester (~ 50.000 cpm) mit 10 μ l Biotin-LDL (Fa. Amersham) in 50 mM Hepes / 0,15 M NaCl / 0,1 % Rinderserumalbumin / 0,05 % NaN₃ pH 7,4 mit 10 μ l CETP (1 mg/ml) und 3 μ l Lösung der zu prüfenden Substanz (in 10 % DMSO / 1 % RSA gelöst), für 18 h bei 37°C inkubiert. An-
- 30
- schließend werden 200 μ l der SPA-Streptavidin-Bead-Lösung (TRKQ 7005) zugesetzt,

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 65 -

1 h unter Schütteln weiter inkubiert und anschließend im Scintillationszähler gemessen. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit 10 µl Puffer, 10 µl CETP bei 4°C sowie 10 µl CETP bei 37°C.

- 5 Die in den Kontrollansätzen mit CETP bei 37°C übertragene Aktivität wird als 100 % Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist, wird als IC₅₀-Wert angegeben.

Die nachfolgende Tabelle gibt die Ergebnisse für die Beispiele:

10

Beispiel Nr.	IC ₅₀ (nM) SPA-Test
80	5
59	35
67	15
61	40
57	40
53	30
51	15

B1. Messung der Ex vivo Aktivitäten an transgenen hCETP – Mäusen

- 15 Zur Prüfung auf CETP-inhibitorische Aktivität werden die Substanzen transgenen hCETP-Mäusen aus eigener Zucht (Dinchuk et al. BBA (1995) 1295-301) oral mit der Schlundsonde verabreicht. Dazu werden männliche Tiere einen Tag vor Versuchsbeginn randomisiert Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n=3, zugeordnet. Vor der Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung ihrer basalen CETP-Aktivität im Serum Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen
- 20 (T1). Anschließend wird den Tieren die Testsubstanz mit der Schlundsonde verabreicht. Zu bestimmten Zeiten nach Applikation der Testsubstanz wird den Tieren ein zweites Mal Blut durch Punktion entnommen (T2), in der Regel 1, bzw. 3 und 6 h nach

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 66 -

Substanzapplikation, gegebenenfalls kann dies aber auch zu einem anderen Zeitpunkt erfolgen.

Um die Hemmaktivität einer Substanz bewerten zu können wird für jeden Zeitpunkt, also 1 bzw 3 oder 6 h, eine entsprechende Kontrollgruppe eingesetzt, deren Tiere nur das Formulierungsmittel ohne Substanz erhalten. Bei den Kontrolltieren erfolgen die zwei Blutentnahmen pro Tier wie bei den substanzbehandelten Tieren, um die Veränderung der CETP-Aktivität ohne Inhibitor über den entsprechenden Versuchszeitraum (1, 3 oder 6 h) bestimmen zu können.

10

Die Blutproben werden nach Abschluß der Gerinnung zentrifugiert und das Serum wird abpipettiert.

Zur Bestimmung der CETP-Aktivität wird der Cholesterylester-Transport über 4 h bestimmt. Dazu werden in den Testansatz in der Regel 2 µl Serum eingesetzt und der Test wird wie unter „CETP-Fluor.-Test“ beschrieben durchgeführt.

15

Die Differenzen im Cholesterylester-Transport ($\text{pM CE}^*/\text{h (T2)} - \text{pM CE}^*/\text{h (T1)}$) werden für jedes Tier gerechnet und in den Gruppen gemittelt. Eine Substanz, die zu einem der Zeitpunkte den Cholesterylester-Transport um >30 % herabsetzt wird als wirksam angesehen.

20

Beispiel Nr.	% Hemmung bei 30 mg/kg		
	1 h	3 h	6 h
63	74	55	40
61	71	49	35
53	69	51	44
51	72	64	60
65	69	46	28

B2. Messung der in vivo Wirksamkeit an Syrischen Goldhamstern

Bei Versuchen zur Bestimmung der oralen Wirkung auf Lipoproteine und Triglyceride wird syrischen Goldhamstern aus werkseigener Zucht Testsubstanz in DMSO gelöst und 0,5% Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht. Zur Bestimmung der CETP-Aktivität wird vor Versuchsbeginn durch retro-orbitale Punktion Blut entnommen (ca. 250 µl). Anschließend werden die Testsubstanzen peroral mittels einer Schlundsonde verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird den Tieren das Futter entzogen und zu verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Substanzapplikation - durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen.

Durch Inkubation von 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird der Gehalt an Cholesterin und Triglyceriden mit Hilfe modifizierter kommerziell erhältlicher enzymatischer Tests bestimmt (Ecolin 25 Cholesterin 1.14830.0001 Merck Diagnostica, Ecoline 25 Triglyceride 1.14856.0001 Merck Diagnostica). Serum wird in geeigneter Weise mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

10 µl Serum-Verdünnung werden mit 200 µl Ecoline 25 Reagenz in 96-Lochplatten versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 490 nm mit einem automatischen Plattenlesegerät bestimmt. Die in den Proben enthaltene Triglycerid- bzw. Cholesterinkonzentration wird mit Hilfe einer parallel gemessenen Standardkurve bestimmt.

Die Bestimmung des Gehaltes von HDL-Cholesterin wird nach Präzipitation der ApoB-haltigen Lipoproteine mittels eines Reagenziengemisch (Sigma 352-4 HDL Cholesterin Reagenz) nach Herstellerangaben durchgeführt.

Beispiel Nr.	% HDL-Anstieg nach 24 h (Dosis: 2x10 mg/kg)
80	17
71	14
53	19
51	17

B3. Messung der in vivo Wirksamkeit an transgenen hCETP-Mäusen

Bei Versuchen zur Bestimmung der oralen Wirkung auf Lipoproteine und Triglyceride wird transgenen Mäusen (Dinchuck, Hart, Gonzalez, Karmann, Schmidt, Wirak; BBA (1995), 1295, 301) Testsubstanz mit der Schlundsonde verabreicht. Vor Versuchsbeginn wird den Mäusen retroorbital Blut entnommen, um Cholesterin und Triglyceride im Serum zu bestimmen. Das Serum wird wie oben für Hamster beschrieben durch Inkubation bei 4°C über Nacht und anschließender Zentrifugation bei 6000 x g gewonnen. Nach einer Woche wird den Mäusen wieder Blut entnommen, um Lipoproteine und Triglyceride zu bestimmen. Die Veränderung der gemessenen Parameter werden als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ausgedrückt.

Beispiel Nr.	% HDL-Anstieg nach 4 d (Dosis: 4x10 mg/kg)
69	28
51	57

Verwendete Abkürzungen:

Cy = Cyclohexan
 EE = Essigester
 PE = Petrolether

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 69 -

	THF	=	Tetrahydrofuran
	DAST	=	Dimethylaminoschwefeltrifluorid
	PTS	=	para-Toluolsulfonsäure
	PDC	=	Pyridiniumdichromat
5	PE/EE	=	Petrolether / Essigsäureethylester
	Tol	=	Toluol

Die gemessenen LC-MS-Werte wurden nach folgenden Methoden bestimmt:

10 LC-MS Methode A

	LC-Parameter	Lösung A Acetonitril			
		Lösung B 0,3g 30%HCl/l Wasser			
		Säulen-Temperatur 50°C;			
		Säulen-Symmetrie C18 2,1 x 150 mm			
15	Gradient :	Zeit [min]	%A	%B	Fluß [ml/min]
		0	10	90	0,9
		3	90	10	1,2
		6	90	10	1,2

20 LC-MS Methode B

	LC-Parameter	Lösung A Acetonitril/0,1% Ameisensäure			
		Lösung. B Wasser/0,1% Ameisensäure			
		Säulen-Temperatur 40°C;			
		Säulen-Symmetrie C18 2,1 x 50 mm			
25	Gradient :	Zeit [min]	%A	%B	Fluß [ml/min]
		0	10	90	0,5
		4	90	10	0,5
		6	90	10	0,5
		6,1	10	90	1,0

30

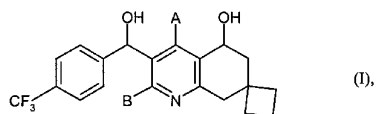
WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 70 -

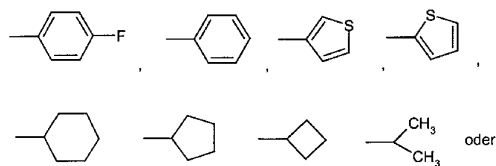
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)

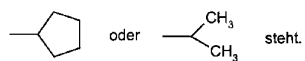


in welcher

A für einen Rest



B für einen Rest



und deren Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, in welcher A für para-Fluorphenyl steht.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, in welcher B für Isopropyl steht.
4. Verbindungen nach Anspruch 1 bis 3 in der anti-Isomeren-Form.

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 71 -

5. Verbindungen der Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten.
- 5 6. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert und inerte, nicht-toxische, pharmazeutisch geeignete Trägerstoffe, Lösemittel und/oder Hilfsstoffe.
7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. Arzneimitteln wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten.
- 10 8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 15 9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. Arzneimitteln wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Inhibierung des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) und zur Stimulierung des Reversen Cholesterintransportes.
- 20 10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. Arzneimitteln wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Senkung des LDL-Cholesterinspiegels im Blut bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels.
- 25 11. Verwendung nach den Ansprüchen 7 und 8 zur Behandlung und Prävention von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien, Arteriosklerose, Fettleibigkeit (Obesity), Schlaganfällen (Stroke) und der Alzheimer'schen Krankheit.
- 30 12. Verfahren zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I) bzw. Arzneimittel, wie

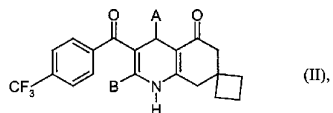
WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 72 -

in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, verabreicht und auf Lebewesen einwirken läßt.

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch
5 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

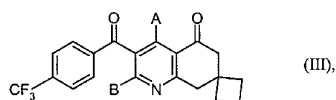


in welcher

10

A und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



15

in welcher

A und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

20

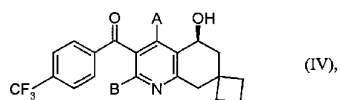
oxidiert,

diese in einem nächsten Schritt durch eine asymmetrische Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 73 -



in welcher

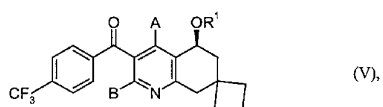
A und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

5

umsetzt,

diese dann

10 [A] durch die Einführung einer Hydroxyschutzgruppe in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

15

R^1 für eine Hydroxyschutzgruppe, vorzugsweise für einen Rest der Formel $-\text{SiR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ steht,

worin

20

R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten,

überführt,

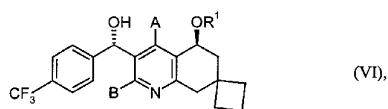
25

WO 03/028727

PCT/EP02/10444

- 74 -

aus diesem in einem Folgeschritt durch diastereoselektive Reduktion
die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



5

in welcher

R¹, A und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

herstellt

10

und anschließend die Hydroxyschutzgruppe nach üblichen Methoden
abspaltet,

oder

15

[B] die Verbindungen der Formel (IV) direkt reduziert.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/EP 02/10444
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4747 C07D221/20 C07D409/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 818 448 A (BAYER AG) 14 January 1998 (1998-01-14) cited in the application the whole document	1-13
A	WO 99 14174 A (ANTONS STEFAN ;BRANDES ARNDT (DE); NAAB PAUL (DE); BAYER AG (DE);) 25 March 1999 (1999-03-25) cited in the application page 118 -page 126; claim 1 page 68, line 8 - line 15	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 January 2003		04/02/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6618, Jeilstein 2 68 - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 540-5400, Tx 31 651 651 opt. 4 Fax (+31-70) 540-5016		Authorized officer F1nk, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest		
	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Information Application No

PCT/EP 02/10444

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0818448	A	14-01-1998	DE 19627419 A1 15-01-1998
			DE 19707199 A1 27-08-1998
			AU 728136 B2 04-01-2001
			AU 2845197 A 15-01-1998
			BG 63691 B1 30-09-2002
			BG 101747 A 30-04-1998
			BG 63692 B2 30-09-2002
			BG 63661 B2 30-08-2002
			BR 9703884 A 01-09-1998
			CA 2209640 A1 08-01-1998
			CN 1175574 A 11-03-1998
			CZ 9702143 A3 14-01-1998
			EE 9700145 A 16-02-1998
			EP 0818448 A1 14-01-1998
			HR 970330 A1 30-04-1998
			HU 9701169 A2 28-06-1999
			IL 121236 A 20-05-2001
			IL 139706 A 20-05-2001
			JP 10067746 A 10-03-1998
			NO 973145 A 09-01-1998
			NZ 328261 A 29-06-1999
			PL 320952 A1 19-01-1998
			SG 54517 A1 16-11-1998
			SK 92797 A3 14-01-1998
			TR 9700585 A2 21-01-1998
			US 6207671 B1 27-03-2001
			US 6069148 A 30-05-2000
			ZA 9706022 A 02-02-1998
WO 9914174	A	25-03-1999	DE 19832159 A1 25-03-1999
			AU 9744298 A 05-04-1999
			WO 9914174 A1 25-03-1999
			EP 1017659 A1 12-07-2000
			JP 2001516732 T 02-10-2001
			ZA 9808492 A 31-03-1999

Form PCT/IS210 (patent family cross) (July 1998)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationaler Aktenzeichen PCT/EP 02/10444
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/4747 C07D221/20 C07D409/04		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoffe (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchzugriffe) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden "teile"	Beitr. Anspruch Nr.
X	EP 0 818 448 A (BAYER AG) 14. Januar 1998 (1998-01-14) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-13
A	WO 99 14174 A (ANTONS STEFAN ;BRANDES ARNDT (DE); NAAB PAUL (DE); BAYER AG (DE);) 25. März 1999 (1999-03-25) in der Anmeldung erwähnt Seite 118 -Seite 126; Anspruch 1 Seite 68, Zeile 8 - Zeile 15	1-13
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *B* Solches Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *C* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, falls nicht die das Veröffentlichungsdatum davor sinden im Recherchenbericht genannter Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgestellt) *D* Vorabdrück, der sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Ausstellung, eine Ausstellung oder andere Medienformen bezieht *E* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *F* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegendes Prinzip oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *G* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindbarer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *H* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindbarer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *I* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
21. Januar 2003		04/02/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.O. Box 5516, Patentreise 2 NL - 2200 PH Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 21 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-2016		Befugnisvoller Beauftragter Fink, D

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT	
Internationale Antragsnummer PCT/EP 02/10444	
Feld I: Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)	
<p>Gemäß Artikel 17(2a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Ansprüche Nr. 7 und 9-12 auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Ansprüche Nr. 1-6 auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Ansprüche Nr. 1-6, weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.</p>	
Feld II: Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)	
<p>Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. 1-6.</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:</p> <p style="margin-top: 20px;">Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs: <input type="checkbox"/> Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt. <input type="checkbox"/> Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.</p>	

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT				Information: Merkmalen	
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören				PCT/EP 02/10444	
In Recherchenbericht angelegtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung		
EP 0818448 A	14-01-1998	DE 19627419 A1	15-01-1998		
		DE 19707199 A1	27-08-1998		
		AU 728136 B2	04-01-2001		
		AU 2845197 A	15-01-1998		
		BG 63691 B1	30-09-2002		
		BG 101747 A	30-04-1998		
		BG 63692 B2	30-09-2002		
		BG 63661 B2	30-08-2002		
		BR 9703884 A	01-09-1998		
		CA 2209640 A1	08-01-1998		
		CN 1175574 A	11-03-1998		
		CZ 9702143 A3	14-01-1998		
		EE 9700145 A	16-02-1998		
		EP 0818448 A1	14-01-1998		
		HR 970330 A1	30-04-1998		
		HU 9701169 A2	28-06-1999		
		IL 121236 A	20-05-2001		
		IL 139706 A	20-05-2001		
		JP 10067746 A	10-03-1998		
		NO 973145 A	09-01-1998		
		NZ 328261 A	29-06-1999		
		PL 320952 A1	19-01-1998		
		SG 54517 A1	16-11-1998		
		SK 92797 A3	14-01-1998		
		TR 9700585 A2	21-01-1998		
		US 6207671 B1	27-03-2001		
		US 6069148 A	30-05-2000		
		ZA 9706022 A	02-02-1998		
WO 9914174 A	25-03-1999	DE 19832159 A1	25-03-1999		
		AU 9744298 A	05-04-1999		
		WO 9914174 A1	25-03-1999		
		EP 1017659 A1	12-07-2000		
		JP 2001516732 T	02-10-2001		
		ZA 9808492 A	31-03-1999		

Formbase PCT/EP02/10444 (A) (Rev. 1) (X) (15/02)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 409/04	C 0 7 D 409/04	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(72)発明者 ハイケ・ギーレン

ドイツ連邦共和国デー - 5 1 3 7 9 レーフエルクーゼン、アム・ケットネルスブッシュ 3 番

(72)発明者 ジークフリート・ゴルトマン

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 3 2 7 ヴッパートール、アム・オステルホルツ 9 1 番

(72)発明者 イェルク・ケルデニツヒ

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 3 ヴッパートール、ダマシュケヴェーク 4 9 番

(72)発明者 ホルガー・パウルゼン

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 5 ヴッパートール、パールケシュトラッセ 5 番

(72)発明者 カルステン・シュメック

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 9 ヴッパートール、グラーフ - アドルフ - シュトラッセ 3 6 番

(72)発明者 シュテファン・ジーゲル

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 0 5 ヴッパートール、ノイエ・フリードリッヒシュトラッセ 5 9 番

(72)発明者 ヒルマール・ビショフ

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 3 ヴッパートール、アム・ローム 7 8 番

(72)発明者 マルティン・ラーベ

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 3 4 9 ヴッパートール、ナッハティガレンヴェーク 7 3 番

(72)発明者 デルフ・シュミット

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 3 ヴッパートール、アム・エックブッシュ 5 5 ベー番

(72)発明者 クリスティアネ・フェーステ

ノールウェー 0 2 7 0 オスロ、ムンケダムスヴェイエン 7 4 番

F ターム(参考) 4C031 DA10

4C063 AA01 BB02 CC92 DD14 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 GA03 GA07 GA16 MA01 MA04 NA14

ZA16 ZA36 ZA45 ZA70 ZC33

(54)【発明の名称】 3 - ヒドロキシ - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - メチル - 7 - スピロシクロブチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オール誘導体およびコレステロールエステル転送タンパク質 (C E T P) 阻害剤としてのその使用